

ARTICLE ORIGINAL

Perspectives Thérapeutiques des Malades COVID-19 *si vis pacem para bellum*

Tarak Dhaouadi¹,
Melika Ben Ahmed²,
Imen Sfar¹,
Yousr Gorgi¹

1 Laboratoire d'immunologie,
Hôpital Charles Nicolle, Tunis,
Tunisie

2 Laboratoire d'immunologie
clinique, Institut Pasteur de
Tunis, TTunis, Tunisie

Résumé

La pandémie de COVID-19 a montré que nous faisons tous partie d'un petit monde où la propagation des maladies contagieuses est inévitable. L'infection par le SARS-CoV-2 est à l'origine d'une détresse respiratoire grave causée par une tempête cytokinique et qui peut évoluer vers le décès. Bien que le SARS-CoV-2 semble moins létal que les SARS-CoV-1 et MERS-CoV, sa capacité de transmission est phénoménale. Ainsi, la pandémie de COVID-19 est devenue une urgence internationale majeure et beaucoup d'efforts sont faits afin de trouver des traitements et des vaccins efficaces. Cet article fournit une brève introduction des caractéristiques générales de la COVID-19, passe en revue la littérature sur la virologie du SARS-CoV-2 ainsi que la structure et la fonction de son récepteur, l'ACE2, et décrit la nature de la réponse immune vis-à-vis du SARS-CoV-2. De plus, cette revue discute les traitements de la COVID-19, incluant les agents antiviraux, la chloroquine et l'hydroxychloroquine, les anticorps anti-protéine Spike, la thérapie par plasma de convalescents et les potentielles stratégies permettant de juguler la tempête cytokinique.

Mots clés : COVID-19, SARS-CoV-2, Enzyme de conversion de l'angiotensine 2, tempête cytokinique, plasma convalescent, vaccin

Abstract

The COVID-19 pandemic has shown that we are all part of a small world where the spread of contagious diseases is unavoidable. SARS-CoV-2 infection mostly results in a severe respiratory disease caused by a cytokine storm which can lead to death. Although, SARS-CoV-2 seemed to be less lethal when compared to SARS-CoV-1 and MERS-CoV, its capacity of diffusion is outstanding. Hence, COVID-19 has become an emergency of major international concern, a lot of effort is made to find effective treatments and vaccines. This article provides a brief introduction of COVID-19 general features, reviews the literature on available information about the virology of SARS-CoV-2 and the structure and function of its receptor, the ACE2, and debates on the pattern of the immune response to SARS-CoV-2. In addition, this review discusses COVID-19 treatments including antiviral agents, chloroquine and hydroxychloroquine, anti-Spike-protein antibodies, convalescent plasma therapy, and the potential strategies to fight and overcome the cytokine storm.

Key Words: COVID-19, SARS-CoV-2, Angiotensin-converting enzyme 2, Cytokine storm, convalescent plasma, vaccine

Introduction

Le SARS-CoV-2, responsable de l'épidémie COVID-19, est un nouveau membre de la famille des coronaviridae [1]. La majorité des malades (~80%) présentent des formes légères à modérées avec un bon pronostic, néanmoins ce virus est à l'origine de détresses respiratoires sévères et de décès [1].

Sur le plan épidémiologique, la période d'incubation a été estimée à 5,2 [4,1-7] jours [1]. En l'absence de mesure de protection et de distanciation sociale l'indice de contagion R0 du SARS-CoV-2 a été estimé au début à 6,47 mais pourrait diminuer grâce aux mesures de confinement à entre 2,24 et 3,58 [1] ce qui reste largement supérieur au R0 de la grippe saisonnière estimé à 1,3.

1. Aspects virologiques

Les coronavirus (CoVs) sont des virus à ARN simple brin de polarité positive appartenant à la famille des coronaviridae [2]. Le comité international de la taxonomie des virus classe les coronavirus en 4 catégories : α , β , γ et δ . Le SARS-CoV-2 est distinct du SARS-CoV avec lequel il partage ~79% d'homologie et du MERS-CoV avec lequel il présente ~50% d'identité [1]. Il est à noter que le SARS-CoV-2 présente une très grande simi-

larité génétique de l'ordre de 96,3% avec le coronavirus RaTG13 des chauves-souris [1]. Sept CovS appartenant aux catégories α et β sont susceptibles d'envahir les cellules humaines, (Tableau 1) (Figure 1) [2, 3].

Selon leurs pathogénicités respectives ces CoVs sont subdivisés en 2 classes : 1) les CoVs peu-pathogènes incluant les HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 et HCoV-HKU et 2) les CoVs hautement-pathogènes : SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2 [2]. Les CoVs peu pathogènes sont responsables d'infections respiratoires hautes bénignes saisonnières, principalement des rhinopharyngites [2]. En revanche, les CoVs hautement pathogènes sont à l'origine d'infections respiratoires basses causant des pneumonies sévères et parfois engendrant des lésions pulmonaires fatales avec une détresse respiratoire aigüe grave [2].

En microscopie électronique, les particules virales présentent une forme cristalline rugueuse sphérique ou à facettes multiples [2]. La surface des virus présente d'importantes projections en forme de bâtons composées de sa protéine de pointe, la protéine S (Spike). A l'intérieur de la particule virale, le génome est entouré d'une nucléocapside [4] (Figure 2).

Tableau 1 : Les CoVs pathogènes pour l'homme [2]

Catégorie	α	β
Virus	HCoV-229E	HCoV-HKU1
	HCoV-NL63	SARS-CoV
		MERS-CoV
		HCoV-OC43
		SARS-CoV-2

Figure 1 : Famille des Coronaviridae. En bleu les CoVs susceptibles d'infecter des cellules humaines [3]

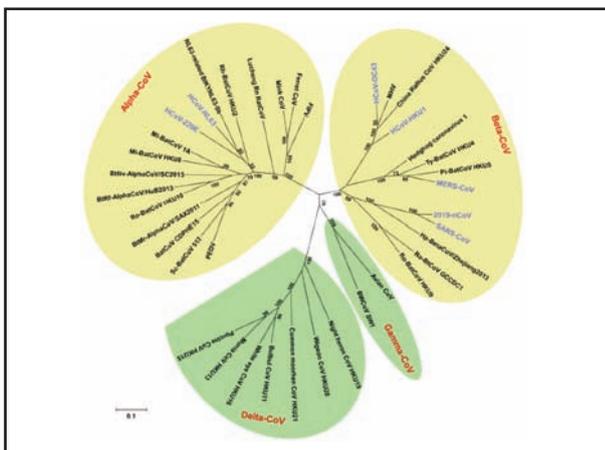
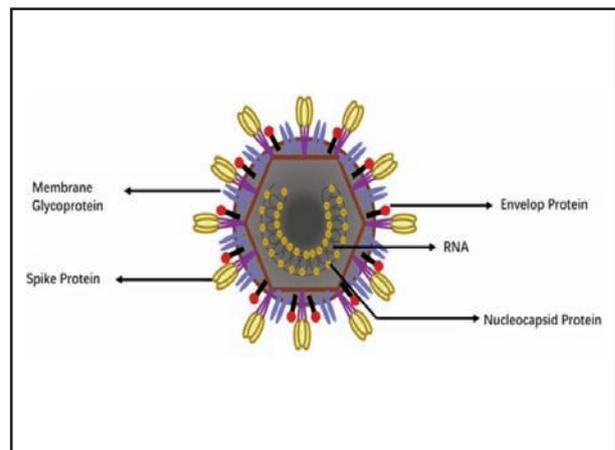
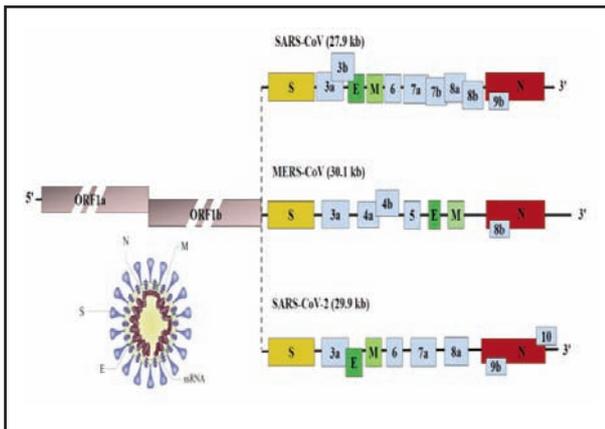


Figure 2 : Structure des coronavirus [4]



Le génome viral est composé approximativement de 26000 à 32000 bases [2, 3]. Celui du SARS-CoV (2003) renferme 27,9 kb, celui du MERS-CoV est constitué de 30,1 kb alors que l'ARN du SARS-CoV-2 a une longueur de 29,9 kb. Ainsi, les CoVs sont les plus grands virus à ARN connus. Le brin positif de l'ARN viral est composé d'une coiffe à l'extrémité 5' et de multiples queues polyA à l'extrémité 3' [2]. Ce brin de polarité positive sert d'ARN messager (ARNm), permettant la traduction du complex réplécase/transcriptase et des protéines structurales virales. Les gènes codant pour la réplécase et la transcriptase représentent environ 2/3 de la séquence d'ARN à l'extrémité 5' et sont composés de deux cadres de lecture ouverts (ORF) qui se chevauchent : ORF1a et ORF1b (Figure 3). Ces ORFs codent pour 16 protéines non structurales. Le tiers restant de la séquence de l'ARN code pour quatre protéines structurales virales classiques, à savoir la protéine S, la protéine d'enveloppe (E), la protéine de membrane (M) et la protéine de nucléocapside (N) (Figure 3). Par ailleurs, d'autres gènes codant pour certaines protéines acces-

Figure 3 : Structure génomique des CoVs hautement pathogènes pour l'homme [3]



2.ACE2, récepteur cellulaire du SARS-CoV-2

Le système rénine-angiotensine joue un rôle important dans la régulation de la pression artérielle et l'équilibre hydroélectrolytique [7]. L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) est un puissant inhibiteur de ce système. L'ACE2 catabolise l'angiotensine 2 (vasoconstriction, inflammation, fibrose) en angiotensine 1-7 qui est dotée d'effets vasodilatateur, antiprolifératif et proapoptotique [8] (Figure 5). De plus, l'ACE2 régule l'absorption des acides aminés (AA) au niveau des reins et des intestins et contrôle leur transport [8].

soires virales sont entremêlés dans les régions codantes des protéines structurales virales. Les sites de codage et le nombre de ces gènes protéiques accessoires sont une base importante pour la classification des CoVs [2]. Les coronavirus entrent dans les cellules hôtes en utilisant la protéine S qui forme des homotrimères [5]. La protéine S est formée de 2 sous-unités, la S1 responsable de la liaison au récepteur de la cellule hôte et S2 permettant la fusion avec les membranes phospholipidiques [5]. Une fois pénétré à l'intérieur de la cellule, l'ARN est libéré ce qui permet sa répléaction ainsi que la synthèse des protéines virales [6]. Les protéines E sont insérées à la membrane du réticulum endoplasmique (RE) et du Golgi. La nucléocapside est formée par l'association de l'ARN néoformé avec la protéine N. Ensuite, les particules virales germent au niveau du compartiment intermédiaire RE-Golgi. Finalement, les vésicules contenant les particules virales matures fusionnent avec la membrane cytoplasmique et les virions quittent la cellule pour aller infecter d'autres cellules (Figure 4) [6].

Figure 4 : Cycle de vie des coronavirus [6]

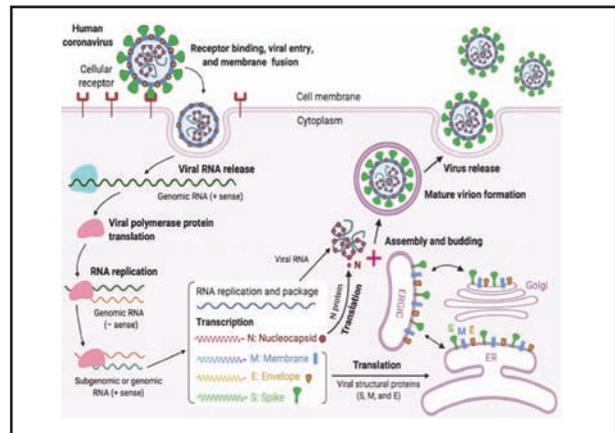
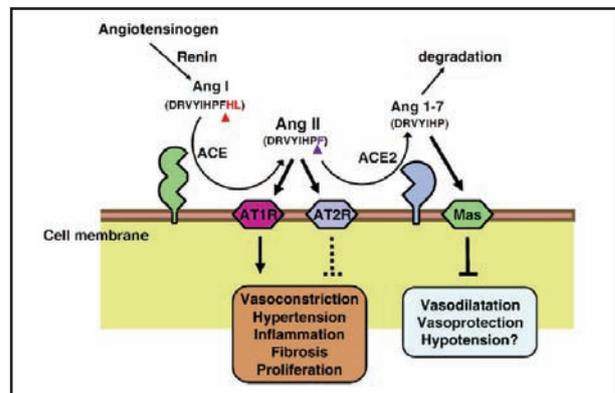
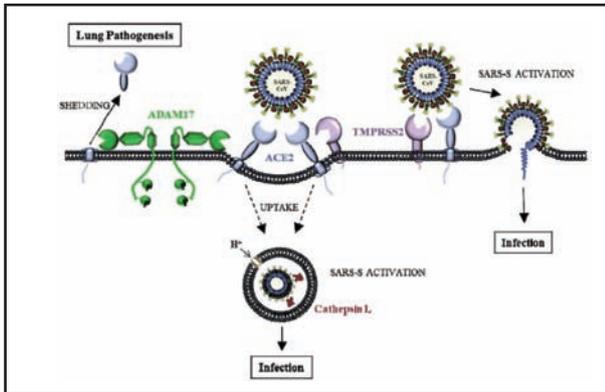


Figure 5 : Rôle de l'ACE2 dans le système rénine angiotensine [8]



L'ACE2 a été identifiée comme récepteur du SARS-CoV responsable de l'épidémie de 2003 [8]. Le SARS-CoV, se lie à l'ACE2 et entre dans la cellule via un mode clathrine-dépendant. L'entrée du SARS-CoV à l'intérieur des cellules peut se faire de 2 manières selon la disponibilité ou non des protéases membranaires indispensables à l'activation des protéines S (Figure 6) [9].

Figure 6 : Rôles des protéases cellulaires dans l'entrée du SARS-CoV [9]



La 1ère voie est suivie lorsque les protéases activatrices de la protéine S ne sont pas exprimées à la surface cellulaire. A la suite de la liaison à l'ACE2, les virions sont endocytés et la protéine S est clivée par une cystéine-protéase pH-dépendante, la cathepsine L [9].

La 2nde voie est suivie si la protéase TMPRSS2 est coexprimée avec l'ACE2 à la surface des cellules cibles. La liaison à l'ACE2 concomitante à l'apprêtement de la protéine S par la TMPRSS2 permet une fusion avec la membrane ou encore la formation de vésicules cellulaires avant de les transporter vers les endosomes de la cellule hôte [9]. L'invasion virale est augmentée suite à l'activation de l'ADAM17 par la protéine S. Ensuite l'ADAM17 clive l'ACE2 ce qui entraîne la perte de l'expression de ce récepteur [9]. Ainsi, et vu le rôle protecteur de l'ACE2, son « shedding » exagéré par l'ADAM17 est à l'origine des lésions pulmonaires [9].

Le SARS-CoV-2, à l'instar du SARS-CoV, lie la protéine S à un récepteur cellulaire afin d'infecter les cellules humaines [10]. La modélisation informatique ainsi que la reproduction de l'infection in vitro sur des cellules HeLa exprimant l'ACE2 et sur des cellules de chauves-souris, de civettes, de cochons et de souris avaient permis d'identifier l'ACE2 comme récepteur du SARS-CoV-2 [10]. Les expériences par Cryo-EM ont montré que l'affinité du SARS-CoV-2 avec l'ACE2 est 10 fois supérieure à celle du SARS-CoV [4]. Ainsi, les organes ayant une forte expression de l'ACE2 constituent des cibles préférentielles du SARS-CoV-2 [7]. Il est connu que le cœur, les reins et les testicules ont une expression

élevée d'ACE2. Néanmoins, ce récepteur est également largement exprimé au niveau des poumons, du foie, du cerveau et de la muqueuse intestinale [7]. Au niveau des poumons, 0,64% des cellules expriment l'ACE2 dont 83% sont des pneumocytes de type 2 [7]. Les autres types cellulaires exprimant de faibles taux d'ACE2 sont les pneumocytes de type 1, les cellules épithéliales bronchiques, les fibroblastes, les cellules endothéliales et les macrophages [7]. Il est à rappeler que les pneumocytes de type 2 sont de grandes cellules granulaires productrices du surfactant permettant d'abaisser la tension de surface au niveau des alvéoles. Ces cellules sont capables de s'autorenouveler et de se transdifférencier en pneumocytes de type 1, cellules assurant les échanges gazeux. Ainsi, les pneumocytes de type 2 constituent une cible préférentielle, quoique non exclusive, du SARS-CoV-2. Ceci explique la prédominance de la pneumonie dans la symptomatologie de la maladie COVID-19 [7].

Les études récentes ont montré que le SARS-CoV-2 tout comme le SARS-CoV peut suivre 2 voies d'entrée cellulaire dépendante et indépendante de la protéase TMPRSS2. En effet, le blocage de la TMPRSS2 par le camostat mesylate, traitement utilisé au Japon pour la pancréatite, réduisait partiellement l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules Caco-2 [11]. Le blocage complet de l'entrée au niveau des cellules Caco-2 du SARS-CoV-2 a été obtenu par l'adjonction au camostat mesylate de l'E-64D, un inhibiteur des cathepsines B et L [11]. En utilisant des cellules pulmonaires humaines, le camostat mesylate a permis d'inhiber l'entrée du SARS-CoV-2 [11]. Ainsi, ce traitement est susceptible de bloquer l'infection pulmonaire in vivo [11]. Par ailleurs, la TMPRSS2 est susceptible de réguler l'assemblage des virions au niveau du Golgi et son relargage [12]. La bromhexine est un mucolytique antitussif mis sur le marché en 1963 sous le nom commercial de Bisolvon® [12]. La bromhexine a été identifiée comme inhibiteur puissant et sélectif de la TMPRSS2 avec une IC50 de 0,75 µM [12]. De plus les données pharmacocinétiques suggèrent que la concentration bronchopulmonaire en bromhexine est 4 à 6 fois supérieure à la concentration plasmatique [12]. Ainsi, cette molécule fait déjà partie de l'arsenal thérapeutique de la COVID-19 et est intégrée dans un essai clinique en cours chez les suspects et ceux porteurs de COVID-19 modérée (NCT04273763) [12]. Par ailleurs, si l'ACE2 constitue le récepteur d'entrée du SARS-CoV-2, la détresse respiratoire est susceptible d'être améliorée par l'administration d'ACE2 recombinante, rACE2 [8]. En effet, chez les souris infectées par le SARS-CoV la diminution de l'expression d'ACE2 pulmonaire était à l'origine d'insuffisance respiratoire [7]. Ces données suggèrent que la rACE2 pourrait constituer une alternative pertinente dans la prise en

charge des SDRA au cours de la COVID-19 [7]. Ceci passerait par le contournement de la déprivation systémique en ACE2 causée par le SARS-CoV-2. Récemment, il a été observé que la forme recombinante humaine soluble de ce récepteur, hrsACE2, prévenait l'infection par le SARS-CoV-2 des cellules humaines d'organoïdes vasculaires et rénaux [13].

3. Pathogénicité des CoVs et tempête cytokinique

3.1. Pattern de la réponse immune au cours des infections à CoVs

A l'instar des autres infections virales aiguës, le profil des anticorps anti-SARS-CoV-2 est constitué d'IgM puis d'IgG [14]. La sérologie peut se positiver à partir des 3ème/4ème jours après le début de la symptomatologie pour atteindre un maximum de sensibilité au cours de la 2ème et la 3ème semaine [15-19]. Les IgM persistent pendant 4 à 6 semaines, alors que les IgG persistent plus longtemps ce qui indique un possible rôle protecteur [14-19]. Ces IgG sont essentiellement dirigées contre les protéines S et N [14].

Par ailleurs, et comme pour l'infection à SARS-CoV, au cours de celle à SARS-CoV-2 il y a une lymphopénie sévère qui touche les lymphocytes T (LT) CD4 et les CD8 alors que paradoxalement ces LT présentent un pattern d'activation excessive comme le dénotent les fortes proportions d'expression du HLA de classe II pour les CD4 et du CD38 pour les CD8 [14].

3.2. Mécanismes d'échappement à la réponse immune

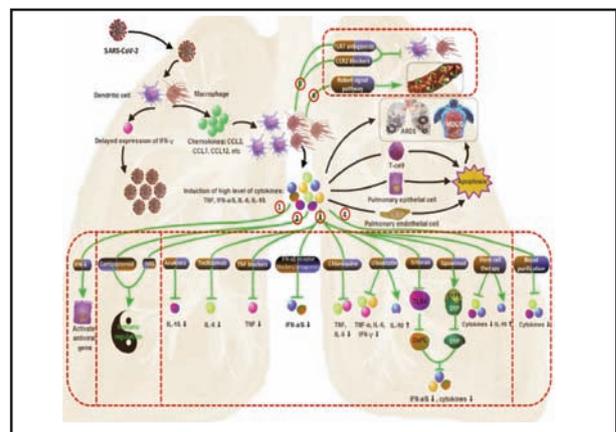
Dans des études antérieures, il a été démontré que les SARS-CoV et MERS-CoV utilisent diverses stratégies pour échapper à la réponse immune. En effet, ces 2 virus sont capables d'induire la formation des vésicules à double membrane dépourvues de PRRs (Pattern Recognition Receptors, récepteurs des Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs) et se répliquer à l'intérieur pour éviter la détection de leur ARN [14]. De plus, il a été également démontré que les SARS-CoV et MERS-CoV inhibent la synthèse des IFN de type 1 [14]. Par ailleurs, une baisse de la présentation antigénique a été mise en évidence au cours de l'infection par le MERS-CoV [14]. Ces mécanismes de résistances pourraient être également utilisés par le SARS-CoV-2 [14].

3.3. La tempête cytokinique au cours des infections à CoVs

Dans une étude publiée dans Lancet [20], il a été révélé que la principale cause de décès au cours de la COVID-19 est l'insuffisance respiratoire. En effet, parmi les 41 malades hospitalisés au début de l'épidémie, 6 ont décédé d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [20]. Le SDRA constitue un événement immunopathologique commun entre les infections aux SARS-CoV,

MERS-CoV et SARS-CoV-2 [14]. Un des principaux mécanismes du SDRA viral est la tempête cytokinique, une réponse inflammatoire systémique incontrôlée résultant de la libération de grandes quantités de cytokines proinflammatoires (IFN- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β , etc.) et de chimiokines (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, etc.) par les cellules effectrices du système immunitaire [11]. Cette tempête cytokinique est à l'origine, en plus du SDRA, d'une défaillance multi-viscérale systémique évoluant dans les cas sévères vers le décès (Figure 7) [14]. Ainsi, et à cause du blocage des IFN de type 1, susceptibles d'enrayer l'infection virale très tôt, il y a un afflux de monocytes/macrophages inflammatoires pathogènes [21]. Ces macrophages M1 inflammatoires produisent des quantités faramineuses de cytokines proinflammatoires, de chimiokines et des radicaux oxygénés et nitriques engendrant une destruction tissulaire [21]. Paradoxalement, ces macrophages M1 induisent l'apoptose des LT ce qui est à l'origine d'une lymphopénie et d'un retard dans la clairance virale [21]. De plus les macrophages M1 induisent l'apoptose des pneumocytes alvéolaires et des cellules endothéliales via la surexpression de Fas-Ligand et du TRAIL-death receptor 5 [21]. Cette apoptose des pneumocytes et des cellules endothéliales détruit la barrière microvasculaire alvéolaire et sera à l'origine d'une extravasation de liquide plasmatique

Figure 7 : Tempête cytokinique et traitements potentiels [21]



noyant les alvéoles et responsable d'hypoxémie [21]. Afin de prévenir la tempête cytokinique destructrice certains auteurs préconisent de booster les mécanismes de l'immunité innée permettant de contourner le blocage des IFN de type 1. En effet, il a été suggéré que l'immunomodulation via l'activation du TLR-5 pourrait constituer une approche thérapeutique pertinente [22]. Le TLR-5 est un récepteur extracellulaire de la flagelline

des bactéries Gram+ et Gram-. La flagelline pourrait ainsi jouer le rôle de ‘cheval de Troie’ en suscitant un signal de danger et en activant les mécanismes de l’immunité innée IFN-indépendantes et IFN-dépendantes [22].

4. Les traitements réduisant la charge virale

4.1. Les agents antiviraux

Plusieurs agents antiviraux disponibles et précédemment utilisés pour diverses infections virales sont en cours d’évaluation pour le traitement des malades atteints de COVID-19 [1]:

a- Le Lopinavir

Le Lopinavir (LPV), utilisé comme anti-VIH, inhibe l’activité de la protéase des coronavirus in vitro et dans les études animales [1]. Une étude rétrospective sur 1052 malades atteints du SARS-CoV avait montré que l’association LPV/ritonavir utilisée comme traitement initial réduisait significativement le risque de décès (2,3% vs. 11%) [23]. Ainsi, vu que le LPV constitue un traitement approuvé pour les SARS-CoV et MERS-CoV, ce médicament pourrait être potentiellement indiqué dans la COVID-19 [24].

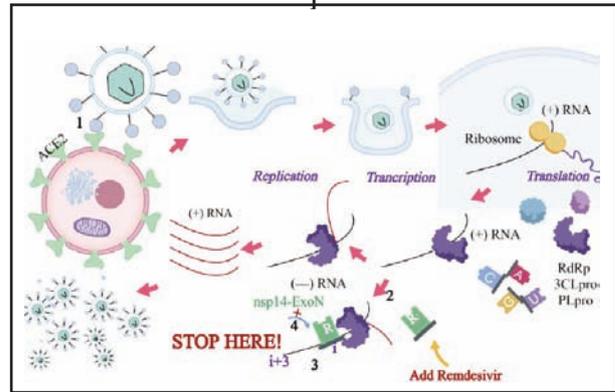
b-La Ribavirine

La Ribavirine (RBV) est un analogue de la guanosine inhibiteur de l’IMPDH qui est utilisé dans le traitement de diverses infections virales incluant l’hépatite C, l’infection au virus syncytial respiratoire et certaines fièvres hémorragiques virales. De plus, l’analyse de la séquence de l’ARN polymérase ARN-dépendante (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp) du SARS-CoV-2 ainsi que son ‘modeling’ et ‘docking’ ont montré qu’elle constitue une cible préférentielle de la RBV [25].

c-Le Remdesivir

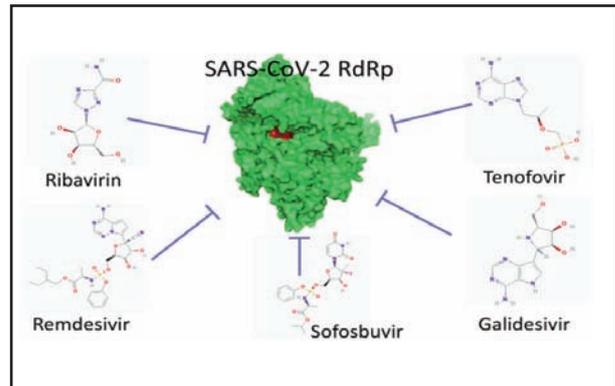
Le Remdesivir (RDV) est agent antiviral produit pour traiter l’infection au virus Ebola. Le RDV est doté d’une activité antivirale à large spectre incluant divers virus à ARN. Dans le modèle murin de SARS-CoV, l’administration prophylactique et/ou thérapeutique de RDV améliorait l’atteinte pulmonaire et diminuait significativement la charge virale [26]. De plus, l’administration prophylactique de RDV 24h avant l’inoculation du MERS-CoV prévenait la maladie et bloquait la réplication virale chez le macaque [27]. In vitro, la forme triphosphate du RDV est incorporée en position i ce qui retarde l’élongation de l’ARN expliquant ainsi sa forte activité anti-ARN (Figure 8) [28]. Le RDV a été utilisé pour le traitement du 1er cas d’infection à SARS-CoV-2 aux USA avec une amélioration clinique au bout d’un jour de traitement [29]. Depuis, quelques essais cliniques utilisant le RDV ont vu le jour et leurs résultats paraîtront en Avril/Mai 2020 [1].

Figure 8 : Activité anti-SARS-CoV-2 du Remdesivir



Par ailleurs, l’étude d’autres molécules antivirales par ‘docking’ moléculaire a prédit une activité anti-RdRP du SARS-CoV-2 pour les agents Sofosbuvir, Galidesivir, et Tenofovir (Figure 9) [30].

Figure 9 : Activité de certains agents antiviraux contre la RdRp du SARS-CoV-2 [30]



4.2. La Chloroquine et l’hydroxychloroquine

La chloroquine, agent antimalarique, bloque les infections virales en augmentant le pH endosomal et en interférant avec la glycosylation des récepteurs cellulaires du SARS-CoV [31]. Les premiers résultats obtenus chez 100 malades atteints de COVID-19 ont montré une apparente efficacité en termes d’amélioration de la pneumonie, de diminution de la durée des symptômes et d’accélération de la clairance virale [32]. Ainsi, la chloroquine a été incluse dans les recommandations pour la prévention et le traitement de la pneumonie de COVID-19 [32, 33]. Depuis, plusieurs essais cliniques reposant sur l’administration prophylactique et/ou thérapeutique ont vu le jour.

4.3. Anticorps anti-protéine S

Considérant l’identité élevée entre les domaines d’interaction avec le récepteur des SARS-CoV et SARS-CoV-

2 des études de la réactivité croisée des protéines S ont été menées (Figure 10), cette protéine S étant majoritairement à l'origine de la synthèse d'anticorps (Ac) neutralisants. L'anticorps monoclonal humain CR3022 spécifique du SARS-CoV se lie avec une forte affinité avec le domaine de liaison au récepteur de la protéine S du SARS-CoV-2 [34]. En revanche, les autres anticorps anti-SARS-CoV tels que 230, m396 et 80R ne se lient pas au SARS-CoV-2 [35].

Figure 10 : comparaison entre les protéines S entre les SARS-CoV et SARS-COV-2 [4]]]
RBD: Receptor Binding Domain, RBM: Receptor Binding Motif

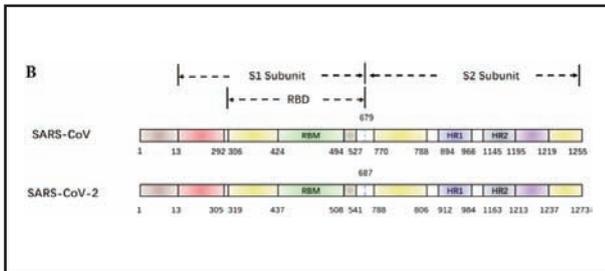
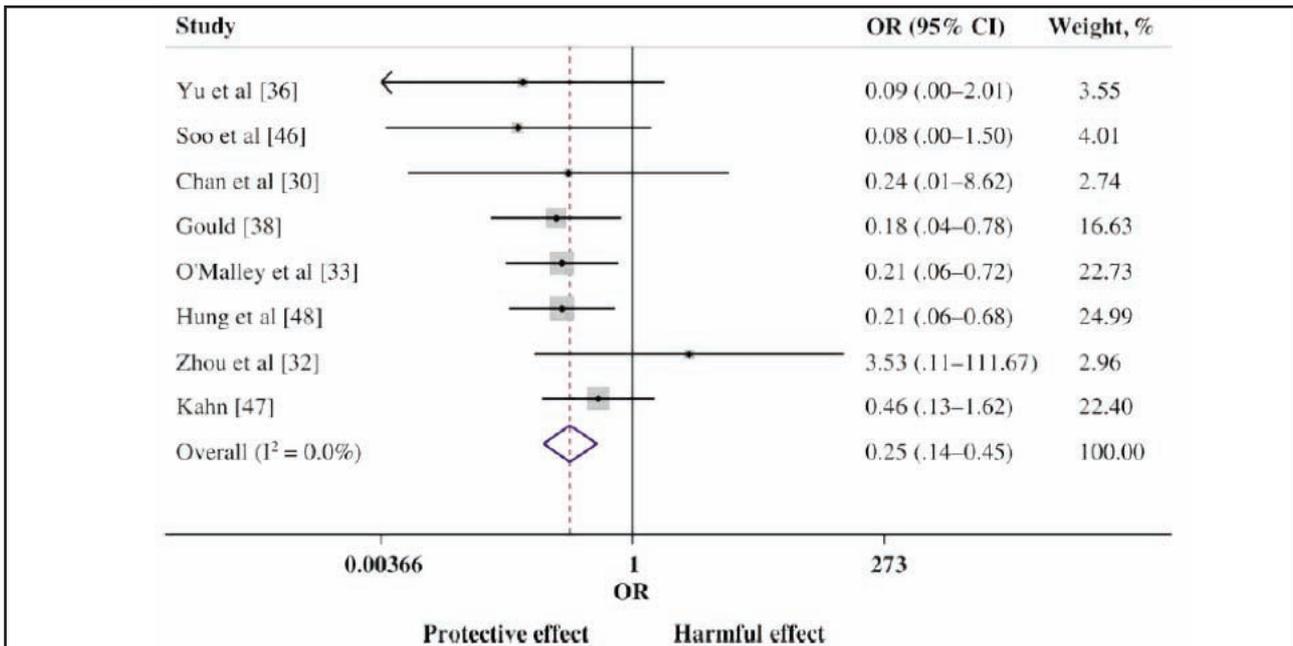


Figure 11 : Effet protecteur de l'utilisation de plasma de convalescents au cours de l'épidémie du SARS-CoV de 2003 [36]



• Risque de potentialisation de l'infection virale par des Ac non-neutralisants, appelée également Antibody-Dependent Enhancement (ADE). En effet, certains Ac transférés passivement facilitaient la pénétration du MERS-CoV dans les cellules hôtes [39]. Ainsi, il est recommandé d'utiliser des plasmas contenant des titres élevés d'Ac neutralisants afin de réduire le risque d'ADE.

5. Transfusion de plasma de convalescents COVID-19
5.1. Plasmathérapie au cours d'autres infections virales respiratoires

Le plasma de convalescents a déjà été utilisé avec succès pour SARS-CoV de 2003 avec une diminution significative de la mortalité de 4 fois, OR [IC à 95%] = 0,25 [0,14-0,45] (Figure 11) [36].

De même, l'utilisation de plasma de convalescents de la grippe H1N1 avait permis une diminution significative de la mortalité de l'ordre de 5 fois, OR [IC à 95%] = 0,2 [0,06-0,69] [37]. De plus, cette plasmathérapie avait permis de diminuer la charge virale dans le tractus respiratoire ainsi que les cytokines proinflammatoires, IL-6 et TNF [37].

5.2. Risques liés à la transfusion de plasma de convalescents

Les risques liés à la l'administration passive de plasma de convalescents appartiennent à 3 catégories [38]:

- Risque infectieux
- Risque de lésions pulmonaires aiguës liées à la transfusion (Transfusion-Related Acute Lung Injury, TRALI) particulièrement préjudiciable chez des malades souffrant de pneumonies [38].

5.3. Résultats des études publiées utilisant le plasma de convalescents au cours de la COVID-19

• Etude Coréenne de 2 cas [40]
 Dans une étude Coréenne de type case report, l'administration de 500 ml plasma de convalescents à 2 malades (1er à J22 et 2ème à J7 du début des symptômes) en détresse respiratoire et hospitalisés en réanimation avait permis une amélioration clinique avec une diminution significative de la charge virale [40].

L'obtention de plasma de convalescent a été réalisée par aphérèse via le système Spectra Optia apheresis system (USA). La quantification des Ac neutralisants a été réalisée par ELISA (Novel Coronavirus COVID-19 IgG Kit, Epitope Diagnosis, USA) avec une densité optique (DO) de 0,586 et 0,532, respectivement (DO seuil = 0,22).

- Etude Chinoise (Wuhan) de 10 cas [41]

Dans une étude Chinoise incluant 10 malades atteints de COVID-19 sévères, l'administration de 200 ml de plasma de convalescent avait permis une amélioration clinique et radiologique de tous les malades [41]. La virémie s'est négativée chez les 7 malades dont la PCR-SARS-CoV-2 sanguine était positive.

Le plasma a été obtenu à partir de 10 convalescents 4 jours après la décharge virale confirmée par 2 RT-PCR négatives à 24h d'intervalle. L'aphérèse a été réalisée par le système Baxter CS 300 cell separator. Titre utilisé $\geq 1/640$ par ELISA sandwich (Kit non précisé).

- Etude Chinoise de 5 cas [42]

Dans une autre étude chinoise incluant 5 malades atteints de COVID-19 intubés/ventilés l'administration de 400 ml de plasma de convalescents a permis une

amélioration clinique avec extubation chez 3 malades et la stabilisation des 2 autres [42].

Le plasma a été obtenu par aphérèse (système non précisé) et administré le jour même aux malades. Titre utilisé $\geq 1/1000$ par ELISA (Sangon Biotech).

- Etude Chinoise de 6 cas [43]

Dans cette étude réalisée chez 6 malades Chinois atteints de COVID-19 sévère, l'administration d'au moins un cycle de 200 ml de plasma de convalescents a permis une atténuation de la symptomatologie respiratoire, une amélioration radiologique et l'élimination du SARS-CoV-2 du tractus respiratoire [43].

Le plasma a été obtenu à partir de convalescents au moins 3 jours après la guérison confirmée par 2 RT-PCR négatives. Le titre (non précisé) des Ac neutralisant a été déterminé par chimiluminescence (Shenzhen YHLO Biotech).

5.4. Nouveautés en matière de plasmathérapie pour la COVID-19

Actuellement, plusieurs essais cliniques reposant sur la plasmathérapie ont été lancés en Mars 2020 (Tableau 2). Le 26 Mars 2020, la Food & Drug Administration

Tableau 2 : Quelques essais cliniques de plasmathérapie anti-SARS-CoV-2 [1]

Essai clinique	Groupe 1	Groupe 2	Indicateur
ChiCTR2000030039	N=30, PT* 200-500ml	N=30, TC†	Charge virale
ChiCTR2000029757	N=100, TC + PT	N=100, TC	Nombre de jours pour l'amélioration
ChiCTR2000029850	N=10, TC + PT	N=10, TC	Mortalité
ChiCTR2000030010	N=50, PT	N=50, TC	Amélioration clinique
ChiCTR2000030046	N=10, PT	N=10, TC	Amélioration clinico-biologique et radiologique
ChiCTR2000030179	N=50, TC + PT	N=50 TC	Guérison et mortalité
ChiCTR2000030381	N=20, TC + PT	N=20 TC	Amélioration clinique
ChiCTR2000030627	N=15, TC + PT	N=15 TC	Fièvre, détection de l'ARN viral
ChiCTR2000030702	N=25, TC + PT	N=25, TC	Délai de la guérison
NCT04292340	PT	—	Clairance virale

*PT : plasmathérapie, †TC : traitement conventionnel

(USA) avait approuvée l'utilisation de plasma de convalescents pour traiter les COVID-19 sévères. Néanmoins, certains auteurs recommandent l'utilisation précoce (au plus tard 5 jours après le début de la symptomatologie) chez les malades à risque de développer une forme sévère (âge > 70 ans, comorbidité, etc.) [44].

L'utilisation de plasma de convalescents COVID-19 pourrait également être indiquée d'une manière prophylactique pour le personnel soignant exposé au SARS-CoV-2 [37]. En effet, ceci permettrait d'éviter leur quarantaine et le crash du système de santé [37].

5.5. Conditions requises pour l'administration de plasma de convalescents COVID-19

Afin de généraliser l'utilisation de plasma de convalescents COVID-19 pour prévenir et traiter la maladie il faut certaines conditions [37] :

- Disponibilité d'une population de convalescents
- Circuit de don de sang

- Disponibilité de kits d'inactivation du SARS-CoV-2
 - Disponibilité de tests permettant de détecter le SARS-CoV-2 dans le sérum
 - Disponibilité de tests sérologiques permettant de mesurer le titre des Ac neutralisants
 - Fixer un seuil pour le titre minimal d'Ac neutralisant ($\geq 1/40$, ou $1/640$ ou $1/1000$?)
 - Présence de protocoles précis pour la prophylaxie et le traitement des malades
 - Acceptation des convalescents et du comité d'éthique
- Les plasmas de convalescents COVID-19 doivent être recueillis 2 semaines après la guérison afin d'obtenir des titres élevés d'Ac neutralisants [1]. Il est également recommandé d'inactiver le SARS-CoV-2 dans les poches de transfusion [40]. A cet effet plusieurs procédés ont déjà été utilisés pour inactiver les SARS-CoV et MERS-CoV (Tableau 3)

Tableau 3 : Divers procédés d'inactivation des coronavirus [45]

Méthodes	Système commercial	Mécanisme d'action
Chaleur (56 à 65°C)	N/A	Dénaturation des protéines
Traitement S/D	Octaplas (Octapharma)	Destruction de la membrane lipidique
Amotosalen + UV-A	INTERCEPT (Cerus)	S'intercale à l'intérieur de l'ARN et induit une liaison croisée sous les UV-A
Ribovlavine + UV-B	MIRASOL PRT (Terumo)	Transfert d'électron à l'ARN sous UV-B
Rayons UV-C	Theraflex (Macopharma)	Formation de dimères nucléotidique
Bleu de méthylène	Theraflex MB (Macopharma)	S'intercale à l'intérieur de l'ARN et induit la formation d'un singlet oxygène

6. Traitements de la tempête cytokinique

Les enseignements tirés des traitements des SARS-CoV et MERS-CoV indiquent que la réduction précoce de la charge virale et le contrôle des réponses inflammatoires sont susceptibles d'améliorer le pronostic des malades [1].

6.1.L'IFN-λ

L'IFN-λ, IFN de type 3, active les cellules épithéliales et réduit l'activité proinflammatoire des macrophages M1 et le recrutement des PNN [21]. L'activation des cellules épithéliales permet une baisse de la charge virale et une amélioration clinique des malades [21]. Néanmoins son administration doit être très précoce, car tardivement ce traitement n'apporterait aucun bénéfice [21]

6.2.Les corticoïdes

Durant l'épidémie du SARS-CoV de 2003, les corticoïdes constituaient le principal moyen d'immunomodulation [21]. Avec le bon timing, l'administration des

corticoïdes permet une amélioration clinique précoce avec une meilleure oxygénation [3]. Dans une étude rétrospective de 401 malades atteints de SARS sévère l'administration des corticoïdes avait diminué significativement la mortalité et raccourci la durée d'hospitalisation [46]. Néanmoins, d'autres études avaient montré que le traitement précoce du SARS augmentait la charge virale et engendrait l'aggravation de la maladie [47].

Au cours de la COVID-19, l'utilisation des corticoïdes est devenue un sujet à controverses [48]. Le timing et le dosage sont très importants pour les malades avec détresse respiratoire sévère [21]. Une administration trop précoce inhiberait l'initiation des mécanismes de défense immunitaire et augmenterait la charge virale [21]. Ainsi, les corticoïdes ne seraient indiqués que chez les malades souffrant de la tempête cytokinique inflammatoire [21]. Pour les malades présentant une détériora-

tion progressive des indicateurs d'oxygénation et des images radiologiques, une courte utilisation de 3 à 5 jours est approprié avec une dose ne dépassant pas 1 à 2 mg/Kg/jour d'équivalent de prednisolone [21]. Une dose trop élevée retarderait la clairance du SARS-CoV-2 [21].

6.3. Les immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse

Dans une analyse rétrospective de 99 malades de Wuhan [49], 27% avaient reçu des immunoglobulines polyvalentes par IV. Cette thérapie est dotée d'effets de substitution immune et d'immunomodulation [21]. L'intérêt des immunoglobulines polyvalentes dans le traitement de la COVID-19 requiert la confirmation dans les études futures.

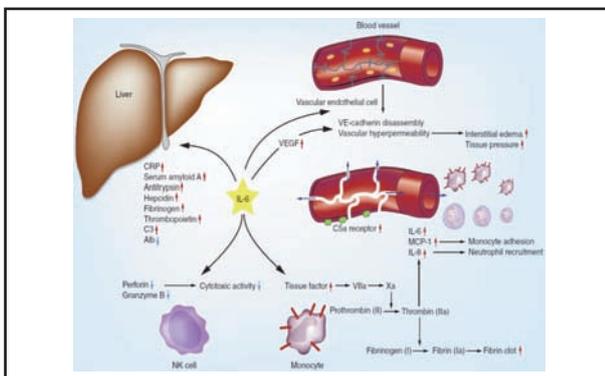
6.4. Les antagonistes de la famille de l'IL-1

Durant la tempête cytokinique les 3 cytokines les plus importantes de la famille de l'IL-1 sont l'IL-1β, IL-18 et l'IL-33 [50]. Les études s'intéressant au blocage de l'IL-1β pour réduire la tempête cytokinique ont reçu le plus d'attention [21]. L'Anakinra, antagoniste de cette cytokine, pourrait être utilisé pour le traitement de la tempête cytokinique [21]. Ce médicament améliorerait significativement la survie au cours des sepsis graves [51]. Pour le moment il n'y a pas eu d'expériences cliniques publiées sur l'utilisation des antagonistes de l'IL-1 au cours de la COVID-19 [21].

6.5. Les antagonistes de l'IL-6

L'IL-6 contribue à la défense de l'hôte contre les infections et les lésions tissulaires [52]. Cependant, une synthèse excessive d'IL-6 conduit à une réponse inflammatoire systémique sévère aiguë avec l'activation des voies de coagulation et des cellules endothéliales vasculaires et l'inhibition de la fonction myocardique (Figure 12) [53]. Tocilizumab est un antagoniste de l'IL-6 utilisé actuelle-

Figure 12 : Rôles de l'IL-6 au cours de l'inflammation aiguë [53].



ment au cours de certaines maladies autoimmunes telle que la polyarthrite rhumatoïde [21]. Tocilizumab est également doté d'un effet thérapeutique sur les tempêtes cytokiniques induites par les infections [52]. Chez les malades atteints de COVID-19 sévère, le taux sérique de l'IL-6 est significativement élevé [21]. Les études cli-

niques réalisées en Chine avaient montré que le Tocilizumab était efficace dans le traitement des malades avec COVID-19 sévère avec des lésions pulmonaires bilatérales extensives et chez qui le taux de l'IL-6 est élevé [21]. La dose recommandée était de 400 mg dilués dans 100 ml de sérum salin à 0,9% en perfusion lente avec une durée de plus d'une heure [21]. Pour les malades qui ne s'améliorent pas une 2ème dose peut être administrée 12h après [21].

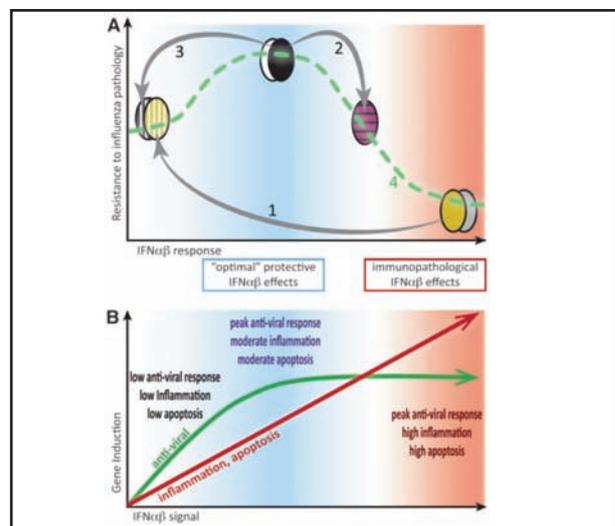
6.6. Les anti-TNF

Le TNF-α est un médiateur clé de la tempête cytokinique [21]. Une méta-analyse a montré que les anti-TNF amélioreraient les malades souffrant de sepsis grave [53]. Dans le modèle murin d'infection à SARS-CoV la neutralisation du TNF ou l'inactivation de son gène prévenait les formes sévères et réduisait la mortalité [54]. Néanmoins, il est à noter que chez les malades atteints de SARS aucune élévation TNF-α n'a pu être montrée [21]. Pour le moment les anti-TNF n'ont pas été suggérés comme une alternative thérapeutique au cours de la COVID-19 [21].

6.7. Les inhibiteurs des IFN-α/β

Les IFN de type 1 (α et β) sont importants pour limiter la prolifération virale. Néanmoins, ces cytokines exacerbent les manifestations inflammatoires via l'augmentation du recrutement et l'activation des macrophages [21]. Bien que, la réponse précoce à IFN soit dotée d'effets protecteurs chez les souris infectées par le SARS-CoV, la synthèse tardive des IFN-α/β chez l'homme est à l'origine d'un déséquilibre de la réponse immune anti-SARS-CoV [21]. Ce phénomène indique que le timing du traitement anti-IFN est crucial et devrait être indiqué dans les phases tardives de COVID-19 sévère pour prévenir un excès de réponse inflammatoire (Figure 13) [55].

Figure 13 : Le rôle crucial du timing de la réponse à IFN de type 1 au cours des infections virales [55]



6.8. L'ulinastatine

L'ulinastatine est une substance anti-inflammatoire naturelle produite par l'organisme humain [21]. L'ulinastatine protège l'endothélium vasculaire en inhibant la synthèse et la sécrétion de médiateurs inflammatoires. Cette molécule est largement utilisée pour le traitement de la pancréatite et du collapsus circulatoire [21]. L'ulinastatine diminue les taux des cytokines proinflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6 et le TNF et augmente celui de l'IL-10, cytokine anti-inflammatoire [56]. Ainsi, son utilisation était susceptible d'améliorer le pronostic des malades avec sepsis grave [56]. De plus, et à l'inverse des corticoïdes, l'ulinastatine n'inhibe pas la réponse immune et ne favoriserait pas l'échappement viral et donc pourrait constituer une option pertinente pour le traitement de la COVID-19 sévère [21].

6.9. La plasmaphérèse

Les procédés de purifications sanguins et plasmatiques sont susceptibles d'enlever les facteurs inflammatoires et de bloquer les effets de la tempête cytokinique [21]. La plasmaphérèse pourrait être indiquée chez les malades avec COVID-19 sévère au cours des stades précoces et intermédiaires [21].

7. Vaccins

La majorité des vaccins qui ont été développés pour les coronavirus ciblaient la protéine S [21]. Le développement d'un vaccin est un long processus qui peut prendre des années. Par exemple, l'épidémie du virus Ebola s'était déclenchée en 2013 et il a fallu attendre 3 ans pour qu'un 1er vaccin soit sélectionné pour un essai phase I et ce n'est qu'en Novembre 2019 qu'un vaccin anti-Ebola a pu recevoir l'AMM [21]. Concernant le

SARS-CoV-2, la compagnie Moderna avait annoncé le 24 février 2020 que leur vaccin mRNA-1273 était prêt pour les essais chez l'homme. Développer un vaccin initial quelques semaines après le séquençage du génome du SARS-CoV-2 est tout à fait remarquable. L'essai clinique pour l'évaluation de la sécurité et l'immunogénicité du mRNA-1273 dans le traitement de la COVID-19 est en cours d'investigation (ClinicalTrials.gov Identifiant : NCT04283461). Par ailleurs, un nouveau vaccin anti-SARS-CoV-2 oral a été développé avec succès à l'université de Tianjin et qui utilise le Saccharomyces Cerevisiae comme carrier et cible la protéine S [21]. A la date du 8 Avril le « global COVID-19 vaccine R&D landscape » inclut 115 vaccins candidats dont 78 ont été confirmés comme étant actifs [57]. Parmi ces 78 confirmés actifs, 73 sont en cours d'exploration (Figure 14). Les plus avancés ont été inclus dans des essais cliniques (Tableau 4).

Figure 14 : Paysage des vaccins anti-SARS-CoV-2 en cours de développement [57]

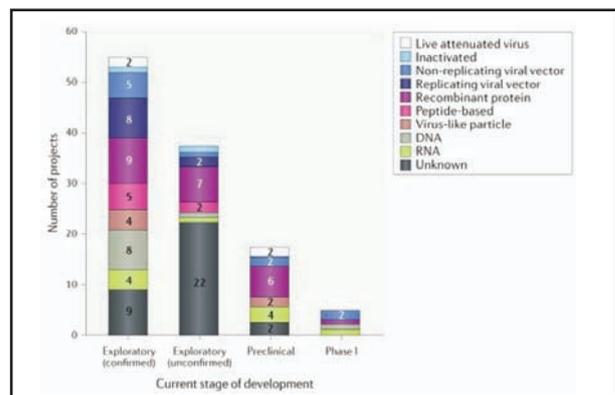


Tableau 4 : Les vaccins anti-SARS-CoV-2 les plus avancés [57]

Vaccin	Caractéristiques	Développeur	Statut
mRNA-1273	ARNm codant pour la protéine S encapsulé dans des LNP*	Moderna	Phase I (NCT04283461)
Ad5-nCoV	Vecteur à adénovirus exprimant la protéine S	CanSino Biologicals	Phase I (NCT04313127)
INO-4800	Plasmide à ADN codant pour la protéine S et délivré par électroporation	Inovio Pharmaceuticals	Phase I (NCT04336410)
LV-SMENP-DC	CD† renfermant un vecteur lentiviral incluant des minigènes codant pour des domaines des protéines du SARS-CoV-2 + Lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de ces antigènes	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Phase I (NCT04276896)
Pathogen-specific aAPC	CPA‡ artificielles renfermant un vecteur lentiviral incluant des minigènes codant pour des domaines des protéines du SARS-CoV-2	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Phase I (NCT04299724)

*LNP : lipid nanoparticle, †CD : cellules dendritiques ; ‡CPA : cellule présentatrice d'antigène

La caractéristique frappante dans le développement des vaccins anti-SARS-CoV-2, c'est qu'en plus de la rapidité, une large panoplie de plateformes technologiques a été utilisée, incluant des acides nucléiques (ADN et ARN), des particules virus-like, des vecteurs viraux

(répliquant et non-répliquant), des protéines recombinantes, le virus vivant atténué, ou encore le virus inactivé [57]. La majorité de ces plateformes ne constituent pas la base des vaccins ayant une AMM mais plutôt utilisées en expérimentation comme en oncologie [57].

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55(5):105955.
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020;80(6):607-613.
- Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses. *Front Microbiol* 2020;11:298.
- Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci* 2020;16(10):1718-1723.
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Vesesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-292.e6.
- Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol* 2020;41(6):355-359.
- Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res* 2020;157:104833.
- Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther* 2010;128(1):119-128.
- Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol* 2014;88(2):1293-1307.
- Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020;63(3):457-460.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181(2):271-280.e8.
- Maggio R, Corsini GU. Repurposing the mucolytic cough suppressant and TMPRSS2 protease inhibitor bromhexine for the prevention and management of SARS-CoV-2 infection. *Pharmacol Res* 2020;157:104837.
- Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell* 2020;181(4):905-913.e7.
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* 2020;10(2):102-108.
- Xiang F, Wang X, He X, et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa461.
- Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020;10.1038/s41591-020-0897-1.
- Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J Infect* 2020;81(1):147-178.
- Du Z, Zhu F, Guo F, Yang B, Wang T. Detection of antibodies against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25820.
- Pan Y, Li X, Yang G, et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *J Infect* 2020;S0163-4453(20)30175-4.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.
- Golonka RM, Saha P, Yeoh BS, et al. Harnessing innate immunity to eliminate SARS-CoV-2 and ameliorate COVID-19 disease. *Physiol Genomics* 2020;52(5):217-221.
- Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003;9(6):399-406.
- Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol* 2020;92(6):556-563.
- Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci* 2020;248:117477.
- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017;9(396):eaal3653.
- de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(12):6771-6776.
- Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem* 2020;295(15):4773-4779.
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382(10):929-936.
- Elfiky AA. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA

- polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sci* 2020;253:117592.
30. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J* 2005;2:69.
 31. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14(1):72-73.
 32. multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43(3):185-188.
 33. Tian X, Li C, Huang A, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):382-385.
 34. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367(6483):1260-1263.
 35. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;211(1):80-90.
 36. Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):447-456.
 37. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020;130(4):1545-1548.
 38. Wan Y, Shang J, Sun S, et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol* 2020;94(5):e02015-19.
 39. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, et al. Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci* 2020;35(14):e149.
 40. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(17):9490-9496.
 41. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020;323(16):1582-1589.
 42. Ye M, Fu D, Ren Y, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25882.
 43. Tiberghien P, de Lamballerie X, Morel P, Gallian P, Lacombe K, Yazdanpanah Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? *Vox Sang* 2020;10.1111/vox.12926.
 44. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev* 2020;10.1016/j.tmr.2020.02.003.
 45. Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience. *Chest* 2006;129(6):1441-1452.
 46. Auyeung TW, Lee JS, Lai WK, et al. The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study. *J Infect* 2005;51(2):98-102.
 47. Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43(3):183-184.
 48. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507-513.
 49. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):56.
 50. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med* 2016;44(2):275-281.
 51. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy* 2016;8(8):959-970.
 52. Qiu P, Cui X, Sun J, Welsh J, Natanson C, Eichacker PQ. Antitumor necrosis factor therapy is associated with improved survival in clinical sepsis trials: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2013;41(10):2419-2429.
 53. McDermott JE, Mitchell HD, Gralinski LE, et al. The effect of inhibition of PP1 and TNF α signaling on pathogenesis of SARS coronavirus. *BMC Syst Biol* 2016;10(1):93.
 54. Davidson S, Maini MK, Wack A. Disease-promoting effects of type I interferons in viral, bacterial, and coinfections. *J Interferon Cytokine Res* 2015;35(4):252-264.
 55. Wang H, Liu B, Tang Y, et al. Improvement of Sepsis Prognosis by Ulinastatin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [published correction appears in *Front Pharmacol*. 2020 Feb 21;10:1697]. *Front Pharmacol* 2019;10:137056.
 56. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov* 2020;19(5):305-306.