



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Auto-anticorps anti-phospholipides et Covid-19

Samuel Weber^a, Nathalie Bardin^{a,b,*}

a Service d'immunologie, pôle de biologie, hôpital de la Conception, AP-HM, 147 boulevard Baille, 13005 Marseille, France

b Aix-Marseille Université, Inserm, Inrae, C2VN, 27 boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille, France

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nathalie.bardin@ap-hm.fr (N. Bardin).



© CHASSENET / BSIP

RÉSUMÉ

L'infection par le Sars-CoV-2 est à l'origine d'une pandémie virale responsable d'une crise sanitaire et économique mondiale sans précédent. Récemment, un processus auto-immun a été décrit en particulier dans les formes sévères de la Covid-19. Toutefois, le rôle de l'auto-immunité dans la maladie reste à définir. Ainsi, la présence des auto-anticorps antiphospholipides (aPLs) est observée chez des patients atteints de la Covid-19 et une association significative est démontrée entre les patients porteurs d'une forme sévère et la présence d'auto-anticorps anticardiolipine (aCL) d'isotype IgG.

MOTS CLÉS

- ▶ auto-anticorps anti-cardiolipine
- ▶ auto-anticorps antiphospholipide
- ▶ auto-immunité
- ▶ Covid-19
- ▶ forme sévère

KEYWORDS

- ▶ anticardiolipin autoantibodies
- ▶ antiphospholipid autoantibodies
- ▶ autoimmunity
- ▶ Covid-19
- ▶ severe form

ABSTRACT

Antiphospholipid autoantibodies and Covid-19

Infection with Sars-CoV-2 is at the origin of a viral pandemic responsible for an unprecedented global health and economic crisis. Recently, an autoimmune process has been described in particular in severe forms of Covid-19. However, the role of autoimmunity in the disease remains to be defined. Thus, the presence of antiphospholipid autoantibodies (aPLs) is observed in patients with Covid-19 and a significant association is demonstrated between patients with a severe form and the presence of anticardiolipin autoantibodies (aCL) of IgG isotype.



► Introduction

L'infection par le Sars-CoV-2 a émergé en Chine en décembre 2019 et s'est répandue dans le monde, causant une pandémie virale responsable d'une crise sanitaire et économique mondiale sans précédent. Cette infection se décline sous différentes formes en fonction de la gravité clinique, pouvant aller d'une simple infection virale asymptomatique à un véritable syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) avec défaillance multiviscérale nécessitant une prise en charge en réanimation. Chez les personnes symptomatiques, la maladie est caractérisée par de la fièvre, une toux sèche, une dyspnée, des myalgies ainsi qu'une asthénie et, dans 15 à 20 % des cas, par de sévères atteintes pulmonaires et vasculaires, qui peuvent entraîner un SDRA et le décès [1].

La compréhension de la physiopathologie de cette maladie est essentielle pour le diagnostic, la recherche et la découverte de traitements efficaces, avec une priorité pour la recherche de facteurs associés à la sévérité de la maladie et prédictifs du passage d'une forme modérée à une forme sévère. Une des clefs de la physiopathologie de la maladie semble liée à une réaction immunitaire exagérée et inadaptée à l'origine de ce que l'on appelle une « tempête cytokinique » [2]. Cette réaction immunitaire excessive, conduisant à une inflammation non contrôlée pourrait induire l'initiation d'une auto-immunité.

► Hypothèse sur la rupture de la tolérance et auto-immunité dans la Covid-19

L'hypothèse que le Sars-CoV-2 induise une auto-immunité chez les patients atteints de la Covid-19 est supportée par divers arguments. L'exposition à des épitopes viraux est une cause identifiée d'auto-immunité, précédemment avancée dans les maladies infectieuses par les coronavirus [3,4]. Le mimétisme moléculaire entre la protéine du Sars-CoV-2 et des protéines du « soi » a été proposé comme un facteur déclenchant auto-immun chez les patients génétiquement prédisposés [5-7]. En effet, la réponse immunitaire contre le Sars-CoV-2 pourrait réagir de manière croisée avec des protéines humaines qui partageraient des homologues de séquences avec le virus. L'ankyrine-1, une protéine membranaire érythrocytaire présentant des similitudes structurales avec la protéine *Spike*, pourrait être un auto-antigène impliqué dans l'apparition d'anémies hémolytiques auto-immunes (AHA) dans la Covid-19 [8]. L'effet cytolitique du virus ainsi que sa réplication massive [9] contribuent à une induction

importante de cellules apoptotiques, qui sont connues pour déclencher une réaction auto-immune et la production d'auto-anticorps tels que les auto-anticorps antinucléaires (AN) [10]. Les cellules infectées par le Sars-CoV-2 peuvent échapper à la réponse interféron de type 1 (IFN I), ce qui entraîne une réplication virale incontrôlée, et l'afflux de polynucléaires neutrophiles (PNN) et de monocytes/macrophages conduit à une production accrue de cytokines pro-inflammatoires, qui jouent un rôle majeur dans la pathogenèse des maladies auto-immunes (MAI) [11].

De nombreuses MAI ont été décrites chez des patients atteints de la Covid-19, même en l'absence de maladies inflammatoires et auto-immunes préexistantes [12,13], telles que des AHA, des purpuras thrombopéniques idiopathiques (PTI), des lupus érythémateux systémiques (LES) ou des vascularites à Anca (antineutrophil cytoplasmic autoantibodies), des maladies de Kawasaki dans la population pédiatrique, ou encore un syndrome des anti-phospholipides (SAPL).

► Revue de la littérature des auto-anticorps anti-phospholipides dans la Covid-19

Le syndrome des anti-phospholipides ou SAPL est une MAI non spécifique d'organe qui se présente par l'association de manifestations thrombotiques et/ou obstétricales et la présence persistante d'anticorps dirigés contre les phospholipides membranaires appelés auto-anticorps anti-phospholipides (aPLs). Parmi les critères biologiques, on notera la présence de marqueurs biologiques appelés marqueurs conventionnels du SAPL qui sont les marqueurs de définition : auto-anticorps anti-cardiolipine (aCL) IgG et IgM, auto-anticorps anti-Béta-2-glycoprotéine 1 (aB2GPI) IgG et IgM, lupus anticoagulant (LA). Si ces derniers sont négatifs, d'autres marqueurs appelés marqueurs non conventionnels peuvent être recherchés tels que les auto-anticorps anti-cardiolipine IgA ou anti-Béta-2-glycoprotéine IgA.

Les aPL sont des marqueurs de définition d'une maladie auto-immune thrombo inflammatoire, mais sont également décrits comme des facteurs de risque cardiovasculaire.

L'hypercoagulabilité est une caractéristique importante de la Covid-19. Dans une récente étude, il a été montré que le risque de développer un événement thrombotique artériel et/ou veineux chez les patients atteints de la Covid-19 était de 16 % [14]. Cette incidence peut monter jusqu'à 50 % chez les patients atteints de forme sévère de la Covid-19 nécessitant une hospitalisation

en réanimation [15,16]. De plus, plusieurs études autopsiques de patients atteints de la Covid-19 ont révélé une microangiopathie avec présence de microthrombi dans divers organes, notamment les poumons, les reins, le cœur, la peau et la prostate [17]. La pathogenèse de l'hypercoagulabilité dans la Covid-19 n'est pas entièrement comprise. Plusieurs études ont montré la présence d'aPLs dans la Covid-19, mais des résultats controversés concernant la prévalence, le type et la pertinence clinique ont été trouvés.

Prévalence des auto-anticorps anti-phospholipides

Concernant la prévalence des aPLs conventionnels dans la Covid-19, des résultats hétérogènes allant d'une prévalence faible [18-22] à importante [23-28] jusqu'à plus de 50 % ont été rapportés.

Pour le LA, la prévalence variait entre 5 et 92 %. Une forte proportion de LA était retrouvée dans les études qui ciblaient une population nécessitant une hospitalisation en réanimation.

Pour les aCL IgG, la prévalence variait entre 0 et 59 % et entre 0 et 32 % pour les aCL IgM et les aB2GP1 IgG. Pour les aB2GP1 IgM, la prévalence variait entre 0 et 9 %. Parmi les études incluant la recherche des marqueurs non conventionnels également, la prévalence des aCL IgA variait entre 2 et 32 % et entre 2 et 37 % pour les aB2GP1 IgA. Les auto-anticorps anti-annexin V ont été retrouvés chez 3 à 19 % des patients et chez 0 à 24 % pour les auto-anticorps anti-phosphatidylsérine/anti-prothrombine.

Association auto-anticorps anti-phospholipides avec thromboses

Des résultats discordants ont été publiés sur l'association entre la présence d'aPLs et la survenue d'événements thrombotiques dans la Covid-19, avec des études montrant une association significative [23,27,29] et d'autres non [22,25].

Cependant, devant la forte incidence d'événements thrombotiques au début de la pandémie, l'utilisation quasi-systématique d'anticoagulants de manière préventive ou curative a largement contribué à la baisse des thromboses observées dans la Covid-19, ce qui rend une telle association difficile à analyser statistiquement.

Association auto-anticorps anti-phospholipides avec formes sévères et hospitalisation en réanimation

Des résultats hétérogènes sont également rapportés sur l'association entre la présence d'aPLs et la sévérité de la Covid-19. Xiao *et al.* ont trouvé des aPLs dans une cohorte de patients avec formes sévères de la Covid-19

mais aucun dans une cohorte de patients avec formes légères [18]. Les aCLs et les aB2GP1 sont plus retrouvés chez les patients atteints de formes sévères de la Covid-19 nécessitant une hospitalisation en réanimation que chez les patients présentant une forme légère ou modérée de la Covid-19 [30,31], alors que Ferrari *et al.* ne retrouvait pas de différence en termes de prévalence d'aPLs entre les formes sévères et légères de la Covid-19 [26].

Association auto-anticorps anti-phospholipides avec le décès

Sur ce point, l'ensemble des études s'accordent sur le fait qu'il n'existe pas d'association entre la positivité des aPLs et la survenue de décès.

Méta-analyse

Une méta-analyse de Taha *et al.* étudiant les aPLs dans la Covid-19 a été réalisée sur 1 159 patients. La prévalence retrouvée était de 46,8 %. Les aPLs les plus fréquemment retrouvés étaient le LA (50,7 %) suivi des aCLs IgG ou IgM (13,9 %) puis des aB2GP1 IgG ou IgM (6,7 %). Une association significative a été obtenue entre la présence d'aCLs et/ou aB2GP1 et les patients atteints de formes sévères de la Covid-19 nécessitant une hospitalisation en réanimation. Aucune association n'a été retrouvée entre la présence d'aPLs et la mortalité, la nécessité d'une intubation invasive ou la survenue d'événement thrombotique [32].

► Les auto-anticorps anti-phospholipides dans la Covid-19

Investigations du laboratoire d'immunologie (Pr. Mege, AP-HM, Marseille).

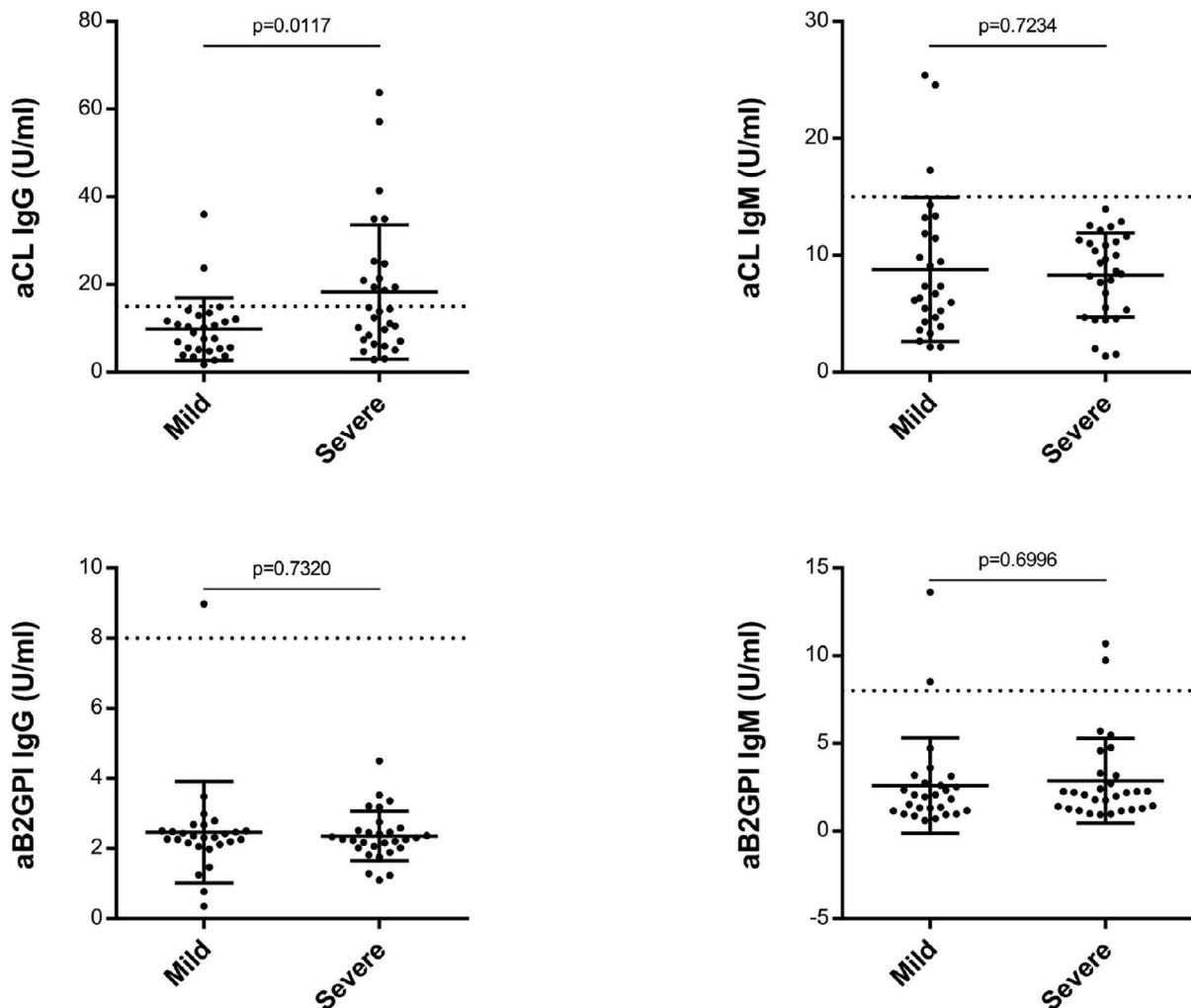
Étude 1

Anticardiolipin IgG autoantibody level is an independent risk factor for Covid-19 severity [30]

Dans une première étude, nous avons recherché des aPLs conventionnels chez 56 patients atteints de la Covid-19. Parmi eux, 27 présentaient une forme modérée de la Covid-19 et 29 une forme sévère (**figure 1**). De façon intéressante, parmi les paramètres analysés, seuls les aCL IgG étaient associés de manière significative (en uni et multivarié) avec la sévérité de la maladie, la gravité de la maladie étant définie sur la base d'au moins un des critères suivants : fréquence respiratoire supérieure à 30/min, saturation en oxygène inférieure ou égale à 93 %, PaO₂/FiO₂ inférieur ou égal à 300 mmHg, état de choc ou insuffisance respiratoire nécessitant l'admission en réanimation [33].



Figure 1. Comparaison des niveaux de PL entre les formes bénignes et graves de la Covid-19.



aCL : anticardiolipin autoantibodies ; aB2GPI : anti- β 2-glycoprotein I.

Étude 2

Anti-cardiolipin IgG autoantibodies in severe Covid-19 (en cours de révision Scientific Reports)

Une deuxième étude a été réalisée sur un effectif de patients plus importants ($n = 157$ patients) ainsi que sur un panel élargi d'aPLs comprenant les marqueurs non conventionnels en plus des marqueurs conventionnels. Nous avons trouvé une prévalence totale d'aPLs de 55 %, la moitié étant des aCL IgG. Nous avons montré que dans un panel élargi d'aPLs, seuls les aCL IgG étaient associés à des formes sévères de la maladie, concordant avec nos premiers résultats (figure 1).

La recherche du LA était difficile à interpréter car les patients atteints de la Covid-19 recevaient un traitement anticoagulant. En raison de l'interprétation difficile de la positivité des aCL, nous avons systématiquement contrôlé les échantillons positifs en double et, pour augmenter la spécificité, l'absorbance des puits « non coatés » traités dans les mêmes conditions a été soustraite. De plus, dans cette étude, la positivité des aCL a été confirmée en utilisant un autre test Elisa et a montré que la majorité des aCL IgG étaient dépendants du cofacteur de la B2GPI, comme décrit pour les aPLs pathogènes retrouvés dans le SAPL [34]. Enfin, afin de

vérifier si les aPLs pouvaient être générés à cause du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ou du choc septique, une cohorte de 122 patients hospitalisés en réanimation a été testée en contrôle. Les résultats montrent que la positivité des aPLs, principalement des aCL, était significativement associée à la Covid-19 et non au SDRA ou au choc septique « non-Covid-19 ».

Étude 3

Persistent IgG anticardiolipin autoantibodies are associated with post-Covid syndrome [35]

Alors que des marqueurs associés à la sévérité de la Covid-19 tels que l'interleukine-6 (IL6), les aCLs IgG, l'éosinopénie, les ratios dérivés de l'hémogramme ont été décrits dans la phase aiguë de la maladie [30,36,37], aucun marqueur biologique n'a encore été proposé pour prédire le syndrome post-Covid-19.

Nous avons rapporté le cas d'une femme de 58 ans suivie pendant un an qui, bien que guérie de sa Covid-19, présente des symptômes nouveaux et persistants tels que des complications neurologiques. La Covid-19 a été diagnostiquée en mars 2020 et, un an après, la patiente se plaint toujours d'asthénie, de céphalées, de troubles de la mémoire avec probable syndrome dysexécutif, de dyspnée d'effort, de douleurs thoraciques et de troubles digestifs à types de diarrhée intermittente, de ballonnements et d'éructions. L'examen cardiologique a montré une hypertrophie ventriculaire gauche minime avec une fraction d'éjection préservée. Les données de laboratoire pertinentes à l'admission et au cours du suivi de la patiente ont montré un syndrome biologique inflammatoire persistant avec une élévation de la CRP et du fibrinogène, mais pas de l'IL6. Il est intéressant de noter que, parmi les aPLs testés, seul l'aCL IgG était positif et persistant un an plus tard. Une éosinopénie légère mais persistante a également été observée.

Des résultats hétérogènes sont également rapportés sur l'association entre la présence d'aPLs et la sévérité de la Covid-19

Le mécanisme physiopathologique du SPC n'est pas connu, mais on suggère la possibilité d'une persistance du virus, en particulier dans le système nerveux, d'une réaction inflammatoire ou auto-immune post-infectieuse, ou d'une implication microgliale [38]. L'aCL pourrait être associé aux infections virales et avoir dans ce contexte des effets pro-inflammatoires persistants, comme récemment décrit [39].

Conclusion

Les auto-anticorps anti-phospholipides ont été décrits dans la Covid-19, en particulier dans les formes sévères de la maladie, avec une prévalence totale aux alentours des 50 %. Ces résultats soulèvent l'hypothèse d'une réponse auto-immune aggravant la sévérité de la maladie. Des études supplémentaires sont aujourd'hui nécessaires pour identifier le rôle pathogène des aPLs dans la Covid-19. ■■

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Points à retenir

- ▶ L'infection par le Sars-CoV-2 est une pandémie virale responsable d'une crise sanitaire et économique mondiale sans précédent.
- ▶ De nombreuses maladies auto-immunes ont été décrites chez des patients atteints de la Covid-19.
- ▶ Les auto-anticorps anti-phospholipides ont été décrits dans la Covid-19, avec une prévalence totale aux alentours des 50 %.
- ▶ Les auto-anticorps anti-cardiolipine IgG sont significativement associés aux formes sévères de la maladie.

Références

- [1] Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10223):497-506.
- [2] Qin C, Zhou L, Hu Z et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (Covid-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;71(15):762-8.
- [3] Lin YS, Lin CF, Fang YT et al. Antibody to severe acute respiratory syndrome (Sars)-associated coronavirus spike protein domain 2 cross-reacts with lung epithelial cells and causes cytotoxicity. *Clin Exp Immunol*. 2005;141(3):500-8.
- [4] Yang Y, Huang Y, Chuang Y et al. Autoantibodies against human epithelial cells and endothelial cells after severe acute respiratory

syndrome (Sars)-associated coronavirus infection. *J Med Virol*. 2005;77(1):1-7.

- [5] Mohkhedkar M, Venigalla SSK, Janakiraman V. Untangling Covid-19 and autoimmunity: Identification of plausible targets suggests multi organ involvement. *Mol Immunol*. 2021;137:105-13.
- [6] Angileri F, Legare S, Marino Gammazza A et al. Molecular mimicry may explain multi-organ damage in Covid-19. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102591.
- [7] Beaudoin CA, Jamasb AR, Alsulami AF et al. Predicted structural mimicry of spike receptor-binding motifs from highly pathogenic human coronaviruses. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:3938-53.
- [8] Angileri F, Legaré S, Marino Gammazza A et al. Is molecular mimicry the culprit in the autoimmune haemolytic anaemia affecting patients with Covid-19? *Br J Haematol*. 2020;10.1111/bjh.16883.



- [9] V'kovski P, Kratzel A, Steiner S et al. Coronavirus biology and replication: implications for Sars-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2020; 19:155-70.
- [10] Wickman G, Julian L, Olson MF. How apoptotic cells aid in the removal of their own cold dead bodies. *Cell Death Differ.* 2012;19(5):735-42.
- [11] Moudgil KD, Choubey D. Cytokines in Autoimmunity: Role in Induction, Regulation, and Treatment. *J Interferon Cytokine Res.* 2011;31(10):695-703.
- [12] Novelli L, Motta F, De Santis M et al. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during Covid-19 – A systematic review of the literature. *J Autoimmun.* 2021;117:102592.
- [13] Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020;19(8):102597.
- [14] Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in Hospitalized Patients With Covid-19 in a New York City Health System. *JAMA.* 2020;324(8):799-801.
- [15] Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with Covid-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7.
- [16] Klok FA, Kaptain FHJ, van Paassen J et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with Covid-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148-50.
- [17] Maiese A, Manetti AC, La Russa R et al. Autopsy findings in Covid-19-related deaths: a literature review. *Forensic Sci Med Pathol.* 2021;17(2):279-96.
- [18] Xiao M, Zhang Y, Zhang S et al. Brief Report: Anti-phospholipid antibodies in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Arthritis Rheumatol Hoboken Nj.* 2020;10.1002/art.41425.
- [19] Galeano-Valle F, Oblitas CM, Ferreiro-Mazón MM et al. Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe Covid-19 pneumonia and venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2020;192:113-5.
- [20] Cristiano A, Fortunati V, Cherubini F et al. Anti-phospholipids antibodies and immune complexes in Covid-19 patients: a putative role in disease course for anti-annexin-V antibodies. *Clin Rheumatol.* 2021;40(7):2939-45.
- [21] Gazzaruso C, Carlo Stella N, Mariani G et al. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for Sars-CoV-2 pneumonia. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2095-7.
- [22] Gendron N, Dragon-Durey M, Chocron R et al. Lupus anticoagulant single positivity at acute phase is not associated with venous thromboembolism or in-hospital mortality in Covid-19. *Arthritis Rheumatol Hoboken Nj.* 2021;73:1976-85.
- [23] Helms J, Tacquard C, Severac F et al. High risk of thrombosis in patients with severe Sars-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46:1089-98.
- [24] Bowles L, Platton S, Yartey N et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:288-90.
- [25] Siguret V, Voicu S, Neuwirth M et al. Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill Covid-19 patients? *Thromb Res.* 2020;195:74-6.
- [26] Ferrari E, Sartre B, Squara F et al. High Prevalence of Acquired Thrombophilia Without Prognosis Value in Patients With Coronavirus Disease 2019. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 2020;9(21):e017773.
- [27] Le Joncour A, Frere C, Martin-Toutain I et al. Antiphospholipid antibodies and thrombotic events in Covid-19 patients hospitalized in medicine ward. *Autoimmun Rev.* 2021;20(2):102729.
- [28] Zuo Y, Estes SK, Ali RA et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with Covid-19. *Sci Transl Med.* 2020;12(570):eabd3876.
- [29] Reyes Gil M, Barouqa M, Szymanski J et al. Assessment of Lupus Anticoagulant Positivity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *JAMA Netw Open.* 2020;3(8):e2017539.
- [30] Bertin D, Brodovitch A, Beziene A et al. Anticardiolipin IgG Autoantibody Level Is an Independent Risk Factor for Covid-19 Severity. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(11):1953-5.
- [31] Trahtenberg U, Rottapel R, Dos Santos CC et al. Anticardiolipin and other antiphospholipid antibodies in critically ill Covid-19 positive and negative patients. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:1236-40.
- [32] Taha M, Samavati L. Antiphospholipid antibodies in Covid-19: a meta-analysis and systematic review. *RMD Open.* 2021;7(2):e001580.
- [33] Pan A, Liu L, Wang C et al. Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the Covid-19 Outbreak in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(19):1915-23.
- [34] Zachou K, Liaskos C, Christodoulou DK et al. Anti-cardiolipin antibodies in patients with chronic viral hepatitis are independent of beta2-glycoprotein I cofactor or features of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2003;33(2):161-8.
- [35] Bertin D, Kaphan E, Weber S et al. Persistent IgG anticardiolipin autoantibodies are associated with post-Covid syndrome. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2021;113:23-5.
- [36] Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10229):1054-62.
- [37] Liang W, Liang H, Ou L et al. 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;180(8):1081-9.
- [38] Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C et al. Neuropathology of patients with Covid-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):919-29.
- [39] Müller-Calleja N, Hollerbach A, Royce J et al. Lipid presentation by the protein C receptor links coagulation with autoimmunity. *Science.* 2021;371(6534):eabc0956.