

## *Mémoire de fin d'études*

*Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité*

*Option : « Anatomie Pathologique »*

*Intitulé*

# LES ASPECTS HISTO-PATHOLOGIQUES DE L'INFECTION AU CORONAVIRUS 2019 (SARS-COV 2)

*Elaboré par :*

**Docteur Fadwa CHADI**

*Sous la direction du*

**Professeur Mohammed DUKABLI**

**Année 2021**

## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> Classification et taxonomie des coronavirus humains (hCOV) selon l’ICTV (2017) .....	7
<b>Figure 2 :</b> Représentation schématique et micrographies en microscopie électronique d’un Bétacoronavirus de clade A (Selon la société française de microbiologie) .....	8
<b>Figure 3 :</b> Représentation schématique d’un génome de Bétacoronavirus de clade A (Selon la société française de microbiologie).....	9
<b>Figure 4 :</b> Représentation schématique de la réplication du SARS CoV2 (Selon la société française de microbiologie).....	10
<b>Figure 5 :</b> Parenchyme pulmonaire condensé et « hépatisé » dans son ensemble (P. Hofman, M.-C. Copin, A. Tauziede-Espariat et al.) .....	27
<b>Figure 6 :</b> Présence de thrombi dans les vaisseaux pulmonaires (Photo from Grimes, bryce, and Paiz-Mondolfi). .....	27
<b>Figure 7 :</b> Aspects histopathologiques pulmonaires chez un patient COVID 19 positif (Selon Deshmukh V, et al.).....	31
<b>Figure 8 :</b> Poumon : Dommage alvéolaire diffus avec membranes hyalines (HE*10) (Photo de Grimes, bryce, and Paiz-Mondolfi).....	32
<b>Figure 9 :</b> Poumon : présence d’un thrombus dans un vaisseau pulmonaire (HE*10) (Photo de Grimes, bryce, and Paiz-Mondolfi).....	32
<b>Figure 10 :</b> Lymphocytes T CD8+, des lymphocytes B CD20+ et la présence de macrophages CD68+ (Selon Deshmukh V, et al.) .....	33
<b>Figure 11 :</b> A, B: Ultrastructure d'une cellule épithéliale alvéolaire infectée par le SARS-CoV2 montrant des particules virales .....	33
<b>Figure 12 :</b> Modifications histopathologiques des reins des patients atteints de COVID-19 (Selon Deshmukh V, et al.) .....	36
<b>Figure 13 :</b> Modifications histopathologiques du foie des patients atteints de COVID-19 .....	39
<b>Figure 14 :</b> Modifications histopathologiques du tissu cardiaque des patients atteints de COVID-19 (Lancet Respir Med 2020; 8: 420–22) .....	42

<b>Figure 15</b> : A : Inflammation lymphoïde périvasculaire légère, (HE X 400) B: lésions ischémiques hypoxiques aiguës (Lou et al. Free Neuropathol. Author manuscript; available in PMC 2021 February 04).....	45
<b>Figure 16</b> : Modifications histopathologiques des testicules des patients atteints de COVID-19 (Selon Deshmukh V, et al.) .....	47
<b>Figure 17</b> : Livédo réticulaire (Selon CORDORO et al.).....	50
<b>Figure 18</b> : Lésions érythémateuses (Acta Derm Venereol 2020; 100: adv00124) .....	51
<b>Figure 19</b> : Lésions purpuriques avec une évolution nécrotique centrale (Annales de pathologie 41 (2021) 9—22).....	51
<b>Figure 20</b> : Modifications histopathologiques de la peau des patients atteints de COVID- 19 (Selon Deshmukh V, et al.) .....	52
<b>Figure 21</b> : Modifications histopathologiques de la peau des patients atteints de COVID- 19 (Selon Deshmukh V, et al.) .....	52
<b>Figure 22</b> : Moelle osseuse: hémophagocytose ; macrophages avec globules rouges ingérés (HE*60) (Selon W.O. Vasquez-Bonilla et al.).....	54
<b>Figure 23</b> : Examens cytologiques à partir de liquides de lavage broncho-alvéolaire (HE*40) (Selon P. Hofman, M.-C. Copin, A. Tauziede-Espariat et al.).....	58
<b>Figure 24</b> : Analyses immunohistochimiques anti-SARS (HE*40) (Selon P. Hofman, M.-..	60
<b>Figure 25</b> : Tableau récapitulatif des changements histopathologiques liés à l’infection par le SARS-CoV2 dans différents organes (Selon Deshmukh V, et al.) .....	61
<b>Figure 26</b> : Un résumé des aspects microscopiques les plus courants du COVID-19 dans....	62

## Table de matière

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>CHAPITRE I : SARSCOV-2</b> .....	3
1. Historique.....	4
2. Propriétés virales :.....	6
2.1. Taxonomie :.....	6
2.2. Structure : .....	7
2.3. Génome :.....	8
2.4. La réplication et pathogenèse :.....	9
3. Epidémiologie .....	11
3.1. Statistiques.....	11
3.2. Contagiosité:.....	12
3.3. Réservoir :.....	12
3.4. Transmission :.....	12
3.5. La période d'incubation :.....	13
3.6. Age et sexe : .....	13
3.7. Facteurs de risque : .....	14
3.8. Le taux de létalité : .....	14
4. Le diagnostic biologique de l'infection par le sars-cov-2 .....	15
4.1. Prélèvements :.....	15
4.2. Acheminement :.....	15
4.3. Biologie moléculaire : .....	15
4.4. Sérologies : .....	17
5. Présentations cliniques.....	18
6. Les signes biologiques .....	20
7. Traitements .....	21
8. Vaccins.....	22

<b>CHAPITRE II : LESIONS HISTOPATHOLOGIQUES .....</b>	<b>24</b>
1. Poumon : .....	26
2. Le système urinaire (rein).....	34
3. Le système digestif (foie) .....	37
4. Autres parties du système digestif (tractus gastro-intestinal et pancréas). 39	
5. Le système cardiovasculaire .....	41
5.1. Pathologie cardiaque .....	41
5.2. Vaisseaux sanguins.....	43
6. Le système nerveux .....	43
7. L'appareil génital (testicules).....	45
8. La peau.....	48
9. Rate et ganglions lymphatiques :.....	53
10. Sang et moelle osseuse :.....	53
11. Placenta :.....	55
12. Œil :.....	55
13. Autres organes :.....	56
14. Examens cytologiques.....	56
15. Immunohistochimie et hybridation in situ (HIS).....	58
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>63</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>66</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>70</b>

## Liste des abréviations :

<b>COVID 19</b>	: Coronavirus Disease 2019
<b>MERS</b>	: syndrome respiratoire du Moyen-Orient
<b>SRAS :</b>	syndrome respiratoire aigu sévère
<b>ICTV</b>	: Comité international de taxonomie virale
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>IBV</b>	: bronchite infectieuse virale
<b>MHV</b>	: hépatite murine virale
<b>TGEV</b>	: gastro-entérite transmissible virale
<b>hACE2</b>	: l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 humain
<b>ORF</b>	: cadres de lecture ouverts
<b>DPP4</b>	: dipeptidyl peptidase 4
<b>ARN</b>	: l'acide ribonucléique
<b>ARNm</b>	: l'acide ribonucléique messager
<b>NSP</b>	: protéines non structurales
<b>HR</b>	: heptad repeat
<b>RT-PCR</b>	: Reverse transcription polymerase chain reaction
<b>LBA</b>	: lavage broncho-alvéolaire
<b>Lamp</b>	: L'amplification isotherme médiée par boucle
<b>Ac</b>	: anticorps
<b>Ig</b>	: immunoglobulines
<b>CD</b>	: cluster de différenciation
<b>CRP</b>	: La protéine C réactive
<b>LDH</b>	: Lactate déshydrogénase

<b>TP</b>	: Le taux de prothrombine
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: facteur de nécrose tumorale- $\alpha$
<b>IL</b>	: L'interleukine
<b>GCSF</b>	: facteur de stimulation des colonies de granulocytes
<b>MCP-1</b>	: protéine chimio attractante des monocytes 1
<b>MIP -1<math>\alpha</math></b>	: protéine inflammatoire des macrophages 1- $\alpha$
<b>INESSS</b>	: Institut national d'excellence en santé et services sociaux
<b>DAD</b>	: dommages alvéolaires diffus
<b>MBL-MASP</b>	: la protéase à sérine associée à la lectine de liaison au mannose
<b>IRA</b>	: l'insuffisance rénale aiguë
<b>SER</b>	: réticulum endoplasmique lisse
<b>RER</b>	: réticulum endoplasmique rugueux
<b>ALAT</b>	: l'alanine aminotransférase
<b>ASAT</b>	: l'aspartate aminotransférase
<b>SNC</b>	: système nerveux central
<b>TDM</b>	: tomodensitométrie
<b>IRM</b>	: l'imagerie par résonance magnétique
<b>ADEM</b>	: Encéphalomyélite périvasculaire aiguë disséminée
<b>TMPRSS2</b>	: Transmembrane Serine Protease 2
<b>VIH</b>	: Human immunodeficiency virus
<b>1NP</b>	: la protéine de nucléocapside virale
<b>TTF-1</b>	: thyroid transcription factor-1
<b>IHC</b>	: Immunohistochimie
<b>HIS</b>	: Hybridation in situ



# *Introduction*



Les coronavirus sont une vaste famille de virus susceptibles de provoquer des maladies diverses chez l'homme, allant du simple rhume au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS).

Un nouveau coronavirus (COVID-19) a été identifié en 2019 à Wuhan, en Chine. Il s'agit d'un nouveau coronavirus qui n'avait pas encore été identifié chez l'homme.

Le nouveau coronavirus (2019-nCoV), appelé encore le Sars-CoV-2 par le Comité international de taxonomie virale (ICTV), appartient à la famille Coronaviridae (sous-type Coronavirinae et genre  $\beta$ étacoronavirus) [1].

Il a été transmis à l'homme probablement par le pangolin ou la chauve-souris, sur un marché de fruits de mer à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine, en décembre 2019. La découverte d'une pneumonie d'étiologie inconnue a poussé les chercheurs chinois à isoler rapidement l'agent pathogène en janvier 2020. La rapidité de la transmission interhumaine a causé une pandémie.

L'OMS a nommé, le 11 février, la maladie respiratoire provoquée par le Sars- CoV-2 : le Covid-19. Elle est considérée comme urgence de santé publique à portée internationale.

La connaissance par les cliniciens et les chercheurs de la pathologie des tissus, peut aider à mieux planifier la gestion de la maladie et à éviter les risques futurs pour la santé du patient.

Le but de ce travail est de faire une revue de la littérature à propos des changements histo-pathologiques causés par le COVID 19 dans différents organes à travers un certain nombre d'articles disponibles dans la littérature malgré qu'ils restent peu nombreux.

# *Chapitre I : Sarscov-2*



## **1. Historique**

Les coronavirus ont évolué à plusieurs reprises au cours des 1000 dernières années[1]. Les premières découvertes de coronavirus ont consisté à identifier des maladies chez les animaux, puis à isoler le virus de la bronchite infectieuse (IBV) chez des poules en 1937 [2] et des virus de l'hépatite murine (MHV) chez les souris en 1949 [3]. On a découvert que les porcs étaient porteurs d'un virus de la gastro-entérite transmissible (TGEV) aux États-Unis en 1946 [3]. Les coronavirus humains ont été caractérisés pour la première fois dans les années 1960 à partir des infections des voies respiratoires [4]. Les deux premiers virus isolés étaient B814 et 229E [5,6]. Depuis lors, plusieurs autres souches de coronavirus ont été isolées chez l'homme à partir de cultures tissulaires (OC16 et OC43) [7,8]

Le nombre de coronavirus identifiés a continué d'augmenter de manière significative pour inclure les virus de plusieurs autres espèces animales telles que les veaux, les chiens, les chats, les chauves-souris, les moineaux, les lapins et les dindes [9].

En 2002-2003, le SRAS-CoV a provoqué une épidémie avec des décès dans 29 pays, la plupart des cas étant en Chine et à Hong Kong. Le nombre total de cas signalés était de 8096, dont 774 décès, ce qui correspond à un taux de mortalité de 9,6 % [10], avant que la maladie ne s'éteigne en partie grâce à des protocoles de quarantaine stricts. D'après la séquence du génome, le SARS-CoV semblait être très étroitement lié à un autre virus des civettes palmistes de l'Himalaya, dont il pourrait être issu [11]. Par la suite, les civettes ont été considérées comme un hôte intermédiaire du SARS-CoV, les chauves-souris étant l'hôte naturel [12]. Hu et al. [13] ont mené une étude de surveillance sur cinq ans des coronavirus liés au SRAS isolés de chauves-souris en fer à cheval dans la province du Yunnan, en

Chine, où 11 CoV apparentés au SRAS ont été identifiés. Les comparaisons du génome ont révélé une grande diversité génétique entre ces virus dans plusieurs gènes, notamment S, ORF3, et ORF8. Malgré les différences dans les séquences de la protéine S, les 11 CoVs similaires au SRAS sont toujours capables d'utiliser le même récepteur humain de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (hACE2), ce qui démontre une relation étroite avec le SARS-CoV.

Dix ans plus tard, le MERS-CoV est apparu dans les pays du Moyen-Orient où le virus a été transmis à l'homme par des dromadaires [12,13]. Le MERS-CoV avait donné lieu à 2519 cas confirmés en laboratoire et 866 décès (taux de létalité de 34,3 %), plus de 80 % des cas ayant été signalés en Arabie saoudite [14]. Les souches de MERS-CoV de l'homme et du chameau sont identiques à plus de 99% avec des variations (substitutions) situées dans les gènes S, ORF3 et ORF4b [15]. Sur le plan phylogénétique, le MERS-CoV est très proche des coronavirus de chauve-souris HKU4 et HKU5 [16]. Une analyse complète des relations évolutives a indiqué que le MERS-CoV pourrait provenir des chauves-souris à la suite des événements de recombinaison dans les gènes ORF1ab et S [17,18].

Pour pénétrer dans la cellule, le MERS-CoV utilise le récepteur humain de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) [19]. C'est également le cas pour les CoVs liés au MERS isolés de chauves-souris en Chine, dont les protéines de pointe sont capables de se lier au même récepteur que le MERS-CoV, confirmant la possibilité d'une origine chauve-souris pour le MERS-CoV [20].

En décembre 2019, le SRAS-CoV-2 a fait son apparition dans la ville de Wuhan, en Chine, provoquant une maladie respiratoire sévère et une mortalité. Les premières études ont rapporté qu'il pourrait avoir évolué à partir de chauves-

souris, comme l'ont révélé l'analyse phylogénétique [21] et sa forte identité (96,3%) avec le coronavirus de chauve-souris RaTG13.

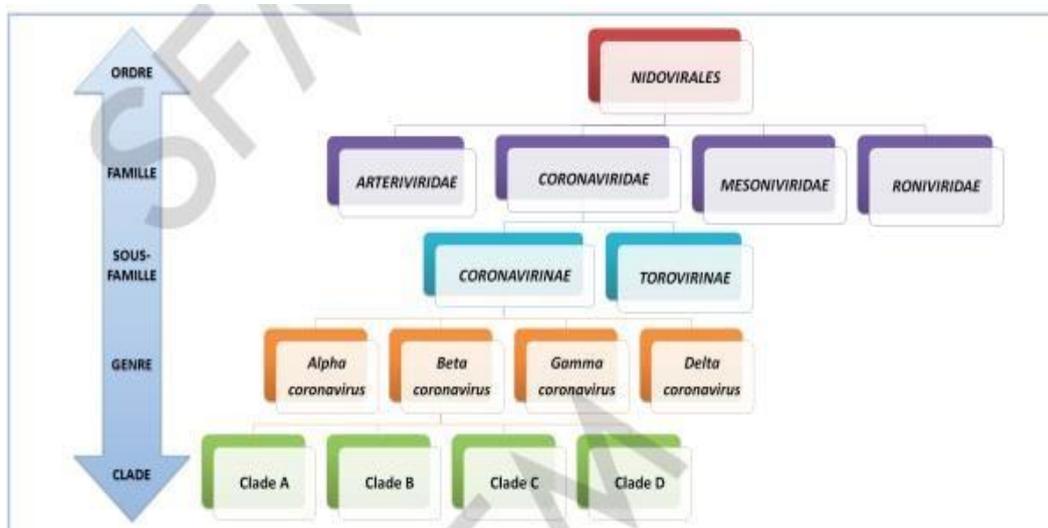
## **2. Propriétés virales :**

### **2.1. Taxonomie :**

Les coronavirus (CoV) constituent l'un des plus grands groupes de virus appartenant à l'ordre des Nidovirales, au sous-ordre Cornidovirineae et à la famille Coronaviridae. Les Coronaviridae sont classés en deux sous-familles, à savoir Letovirinae et Orthocoronavirinae. Letovirinae comprend le genre Alphaletovirus, tandis que Orthocoronaviridae est classé sur la base de l'analyse phylogénétique et de la structure du génome en quatre genres : Alphacoronavirus ( $\alpha$ CoV), Betacoronavirus ( $\beta$ CoV), Gammacoronavirus ( $\gamma$ CoV) et Deltacoronavirus ( $\delta$ CoV), qui contiennent respectivement 17, 12, 2 et 7 espèces uniques (ICTV 2018).

Les coronavirus sont une large famille de virus à ARN à simple brin qui se divise en quatre genres : Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus et Deltacoronavirus. Actuellement, seulement sept coronavirus sont reconnus comme pathogènes chez l'humain, dont quatre qui typiquement provoquent des symptômes bénins de rhume ou de type grippal chez des personnes immunocompétentes, soit deux Alphacoronavirus (HCoV-NL63, HCoV-229E) et deux Betacoronavirus (HCoV-OC43, HCoV-HKUI) [22, 23]. Trois coronavirus causent des infections pouvant être responsables d'une infection sévère et mortelle. Les deux premiers sont des Betacoronavirus déjà connus : le virus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV) apparu en Chine et à l'origine de l'épidémie de 2002-2003, et le virus responsable du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) qui a occasionné l'épidémie de 2012

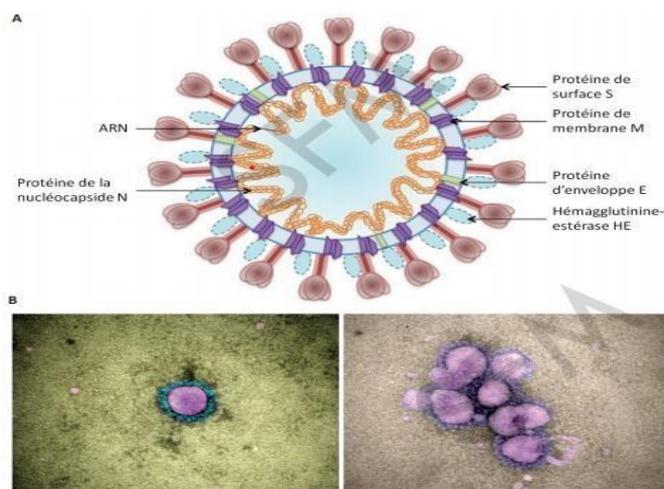
[24]. Le troisième est le SRAS-CoV-2. Il s'agit d'un nouveau Betacoronavirus isolé en janvier 2020, apparenté génétiquement au SRAS-CoV. (Figure 1)



**Figure 1** : Classification et taxonomie des coronavirus humains (hCOV) selon l'ICTV (2017)

## 2.2. Structure :

Virus sphérique, enveloppé de 60-220 nm, comprend de l'extérieur vers l'intérieur, la glycoprotéine Spike (S) (donne l'aspect en couronne au virus en microscopie électronique), l'enveloppe, la membrane et la nucléocapside elle-même, icosaédrique à symétrie cubique. Cette dernière contient une molécule de génome viral : de l'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire, non segmenté et positif (29 881 paires de bases) [25]. (Figure 2)



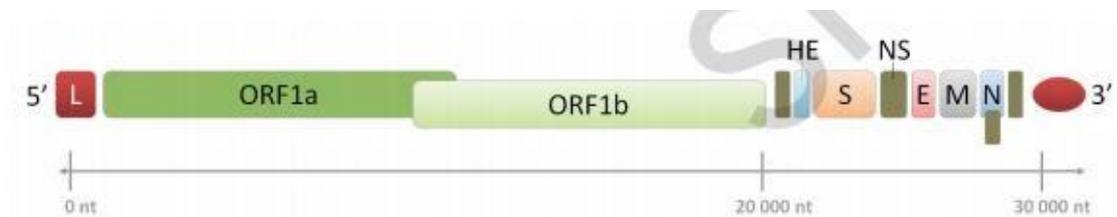
**Figure 2 :** Représentation schématique et micrographies en microscopie électronique d'un Bétacoronavirus de clade A (Selon la société française de microbiologie)

### 2.3. Génome :

Le génome des CoV comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF). Les deux tiers de l'ARN viral sont situés principalement dans le premier ORF (ORF1a/b), traduit deux polyprotéines, pp1a et pp1b, et code pour 16 protéines non structurales (NSP), alors que les ORF restants codent pour des protéines de structure et des protéines accessoires. Le reste du génome du virus code pour quatre protéines essentielles de structure, dont la glycoprotéine (S), la protéine de l'enveloppe (E), la protéine matricielle (M) et la protéine nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte [25].

L'étude de Wu et al. a montré une similitude génomique et phylogénétique avec leSars-CoV, en particulier dans le gène de la glycoprotéine S [26]. Zhang et al. ont analysé le génotype de différents patients atteints du Covid-19 et ils ont constaté des modifications rares et spontanées du génome viral [27]. L'étude de

Tang et al. a analysé 103 génomes de patients infectés par le Covid-19 et a permis d'identifier deux souches de Sar-CoV-2 : la souche L et la souche S. La souche L est plus agressive et contagieuse [28]. (Figure 3)



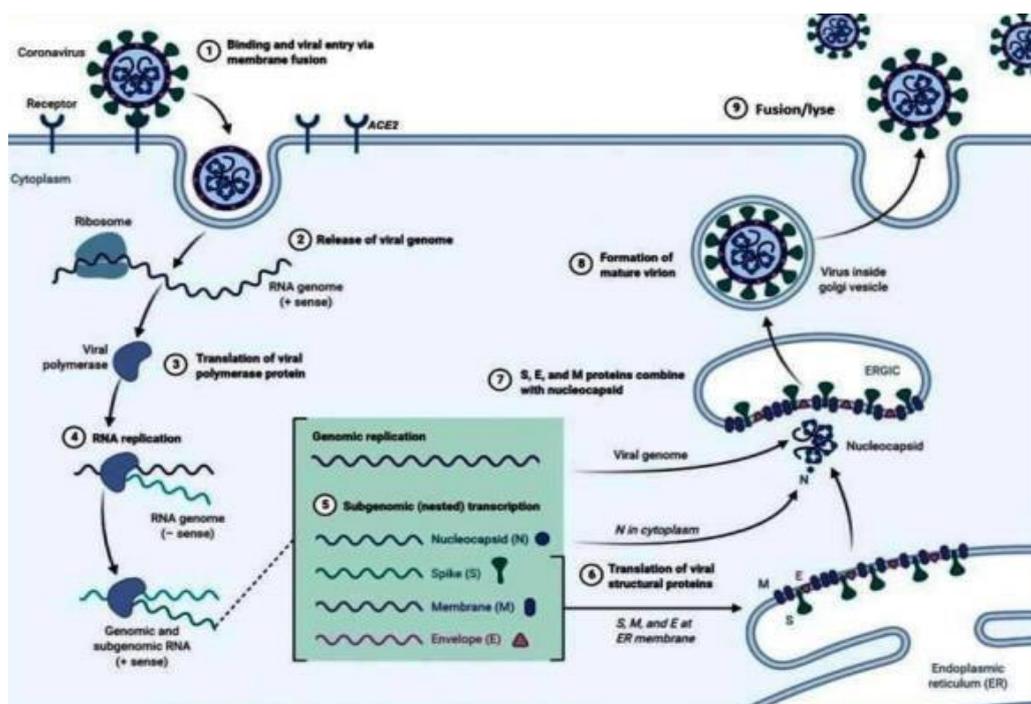
**Figure 3** : Représentation schématique d'un génome de Bétacoronavirus de clade A (Selon la société française de microbiologie)

#### **2.4. La réplication et pathogenèse :**

Le cycle de multiplication de Sars-CoV-2 dans la cellule comporte les étapes d'attachement, de pénétration et décapsidation puis les synthèses des macromolécules (acides nucléiques et protéines) selon trois phases : précoce-immédiate, immédiate et tardive. Ces synthèses vont permettre l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions infectieux en même temps qu'une lyse de la cellule infectée. Ce cycle lytique existe dans les cellules respiratoires infectées par le virus. Le virus s'attache spécifiquement au récepteur de la cellule sensible grâce à une interaction de haute affinité entre la protéine S virale et l'ACE2, récepteur cellulaire de l'hôte. En effet, la protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles : la sous-unité S1 permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte et la sous-unité S2 assure la fusion de l'enveloppe virale et la membrane cellulaire. Le clivage de la protéine S par les protéases de la cellule hôte active la fusion au niveau de deux sites en tandem, heptad repeat 1 (HR1) [29] et HR2 [30]. Ainsi, l'ARN viral est libéré dans le cytoplasme. Le complexe réplication-transcription (RTC) assure la réplication du

génomique, la synthèse des protéines. Les protéines de structure s'auto-assemblent en capsomères puis en nucléocapside par intégration du génome répliqué. Formation de bourgeons, les vésicules contenant les virions fusionnent avec la membrane plasmique pour être libérées. (Figure 4)

Lors de la réplication, des mutations du SRAS-CoV-2 se produisent avec une fréquence estimée à 1 à 2 mutations par mois [31]. Il s'agit alors d'un « variant » du virus initial. Bien que la plupart de ces mutations soient silencieuses, certains variants ont montré de multiples mutations incluant une modification de la séquence d'acides aminés qui codent les protéines virales. Certaines mutations pourraient affecter la transmissibilité, la sévérité, la performance des tests diagnostiques et l'efficacité des vaccins [31, 32].



**Figure 4** : Représentation schématique de la réplication du SARS CoV2 (Selon la société française de microbiologie)

### **3. Epidémiologie**

#### **3.1. Statistiques**

Le foyer de COVID-19 est originaire de la ville de Wuhan, dans la province de Hubei en Chine. Cinquante-cinq des cas infectés avant le 1er janvier 2020 étaient liés au marché de fruits de mer de Huanan. Cependant, le premier cas d'infection interhumaine par le SRAS-CoV-2 signalé le 1er décembre 2019 n'a pas eu d'exposition à ce marché [33,34]. Mi-janvier 2020, le SRAS-CoV-2 s'est propagé à d'autres provinces chinoises en raison de la saison des voyages de la fête du Printemps. Le SRAS-CoV-2 a été transmis de la Chine à d'autres pays par l'intermédiaire de voyageurs internationaux. Le 13 janvier 2020, le premier cas d'infection par le SRAS-CoV-2 a été confirmé hors de Chine, en Thaïlande, et le 16 janvier 2020, le premier cas infecté a été confirmé au Japon. Ces cas étaient également liés au marché de gros des fruits de mer de Huanan. Le 25 janvier 2020, le nombre de cas confirmés était passé à 2 062, dont 2 016 en Chine, en Thaïlande, Hong Kong, Macao, Australie, Malaisie, Singapour, France, Japon, Corée du Sud, Taïwan, États-Unis, Vietnam, Népal et Suède. Le 30 janvier 2020, la Chine a signalé une forte augmentation du nombre de cas infectés, avec la présence de l'infection dans plus de 18 pays. Par conséquent, l'OMS a déclaré l'épidémie de SRAS-CoV-2 comme une urgence de santé publique de portée internationale [35]. Au 16 mars 2020, plus de 150 pays et territoires ont été touchés, avec des foyers importants dans le centre de la Chine, en Corée du Sud, en Italie, en Iran, en France et en Allemagne [36]. Il y a eu 167 511 cas confirmés d'infections par le SRAS-CoV-2, avec 6606 décès et un taux de mortalité estimé à environ 8 %.

En raison de l'augmentation rapide du nombre de cas et de pays infectés,

l'OMS a déclaré le SRAS-CoV-2 comme une pandémie le 11 mars 2020, et le 13 mars 2020 l'OMS a déclaré que l'Europe était le nouveau centre de la pandémie en raison de l'augmentation du nombre de cas et de pays infectés.

Au Maroc, jusqu'à Juillet 2021, 541405 cas confirmés ont été enregistrés selon les statistiques du ministère de la santé.

### **3.2. Contagiosité:**

Le taux de reproduction ( $R_0$ ) est un indicateur qui apprécie le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux. C'est le nombre moyen de sujets auxquels un malade risque de transmettre la maladie dans une population non immunisée contre le virus. Si le  $R_0$  est supérieur à 1, alors la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence d'action. Il faut dire que le confinement réduit sensiblement ce fameux indice. Des études supposent que le risque de contamination est plus important les premiers jours d'apparition des signes cliniques et pourrait persister plus de trois semaines [37,38].

### **3.3. Réservoir :**

Plusieurs études ont suggéré que la chauve-souris pourrait être le réservoir potentiel du Sars-CoV-2. Toutefois, jusqu'à présent rien ne prouve que l'origine du (2019 n CoV) provienne du marché de fruits de mer de Wuhan. Les chauves-souris sont le réservoir naturel d'une grande variété de CoV, y compris les virus de type Sars-CoV et de type Mers-CoV [37].

### **3.4. Transmission :**

Initialement, on pensait que ce virus est transmis de l'animal à l'homme, puisque plus de la moitié des sujets atteints avaient fréquenté le marché de fruits de mer, cependant les jours suivants ont permis d'écarter cette hypothèse.

Actuellement, il est admis que la transmission interhumaine est la principale voie de transmission[37]. Le virus peut pénétrer dans l'organisme par contact avec les yeux, nez, bouche avec des mains contaminées, par inhalation de gouttelettes/sécrétions d'un malade, ou en cas de contact avec des surfaces infectées. Jusqu'à présent, la transmission verticale n'a pas été confirmée, cependant plusieurs cas de transmission postnatale ont été rapportés [38,39]. Par ailleurs, l'isolement d'ARNviral dans le sang et les selles a évoqué la possibilité d'une contamination sanguine ou oro-fécale qui n'a toutefois pas été démontrée à ce jour [40,41]. La contamination par la muqueuse oculaire pourrait être possible [42]. Une étude réalisée à l'hôpital de Zhongnan de l'université de Wuhan a montré que 29 % du personnel médical et 12,3 % des agents de sécurité ont attrapé le Covid-19 en milieu hospitalier [43].

### **3.5. La période d'incubation :**

C'est l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de Covid-19 et la date d'apparition des signes cliniques, notion importante pour déterminer la durée de l'isolement afin de contrôler la propagation de l'infection. La période d'incubation varie de deux à quatorze jours (médiane cinq jours). Or, l'étude de Guan et al., réalisée sur un large échantillon, a suggéré une moyenne de trois jours, avec une extrême arrivant à 24 jours [44].

### **3.6. Age et sexe :**

Les études menées à Wuhan ont montré que la majorité des patients atteints de Covid-19 sont des hommes adultes, leurs moyennes d'âge étaient de 55,5 ans, 49 ans et 56 ans [45,46,47]. Les sujets âgés ne représentaient que 10,1%, 14,6 % et 15,1 % des malades [48,49]. L'atteinte des enfants est moins fréquente et moins grave, néanmoins des auteurs ont décrit l'atteinte des nourrissons moins d'un mois

[50,51].

### **3.7. Facteurs de risque :**

Chen et al. ont montré que 50,5 % (n = 51) des patients souffraient de pathologies chroniques, à savoir les maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires (40,4%) [52]. Dans une série de 1 099 patients atteints de Covid-19, Guan et al. ont détecté chez 23,2 % (n = 255) l'hypertension, suivie du diabète sucré (14,9%) [53].

### **3.8. Le taux de létalité :**

Le taux de létalité d'une infection représente la probabilité de mourir pour une personne infectée, qu'elle aille ou non à l'hôpital. Le taux de létalité des cas (sous-entendu cliniques) concerne quant à lui la probabilité de mourir pour une personne infectée qui est suffisamment malade pour se présenter dans un hôpital ou une clinique. Ce taux est donc plus élevé que le taux de létalité de l'infection, car les personnes qui se présentent à l'hôpital sont généralement plus gravement malades. Il est plus adapté de l'utiliser dans le cadre d'un dépistage de masse, tandis qu'il sera plus important en cas de diagnostic ciblé chez les malades présentant des symptômes et des facteurs de risque. Le 30 mars 2020, une modélisation réalisée à partir de 44 672 cas confirmés à travers le monde dont 1 023 décès estimait un taux de létalité ajusté de 1,4 %, atteignant 6,4 % dans la population âgée de plus de soixante ans [54].

## **4. Le diagnostic biologique de l'infection par le sars-cov-2**

### **4.1. Prélèvements :**

Actuellement, le diagnostic spécifique de Covid-19 est réalisé par une RT-PCR spécifique sur un écouvillonnage nasopharyngé. Le résultat peut être obtenu généralement en quatre heures. Les prélèvements à réaliser pour le diagnostic initial de Covid-19 sont les suivants : naso-pharyngé et un prélèvement des voies respiratoires basses (crachats, LBA) en cas d'atteinte parenchymateuse et le sang [55].

### **4.2. Acheminement :**

Le clinicien doit informer le laboratoire de la suspicion d'infection Covid-19. Les échantillons respiratoires sont adressés au laboratoire par un transporteur en utilisant un conditionnement de catégorie B (norme UN 3373)/triple emballage (tube – contenant rigide à visser – Biotainer rigide UN 3373). Ne pas utiliser de pneumatique.

### **4.3. Biologie moléculaire :**

- **RT-PCR**

Dès l'identification de l'agent pathogène, les chercheurs chinois ont partagé le génome viral en accès libre. Depuis deux protocoles sont proposés : la RT-PCR en temps réel et le séquençage de nouvelle génération [56]. Au Maroc, la détection qualitative de l'ARN viral se fait par la technique de référence qui est la RT-PCR. Dans une étude réalisée sur 1 070 prélèvements obtenus chez 205 malades infectés par le Sars-CoV-2, le diagnostic est posé par l'association des signes cliniques évocateurs et des signes radiologiques caractéristiques, afin de déterminer la sensibilité des différents sites de prélèvement. Cette étude a montré que le

prélèvement le plus sensible était le lavage bronchoalvéolaire (93 %), suivi par les expectorations (72 %), les écouvillonnages nasopharyngé (63 %) et oropharyngé (32 %). Ce dernier prélèvement doit être répété pour atténuer le taux des faux négatifs [57]. Bien que les études ont montré la présence du virus dans les selles, le sang et les urines, cependant leurs sensibilités restent médiocres (< 50 %) [58].

Une étude chinoise rétrospective réalisée sur 1 014 patients atteints du Covid-19 et qui avait comme objectif de comparer la sensibilité et la spécificité RT-PCR et du scanner thoracique, a révélé que la sensibilité du scanner thoracique est estimée à 97 %, et la spécificité à 25 %, contre une sensibilité de 65 % et une spécificité de 83 % pour la RT-PCR [59].

- **RT-LAMP**

L'amplification isotherme médiée par boucle (Lamp) est une technique développée par Notomi et al. en 2000 [60]. C'est une méthode d'amplification visuelle rapide, sensible et efficace des acides nucléiques. Dernièrement, cette méthode a été largement utilisée pour l'isolement du virus de la grippe, du syndrome respiratoire du Moyen-Orient-CoV, du virus du Nil occidental, du virus Ebola, du virus Zika, du virus de la fièvre jaune et d'une variété d'autres agents pathogènes [61,62]. Yan et al. ont développé un test Lamp à transcription inverse (RT-Lamp) pour détecter le Sras-CoV-2 chez les personnes atteintes de Covid-19 [63]. Dans une étude qui avait pour but de comparer l'efficacité de la RT-PCR et RT-Lamp a révélé que la sensibilité des deux tests est identique, mais la spécificité de cette technique est supérieure à la sérologie [64].

#### **4.4. Sérologies :**

De nombreuses options de tests sérologiques sont présentes.

- **Tests antigéniques**

Les tests antigéniques détectent les protéines spécifiques du Sars-CoV-2. Ces tests peuvent être réalisés sur des prélèvements nasopharyngés, des prélèvements des voies respiratoires basses. Comme les tests de RT-PCR, ils assurent le diagnostic précoce de la maladie dès la phase aiguë. Toutefois, compte tenu de leurs faibles performances notamment en cas de charge virale basse, ces tests antigéniques ne sont à ce jour pas recommandés en usage clinique dans le cadre du Covid-19, comme l'a souligné l'OMS dans sa position du 8 avril 2020.

- **Tests sérologiques**

Les tests sérologiques permettent la détection des anticorps (Ac) spécifiques (immunoglobulines : Ig) produits par l'organisme et dirigés contre le Sars-CoV-2. Ces tests sont réalisés sur des prélèvements de sang et pourraient utiliser pour identifier les patients ayant développé une immunité vis-à-vis du Sars-CoV-2 qu'ils aient été symptomatiques ou pas. Les tests sérologiques pourraient identifier dans certaines circonstances les patients étant ou ayant été infectés par le Sars-CoV-2, connaître le statut sérologique de personnes exposées (professionnels de santé par exemple). Enfin, ces tests pourraient également avoir une utilité dans le recueil des données épidémiologiques liées au Covid-19 (patients réellement infectés, taux de mortalité...). Toutefois, la pertinence du recours à ces tests en pratique clinique dépend de la disponibilité préalable de connaissances physiopathologiques, techniques et cliniques permettant leur évaluation et leur validation [65].

Guo et al. ont montré, que les IgA et IgM anti-protéine de la nucléocapside sont détectés dans un délai médian de cinq jours après l'apparition des premiers symptômes dans 85,4 % et 92,7 % des cas respectivement. Les IgG sont détectées dans un délai médian de quatorze jours et dans 77,9 % des cas. L'association RT-PCR et test Elisa IgM détectent 98,6 % des cas [66]. Une seconde étude portant sur 173 patients a montré un délai plus long pour la détection des IgM antiprotéine M, avec un délai médian de douze jours [67].

En conclusion, le diagnostic de certitude de Covid-19 repose sur l'isolement du génome viral par RT-PCR à partir des prélèvements respiratoires. En revanche, l'accessibilité limitée à cette technique et le chiffre élevé de faux négatifs (30 %) pourraient justifier l'utilisation de l'association de symptômes cliniques courants et d'une image scanographique évocatrice pour poser le diagnostic de Covid-19. L'utilisation de la sérologie est en cours d'évaluation.

## **5. Présentations cliniques**

La COVID-19 est principalement une maladie respiratoire. Elle peut toutefois se présenter comme une maladie inflammatoire, occasionner des thromboses et provoquer des atteintes neurologiques, digestives, cardiaques, hépatiques, oculaires, et cutanées [68]. L'étendue des manifestations cliniques de la COVID-19 va de l'absence de symptômes à des symptômes légers, modérés ou graves et au décès.

A noter que 15 % à 30 % des personnes infectées restent complètement asymptomatiques [69]. Selon les études, une grande variabilité de proportion de cas asymptomatiques est toutefois rapportée.

Chez l'adulte, l'anosmie d'apparition brutale (35 %) [70] et la dysgueusie ou agueusie (44 %) [42] sont les symptômes les plus discriminants chez l'adulte (71, 72, 73). Une étude québécoise évalue que les personnes présentant de l'anosmie et/ou dysgueusie ont 62,9 fois plus de risque d'être positif au test de dépistage du SRAS-CoV-2 comparativement à ceux ne présentant pas ces symptômes caractéristiques [74].

### **Signes et symptômes**

Les signes et symptômes les plus communs chez l'adulte sont [75, 76] :

- Fièvre (71 % – 89 %);
  - Toux, généralement sèche (56 % – 80 %);
  - Fatigue ou asthénie (29 % – 46 %);
  - Agueusie ou dysgueusie (44 %);
  - Anosmie brutale (35 %).
- Les signes et symptômes moins communs sont (75, 76) :
- Difficulté respiratoire ; Essoufflement; Myalgie; Douleursthoraciques;
  - Perte d'appétit ;
  - Frissons;
  - Mal de gorge;
  - Rhinorrhée;
  - Maux de tête;
  - Nausée, vomissements et diarrhée;
  - Douleur abdominale;

- Hypoxie silencieuse;
- Conjonctivite;
- Étourdissement;
- Altération de la conscience dont la somnolence, la confusion, le coma;
- Manifestations cutanées (ex. : perniose, rash, urticaire) ou attribuables à des dommages vasculaires (ex. : vasculite ou gangrènes des extrémités, lésions purpuriques ou livedo réticulé).

## **6. Les signes biologiques**

L'apparition des signes cliniques s'accompagne de perturbation du bilan biologique.

La numération formule sanguine montre une augmentation des polynucléaires neutrophiles et une diminution des lymphocytes CD4 et CD8. Une baisse de l'hémoglobine et des plaquettes sont rares [77]. Une élévation de la CRP, dans 60,7 %-85,6 % des cas, atteignant des valeurs élevées (150 mg/L) [78].

Le bilan biochimique révèle une hypoalbuminémie, hyperferritinémie, élévation des transaminases dans 25 % des cas, augmentation de la bilirubine et de LDH et également des réserves alcalines [78].

Au bilan de crase, le TP est diminué du TP (94 %) et les D-dimères sont augmentés (23,3 %-46,4 %), pousse le clinicien à penser à une coagulopathie associée aux formes graves à forte mortalité [78].

La troponine est élevée chez 23 % des insuffisants cardiaques aigus et 17 % des patients non cardiaques [79].

La fonction rénale est souvent conservée (seulement 4,5 % des patients ont

présenté une insuffisance rénale aiguë). L'hyperurémie est associée à un pronostic péjoratif.

Les facteurs de l'inflammation sont également élevés, indiquant le statut immunitaire des patients : IL-6, IL-10, facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [79].

Les patients présentant un syndrome respiratoire aigu présentent les signes suivants :

- Augmentation des D-dimères  $> 1 \mu\text{g/mL}$  et une baisse de TP ;
- Augmentation des polynucléaires neutrophiles et diminution des lymphocytes.
- Hyperbilirubinémie totale, hypoalbuminémie, élévation de l'urée et des LDH [78,79] ;
- Élévation d'IL-2, IL-7, IL-10, facteur de stimulation des colonies de granulocytes (GCSF), protéine induite par l'interféron gamma 10 kD (IP-10), protéine chimio attractante des monocytes 1 (MCP-1), protéine inflammatoire des macrophages 1- $\alpha$  (MIP -1 $\alpha$ ) et TNF- $\alpha$  [79].

## **7. Traitements**

Jusqu'à présent, il n'existe pas de médicaments antiviraux spécifiques approuvés pour l'infection par le SRAS-CoV-2. Par conséquent, les mesures préventives et l'inactivation du virus sont essentielles pour stopper et contrôler la propagation de la maladie. Les coronavirus humains peuvent être inactivés en utilisant du peroxyde d'hydrogène à 0,5, l'éthanol à 62-71 %, l'hypochlorite de sodium à 0,1%, le formaldéhyde à 0,7-1 %, le glutaraldéhyde à 2 % ou la povidone iodée à 0,23 % dans un délai d'une minute. D'autres désinfectants tels que le digluconate de chlorhexidine à 0,02%, 0,55% d'orthophtalaldéhyde ou 0,05-0,2%

de chlorure de benzalkonium sont moins efficaces [80]. Compte tenu de l'urgence de la demande clinique, de nombreux médicaments sont approuvés pour être utilisés dans le cadre d'essais cliniques contre l'infection par le SRAS-CoV-2, tels que le lopinavir/ritonavir, l'arbidol, l'interféron alpha, le favipiravir, la chloroquine phosphate, darunavir/cobicistat, oseltamivir et méthylprednisolone.

La plupart des personnes présentant une forme légère ou modérée de la maladie se rétabliront d'elles-mêmes. Plusieurs études rapportent que certains corticoïdes, dont la dexaméthasone, l'hydrocortisone et le méthylprednisolone pourraient réduire la mortalité chez les usagers atteints d'une forme sévère de la maladie. Ceux-ci seraient surtout efficaces chez les personnes nécessitant une ventilation mécanique invasive [81, 82, 83]. L'INESSS [84] reconnaît aussi l'efficacité du remdésivir chez certains patients. Plusieurs études sont en cours pour évaluer l'efficacité d'autres traitements.

## **8. Vaccins**

L'émergence du SRAS-CoV-2 a entraîné des efforts sans précédent à l'échelle internationale pour développer des vaccins permettant de protéger la population et réduire le fardeau économique et socio-sanitaire de la pandémie de COVID-19 [84]. Les vaccins peuvent être classés en diverses catégories en fonction de leur mode de fabrication (inactivé, protéinique, vecteur viral, etc.). Chacune de ces catégories comporte des avantages et des inconvénients potentiels.

1. **COMIRNATY Pfizer-BioNTech** (Laboratoire: BioNTech-Pfizer): Vaccin à ARN messager (à nucléoside modifié) contre la covid 19. Autres dénominations : Pfizer-BioNTech COVID-19 VACCINE ; Bnt162b2.

2. **COVID-19 Vaccine Moderna** (Laboratoire: Moderna-NIAID) : Vaccin

àARNm (à nucléoside modifié) anti-covid 19, dispersion pour injection. Autre dénomination : Moderna mRNA-1273.

3. **Janssen COVID-19 Vaccine** (Laboratoire: Janssen) : Vaccin anti-covid 19 à vecteur viral non répliatif (adénovirus). Autre dénomination : Ad26COV2.S.

4. **VAXZEVRIA - COVID-19 Vaccine AstraZeneca** (Laboratoire: AstraZeneca-University of Oxford): Vaccin anti-covid 19 à vecteur viral non répliatif (adénovirus de chimpanzé). Autres dénominations: Oxford AZD1222; ChAdOx1-S ; COVID-19 Vaccine AstraZeneca.

5. **SINOPHARM, Sinovac COVID-19 vaccine**, Vaccin anti-covid 19 à virus inactivés.

Selon les statistiques du ministère de la santé au Maroc, 10.356.845 citoyens ont reçu la première dose et 9.221.525 personnes ont reçu la deuxième dose jusqu'à Juillet 2021.



*Chapitre II :*



*Lésions histopathologiques*

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), qui est d'origine zoonotique, se propage le plus couramment par les gouttelettes respiratoires ou la transmission par aérosol, constitue une grande menace pour l'humanité [85].

L'agent causal actuellement identifié pour le COVID-19, le syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus-2 (SARS-CoV-2), présente 82 % de similitude de séquence génomique avec le SARS-CoV-1 précédemment identifié, également originaire de Chine en 2002 [87,88].

Les poumons sont les plus touchés, les patients présentant des symptômes liés au système respiratoire tels que des maux de gorge, de la fièvre, des malaises et une détresse respiratoire, et dans les pires cas, ils peuvent aboutir à une insuffisance respiratoire.

L'entrée du virus dans les cellules de l'hôte entraîne une réponse immunitaire avec une large sécrétion de cytokines et de chimiokines inflammatoires, entraînant une détresse respiratoire aiguë et une défaillance de plusieurs organes.

L'association d'une infection virale à des conditions comorbides telles que l'hypertension, le diabète et l'insuffisance rénale, a donné lieu à des présentations cliniques plus sévères, allant de l'insuffisance respiratoire à la défaillance de plusieurs organes multiples [89, 90].

Pour comprendre les effets, les symptômes et la physiopathologie du SRAS-CoV-2 sur les différents organes, il est essentiel de comprendre les résultats pathologiques liés à la maladie à coronavirus, en fonction de la localisation des récepteurs ACE-2 dans les différents organes.

Les premiers résultats pathologiques identifiés dans l'étude COVID-19 suggèrent que le SRAS-CoV-2 peut se propager largement dans la paroi épithéliale des voies respiratoires, du tube digestif, des tubules contournés distaux du rein, des

glandes sudoripares de la peau et de l'épithélium testiculaire, y compris les spermatogonies et les cellules de Sertoli. On a maintenant découvert qu'en plus de la transmission respiratoire, le virus pouvait également être transmis par les fèces, l'urine et la peau. Ces nouvelles découvertes ont également nécessité de nouveaux moyens de prévenir la transmission de la maladie. De nombreuses études sur l'épidémiologie et les caractéristiques cliniques du COVID-19 ont été publiées, mais les données sur les changements pathologiques dans différents organes sont encore peu nombreuses [91].

Nous rapportons ci-dessous les résultats histopathologiques décrits en détail en fonction des systèmes organiques concernés d'après un certain nombre de publications retrouvés dans la littérature.

### **1. Poumon :**

Les patients dont les voies respiratoires supérieures sont touchées présentent généralement des symptômes légers à modérés, mais les patients atteints d'une infection des voies respiratoires inférieures présentent les caractéristiques d'une pneumonie et finissent par souffrir d'une défaillance des organes. La gravité de la maladie augmente avec la présence de comorbidités comme l'hypertension, la maladie rénale chronique, l'apnée obstructive du sommeil et les maladies métaboliques, comme le diabète et l'obésité [91, 92] et les changements pathologiques peuvent même varier entre le poumon droit et le poumon gauche [91].

Les résultats macroscopiques ont révélé une augmentation du poids des poumons, un liquide visqueux gris-blanc, un engorgement vasculaire, une consolidation, un œdème, une pleurésie, une trachée légèrement érythémateuse, la présence de mucus blanc dans les poumons, et mousse rose dans les voies respiratoires avec hémorragie de couleur foncée [94,95,96]. (Figure 5)

Les poumons apparaissent congestifs avec parfois des plaques de nécrose hémorragique [91]. Le poids des poumons peu allé de 680 à 1030 g à gauche et de 800 à 1050 g à droite. Dans certains cas, des thrombi vasculaires fermes étaient présents dans les sections du parenchyme périphérique [93]. (Figure 6)



**Figure 5 :** Parenchyme pulmonaire condensé et « hépatisé » dans son ensemble (P. Hofman, M.-C. Copin, A. Tauziede-Espariat et al.).



**Figure 6 :** Présence de thrombi dans les vaisseaux pulmonaires (Photo from Grimes, bryce, and Paiz-Mondolfi).

Une alvéolite avec atrophie, dégénérescence vacuolaire, prolifération, desquamation et métaplasie squameuse des cellules épithéliales alvéolaires (figure 7A), avec présence de monocytes et de macrophages exsudatifs sont des caractéristiques importantes au niveau microscopique.

Il peut y avoir présence d'un exsudat fibrineux massif (figure 7E), de cellules géantes multinucléées et de corps d'inclusion virale intracytoplasmiques, ainsi que la présence de cellules épithéliales dans la lumière suggérant des changements nécrotiques (bronchiolite nécrosante) [91].

Il peut y avoir la présence de lésions ou dommages alvéolaires diffus (DAD) (figure 8), la formation d'une membrane hyaline et une congestion vasculaire avec des cellules inflammatoires occasionnelles (figure 7B, figure 8), des pneumocytes endommagés avec desquamation focale et formation de cellules géantes syncytiales, ainsi qu'une infiltration focale de cellules immunitaires sous forme de lymphocytes, de monocytes et d'un nombre accru de cellules stromales (figure 7A) [92].

Parmi les autres constatations, citons les hémorragies intra-alvéolaires, la formation d'amas ou de bouchons dus à l'accumulation de fibrine (figure 7D) et de restes de membrane hyaline dégradée dans certaines alvéoles, hyperplasie des pneumocytes de type II (figure 7C), nécrose fibrinoïde du petit système vasculaire et une infiltration neutrophile intra-alvéolaire abondante (suggérant une infection bactérienne superposée) conduisant à une bronchopneumonie (figure 7F) [126].

Il peut y avoir présence d'une inflammation chronique éparse, composée principalement de lymphocytes, ainsi que de thrombus dans les branches de l'artère pulmonaire et de zones focales de congestion dans les capillaires alvéolaires septaux avec dépôt de fibrine murale et luminale [97] (figure 9). Œdème dans la muqueuse respiratoire avec la présence de changements inflammatoires [97] (figure 10).

Il existe également des preuves de dépôts importants de composants terminaux du complément C5b-9 (complexe d'attaque membranaire), C4d et de la protéase à sérine associée à la lectine de liaison au mannose (MBL) (MASP)-2, dans les microvasculatures, ce qui est cohérent avec une activation soutenue et systémique des voies alternatives et des voies du complément basées sur les lectines [98].

Les pneumocytes peuvent contenir le virus dans le cytoplasme et peuvent présenter une nucléomégalie et des nucléoles proéminents avec de petites inclusions cytoplasmiques basophiles et éosinophiles plus grandes. L'examen ultrastructural peut révéler plus de détails concernant les particules virales (figure 11A).

Les pneumocytes de type II abritent de nombreux autophagosomes, caractérisés par une double membrane et la présence d'organelles dans le cytoplasme (figure 11B). Ces autophagosomes, qui contiennent des agrégats viraux, peuvent également être présents dans les cellules épithéliales de la trachée et dans le mucus extracellulaire de la lumière trachéale (99).

L'expression immunohistochimique de Ki-67 dans les cellules alvéolaires et bronchiolaires indique un taux élevé de prolifération des cellules épithéliales. [100]

La présence de particules virales a été mise en évidence par une coloration immunohistochimique à l'aide d'un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine de la nucléocapside du SRAS-CoV-2 (figure 11C) [101].

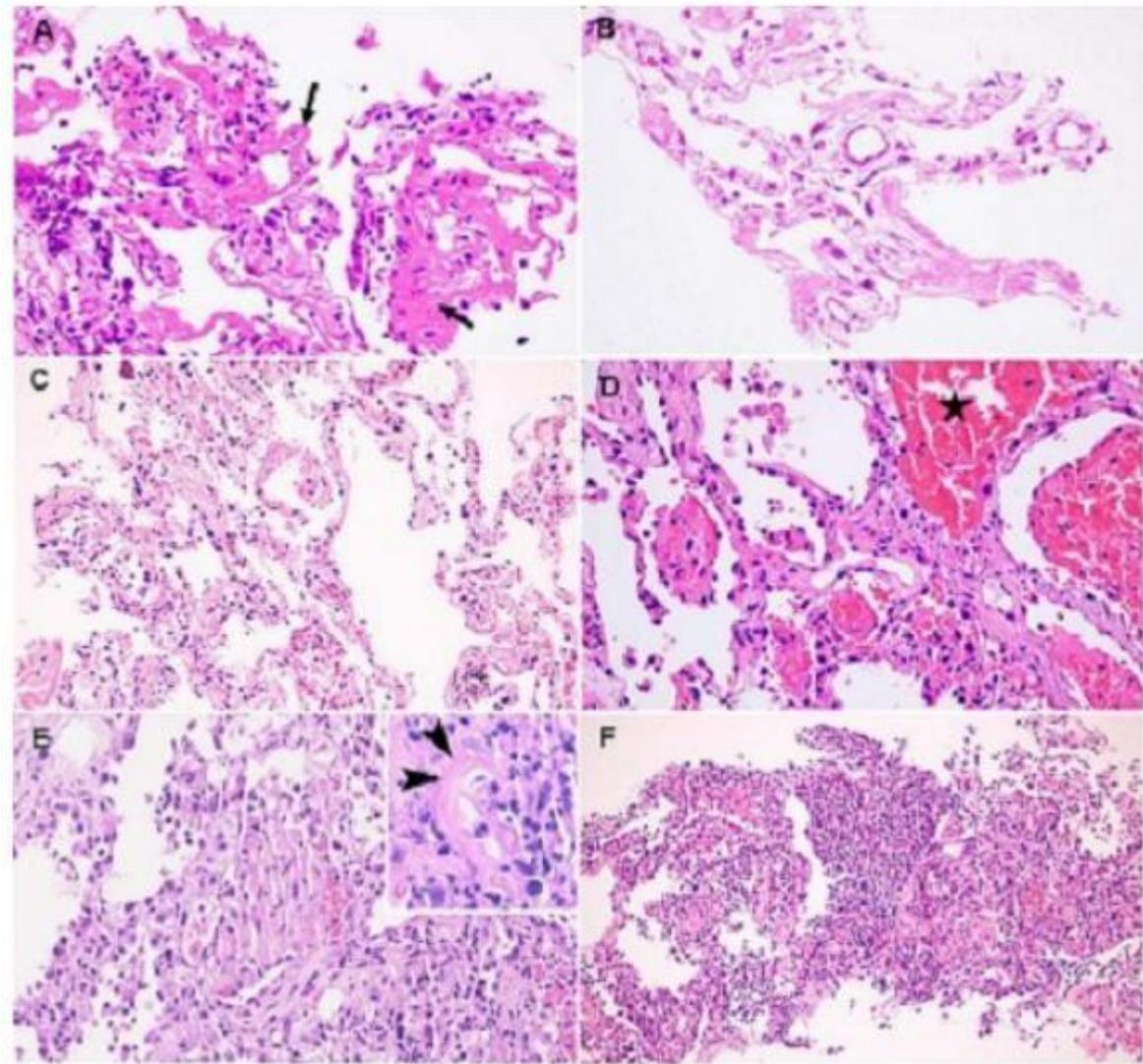
Immunocoloration de sections de poumon avec un anticorps contre la protéine Rp3NP du SRAS-CoV-2 a révélé une expression importante dans les cellules alvéolaires, notamment les cellules mortes et endommagées dans l'espace alvéolaire [102].

Les ganglions lymphatiques thoraciques hilaires et médiastinaux ont montré

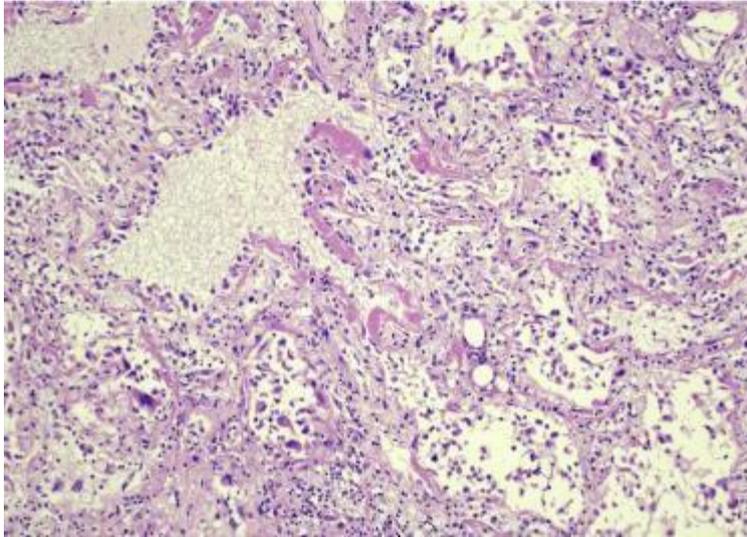
une histiocytose sinusale avec hémophagocytose focale. [105]

La plupart des résultats histopathologiques sont similaires à ceux décrits dans le syndrome respiratoire aigu sévère corona virus-1 (SARS-CoV-1) et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) [103]. Ces données suggèrent des similitudes dans la pathogenèse et les mécanismes de l'endommagement du tissu pulmonaire et de la réponse inflammatoire aux coronavirus, ce qui souligne que la méthodologie réussie dans la gestion du SRAS et du MERS pourrait être appliquée aux patients atteints de COVID-19.

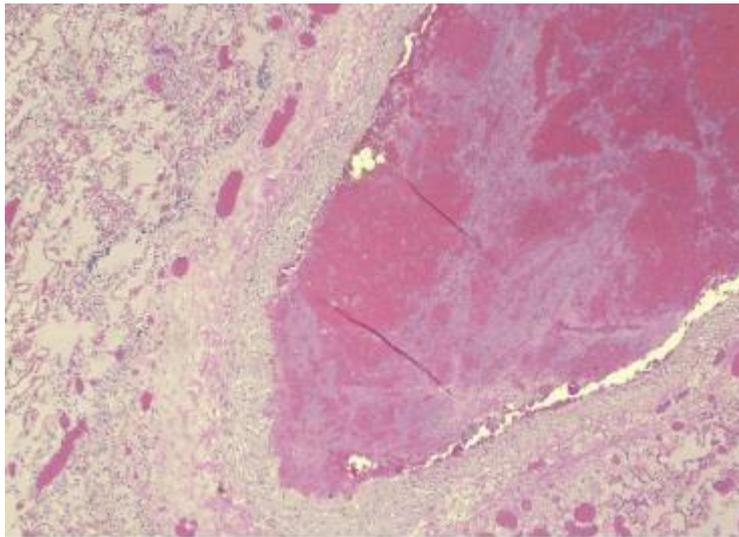
L'examen microscopique du tissu pulmonaire des patients COVID-19 soulève la possibilité que le résultat négatif de l'écouvillon nasopharyngé ne reflète pas la charge virale réelle dans le tissu pulmonaire [104]. Cette étude est importante pour les cliniciens et les virologues qui s'occupent de patients atteints de COVID-19 car elle fournit la preuve pathologique de la présence de virus résiduels dans les poumons d'un patient ayant obtenu trois résultats négatifs consécutifs au test PCR pour le virus. Par conséquent, la détection par PCR de l'acide nucléique du SRAS-CoV-2 dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire justifie la prolongation de la quarantaine et un examen médical de suivi des patients sortis de l'hôpital, en particulier les patients âgés ou immunodéprimés qui doivent être privilégiés.



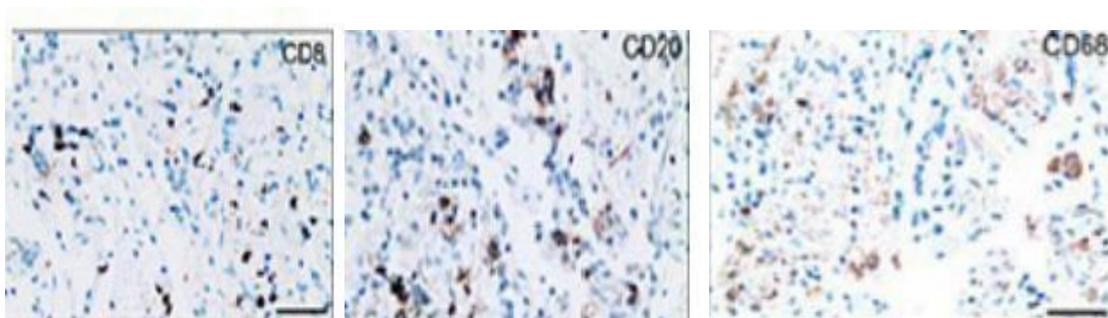
**Figure 7 :** Aspects histopathologiques pulmonaires chez un patient COVID 19 positif (Selon Deshmukh V, et al.)



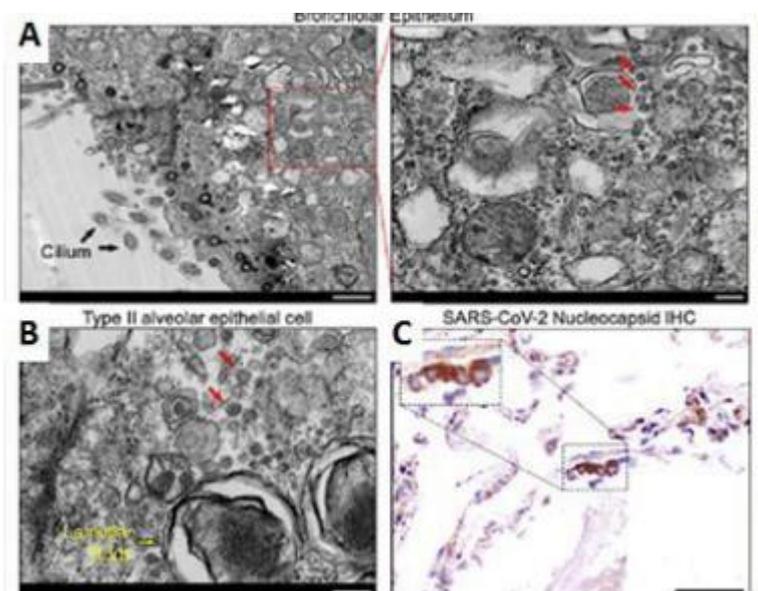
**Figure 8 :** Poumon : Dommage alvéolaire diffus avec membranes hyalines (HE\*10) (Photo de Grimes, bryce, and Paiz-Mondolfi).



**Figure 9 :** Poumon : présence d'un thrombus dans un vaisseau pulmonaire (HE\*10) (Photo de Grimes, bryce, and Paiz-Mondolfi).



**Figure 10 :** Lymphocytes T CD8+, des lymphocytes B CD20+ et la présence de macrophages CD68+ (Selon Deshmukh V, et al.)



**Figure 11 :A, B:** Ultrastructure d'une cellule épithéliale alvéolaire infectée par le SARS-CoV2 montrant des particules virales

**C :** SRAS-CoV-2 positif dans les tissus pulmonaires par technique d'immunohistochimie (Selon Deshmukh V, et al.)

## **2. Le système urinaire (rein)**

La virulence directe du SRAS-CoV-2 est liée aux facteurs contribuant à l'insuffisance rénale aiguë (IRA) comprenant l'hypoxie systémique et les troubles de la coagulation.

Cliniquement, l'incidence de l'IRA dans l'étude COVID-19 varie de 0,9 % à 29 % (92) avec une protéinurie d'apparition récente. Chez certains patients, on a observé que les cas pigmentés étaient associés à un taux élevé de créatine phosphokinase, ce qui peut représenter une rhabdomyolyse [111]. Une éventuelle rhabdomyolyse est liée également à la prise de médicaments ou à l'hyperventilation [110].

Les changements microscopiques chez l'adulte peuvent aller d'une lésion diffuse du tubule proximal avec perte de la bordure en brosse, dégénérescence vacuolaire non isométrique, voire franche nécrose [110].

Les autres changements observés sont le gonflement des cellules endothéliales glomérulaires avec une petite quantité d'exsudat protéique dans la cavité et la présence de thrombus dans les capillaires, l'œdème des cellules épithéliales tubulaires, une dégénérescence vacuolaire (figure 12A,B), [111] avec occasionnellement un gonflement cellulaire et une expansion œdémateuse des espaces interstitiels dans les tubules collecteurs distaux et les canaux collecteurs [101]. Une fibrose non spécifique accompagnée d'infiltrats lymphocytaires peut être sous la capsule rénale [101].

L'absence d'hémorragie interstitielle ou de vascularite différencie ce type de lésion tissulaire d'autres facteurs causaux tels que l'hypertension artérielle, le virus Hanta ou les lésions par anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques [101, 103]. Il

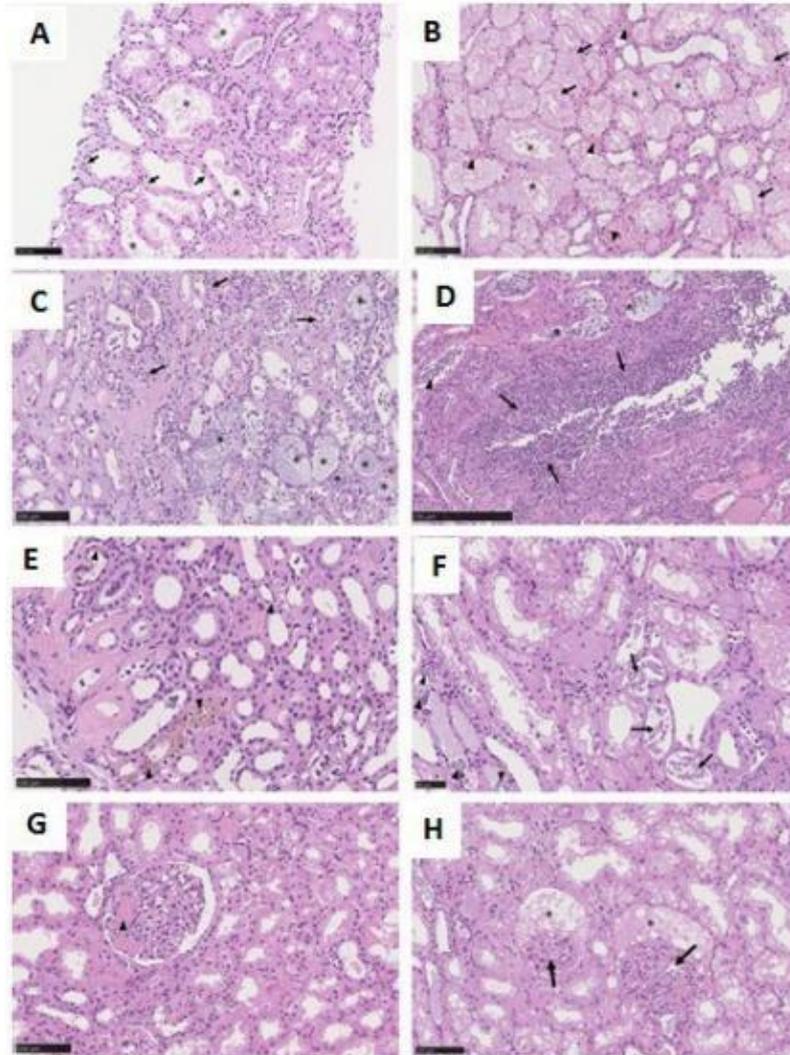
peut y avoir la présence d'agrégats érythrocytaires importants, obstruant la lumière des capillaires, sans matériel plaquettaire ou fibrinoïde, avec occasionnellement des granules d'hémosidérine et des plâtres pigmentés (figure 12E,F).

L'examen au microscope électronique montre des grappes de particules virales avec des pointes distinctives dans l'épithélium tubulaire et les podocytes [106]. En outre, des changements infrastructuraux étaient également présents ; un gonflement cellulaire dans les tissus rénaux infectés avec une expansion des mitochondries et des lysosomes, ainsi qu'une dilatation du réticulum endoplasmique lisse (SER) et du réticulum endoplasmique rugueux (RER) ont été observés dans les échantillons [107,108,109].

Les modifications microscopiques associées aux conditions comorbides comme le diabète et l'hypertension présentent des résultats caractéristiques dans les glomérules, qui comprennent une expansion mésangiale nodulaire et une hyalinose des artéioles (associée à la néphropathie diabétique) et l'artériosclérose des artères de taille moyenne avec des glomérules ischémiques [110].

Les résultats occasionnels comprennent un thrombus de fibrine segmentaire, une vacuolisation des podocytes, une glomérulosclérose segmentaire focale et rétrécissement des boucles capillaires avec accumulation de plasma dans l'espace de Bowman (modifications ischémiques) (figure 12G,H) [111].

L'immunocoloration avec l'anticorps de la nucléoprotéine du SRAS-CoV-2 montre une positivité dans les tubules.



**Figure 12 :** Modifications histopathologiques des reins des patients atteints de COVID-19  
(Selon Deshmukh V, et al.)

### **3. Le système digestif (foie)**

Un taux élevé d'enzymes hépatiques, comme l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (ASAT) et la lactate déshydrogénase (LDH) dans les cas infectés, suggère une atteinte du tissu hépatique.

Bien que les changements microscopiques du tissu hépatique dans COVID-19 n'aient pas été beaucoup rapportés, les lésions hépatiques ne peuvent pas être ignorées car les récepteurs ACE-2 ont également été détectés dans le système hépatobiliaire où les cholangiocytes (59,7%) ont montré une expression plus élevée du récepteur de surface cellulaire de l'ACE-2 par rapport aux hépatocytes (2,6 %) [112]. Compte tenu du fait que les cholangiocytes exprimaient l'ACE-2 de la même manière que les cellules alvéolaires de type 2, il est tout à fait possible que le foie soit une cible potentielle de la maladie (SRAS-CoV-2) [112]. De plus, l'utilisation concomitante de médicaments a également des effets sur le système hépatobiliaire. Les lésions hépatiques surviennent principalement chez les personnes atteintes d'une maladie modérée à grave [113].

Les résultats macroscopiques des échantillons d'autopsie ont montré un foie rougissant avec une hépatomégalie [94].

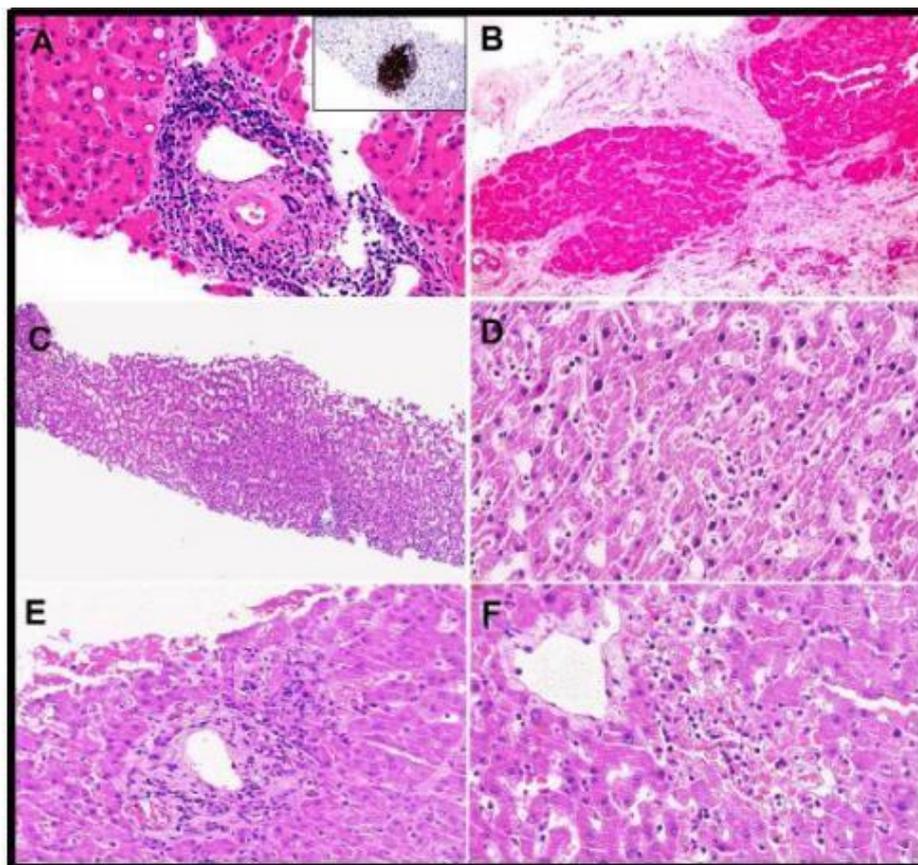
Dégénérescence des cellules hépatiques et nécrose focale en plus de la présence de quelques bouchons biliaires dans le petit canal biliaire [114] ont été observées en microscopie optique. Bien que les cellules endothéliales montrent une expression positive de l'ACE-2, la muqueuse endothéliale des sinusoides du foie peut être négative pour l'ACE-2, tout comme les cellules de Kupffer et les hépatocytes [115].

Cependant, on ne peut nier qu'en dehors de l'épidémie par le SRAS-CoV-2, l'utilisation en parallèle de médicaments hépatotoxiques, une maladie hépatique chronique préexistante et des conditions hyperinflammatoires peuvent entraîner des lésions hépatiques, en particulier lorsque le patient est en état d'hypoxie.

Au microscope, un foie lésé par une infection par le SRAS-CoV-2, peut présenter des signes de cirrhose et de régénération avec une stéatose macrovésiculaire ou microvésiculaire et une accumulation de glycogène dans les cellules hépatiques ainsi qu'une infiltration lymphocytaire atypique dans le tractus portal (figures 13 A,B). Dilatation sinusoidale, légère infiltration lymphocytaire et nécrose hépatique parcellaire ont également été observées dans la zone de la triade portale et les zones centrolobulaires [113] (figure 13 C,D,E,F).

Sonzogni et al. ont trouvé une altération de la structure vasculaire, à la fois aiguë (thrombose, ectasie luminale) et chronique (épaississement fibreux de la paroi vasculaire ou phlébite) [94].

Une disposition atypique des vaisseaux sanguins intrahépatiques a également été observée avec la coloration CD34, décorant un réseau péri-portal de vaisseaux sinusoidaux, qui peut présenter une augmentation de la pression artérielle [116].



**Figure 13 :** Modifications histopathologiques du foie des patients atteints de COVID-19  
(Selon Deshmukh V, et al.)

#### **4. Autres parties du système digestif (tractus gastro-intestinal et pancréas)**

L'infection par COVID-19 peut également affecter le tractus gastro-intestinal puisque l'ACE2 est abondamment présente dans les entérocytes [13]. Le SARS-CoV-2 a été retrouvé dans des échantillons de selles [94].

Les symptômes gastro-intestinaux les plus courants chez les patients positifs au test COVID-19 pendant l'apparition de la maladie et l'hospitalisation [92] sont les suivants : diarrhée, diminution de l'appétit, nausées, vomissements, douleurs

abdominales et saignements gastro-intestinaux. Il existe parfois une sténose de l'intestin grêle et une dilatation segmentaire ainsi que des degrés variables de dégénérescence, de nécrose et d'excrétion dans la muqueuse gastro-intestinale [117].

Le tissu gastrique peut présenter une dégénérescence épithéliale, une nécrose et une perte de la muqueuse avec la présence de petits vaisseaux sanguins dilatés et congestionnés dans la lamina propria et la sous-muqueuse ainsi qu'une infiltration de lymphocytes, de monocytes et de plasmocytes.

Cependant, les cellules épithéliales de la muqueuse du tractus gastro-intestinal peuvent être apparemment normales et présenter des signes occasionnels de dégradation tissulaire avec des infiltrations inflammatoires [118].

En outre, la protéine de la nucléocapside virale a été observée dans les cellules épithéliales glandulaires de l'estomac, du duodénum et du rectum, mais pas dans l'épithélium de l'œsophage [36].

Comme l'ACE2 est fortement distribuée dans les cellules épithéliales glandulaires [36], il convient de mentionner que certaines données suggèrent que le SRAS- CoV-2 peut provoquer une sialadénite aiguë ou chronique chez des patients [120].

Au niveau du pancréas, des images de cellules dégénératives ont été décrites au niveau des îlots de Langerhans [60]. Plusieurs cas de pancréatite aiguë ont été également rapportés [122].

Des lésions pancréatiques directement due à l'infection par le SARS CoV-2 sont suspectées par certains auteurs, mais la pathologie pancréatique peut être aussi la conséquence d'une défaillance cardio-pulmonaire et d'un état de choc, d'une atteinte médicamenteuse et/ou de troubles de la coagulation associées à l'infection [121, 123].

## **5. Le système cardiovasculaire**

### **5.1. Pathologie cardiaque**

Les infections virales étant l'une des causes les plus courantes de myocardite infectieuse, l'atteinte cardiaque par le SRAS-CoV-2 ne peut être exclue [124].

La cardiomégalie et la dilatation du ventricule droit étaient chez certains patients. Les autopsies ont montré un myocarde ferme rouge-brun sans lésion [94].

La biopsie endomyocardique d'un patient âgé de 69 ans, décédé d'un choc septique, présentait une inflammation myocardique de bas grade et des particules virales dans les cellules interstitielles du myocarde, mais pas dans les cardiomyocytes ou les cellules endothéliales [125].

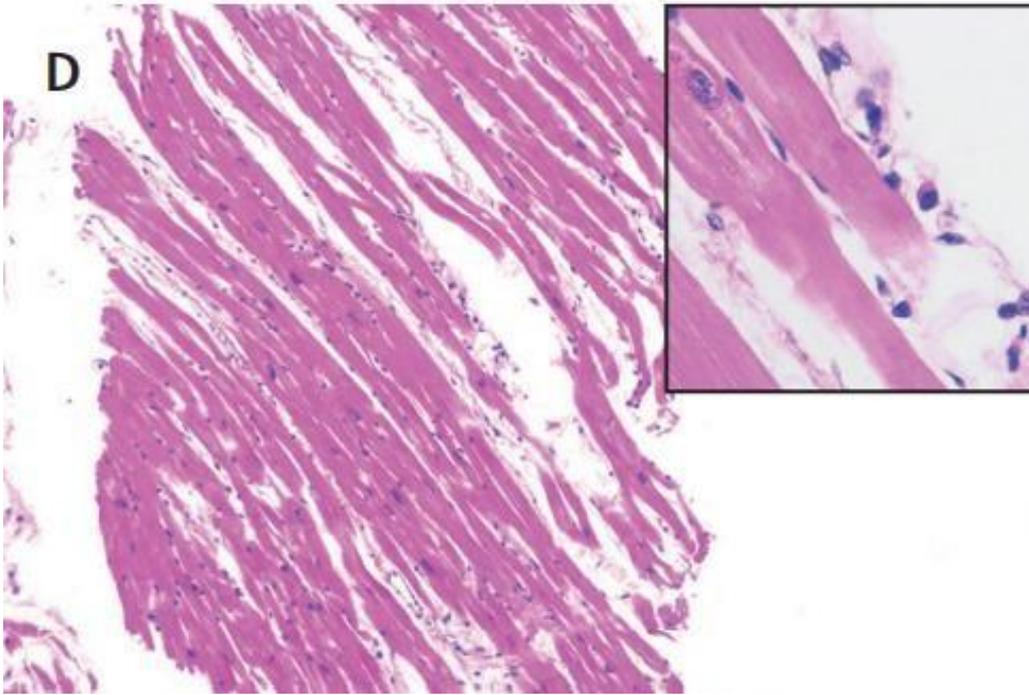
Cependant, l'implication des cardiomyocytes ne peut pas être exclue car il existe des rapports de cardiomyocytes hypertrophiés accompagnés d'infiltrats inflammatoires, d'œdème focal, de fibrose, de dégénérescence, de nécrose et de signes de myocardite lymphocytaire [111]. (Figure 14)

Outre les changements ultrastructuraux tels que le gonflement des fibres myocardiques, le myocarde montre également la présence de cellules T CD4 ainsi que d'autres cellules inflammatoires.

Cependant, on ne peut exclure la présence d'une morbidité préexistante telle que l'hypertrophie myocardique associée à l'hypertension et les lésions ischémiques antérieures [126, 90, 114].

La biopsie endomyocardique d'un cœur non ischémique a montré une endocardite et une inflammation du tissu interstitiel et des particules virales ont été observées dans les cellules interstitielles avec une membrane cellulaire endommagée, mais les myocytes étaient apparemment normaux et sans particules virales [125].

Les particules virales peuvent être absentes alors que d'autres signes d'inflammation peuvent être présents dans le tissu cardiaque, comme une infiltration de leucocytes et la présence de cellules T CD4+ [115, 117], indiquant une lésion indirecte des cellules par le virus.



**Figure 14 :** Modifications histopathologiques du tissu cardiaque des patients atteints de COVID-19 (Lancet Respir Med 2020; 8: 420–22)

## **5.2. Vaisseaux sanguins**

En raison de la présence du récepteur ACE-2 dans les cellules endothéliales vasculaires, celles-ci constituent une cible facile pour le virus SRAS-CoV-2 [115].

Des études montrent la présence d'inclusions virales ainsi que de cellules inflammatoires et de corps apoptotiques dans les cellules endothéliales [118].

Présence également de changements œdémateux dans les capillaires alvéolaires et les petits vaisseaux avec la présence de thrombi de fibrine, de neutrophiles et de mégacaryocytes CD61+ [127].

Les résultats histologiques dans l'éruption cutanée purpurique papulovésiculaire ont montré une infiltration lymphocytaire périvasculaire dense autour des vaisseaux sanguins avec extravasation de globules rouges [128]. Alors que la biopsie à l'emporte-pièce d'un cas a montré des cellules endothéliales dodues dans un infiltrat lymphoplasmocytaire entourant les veinules sans thrombi intraluminaux.

## **6. Le système nerveux**

Les symptômes neurologiques de COVID-19 ont été fréquemment rapportés ; cependant, les études histopathologiques portant sur les lésions du système nerveux central (SNC) sont actuellement très limitées [129].

Les étourdissements et les maux de tête étaient les manifestations les plus courantes du SNC, tandis que les troubles du goût et de l'odorat étaient les symptômes les plus courants du système nerveux périphérique [130].

L'accident vasculaire cérébral, l'encéphalopathie aiguë, les convulsions, l'ataxie ou les symptômes de démyélinisation des nerfs étaient des présentations neurologiques occasionnelles chez certains patients [131].

La TDM et IRM de patients atteints de COVID-19 présentant des symptômes neurologiques aigus ont montré des signes d'ischémie et/ou d'hémorragie, et un renforcement de la matière grise corticale/sous-corticale et des trajets de fibres [132].

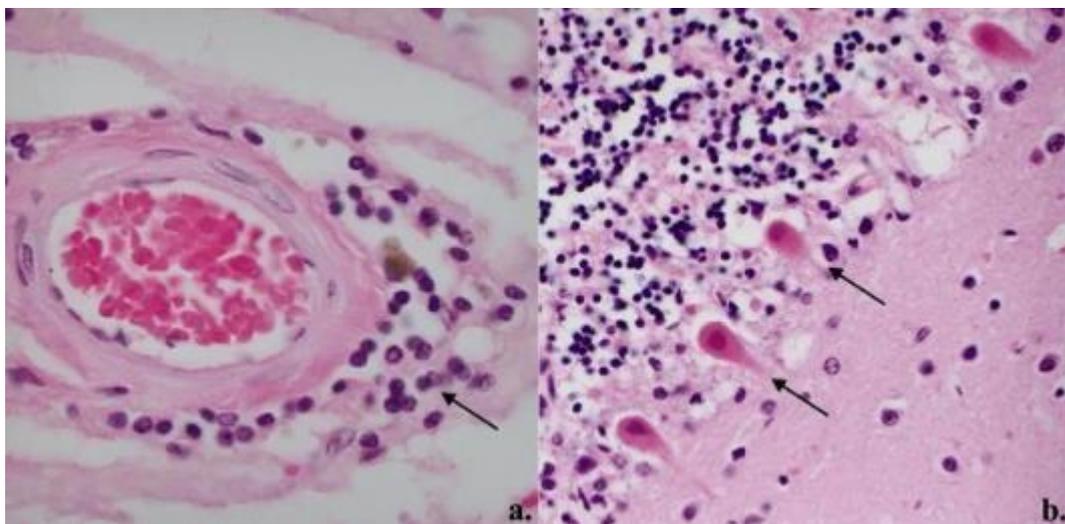
Basé sur l'analyse du spectre des symptômes neurologiques, les voies d'entrée possibles du virus SRAS-COV-2 dans le SNC ont été proposées par la voie hématogène, en franchissant la barrière hémato-encéphalique, ou par voie neuronale rétrograde impliquant les nerfs olfactifs [131].

La voie olfactive de l'entrée du virus dans le SNC a été démontrée chez des souris modèles du SRAS-CoV-1 et du MERS-CoV qui présentaient également des lésions cérébrales étendues après l'inoculation olfactive du virus; cependant, aucune preuve de ce type n'est spécifiquement disponible à l'heure actuelle pour le SRAS-CoV-2 [133, 134].

L'examen post-mortem chez des patients atteints du COVID-19 qui présentaient des symptômes neurologiques a révélé des lésions cérébrales étendues<sup>34</sup>. Ainsi, le tissu cérébral autopsié présentait des signes de lésions ischémiques hypoxiques aiguës comme l'hyperémie, l'œdème et la dégénérescence neuronale [131, 134]. (Figure 15B)

L'autopsie d'un patient souffrant de complications post-opératoires, positif pour le Covid-19, a montré des lésions hémorragiques de la substance blanche avec des lésions axonales et des globules blancs tels que des macrophages. Encéphalomyélite périvasculaire aiguë disséminée (ADEM) ainsi que des infarctus microscopiques néocorticaux ont également été observés dans les résultats d'autopsie [135]. (Figure 15A)

L'ARN du SRAS-CoV-2 a été détecté dans le tissu cérébral et le liquide céphalo-rachidien de certains patients autopsiés atteints de COVID-19 qui avaient présentés des symptômes neurologiques [136, 137].



**Figure 15** : A : Inflammation lymphoïde périvasculaire légère, (HE X 400)

B : lésions ischémiques hypoxiques aiguës (Lou et al. Free Neuropathol. Author manuscript; available in PMC 2021 February 04)

## **7. L'appareil génital (testicules)**

Des preuves ont été constatées entre l'association de la famille des coronavirus et l'orchite chez l'homme (138). L'ACE2 est présent dans les tubules séminifères, les cellules de Leydig, les cellules de Sertoli et les spermatogonies [139].

La présence du virus dans les cellules testiculaires exprimant des récepteurs ACE2 représente non seulement un endommagement du tissu testiculaire, mais constitue également un refuge potentiel pour le virus. Ces foyers cachés du virus pourraient constituer une cause importante d'infertilité dans le monde.

Des études montrent que les cellules de sertoli sont plus sensibles que les cellules germinales, car plus de 90 % des cellules de sertoli expriment des récepteurs ACE-2 dans plus de 90 % des cas. De plus, les cellules souches des spermatogonies présentent une expression plus élevée de TMPRSS2 mais une expression plus faible d'ACE-2, tandis que les cellules de sertoli montrent une expression plus élevée d'ACE-2 mais une expression plus faible de TMPRSS2, ce qui suggère le rôle mutuel des spermatogonies et des cellules somatiques ou des cellules de sertoli pour l'invasion du virus [140].

Tous les testicules infectés par le SRAS présentent des résultats histologiques avec une destruction étendue des cellules germinales et une diminution de la spermatogenèse dans les tubules séminifères. La membrane basale s'épaissit avec une fibrose péritubulaire, une infiltration de leucocytes et une congestion vasculaire dans le tissu interstitiel.

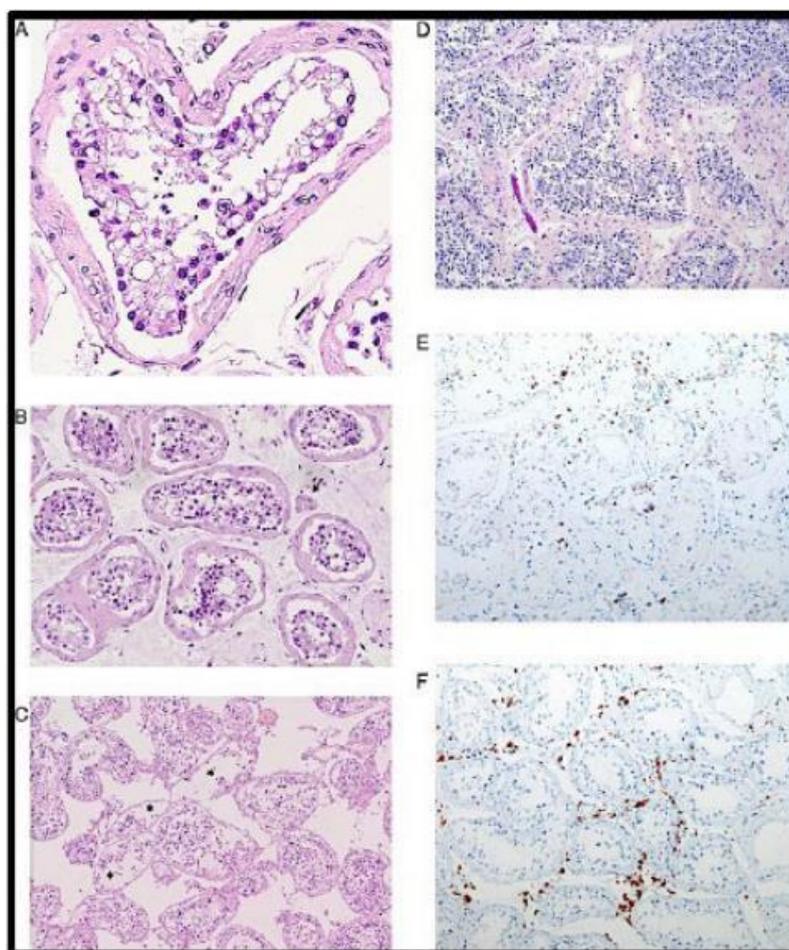
Les cellules de Sertoli présentent une hypertrophie, vacuolisation et raréfaction cytoplasmique (figure 16A,B). Le test TUNEL montre une augmentation de l'apoptose dans les cellules spermatogénétiques et les cellules de leydig des testicules des patients atteints du SRAS [140].

L'infiltration par les leucocytes (figure 16D) pourrait affecter la fonction des cellules de leydig et donc être responsable de la diminution de la production de testostérone (figure 16C). Cet infiltrat, en particulier les lymphocytes et les histiocytes, endommagent également la barrière sang-testicule et détruisent directement les tubules séminifères (figure 16 E,F) [141].

Comme d'autres virus tels que le VIH, les oreillons et le virus de l'hépatite B, le SRAS-CoV-2 peut également entraîner l'activation de cytokines inflammatoires, qui peuvent potentialiser la réponse auto-immune. Ils peuvent

provoquer une orchite par plusieurs mécanismes, ce qui peut entraîner des lésions testiculaires conduisant à l'infertilité et à la stérilité, ce qui peut encore augmenter les risques de tumeurs testiculaires [138], ce qui reste à vérifier chez les patients souffrant de cancers des testicules auxquels s'ajoute une infection par le SRAS-CoV-2.

Selon Song et al, aucun résultat positif de RT-PCR n'a été trouvé dans le sperme ou la biopsie testiculaire, ce qui laisse penser qu'il est possible que le virus ne soit pas transmis par voie sexuelle [142].



**Figure 16 :** Modifications histopathologiques des testicules des patients atteints de COVID-19 (Selon Deshmukh V, et al.)

## **8. La peau**

Le virus atteint le tissu cutané par les vaisseaux sanguins ; Comme l'endothélium exprime en abondance l'ACE-2, il peut se lier facilement à la protéine virale et faciliter l'invasion virale dans le tissu cutané, initiant ainsi la pathogenèse.

La réponse inflammatoire provoquée par l'invasion virale entraîne des infiltrations de cellules inflammatoires, ce qui donne la caractéristique pathologique de la vasculite. La réponse immunitaire entraîne l'activation des cellules de Langerhans, provoquant une cascade de réactions [143].

Les manifestations dermatologiques peuvent passer inaperçues et une personne peut être une source d'infection à son insu ou bien comme toute autre infection virale, une personne positive au COVID-19 peut également présenter des manifestations cutanées comme des signes d'éruption érythémateuse, de dermatite, d'urticaire, de vésicules semblables à celles de la varicelle, éruption papulo-vésiculaire purpurique qui peut même être douloureuse, d'érythème et de fièvre, des engelures sur le bout des doigts et des orteils, un exanthème maculaire/maculopapulaire, des lésions de livedo reticularis, pétéchiés et ainsi de suite (figure 17, 18, 19).

Comme il n'y a pas de corrélation avec la gravité ou la durée de la maladie [144], une personne apparemment normale dont le test est positif peut se plaindre uniquement d'un problème dermatologique. Les lésions dermatologiques se situent principalement sur le tronc, les mains et les pieds, car il s'agit des régions les plus exposées du corps [145]. La plupart des lésions cutanées guérissent sans aucun signe résiduel [145].

Dans l'épiderme de la peau, l'expression de l'ACE-2 est observée dans le stratum basal. L'expression de l'ACE- 2 a également été identifiée dans les cellules musculaires lisses de la peau ainsi que dans les cellules autour du follicule pileux [115]. Bien que peu marqué, le cytoplasme des cellules des glandes sébacées exprime également l'ACE- 2, tout comme forte expression dans les cellules des glandes eccrines [115]. Une infiltration lymphocytaire et plasmocytaire périvasculaire dense a également été observée autour des vaisseaux sanguins gonflés avec extravasation de globules rouges et de thrombus intraluminaux [128, 146]. Parakératose, acanthose, kératinocytes dyskératosiques, kératinocytes nécrotiques, fentes acantholytiques ainsi que des lymphocytes satellisés ont également été observés dans les échantillons de biopsie des patients positifs au COVID-19 (figure 20, 21) [128].

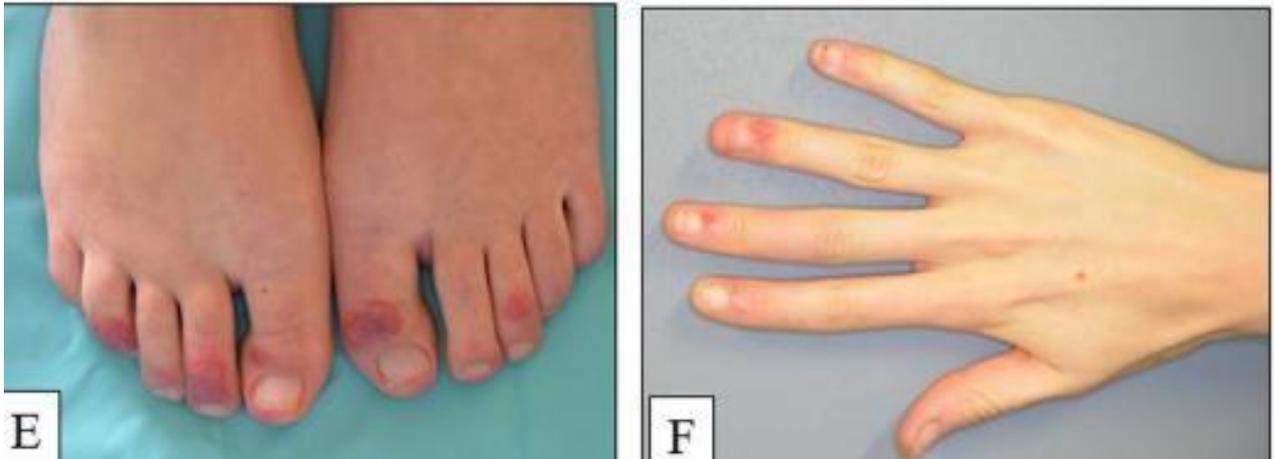
La présence des manifestations cutanées du COVID-19 peut ne pas être spécifique du SRAS-CoV-2, mais peut être secondaire aux diverses chaînes d'événements qui se produisent en raison de l'invasion virale. La connaissance des manifestations cutanées peut faciliter le diagnostic précoce d'un patient COVID-19 asymptomatique qui sera une bonne approche pour déterminer la valeur clinique des examens médicaux nécessaires.



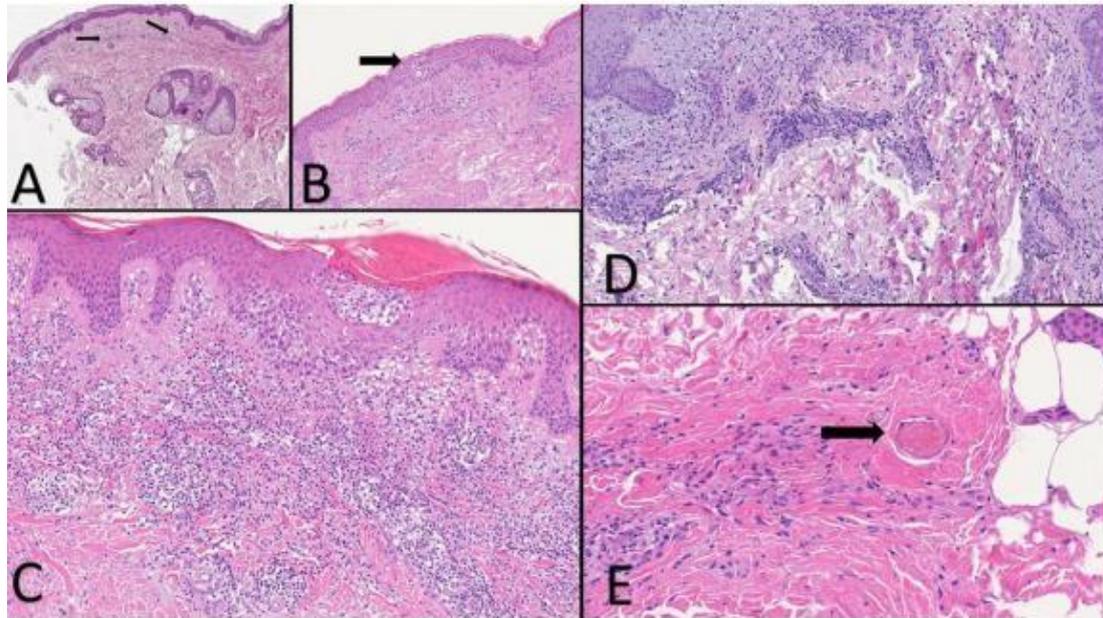
**Figure 17 :** Livédo réticulaire (Selon CORDORO et al.)



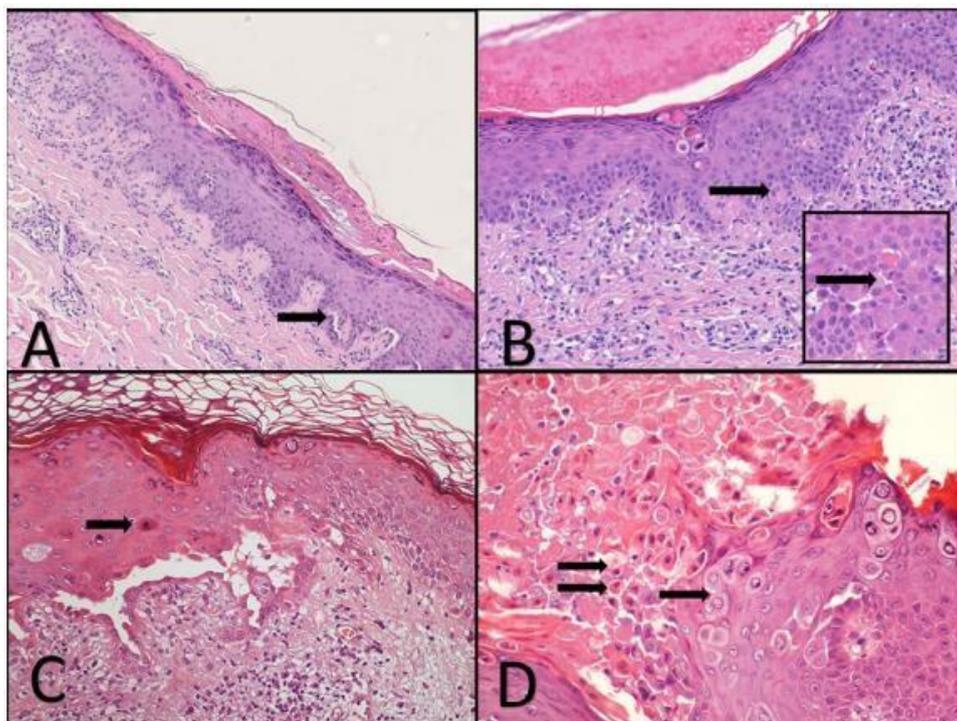
**Figure 18** : Lésions érythémateuses (Acta Derm Venereol 2020; 100: adv00124)



**Figure 19** : Lésions purpuriques avec une évolution nécrotique centrale (Annales de pathologie 41 (2021) 9—22)



**Figure 20 :** Modifications histopathologiques de la peau des patients atteints de COVID- 19  
(Selon Deshmukh V, et al.)



**Figure 21 :** Modifications histopathologiques de la peau des patients atteints de COVID- 19  
(Selon Deshmukh V, et al.)

## **9. Rate et ganglions lymphatiques :**

Des études ont montré que la protéine de nucléocapside virale (NP) pouvait être vue dans le tissu splénique. L'antigène NP+ virales était distribué dans la pulpe rouge (principalement) et la pulpe blanche [94].

De plus, l'antigène NP a été trouvé dans les macrophages dans les ganglions lymphatiques [147].

Les examens histopathologiques d'échantillons prélevés à l'autopsie ont montré une réduction de la composition cellulaire, une atrophie de la pulpe blanche, une infiltration de neutrophiles et de plasmocytes, l'absence ou la réduction des follicules lymphatiques, l'augmentation de la proportion de pulpe rouge par rapport à la pulpe blanche, la réduction des cellules T et B par nécrose et apoptose, et atrophie des corpuscules dans la rate des cas infectés.

En outre, l'examen microscopique des vaisseaux a montré un infarctus splénique dû à une thrombose artérielle, des cellules B CD20 + entourant l'artère splénique et une prolifération de tissus fibrotiques dans les sinus ont été observés [147,96].

De plus, une congestion et un aspect hémorragique ont été visualisés dans la rate [147].

Cependant, les études précédentes ont montré une diminution de la taille et du poids de la rate chez les cas de SRAS-CoV [148].

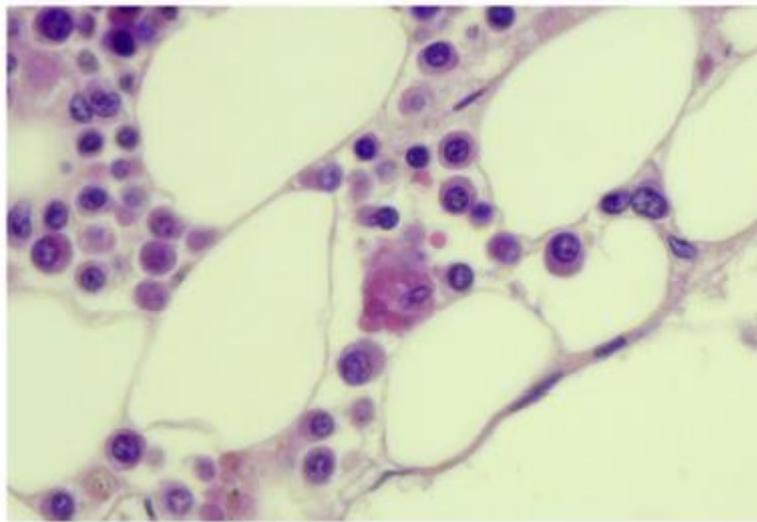
## **10. Sang et moelle osseuse :**

Bien qu'une leucopénie et une lymphocytopénie aient été observées chez les cas infectés, la cytométrie en flux du sang a détecté des niveaux élevés de cellules

T-helper et CD8 + [149]. Il est intéressant de noter que d'autres analyses cytométriques en flux ont révélé que le nombre de monocytes n'a pas changé chez les patients; cependant, ils étaient plus élevés par rapport aux monocytes normaux [150].

En outre, les résultats de l'autopsie de la moelle osseuse ont montré une myélopoïèse réactive décalée vers la gauche et une hyperplasie des cellules CD8

+ [151]. Une hémophagocytose a été observée dans 4 des 6 moelles osseuses (Figure 22) et dans la rate (9/22 cas).



**Figure 22** : Moelle osseuse: hémophagocytose ; macrophages avec globules rouges ingérés (HE\*60) (Selon W.O. Vasquez-Bonilla et al.)

## **11. Placenta :**

Hosier et al. [153] ont récemment publié un cas d'infection placentaire par le SARS-CoV-2 chez une femme enceinte de 22 semaines atteinte de COVID-19.

Macroscopiquement, le placenta présentait un caillot sanguin marginal adhérent à un infarctus placentaire focal, ce qui étaye le diagnostic clinique de décollement placentaire.

À l'histologie, une fibrine intervillaire diffuse était présente, et il y avait un infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes T et de macrophages, ces derniers étant mis en évidence par l'IHC pour le CD68. Les vaisseaux maternels ne présentaient pas de caractéristiques de la vasculopathie déciduale. Le SARS-CoV2 se trouvait principalement dans les cellules syncytiotrophoblastiques, comme l'a démontré l'IHC pour la protéine SARS-CoV-2 et l'hybridation in situ de l'ARN du SRS- CoV-2.

L'analyse au microscope électronique de la région placentaire adjacente au cordon ombilical a permis d'identifier des particules virales dans le cytoplasme des cellules placentaires. Les particules virales avaient un diamètre de 75e100 nm, ce qui correspond à la taille et à l'aspect connus du SRAS CoV-2 [153].

Shanes et al. [154] ont réalisé une étude pathologique sur 16 placentas de patientes atteintes de COVID-19. Les auteurs ont identifié une mauvaise perfusion vasculaire maternelle, en particulier des vaisseaux maternels anormaux, et des thrombi intervillaires. Ils concluent que ces changements peuvent refléter un état systémique inflammatoire ou hypercoagulable qui affecte négativement la physiologie du placenta [154].

## **12. Œil :**

Des protéines et l'ARN viral ont été détectés au niveau de la conjonctive des patients, et des images ultrastructurales ont été aussi en faveur d'une atteinte conjonctivale par le SARS-CoV-2 [155]. Cependant, ce virus n'a pas été mis en évidence à ce jour dans les différentes structures intra-oculaires [155].

### **13. Autres organes :**

Des lésions buccales ont été rapportées associant des lésions souvent peu spécifiques, comme une perte des papilles linguales, une atrophie de la langue, une chéilite, des plaques rougeâtres et des pétéchies du palais et de l'intérieur des joues [156].

Enfin des atteintes musculaires ont été décrites à type de myosite, de rhabdomyosite et de rhabdomyolyse [157]. Les cellules musculaires squelettiques expriment l'ACE2, l'hypothèse d'une atteinte directe de ces cellules par le SARS-CoV-2 a été émise [157].

D'autres organes examinés sur des prélèvements autopsiques comme la thyroïde ou l'hypophyse n'ont pas montré de lésions particulières ou n'ont pas fait l'objet d'une description histologique précise [158].

### **14. Examens cytologiques**

Les échantillons cytologiques, notamment les liquides de lavage broncho-alvéolaire (LBA) recueillis chez des patients infectés par le SARS-CoV-2, montrent parfois des lésions évocatrices d'une infection virale, mais elles ne sont pas spécifiques (Figure 23).

Une première étude montrait qu'il existait dans les LBA de ces patients de

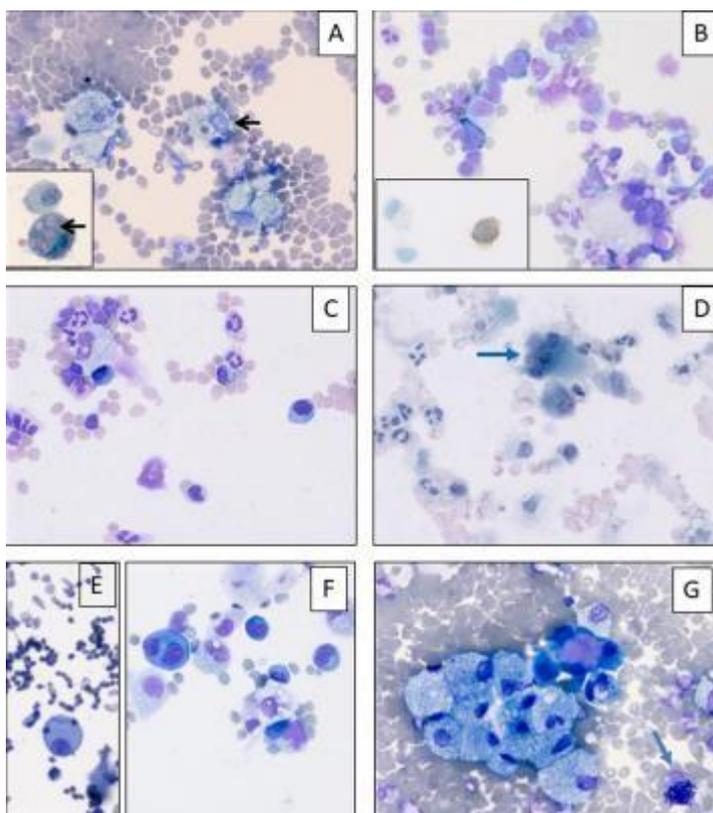
très nombreux plasmocytes associés surtout à des lymphocytes T et à quelques lymphocytes B [159]. Une augmentation du nombre des macrophages, des pneumocytes, et plus rarement des cellules en métaplasie malpighienne ou bien des cellules binucléées ou multinucléées sont plus rarement notées dans ces LBA ou bien dans les crachats (Figure 23 B, C, D, E, F).

Une étiologie virale pouvait être parfois suspectée sur des anomalies morphologiques cytoplasmiques et/ou nucléaires, certaines cellules présentant alors des noyaux volumineux avec des inclusions de taille variée et/ou un cytoplasme vacuolisé avec des vacuoles claires périnucléaires (Figure 23 G) [160]. Des images d'érythrophagocytose peuvent être notés chez certains patients (Figure 23A).

Bien que la prévalence des épanchements pleuraux soit très variable selon les études, allant de 9 % à 59 %, les images observées sur les cyto-blocs sont peu spécifiques montrant des cellules mésothéliales associées à une population modérée et polymorphe de cellules inflammatoires.

La valeur diagnostique des examens cytologiques semble donc assez limitée en cas d'infection par le SARS-CoV-2. Ces examens permettent cependant d'éliminer certains diagnostics différentiels.

Compte tenu des précautions imposées par les mesures sanitaires et de protection du personnel technique au sein des laboratoires de pathologie, la réalisation de ces examens chez un patient atteint de la COVID-19 doit donc se discuter selon la présentation clinique, en concertation avec le pneumologue ou le réanimateur [161].



**Figure 23 :** Examens cytologiques à partir de liquides de lavage broncho-alvéolaire (HE\*40)  
(Selon P. Hofman, M.-C. Copin, A. Tauziède-Espariat et al.)

## 15. Immunohistochimie et hybridation in situ (HIS)

Un certain nombre d'anticorps, dont certains sont disponibles dans le commerce, permet de détecter sur des coupes tissulaires déparaffinées les protéines virales du SARS-CoV2 [162, 163, 164]. Il peut s'agir d'anticorps dirigés contre les protéines de la nucléocapside ou bien contre d'autres protéines, comme la protéine spike ou bien la protéine Rp-3 NP [164] (Figure 24).

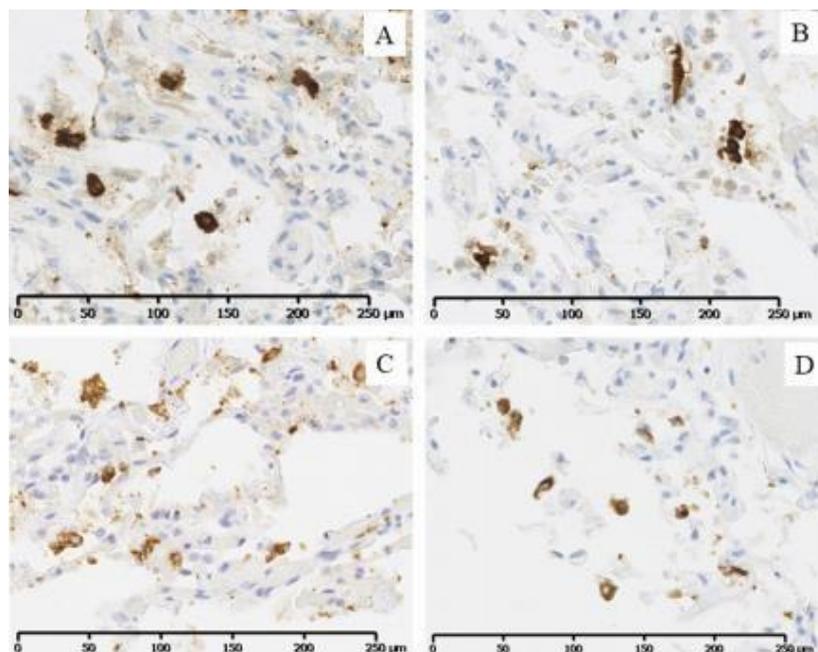
Les antigènes viraux ont été mis en évidence dans le cytoplasme de plusieurs

types cellulaires, essentiellement les cellules épithéliales ciliées de l'arbre respiratoire, présentes depuis le nasopharynx jusqu'aux bronches. Ces protéines virales peuvent être aussi localisées dans les cellules alvéolaires ou glandulaires pulmonaires, et, dans les cellules endothéliales du parenchyme pulmonaire [162, 165]. Une étude récente a montré que les antigènes viraux étaient mis en évidence dans les phases aiguës de la maladie respiratoire, mais pas au stade chronique et secondaire [166].

Ces protéines virales ont été également détectées dans d'autres organes et tissus, au niveau des cellules endothéliales ou dans d'autres cellules comme par exemple les cellules des glandes eccrines de la peau ou les cellules placentaires [167, 168].

Des études d'immunohistochimie (IHC) ont été réalisées sur des cas sélectionnés (CD45, CD68, CD61, TTF1, p40, Ki67), et une coloration au trichrome de Masson a été réalisée pour mieux caractériser l'infiltrat inflammatoire, les cellules épithéliales et la fibrose [152].

Les techniques d'HIS ont permis de détecter des fragments d'ARN du SARSCoV-2 dans le cytoplasme des cellules épithéliales ciliées de l'arbre respiratoire ou bien dans les cellules d'autres organes [168, 169]. En combinant l'IHC et l'HIS il est possible d'identifier simultanément les protéines et l'ARN du virus [169, 170].



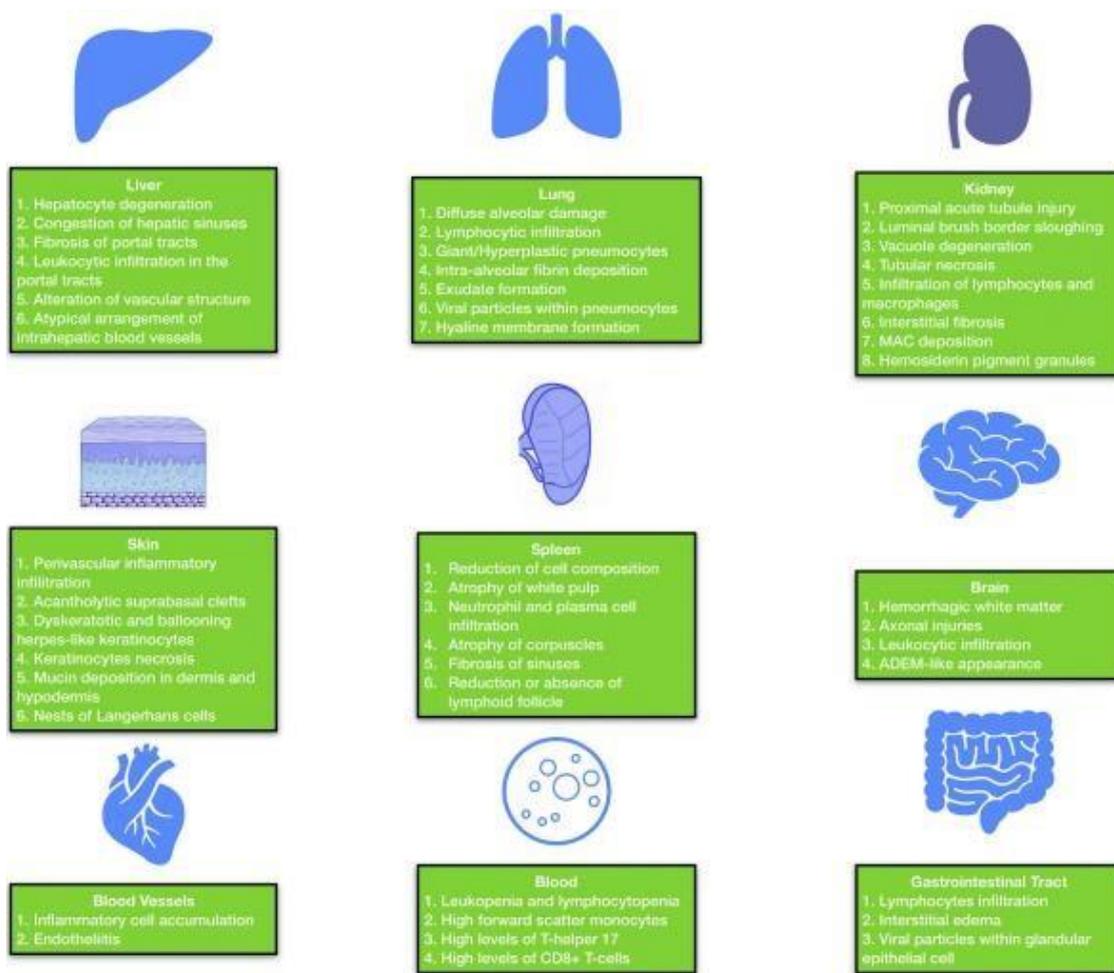
**Figure 24** : Analyses immunohistochimiques anti-SARS (HE\*40) (Selon P. Hofman, M.-  
C. Copin, A. Tauziede-Espariat et al.)

En résumé, les organes les plus touchés par l'infection au COVID-19 à ce jour sont les poumons, le coeur, le système vasculaire, le système nerveux central, le système hémolymphatique et les reins. Parmi ces organes, les résultats histologiques les plus courants sont les suivants dans les poumons : DAD à différents stades (en particulier le stade exsudatif, des changements inflammatoires et microthrombi/thrombi). (Figure 25, 26)

Les observations dans d'autres organes sont les suivantes : myocardite lymphocytaire focale dans le cœur, lésions tubulaires aiguës dans le rein, anomalies vasculaires du système nerveux central avec microthrombi, nécrose ischémique, infarctus hémorragique aigu, congestion et œdème vasculaire, hémophagocytose dans les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse, et thrombose veineuse profonde dans le système vasculaire avec thromboembolie pulmonaire associée. (Figure 25, 26)

Table 1 Important histopathological findings of systems/organs observed by authors in different studies		
S.N.	Histopathological findings	Authors
<b>Respiratory system: Lung</b>		
1.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Alveoli:</b> Damaged or atypical enlarged pneumocytes with large nuclei, type II pneumocyte hyperplasia, diffuse alveolar damage (DAD), focal sloughing, hyaline membrane formation, intra-alveolar haemorrhage, intra-alveolar neutrophil infiltration, amphiphilic granular cytoplasm and prominent nucleoli characteristic of viral cytopathic-like changes.</li> <li>▶ <b>Vessels:</b> Oedematous and congested vessels, plug formation, fibrinoid necrosis of the small vasculature, hyaline thrombi in microvessels. Significant deposits of complements—C5b-9 (membrane attack complex), C4d, and mannose binding lectin (MBL)-associated serine protease (MASP)-2, in the microvasculature.</li> <li>▶ <b>Cellular components:</b> Presence of syncytial giant cells, focal infiltration of immune and inflammatory (lymphocytes and monocytes) and increased stromal cells.</li> <li>▶ <b>Ultrastructural changes:</b> Viral particles in bronchial mucosal epithelia and type II alveolar epithelia.</li> </ul>	Tian <i>et al</i> , Barton <i>et al</i> , Xu <i>et al</i> , Luo <i>et al</i> , Yao, Magro <i>et al</i> , Bradley <i>et al</i>
<b>Urinary system: Kidney</b>		
2.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Glomerulus:</b> Ischaemic changes, podocyte vacuolation, focal segmental glomerulosclerosis, accumulation of plasma in Bowman's space.</li> <li>▶ <b>Renal tubules:</b> Loss of brush border in proximal tubule, non-isometric vacuolar degeneration, and necrosis, oedematous epithelial cells.</li> <li>▶ <b>Vessels:</b> Erythrocyte aggregates obstructing the lumen of capillaries without platelet or fibrinoid material with occasional hemosiderin granules and pigmented casts, hyalinosis of arteriole, arteriosclerosis of medium sized arteries, fibrin thrombus, shrinkage of capillary loops in glomeruli.</li> <li>▶ <b>Ultrastructural changes:</b> Clusters of viral particles with distinctive spikes in the tubular epithelium and podocytes.</li> </ul>	Yao <i>et al</i> , Su <i>et al</i> , Tietäväinen <i>et al</i> , Grimes <i>et al</i> , Bradley <i>et al</i>
<b>Gastrointestinal system</b>		
3.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Liver:</b> Focal macrovesicular steatosis, nuclear glycogen accumulation in hepatocytes, dense atypical small lymphocytes in portal tracts. Regenerative nodules and thick fibrous bands, mild zone 3 sinusoidal dilatation, mild lobular lymphocytic infiltration. Patchy hepatic necrosis in the periportal and centrilobular areas. Hepatic cell degeneration and focal necrosis, biliary plugs in the small bile duct.</li> <li>▶ <b>Oesophagus:</b> Occasional lymphocytic infiltration in the oesophageal squamous epithelium.</li> <li>▶ <b>Stomach:</b> Partial epithelial degeneration, necrosis and shedding of the gastric mucosa. Dilatation and congestion of small blood vessels and oedema of lamina propria and submucosa with infiltration of immune cells (as lymphocytes, monocytes and plasma cells).</li> <li>▶ <b>Intestine:</b> Stenosis of the small intestine and segmental dilatation. Numerous infiltrating plasma cells and lymphocytes with interstitial oedema in the lamina propria.</li> <li>▶ <b>Pancreas:</b> Degeneration of the cells of islets.</li> </ul>	Tian <i>et al</i> , Yao <i>et al</i> , Liu <i>et al</i> , Xiao <i>et al</i>
<b>Cardiovascular system</b>		
4.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Foci of lymphocytic inflammation.</li> <li>▶ Acute myocyte necrosis.</li> <li>▶ Presence of inflammatory cells and apoptotic bodies.</li> <li>▶ <b>Ultrastructural observation:</b> Viral inclusion bodies in vascular endothelial cells.</li> <li>▶ <b>Immunohistochemistry:</b> Presence of CD61+ megakaryocytes in purpuric papulovesicular.</li> </ul>	Tian <i>et al</i> , Bradley <i>et al</i> , Wichmann <i>et al</i> , Tavazzi <i>et al</i> , Yao <i>et al</i> , Varga <i>et al</i> , Fox <i>et al</i> , Gianotti <i>et al</i> , Kolivas <i>et al</i> , Varga <i>et al</i>
<b>Reproductive system</b>		
5.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Thickened basement membrane with peritubular fibrosis and vascular congestion.</li> <li>▶ Leucocyte infiltration.</li> <li>▶ Extensive germ cell destruction.</li> <li>▶ TUNEL assay: Increased apoptotic spermatogenic cells.</li> </ul>	Jian Xu <i>et al</i> , Chen <i>et al</i>
<b>Nervous system</b>		
6.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Acute hypoxic ischaemic injury, hyperaemia, oedema and neuronal degeneration.</li> <li>▶ CT, MRI: Ischaemia and/or haemorrhage, and enhanced cortical/subcortical grey matter and fibre tracts.</li> <li>▶ SARS-CoV-2 RNA was detected in the brain tissue and cerebrospinal fluid in some patients.</li> </ul>	Solomon <i>et al</i> , Mahammed <i>et al</i> , Moriguchi <i>et al</i>
<b>Histopathological findings (skin)</b>		
7.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Vessels:</b> Perivascular inflammatory cells, intraluminal thrombi.</li> <li>▶ <b>Epidermis:</b> Parakeratosis, acanthosis, dyskeratotic keratinocytes, necrotic keratinocytes, acantholytic clefts, lymphocyte satellitosis and pseudoherpetic.</li> <li>▶ <b>Immunohistochemistry:</b> ACE-2 positivity in basal layer of cells in hair follicle, sebaceous glands, smooth muscle cells.</li> </ul>	Hamming <i>et al</i> , Gianotti <i>et al</i> , Kolivas <i>et al</i>

**Figure 25 :** Tableau récapitulatif des changements histopathologiques liés à l'infection par le SARS-CoV2 dans différents organes (Selon Deshmukh V, et al.)



**Figure 26 :** Un résumé des aspects microscopiques les plus courants du COVID-19 dans divers organes (Selon M. Tabary, et al.)



## *Conclusion*



Les informations concernant les résultats pathologiques du COVID-19 sont limitées. Bien que le virus affecte principalement les systèmes respiratoire et immunitaire, mais d'autres systèmes comme les systèmes cardiovasculaire, urinaire (reins), gastro-intestinal, reproductif (testicules) et nerveux sont également touchés, en particulier chez les patients âgés, plus souvent si des comorbidités sont également présentes.

L'étendue de l'examen post-mortem varie selon les différentes études, allant de l'échantillonnage microbiologique sans autopsie à l'autopsie complète, en passant par un examen limité des organes d'intérêt, jusqu'à l'autopsie complète. Les raisons de cette variabilité est l'absence d'infrastructures adéquates, la disponibilité de conditions de biosécurité et/ou d'équipements appropriés, et les tentatives de minimiser l'exposition des prosecteurs au virus.

Après de multiples discussions entre les chercheurs en sciences fondamentales, pathologistes et cliniciens travaillant sur le COVID-19, Li et al. ont présenté diverses hypothèses sur la pathogenèse du SRAS-CoV-2. Les hypothèses concernant la pathogénie de ces résultats à la biopsie ou à l'autopsie sont les suivantes : une réponse immunitaire désordonnée au virus, avec un état d'hyperinflammation et une coagulation anormale, qui peut être secondaire à la réponse immunitaire liée à la maladie ou directement liée aux lésions virales des cellules endothéliales. Des recherches scientifiques sont nécessaires pour approfondir l'étude du SRAS-CoV-2 et de son impact sur le corps humain.

L'OMS ayant déclaré la pandémie de COVID-19, tout le personnel de santé, y compris les pathologistes, ont été instamment priés dans un effort commun de solidarité dans les différentes disciplines dans lesquelles ils travaillent, en mettant l'accent sur la priorisation des activités en cette période d'urgence sanitaire

mondiale, afin de maintenir un niveau élevé et un temps de réponse optimal pour les activités de diagnostic de routine tout en enquêtant simultanément sur le processus COVID-19. Les résultats histopathologiques post-mortem et les biopsies pourraient jouer un rôle essentiel dans la compréhension de la pathophysiologie de l'infection par le SRAS-CoV-2. En effet, en utilisant les précautions de biosécurité appropriées en prenant des mesures pour réaliser des autopsies complètes et détaillées sur les patients ayant souffert d'une infection par le SRAS-CoV-2 [47,48]. Enfin, des recherches plus poussées utilisant des tissus frais, congelés et fixés au formol, obtenus par autopsie ou biopsie pour mieux comprendre le tropisme du SRAS-CoV-2 et l'étendue de ses effets sur différents organes et tissus. Par exemple, le système nerveux central mérite une analyse approfondie pour mettre en évidence l'impact du virus sur le cerveau et sa corrélation avec les manifestations et complications neurologiques.

Les techniques d'IHC, de génomique et de PCR réalisées sur ces tissus seront utiles pour ces recherches dans un avenir proche.

## *Résumés*



## **RESUME**

**Titre :** LES ASPECTS HISTO-PATHOLOGIQUES DE L'INFECTION AU CORONAVIRUS 2019 (SARS-COV 2)

**Auteur :** FADWA CHADI

**Mots clés :** CORONAVIRUS 2019, SARS-COV 2, HISTOPATHOLOGIE.

Les coronavirus constituent une famille de virus susceptibles de provoquer des maladies diverses chez l'homme notamment le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS).

En 2019, un nouveau coronavirus (COVID-19) a été identifié à la ville de Wuhan en Chine, appelé encore le Sars-CoV-2 par le Comité international de taxonomie virale (ICTV), appartenant à la famille Coronaviridae (sous-type Coronavirinae et genre bêtacoronavirus). La transmission à l'homme s'est faite probablement par le pangolin ou la chauve-souris, sur un marché de fruits de mer en décembre 2019.

L'OMS a nommé, le 11 février, la maladie respiratoire provoquée par le Sars-CoV-2 : Covid-19. Elle est considérée comme une urgence de santé publique à portée internationale car la rapidité de la transmission interhumaine a causé une pandémie.

La connaissance des effets causés par le virus et la physiopathologie par les pathologistes, les cliniciens et les chercheurs peut aider à mieux planifier la gestion de la maladie et à éviter les risques futurs pour la santé du patient.

Les résultats histopathologiques ont été recueillis à l'aide des différents prélèvements effectués en utilisant les précautions de biosécurité appropriés. Bien que le virus affecte principalement les systèmes respiratoire et immunitaire, mais d'autres systèmes peuvent être touchés, en particulier chez les patients âgés, plus souvent si des comorbidités sont présentes.

Nous rapportons dans ce travail une revue de la littérature à propos des changements histo-pathologiques causés par le COVID 19 dans différents organes d'après un certain nombre d'articles disponibles dans la littérature malgré qu'ils sont limités.

## **ABSTRACT**

**Title:** HISTOPATHOLOGICAL ASPECTS OF CORONAVIRUS INFECTION 2019 (SARS-COV 2)

**Author:** FADWA CHADI

**Keywords:** CORONAVIRUS 2019, SARS-COV 2, HISTO-PATHOLOGY.

The coronaviruses constitute a family of viruses capable of causing various diseases in humans, including severe acute respiratory syndrome (SARS).

In 2019, a new Coronavirus (COVID-19) was identified in the city of Wuhan in China, called again Sars-CoV-2 by the International Commission for Viral Taxonomy (ICTV), belonging to the family of Coronaviridae (Subtype Coronavirinae and kind  $\beta$ etacoronavirus). Transmission to humans was most likely from pangolin, or bat, on a seafood market in December 2019.

The WHO named, on February 11, the emergency caused by Sars-CoV-2: Covid-19. It is considered a public health emergency of international significance because the high level of human-to-human transmission has caused pandemic.

Recognizing the effects caused by the virus and the pathophysiology by the pathologists, clinicians and researchers can help to better streamline the management of pandemic and avoid future risks to patient health.

Histopathological results were collected using different specimens taken using appropriate biosafety precautions. Although the virus severely affects the respiratory and immune systems, but other systems may be affected, especially in elderly patients, more often if comorbidities are present.

We report in this work a review of the literature in propos of the histo-pathological aspects caused by COVID 19 in different organs according to a certain number of articles available in literature although they remain limited.

## ملخص

**العنوان:** الجوانب النسيجية لعدوى فيروس كورونا 2019 (SARS-COV 2)

**الكاتب:** فدوى الشادي

**الكلمات الأساسية:** فيروس كورونا 2019، سارس كوف 2 ، أمراض الأنسجة.

تشكل فيروسات كورونا مجموعة من الفيروسات القادرة على التسبب في أمراض مختلفة لدى البشر، بما في ذلك متلازمة الالتهاب التنفسي الحاد (سارس).

في عام 2019 ، تم التعرف على فيروس كورونا الجديد (COVID-19) في مدينة ووهان في الصين ، والذي أطلق عليه مرة أخرى Sars-CoV-2 من قبل اللجنة الدولية للتصنيف الفيروسي (ICTV) ، الذي ينتمي إلى عائلة Coronaviridae (النوع الفرعي coronavirinae والنوع. فيروس كورونا). كان الانتقال إلى البشر على الأرجح من البنغول ، أو خفاش ، في سوق المأكولات البحرية في ديسمبر 2019.

نكرت منظمة الصحة العالمية ، في 11 فبراير ، حالة الطوارئ الناجمة عن Sars-CoV-2: Covid-19. تعتبر حالة طوارئ صحية عامة ذات أهمية دولية لأن المستوى العالي لانتقال العدوى من إنسان إلى إنسان قد تسبب في حدوث جائحة.

يمكن أن يساعد التعرف على الآثار التي يسببها الفيروس والفيزيولوجيا المرضية من قبل علماء الأمراض والأطباء والباحثين على تبسيط إدارة الجائحة بشكل أفضل وتجنب المخاطر المستقبلية على صحة المرضى.

تم جمع النتائج النسيجية المرضية باستخدام عينات مختلفة مأخوذة باستخدام احتياطات السلامة الحيوية المناسبة. على الرغم من أن الفيروس يؤثر بشدة على الجهاز التنفسي والجهاز المناعي ، إلا أن الأجهزة الأخرى قد تتأثر ، خاصة في المرضى المسنين ، في كثير من الأحيان في حالة وجود أمراض مصاحبة.

لقد أبلغنا في هذا العمل عن مراجعة الأدبيات التي تتحدث عن الجوانب النسيجية الناتجة عن COVID 19 في أعضاء مختلفة وفقًا لعدد معين من المقالات المتوفرة على الرغم من أنها لا تزال محدودة.

## *Références*



- [1]. Forni, D.; Cagliani, R.; Clerici, M.; Sironi, M. Molecular evolution of human coronavirus genomes. *Trends Microbiol.* 2017, 25, 35–48. [CrossRef]
- [2]. Beaudette, F.R.; Hudson, C.B. Cultivation of the virus of infectious bronchitis. *J. Am. Vet. Med. A.* 1937, 90, 51–56.
- [3]. Cheever, F.S.; Daniels, J.B.; Pappenheimer, A.M.; Bailey, O.T. A murine virus (JHM) causing disseminated encephalomyelitis with extensive destruction of myelin: I. Isolation and biological properties of the virus. *J. Exp. Med.* 1949, 90, 181–194. [CrossRef]
- [4]. Kahn, J.S.; McIntosh, K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005, 24, S223–S227. [CrossRef]
- [5]. Tyrrell, D.; Bynoe, M. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet* 1966, 1, 76–77. [CrossRef]
- [6]. Hamre, D.; Procknow, J.; Medicine. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1966, 121, 190–193. [CrossRef]
- [7]. Tyrrell, D.; Almeida, J.; Cunningham, C.; Dowdle, W.; Hofstad, M.; McIntosh, K.; Tajima, M.; Zakstelskaya, L. Y.; Easterday, B.; Kapikian, Coronaviridae. *Intervirology* 1975, 5, 76–82. [CrossRef]
- [8]. McIntosh, K.; Becker, W.B.; Chanock, R.M. Growth in suckling-mouse brain of “IBV-like” viruses from patients with upper respiratory tract disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1967, 58, 2268–2273. [CrossRef] [PubMed]
- [9]. Lai, M.M.; Perlman, S.; Anderson, L. Coronaviridae. In *Fields Virology*; Knipe, D.M., Howley, P.M., Eds.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2007; Volume 1, pp. 1305–1318.
- [10]. WHO. Summary of Probable SARS Cases with Onset of Illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Available online: [https://www.who.int/csr/sars/country/table2004\\_04\\_21/en/](https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/) (accessed on 10 March 2020)

- [11]. Guan, Y.; Zheng, B.; He, Y.; Liu, X.; Zhuang, Z.; Cheung, C.; Luo, S.; Li, P.; Zhang, L.; Guan, Y. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003, 302, 276–278. [CrossRef] [PubMed]
- [12]. Cui, J.; Li, F.; Shi, Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019, 17, 181–192. [CrossRef]
- [13]. Hu, B.; Zeng, L.-P.; Yang, X.-L.; Ge, X.-Y.; Zhang, W.; Li, B.; Xie, J.-Z.; Shen, X.-R.; Zhang, Y.-Z.; Wang, N. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog.* 2017, 13, e1006698. [CrossRef] [PubMed]
- [14]. WHO. MERS Situation Update, January 2020. Available online: <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html> (accessed on 11 March 2020).
- [15]. Chu, D.K.; Hui, K.P.; Perera, R.A.; Miguel, E.; Niemeyer, D.; Zhao, J.; Channappanavar, R.; Dudas, G.; Oladipo, J.O.; Traoré, A. MERS coronaviruses from camels in Africa exhibit region-dependent genetic diversity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2018, 115, 3144–3149. [CrossRef]
- [16]. Lau, S.K.; Li, K.S.; Tsang, A.K.; Lam, C.S.; Ahmed, S.; Chen, H.; Chan, K.-H.; Woo, P.C.; Yuen, K.-Y. Genetic characterization of Betacoronavirus lineage C viruses in bats reveals marked sequence divergence in the spike protein of pipistrellus bat coronavirus HKU5 in Japanese pipistrelle: Implications for the origin of the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Virol.* 2013, 87, 8638–8650.
- [17]. Dudas, G.; Rambaut, A. MERS-CoV recombination: Implications about the reservoir and potential for adaptation. *Virus Evol.* 2016, 2. [CrossRef]
- [18]. Wang, Y.; Liu, D.; Shi, W.; Lu, R.; Wang, W.; Zhao, Y.; Deng, Y.; Zhou, W.; Ren, H.; Wu, J. Origin and possible genetic recombination of the Middle East respiratory syndrome coronavirus from the first imported case in China: Phylogenetics and coalescence analysis. *mBio* 2015, 6, e01280-15. [CrossRef]
- [19]. Raj, V.S.; Mou, H.; Smits, S.L.; Dekkers, D.H.; Müller, M.A.; Dijkman, R.; Muth, D.;

- Demmers, J.A.; Zaki, A.; Fouchier, R.A. Dipeptidylpeptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013, 495, 251–254. [CrossRef]
- [20]. Luo, C.-M.; Wang, N.; Yang, X.-L.; Liu, H.-Z.; Zhang, W.; Li, B.; Hu, B.; Peng, C.; Geng, Q.-B.; Zhu, G.-J. Discovery of novel bat coronaviruses in south China that use the same receptor as Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Virol.* 2018, 92, e00116-18. [CrossRef]
- [21]. Zhou, P.; Yang, X.-L.; Wang, X.-G.; Hu, B.; Zhang, L.; Zhang, W.; Si, H.-R.; Zhu, Y.; Li, B.; Huang, C.-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020, 579, 270–273. [CrossRef]
- [22]. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19: Physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de Médecine Interne.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>
- [23]. Tesini BL. Coronavirus et syndrome respiratoire aigu sévère (COVID- 19, MERS et SRAS). *Le Manuel Merck*, version pour les professionnels de la santé. 2020.
- [24]. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama.* 2020;324(8):782-93. Repéré sur : <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2768391>
- [25]. Jia HP, Look DC, Shi L et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol.* 2005;79(23):14614- 21.
- [26]. Wu F, Zhao S, Yu B et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020 (sous presse).
- [27]. Zhang L, Shen FM, Chen F, Lin Z. Origin and evolution of the 2019 novel coronavirus. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa112.

- [28]. Tang X, Wu C, Li X et al. On the origin and continuing evolution of SARSCoV-2. Natl Sci Rev. 2020;nwaa036.
- [29]. Xia S, Zhu Y, Liu Met al. Fusion mechanism of 2019nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. Cell Mol Immunol. 2020:1-3.
- [30]. Yu F, Du L, Ojcius DM et al. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreakoriginating in Wuhan, China. Microbes Infect 2020;22(2):74-9.
- [31]. Agence ontarienne de protection et de promotion de la santé (Santépublique Ontario). COVID-19 UK Variant VOC202012/01 – What WeKnow So Far. 2020. Version du 29 December 2020. Repéré sur :<https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/covid-wwksf/2020/12/what-we-know-uk-variant.pdf>
- [32]. Organisation mondiale de la santé (OMS). SRAS-CoV-2 variants 2020. Version du 31 décembre 2020. Repéré sur : <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/>
- [33]. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Summary. Available online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/summary.html#risk-assessment> (accessed on 3 April 2020).
- [34]. WHO. Coronavirus Disease (COVID-2019) Situation Reports-48. Available online: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200308-sitrep-48-covid-19.pdf?sfvrsn=16f7ccef\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200308-sitrep-48-covid-19.pdf?sfvrsn=16f7ccef_4) (accessed on 10 March 2020).
- [35]. WHO. Rolling Updates on Coronavirus Disease (COVID-19). Available online: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> (accessed on 14 April 2020).
- [36]. WHO. Coronavirus Disease (COVID-2019) Situation Reports. Available online: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-%E2%80%8Ereports/20200304-sitrep-44-covid-19.pdf?sfvrsn=783b4c9d\\_2%E2%80%8E](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-%E2%80%8Ereports/20200304-sitrep-44-covid-19.pdf?sfvrsn=783b4c9d_2%E2%80%8E) (accessed on 8 March 2020).

- [37]. the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis.* 2020; S1473309920302000.
- [38]. Chen H, Guo J, Wang C et al. Clinical characteristics and intrauterinevertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet.* 2020;395(10226): 809-15.
- [39]. Tephane H R, Sarah H W. What are the risks of Covid-19 infection in pregnant women?. *The Lancet.* 2020;395(10226):760-2.
- [40]. Chen W, Lan Y, Yuan X et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *EmergMicrobes Infect.* 2020;9(1):469-73.
- [41]. Wang W, Xu Y, Gao R et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical. *JAMA.* 2020;e203786.
- [42]. Wu P, Duan F, Luo C et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (Covid-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol* 2020; e201291.
- [43]. Li Q, Guan X, Wang X et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13): 1199-207.
- [44]. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novelcoronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan,China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill* 2020;25(5)
- [45]. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507e13.
- [46]. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.

- [47]. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Epidemiol Health* 2020 ;42:e2020006.
- [48]. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018; 23: 130-37 2020;395:507e13.
- [49]. Ryu S, Chun BC. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020006.
- [50]. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv*. 2020 Feb 9 (sous presse).
- [51]. Verity R, Okell LC, Dorigatti I et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;S14733099(20)30243-7.
- [52]. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507e13.
- [53]. Ryu S, Chun BC. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020006.
- [54]. Verity R, Okell LC, Dorigatti I et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020; S14733099(20)30243-7.
- [55]. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories, 5th Edition, CDC. Laboratory testing for middle East respiratory syndrome coronavirus, Interim guidanc.(revised), January 2018. WHO/MERS/LAB/15.1/Rev1/2018.
- [56]. Yan-Rong G, Qing-Dong C, Zhong-Si H et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak an update on the status . *Military Medical Research*. (2020) 7:11.

- [57]. Xie X, Zhong Z, Zhao W et al. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020;200343.
- [58]. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 ;323-11:1061.
- [59]. Li Y, Yao L, Li J et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARSCoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with Covid-19. *J Med Virol*. 2020; 1-6.
- [60]. Notomi T, Okayama H, Masubuchi et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res* 2000;28(12):e63-e63.
- [61]. Huang P, Wang H, Cao Z et al. A Rapid and specific assay for the detection of MERS-CoV. *Front Microbiol* 2018;9:110
- [62]. Cao Z, Wang H, Wang L et al. Visual detection of West Nile virus using reverse transcription loop-mediated isothermal amplification combined with a vertical flow visualization strip. *Front Microbiol* 2016;7:554.
- [63]. Chotiwan N, Brewster CD, Magalhaes et al. Rapid and specific detection of Asian- and African-lineage Zika viruses. *Sci Transl Med* 2017 May 03; 9(388).
- [64]. Li H, Wang X, Liu W et al. Survey and visual detection of Zaire ebolavirus in clinical samples targeting the nucleoprotein gene in Sierra Leone. *Front Microbiol* 2015;6:1332.
- [65]. Haute Autorité de santé. Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le Sars-CoV-2. Validée par le Collège le 16 avril 2020.
- [66]. Guo L, Ren L, Yang S et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (Covid-19). *Clin Infect Dis* 2020; ciaa310.
- [67]. Zhao J, Yuan Q, Wang H et al. Antibody responses to Sars-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020.

- [68]. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19: Physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de Médecine Interne*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>
- [69]. Sun J, Chi C, Li C, Buys N, Yin C. Clinical Characteristics of 92,800 Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet (Preprints)*. 2020. Repéré sur : <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3677878>
- [70]. Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Signes, symptômes et gravité de la COVID-19 : Guide à l'intention des cliniciens 2020. Version du 18 septembre 2020. Repéré sur : <https://www.canada.ca/fr/santepublique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/document-orientation/signes-symptomes-gravite.html>
- [71]. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Rose EB, Shapiro NI, Files DC, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network— United States, March–June 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Repéré sur: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>
- [72]. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nature medicine*. 2020;1-4. Repéré sur : <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>
- [73]. Carignan A, Valiquette L, Grenier C, Musonera JB, Nkengurutse D, Marcil-Héguy A, et al. Anosmie et dysgueusie associées à l'infection au SRAS-CoV-2: étude cas-témoins appariée selon l'âge. *Canadian Medical Association Journal*. 2020;192(46):E1487. Repéré sur : <http://www.cmaj.ca/content/192/46/E1487.abstract>

- [74]. Organisation mondiale de la santé (OMS). Coronavirus - Overview 2020. Consulté le 18 janvier 2021. Repéré sur :  
[https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_3](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3)
- [75]. Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Constats de l'INESSS - Signes et symptômes. 2020. Version du 20 mai 2020. Repéré sur: [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID19\\_INESSS\\_Signes\\_Symptomes\\_resume.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID19_INESSS_Signes_Symptomes_resume.pdf)
- [76]. Han MS, Choi EH, Chang SH, Jin B-L, Lee EJ, Kim BN, et al. Clinical characteristics and viral RNA detection in children with coronavirus disease 2019 in the Republic of Korea. *JAMA pediatrics*. 2020. Repéré sur: <http://jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2020.3988>
- [77]. Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern*. 2020 Mar 13:e200994.
- [78]. 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.
- [79]. Chen T, Wu D, Chen H et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; m1091.
- [80]. Kampf, G.; Todt, D.; Pfaender, S.; Steinmann, E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J. Hosp. Infect.* 2020, 104, 246–251. [CrossRef]
- [81]. WHO Working Group on the Clinical Characterisation Management of Covid-infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):e192-e7. Repéré sur:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7292605/>

- [82]. Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). COVID-19 et Remdésivir. Réponse rapide. 2020. Version du 14 octobre 2020. Repéré sur :  
<https://www.inesss.qc.ca/covid-19/traitements- specifiques-a-la-covid19/remdesivir.html>
- [83]. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Avis du Comité sur l'immunisation du Québec sur les caractéristiques des vaccins candidats contre la COVID 19 et enjeux relatifs à leur utilisation au Québec. 2020. Version du 22 octobre 2020. Repéré sur:  
<https://www.inspq.qc.ca/publications/3069-caracteristiques-vaccins candidats-enjeux-covid19>
- [84]. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Stratégie devaccination contre la COVID-19 : report de la 2e dose en contexte de pénurie. 2020. Version du 31 décembre 2020. Repéré sur :<https://www.inspq.qc.ca/publications/3098-strategie-vaccination-2e- dose-covid>
- [85]. Vishwajit Deshmukh, Rohini Motwani, Ashutosh Kumar, Chiman Kumari, Khursheed Raza. Histopathological observations in COVID- 19: a systematic review. Deshmukh V, et al. J Clin Pathol 2020;0:1–8. doi:10.1136/jclinpath-2020-206995
- [86]. WHO. Coronavirus. Available: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> [Accessed 5 Jun 2020].
- [87]. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:428–30.
- [88]. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020;395:565–74.
- [89]. The Human Protein Atlas. Tissue expression of ACE2 - Summary. Available: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue> [Accessed 21 Jun 2020].
- [90]. Warner FJ, Guy JL, Lambert DW, et al. Angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) and its possible roles in hypertension, diabetes and cardiac function. Int J Pept Res

- Ther 2003;10:377–85.
- [91]. 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.
- [92]. Tian S, Xiong Y, Liu H, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol* 2020;33:1007–14.
- [93]. W.O. Vasquez-Bonilla et al. A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.07.023> 0046-8177.
- [94]. M. Tabary, et al. Pathologic features of COVID-19: A concise review. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153097>
- [95]. S.E. Fox, A. Akmatbekov, J.L. Harbert, G. Li, J.Q. Brown, R.S. VanderHeide, Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans, *MedRxiv*, 2020
- [96]. B. Hanley, S.B. Lucas, E. Youd, B. Swift, M. Osborn, Autopsy in suspected COVID-19 cases, *J. Clin. Pathol.* 73 (2020) 239–242.
- [97]. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, et al. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol* 2020;153:725–33.
- [98]. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res* 2020;220:1–13.
- [99]. 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.

- [100]. Nunes Duarte-Neto A, de Almeida Monteiro RA, da Silva LFF, Malheiros DMAC, de Oliveira EP, Theodoro Filho J, et al. Pulmonary and systemic involvement of COVID-19 assessed by ultrasound-guided minimally invasive autopsy [published online ahead of print, 2020 May 22] *Histopathology* 2020. <https://doi.org/10.1111/his.14160>.
- [101]. Yao X-H, He Z-C, Li T-Y, et al. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell Res* 2020;30:541–3.
- [102]. 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. *Ann Intern Med* 2020;172:629e32.
- [103]. Alsaad KO, Hajeer AH, Al Balwi M, et al. Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection clinicopathological and ultrastructural study. *Histopathology* 2018;72:516–24.
- [104]. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, et al. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol* 2020;153:725–33.
- [105]. Prilutskiy A, Kritselis M, Shevtsov A, Yambayev I, Vadlamudi C, Zhao Q, et al. SARS-CoV-2 Infection Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: an autopsy series with clinical and laboratory correlation. *medRxiv* 2020. 2020.05.07.20094888.
- [106]. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res* 2020;220:1–13.
- [107]. B. Diao, Z. Feng, C. Wang, H. Wang, L. Liu, C. Wang, R. Wang, Y. Liu, Y. Liu, G. Wang, Human Kidney Is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection, *medRxiv*, 2020.

- [108]. Y. Peleg, S. Kudose, V. D'Agati, E. Siddall, S. Ahmad, S.Kisselev, A. Gharavi, P. Canetta, Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID19 infection, *Kidney*
- [109]. H. Su, M. Yang, C. Wan, L.-X. Yi, F. Tang, H.-Y. Zhu, F. Yi, H.-C. Yang, A.B. Fogo, X. Nie, Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China, *Kidney Int.* (2020).
- [110]. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020;98:219–27.
- [111]. Yao X-H, He Z-C, Li T-Y, et al. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell Res* 2020;30:541–3.
- [112]. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv* 2020.
- [113]. Li Y, Xiao S-Y. Hepatic involvement in COVID-19 patients: pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol* 2020. doi:10.1002/jmv.25973. [Epub ahead of print: 05 May 2020].
- [114]. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020;49:411–7.
- [115]. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631–7.
- [116]. A. Sonzogni, G. Previtali, M. Seghezzi, M.G. Alessio, A. Gianatti, L. Licini, P. Zerbi, L. Carsana, R. Rossi, E. Lauri, Liver and COVID 19 Infection: A Very Preliminary Lesson Learnt from Histological Post-Mortem Findings in 48 Patients, (2020)
- [117]. State Council. The state council of the people's republic of China. Available: <http://english.www.gov.cn/> [Accessed 26 Jul 2020].

- [118]. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020;158:1831–3.
- [119]. F. Xiao, M. Tang, X. Zheng, Y. Liu, X. Li, H. Shan, Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2, *Gastroenterology* 158 (2020)1831–1833 e1833.
- [120]. C. Wang, H. Wu, X. Ding, H. Ji, P. Jiao, H. Song, S. Li, H. Du, Does infection of 2019. Novel coronavirus cause acute and/or chronic sialadenitis? *Med. Hypotheses* (2020) 109789.
- [121]. Gupta R, Meena K, Patnaik I, Kumar A. Pancreas. ACE2 expression in the pancreas and association with COVID-19. *Infection* 2020, <http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0000000000001698>.
- [122]. De-Madaria E, Capurso G. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:1—2, <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-020-00389-y>. [
- [123]. Mukherjee R, Smith A, Sutton R. Covid-19-related pancreatic injury. *Br J Surg* 2020;107:e190, <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.11645>.
- [124]. Fung G, Luo H, Qiu Y, et al. Myocarditis. *Circ Res* 2016;118:496–514.
- [125]. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J HeartFail* 2020;22:911–5.
- [126]. 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.
- [127]. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from new Orleans. *medRxiv* 2020.
- [128]. Gianotti R, Zerbi P, Dodiuk-Gad RP. Clinical and histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern part of Italy. *J Dermatol Sci* 2020;98:141–3.
- [129]. Yaqian M, Lin W, Wen J, et al. Clinical and pathological characteristics of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): a systematic review. *medRxiv* 2020.

- [130]. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127. [Epub ahead of print: 10 Apr 2020].
- [131]. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol* 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2065. [Epub ahead of print: 29 May 2020]
- [132]. Mahammedi A, Saba L, Vagal A, et al. Imaging in neurological disease of hospitalized COVID-19 patients: an Italian multicenter retrospective observational study. *Radiology* 2020;201933:201933.
- [133]. Agrawal AS, Garron T, Tao X, et al. Generation of a transgenic mouse model of middle East respiratory syndrome coronavirus infection and disease. *J Virol* 2015;89:3659–70.
- [134]. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
- [135]. R.R. Reichard, K.B. Kashani, N.A. Boire, E. Constantopoulos, Y. Guo, C.F. Lucchinetti, Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology, *Acta Neuropathol.* (2020) 1–6.
- [136]. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020;94:55–8.
- [137]. Zhou L, Zhang M, Wang J, et al. Sars-Cov-2: underestimated damage to nervous system. *Travel Med Infect Dis* 2020;101642:101642.
- [138]. Xu J, Qi L, Chi X, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod* 2006;74:410–6.
- [139]. Li M-Y, Li L, Zhang Y, et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 2020;9:45.

- [140]. Wang Z, Xu X. scRNA-Seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells. *Cells* 2020;9. doi:10.3390/cells9040920. [Epub ahead of print: 09 Apr 2020].
- [141]. Shen Q, Xiao X, Aierken A, et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med*;130.
- [142]. Song C, Wang Y, Li W, et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients†. *Biol Reprod* 2020;103:4– 6.
- [143]. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020;26:681–7.
- [144]. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:e212–3.
- [145]. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci* 2020;98:75–81.
- [146]. Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: a case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep* 2020.10.1016/j.jdc.2020.04.011. [Epub ahead of print: 18 Apr 2020].
- [147]. Z. Feng, B. Diao, R. Wang, G. Wang, C. Wang, Y. Tan, L. Liu, C. Wang, Y. Liu, Y. Liu, The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Spleens and Lymph Nodes, medRxiv, 2020.
- [148]. Y. Ding, H. Wang, H. Shen, Z. Li, J. Geng, H. Han, J. Cai, X. Li, W. Kang, D. Weng, The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China, *J. Pathol.* 200 (2003) 282–289.
- [149]. J. Li, J.-G. Fan, Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease, *J. Clin. Transl. Hepatol.* 8 (2020) 13.
- [150]. D. Zhang, R. Guo, L. Lei, H. Liu, Y. Wang, Y. Wang, T. Dai, T. Zhang, Y. Lai, J.

- Wang, COVID-19 Infection Induces Readily Detectable Morphological and Inflammation Related Phenotypic Changes in Peripheral Blood Monocytes, the Severity of Which Correlate With Patient Outcome, medRxiv, 2020.
- [151]. T. Menter, J. Haslbauer, R. Nienhold, S. Savic, H. Hopfer, N. Deigendes, S. Frank, D. Turek, N. Willi, H. Pargger, Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction, *Histopathology* (2020).
- [152]. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, ZerbiP, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Diseases*. Published online June 8, 2020.
- [153]. Hosier H, Farhadian S, Morotti R, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell K, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest* 2020.
- [154]. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol* 2020;154:23e32.
- [155]. Lauermann P, Storch M, Weig M, Tampe B, Winkler M, Hoerauf H, et al. There is no intraocular affection on a SARS-CoV2 - Infected ocular surface. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020;20:100884.
- [156]. Díaz Rodríguez M, Jimenez Romera A, Villarroel M. Oral manifestations associated to Covid-19. *Oral Dis* 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/odi.13555>.
- [157]. Paliwal VK, Garg RK, Gupta A, Tejan N. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. *Neurol Sci* 2020;41:3039— 56.
- [158]. Vasquez-Bonilla WO, Orozco R, Argueta V, Sierra M, Zambrano LI, Munoz-Lara ~ F, et al. A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019. *Hum Pathol* 2020;105:74—83.

- [159]. Giani M, Seminati D, Lucchini A, Foti G, Pagni F. Exuberant plasmocytosis in bronchoalveolar lavage specimen of the first patient requiring extracorporeal membrane oxygenation for SARS-CoV-2 in Europe. *J Thorac Oncol* 2020;15:e65—6.
- [160]. Pambuccian SE. The COVID-19 pandemic: implications for the cytology laboratory. *J Am Soc Cytopathol* 2020;9:202—11.
- [161]. Hofman P. Challenges and issues surrounding the use for translational research of human samples obtained during the COVID-19 pandemic from lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Research* 2020;9:1543—53.
- [162]. Skok K, Stelzl E, Trauner M, Kessler HH, Lax SF. Postmortem viral dynamics and tropism in COVID-19 patients in correlation with organ damage. *Virchows Arch* 2020;1—11, <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-020-02903-8>.
- [163]. Best Rocha A, Stroberg E, Barton LM, Duval EJ, Mukhopadhyay S, Yarid N, et al. Detection of SARS-CoV-2 in formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections using commercially available reagents. *Lab Invest* 2020;9:1—5.
- [164]. 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. *Ann Intern Med* 2020;172:629—32
- [165]. 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—8.
- [166]. Schaefer IM, Padera RF, Solomon IH, Kanjilal S, Hammer MM, Hornick JL, et al. In situ detection of SARS-CoV-2 in lungs and airways of patients with COVID-19. *Mod Pathol* 2020;33:2104—14.
- [167]. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riano M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol* 2020;183:729—37

- [168]. Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell KH, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest* 2020;130:4947—53.
- [169]. Liu J, Babka AM, Kearney BJ, Radoshitzky SR, Kuhn JH, Zeng X. Molecular detection of SARS-CoV-2 in formalin-fixed, paraffinembedded specimens. *JCI Insight* 2020;5:e139042.
- [170]. P. Hofman, M.-C. Copin, A. Tauziède-Espariat et al. Histopathological features due to the SARS-CoV-2. *Annales de pathologie* 41 (2021) 9—22 .[.https://doi.org/10.1016/j.annpat.2020.12.009](https://doi.org/10.1016/j.annpat.2020.12.009) 02.