

Veille scientifique n°5 : on vous dit tout - ou presque - sur la Covid-19

Dr. Joséphine Bertin¹, Dr. Philippe Marrimpoeay²

Pôle de Recherche Clinique et Programmes Thérapeutiques LNA Santé

¹ josephine.bertin@lna-sante.com

² philippe.marrimpoeay@lna-sante.com

Edito

Depuis plus d'un an le coronavirus s'est propagé dans l'ensemble des pays avec une contagiosité particulièrement forte. Cette pandémie a tout de suite demandé une réactivité importante de nos chercheurs afin de trouver un traitement efficace pour éviter ou traiter les formes graves de la COVID-19. La stratégie la plus rapide qui a été mise en place est la stratégie de repositionnement thérapeutique. La deuxième stratégie plus longue consiste à développer des thérapies immunes basées sur les anticorps ou les immunomodulateurs. Pour le moment aucun traitement efficace n'a été découvert et même si les vaccins sont porteurs d'espoir dans la prévention primaire, il ne faut pas négliger cette part de la recherche. En effet, les préventions secondaire et tertiaire permettront à terme de prévenir les formes graves de la COVID-19 afin de diminuer la mortalité, les séquelles et l'engorgement de nos services de réanimation.

Thérapies antivirales

Les traitements antiviraux vont principalement inhiber la fusion du virus et l'endocytose comme la chloroquine/hydroxychloroquine (Malaria), les protéases comme le lopinavir/ritonavir (HIV) ou les polymérases comme le remdesivir (Ebola)¹. Aujourd'hui, le remdesivir est le seul traitement à avoir obtenu une autorisation de la FDA (Food and Drug Administration) et de l'EMA (European Medicines Agency) pour les patients de plus de 12 ans hospitalisés ayant besoin d'un supplément en oxygène^{2,3}. Pourtant, l'intérêt du remdesivir est encore aujourd'hui débattu, en particulier suite à la déclaration de l'OMS, le 20 novembre 2020 qui confirme, sur la base de plusieurs études, que le remdesivir « *n'est pas conseillé pour les patients hospitalisés pour le Covid-19, quel que soit le degré de gravité de leur maladie, car il n'y a actuellement pas de preuve qu'il améliore la survie ni qu'il permette d'éviter d'être placé sous ventilation artificielle* »⁴. A l'heure actuelle, aucun traitement antiviral ne fait l'unanimité.

Remdesivir

Le remdesivir est une prodrogue analogue nucléotidique de l'adénosine qui est métabolisée dans les cellules hôtes pour former le métabolite nucléoside triphosphate pharmacologiquement actif. La forme active du remdesivir agit comme un analogue de l'adénosine triphosphate (ATP) et inhibe de manière compétitive l'ARN polymérase ARN-dépendante SARS-CoV-2 (RdRp) aboutissant à un changement conformationnel du complexe et une terminaison retardée de l'élongation de la chaîne d'ARN virale au cours de la réplication⁵ (Figure 1).

Plusieurs études sur le remdesivir ont été publiées dont 4 sont des études randomisées (1 ouverte et 3 en double aveugle)⁶⁻⁹. Dans l'ensemble de ces essais, une simple dose de 200mg à J1 a été administrée, puis 100mg/jour pendant 4 à 9 jours selon l'essai clinique. L'essai clinique ACTT-1 comportant 1062 patients conclut que le remdesivir diminue significativement la durée d'hospitalisation par rapport au placebo (11 jours vs 15 jours). La mortalité est aussi inférieure dans le groupe remdesivir par rapport au groupe contrôle mais cette donnée n'est pas significative⁶. L'équipe

de Wang *et al.* a aussi observé une diminution de la durée d'hospitalisation dans leur essai clinique portant sur 237 patients mais cette diminution n'est pas statistiquement significative⁷. Par ailleurs, les deux dernières études randomisées portant pour l'une sur 584 patients et pour l'autre sur 11 330 patients (2750 traités au remdesivir, 954 hydroxychloroquine, 1411 lopinavir, 651 interféron plus lopinavir, 1412 interféron seul, et 4088 sans molécule) n'ont montré aucune efficacité du remdesivir par rapport aux soins standards ou aux autres traitements en test^{8,9}. Plus particulièrement, l'essai SOLIDARITY suggère qu'aucun traitement ne diminue significativement la mortalité globale, le risque d'avoir recours à la ventilation mécanique ou encore la durée d'hospitalisation. Il est cependant précisé que « *la décision a toutefois été prise de poursuivre les inclusions dans le groupe remdesivir. En effet, la méta-analyse présentée dans l'étude suggère que, si la mortalité n'est pas réduite chez les personnes en réanimation sous ventilation mécanique ayant reçu du remdesivir, le remdesivir pourrait cependant diminuer légèrement la mortalité dans le sous-groupe des patients hospitalisés ne nécessitant pas de ventilation mécanique. De plus, alors que pour toutes les autres combinaisons thérapeutiques testées dans SOLIDARITY, un consensus scientifique se dégage concernant leur absence d'efficacité contre la Covid-19, les données publiées dans d'autres études restent encore contradictoires concernant le remdesivir* »¹⁰.

Chloroquine/Hydroxychloroquine

La chloroquine et son analogue l'hydroxychloroquine (CQ/HCQ) sont des antipaludiques de synthèse de la famille des amino-4-quinoléines (Figure 1). Les modes d'action de CQ/HCQ sont multiples et incluent l'acidification de l'intérieur des lysosomes et des endosomes tardifs, la prévention de l'endocytose, du relargage des exosomes et de la fusion phagolysosomale, et l'inhibition du syndrome de libération des cytokines (cytokines storm)¹².

In vitro, l'action inhibitrice de CQ/HCQ a été démontrée, en particulier sur la fusion du virus avec la membrane de la cellule hôte, ce qui laissait supposer un effet positif en phase précoce sur des patients atteints de la COVID-19 avec des symptômes légers à modérés¹³. Plus de 300 essais cliniques, c'est-à-dire environ ¼ des essais, ont été engagés avec la chloroquine ou l'hydroxychloroquine, la plupart du temps en monothérapie ou associé à l'azithromycine. L'azithromycine inhibant la liaison du virus avec le récepteur ACE2 de la cellule hôte, il viendrait compléter l'action de CQ/HCQ en inhibant l'entrée du virus. Les données de ces essais sont contradictoires et l'efficacité supposée par les études in vitro ne semble pas confirmée. En effet, les études qui décrivent une efficacité de CQ/HCQ sont majoritairement des études non randomisées et aucune des rares études randomisées ne sont en double aveugle¹⁴⁻¹⁷.

Deux principales études peuvent être retenues de par leur taille et la méthodologie employée : SOLIDARITY, étude randomisée contrôlée ouverte déjà précédemment décrite et RECOVERY, étude randomisée contrôlée, ouverte avec 1561 patients dans le groupe HCQ et 3155 patients dans le groupe contrôle^{9,18,19}. Les résultats de cette étude suggèrent que l'HCQ n'est pas associée à une réduction de la mortalité à 28 jours mais associée à une augmentation de la durée d'hospitalisation et à un risque accru de progression vers une ventilation mécanique invasive ou le décès. L'étude SOLIDARITY confirme que l'HCQ ne diminue pas la mortalité liée à la COVID-19. En effet, le ratio des taux de mortalité conjoints (combinant les essais SOLIDARITY et RECOVERY) est de 1,10 (IC à 95%, 0,98 à 1,23), sans bénéfice apparent, que le patient ait été ventilé ou non. Cet intervalle de confiance exclut tout bénéfice matériel chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 et traités avec l'HCQ⁹.

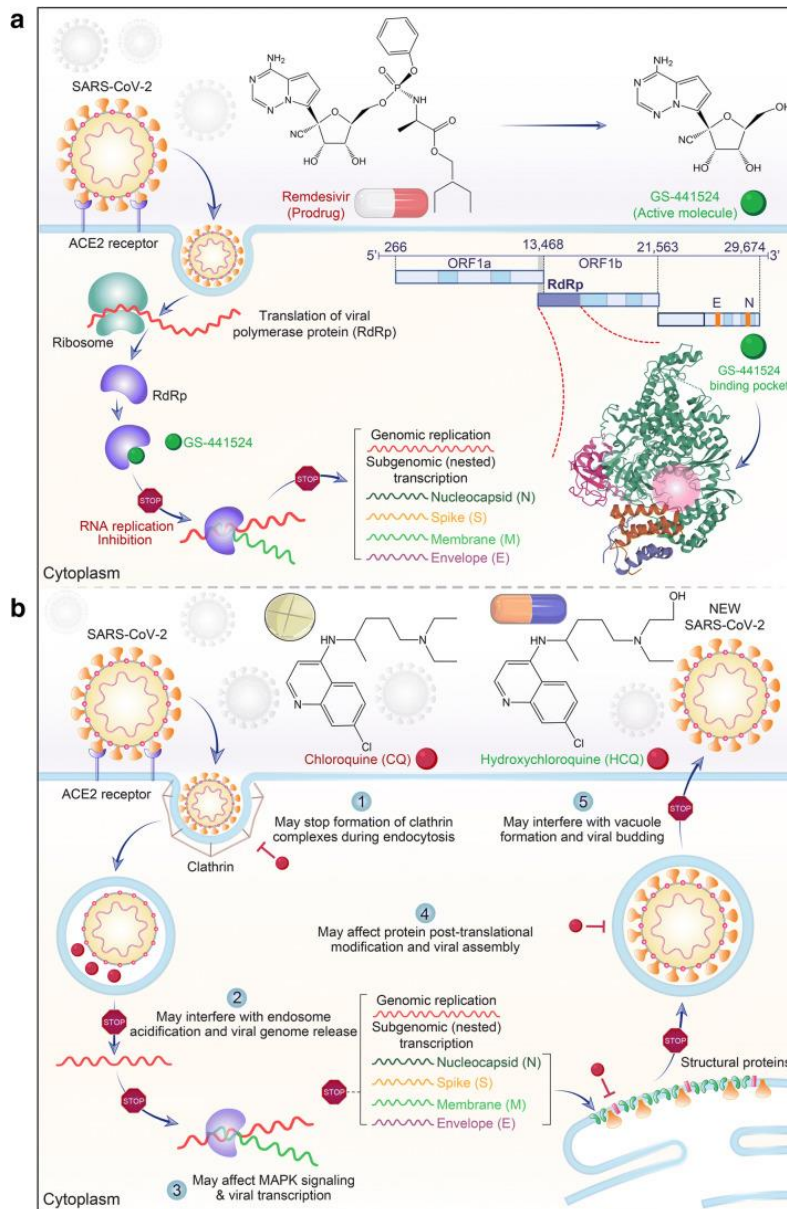


Figure 1 : Mécanisme d'action du remdesivir (a), de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine (b) d'après Kevadiya et al¹¹.

Lopinavir/ritonavir

Les protéases virales sont des enzymes responsables de la protéolyse post-traductionnelle de précurseurs polyprotéiniques viraux qui permet la libération de protéines virales fonctionnelles impliquées dans la réplication/transcription et la maturation. L'inhibition de ces protéases par des inhibiteurs tels que Lopinavir/ritonavir entraîne la production de particules virales immatures. Initialement développé dans le traitement contre le VIH, le lopinavir inhiberait la protéase 3C-like proteinase (3CLpro or Mpro, nsp5) qui participe au clivage du polypeptide ORF-1 et empêcherait ainsi la formation du complexe responsable de la réplication virale de SARS-CoV-2²⁰.

Plusieurs essais cliniques ont testé l'utilisation du Lopinavir/ritonavir dont les essais SOLIDARITY et RECOVERY. Bien que les premières études observationnelles suggéraient un bénéfice pour les patients, les études randomisées contrôlées n'ont pas pu confirmer celui-ci^{9,21-25}.

Thérapies immunes

Plasmathérapie

La transfusion de plasma sanguin de patient convalescent a très vite été proposée aux patients présentant une forme grave de la COVID-19, soit sous forme d'essai clinique, soit dans des situations exceptionnelles (protocole d'utilisation temporaire délivré par l'ANSM). En effet, les anticorps neutralisants présents dans le plasma ciblent le domaine RBD de la protéine S de SARS-CoV-2 et inhibent l'entrée du virus dans les cellules hôtes. Plusieurs études dont celle de Nguyen *et al.* portant sur 427 patients et celle de Joyner *et al.* sur 5000 patients permettent, aujourd'hui, de confirmer l'innocuité de la transfusion chez les patients hospitalisés^{26,27}. En revanche l'efficacité de la transfusion de plasma de convalescent reste discutée. En effet, les études de Li *et al.*, d'Agarwal *et al.* ou encore de Simonovich *et al.* ne semblent pas montrer de différence de mortalité entre les patients transfusés ou non²⁸⁻³⁰. Cependant, l'étude de Liu *et al.* laisse penser que la transfusion de plasma diminuerait le recours à l'oxygène et les études de Salazar *et al.* et de Joyner *et al.* que cette transfusion diminuerait la mortalité des patients hospitalisés^{31,32}. Cette dernière étude portant sur 35 522 patients avec une forme sévère ou à risque de forme grave de la COVID-19 suggère que le taux de mortalité est lié au niveau d'IgG présents dans le plasma transfusé et au moment de la transfusion. Le taux de mortalité à 7 jours observé est de 8,7% [95% CI 8.3-9.2] chez les patients transfusés dans les 3 jours suivant le diagnostic mais de 11,9% [11.4-12.2] chez les patients transfusés plus de 4 jours après le diagnostic. De même, les patients qui ont reçu du plasma avec des taux d'anticorps élevés ont une mortalité significativement réduite (8.9%) par rapport à ceux qui ont reçu une transfusion avec des niveaux d'anticorps moyens/faibles (11.6% et 13.7% respectivement). Deux méta-analyses nous permettent malgré tout de penser que la transfusion de plasma de convalescent peut être une option solide dans l'arsenal thérapeutique mais que son utilisation reste à affiner en particulier concernant la population cible, la période et la durée de transfusion et le moment opportun pour la collecte du plasma chez les donneurs^{33,34}.

Immunomodulateurs

Les corticostéroïdes agissent en inhibant la réaction inflammatoire par inhibition des gènes codant pour des cytokines, chimiokines, récepteurs, molécules impliquées dans l'adhésion cellulaire³⁵ (Figure 2)... À la suite des résultats de l'étude RECOVERY, l'OMS a récemment recommandé l'utilisation de la dexaméthasone dans le traitement des formes sévères de la COVID-19 mais déconseille son utilisation dans les formes modérées. En effet l'étude a démontré un effet de la dexaméthasone sur la mortalité et sur la durée de séjour³⁶. Dans le groupe dexaméthasone, l'incidence des décès était plus faible que dans le groupe contrôle chez les patients recevant une ventilation mécanique invasive (29,3% contre 41,4% ; 95% CI [0,51-0. 81]) et parmi ceux qui recevaient de l'oxygène sans ventilation mécanique invasive (23,3% contre 26,2% ; 95% CI [0,72 à 0,94]) mais pas parmi ceux qui ne recevaient pas d'assistance respiratoire au moment de la randomisation (17,8% contre 14,0% ; 95% CI [0,91-1,55]). Ces données ont été confirmées par l'étude randomisée contrôlée de Villar *et al.* portant sur 277 patients³⁷. En accord avec ces résultats, une méta-analyse récente de l'OMS suggère que les patients traités par corticostéroïdes ont une mortalité plus faible que le groupe contrôle³⁸.

D'autres immunomodulateurs sont actuellement en essais cliniques mais aucun pour le moment n'a démontré son efficacité. Les traitements actuellement testés sont des inhibiteurs d'IL-1, IL-6, Interféron, Bruton's tyrosine kinase et Janus kinase.

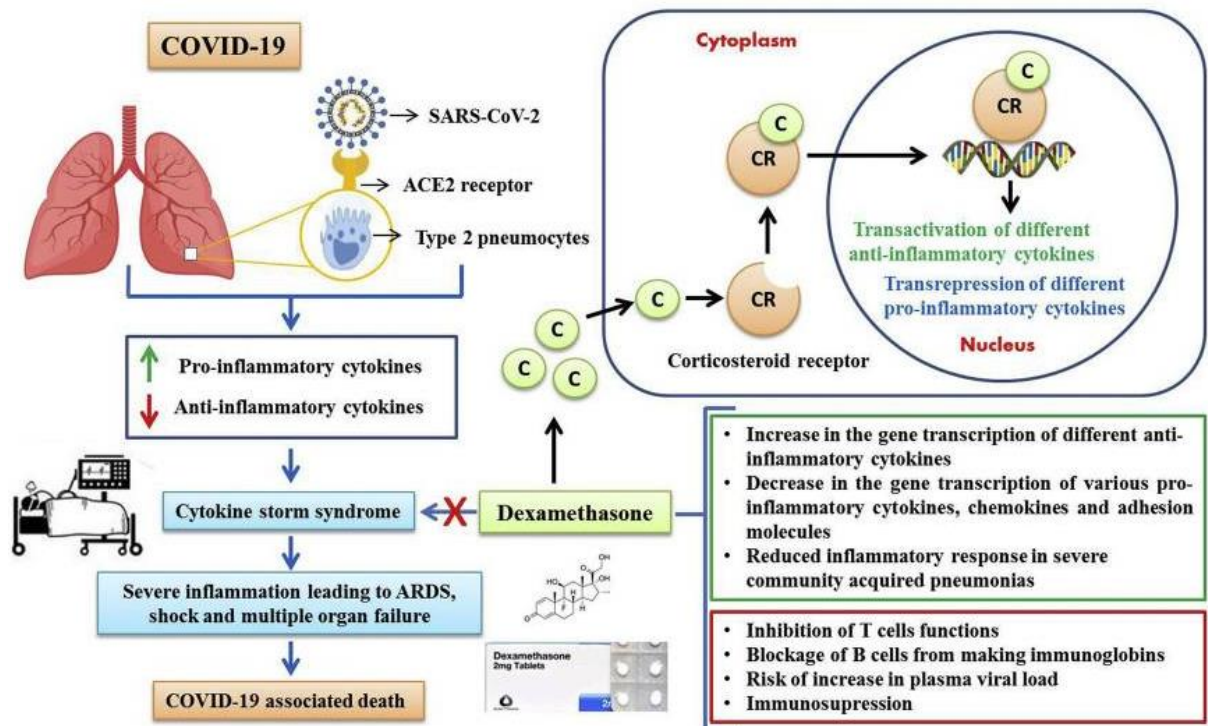


Figure 2 : Mécanisme d'action de la dexaméthasone chez les patients atteints de la COVID-19 d'après Patel et al.³⁵

Anticorps polyclonaux

Xenothera est une biotech française nantaise qui a choisi la stratégie de développer des anticorps polyclonaux afin de lutter contre la COVID-19 : le XAV-19³⁹. L'intérêt des anticorps polyclonaux est d'être moins sensibles aux mutations du virus. La biotech a pu d'ailleurs, confirmer l'effet bloquant du XAV-19 contre les différents variants circulant actuellement, dits « britannique », « sud-africain », « brésilien », « danois » et « écossais ». Le XAV-19 est un mix d'anticorps polyclonaux humanisés produits chez le porc. En effet, les équipes d'Odile Duvaux ont immunisé des porcs CMAH/GGTA1 double KO avec le domaine RBD de la protéine S du SARS-CoV-2 pour obtenir des anticorps neutralisants. Ces porcs CMAH/GGTA1 double KO sont dépourvus des gènes codant pour les enzymes cytidine monophosphate-N-acétylneuraminique hydroxylase (CMAH) et α 1,3-galactosyl-transférase (GGTA1) permettant de produire des anticorps polyclonaux glyco-humanisés (GH-pAb) dépourvus d'épitopes Neu5Gc et α -Gal (connus pour être majoritairement responsables des réactions immunitaires déclenchées par des anticorps hétérologues). Ces anticorps polyclonaux ont potentiellement trois intérêts au-delà de la neutralisation du virus :

- Les IgG porcines modifiées ne parviennent pas à interagir avec les récepteurs Fc humains. Elles ne peuvent donc pas être responsables de la réaction inflammatoire induite par l'interaction IgG Fc / Fc γ R comme l'ADE (Antibody-dependant enhancement ou facilitation de l'infection par des anticorps). L'importance de l'ADE, phénomène par lequel une réponse immunitaire antérieure pourrait rendre un individu plus susceptible à une réinfection, reste cependant encore indéterminée dans l'infection par le SARS-CoV-2.
- Les IgG porcines modifiées ne pourront être responsables du recrutement des macrophages dépendant des IgG Fc et donc ne participeront pas au syndrome de libération des cytokines (cytokines storm).
- Les IgG porcines sont dotées d'une capacité d'activation du complément préservée et peuvent donc être responsables de la lyse de virus enveloppé tel que le SARS-CoV-2.

L'essai POLYCOR piloté par les équipes cliniques du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes dirigées par le Pr François Raffi a réussi la phase 2a et est actuellement en phase 2b (étude multicentrique randomisée en double aveugle) sur plus de 400 patients de 18 à 85 ans avec un COVID modéré en début d'hospitalisation (NCT04453384). Alors que la phase 2b continue au niveau national, l'essai européen Eurovax de phase 3 commence avec un premier dépôt en Espagne (plus de 700 patients attendus). Face à ces données encourageantes le XAV-19 a été labellisé priorité nationale de recherche.

Thérapies complémentaires

Anticoagulant/antiagrégant

Plus de 33% des patients atteints de la COVID-19 avec des symptômes sévères présentent des niveaux critiques de caillots sanguins, principalement dus à des anomalies de la coagulation⁴⁰. Un des traitements le plus avancé pour limiter le risque de ce type de complication est l'héparine. Les traitements anticoagulants ayant déjà été développés dans la veille scientifique n°2, nous ne détaillerons pas cette partie.

Compléments alimentaires

Plusieurs essais cliniques cherchent à définir le rôle de compléments alimentaires dans la prévention de la COVID-19, en particulier le rôle de la vitamine D et du zinc. En effet, il a été démontré que la vitamine D pouvait avoir un rôle dans la réponse immunitaire innée et adaptative (augmentation des cellules T régulatrice et de leur activité)⁴¹. De plus, des méta-analyses et des essais cliniques randomisés contrôlés ont démontré une protection de la vitamine D contre les infections respiratoires^{42,43}. Cependant, les données actuelles sur l'intérêt de la vitamine D dans la prévention de la COVID-19 ne permettent pas de mettre en évidence un lien entre la vitamine D et la mortalité ou la sévérité de la COVID-19. Effet, même si une corrélation négative significative ($p=0.033$) a bien été observée entre les niveaux moyens de vitamine D et le nombre de cas de COVID-19 par million d'habitant en Europe, aucune corrélation n'a été trouvée entre la vitamine D et les décès dus à la COVID-19⁴⁴.

Il a été démontré auparavant que l'augmentation des concentrations intracellulaires de zinc inhibent efficacement la réplication dans un certain nombre de virus à ARN⁴⁵. C'est pourquoi la relation entre zinc et COVID-19, y compris la manière dont la carence en zinc affecte la gravité de la COVID-19 et si les suppléments de zinc peuvent améliorer les résultats cliniques, est actuellement à l'étude⁴⁶. Cependant pour le moment, aucun bénéfice clinique n'a été démontré.

Conclusion

Cette cinquième revue de bibliographie sur la COVID 19 nous a permis de faire un tour d'horizon sur les thérapies.

Au niveau des traitements antiviraux, la littérature concernant le Remdesivir donne des résultats contrastés voire contradictoires, ayant amené l'OMS en novembre 2020 à émettre la recommandation déconseillant ce traitement pour les patients hospitalisés pour la COVID 19. En ce qui concerne la Chloroquine et l'Hydroxychloroquine, il est maintenant prouvé par les études SOLIDARITY et RECOVERY que son utilisation n'est pas associée à une diminution de la mortalité. Quant au Lopinavir/Ritonavir, il n'existe pas de bénéfices prouvés avec leur utilisation.

Au niveau des thérapies immunes, les transfusions de plasma semblent être une solide option thérapeutique mais leur utilisation nécessite des études complémentaires. Les corticoïdes sont associés à une diminution de la mortalité et les anticorps polyclonaux nous laissent envisager des

résultats prometteurs avec l'essai POLYCOR porté par le CHU de Nantes en relation avec la biotech nantaise XENOTHERA.

Au niveau des compléments alimentaires, il n'a pas été prouvé à ce jour de corrélation entre la Vitamine D et la mortalité due à la COVID-19 et le rôle du Zinc nécessite des investigations complémentaires.

Bibliographie

1. Pagliano, P. *et al.* Experimental Pharmacotherapy for COVID-19: The Latest Advances. *J. Exp. Pharmacol.* **13**, 1–13 (2021).
2. Therapeutic Management. *COVID-19 Treatment Guidelines*
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/>.
3. GLANVILLE, D. Treatments and vaccines for COVID-19: authorised medicines. *European Medicines Agency*
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-vaccines-covid-19-authorised-medicines> (2021).
4. L'OMS ne recommande pas l'administration de remdesivir aux patients COVID-19.
<https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>.
5. Byléhn, F., Menéndez, C. A., Perez-Lemus, G. R., Alvarado, W. & de Pablo, J. J. Modeling the Binding Mechanism of Remdesivir, Favilavir, and Ribavirin to SARS-CoV-2 RNA-Dependent RNA Polymerase. *ACS Cent. Sci.* **7**, 164–174 (2021).
6. Beigel, J. H. *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N. Engl. J. Med.* **383**, 1813–1826 (2020).
7. Wang, Y. *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Lond. Engl.* **395**, 1569–1578 (2020).
8. Spinner, C. D. *et al.* Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **324**, 1048–1057 (2020).
9. Consortium, W. S. T. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/NEJMoa2023184.
10. Communiqué. Les résultats de l'essai Solidarity/Discovery publiés dans le New England Journal of Medicine. *Salle de presse | Inserm* <https://presse.inserm.fr/les-resultats-de-lessai-solidarity-discovery-publies-dans-le-new-england-journal-of-medicine/41642/> (2020).
11. Kevadiya, B. D. *et al.* Pharmacotherapeutics of SARS-CoV-2 Infections. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 1–26 (2021) doi:10.1007/s11481-020-09968-x.
12. Tripathy, S., Dassarma, B., Roy, S., Chabalala, H. & Matsabisa, M. G. A review on possible modes of action of chloroquine/hydroxychloroquine: repurposing against SAR-CoV-2 (COVID-19) pandemic. *Int. J. Antimicrob. Agents* **56**, 106028 (2020).
13. Fantini, J., Di Scala, C., Chahinian, H. & Yahy, N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int. J. Antimicrob. Agents* **55**, 105960 (2020).
14. Chen, J. *et al.* [A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19]. *Zhejiang Xue Xue Bao Yi Xue Ban J. Zhejiang Univ. Med. Sci.* **49**, 215–219 (2020).
15. Chen, Z. *et al.* Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.03.22.20040758 (2020) doi:10.1101/2020.03.22.20040758.
16. Chen, L. *et al.* Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study. *medRxiv* 2020.06.19.20136093 (2020) doi:10.1101/2020.06.19.20136093.
17. Gautret, P. *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents* **56**, 105949 (2020).

18. Horby, P. *et al.* Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020.07.15.20151852 (2020) doi:10.1101/2020.07.15.20151852.
19. RECOVERY Collaborative Group *et al.* Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **383**, 2030–2040 (2020).
20. Uzunova, K., Filipova, E., Pavlova, V. & Vekov, T. Insights into antiviral mechanisms of remdesivir, lopinavir/ritonavir and chloroquine/hydroxychloroquine affecting the new SARS-CoV-2. *Biomed. Pharmacother.* **131**, 110668 (2020).
21. Ye, X.-T. *et al.* Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **24**, 3390–3396 (2020).
22. Bowale, A. *et al.* Clinical presentation, case management and outcomes for the first 32 COVID-19 patients in Nigeria. *Pan Afr. Med. J.* **35**, (2020).
23. Cao, B. *et al.* A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1787–1799 (2020).
24. Li, Y. *et al.* Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med N. Y. N* **1**, 105-113.e4 (2020).
25. Deng, L. *et al.* Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J. Infect.* **81**, e1–e5 (2020).
26. Nguyen, F. T. *et al.* Transfusion reactions associated with COVID-19 convalescent plasma therapy for SARS-CoV-2. *Transfusion (Paris)* (2020) doi:10.1111/trf.16177.
27. Joyner, M. J. *et al.* Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. *J. Clin. Invest.* **130**, 4791–4797 (2020).
28. Li, L. *et al.* Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **324**, 460–470 (2020).
29. Agarwal, N., Biswas, B. & Lohani, P. Epidemiological determinants of COVID-19 infection and mortality: A study among patients presenting with severe acute respiratory illness during the pandemic in Bihar, India. *Niger Postgrad Med J* (2020) doi:10.4103/npmj.npmj_301_20.
30. Simonovich, V. A. *et al.* A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/NEJMoa2031304.
31. Liu, S. T. H. *et al.* Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat. Med.* **26**, 1708–1713 (2020).
32. Joyner, M. J. *et al.* Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. *medRxiv* 2020.08.12.20169359 (2020) doi:10.1101/2020.08.12.20169359.
33. Wang, M. *et al.* Evaluation of current medical approaches for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Support. Palliat. Care* (2020) doi:10.1136/bmjspcare-2020-002554.
34. Klassen, S. A. *et al.* Evidence favoring the efficacy of convalescent plasma for COVID-19 therapy. *MedRxiv Prepr. Serv. Health Sci.* (2020) doi:10.1101/2020.07.29.20162917.
35. Patel, S. K. *et al.* Dexamethasone: A boon for critically ill COVID-19 patients? *Travel Med. Infect. Dis.* **37**, 101844 (2020).
36. RECOVERY Collaborative Group *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/NEJMoa2021436.
37. Villar, J. *et al.* Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* **8**, 267–276 (2020).
38. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group *et al.* Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* **324**, 1330–1341 (2020).
39. Vanhove, B. *et al.* High neutralizing potency of swine glyco-humanized polyclonal antibodies against SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020.07.25.217158 (2020) doi:10.1101/2020.07.25.217158.

40. Levi, M., Thachil, J., Iba, T. & Levy, J. H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* **7**, e438–e440 (2020).
41. Fisher, S. A. *et al.* The role of vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: A systematic review. *PLoS One* **14**, e0222313 (2019).
42. Amrein, K. *et al.* Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA* **312**, 1520–1530 (2014).
43. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network *et al.* Early High-Dose Vitamin D3 for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients. *N. Engl. J. Med.* **381**, 2529–2540 (2019).
44. Ali, N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J. Infect. Public Health* **13**, 1373–1380 (2020).
45. de Velthuis, A. J. W. *et al.* Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* **6**, e1001176 (2010).
46. Calder, P. C., Carr, A. C., Gombart, A. F. & Eggersdorfer, M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients* **12**, (2020).