

Immunité et COVID-19 : état des lieux, vers une médecine de précision ?

Thomas Planté-Bordeneuve¹, Antoine Froidure^{1,2}, Charles Pilette^{1,2}

Immunity and COVID-19: On the path towards precision medicine?

COVID-19, which is caused by the SARS-CoV-2 virus, induces in 5 to 15% of cases a severe phenotype with bilateral pneumonia, sometimes complicated by an acute respiratory distress syndrome and respiratory failure. Patients present with lymphopenia and possibly neutrophilia, which are of prognostic relevance. In addition, some patients develop immune overactivation, which is associated with a cytokine storm and a poor prognosis. Although the underlying mechanisms remain poorly understood, the virus' ability to escape immune mechanisms could play an important role. An improved understanding of the disease immunopathology should help defining a precision medicine to treat COVID-19 patients based on predictive (or early) biomarkers of severity.

KEY WORDS

COVID-19, immunopathology, immune activation, ARDS

Le COVID-19 est une pathologie liée au SARS-CoV-2 induisant (dans 5 à 15% des cas) dans sa forme sévère une pneumonie bilatérale pouvant se compliquer d'un ARDS et d'une insuffisance respiratoire aigüe. Les patients atteints présentent une lymphopénie et éventuellement une neutrophilie qui ont une valeur pronostique. De plus, certains sujets développent une dérégulation du système immunitaire avec un état hyperinflammatoire associé à un « orage cytokinique » et un pronostic péjoré. Bien que les mécanismes sous-jacents soient encore mal compris, l'échappement aux mécanismes immunitaires innés par les coronavirus pourrait jouer un rôle important. La compréhension de l'immunopathologie de cette maladie devrait aider à définir une médecine de précision pour traiter les malades COVID-19 en fonction de biomarqueurs prédictifs (ou précoces) de sévérité.

Depuis sa mise en évidence en décembre 2019 dans la ville de Wuhan en Chine (1), le virus SARS-CoV-2 responsable de la maladie à Coronavirus (*Coronavirus Disease 2019* - COVID-19) a contaminé plus de 4 millions d'individus à travers le monde, causé la mort de presque 300000 personnes et affecté notre quotidien de manière inédite (2). Ce virus à acide ribonucléique (ARN) fait partie du genre β -Coronavirus de la famille Coronaviridae, tout comme le virus *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS)-CoV responsable de l'épidémie de SARS en 2003 et le *Middle Eastern Respiratory Syndrome* (MERS)-CoV à l'origine du MERS (3-5) et peut se transmettre de façon interhumaine (6). Similairement au SARS-CoV, le SARS-CoV-2 est capable de se lier via sa protéine spike (S) à l'*Angiotensin Conversion Enzyme 2* (ACE2) (7) fortement exprimée par les cellules épithéliales respiratoires, depuis la muqueuse nasale (8, 9) jusqu'au niveau bronchique et alvéolaire, ou ACE2 est surtout exprimé par les pneumocytes de type 2 (9-12) et les cellules endothéliales (9, 12) ainsi que les macrophages.

Bien que la majorité des patients développent une forme légère ou modérée du COVID-19, caractérisée par de la fièvre, des myalgies, de la toux, de la fatigue et une atteinte respiratoire modérée (13, 14), une minorité développera une forme plus sévère ou critique, se traduisant par une pneumopathie bilatérale, voire un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (14-16). D'importantes anomalies de l'hémogramme ainsi que la production de cytokines inflammatoires reflètent l'impact du virus sur le système immunitaire des patients (1, 17, 18). Nous proposons une revue de la littérature des modifications immunitaires liées au COVID-19. En plus de nous permettre de mieux comprendre la maladie, certaines de ces modifications constituent des pistes thérapeutiques.

RECONNAISSANCE PAR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Nos connaissances actuelles des interactions entre le SARS-CoV-2 et le système immunitaire sont limitées. Néanmoins, il utilise probablement certains mécanismes d'évasion communs à la famille des Coronavirus afin de se répliquer plus efficacement. Les virus à ARN peuvent être reconnus via des *pattern recognition receptors* (PRR) qui détectent leur ARN simple ou double brin et déclenchent les défenses antivirales en induisant la sécrétion d'interférons (IFN) de type I/III, de *Tissue Necrosis Factor* (TNF)- α , ou d'interleukine (IL)-18 (19). Les Coronavirus sont capables de retarder l'activation de ces mécanismes de défense en empêchant leur identification par les PRR et en inhibant leur signalisation ou celle de l'interféron. Les formes fatales du SARS présentent des niveaux d'IFN-I élevés et les cellules infectées par le virus sécrètent cette cytokine de façon retardée (20, 21) laissant présager un rôle dans le développement de la maladie. L'interaction entre Coronavirus et récepteur de l'IFN a été étudiée sur des souris mutées pour le récepteur de l'IFN-I (IFN $\alpha\beta$ R) instillées avec une variante du SARS (21). Il n'est cependant pas encore clair dans quelle mesure ces résultats pourraient s'appliquer au CoV-2. Les données actuelles suggèrent un défaut de sécrétion d'IFN-I chez les patients sévères mais des études complémentaires sont nécessaires afin d'établir son rôle (22, 23).

L'ORAGE CYTOKINIQUE

Tout comme le SARS ou le MERS, les formes graves de COVID-19 sont associées à un statut hyperinflammatoire avec des concentrations sériques et alvéolaires élevées de nombreuses cytokines inflammatoires dont l'interleukine ((IL)-2, l'IL-6, l'IL-10 et le TNF- α ainsi que de chimiokines comme C-C motif chemokine ligand (CCL)2, CCL3 et CCL10 (1, 24, 25). Comme dans le SARS, cet « orage cytokinique » explique une dégradation de l'état de certains patients après 7-10 jours malgré une baisse

de la charge virale (18). L'étude de modèles murins et des prélèvements (lavage broncho-alvéolaire (LBA) et sang) de patients sévères suggère un rôle primordial des macrophages pulmonaires et extrapulmonaires, capables de sécréter de grandes quantités d'IL-6, TNF et CCL2 (21, 26).

LES CELLULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE ET LE COVID-19

LYMPHOPÉNIE ET RÔLE DES LYMPHOCYTES DANS LA PATHOGÉNÈSE

Les lymphocytes peuvent grossièrement être divisés en lymphocytes T auxiliaires (CD4+) influençant la réponse d'autres cellules immunitaires, en lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) impliqués dans la destruction de cellules infectées, en lymphocytes B producteurs d'anticorps et en lymphocytes NK cytotoxiques permettant une réponse rapide contre des agents pathogènes. La majorité des patients atteints de COVID-19 présentent une lymphopénie (1, 15) en lien avec la gravité de la pathologie, les taux totaux de lymphocytes semblant être plus bas chez les patients atteints de formes sévères et chez les patients décédés (1, 17, 27). L'analyse en cytométrie de flux des patients souffrant de COVID-19 démontrent une diminution des lymphocytes NK, B et T CD4+ et CD8+ (17, 28-30) dans le sang et le LBA, et, en particulier des NK et des T chez les patients les plus sévères (26, 29-31). La lymphopénie semble transitoire et dure 2 à 3 semaines (31, 32). Encore mal connus, les mécanismes de cette lymphopénie pourraient impliquer (a) un déficit de production par sidération médullaire, (b) un regroupement des lymphocytes au sein des organes atteints ou des organes lymphoïdes et/ou (c) une destruction de ces cellules par apoptose, effet cytotoxique direct du virus ou par hémophagocytose intramédullaire ou périphérique (e.a. dans le poumon). Les lymphocytes des patients ne semblent pas être infectés par le virus (33). À noter cependant que le virus est capable d'infecter des lymphocytes *in vitro*, sans réplication (34), entraînant leur apoptose. En outre, les cellules myéloïdes des patients COVID-19 expriment p53 (35) et les lymphocytes dans les structures lymphoïdes secondaires Fas (un récepteur de la mort cellulaire programmée), ce qui renforce l'hypothèse d'une augmentation de l'apoptose de ces cellules immunitaires (36).

Enfin, les lymphocytes T de patients sévères expriment plus de marqueurs d'activation (19) (correspondant à des cellules stimulées par des cellules présentatrices d'antigènes) et de marqueurs d'épuisement tels que NKG2A (29), ce qui pourrait interférer avec leur fonction. Les lymphocytes T de patients COVID possèdent aussi moins de marquage intracellulaire pour l'interféron- γ , le granzyme B ou le TNF- α (29) et la population de lymphocytes T multifonctionnels (i.e. exprimant plusieurs cytokines)

est diminuée (37). A contrario, on retrouve chez ces mêmes patients sévères des lymphocytes CD4+ exprimant plus de GM-CSF, une cytokine stimulatrice du système immunitaire (38, 39).

NEUTROPHILES ET COVID

Les patients atteints de formes sévères du COVID-19 présentent un taux de neutrophiles dans le sang et dans le lavage broncho-alvéolaire majorés par rapport aux malades modérés (26, 29, 40) et le ratio neutrophiles-lymphocytes semble être prédictif de la mortalité (17, 41). Bien que leur rôle dans la pathologie soit encore mal déterminé, ces cellules pourraient être impliquées dans la cascade inflammatoire délétère via leurs *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs), des filets constitués de molécules d'acide désoxyribonucléique (ADN), d'histones et de molécules inflammatoires et (42). En effet, ces NETs ont été impliqués dans des modèles d'ARDS liés à l'influenza (43) et ont été liés à des cytokines augmentées dans le COVID comme l'IL-1 β ou IL-6 ainsi qu'avec des événements thrombotiques (42) dont la fréquence est majorée dans la maladie. Les résultats d'une étude monocentrique suggèrent une corrélation entre la présence de NET et la mortalité liée au COVID-19 (44). De plus, l'exposition de neutrophiles sains à du sérum de patients COVID induisait la production de NET, établissant ainsi un lien potentiel avec la pathologie (44).

MONOCYTES ET MACROPHAGES

Les macrophages et les monocytes ont été impliqués dans les formes sévères de SARS (5, 45) et l'infiltration du poumon par des macrophages dérivés de monocytes est liée au développement d'une atteinte pulmonaire sévère dans un modèle expérimental (21). L'analyse du BAL de patients infectés par le SARS-CoV-2 a permis de mettre en évidence une perte des macrophages alvéolaires « classiques » (cellules résidentes alvéolaires impliquées dans la défense immunitaire et l'homéostasie pulmonaire) et une majoration de macrophages dérivés de monocytes (MoMa) présentant un profil pro-inflammatoire. Ces derniers produisent plusieurs chimiokines, dont CCL2 qui est impliquée dans le recrutement de monocytes circulant vers les organes, créant probablement une boucle de renforcement (19, 26). Au niveau sanguin, les monocytes inflammatoires étaient retrouvés en quantité importante chez les sujets graves.

LES ANTICORPS ANTI-SARS-CoV-2

Une réponse humorale s'établit rapidement après l'infection par le SARS-CoV-2, avec production d'anticorps IgM, IgA et IgG dans les 2 premières semaines (46, 47). Ceux-ci sont principalement dirigés contre la protéine S (S1 et S2) – bloquant

potentiellement l'interaction avec le récepteur ACE2 ou la fusion des membranes et empêchant la pénétration du virus - et la protéine N (46, 48). Les particularités de la réponse au SARS-CoV-2 sont que (a) la réponse IgG semble aussi précoce que celle en IgM chez certains patients (49), (b) la réponse IgM semble de faible intensité, et notamment moindre que celle en IgA (50, 51). L'importance de ces aspects est cruciale sur le plan du diagnostic sérologique du COVID-19, discuté ailleurs dans cette série d'articles. L'impact de ces anticorps dans la phase aigüe de la maladie est encore mal connu et les premiers résultats publiés sont contradictoires (46, 52). Bien que dans l'immense majorité des cas ces anticorps aident la réponse immunitaire, certaines immunoglobulines pourraient favoriser la pénétration de virus dans les cellules immunitaires menant à leur activation, via un phénomène appelé *antibody dependent enhancement* (53). Certains éléments laissent penser que ce phénomène a joué un rôle lors de l'épidémie de SARS en 2003, pendant laquelle des niveaux d'anticorps anti-S nettement plus élevés chez les patients décédés étaient observés (54) et mis en lien avec un effet pathogène démontré des IgG spécifiques de cette protéine dans un modèle animal de SARS-CoV (55).

La question suivante est de connaître la protection conférée par (voire le rôle délétère éventuel de) ces anticorps, ainsi que leur persistance via les lymphocytes B mémoires lors d'une infection par Coronavirus.

CELLULES ÉPITHÉLIALES ET ENDOTHÉLIALES

Au niveau des structures bronchiques et alvéolaires, les cellules épithéliales bronchiques et alvéolaires de type 2(56), ainsi que les cellules endothéliales (57), sont la cible du virus via leur expression du récepteur ACE2 (et du corécepteur TMSRSS2). Leur rôle dans la genèse de la réaction inflammatoire reste mal connu, mais les premières données semblent indiquer qu'elles présentent un profil pro-inflammatoire (56).

INFLAMMATION, COAGULATION ET COVID-19

Le COVID est associé à des anomalies de la coagulation avec une augmentation des D-dimères, du temps de céphaline activée (aPTT), du temps de prothrombine (PT) et une thrombopénie chez certains patients (58, 59). De plus, une élévation des D-dimères et du PT ainsi qu'une fréquence accrue de signes de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est observée chez les patients sévères (60, 61). Ces sujets présentent un profil prothrombotique important, puisque jusque 50% des patients admis aux soins intensifs souffrent de thromboses veineuses (62) et 30% des patients d'une série d'autopsies avaient pour cause de décès une embolie pulmonaire (63).

Enfin, l'étude *postmortem* de patients objective une atteinte micro-angiopathique pulmonaire (59, 63). L'incidence importante de ces coagulopathies sous-entend un effet direct ou indirect sur CoV-2 sur la coagulation. L'état hyperinflammatoire associé aux formes graves de la maladie peut favoriser un état pro-coagulateur. En effet, l'IL-6 peut induire l'expression de Tissue Factor (TF) par les cellules mononucléées (64), entraînant ainsi la formation de thrombine permettant la transformation de fibrinogène en fibrine. De façon intéressante, une corrélation a été démontrée entre IL-6 et le taux de fibrinogène, liant ainsi coagulation et inflammation dans cette population (65). Enfin, l'interaction entre le virus et les cellules endothéliales (57) pourrait également contribuer à cet état.

CONCLUSION

Le COVID-19 est une pathologie récente complexe, notamment sur le plan immunologique avec des phénomènes à première vue paradoxaux et qui intriquent des mécanismes infectieux et inflammatoires. Le paradigme émergent des études publiées à ce stade est que les patients qui développent une forme sévère de la maladie ont une défense antivirale spécifique moins efficace (peut-être en rapport avec les comorbidités prédisposantes, comme l'hypertension ou la BPCO), permettant une réplication plus intense du virus, qui entraîne ensuite une réponse inflammatoire exagérée et systémique générant des dégâts dans le poumon et parfois d'autres organes cibles, peut-être déjà fragilisés par les mêmes facteurs de susceptibilité. Les recherches en cours devraient permettre de mieux comprendre les altérations immunologiques et in fine confirmer les biomarqueurs prédictifs de maladie sévère (66) afin de pouvoir exercer une médecine de précision en proposant un traitement adapté au phénotype de la maladie.

RÉFÉRENCES

- 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. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard (2020); 2020 [Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>].
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565-74.
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*. 2020;5(4):536-44.
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology*. 2017;39(5):529-39.
- Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
- 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;181(2):271-80. e8.
- Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, *et al.* SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*. 2020;26(5):681-7.
- Bertram S, Heurich A, Lavender H, Gierer S, Danisch S, Perin P, *et al.* Influenza and SARS-Coronavirus Activating Proteases TMPRSS2 and HAT Are Expressed at Multiple Sites in Human Respiratory and Gastrointestinal Tracts. *PloS one*. 2012;7(4):e35876.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*. 2020.
- Bao L, Deng W, Huang B, Gao H, Liu J, Ren L, *et al.* The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature*. 2020.

12. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, *et al.* SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020; S0092-8674.
13. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;S0163-4453(20)30170-5.
14. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
15. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708-20.
16. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, *et al.* Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):506-17.
17. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, *et al.* Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
18. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, *et al.* Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020:102567-.
19. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, *et al.* Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*.
20. Menachery VD, Einfeld AJ, Schäfer A, Josset L, Sims AC, Prohl S, *et al.* Pathogenic influenza viruses and coronaviruses utilize similar and contrasting approaches to control interferon-stimulated gene responses. *mBio*. 2014;5(3):e01174.
21. 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(2):181-93.
22. Trouillet-Assant S, Viel S, Gaymard A, Pons S, Richard J-C, Perret M, *et al.* Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.
23. 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*. 2020:2020.04.19.20068015.
24. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(5):846-8.
25. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(5):2620-9.
26. Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, *et al.* Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nature Medicine*. 2020.
27. 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. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
28. 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. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(4):420-2.
29. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, *et al.* Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;17(5):533-5.
30. Jiang M, Guo Y, Luo Q, Huang Z, Zhao R, Liu S, *et al.* T cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of COVID-19. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020.
31. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, *et al.* Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763.
32. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, *et al.* Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *British Journal of Haematology*. 2020;189(3):428-37.
33. Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, *et al.* Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):761-70.

34. 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. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020.
35. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, *et al.* Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Annals of internal medicine*. 2020:M20-0533.
36. Chen y, Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G, Wang C, *et al.* The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Splens and Lymph Nodes. *medRxiv*. 2020:2020.03.27.20045427.
37. Zheng H-Y, Zhang M, Yang C-X, Zhang N, Wang X-C, Yang X-P, *et al.* Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;17(5):541-3.
38. Croxford AL, Lanzinger M, Hartmann FJ, Schreiner B, Mair F, Pelczar P, *et al.* The Cytokine GM-CSF Drives the Inflammatory Signature of CCR2+ Monocytes and Licenses Autoimmunity. *Immunity*. 2015;43(3):502-14.
39. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, qi Y, *et al.* Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*. 2020:nwaa041.
40. 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(11):1061-9.
41. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*.
42. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, *et al.* Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *The Journal of experimental medicine*. 2020;217(6):e20200652.
43. Narasaraju T, Yang E, Samy RP, Ng HH, Poh WP, Liew A-A, *et al.* Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps contribute to acute lung injury of influenza pneumonitis. *The American journal of pathology*. 2011;179(1):199-210.
44. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, *et al.* Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020.
45. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature Reviews Immunology*. 2020.
46. Sun B, Feng Y, Mo X, Zheng P, Wang Q, Li P, *et al.* Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):940-8.
47. Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, Wu G-C, Deng K, Chen Y-K, *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature Medicine*. 2020.
48. Nisreen MAO, Marcel AM, Wentao L, Chunyan W, Corine HG, Victor MC, *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Emerging Infectious Disease journal*. 2020;26(7).
49. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, *et al.* Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386-9.
50. 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:ciaa310.
51. Padoan A, Sciacovelli L, Basso D, Negrini D, Zuin S, Cosma C, *et al.* IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;507:164-6.
52. 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. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(5):565-74.
53. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2020.
54. Zhang L, Zhang F, Yu W, He T, Yu J, Yi CE, *et al.* Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals. *Journal of medical virology*. 2006;78(1):1-8.
55. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, *et al.* Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019;4(4).

56. Chen H, Liu W, Liu D, Zhao L, Yu J. SARS-CoV-2 activates lung epithelia cell proinflammatory signaling and leads to immune dysregulation in COVID-19 patients by single-cell sequencing. medRxiv. 2020;2020.05.08.20096024.
57. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417-8.
58. 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. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
59. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*.
60. 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.
61. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, *et al.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5):1023-6.
62. 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;n/a(n/a).
63. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, *et al.* Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*. 2020.
64. Neumann F-J, Ott I, Marx N, Luther T, Kenngott S, Gawaz M, *et al.* Effect of Human Recombinant Interleukin-6 and Interleukin-8 on Monocyte Procoagulant Activity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1997;17(12):3399-405.
65. 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;n/a(n/a).
66. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, Li Y, Guan W, Sang L, Lu J, Xu Y, Chen G, Guo H, Guo J, Chen Z, Zhao Y, Li S, Zhang N, Zhong N, He J; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020 May 12. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033.

AFFILIATIONS

1. Pôle de pneumologie, O.R.L. et dermatologie, Institut de Recherche Clinique et Expérimentale, UCLouvain, B-1200 Bruxelles, Belgique
2. Service de Pneumologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

Pr. CHARLES PILETTE
 Cliniques universitaires Saint-Luc
 Service de pneumologie
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles
 charles.pilette@uclouvain.be