La Revue de médecine interne 41 (2020) 375–389

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

Mise au point

COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages

COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease

V. Bonny[a,1], A. Maillard[b,1], C. Mousseaux[c,1], L. Plaçais[d,1], Q. Richier[d,e,*,1]

[a] *Interne en DES de pneumologie, Sorbonne-université, France*
[b] *Interne en DES de maladies infectieuses, MSc, Université de Paris, France*
[c] *DES de néphrologie, MSc, Sorbonne-université, France*
[d] *Interne en DES de médecine interne, MSc, Sorbonne-université, France*
[e] *Interne en DES de médecine interne Paris, MSc, Université de Paris, France*

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Disponible sur Internet le 27 mai 2020

Mots clés :
COVID-19
SARS-CoV-2
Physiopathologie
Immunité
Thromboses

RÉSUMÉ

L'infection par le SARS-CoV-2, nommée COVID-19, peut conduire à une réaction immunitaire inadaptée et à une coagulopathie responsables d'un véritable sepsis viral. Dans cette revue, nous précisons les mécanismes physiopathologiques propres à chacune des phases de la COVID-19 – virale, immunitaire et pro-thrombotique – en soulignant les différentes perspectives thérapeutiques qui en découlent. Enfin, nous précisons les mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans chaque organe dont l'atteinte a été décrite dans les études cliniques.

© 2020 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Keywords:
COVID-19
SARS-CoV-2
Pathogenesis
Immunity
Thrombosis

ABSTRACT

SARS-CoV-2 infection, named COVID-19, can lead to a dysregulated immune response and abnormal coagulation responsible for a viral sepsis. In this review, we specify physiopathological mechanisms of each phase of COVID-19 – viral, immune and pro-thrombotic – notably because they involve different treatment. Finally, we specify the physiopathological mechanisms of organ injury.

© 2020 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

En décembre 2019, un nouveau coronavirus était identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexpliquées [1]. En février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) attribua le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus, initialement appelé nCoV-2019, puis SARS-CoV-2 par le comité international de taxonomie des virus [2]. Après le SARS-CoV-1 en 2002 en Chine, puis le MERS-CoV en 2012 dans la péninsule arabique responsables de syndromes de détresse respiratoire souvent mortels, il s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans [3].

Le SARS-CoV-2, comme le SARS-CoV-1, utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur cellulaire principal afin de pénétrer dans la cellule hôte [4]. Après une incubation de cinq jours environ, 70 % des patients infectés développent une toux, de la fièvre, ou une dyspnée [5]. Cette phase d'invasion virale est suivie, chez certains patients, d'une réaction immunitaire inadaptée marquée par l'aggravation de la symptomatologie respiratoire, et du syndrome inflammatoire, en général huit à dix jours après les premiers symptômes [6]. Cette phase dysimmunitaire, parfois appelée orage cytokinique, peut être associée à une coagulopathie, l'ensemble correspondant, pour certains auteurs, à un sepsis viral [7]. Dans les sepsis bactériens, la réaction inflammatoire, délétère et responsable de dommages organiques, est particulièrement difficile à explorer [8], ce qui peut expliquer le nombre important de travaux concernant l'orage cytokinique dans la COVID-19.

Le contexte pandémique actuel, accompagné d'une multitude de publications scientifiques, conduit à une littérature large et

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : quentin.richier@hotmail.fr (Q. Richier).
[1] [1]Tous les auteurs ont contribué de façon égale à ce manuscript

https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003
0248-8663/© 2020 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

rapidement évolutive. Nous proposons ici de synthétiser la physiopathologie de l'infection par le SARS-CoV-2 telle qu'elle est connue à la date de publication, tout en sachant qu'elle est encore amenée à évoluer.

1. Phylogénie et structure du SARS-CoV-2

Les coronavirus (CoVs), responsables d'infections respiratoires et digestives chez de nombreux mammifères et oiseaux, sont divisés en quatre genres (*AlphaCoVs*, *BetaCoVs*, *GammaCoVs* et *DeltaCoVs*) [9]. Jusqu'en 2019, six étaient connus comme responsables d'infections humaines: deux *alphacoronavirus* (HCoV-NL63, HCoV-229E) et quatre *betacoronavirus* (HCoV-OC43, HCoV-HKUI, SARS-CoV-1, MERS-CoV) [1,10].

En janvier 2020, un nouveau *betacoronavirus*, le SARS-CoV-2, est isolé en Chine chez des patients de la ville de Wuhan présentant un tableau de pneumonie virale sévère [1,11].

1.1. Structure et génome du SARS-CoV-2

1.1.1. Génome

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb [12] (Fig. 1 A). Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé de *orf1a* et *orf1b*) qui sera traduit en deux polyprotéines, par la suite clivées en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale [13]. Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures du virus dont quatre glycoprotéines membranaires - la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Esterase (HE) et les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E)–ainsi que la protéine de capside (N).

1.1.2. Structure du virus

La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capside (N) complexée à l'ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E). La protéine S est la protéine qui lie le répéteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule. Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire [14].

2. Une anthropozoonose

Le SARS-CoV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV dont le réservoir est la chauve-souris (Fig. 1B). Si le génome du SARS-CoV-2 présente 79 % d'homologie avec le SARS-CoV-1 et 52 % d'homologie avec le MERS-CoV [11,12], les virus les plus proches phylogénétiquement sont des coronavirus de la chauve-souris, notamment le RaTG13-CoV (96 % d'homologie) [4].

Cependant, les lieux de vie des chauve-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèce a probablement nécessité un hôte intermédiaire, comme l'ont été la civette palmée pour le SARS-CoV-1 ou le dromadaire pour MERS-CoV [15,16]. Dans le cas du SARS-CoV-2, le pangolin, mammifère sauvage notamment consommé en Chine et dont la niche écologique recouvre celle des chauves-souris, pourrait avoir joué ce rôle, comme le suggère l'isolement d'une souche de coronavirus du pangolin très proche phylogénétiquement (92 % d'homologie) [16,17]. Par ailleurs, par rapport au SARS-CoV-1 et aux coronavirus de la chauve-souris, le SARS-CoV-2 présente une modification importante du domaine liant de récepteur situé sur la protéine S et responsable d'un gain d'affinité pour son récepteur ACE2 [4,14,18]. Ce domaine de liaison est retrouvé quasiment à l'identique (seulement un acide-aminé différent) chez un coronavirus du pangolin [17,19], accréditant l'idée que l'évolution du virus au contact du pangolin pourrait avoir favorisé le passage à l'homme, possiblement via la translocations du domaine de liaison [20].

Ce saut inter-espèce se serait produit en Chine, possiblement au marché de Huanan, puisque la majorité des premiers cas de COVID-19 y ont été exposés fin 2019 [6]. Néanmoins, l'analyse phylogénétique de virus isolés en Chine révèle qu'au moins deux souches différentes de SARS-CoV-2 étaient apparues plusieurs mois avant les premiers cas décrits [21].

3. Contamination, infection cellulaire et cycle de réplication

3.1. Voies de transmissions:

3.1.1. Gouttelettes

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale [22], il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes [22].

3.1.2. Autres voies de transmission

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles [23] et le sang des patients infectés [23–26]. Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles [25] et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains [27], il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés [28]. Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit [26].

3.2. Pénétration du virus dans la cellule hôte

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 - une metalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 - pour rentrer dans la cellule hôte [4,18] (Fig. 1c). Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire [13,15]. Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) [29]. Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine [30] permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale [31] et pourrait majorer le potentiel infectant du virus [23].

De façon intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro [32].

3.3. Cycle de réplication

Le cycle de réplication des coronavirus a été largement étudié. Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase

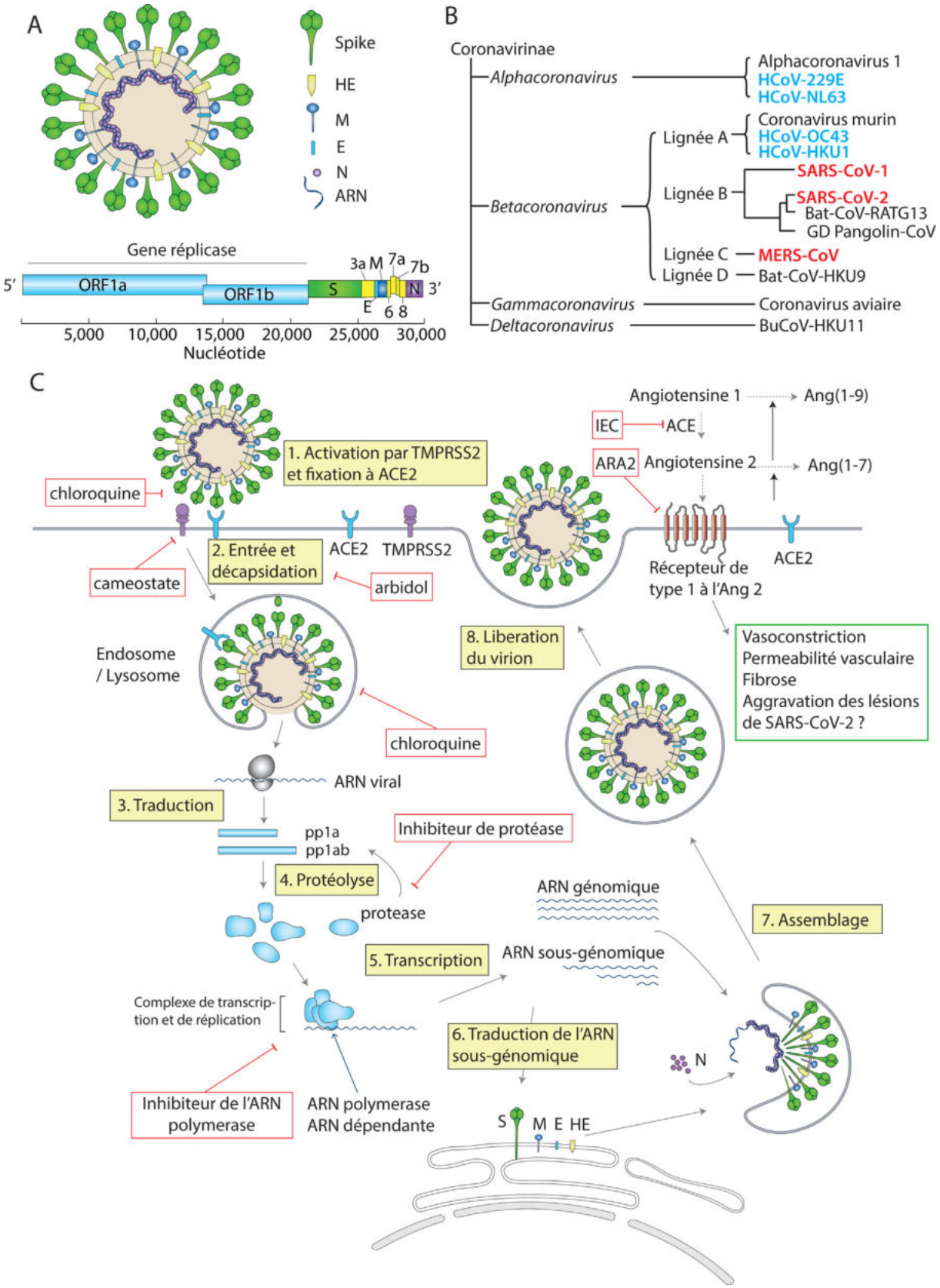

Fig. 1. Phylogénie, structure et réplication du SARS-CoV-2. A. Structure virale : le SARS-CoV-2 forme une particule sphérique d'un diamètre de 100-160 nm composés d'ARN simple brin polarisé positivement et de cinq protéines de structures: la protéine Spike sous forme trimérique qui se lie au récepteur cellulaire, trois autres protéines transmembranaires (la glycoprotéine d'enveloppe [E], de membrane [M] et l'Hémagglutinine-Esterase [HE]) et la protéine de capside (N). La nucléocapside formée de l'ARN viral complexé à la protéine N est enchâssée à l'intérieur de l'enveloppe. Génome viral (adapté de [4]) : le gène réplicase (*orf*1a et *orf*1b) code pour deux larges polyprotéines (pp1a et pp1b) clivées en seize protéines non structurales incluant deux protéases et une ARN-polymerase ARN-dépendante. Le reste du génome code pour les protéines

en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymerase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication [13,15]. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales [15].

La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication. Nous proposons ici un bref tour d'horizon des principales stratégies antivirales proposées aujourd'hui comme traitement potentiel de la COVID-19.

3.4. Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule

La première stratégie vise à empêcher le virus de pénétrer dans la cellule en jouant sur les mécanismes nécessaires à la fixation du virus à son récepteur, son endocytose ou la fusion membranaire.

Inhibiteur de TMPRSS2 : l'inhibition de TMPRSS2 par le camostate, réduit significativement l'infection des cellules par le SARS-CoV-2 in vitro [29] et fait l'objet de plusieurs essais cliniques.

Umifenovir (Arbidol) : agissant par inhibition de la fusion du virus avec la membrane cellulaire [33], l'arbidol présente une activité contre le SARS-CoV-1 in vitro [34]. Très utilisée en Chine, cette molécule fait l'objet de plusieurs essais cliniques.

Chloroquine et hydroxychloroquine : en plus de leurs effets antipaludiques et immunomodulateurs, la chloroquine et l'hydroxychloroquine inhibent la réplication de nombreux virus in vitro dont le SARS-CoV-2 [35,36]. Si leurs mécanismes d'action restent incomplètement élucidés, il a été montré que ces molécules s'accumulent dans les endosomes et lysosomes et augmentent le pH dans ces organelles, altérant ainsi leur fonctionnement essentiel pour l'endocytose des coronavirus [37]. Par ailleurs, des données in vitro suggèrent que la chloroquine modifie la glycosylation d'ACE2 et inhibe ainsi la fixation du SARS-CoV-1 [38]. En clinique, les données dont nous disposons à l'heure actuelle ne permettent pas de conclure définitivement quant à leurs efficacités en l'absence d'essais randomisés, même si une étude observationnelle prospective incluant 1446 patients hospitalisés ne retrouvait pas de différence sur la mortalité ou l'intubation entre les patients traités ou non par hydroxychloroquine, après ajustement à l'aide d'un score de propension [39–41]. Par ailleurs, l'élargissement de l'intervalle QTc observé lors de l'utilisation de fortes posologies (600 mg deux fois par jour) doit inciter à la prudence, notamment lors de l'association avec l'azithromycine et l'oseltamivir [42].

Chlorpromazine : en 2014, de Wilde et al., avaient montré in vitro que la chlorpromazine, un neuroleptique découvert en 1951, inhibait la réplication du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV [43]. Cet effet serait lié à l'inhibition clathrine-dépendante de l'endocytose virale. Un essai est en cours pour déterminer son intérêt clinique potentiel.

Nicotine : la faible représentation des fumeurs dans les études cliniques ont conduit certains auteurs à suggérer un rôle protecteur de la nicotine. L'hypothèse avancée est que, se liant au récepteur nicotinique à l'acétylcholine (nAchR) qui jouerait un rôle critique dans la neuro-invasion et la réaction inflammatoire liée au SARS-CoV-2, la nicotine rentre en compétition avec le virus et limite les manifestations neurologique et inflammatoire de la maladie [44]. Il doit être noté que, à l'heure actuelle, ni l'utilisation du nAchR par le virus, ni l'effet protecteur de la nictotine ne sont démontré in vitro ou in vivo et qu'il n'existe pas de preuve histologique de la neuro-invasion du SARS-CoV-2.

3.5. Inhibition de la protéase du SARS-CoV-2

Une autre stratégie est de cibler les protéases virales indispensables à la réplication. Si des études structurales permettront le développement de molécules spécifiques, des traitements développés contre la protéase du VIH ont montré une certaine efficacité in vitro contre le SARS-CoV-1 [45] et le SARS-CoV-2 [46]. En particulier, le lopinavir/ritonavir a été utilisé comme traitement du SARS-CoV-1 et des données rétrospectives l'ont associé à une diminution de la mortalité [45]. Dans le cas de la COVID-19, un essai prospectif randomisé ouvert incluant 199 patients n'a pas retrouvé d'efficacité clinique ni de différence sur la clairance virale [47]. Un autre traitement anti-protéase du VIH, le darunavir, fait l'objet de plusieurs essais cliniques bien qu'une étude menée par son fabriquant ne rapporte aucune efficacité notable in vitro [48].

3.6. Inhibition de la synthèse de l'ARN viral

L'inhibition de la synthèse du matériel génomique viral a été utilisée avec succès pour le traitement de nombreux virus. Dans le cas du SARS-CoV-2, plusieurs molécules se repositionnent comme des candidats prometteurs. Le favipiravir, pro-drogue d'un analogue nuléotidique inhibibant l'ARN polymérase virale, est actif in vitro contre le SARS-CoV-2 [35]. De même, le remdesivir, une pro-drogue métabolisée en analogue nucléosidique, inhibe la réplication du SARS-CoV-1 dans un modèle murin et de SARS-CoV-2 in vitro [35,49] mais les essais dans la COVID-19 ne permettent pas de conclure [50,51]. Enfin la ribavirine, un analogue de la guanine, inhibe l'ARN-polymérase de nombreux virus à ARN mais avec une efficacité in vitro limitée contre le SARS-CoV-2 [35].

3.7. Autres stratégies antivirales

Interférons de type I (INF-I) : les INF-I sont des cytokines au rôle majeur dans la réponse immunitaire antivirale. Ils inhibent la réplication du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV in vitro, particulièrement l'INF-β, en synergie avec d'autres traitements comme le lopinavir/ritonavir. Si des essais sont en cours dans la COVID-19, il convient de rappeler que la maladie semble être largement tributaire d'une réaction immune dérégulée et on pourrait imaginer que, administrés tardivement, les INF se révèlent délétères [52,53]. Néanmoins, la réplications virale semble plus intense et

de structures et de multiples ORF via la transcription en ARN sous-génomiques. B. Phylogénie simplifiée des coronavirus humains (HCoV). Les HCoV faiblement pathogènes sont représentés en bleu et les HCoV fortement pathogènes en rouge. C. Représentation de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule, principalement le pneumocyte de type 2, et de son cycle de réplication. Après fixation de la protéine S sur le récepteur ACE2 et activation par clivage de S par la protéase membranaire TMPRSS2 (1), le complexe viral est endocyté. La fusion membranaire libère la nucléocapside dans le cytosol (2) où le gène réplicase (*orf*1a et *orf*1b) de l'ARN viral est traduit en polyprotéines pp1a et pp1ab (3). La protéolyse de ces polyprotéines par la protéase encodée par *orf*1a (4) donnera les protéines formant un vaste complexe de transcription et de réplication (5). Ce complexe protéique permet de reproduire l'ARN génomique et, via la synthèse d'ARN sous-génomique, de former les protéines de structures virales (6). Les nouvelles particules virales sont assemblées à partir de l'ARN génomique, de la protéine de capside et des glycoprotéines d'enveloppe (7). La diminution de l'expression membranaire d'ACE2 résultant de l'endocytose du complexe viral pourrait activer localement le système rénine-angiotensine-aldostérone et aggraver les lésions pulmonaires. Abréviations: ORF opening reading frame; TMPRSS2 Transmembrane protease serine 2; ACE Enzyme de conversion de l'angiotensine; IEC inhibiteur de l'enzyme de conversion; ARA2 inhibiteur du récepteur à l'angiotensine 2.

prolongée dans les cas d'infection sévère [26] et une étude portant sur 50 patients a mis en évidence une altération de la réponse INF-I chez les patients les plus sévères [54].

Inhibiteurs du Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : le récepteur du SARS-CoV-1 et du SARS-CoV-2 est l'ACE2, une protéase qui convertit l'angiotensine II en angiotensine 1-7 à action vasodilatatrice, ainsi que l'angiotensine I en angiotensine 1-9 dénuée d'activité biologique connue. L'activité d'ACE2 provoque une diminution de la vasoconstriction, de la rétention sodée et des effets pro-fibrosant de l'angiotensine II. Comme le SARS-CoV-1, le SARS-CoV-2 pourrait entrainer une diminution de l'expression d'ACE2 sur les cellules infectées, altérant ainsi la contre-régulation de l'angiotensine II, ce qui pourrait in fine participer à la pathogénie de la COVID-19 [55–57]. Dans un modèle murin, l'injection de protéines S augmente l'activité du SRAA et majore les lésions pulmonaires provoquées par le SARS-CoV-1, qui peuvent être limitées par l'injection d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II [55]. De façon intéressante, dans une petite série de douze patients souffrant de COVID-19, le taux plasmatique d'angiotensine II était corrélé à la charge virale et à la sévérité de l'atteinte pulmonaire [58]. En revanche, bien que non démontrée chez l'homme, certains experts s'interrogent sur une possible augmentation de l'expression d'ACE2 liée aux bloqueurs du SRAA, ce qui pourrait théoriquement faciliter l'entrée du virus [57]. Plusieurs études observationnelles de grandes envergures étudiant spécifiquement l'effet des inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC] ou antagoniste du récepteur à l'Ang-II [ARA2]) dans la COVID-19 n'ont pas mis en évidence d'association entre le traitement par IEC ou ARA2 et la mortalité intra-hospitalière [59], les formes sévères [60,61] ou la probabilité d'infection [60,61] par le SARS-CoV-2. De façon intéressante une étude a même mis en évidence une diminution de la mortalité associé à la prise d'IEC mais ce résultat devra être confirmé par des essais appropriés [59]. Il apparaît donc qu'il n'existe aucun sur-risque documenté à la prise d'inhibiteur du SRAA sur la gravité de la COVID-19 et aucune raison d'interrompre ces traitements dont le bénéfice cardio-vasculaire est bien démontré. Des essais thérapeutiques sont en cours pour tester l'utilisation de molécules inhibitrices du SRAA en traitement ou en prophylaxie de la COVID-19. Le traitement par ACE2 recombinante constitue aussi une piste intéressante [62].

4. Une réponse immunitaire inadaptée

4.1. Réponse anti-virale immédiate

4.1.1. Mécanismes de la réponse anti-virale immédiate

Les déterminants de la réponse immunitaire immédiate au SARS-CoV-2 ne sont pas encore connus, mais peuvent être extrapolés à partir des modèles d'infection virale (Fig. 2). L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger, reconnus par différents récepteurs (Pattern Recognition Receptors, ou PRRs) liant l'ARN viral (TLRs 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5) ou des protéines de surface virales (TLR 2, TLR 4). Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF-κB) [63]. Cette activation entraîne la sécrétion de cytokines (TNF-α, IL-1, IL-6) entraînant une hyperperméabilité capillaire et l'attraction de cellules inflammatoires, et d'interférons de type I (IFN-1), qui promeuvent l'expression de gènes cibles (ISG, pour interferon-stimulated genes) [64]. Ces interférons vont promouvoir l'expression de gènes cibles (ISG pour interferon-stimulated genes), par liaison à leur récepteur IFNAR, signalant par JAK/STAT [65]. La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées [66].

L'activation des facteurs de transcription entraîne une sécrétion cytokinique initiale par les cellules infectées (interférons, TNF-α, IL-1, IL-6, chimiokines). Les antigènes viraux sont internalisés par les cellules présentatrices d'antigène, apprêtés puis présentés via les complexes majeurs d'histocompatibilité de type 1 (pour l'ARN viral) et de type 2 (pour les protéines de surface) aux lymphocytes T CD4, CD8 et lymphocytes B, polarisés par la sécrétion cytokinique initiale, assurant l'instauration d'une immunité durable.

4.1.2. Évasion virale et échappement au système immunitaire

L'existence de mécanismes d'évasion immunitaire n'a, à cette date, pas été prouvée pour le SARS-CoV-2. Cependant, plusieurs virus de la famille des coronavirus ont développé des stratégies d'échappement au système immunitaire.

Cette évasion virale repose sur plusieurs mécanismes :

- échappement à la reconnaissance antigénique par les PRR via la production de vésicules à double membrane abritant le complexe de réplication viral [67,68];
- diminution de la signalisation des PRR par liaison compétitive de la protéine N à TRIM25, bloquant ainsi la signalisation de RIG-1, ou encore par la protéine NSP16 qui prévient la reconnaissance de l'ARN viral par MDA-5 [69,70];
- inhibition de l'induction de la voie des interférons par inhibition de la signalisation de STING (protéines PLP-2-TM et Plpro-TM des SARS-Cov-1 et H-CoV-NL63) et d'IRF-3 (protéines PLpro du SARS-CoV-1 et ORF4, ORF5 du MERS-CoV qui inhibent sa phosphorylation et sa translocation nucléaire) [71–74];
- blocage de la signalisation des interférons, via la régulation négative de l'expression d'IFNAR (par la protéine ORF-3a du SARS-CoV-1) et de la phosphorylation de STAT-1 (par la protéine NSP3) [75,76];
- blocage de la signalisation NF-κB par les protéines PLP du SARS-CoV-1 et ORF4b, ORF5 du MERS-CoV [77–79].

Le SARS-CoV-2 partage l'expression de plusieurs de ces protéines virales associées à l'évasion immunitaire [80,81], et des modélisations d'interaction protéique suggèrent que ses protéines NSP13 et NSP15 pourraient également interagir avec la protéine TBK-1 et diminuer l'activation d'IRF-3 [82].

Ces mécanismes de résistance au système immunitaire pourraient avoir été acquis chez la chauve-souris, qui présente une sécrétion constitutive d'IFN-I [83].

4.2. Une réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase de l'infection

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une amplification de la réponse inflammatoire, responsable d'une aggravation clinique chez certains patients, qui survient autour de huit jours après l'apparition des symptômes, jusqu'à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et d'une défaillance multi-viscérale, et s'accompagne de plusieurs signes d'hyperactivation du système immunitaire [84].

4.2.1. Hypersécrétion cytokinique

Des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les patients atteints de COVID-19 sévère (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNFα) [6]. Plusieurs chimiokines sont également hyperproduites et peuvent expliquer l'infiltration pulmonaire inflammatoire observée chez les patients infectés, et parmi elles CXCL17 (capable de recruter les macrophages alvéolaires), CCL2 et CCL8 (associées au recrutement des polynucléaires neutrophiles),

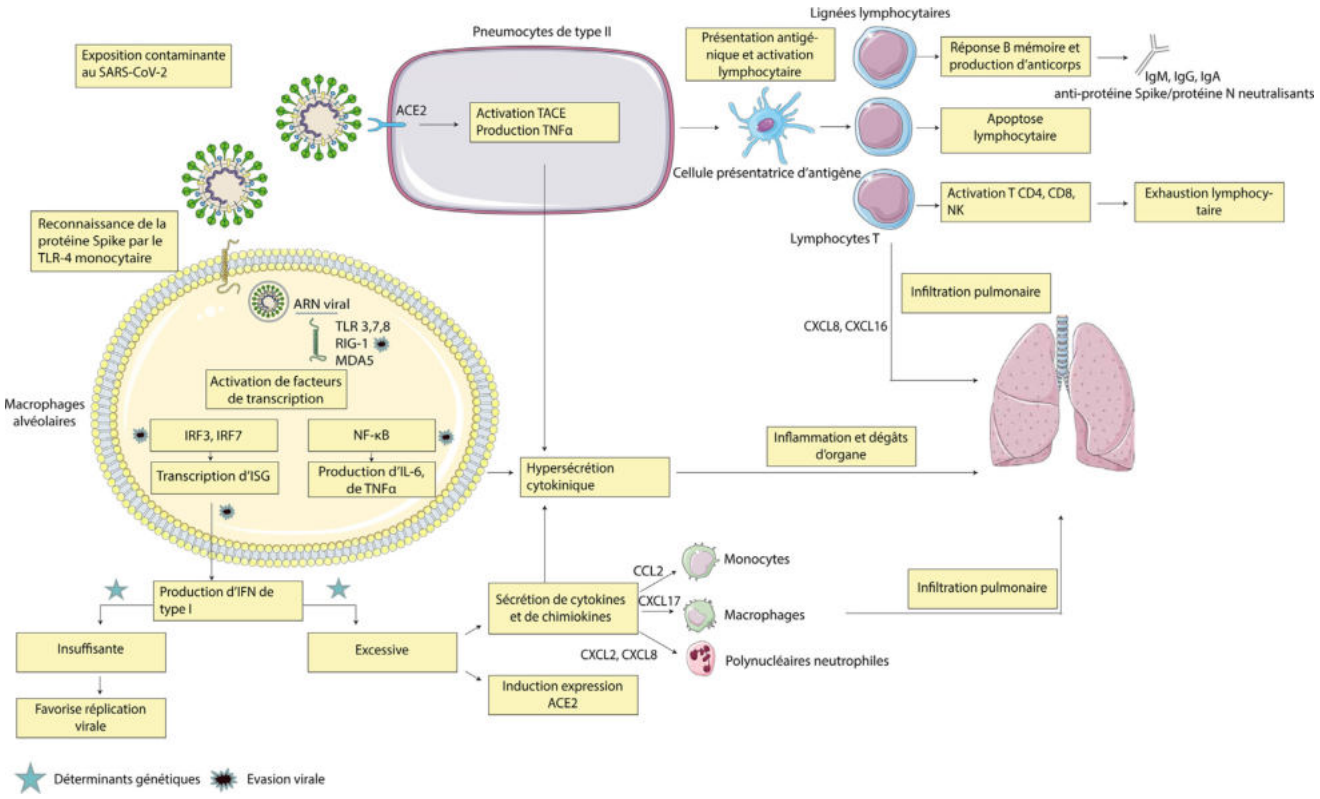

Fig. 2. Mécanismes suspectées de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2. Suite à une exposition contaminante, le SARS-CoV-2 infecte les cellules épithéliales et immunitaires résidentes alvéolaires. La liaison de la protéine Spike virale avec l'ACE2 entraîne une activation de la TNFα-converting enzyme (TACE) par la portion intracellulaire de l'ACE2, responsable d'une sécrétion de TNFα (mécanisme prouvé pour le SARS-CoV-1). La reconnaissance de la protéine Spike par les TLR des monocytes entraîne l'expression de NFkB via MyD88. La signalisation NFkB entraîne la sécrétion d'IL-6 et de TNFα, responsables d'une inflammation locale. (mécanisme prouvé pour le SARS-CoV-1). Après entrée du virus dans la cellule, l'ARN viral est également reconnu par les PRR cytoplasmiques, entraînant l'expression d'IRF3/IRF7 via TRIF, entraînant la production d'interférons de type 1 (IFN-1). Cette production d'IFN-1 sera chez certains patients insuffisante pour contrôler l'infection, favorisant ainsi la réplication virale. Chez d'autres patients, la sécrétion d'IFN-1 sera trop importante, entraînant une hypersécrétion cytokinique et une augmentation de l'expression d'ACE2 sur les cellules épithéliales. Ces différences dans la réponse IFN à l'infection pourraient s'expliquer par des susceptibilités génétiques (mécanisme non prouvé en cours d'investigation). La signalisation par les PRR et l'activation des facteurs de transcription entraîne enfin une sécrétion de chimiokines, responsables d'une attraction des cellules mononuclées sur le site de l'infection (PNN, monocytes, macrophages, lymphocytes T). La reconnaissance des antigènes viraux par les cellules présentatrices d'antigène entraîne une activation lymphocytaire T, NK et B, déclenchant une réponse T et NK antivirale avec expression de marqueurs d'exhaustion, ainsi qu'une apoptose lymphocytaire (mécanisme non précisé), ainsi qu'une réponse B mémoire et une production d'anticorps spécifiques et neutralisants.

CCL7 (recrutant les monocytes) et CXCL9/CXCL16 (recrutant les lymphocytes T et NK) [85–87].

Les gènes de la voie de NF-kB semblent également être surexprimés chez les patients sévères, et s'associent à des taux élevés d'IL-6 et de TNF-α [87]. Dans l'étude de Zhou et al., des taux élevés d'interleukine-6 circulante étaient statistiquement associés à l'apparition d'une forme sévère [88]. Ces concentrations d'IL-6 apparaissent cependant moins élevées que celles retrouvées dans les sepsis bactériens [8]. En revanche, les taux d'IL-1beta active et d'IL17a circulants apparaissent peu élevés [87].

Cette hyperactivation de la voie NFkB pourrait être induite directement par la protéine S virale qui déclenche dans un modèle de culture cellulaire une sécrétion monocytaire d'IL-6 et de TNF-α NFkB-dépendante dans l'infection à SARS-CoV-1, possiblement par liaison au TLR4 monocytaire [89]. La production de TNF-α semble également inductible par liaison de la protéine S à l'ACE2, responsable d'une activation de l'enzyme TACE (TNF-α converting enzyme) par la queue cytoplasmique de l'ACE2 [90].

D'autres hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette hypersécrétion cytokinique, parmi lesquelles celle d'une hémophagocytose lympho-histiocytaire [91], qui s'expliquerait par une stimulation antigénique continue des cellules de l'immunité.

4.2.2. Signature interféron

Dans l'infection à SARS-CoV-1, le blocage de la signalisation des IFN de type 1 s'associait à une meilleure survie sur modèle murin [52]. Ce constat ne semble pas transposable à l'infection à SARS-CoV-2, soutenant l'idée d'une réponse IFN-1 différente, possiblement moins délétère que dans l'infection à SARS-CoV-1 [92].

Une étude française portant sur 50 patients infectés par le SARS-CoV-2 retrouvait des taux sériques d'IFN-I bas, ainsi qu'une expression diminuée des ISG suivant un gradient de sévérité de la maladie. Les patients avec formes graves montraient des taux très bas d'IFN-α et des taux nuls d'IFN-β, associés à une diminution des cellules dendritiques plasmacytoïdes. Cependant, la réponse aux IFN-1 semblait préservée et la stimulation par IFN-α déclenchait l'expression d'ISG [87]. Ces résultats sont corroborés par une étude sur modèle animal, retrouvant une signature IFN faible durant l'infection, ne semblant pas à l'origine de l'hypersécrétion cytokinique [85]. Ces études suggèrent l'existence d'une réponse IFN-1 insuffisante chez les patients atteints de forme sévère.

À l'inverse, l'étude de l'expression génétique différentielle des gènes de l'inflammation sur cellules de lavage broncho-alvéolaire de huit patients atteints de forme sévère de COVID-19 retrouvait une surexpression de certains ISGs : un premier cluster d'ISG antiviraux et de gènes potentialisant l'induction des IFN-1 (STAT1, IRF7),

mais également un second cluster d'ISG associé à l'inflammation (incluant CCL2, CXCL10). En comparaison aux autres pneumopathies virales, bactériennes et aux donneurs sains, les gènes codant pour la voie des INF-1 étaient nettement surexprimés, traduisant un possible rôle physiopathologique dans la survenue du SDRA [86]. De plus, la signalisation IFN-1 semble induire l'expression d'ACE2 sur les cellules de l'épithélium respiratoire et pourrait donc participer à l'entretien de l'infection virale [93].

La discordance entre ces résultats pourrait s'expliquer par une temporalité spécifique de la sécrétion d'IFN, ou par l'existence de deux types de réponse IFN à l'infection:

- dans un premier groupe de patients, l'infection déclenche une sécrétion d'IFN-1 élevée, participant à entretenir l'inflammation et augmentant l'expression d'ACE2 [93] sans réussir à contrôler l'infection (évasion immunitaire du virus) mais s'associant à une diminution partielle de la réplication virale;
- le second groupe de patients serait représenté par une réponse IFN-1 faible, favorisant la réplication virale elle-même directement responsable de l'inflammation.

Des prédispositions génétiques pourraient expliquer les différences observées dans la réponse IFN à l'infection, et sont à l'étude.

D'autre part, la signalisation IFN-λ pourrait avoir un rôle protecteur via l'induction de STAT2, en contrôlant la sécrétion cytokinique et favorisant la réparation tissulaire [92].

4.2.3. Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire

De nombreuses études cliniques rapportent une fréquence élevée de lymphopénie CD4 et CD8 [5], plus particulièrement dans les formes sévères de la maladie, et associée à la survenue du décès [88], commune au sepsis bactérien. Cette lymphopénie s'étend sur les populations CD4 (naïve, mémoire, régulatrice), CD8 et NK, sans déséquilibre du ratio CD4/CD8, et s'associe à l'expression de gènes pro-apoptotiques [87,94]. Les lymphocytes CD4, CD8 et NK présentent des marqueurs d'activation et d'exhaustion (PD-1, TIM-3), ainsi qu'une perte de leur multifonctionnalité, plus représentés chez les patients sévères [87,95] pouvant entretenir l'infection.

4.2.4. Réponse humorale

Plusieurs protéines virales du SARS-CoV-2 peuvent induire une réponse humorale. Le domaine de liaison de la protéine Spike, ainsi que la protéine N virale ont été principalement étudiées.

Dans une étude détaillée de neuf patients infectés, la séroconversion anti-Spike survenait en médiane à 7 jours, atteignant 100 % à 14 jours. Ces anticorps présentaient une réactivité croisée avec les autres coronavirus humains [23]. De même, une étude plus large rapportait l'apparition d'IgM et d'IgG anti-Spike aux 11^{e} et 12^{e} jours, respectivement [96]. La séroconversion anti-N semble plus tardive [97]. Dans l'étude de Guo, 78 % des patients développaient des anticorps anti-N après 14 jours de suivi [98]. Ces résultats semblent cohérents avec ceux retrouvés dans une large étude Française [99].

Dans l'étude de Wölfel, 9/9 patients développaient des anticorps neutralisants à 14 jours du début de l'infection. Dans l'étude de Grzelak, l'activité neutralisante des anticorps atteignait 80-100 % entre 14 et 21 jours après les premiers symptômes, et s'associait à la positivité des anticorps anti-Spike et anti-N. De plus, un traitement à base de sérum de patients guéris de l'infection a été associé à une récupération clinique chez cinq patients avec forme sévère [100], suggérant le potentiel neutralisant des anticorps induits.

Le développement d'anticorps spécifiques pourrait cependant être un facteur aggravant de l'infection : dans l'étude de Zhao, les taux élevés d'anticorps anti-Spike étaient associés à la mortalité, faisant craindre l'existence d'une aggravation anticorps-dépendante de l'infection, par facilitation de l'entrée du virus dans les cellules et renforcement de la réponse inflammatoire. Ce phénomène a déjà été décrit pour plusieurs autres espèces virales comme la dengue, le virus Zika et constaté sur modèle simien pour le SARS-CoV-1 [96,101].

D'autre part, une réponse lymphocytaire B mémoire spécifique semble pouvoir être induite par l'infection [102].

5. Immunomodulation et stratégies vaccinales

5.1. Immunomodulation

Le principe des stratégies d'immunomodulation de l'infection à SARS-CoV-2 repose sur la conception d'une évolution de la maladie en deux phases: une phase de réplication virale initiale, suivie d'une phase inflammatoire. Plusieurs traitements immunomodulateurs sont en cours d'évaluation dans le cadre d'essais thérapeutiques randomisés. Les résultats des essais ouverts ne seront pas discutés dans cette revue.

Parmi les molécules candidates :

- l'hydroxychloroquine, outre son activité antivirale, est utilisée dans des maladies auto-immunes pour ses capacités d'immunomodulation. Celle-ci est médiée par son activité d'inhibition de la signalisation des TLR7 et 9, conduisant à la diminution de la sécrétion d'IFN-I [103], mais également de régulation de l'activation lymphocytaire T [104,105] et de la sécrétion de cytokines inflammatoires [106]. Son utilisation à la phase initiale de l'infection pourrait alors prévenir l'évolution vers la phase inflammatoire;
- la colchicine pourrait avoir un intérêt, par ses effets d'inhibition du recrutement et de l'adhésion des polynucléaires neutrophiles et de la voie NFkB [107,108];
- la corticothérapie, par ses effets immunosuppresseurs étendus, pourrait diminuer l'inflammation durant la seconde phase de la maladie, bien que son utilisation dans d'autres pneumopathies virales compliquées de SDRA n'apparaisse pas bénéfique [109];
- les perfusions d'immunoglobulines humaines ont de nombreuses actions immunomodulatrices, parmi lesquelles la diminution de sécrétion de cytokines inflammatoires (dont l'IL-1 et l'IL-6) par les monocytes [110];
- plusieurs biothérapies sont également à l'essai: les antagonistes du récepteur de l'IL-6 (Sarilumab, Tocilizumab) dont l'utilisation repose sur les taux élevés d'IL-6 observés durant l'infection et associés au décès (cf. supra), ainsi que les antagonistes des récepteurs de l'IL-1;
- l'utilisation d'inhibiteurs de JAK/STAT (dont le Baricitinib) pourrait être une piste prometteuse chez certains patients avec signature IFN élevée, et plusieurs molécules sont en cours d'étude [111];
- l'utilisation d'inhibiteurs de TLR-4 pourrait également limiter la sécrétion cytokinique délétère [112].

5.2. Vaccination

De nombreuses équipes travaillent sur le développement d'un vaccin prophylactique de l'infection à SARS-CoV-2, capable d'induire une réponse cellulaire et/ou humorale spécifique et neutralisante.

La principale cible antigénique à l'heure actuelle est la sous-unité S1 de la protéine Spike, à l'instar des vaccins développés pour le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV [113,114] car son exposition membranaire facilite sa reconnaissance par le système immunitaire. De plus, cibler ce site permettrait d'empêcher l'entrée du virus dans les cellules [14]. Cependant, d'autres sites de la protéine Spike ou d'autres protéines non structurales pourraient être

de bons candidats [115]. Une fois la cible antigénique définie, plusieurs stratégies vaccinales peuvent être évaluées: vaccination à partir d'ARN, d'ADN, de protéine recombinante, ou de vecteur viral.

La durée de la protection offerte par les anticorps est variable, et les taux d'anticorps anti-SARS-CoV-1 n'étaient détectable que durant les deux ans suivant l'infection chez 176 patients infectés [116].

L'induction d'une réponse mémoire lymphocytaire T pourrait également permettre de prévenir les formes sévères de l'infection, comme prouvé dans l'infection à SARS-CoV-1 [117].

Certains travaux soulignent enfin l'induction d'une immunité croisée induite par des vaccins dirigés contre la sous-unité de liaison au récepteur de la protéine Spike du SARS-CoV-1 et pouvant cibler le SARS-CoV-2 [118]. Ces vaccins n'ont malheureusement pas été développés au-delà de la phase 1.

6. Une maladie pro-thrombotique:

6.1. Les marqueurs de la coagulation au cours de l'infection à SARS-CoV-2

De nombreuses données vont dans le sens d'une activation de la coagulation. La plupart des premières études chinoises retrouvent une élévation du taux des D-dimères [5,119]. L'étude de Guan et al. retrouvait cet évènement dans 46,4 % (260/560) des cas, et jusqu'à 59,6 % (65/109) en cas de forme sévère. Cette élévation semble prédictive de la mortalité, notamment lorsqu'elle dépasse un milligramme par litre dans l'étude de Zhou et al. (81 % (44/54) versus 24 % (28/118) entre survivants et non-survivants) [88]. Néanmoins, il est important de préciser qu'une étude récente ne retrouve pas de différence significative du taux des D-dimères entre les pneumonies COVID-19 et non COVID-19 [120]. Aussi, les premières études chinoises ne précisent pas l'utilisation d'une thromboprophylaxie. L'équipe de Tang et al. s'est intéressée plus spécifiquement aux marqueurs de la coagulation en comparant les patients ayant survécus et les décédés. Les patients décédés avaient un allongement du temps de prothrombine plus important comparativement aux non survivants (15,5 secondes contre 13,6 secondes pour les survivants), bien que si l'on considère le taux de prothrombine, ces différences ne semblent pas cliniquement pertinentes (84 % pour les non-survivants contre 91 % pour les survivants) [121]. Quant à la thrombopénie à l'admission, elle semble inconstante et modérée: elle concerne 36,2 % (315/869) des patients dans l'étude de Guan et al. [5] mais n'est pas rapportée en réanimation chez des patients atteints de SDRA [122].

Les données sur la coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) sont contradictoires. La première étude sur le sujet [121], utilisant les critères diagnostiques de l'ISTH [123], retrouvait un score en faveur d'une CIVD parmi 15 des 21 patients qui sont décédés, et ce, dans un délai moyen de quatre jours suivant l'admission. Aucun évènement hémorragique n'y était rapporté. Cependant, une étude multicentrique prospective française portant sur 150 patients atteints de SDRA en lien avec la COVID-19 ne rapportait aucun cas de CIVD en utilisant le même score diagnostique [122].

Enfin, les évènements thrombotiques veineux semblent fréquents. Une étude chinoise portant sur 81 patients retrouvait un taux de 25 % (20/81) de thrombose veineuse profonde aux membres inférieurs [124]. Cependant aucun patient ne recevait de thromboprophylaxie veineuse. Les premières études européennes, réalisées chez des patients recevant une héparinothérapie à visée préventive confirment la fréquence élevée des complications thrombo-emboliques. Une étude monocentrique néerlandaise incluant 199 patients (admis ou non en réanimation) retrouvait une incidence cumulée particulièrement élevée des thromboses veineuses à 7 jours de 16 % (IC95 %: 10–22 %) et à 14 jours de 42 % (IC95 %: 30–54 %) [125]. Aussi, l'étude de Helms et al., retrouvait, malgré l'utilisation d'une thromboprophylaxie, 64 évènements thrombotiques, dont 25 embolies pulmonaires et aucun syndrome coronarien [122]. Un taux élevé d'anticoagulants circulants lupiques était retrouvé (50 des 57 patients testés), ainsi qu'une élévation du taux d'antigène et d'activité von Willebrand. En utilisant un score de propension, ils ont pu comparer ces patients avec une cohorte historique de patients ayant un SDRA non-COVID. Les patients atteints de la COVID-19 avaient un odds ratio plus important pour les thromboses (OR = 2,6 [1,1,1–6], $p = 0,035$) et les embolies pulmonaires (OR = 6,2 [1,4,6–23]). De nombreuses autres études vont dans ce sens, et insistent sur l'importance du nombre de thromboses veineuses profondes malgré l'anticoagulation préventive [126–128].

6.2. Mécanismes sous-jacents

Les mécanismes physiopathologiques exacts conduisant au phénotype pro-thrombotique sont pour le moment inconnus (Fig. 3). Il est pour l'heure difficile de dire s'ils sont spécifiques du SARS-CoV-2 ou simplement la conséquence de l'hyperinflammation. Si l'on reprend la triade de Virchow décrivant les mécanismes de la thrombose veineuse, trois facteurs peuvent être mis en jeu: l'hypercoagulabilité, l'agression endothéliale et la stase veineuse.

L'hypercoagulabilité est soulignée par le fait qu'une des caractéristiques histologiques du dommage alvéolaire diffus présent dans la COVID-19 est le dépôt de fibrine et le recrutement de cellules mononuclées. Ce dépôt de fibrine est en lien avec un excès d'activation de la coagulation et un défaut de fibrinolyse. Une partie de la coagulopathie de la COVID-19 peut être due aux interactions entre l'activation de la coagulation et l'inflammation lors du sepsis. Il s'agit du concept de thrombo-inflammation (parfois appelée immuno-thrombose) [129]. L'un des principaux facteurs déclenchants est la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1 et IL-6). Il en résulte une activation de la coagulation, principalement du fait de la libération de facteur tissulaire par les cellules mononuclées (favorisant la génération de thrombine), ainsi que de l'activation des plaquettes et de leur interaction avec l'endothélium activé. Cette interaction entre sécrétion d'IL-6 et le phénotype pro-coagulant des patients atteints du SARS-CoV-2 est notamment décrite par une étude Italienne avec une corrélation du taux de fibrinogène avec celui d'IL-6 [130]. Ensuite, l'activation de la coagulation se propage par l'association d'une inhibition des facteurs anti-coagulants naturels (anti-thrombine III, protéines C et S) et de la suppression de la fibrinolyse par la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type I (PAI-1). Une des principales voies de signalisation favorisant la thrombo-inflammation est la voie NF-κB. Cette voie de signalisation induit l'expression de gènes favorisant un phénotype pro-coagulant de l'endothélium, stimule la synthèse du PAI-1, favorise la libération du facteur tissulaire et la libération d'ADN pro-coagulant via la NETose des neutrophiles [131].

Cette hyper-activation de la coagulation se couple à une hypofibrinolyse. Le rôle de la fibrinolyse est de dégrader la fibrine, grâce à l'action de la plasmine. La plasmine est elle-même issue du plasminogène, et est sous la dépendance de l'activateur tissulaire du plasminogène et de l'urokinase. Ces deux enzymes sont relarguées en situation inflammatoire [132] et sont inhibées par le PAI-1. Lors de l'épidémie de SARS-CoV-1, des taux sanguins élevés de PAI-1 étaient retrouvés chez les patients infectés [133]. Une étude publiée en 2013 par Gralinski et al. s'est intéressée à la fibrinolyse en utilisant un modèle murin infecté par des doses croissantes de SARS-CoV-1 [134]. Celle-ci retrouvait que la persistance des dépôts de fibrine était médiée par une sur-expression du PAI-1 qui dépassait les capacités de l'urokinase et de l'activateur

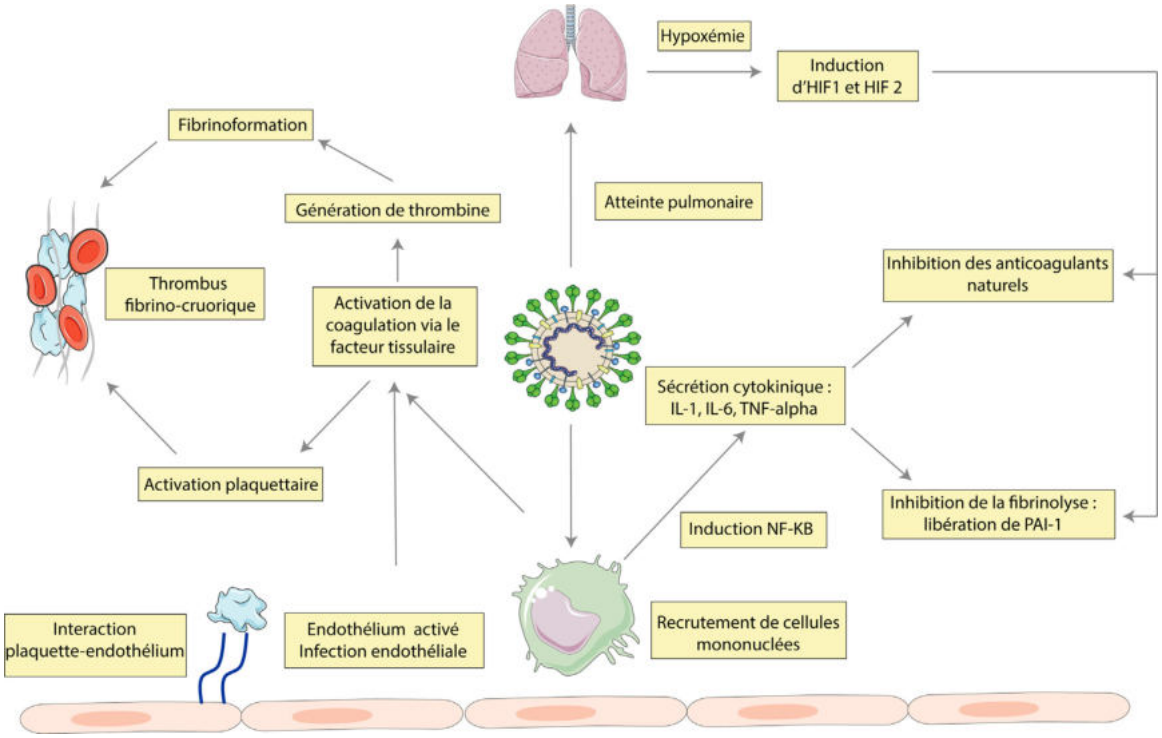

Fig. 3. Mécanismes proposés de la coagulopathie de la COVID-19. L'infection par le SARS-CoV-2 engendre une atteinte pulmonaire, principalement décrite comme du dommage alvéolaire diffus. Une hypoxémie survient en cas d'atteinte sévère. En réponse à l'hypoxémie, il existe une induction de la voie de signalisation des « hypoxia inducible transcription factors » qui concoure à activer la coagulation, à supprimer la fibrinolyse et à inhiber les anticoagulants circulants naturels. Dans le même temps, l'infection engendre un recrutement de cellules mononuclées au niveau de la barrière alvéolo-capillaire. Celles-ci, à la suite de l'induction de la voie NF-κB, vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1 et IL-6) qui vont favoriser la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et l'inhibition des anticoagulants naturels. Aussi, elles favorisent l'activation de la coagulation par la génération de facteur tissulaire. Cette activation est soutenue par l'activation plaquettaire. L'activation de l'endothélium, secondaire à une atteinte virale spécifique et/ou une activation du complément, favorise la coagulation et l'interaction avec les plaquettes circulantes. Finalement, la fibrine, les globules rouges et les plaquettes s'agrègent, réalisant un thrombus fibrino-cruorique.

tissulaire du plasminogène. Une des explications pour ces taux élevés de PAI-1 est l'induction de la voie du TGF-β1 constatée dans les cellules alvéolaires des patients décédés du SARS-CoV-1 [135]; le TGF-β1 induisant la libération de PAI-1. Le rôle délétère du PAI-1 est d'autant plus plausible que des données de lavage bronchiolo-alvéolaire chez des patients en SDRA retrouvaient des niveaux élevés de PAI-1 [136].

Un autre facteur impliqué dans l'hypercoagulabilité est probablement la profondeur de l'hypoxémie au cours de l'infection à SARS-CoV-2. L'hypoxémie engendre l'activation de la voie de signalisation des protéines HIFs (« hypoxia inducible transcription factors ») [137]. En cas d'hypoxémie, ils vont stimuler la transcription de multiples facteurs pro-thrombotiques comme le PAI-1 ou le facteur tissulaire, et inhiber la synthèse des anticoagulants naturels.

Aussi, la présence d'anticoagulants circulants lupiques a été rapportée [122], bien que leur potentiel pro-thrombotique reste à confirmer.

Au-delà de l'hypercoagulabilité, une agression endothéliale directe est identifiée. Celle-ci semble liée à deux facteurs: une atteinte virale spécifique, et une atteinte médiée par le complément. En effet, l'équipe de Varga et al. a publié une série de trois nécropsies retrouvant des inclusions virales au sein des cellules endothéliales rénales, pulmonaires, hépatiques et cardiaques, associées à une endothélite [138]. Cette observation est à corréler à la présence du récepteur ACE-2 au niveau de l'endothélium [139] et que le SARS-CoV-2 infecte directement des organoïdes issus de vaisseaux humains [140]. La participation du complément est elle-même soulignée par une série de cinq patients présentant un SDRA avec des lésions cutanées pour lesquels une analyse histologique a été effectué [141]. Cette étude retrouvait des dépôts de C5b-9, de C4d et MASP2 au sein de l'endothélium, avec une co-localisation en immunofluorescence avec la protéine S du virus. Une agression endothéliale médiée par le complexe d'attaque membranaire (issu de l'activation de la voie alterne et de la voie des lectines) est donc également suspectée.

Outre l'hypercoagulabilité et l'agression endothéliale, certains auteurs émettent l'hypothèse qu'il existe une stase veineuse induite par les hauts-niveaux de pression télé-expiratoire positive (*positive end-expiratory pressure* ou PEEP) appliqués chez les patients en SDRA. Ces haut-niveaux de PEEP, en augmentant la pression intra-thoracique, diminuent la perfusion intra-pulmonaire [142]. Cette réduction de la perfusion pulmonaire, en plus de la stratégie de réduction des apports hydrosodés au cours du SDRA, favoriseraient la stase intra-pulmonaire et donc les thromboses.

6.3. *Cibles thérapeutiques:*

Plusieurs recommandations existent sur la prise en charge du risque thrombotique au cours de l'infection à SARS-CoV-2 [143]. Toutes s'accordent à recommander une thromboprophylaxie à base d'héparine pour les patients hospitalisés. Il existe un débat sur la dose préventive d'héparine à apporter, avec certaines équipes prescrivant des doses intermédiaires pour prévenir les évènements thrombotiques que nous venons de décrire [125]. Ce débat est d'autant plus alimenté qu'il a été démontré que l'infection à SARS-CoV-1 était inhibé in vitro à 50 % par l'ajout d'héparine en culture cellulaire [144]. Les seules données disponibles proviennent d'une étude observationnelle et rétrospective qui comparait 99 patients traités par héparine (bas poids moléculaire ou non fractionnée) à 350 patients non traités par héparine [145]. Bien qu'elle ne démontre pas une association de l'héparinothérapie à une réduction de la mortalité à 28 jours, cette étude retrouvait une association

significative de ce traitement à une moindre mortalité dans le sous-groupe de patients présentant un score de coagulation induite par le sepsis (SIC) supérieur à 4 (40,0 % vs. 64,2 %, $p = 0{,}029$) [146]. On retrouvait cette même association dans le sous-groupe de patients présentant un taux de D-dimères supérieur à 6 fois la normale (32,8 % vs. 52,4 %, $p = 0{,}017$). Il n'existe pas de données sur la place de l'anticoagulation curative préemptive.

Plusieurs cibles thérapeutiques sont débattues avec des logiques contradictoires, notamment celle de l'inhibition de la fibrinolyse avec un essai sur la place de l'acide tranexamique pour inhiber la conversion du plasminogène, alors qu'il existe une série de cas de trois patients en SDRA sévère qui ont été traités par activateurs du plasminogène avec une amélioration transitoire de leurs paramètres ventilatoires [147]. Les autres pistes de traitement pourraient être la supplémentation en anti-thrombine ou l'utilisation de thrombomoduline. La place des traitements antiplaquettes (aspirine, clopidrogel) reste également à investiguer.

7. Atteintes d'organes

7.1. Rôle paradoxal de l'ACE2

L'ACE2 étant le principal récepteur cellulaire du SARS-CoV-2, il a été suggéré qu'une forte expression d'ACE2 conduisait à une susceptibilité accrue à l'infection. Ceci pourrait expliquer que les patients diabétiques ou atteints de cancer, qui expriment plus fortement ACE2, soient à risque de formes graves [148].

Toutefois, la distribution anatomique d'ACE2 n'est pas strictement corrélée à la symptomatologie provoquée par l'infection par le SARS-CoV-2. Tandis qu'ACE2 est fortement exprimé dans le tube digestif, les reins, le cœur, la vésicule biliaire, les glandes séminales et les testicules, la COVID-19 provoque des atteintes respiratoires, neurologiques, digestives, cardiologiques, hépatiques, oculaires, et/ou cutanées [149–151]. De plus, l'ARN du SARS-CoV-2 était fortement détecté dans les poumons, et à moindre mesures dans le foie, le rein ou le cœur dans une série autopsique de douze patients [152]. Même si dans cette étude, l'absence de discrimination entre l'ARN génomique et sous-génomique ne permet pas de confirmer une réplication virale active dans ces organes, la différence entre la répartition d'ACE2 tissulaire et les atteintes organiques du SARS-CoV-2 fait évoquer la possibilité d'une invasion cellulaire indépendante d'ACE2.

Paradoxalement, si l'expression tissulaire d'ACE2 permet la pénétration du virus dans la cellule, la forme soluble d'ACE2 pourrait être un facteur protecteur du COVID-19. L'activité d'ACE2 circulante est effectivement faible chez les patients en surpoids ou hypertendus alors qu'elle est plus forte chez les enfants et qu'elle est corrélée positivement à l'expression d'oestrogènes [153]. Ceci explique, pour certains auteurs, la relative protection des enfants par rapport aux adultes et des femmes par rapport aux hommes dans la COVID-19 [154]. Cette hypothèse est en accord avec les travaux qui démontraient le rôle protecteur d'ACE2 dans les lésions pulmonaires (cf. plus haut)

7.2. Tropisme respiratoire et lésions pulmonaires

Le SARS-CoV-2, principalement transmis via les gouttelettes respiratoires, peut infecter les pneumocytes qui expriment l'ACE2 et peut provoquer une réaction inflammatoire se traduisant par une détresse respiratoire de gravité variable, pouvant aboutir dans sa forme la plus grave à un SDRA [155]. Une majorité (67-85 %) des patients admis en unités de soins intensifs avec un diagnostic confirmé d'infection à SARS-CoV-2 développent un SDRA [6]. Dans une étude rétrospective monocentrique, la mortalité de ces patients est rapportée élevée (61,5 %) et les déterminants de cette gravité sont encore mal compris [156].

L'analyse histologique des poumons infectés montraient des inclusions virales, des infiltrats interstitiels à prédominance lymphocytaire, des lésions d' œdème pulmonaire évocatrices de SDRA ainsi que des thromboses s'apparentant le plus souvent à une microangiopathie thrombotique [157,158].

7.3. Tropisme et lésions du tube digestif

ACE2 est fortement exprimé dans le tube digestif, et le virus est détecté plus longuement dans les selles que sur les écouvillons naso-pharyngés. De plus, il a été démontré que le SARS-CoV-2 était capable d'infecté les entérocytes humains [27,159].

7.4. Invasion hépatocytaire et lésions hépatiques

L'infection des hépatocytes par le SARS-CoV-1 avait été démontrée par RT-PCR, mais les particules virales et le génome viral n'avaient pas étaient détectés par immunohistochimie et microscopie électronique [160]. Dans le cas du SARS-CoV-2, les données histologiques montraient des foies de grande taille, œdématiés et infiltrés par des cellules inflammatoires, mais aucune inclusion virale n'a été rapportée [7]. De plus, la discordance entre les caractéristiques biologiques hépatiques (fréquentes cytolyses hépatiques, rares cholestases ou ictères) [5,119,161,162] et l'expression d'ACE2 (essentiellement dans les voies biliaires) évoque, pour certains auteurs, une cause multifactorielle des atteintes hépatiques plutôt qu'une invasion virale hépatocytaire [163].

7.5. Neuro-invasion et lésions neurologiques

L'ACE2 est faiblement exprimé dans le tissu cérébral, mais les particules virales de SARS-CoV-1 avaient été détectées dans l'encéphale de patients décédés du SRAS, et localisées particulièrement dans le tronc cérébral [164], l'hypothalamus et le cortex [160]. Ceci suggère l'existence de récepteurs cellulaire autre qu'ACE2. Pour certains auteurs, le récepteur nicotinique à l'acétylcholine pourrait être impliqué dans la neuro-invasion, expliquant la faible représentation des fumeurs dans les études cliniques, mais cette hypothèse reste à démontrée [44]. En dehors de rares cas d'encéphalites documentées à SARS-CoV-2 par RT-PCR dans le LCR [165], il n'existe néanmoins à ce jour aucune preuve définitive d'un tropisme neurologique du SARS-CoV-2.

Pour autant, l'équipe de Li et al., propose que le tropisme neurologique éventuel du SARS-CoV-2 puisse être responsable de l'anosmie/agueusie, d'une atteinte neuromusculaire qui diminuerait l'efficacité de la toux, ainsi que d'une atteinte du centre respiratoire médullaire qui expliquerait l'absence de respiration spontanée observée chez plusieurs patients, et favoriserait les détresses respiratoires aiguës [165].

7.6. Tropisme rénal et néphropathie

ACE2 est exprimé dans tous les segments tubulaires et, dans une moindre mesure, par le glomérule [166]. Une insuffisance rénale aiguë est fréquemment rapportée (5 à 20 % des patients infectés [167]) et constitue un facteur de risque indépendant de mortalité [168]. Une hématurie ou une protéinurie sont aussi fréquentes (36 à 44 % des patients) [168,169].

Même s'il existe de nombreuses causes d'atteintes rénales dans le contexte septique, la présence du virus au sein des cellules tubulaires proximales et des podocytes a été démontré par microscopie électronique. Le mécanismes d'entrée au sein du parenchyme rénal n'est toutefois pas totalement élucidé, puisque l'entrée du virus nécessite, outre la présence d'ACE-2, une protéase TMPRSS2, qui

est uniquement faiblement détectable dans la portion S3 du tubule proximal chez la souris [170].

Les analyses histologiques montraient des lésions de nécrose tubulaire aiguë (s'associant rarement à un infiltrat inflammatoire interstitiel), des suffusions hémorragiques (à la manière des hantaviroses), quelques dépôts tubulaires d'hémosidérine et parfois la présence de bouchons de myoglobine dans les tubules (chez les patients atteints de rhabdomyolyse). Les lésions glomérulaires étaient principalement des lésions de néphropathie pré-existante. Il existait, cependant, des lésions de hyalinose segmentaire et focale avec des aspects de pseudo-croissants et des thrombi intra-glomérulaires [171].

7.7. Tropisme cardiaque et atteintes cardiologiques

ACE2 est exprimé par les cellules myocardiques et plusieurs cas de myocardites ont été rapportés comme cela avait été le cas lors de l'épidémie de MERS-CoV [172–174]. Dans les études cliniques, l'insuffisance cardiaque concernait 7 à 20 % des patients COVID-19 [84,88,175] et une l'atteinte myocardique, définie par une élévation de la troponinémie supérieure à 0,028 ng/mL, concernerait environ 17 % des patients hospitalisés [175].

En dépit de cette forte prévalence d'évènement cardio-vasculaire, aucune donnée autopsique ne soutient à ce jour le rôle direct du virus, puisqu'aucune trace d'ARN n'a pu être isolée sur les biopsies cardiaques réalisées chez des patients en Chine [157] et aux USA [158].

7.8. Atteintes endothéliales

Les cellules endothéliales expriment ACE2 et une étude histologique portant sur trois patients retrouvait des lésions d'endothélite dans plusieurs organes (poumon, cœur, rein, foie, intestin grêle) avec la présence d'inclusions virales dans les cellules endothéliales [138]. Ceci suggère que les atteintes d'organes observées dans la COVID-19 peuvent être liées à des lésions vasculaires.

7.9. Dérégulation glycémique

L'hyperglycémie était un facteur indépendant prédictif de morbi-mortalité chez les patients infectés par le SARS-CoV-1, qu'ils aient un diabète préexistant ou non [176]. Certains auteurs avaient émis l'hypothèse que le SARS-CoV-1 puisse provoquer un diabète aigu. Celle-ci était justifiée par la présence d'ACE2 dans les îlots pancréatiques et la démonstration de la présence du virus dans le pancréas en immunohistochimie et en hybridation in situ. Toutefois, il n'avait jamais été montré d'inclusion virale pancréatique en anatomopathologie [177].

En 2013, l'équipe de Chhabra K.H. et al., a montré que l'ACE2 était un important régulateur de la glycémie en améliorant la tolérance au glucose et en favorisant la sécrétion d'insuline [178]. La diminution de l'expression d'ACE2 induit par le SARS-CoV-2 pourrait donc, aussi, conduire à une dérégulation glycémique.

Toutefois, dans le cas de la COVID-19, ces hypothèses restent à démontrer et il existe de nombreux facteurs confondants qui participent au désordre glycémique [179,180]. De plus, les autopsies réalisées chez les patients décédés du SARS et celles pratiquées chez deux patients décédés de la COVID-19 ne retrouvaient aucune anomalie pancréatique [160,181].

7.10. Tropismes divers

Cutanée : les manifestations cutanées décrites dans la COVID-19 sont inflammatoires (érythèmes, vésicules, urticaire) mais aussi vasculaires (macules violacées, livedo, purpura, engelures, angiome). Elles pourraient être secondaires à la réponse inflammatoire dérégulée comme à l'état d'hypercoagulabilité [182]. La présence de virus dans lésions cutanées n'a toutefois pas été démontrée.

Ophtalmologique : la présence de SARS-CoV-2 a été détecté dans des prélèvements de larmes. Les manifestations oculaires étaient essentiellement de type inflammatoires (conjonctivites, kératites) mais des atteintes oculaires vasculaires semblent possibles [183–185].

La COVID-19 est donc une maladie complexe, qui fait intervenir des phases virale, inflammatoire et thrombotique. La meilleure compréhension de chacune d'elles est fondamentale, puisqu'elle permettra de mieux les distinguer en pratique clinique, et de choisir la thérapeutique la plus adaptée à la situation. Pour autant, connaître les mécanismes physiopathologiques ne se substitue pas à la réalisation d'essais cliniques, qui restent indispensables pour assurer aux patient une prise en charge optimale.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Nous remercions le Pr. Karine Lacombe et le Pr. Thomas Hanslik pour leur soutien dans ce travail.

Références

[1] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020;382(8):727–33.
[2] Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. Lancet 2020;395(10228):949–50.
[3] Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF. MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. Cell Host Microbe 2015;18(4):398–401.
[4] Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020;579(7798):270–3.
[5] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382(18):1708–20.
[6] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497–506.
[7] Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. Lancet 2020;395(10235):1517–20.
[8] Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, Daix T, Deutschman CS, Monneret G, et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. Lancet Respir Med 2020:0.
[9] Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2019;17:181–92.
[10] Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. Respirology 2018;23:130–7.
[11] Ren L-L, Wang Y-M, Wu Z-Q, Xiang Z-C, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. Chin Med J (Engl) 2020;133(9):1015–24.
[12] Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature 2020;579:259–65.
[13] de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. Curr Top Microbiol Immunol 2018;419:1–42.
[14] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 2020;367:1260–3.
[15] de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2016;14:523–34.
[16] Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. Curr Biol 2020;30:1346–51.
[17] Lam TT-Y, Shum MH-H, Zhu H-C, Tong Y-G, Ni X-B, Liao Y-S, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature 2020, http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0.
[18] Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. Cell 2020, http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045.
[19] Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou J-J, et al. Isolation of SARS-CoV-2-Related coronavirus from Malayan pangolins. Nature 2020, http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-23136-x.

[20] Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. Natl Sci Rev. https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036.
[21] Xiong C, Jiang L, Chen Y, Jiang Q. Evolution and variation of 2019-novel coronavirus. BioRxiv 2020, http://dx.doi.org/10.1101/2020.01.30.926477.
[22] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020;382(16):1564–7.
[23] Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 2020, http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x.
[24] Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P-H, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. Lancet Infect Dis 2020, http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30200-0.
[25] Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA 2020:e203786, http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3786.
[26] Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. BMJ 2020:m1443.
[27] Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. Science 2020, http://dx.doi.org/10.1126/science.abc1669.
[28] Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. JAMA 2020:e204621, http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4621.
[29] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 2020 [S0092867420302294].
[30] Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. Antiviral Res 2020;176:104742.
[31] Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. Cell 2020;181(2).
[32] Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. Cell Mol Immunol 2020:1–3.
[33] Pécheur È-I, Polyak SJ. The synthetic antiviral drug arbidol inhibits globally prevalent pathogenic viruses. Med Sci MS 2016;32:1056–9.
[34] Khamitov RA, Loginova SI, Shchukina VN, Borisevich SV, Maksimov VA, Shuster AM. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures. Vopr Virusol 2008;53:9–13.
[35] Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020;30:269–71.
[36] Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis 2020:ciaa237, http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa237.
[37] Al-Bari MAA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. J Antimicrob Chemother 2015;70:1608–21.
[38] Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virol J 2005;2:69.
[39] Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020;49:1059.
[40] Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarme D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. Med Mal Infect 2020, http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006.
[41] Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med 2020, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2012410.
[42] Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of high vs. low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. JAMA Netw Open 2020;3:e208857.
[43] de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Replication in cell culture. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:4875–84.
[44] Changeux J-P, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. https://doi.org/10.32388/FXGQSB.
[45] Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS Med 2006;3(9):e343.
[46] Choy K-T, Wong AY-L, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. Antiviral Res 2020;178:104786.
[47] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of Lopinavir–Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med 2020;382(19):1787–99.
[48] Lack of evidence to support use of darunavir-based treatments for SARS-CoV-2. Johnson & Johnson; 2020 https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus.
[49] Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (gs-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. mBio 2018;9(2), e00221–18.
[50] Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020:2–9, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
[51] Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med 2020, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007016.
[52] Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. Cell Host Microbe 2016;19:181–93.
[53] Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant 2020;39(5):405–7.
[54] Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Pere H, et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. MedRxiv 2020, http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.19.20068015.
[55] Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. Nat Med 2005;11:875–9.
[56] Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev 2020;14:283–7.
[57] Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. N Engl J Med 2020;382(17):1653–9.
[58] Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci China Life Sci 2020;63:364–74.
[59] Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. N Engl J Med 2020, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007621.
[60] Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. N Engl J Med 2020, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2008975.
[61] Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–angiotensin–aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. N Engl J Med 2020, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2006923.
[62] Allison SJ. SARS-CoV-2 infection of kidney organoids prevented with soluble human ACE2. Nat Rev Nephrol 2020;1, http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-0291-8.
[63] Finlay BB, McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. Cell 2006;124:767–82.
[64] Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. Immunity 2020, http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002.
[65] Stetson DB, Medzhitov R. Type I interferons in host defense. Immunity 2006;25:373–81.
[66] Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S53–72.
[67] Versteeg GA, Bredenbeek PJ, van den Worm SHE, Spaan WJM. Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition. Virology 2007;361:18–26.
[68] Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, Onderwater JJM, van der Meulen J, Koerten HK, et al. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. J Virol 2006;80:5927–40.
[69] Hu Y, Li W, Gao T, Cui Y, Jin Y, Li P, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid inhibits type I interferon production by interfering with TRIM25-mediated RIG-I ubiquitination. J Virol 2017:91.
[70] Züst R, Cervantes-Barragan L, Habjan M, Maier R, Neuman BW, Ziebuhr J, et al. Ribose 2′-O-methylation provides a molecular signature for the distinction of self and non-self mRNA dependent on the RNA sensor Mda5. Nat Immunol 2011;12:137–43.
[71] Barber GN, STING:. infection, inflammation and cancer. Nat Rev Immunol 2015;15:760–70.
[72] Mesev EV, LeDesma RA, Ploss A. Decoding type I and III interferon signalling during viral infection. Nat Microbiol 2019;4:914–24.
[73] Devaraj SG, Wang N, Chen Z, Chen Z, Tseng M, Barretto N, et al. Regulation of IRF-3-dependent innate immunity by the papain-like protease domain of the severe acute respiratory syndrome coronavirus. J Biol Chem 2007;282:32208–21.
[74] Yang Y, Zhang L, Geng H, Deng Y, Huang B, Guo Y, et al. The structural and accessory proteins M, ORF 4a. ORF 4b, and ORF 5 of Middle East respiratory

syndrome coronavirus (MERS-CoV) are potent interferon antagonists. Protein Cell 2013;4:951–61.
[75] Minakshi R, Padhan K, Rani M, Khan N, Ahmad F, Jameel S, The SARS. Coronavirus 3a protein causes endoplasmic reticulum stress and induces ligand-independent downregulation of the type 1 interferon receptor. PloS One 2009;4:e8342.
[76] Wathelet MG, Orr M, Frieman MB, Baric RS. Severe acute respiratory syndrome coronavirus evades antiviral signaling: role of nsp1 and rational design of an attenuated strain. J Virol 2007;81:11620–33.
[77] Frieman M, Ratia K, Johnston RE, Mesecar AD, Baric RS. Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalytic domain regulate antagonism of IRF3 and NF-kappaB signaling. J Virol 2009;83:6689–705.
[78] Menachery VD, Gralinski LE, Mitchell HD, Dinnon KH, Leist SR, Yount BL, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein 16 is necessary for interferon resistance and viral pathogenesis. mSphere 2017;2(6):e00317–46.
[79] Canton J, Fehr AR, Fernandez-Delgado R, Gutierrez-Alvarez FJ, Sanchez-Aparicio MT, García-Sastre A, et al. MERS-CoV 4b protein interferes with the NF-κB-dependent innate immune response during infection. PLoS Pathog 2018;14:e1006838.
[80] Angeletti S, Benvenuto D, Bianchi M, Giovanetti M, Pascarella S, Ciccozzi M. COVID-2019: the role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. J Med Virol 2020.
[81] Wang C, Liu Z, Chen Z, Huang X, Xu M, He T, et al. The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. J Med Virol 2020.
[82] Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARS-CoV- 2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature 2020, http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9.
[83] Zhou P, Tachedjian M, Wynne JW, Boyd V, Cui J, Smith I, et al. Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- in bats. Proc Natl Acad Sci USA 2016;113:2696–701.
[84] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;323:1061–9.
[85] Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Møller R, Jordan TX, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. Cell. 2020;S0092-8674(20) doi:10.1016/j.cell.2020.04.026.
[86] Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, Jia Z, et al. Overly Exuberant Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection.(2020). Overly Exuberant Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection. SSRN Electronic Journal. 10.2139/ssrn.3551623.
[87] Hadjadj J, Nader Yatim, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Pere H, et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20068015v1. Posted April 23, 2020 and Accessed April 27, 2020.
[88] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020 [S0140673620305663].
[89] Wang W, Ye L, Ye L, Li B, Gao B, Zeng Y, et al. Up-regulation of IL-6 and TNF-alpha induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF-kappaB pathway. Virus Res 2007;128:1–8.
[90] Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, et al. Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:7809–14.
[91] Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020;395:1033–4.
[92] Boudewijns R, Thibaut HJ, Kaptein SJF, Li R, Vergote V, Seldeslachts L, et al. STAT2 signaling as double-edged sword restricting viral dissemination but driving severe pneumonia in SARS-CoV-2 infected hamsters. BioRxiv 2020, http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.23.056838.
[93] Ziegler C, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano I, Miao VN, Cao Y, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is enriched in specific cell subsets across tissues.Cell. 2020;S0092-8674(20)30500-6. doi:10.1016/j.cell.2020.04.035.
[94] Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020, http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa248.
[95] Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of Antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol 2020;17(5):533–5.
[96] Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis 2020, http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa344.
[97] To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2020;20(5):565–74.
[98] Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). Clin Infect Dis 2020, http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa310.
[99] Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Huon C, Guivel F, et al. SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors. medRxiv 2020, http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.21.20068858.
[100] Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. JAMA 2020;323(16):1582–9.
[101] Luo F, Liao F-L, Wang H, Tang H-B, Yang Z-Q, Hou W. Evaluation of antibody-dependent enhancement of SARS-CoV infection in rhesus macaques immunized with an inactivated SARS-CoV vaccine. Virol Sin 2018;33:201–4.
[102] Ju B, Zhang Q, Ge X, Wang R, Yu J, Shna S, et al. Potent human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. bioRxiv 2020, http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.21.990770.
[103] Sacre K, Criswell LA, McCune JM. Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther 2012;14:R155.
[104] Namiuchi S, Kumagai S, Imura H, Suginoshita T, Hattori T, Hirata F. Quinacrine inhibits the primary but not secondary proliferative response of human cytotoxic T cells to allogeneic non-T cell antigens. J Immunol 1984;132(3):1456–61.
[105] Goldman FD, Gilman AL, Hollenback C, Kato RM, Premack BA, Rawlings DJ. Hydroxychloroquine inhibits calcium signals in T cells: a new mechanism to explain its immunomodulatory properties. Blood 2000;95:3460–6.
[106] Picot S, Peyron F, Vuillez JP, Polack B, Ambroise-Thomas P. Chloroquine inhibits tumor necrosis factor production by human macrophages in vitro. J Infect Dis 1991;164:830.
[107] Fordham JN, Kirwan J, Cason J, Currey HL. Prolonged reduction in Polymorphonuclear adhesion following oral colchicine. Ann Rheum Dis 1981;40:605–8.
[108] Chae JJ, Wood G, Richard K, Jaffe H, Colburn NT, Masters SL, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. Blood 2008;112:1794–803.
[109] Ni Y-N, Chen G, Sun J, Liang B-M, Liang Z-A. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2019;23(1):99.
[110] Guilpain P, Chanseaud Y, Tamby MC, Larroche C, Guillevin L, Kaveri SV, et al. Effets immunomodulateurs des immunoglobulines intraveineuses. Presse Med 2004;33(17):1183–94.
[111] Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. Lancet 2020;395:e30–1.
[112] Kuzmich NN, Sivak KV, Chubarev VN, Porozov YB, Savateeva-Lyubimova TN, Peri F. TLR4 signaling pathway modulators as potential therapeutics in inflammation and sepsis. Vaccines 2017;5(4):34.
[113] Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV–a target for vaccine and therapeutic development. Nat Rev Microbiol 2009;7:226–36.
[114] Wang Q, Wong G, Lu G, Yan J, Gao GF. MERS-CoV spike protein: targets for vaccines and therapeutics. Antiviral Res 2016;133:165–77.
[115] Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. Front Microbiol 2020;11:298.
[116] Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, Tian X-Y, Na D-Y, Zhang L-Y, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. Emerg Infect Dis 2007;13:1562.
[117] Channappanavar R, Fett C, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S. Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. J Virol 2014;88:11034–44.
[118] Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. Emerg Microbes Infect 2020;9:382–5.
[119] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;395:507–13.
[120] Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. J Thromb Thrombolysis 2020:1–4, http://dx.doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8.
[121] Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020;18(4):844–7.
[122] Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Merdji H, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med 2020:21.
[123] Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Scientific subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis And Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost 2001;86:1327–30.
[124] Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in Patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020, http://dx.doi.org/10.1111/jth.14830.
[125] Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost 2020, http://dx.doi.org/10.1111/jth.14888.
[126] Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb Res 2020;191:9–14.
[127] Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications

in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020, http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013.
[128] Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. Circulation 2020, http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
[129] Gando S, Levi M, Toh C-H. Disseminated intravascular coagulation. Nat Rev Dis Primer 2016;2:16037.
[130] Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. J Thromb Haemost 2020, http://dx.doi.org/10.1111/jth.14854.
[131] Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, Hoesel B, Schoergenhofer C, Datler H, et al. Cell type-specific roles of NF-κB linking inflammation and thrombosis. Front Immunol 2019;10:85.
[132] Biemond BJ, Levi M, Ten Cate H, Van der Poll T, Büller HR, Hack CE, et al. Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor I release during experimental endotoxaemia in chimpanzees: effect of interventions in the cytokine and coagulation cascades. Clin Sci1979 1995;88:587–94.
[133] Wu YP, Wei R, Liu ZH, Chen B, Lisman T, Ren DL, et al. Analysis of thrombotic Factors in severe acute respiratory syndrome (SARS) patients. Thromb Haemost 2006;96:100–1.
[134] Gralinski LE, Bankhead A, Jeng S, Menachery VD, Proll S, Belisle SE, et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. mBio 2013;4(4):e00271–3.
[135] He L, Ding Y, Zhang Q, Che X, He Y, Shen H, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. J Pathol 2006;210:288–97.
[136] Idell S, Coagulation. fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. Crit Care Med 2003;31:S213–20.
[137] Gupta N, Zhao Y-Y, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. Thromb Res 2019;181:77–83.
[138] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet 2020;395:1417–78.
[139] Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol 2004;203:631–7.
[140] Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. Cell 2020, http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.004. S0092-8674.
[141] Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. Transl Res 2020, http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007. S1931-5244.
[142] Luecke T, Pelosi P. Clinical review: positive end-expiratory pressure and cardiac output. Crit Care 2005;9(6):607–21.
[143] Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. J Am Coll Cardiol 2020, http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031. S0735-1097.
[144] Vicenzi E, Canducci F, Pinna D, Mancini N, Carletti S, Lazzarin A, et al. Coronaviridae and SARS-associated coronavirus strain HSR1. Emerg Infect Dis 2004;10:413–8.
[145] Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost 2020;18(5):1094–9.
[146] Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost 2019;17:1989–94.
[147] Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue Plasminogen Activator (tPA) treatment for COVID-19 associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): a case series. J Thromb Haemost 2020, http://dx.doi.org/10.1111/jth.14828.
[148] Rao S, Lau A, So H-C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of 2019-nCov: a Mendelian randomization analysis. medRxiv 2020, http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.04.20031237.
[149] SARS-CoV-2 related proteins - The Human Protein Atlas. https://www.proteinatlas.org/humanproteome/sars-cov-2 (Accessed April 25, 2020).
[150] Hikmet F, Méar L, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. bioRwiv 2020, http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.31.
[151] Plaçais L, Richier Q. COVID-19: caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. Rev Med Interne 2020;41(5):308–18.
[152] Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective Cohort Study. Ann Intern Med 2020, http://dx.doi.org/10.7326/M20-2003.
[153] Zhang Q, Cong M, Wang N, Li X, Zhang H, Zhang K, et al. Association of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphism and enzymatic activity with essential hypertension in different gender. Medicine (Baltimore) 2018;97(42):e1291.
[154] Ciaglia E, Vecchione C, Puca AA. COVID-19 infection and circulating ACE2 levels: protective role in women and children. Front Pediatr 2020:8.
[155] Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. Viruses 2020;12:372.
[156] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med 2020 [S2213260020300795].
[157] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med 2020;8:420–2.
[158] Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. medRxiv 2020, http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575.
[159] Ling Y, Xu S-B, Lin Y-X, Tian D, Zhu Z-Q, Dai F-H, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. Chin Med J 2020;133(9):1039–43.
[160] Guo Y, Korteweg C, McNutt MA, Gu J. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. Virus Res 2008;133:4–12.
[161] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020:e200994, http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994.
[162] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. JAMA 2020:e206775, http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775.
[163] Feng G, Zheng KI, Yan Q-Q, Rios RS, Targher G, Byrne CD, et al. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. J Clin Transl Hepatol 2020;8:18–24.
[164] Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol 2020:10, http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25728.
[165] Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. Response to Commentary on "The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients". J Med Virol 2020, http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25960.
[166] Mizuiri S, Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. World J Nephrol 2015;4:74–82.
[167] Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. JAMA 2020;323(16):1612–4, http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4326.
[168] Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int 2020;97:829–38.
[169] Cao M, Zhang D, Wang Y, Lu Y, Zhu X, Li Y, et al. Clinical features of patients infected with the 2019 novel coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. medRxiv 2020, http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.04.20030395.
[170] Ransick A, Lindström NO, Liu J, Zhu Q, Guo J-J, Alvarado GF, et al. Single-cell profiling reveals sex, lineage, and regional diversity in the mouse kidney. Dev Cell 2019;51:399–413.
[171] Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney Int 2020, http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003 [S0085-2538(20)30369-0].
[172] Aghagoli G, Gallo Marin B, Soliman LB, Sellke FW. Cardiac involvement in COVID-19 patients: risk factors, predictors, and complications: A review. J Card Surg 2020 [jocs.14538].
[173] Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020, http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096.
[174] Hua A, O'Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. Eur Heart J 2020:ehaa253.
[175] Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol 2020:e200950, http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950.
[176] Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. Diabet Med 2006;23:623–8.
[177] Yang J-K, Lin S-S, Ji X-J, Guo L-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. Acta Diabetol 2010;47:193–9.
[178] Chhabra KH, Chodavarapu H, Lazartigues E. Angiotensin converting enzyme 2: a new important player in the regulation of glycemia. IUBMB Life 2013;65:731–8.
[179] Li Z, Liu G, Wang L, Liang Y, Zhou Q, Wu F, et al. From the insight of glucose metabolism disorder: oxygen therapy and blood glucose monitoring are crucial for quarantined COVID-19 patients. Ecotoxicol Environ Saf 2020;2020;197:110614.
[180] Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. Pharmacotherapy 2005;25(7):963–76.
[181] Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. Am J Clin Pathol 2020;153(6):725–33.
[182] Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M, Velter C, Lestang P, Cassius C, et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020, http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16544.

[183] Navel V, Chiambaretta F, Dutheil F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2. Am J Ophthalmol Case Rep 2020, http://dx.doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100735.
[184] Siedlecki J, Brantl V, Schworm B, Mayer WJ, Gerhardt M, Michalakis S, et al. COVID-19: ophthalmological Aspects of the SARS-CoV 2 Global Pandemic. Klin Monbl Augenheilkd 2020:1164–9381, http://dx.doi.org/10.1055/a-1164-9381.
[185] Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. JAMA Ophthalmol 2020:e201291, http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.