

LÉSIONS PULMONAIRES DANS LA COVID-19 SÉVÈRE :

CONFRONTATION ANATOMOCLINIQUE

DELVENNE M (1), DE FROIDMONT S (2), DAVENNE E (2), DETREMBLEUR N (2), OURY C (3), DELVENNE P (2)

RÉSUMÉ : Nous rapportons l'évolution fatale de deux patients infectés par le SARS-CoV-2 et porteurs de lésions pulmonaires sévères à l'imagerie thoracique et à l'examen autopsique. Nous décrivons également les mesures de biosécurité à adopter pour la réalisation des autopsies au cours de la pandémie de la COVID-19.

MOTS-CLÉS : COVID-19 - SARS-CoV-2 - Autopsie - Poumon - Biosécurité

**LUNG LESIONS IN SEVERE COVID-19 :
ANATOMOCLINICAL CONFRONTATION**

SUMMARY : We report the fatal outcome of two patients infected by SARS-CoV-2 and exhibiting severe lung lesions at the thoracic imaging and autopsic examination. We also describe the biosecurity measures to adopt when performing autopsies during the COVID-19 pandemic.

KEYWORDS : COVID-19 - SARS-CoV-2 - Autopsy - Lung - Biosecurity

INTRODUCTION

La maladie à coronavirus COVID-19 est une pneumopathie aiguë causée par le virus SARS-CoV-2, un bêta-coronavirus génétiquement proche du virus du syndrome respiratoire aigu sévère SARS-CoV. Les premiers cas de COVID-19 ont été rapportés en Chine en décembre 2019 et le virus SARS-CoV-2 a été découvert en janvier 2020 (1). En mars 2020, l'épidémie de COVID-19 a atteint le stade de pandémie causant une crise sanitaire et économique globale.

Le spectre clinique de la COVID-19 est très variable, allant d'une infection *pauci-* ou asymptomatique à une pneumonie grave avec syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) pouvant nécessiter une ventilation artificielle. Ce SDRA serait causé par une réaction immunitaire excessive entraînant d'importantes lésions pulmonaires; les patients sévèrement atteints présentent, en effet, des taux anormalement élevés de cytokines pro-inflammatoires, un phénomène appelé orage cytokinique (2).

Le diagnostic est basé sur la PCR, qui met en évidence le virus, et sur le CT-scanner thoracique qui révèle des lésions pulmonaires bilatérales d'aspect en verre dépoli, pouvant s'étendre et évoluer vers une phase de consolidation ou régresser en laissant un aspect de cicatrice fibreuse. Ces lésions radiologiques sont également retrouvées chez certains patients asymptomatiques (3).

Nous ne disposons toujours que de peu de données bien documentées concernant l'histopathologie des lésions consécutives à l'infection, et la grande majorité des publications porte sur des cas isolés ou des petites séries. Les lésions anatomopathologiques sévères les plus fréquemment rapportées dans la littérature incluent notamment une pneumonie interstitielle et des dommages alvéolaires diffus accompagnés de thrombi artériels et de nombreux microthrombi dans les microvaisseaux. Nous rapportons, dans cet article, deux cas particulièrement démonstratifs de COVID-19 sévère ayant fait l'objet d'un examen autopsique au CHU de Liège.

Il convient, cependant, de rappeler au préalable que des procédures pour la bonne pratique d'examen *post-mortem* réalisés sur des personnes contaminées ou suspectes d'être contaminées par des agents infectieux sont appliquées dans les centres pratiquant des autopsies.

RECOMMANDATIONS POUR LES AUTOPSIES

Les dispositions spécifiques aux agents biologiques se trouvent dans le Code du bien-être au travail qui les répartit en quatre groupes de danger. Le degré de confinement et les mesures de protection relatives à l'agent infectieux dépendent de cette catégorisation. En 2019, la directive européenne sur les agents biologiques a été modifiée, le SARS-CoV-2 ayant été ajouté à l'annexe III de la directive et ayant été classé comme un agent pathogène du groupe de risque 3 (Tableau I) (4).

(1) Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.

(2) Service d'Anatomie pathologique, CHU Liège, Belgique.

(3) FNRS, Laboratoire de Cardiologie, GIGA Cardiovascular Sciences, Université de Liège, Belgique.

Tableau I. Classement des agents biologiques par groupe de danger. Les agents biologiques sont classés en quatre groupes de danger selon le caractère pathogène du micro-organisme, la facilité avec laquelle il se propage dans la collectivité, la gravité de la maladie qu'il peut provoquer, la disponibilité de mesures préventives efficaces et la possibilité d'un traitement médical (adapté de la référence 4).

| Groupe de danger | Provoque une maladie infectieuse | Se propage dans la collectivité | Existence d'une prophylaxie (ou d'un traitement efficace) | Exemples |
|------------------|----------------------------------|---------------------------------|---|---|
| 1 | Improbable | | | Agent non infectieux mais pouvant susciter une réaction allergique |
| 2 | Oui | Peu probable | Oui | <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Clostridium tetani</i> , virus influenza |
| 3 | Oui, grave | Oui | Oui | HIV, HBV, HCV, dengue, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 |
| 4 | Oui, grave | Oui | Non | Virus Ebola |

Le SARS-CoV-2 est un membre de la famille des coronavirus. Il s'agit de virus zoonotiques à ARN simple brin, encapsulés et à polarité positive. On estime que le principal mode de transmission du SARS-CoV-2 est l'inhalation de gouttelettes respiratoires. La transmission par voie aéroportée sur longue distance est encore débattue, les données étant expérimentales à ce stade. En l'absence de ventilation, selon une étude récente, le SARS-CoV-2 reste viable dans les aérosols pendant 3 heures, avec une demi-vie médiane de 1,1 à 1,2 heures (5). Le transfert d'une surface contaminée jusqu'aux voies aérodigestives est une autre possibilité de transmission. Selon la même étude, le SARS-CoV-2 est plus stable sur les surfaces lisses, comme le verre, l'acier et le plastique (plusieurs jours) que sur les surfaces rugueuses, comme le papier, le bois et le tissu (plusieurs heures) et ce, en l'absence de toute désinfection des surfaces, ce qui a depuis été confirmé dans une autre étude (5). Par ailleurs, sur toutes les surfaces et dans l'air, une décroissance exponentielle du titre viral a été enregistrée au fil du temps. Comme les autres coronavirus, le SARS-CoV-2 est très stable à basse température mais est sensible aux rayons ultraviolets et à la chaleur. De plus, ces virus peuvent être efficacement inactivés par les solvants et désinfectants courants, y compris l'éther, l'éthanol et les désinfectants contenant du chlore (6, 7).

Sciensano, avec la collaboration du Conseil supérieur de la Santé, dans sa version du 30 avril 2020 concernant la «procédure pour la prise en charge du décès d'un patient atteint du COVID-19», a fourni des recommandations spécifiques pour les manipulations invasives et

non invasives *post-mortem* spécifiques à cette infection. Certaines institutions, comme le Royal College of Pathologists (RCPATH) en Grande-Bretagne (8) ou le Center for Disease Control (CDC) aux Etats-Unis (9), ont publié des guidelines précises et également spécifiques aux investigations *post-mortem* relatives aux infections par le SARS-CoV-2.

Les recommandations actuelles insistent sur l'absence de nécessité de réaliser une autopsie chez les patients dont la mort est considérée secondaire à une infection confirmée par le SARS-CoV-2. Pour répondre à des questions spécifiques chez les patients positifs ou suspects d'être infectés, les biopsies, prélèvements sanguins ou frottis *post-mortem* doivent être privilégiés.

Toutefois, s'il est décidé après concertation entre le médecin demandeur et le pathologiste qu'il convient de procéder à une autopsie, certaines conditions doivent être remplies et certaines mesures de protection doivent être prises. Il convient de disposer d'infrastructures et de matériel comprenant une salle d'autopsie isolée et ventilée permettant un sens de circulation dit «in-out», d'une hotte pour risque biologique pour la dissection des organes frais, d'une scie avec système d'aspiration (condition nécessaire pour l'ouverture de la boîte crânienne) et de matériel de protection individuelle. Ce dernier comprend, nécessairement, une visière, des lunettes, deux paires de gants jetables, une paire de gants anticoupures, une blouse et un bonnet chirurgicaux, un tablier et des manches imperméables, des chaussures de protection et un masque FFP2 au minimum. Par ailleurs, il est nécessaire d'établir un protocole de nettoyage/désinfection

du matériel réutilisable, de transfert/traitement/conservation des échantillons et de transfert/destruction des consommables garantissant une absence de contamination hors salle d'autopsie. Dans un but de traçabilité, un registre reprenant les noms, les dates et les activités de tout le personnel ayant participé à la manipulation *post-mortem* et au nettoyage de la salle d'autopsie doit être créé.

En respectant scrupuleusement les mesures obligatoires en matière de protection, tout en adaptant au mieux les recommandations nationales et internationales à notre infrastructure hospitalière, nous avons établi une procédure autopsique spécifique aux cas suspects ou avérés d'infection par le SARS-CoV-2. Des adaptations et des investissements en matière d'équipement, de logistique et de technique ont été nécessaires afin d'optimiser les étapes pré-, per- et postautopsiques, en protégeant la santé des travailleurs.

HISTOIRES CLINIQUES

Les deux patients étaient de sexe masculin et âgés, respectivement, de 56 et 67 ans. Ils ont été hospitalisés rapidement aux Soins intensifs pour une dyspnée en majoration progressive.

Les comorbidités relevées chez le premier patient étaient un asthme extrinsèque, un emphysème, des allergies et un tabagisme (arrêté en 2011). Le second patient était porteur d'un diabète de type 2 et d'une maladie coronarienne monotronculaire du segment moyen de la coronaire droite, traitée par angioplastie et pose d'un stent médicamenteux.

Les traitements administrés aux patients étaient, respectivement, une combinaison de sérétide, de montélukast et de fluoxétine pour le premier et de pravastatine, clopidogrel, Asaflow, Glucophage et périndopril pour le second.

La symptomatologie et les signes cliniques constatés étaient de l'hyperthermie, une toux sèche non productive, des douleurs rétrosternales, des céphalées holocrâniennes, une inappétence, une asthénie majeure et une fréquence respiratoire de 37 mouvements/min pour le premier patient. En ce qui concerne le second patient, la symptomatologie et l'examen clinique montraient une détresse respiratoire, un état confusionnel et une polypnée. Les saturations en oxygène étaient $\leq 90\%$ dans les deux cas.

À la biologie, on notait, chez le premier patient, une légère leucopénie à 3.681 globules blancs/mm³ (4.600 à 10.100/mm³), une augmentation du fibrinogène à 4,87 g/l (1,79 à 3,86 g/l), un temps de Quick à 12,8 sec (10,3 à 12,2 sec)

Figure 1. CT-scanner thoracique (patient 1) démontrant des plages en verre dépoli situées au niveau des deux champs pulmonaires et prédominant dans les régions sous-pleurales et inférieures, ainsi qu'un aspect de « crazy paving » prédominant au niveau des deux lobes inférieurs. Présence, par ailleurs, de condensations alvéolaires nodulaires au niveau du lobe inférieur droit. L'ensemble des images évoque une pneumopathie bilatérale compatible avec une infection à COVID-19.

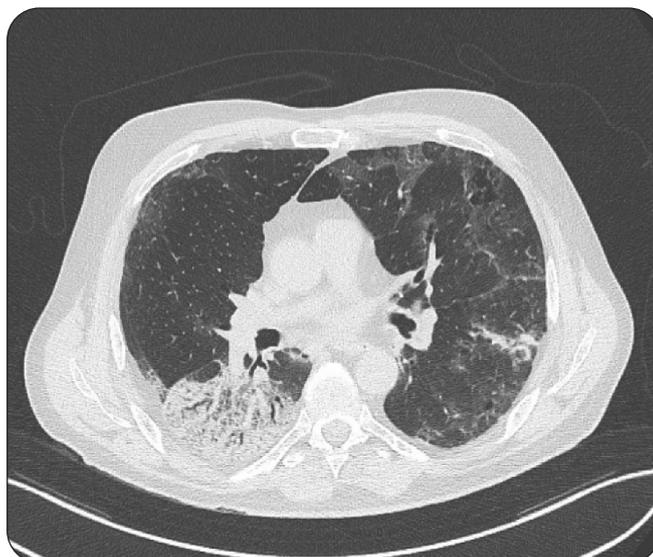


Tableau II. Résumé des données cliniques.

| | Patient n° 1 | Patient n° 2 |
|------------------------------------|--|--|
| Sexe | M | M |
| Âge | 56 | 67 |
| Morbidités | - Asthme extrinsèque - Emphysème - Allergies - Tabac arrêté en 2011 | - Diabète de type 2 - Maladie coronarienne monotronculaire du segment moyen de la coronaire droite, traitée par angioplastie et pose d'un stent médicamenteux |
| Traitements | - Sérétide - Montélukast - Fluoxétine | - Pravastatine - Clopidogrel - Asaflow - Glucophage - Périndropil |
| Symptomatologie et examen clinique | - Hyperthermie - Toux sèche non productive - Douleurs rétrosternales - Céphalées holocrâniennes - Inappétence - Asthénie majeure - Fréquence respiratoire : 37 mouvements/min. - Saturation en oxygène à 90 % | - Détresse respiratoire - Confusion - Polypnée - Saturation en oxygène à 83 % |
| Scanner thoracique | Pneumopathie bilatérale compatible avec une infection par le SARS-CoV-2. | Aspect typique d'une pneumopathie de type COVID-19 avec atteinte critique entreprenant plus de 75 % du parenchyme pulmonaire |
| Autres complications | - Insuffisance rénale nécessitant une dialyse - Hypertension artérielle pulmonaire sévère | - Multiples ulcérations gastriques - Déstabilisation hémodynamique majeure |

OBSERVATIONS ANATOMOPATHOLOGIQUES

et une CRP à 108,9 mg/l (0,0 à 5 mg/l). Chez le second patient, on relevait une anémie nécessitant des transfusions de concentrés érythrocytaires et une insuffisance rénale aiguë.

En microbiologie, les RT-PCR étaient positives pour le SARS-CoV-2 et les scanners thoraciques réalisés chez les deux patients ont démontré l'aspect typique d'une pneumopathie de type COVID-19 (Figure 1).

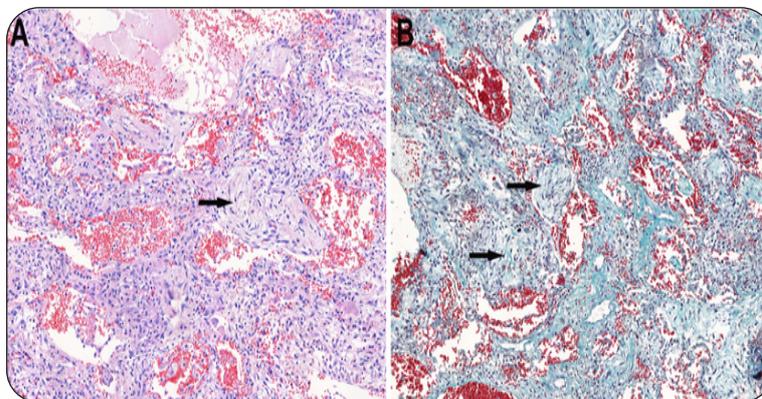
Les complications terminales *pré-mortem* étaient une insuffisance rénale nécessitant une dialyse ainsi qu'une hypertension artérielle pulmonaire sévère pour le premier patient, et de multiples ulcérations gastriques ainsi qu'une déstabilisation hémodynamique majeure chez le second patient (Tableau II).

A l'autopsie, un aspect de dommage alvéolaire diffus (DAD) a été observé chez les deux patients. Il s'agissait de poumons qui «se tenaient trop bien» et qui étaient trop lourds, ce qui a rendu l'épreuve de docimasie positive : vu leur poids, les poumons avec un DAD coulent donc quand ils sont immergés dans un bac d'eau tandis que des poumons normaux, remplis d'air, flottent.

Des embolies pulmonaires multiples ont également été observées chez le premier patient, principalement au niveau des artères sous-segmentaires. Des microthrombi ont également été observés à l'examen microscopique ainsi que différentes lésions interstitielles, alvéolaires et bronchiques (Tableau III).

Tableau III. Résumé des observations anatomiques.

| | | Patient n° 1 | Patient n° 2 |
|-------------------------|--------------------|---|--|
| Lésions vasculaires | Thrombi | ++ | + |
| | Vaisseaux atteints | Artérioles | Artérioles et capillaires |
| | Autres | Polynucléaires neutrophiles, fibrine et globules rouges | Fibrine |
| Lésions interstitielles | Inflammation | Polynucléaires neutrophiles, macrophages, fibrine, cellules géantes et cellules atypiques | Polynucléaires neutrophiles, macrophages, cellules atypiques |
| | Hémorragies | + | + |
| | Fibrose | + (bourgeons fibroblastiques) | +++ |
| Lésions alvéolaires | Inflammation | Polynucléaires neutrophiles, macrophages, fibrine, cellules géantes et atypiques | Polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, macrophages, fibrine, membranes hyalines et cellules atypiques |
| | Hémorragies | + | + |
| Lésions bronchiques | Inflammation | Polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, macrophages, cellules géantes | Polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, macrophages |

Figure 2. Dommages alvéolaires diffus (patient 1) au stade fibrosant avec présence de bourgeons fibroblastiques (flèches) après coloration à l'hématoxyline éosine (A) et de Trichrome de Masson (B).

DISCUSSION

Les premières études anatomopathologiques sur les patients décédés de la COVID-19 ont été effectuées en février 2020 en Chine, puis en Europe et aux États-Unis en mars (10-12). Macroscopiquement, les poumons présentent des plages disséminées de consolidation avec congestion vasculaire. Les lésions observées consistent en DAD, lesquels sont constitués de trois phases. La première étape, appelée exsudative, se caractérise par la présence de membranes hyalines et est suivie par les phases

proliférative et fibrosante (Figure 2). Le stade prolifératif comporte, lui-même, une phase précoce et une phase tardive. Durant la phase proliférative tardive, il est intéressant de noter que l'on retrouve souvent des atypies nucléaires qui pourraient correspondre à des pneumocytes de type II hyperplasiques (10, 12, 13). Aux niveaux bronchique et alvéolaire, une métaplasie épidermoïde est parfois observée (14). Des lésions endothéliales, des microthrombi capillaires et artériolaires avec infiltrat neutrophilique ainsi que des phénomènes d'angiogenèse ont également été observés chez la plupart de ces

patients (13, 15). Plusieurs cas d'endothélite généralisée, avec atteinte extrapulmonaire aux niveaux rénal, cardiaque et du tractus digestif, ont aussi été rapportés (16).

Les taux de protéines virales, mises en évidence par immunohistochimie, aux niveaux des pneumocytes, des cellules ciliées et des macrophages, sont variables selon les patients et sont maximaux lors de la phase exsudative des DAD (14). Des vésicules contenant les particules virales sont également mises en évidence par microscopie électronique dans les pneumocytes de type II (14).

La présence de lésions de type DAD a également été rapportée chez plusieurs patients asymptomatiques ayant nécessité une lobectomie en raison d'une tumeur pulmonaire (17).

Les lésions pulmonaires observées chez les patients atteints de la COVID-19 sont semblables à celles retrouvées dans les autres maladies à coronavirus que sont le SARS et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS). La présence de lésions endothéliales et de microthrombi n'est cependant que peu retrouvée dans les autres pneumonies virales et pourrait être une caractéristique des maladies à SARS-CoV-2 (13).

Les coagulopathies liées à la COVID-19 ont fait l'objet de nombreux rapports et ont été analysées, en détail, dans un autre article de ce numéro spécifiquement consacré à cette problématique (18). Il a été démontré que la COVID-19 est associée à une incidence élevée d'événements thromboemboliques veineux et artériels et ce, d'autant plus dans les formes sévères de la maladie. Ainsi, des maladies thromboemboliques veineuses ont été rapportées chez 25 à 69 % des patients admis dans les unités de soins intensifs (USI), lesquelles étaient responsables d'une forte morbidité et mortalité (18-23). Par exemple, une étude française a montré, depuis l'épidémie COVID-19, une augmentation de la fréquence d'embolies pulmonaires dans des USI par rapport au taux habituel observé chez les patients non atteints de la COVID-19 (24). Des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux ont également été décrits ainsi que la formation fréquente de caillots dans les circuits extracorporels et voies d'accès vasculaires (25). Dans les cas les plus graves, la COVID-19 peut évoluer vers une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Il a été constaté que près de 70 % des patients décédés suite à la COVID-19 avaient développé une CIVD au cours de l'évolution de la maladie (26, 27). Les effets indirects de l'infection, par exemple l'immobilisation prolongée combinée

aux facteurs de risque traditionnels, peuvent également contribuer au risque de maladies thromboemboliques (25).

D'un point de vue biologique, les coagulopathies associées à la COVID-19 se traduisent par des taux plasmatiques élevés de D-dimères (produits de dégradation de la fibrine par le système fibrinolytique activé lors de la formation d'un thrombus), un fibrinogène augmenté, une thrombopénie légère ainsi qu'un taux de prothrombine diminué. Plusieurs études indiquent que le niveau d'augmentation des D-dimères à l'admission prédit une maladie plus sévère et une mortalité plus élevée (27-31).

En termes pathophysiologiques, l'état prothrombotique de la COVID-19 résulterait d'une inflammation excessive due à une réponse immunitaire non contrôlée, d'une activation plaquettaire, d'un dysfonctionnement et de lésions endothéliales, ainsi que d'une activation de la coagulation accompagnée d'une hypofibrinolyse (25). En particulier, comme illustré par nos cas autopsiques, les poumons sont le siège de nombreuses thromboses. Outre l'embolie pulmonaire, l'inflammation, les dommages alvéolaires et les lésions endothéliales causées par le SARS-CoV-2 peuvent être responsables de la formation de thrombi non occlusifs dans les artères pulmonaires, de micro-thrombi dans les capillaires alvéolaires dont le nombre dépasse de neuf fois celui observé dans le SDRA causé par le virus de la grippe. Des signes histologiques de microangiopathie sont aussi observés (13).

Le lien entre thrombose et inflammation est bien connu. Parmi les mécanismes décrits, les polynucléaires neutrophiles pourraient jouer un rôle majeur. En effet, au-delà de leur rôle premier de défense contre l'invasion par les micro-organismes, ces cellules contribuent aussi à favoriser la formation des thrombi. Elles exercent cette fonction grâce à leur capacité à interagir avec les plaquettes et à relarguer des filets d'ADN associés à des histones et riches en protéases, telles que l'élastase et la myéloperoxydase (32). Ces filets d'ADN, communément nommés NETs («Neutrophil Extracellular Traps»), forment une réelle plateforme prothrombotique, puisqu'ils favorisent l'accumulation de protéines d'adhésion (ex. fibrinogène, facteur du von Willebrand), de plaquettes et l'activation de la coagulation dépendant du facteur XII. De manière intéressante, de nombreux polynucléaires neutrophiles infiltrent les tissus pulmonaires des patients souffrant d'une forme sévère de la COVID-19 ou décédés des suites de la maladie. Ces cellules sont observées dans les microthrombi formés par des plaquettes et fibres de fibrine de la

microcirculation pulmonaire (33). De plus, dans des expériences menées *ex vivo*, les plaquettes isolées à partir du sang des patients favorisent la production de NETs par les neutrophiles. En accord avec cette étude, une analyse anatomopathologique fine de nos cas autopsiques nous a permis de démontrer la présence de NETs dans plusieurs compartiments pulmonaires, le tissu interstitiel, les voies aériennes et les microvaisseaux (34). Ces NETs pourraient aussi participer à une réaction inflammatoire amplifiée, aux dommages alvéolaires et aux dépôts de fibrine extravasculaire, voire à la fibrose. Nous proposons, dès lors, ainsi que d'autres auteurs (15, 35), que ces mécanismes pourraient être ciblés pour traiter les complications majeures associées à la COVID-19.

Il est intéressant de noter que des études rétrospectives non randomisées montrent une diminution de la mortalité lorsque les patients présentant une COVID-19 sévère ont reçu un traitement anticoagulant (36, 37). En accord avec l'American Society of Hematology et l'International Society for Thrombosis and Hemostasis, la Société belge de Thrombose et Hémostase recommande une prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse chez tout patient hospitalisé pour cause de COVID-19 (38-42).

CONCLUSION

Le DAD est une complication fréquemment fatale de la COVID-19. Le diagnostic est établi par l'association de la clinique et de l'imagerie et, dans certains cas, par la réalisation d'un prélèvement biopsique ou cytologique quand la clinique le permet. En effet, certains auteurs (43) ont suggéré qu'il était utile de considérer les «pattern histologiques» des lésions pulmonaires pour traiter les patients gravement atteints d'une infection par le SARS-CoV-2. Le DAD est constitué par plusieurs phases dont la connaissance pourrait aider à choisir le traitement le plus approprié et, notamment, d'instaurer ou non un traitement anti-inflammatoire.

Il est important de garder à l'esprit que le DAD résultant de l'infection par le SARS-CoV-2 est associé fréquemment à des coagulopathies, particulièrement dans un contexte d'insuffisance respiratoire rapidement progressive et d'hypertension artérielle pulmonaire, avec une imagerie suggestive et en présence ou non d'embolies dans les vaisseaux pulmonaires de gros calibre.

BIBLIOGRAPHIE

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;**382**:727-33.
- Fu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses : from mechanisms to potential therapeutic tools. *Viral Sin* 2020;**35**:266-71.
- Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology* 2020;**295**:715-21.
- https://prevent.be/fr/banque_de_connaissance/agents-biologiques-et-covid-19. Dernière consultation le 31 août 2020.
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;**382**:1564-7.
- Chin AW, Chu JT, Perera MR, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe* 2020;**1**:e10.
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, evaluation and treatment Coronavirus (COVID-19). In : *StatPearls. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing*;2020.
- Hanley B, Lucas SB, Youd E, et al. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol* 2020;**73**:239-42.
- <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-postmortem-specimens.html>. Dernière consultation le 31 août 2020.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;**8**:420-2.
- Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;**S1473-3099**:30434-5.
- Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch* 2020;**477**:359-72.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;**383**:120-8.
- Schaefer IM, Padera RF, Solomon IH, et al. In situ detection of SARS-CoV-2 in lungs and airways of patients with COVID-19. *Mod Pathol* 2020;**11**:doi:10.1038/s41379-020-0595-z.
- Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020;**217**:e20200652.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;**395**:1417-8.
- Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020;**15**:700-4.
- Peters P, Sprynger M, Lancellotti P, Oury C. Coagulopathies, risque thrombotique et anticoagulation dans la COVID-19. *Rev Med Liege* 2020;**75** (Suppl):S86-S93.
- Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJ, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;**191**:145-7.
- Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:1421-4.
- Litjens JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:1743-6.
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalised patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:1995-2002.

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. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;**173**:268-77.
25. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease : implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:2950-73.
26. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology* 2020;**296**:E189-91.
27. 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**:844-7.
28. 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* 2020;**395**:1054-62.
29. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;**395**:497-506.
30. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020;**95**:834-47.
31. Giusti B, Gori AM, Alessi M, et al. Sars-CoV-2 induced coagulopathy and prognosis in hospitalised patients : a snapshot from Italy. *Thromb Haemost* 2020;**120**:1233-6.
32. Laridan E, Martinod K, De Meyer SF. Neutrophil extracellular traps in arterial and venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2019;**45**:86-93.
33. Nicolai L, Leunig A, Brambs A, et al. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation* 2020;**142**:1176-89.
34. Radermecker C, Detrembleur N, Guiot J, et al. Neutrophil extracellular traps infiltrate the lung airway, interstitial and vascular compartments in severe Covid-19. *J Exp Med* 2020;**217**:e20201012.
35. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* 2020;doi:10.1172/jci.insight.138999.
36. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:1094-9.
37. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalised patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:122-4.
38. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and standardization committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalised patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:1859-65.
39. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020;**135**:2033-40.
40. Shang Y, Pan C, Yang X, et al. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU : statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Ann Intensive Care* 2020;**10**:73.
41. Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19 : review and implications for future research. *Thromb Haemost* 2020;**120**:1004-24.
42. Belgian clinical guidance on anticoagulation management in hospitalised and ambulatory patients with COVID-19. <https://www.bsth.be/professionals>. Dernière consultation le 31 août 2020.
43. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, et al. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med* 2020;**46**:1124-6.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr P. Delvenne, Service d'Anatomie pathologique, CHU Liège, Belgique.
Email : P.Delvenne@chuliege.be