



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

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

Les lésions histologiques pulmonaires associées à l'infection par le Sars-CoV-2

Paul Hofman^{a,b,c,*}, Marie-Christine Copin^{d,e}

a Laboratoire de pathologie clinique et expérimentale, centre hospitalo-universitaire de Nice, université Côte d'Azur, 30 voie Romaine, 06002 Nice cedex 01, France

b Biobanque hospitalière (BB-0033-00025), hôpital Pasteur, Nice, France

c FHU OncoAge, hôpital Pasteur, université Nice Côte d'Azur, 30 voie Romaine, 06602 Nice, France

d Université d'Angers, Inserm, CRCINA, Angers, France

e Département de pathologie, centre hospitalo-universitaire, 4 rue Larrey, 49933 Angers, France

*Auteur correspondant

Adresse e-mail : hofman.p@chu-nice.fr (P. Hofman).

RÉSUMÉ

Les lésions histologiques de l'infection liée au Sars-CoV-2 prédominent sur l'arbre respiratoire. L'analyse de ces lésions a bénéficié d'études autopsiques et leur description a permis d'améliorer la connaissance des mécanismes physiopathologiques de cette maladie infectieuse émergente. Les examens cytologiques réalisés à partir des liquides de lavage broncho-alvéolaire ne participent pas ou peu au diagnostic positif, mais permettent d'éliminer certains diagnostics différentiels. Bien que non spécifiques, les lésions tissulaires pulmonaires observées peuvent être liées à une infection par le Sars-CoV-2 par la réalisation d'examen complémentaires. En effet, le virus peut être détecté par immunohistochimie, hybridation *in situ*, biologie moléculaire et/ou microscopie électronique à partir de tissus pulmonaires fixés. Plusieurs inconnues persistent sur le rôle direct joué par le Sars-CoV-2 dans différentes lésions observées, celles-ci pouvant être dues aussi à une défaillance cardio-vasculaire et aux conséquences des traitements, notamment la réanimation. Ainsi, il est important de multiplier chez ces patients les analyses tissulaires, en particulier grâce aux autopsies, afin de mieux comprendre les conséquences de l'infection, notamment selon les facteurs épidémiologiques et les comorbidités associés. Les connaissances acquises peuvent participer à l'élaboration des stratégies thérapeutiques. Cette revue décrit les principales lésions pulmonaires associées à l'infection par le Sars-CoV-2.

ABSTRACT

Histological pulmonary features due to the Sars-CoV-2

The histological lesions associated with an infection with the Sars-CoV-2 are mainly observed at the respiratory tract level, but not exclusively. Analyses of these lesions strongly benefited from autopsic studies allowing us to improve the knowledge of the pathophysiology mechanisms of this emerging infectious disease. Cytological analyses, notably those obtained from broncho-alveolar lavages, poorly contribute to the Covid-19 diagnosis,

but can be useful for eliminate a couple of differential diagnoses. Although non specific, the lesions observed in the pulmonary parenchyma can be directly associated with the presence of the Sars-CoV-2 thanks to ancillary tools allowing its detection. Indeed, the presence of the virus can be detected using immunohistochemistry, *in situ* hybridization, molecular biology and/or electron microscopy approaches. Several uncertainties still exist concerning the direct role due to the Sars-CoV-2 in the observed lesions which can be due too to a cardiovascular failure and/or to the treatment(s) received in intensive care units. Thus, it is critical to keep going to increase our efforts for the tissue analyses, notably thanks to the autopsies of Covid-19 patients, in order to better understand the consequences of this infectious disease, and, particularly according the epidemiological factors and the different associated morbidities. An increased knowledge will participate to the further therapeutic strategies against the Covid-19. This review addresses the main histological lesions of the lung parenchyma currently described in patients infected by the Sars-CoV-2.

MOTS CLÉS

- autopsie
- Covid-19
- étude ancillaire
- pathologie
- poumon

KEYWORDS

- ancillary tool
- autopsy
- Covid-19
- lung
- pathology

© 2020 – Elsevier Masson SAS
Tous droits réservés.



► Introduction

Les pathologistes ont brutalement été confrontés à la gestion d'échantillons tissulaires et cellulaires issus de patients atteints de la Covid-19. Hormis l'obligation de renforcer immédiatement les mesures sanitaires au sein des laboratoires, ils ont dû découvrir des lésions macroscopiques et microscopiques liées à une nouvelle maladie infectieuse et adapter leur pratique. En parallèle, différentes approches permettant l'identification du Sars-CoV-2 au sein des tissus ont pu être évaluées et appliquées.

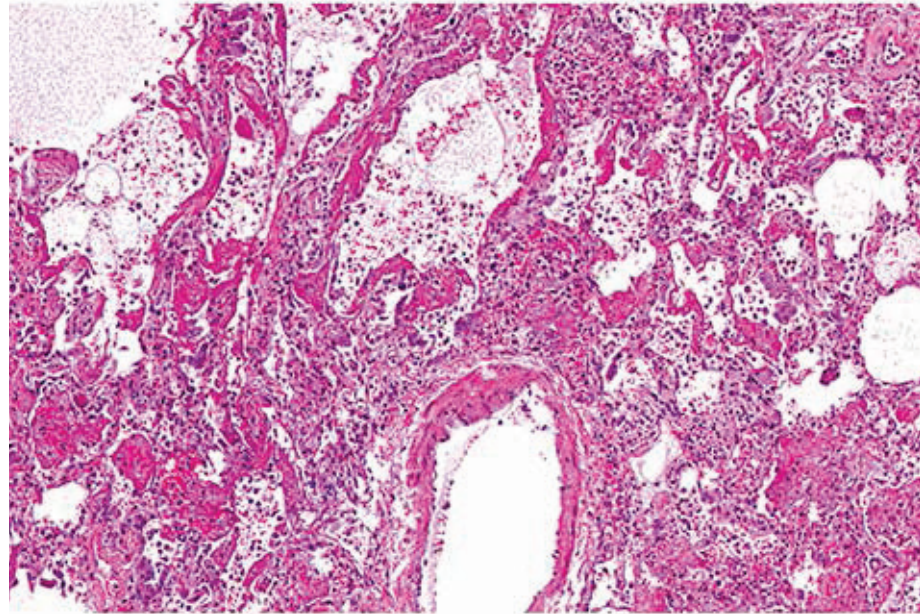
Le rôle du pathologiste pendant la pandémie au Sars-CoV-2 a été majeur, soulignant aussi la nécessité de travailler en équipe multidisciplinaire, intégrant les cliniciens, les radiologues et les virologues dans le but de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie et des signes cliniques associés. Ces nouvelles connaissances ont conduit à une optimisation des traitements. Les incertitudes actuelles concernant cette maladie émergente et son évolution imposent aux pathologistes un investissement permanent afin d'analyser avec une très grande attention les lésions observées, de comparer leur expérience, et de réaliser des autopsies de patients décédés de la Covid-19.

Cette revue aborde les principales données connues des lésions respiratoires liées ou associées à une infection par le Sars-CoV-2 ainsi que les différentes méthodes permettant d'identifier ce virus dans les tissus.

► Lésions de l'arbre respiratoire associées à une infection par le Sars-CoV-2

Ces lésions ont été très rapidement rapportées essentiellement grâce à la réalisation d'autopsie [1-9]. Ainsi, plusieurs séries autopsiques ont été rapportées à ce jour, permettant de décrire essentiellement différentes lésions au niveau du parenchyme pulmonaire [1-9]. Les images histologiques sont variables devant faire distinguer celles induites par :

Figure 1. Lésions mixtes de dommage alvéolaire aigu (avec présence de membranes hyalines) et de pneumonie aiguë fibrineuse (avec présence de boules de fibrine endo-alvéolaire).



Coloration hématoxyline éosine safran, x 100.

© P. Hofman

- le virus ;
- la réponse inflammatoire et immunitaire induite par le virus ;
- la défaillance fonctionnelle des autres organes, en particulier le cœur ;
- les manœuvres de réanimation (respiration artificielle) ;
- les traitements médicamenteux ;
- une surinfection bactérienne.

Les images initialement décrites pour une grande majorité de patients correspondent à des lésions de dommage alvéolaire diffus (DAD) et à des lésions vasculaires [9,10]. Il existe ainsi souvent des exsudats cellulaires fibro-myxoïdes, une desquamation des pneumocytes, des membranes hyalines, et des images habituellement notées dans les phases précoces du syndrome aiguë de détresse respiratoire (**figure 1**) [11-13]. En fait, les lésions de DAD ainsi observées sont identiques à celles décrites dans d'autres circonstances ou pathologies induisant de telles lésions [14]. D'autres images peuvent être associées, notamment un important œdème interstitiel, une infiltration interstitielle lymphocytaire, la présence de cellules syncytiales multinucléées avec des images cytopathiques évocatrices d'une infection virale. On peut aussi observer des images de pneumonie aiguë organisée et fibrineuse, et des foyers étendus d'infarctus pulmonaire,

notamment dans les formes très sévères de la maladie (**figure 2**) [15].

Les lésions vasculaires sont classiquement décrites chez les patients infectés par le Sars-CoV-2 [16-18]. L'atteinte concerne des structures vasculaires de taille variée, les capillaires et les artérioles, mais aussi

les veinules, les veines et plus rarement les grosses artères (**figure 3**). Les images correspondent à des thrombi récents mais aussi à une inflammatoire pariétale, avec une capillarite ou une « endothélite ». Ces lésions seraient la conséquence :

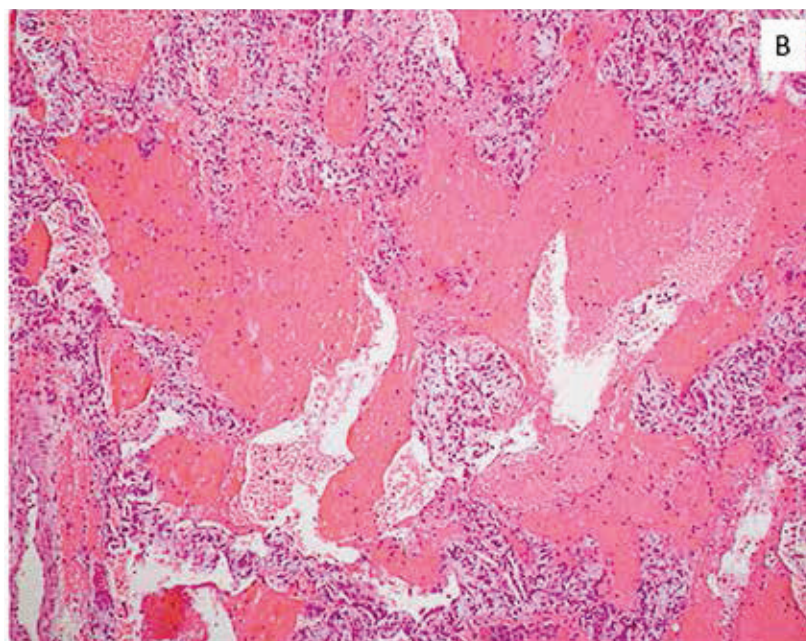
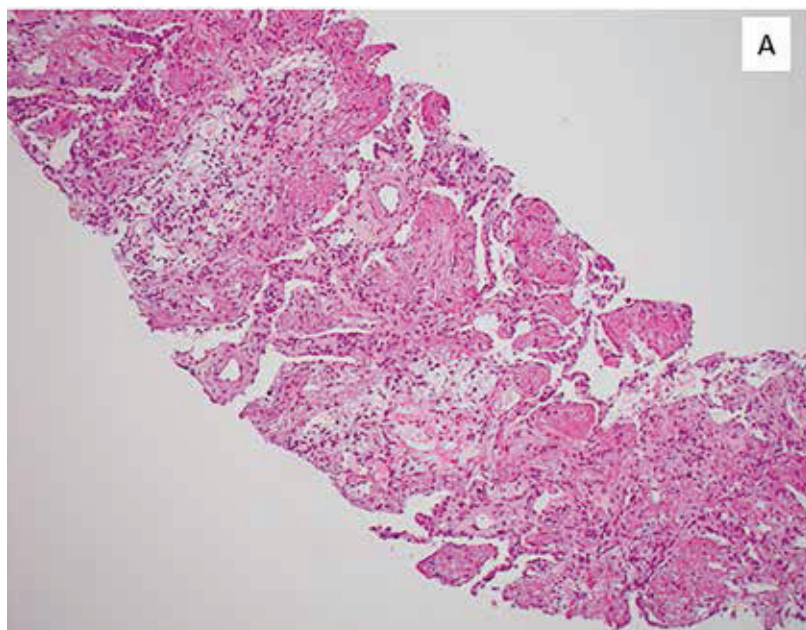
- ▶ d'une atteinte directe des cellules endo-théliales par le virus ;
 - ▶ de l'« orage » cytokinique induit par une réponse immunitaire innée inadaptée ;
- et/ou

- ▶ à la formation brutale d'agrégats de polynucléaires neutrophiles intravasculaires ou « NETs » (« *neutrophilic extracellular traps* ») [19].

Ces images vasculaires peuvent s'associer à une infiltration de cellules inflammatoires de composition variable, essentiellement des lymphocytes, mais sans nécrose fibrinoïde pariétale. Les analyses autopsiques permettent aussi de mieux comprendre l'immunopathologie associée à l'infection par le Sars-CoV-2, en donnant la possibilité de réaliser des analyses transcriptomiques [20]. Ainsi, une étude récente a montré des profils transcriptomiques différents selon la présentation clinique, la sévérité des symptômes respiratoires et des lésions histologiques observées au niveau pulmonaire de ces patients [20].

Les échantillons cytologiques, en particulier les liquides de lavage broncho-alvéolaire (LBA) recueillis chez des patients infectés par le Sars-CoV-2 peuvent montrer des lésions évocatrices d'une infection virale, bien que non spécifiques. Une première étude montrait qu'il existait de nombreux plasmocytes associés à des lymphocytes T essentiellement et à quelques lymphocytes B [21]. Parfois une augmentation du nombre des macrophages, des pneumocytes, et plus rarement des cellules en métaplasie malpighienne ou bien des cellules multinucléées étaient notées dans les LBA ou bien dans les crachats. Une étiologie virale pouvait être suspectée sur certaines anomalies morphologiques cytoplasmiques et/ou nucléaires. Certaines cellules présentaient des noyaux volumineux avec des inclusions de taille variée, un cytoplasme vacuolisé avec des vacuoles claires et périnucléaires [22]. Bien que la prévalence des épanchements pleuraux soit très variable en fonction des études, allant de 9 % à 59 %, les images observées sur les cyto-blocs sont en fait peu spécifiques montrant des cellules mésothéliales associées à une population modérée et polymorphe de cellules inflammatoires. Ainsi, la valeur diagnostique des examens cytologiques

Figure 2. Pneumonie aiguë fibrineuse observée sur une biopsie thoracique (A) ou sur une pièce pulmonaire réséquée lors d'une autopsie (B).



A et B, coloration par l'hématoxyline éosine safran, x 100.

© P. Hofman



Dossier scientifique

Anatomie et cytologie pathologiques

d'origine thoracique semble limitée au cours de l'infection liée au Sars-CoV-2. Ces examens permettent toutefois 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, l'indication de réaliser ces examens doit se discuter selon la présentation clinique des patients, en concertation avec le pneumologue et le réanimateur.

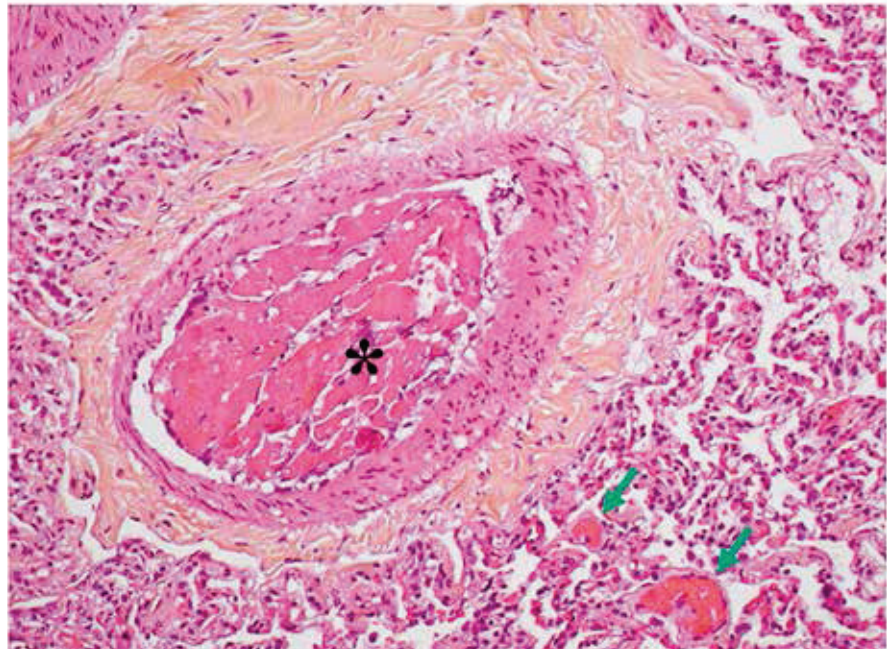
► Mise en évidence du Sars-CoV-2 au sein du parenchyme pulmonaire

La mise en évidence du Sars-CoV-2 (ARN ou protéines virales) sur du tissu fixé peut se faire grâce à des techniques immunohistochimiques (IHC), d'hybridation *in situ* (HIS), de biologie moléculaire et/ou de microscopie électronique. L'intérêt est de pouvoir, au moins en partie, associer les lésions histologiques observées à l'infection virale, et d'éliminer les autres causes « non spécifiques » (défaillance cardiovasculaire, conséquences des soins de réanimation ou des traitements médicamenteux, autres infections associées).

Immunohistochimie et hybridation *in situ*

Plusieurs anticorps, dont certains sont disponibles dans le commerce, permettent de détecter sur des coupes tissulaires déparaffinées des protéines virales du Sars-CoV-2 [15, 23-25]. 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 [25]. Des 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. Différentes protéines virales peuvent être identifiées dans d'autres types cellulaires, comme les cellules alvéolaires pulmonaires, les cellules glandulaires et, dans des études récentes, au niveau des cellules endothéliales [24,26]. Les techniques d'HIS ont permis de détecter des fragments d'ARN du Sars-CoV-2 dans le cytoplasme des cellules épithéliales ciliées de l'arbre respiratoire [23]. En combinant l'IHC et l'HIS, il est possible d'identifier simultanément les protéines et l'ARN virale [23].

Figure 3. Trombi multiples pulmonaires au niveau d'un vaisseau de moyen calibre (étoile) et de plusieurs capillaires (flèches).



Coloration par l'hématoxyline éosine safran, x 400.

© P. Hofman

Biologie moléculaire

Des approches de RT-PCR ont été mises au point afin de démontrer la présence du Sars-CoV-2 au niveau de plusieurs organes, en particulier au niveau de l'arbre respiratoire [15, 27]. Ces techniques sont possibles à réaliser sur des coupes tissulaires déparaffinées fixées au formol [27]. Le Sars-CoV-2 a été identifié également dans d'autres organes, comme le système nerveux central, le cœur, le foie, le rein, l'intestin, ou la rate [27]. Les techniques de biologie moléculaire doivent être impérativement effectuées en utilisant systématiquement des témoins positifs et des témoins négatifs, compte tenu de la possibilité de faux résultats positifs ou négatifs. Les résultats faux négatifs sont dus à une dégradation de l'ARN viral consécutive à la fixation formolée, à une faible quantité d'ARN viral à amplifier ou bien à une altération de l'ARN viral consécutive à des conditions de stockage inadéquates des blocs de paraffine. Des faux positifs ont été également rapportés, notamment en cas d'utilisation d'une méthodologie de PCR quantitative. On peut souligner que la mise en évidence du Sars-CoV-2 par biologie moléculaire doit toujours être confrontée aux résultats de l'analyse histologique, en particulier à la présence d'une réaction inflammatoire et/ou de lésions nécrotiques, afin de pouvoir faire un lien entre la présence du virus et un effet pathogène.

Microscopie électronique

Des études récentes ont montré des particules virales, le plus souvent intracytoplasmiques, chez des patients atteints de la Covid-19. Les particules virales ont été identifiées dans des cellules épithéliales, mais aussi dans des cellules endothéliales [26, 28]. La première mise en évidence des particules virales du Sars-CoV-2 en microscopie électronique a été faite au niveau de cellules épithéliales respiratoires isolées d'un LBA [28]. Les virions ont une taille régulière de 80 à 120 nm de grand axe et ont une morphologie caractéristique des coronavirus, avec souvent une couronne périphérique munie « d'épines » [28]. Selon la conservation tissulaire et les conséquences de la fixation formolée sur la morphologie virale, le détail de cette couronne périphérique est parfois peu visible. De la même façon, les images expérimentales de cultures cellulaires infectées par ce virus peuvent présenter parfois des images atypiques sans couronne bien identifiable (**figure 4**). Ainsi, la microscopie électronique à transmission ou à balayage ne permet pas d'affirmer que les virions observés sont dus à une infection par le Sars-CoV-2, les images ultra structurales des infections liées aux autres coronavirus (Sars, Mers, etc.) étant similaires. En fait, les techniques d'immunomarquage en microscopie électronique par « immunogold », permettraient d'identifier avec précision le Sars-CoV-2 et d'écartier le diagnostic d'autres infections virales ou de structures, appelées *viral particle like* mimant des virions, comme les corps multi vésiculaires et les inclusions tubulo réticulaires intra-endothéliales [29].

Conclusion

Les lésions histologiques pulmonaires associées à l'infection par le Sars-CoV-2 ont fait l'objet d'études très récentes et elles sont progressivement rapportées de mois en mois, essentiellement grâce à des études autopsiques. Ceci permet de souligner le fait que de tout temps la pratique des autopsies a permis aux pathologistes et aux cliniciens de mieux comprendre la physiopathologie d'une maladie émergente,

en particulier infectieuse. Ainsi, pouvoir réaliser régulièrement des autopsies en période d'épidémie ou de pandémie est une nécessité [30-33]. Les lésions observées permettent de cerner les complications associées, les symptômes, et leur étude participe à la mise en place de nouveaux traitements. L'un des exemples à citer au cours de la pandémie liée au Sars-CoV-2 a été l'identification des thrombi-vasculaires ayant conduit très rapidement à l'utilisation des traitements anticoagulants chez certains patients. Les autopsies conduisent à faire une cartographie

complète des lésions, quel que soit l'organe, et à identifier l'agent pathogène dans différents tissus et types cellulaires. Cependant la pratique des autopsies a progressivement baissé, en particulier en France, et l'expertise des nouvelles générations de pathologistes pourrait ainsi faire défaut en cas d'émergence de différentes maladies infectieuses [34]. Il est obligatoire que les salles d'autopsie soient conformes aux normes réglementaires répondant, sur le plan sanitaire, aux recommandations internationales. Ainsi, toute autopsie doit se réaliser dans un environnement de type

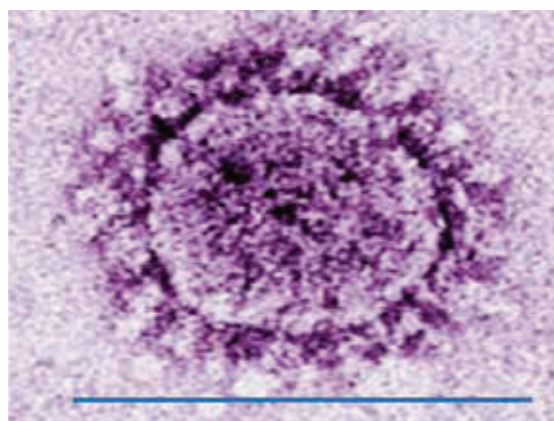
BSL-3 [35,36]. Dans ce contexte, les jeunes pathologistes doivent être formés aux respects des mesures d'hygiène et sécurité associées aux pratiques de ces autopsies.

Les lésions cytologiques associées à l'infection par le Sars-CoV-2 sont le plus souvent peu spécifiques et ne permettent pas, à ce jour, d'orienter vers cette infection virale. Le développement des méthodes complémentaires, en particulier l'utilisation d'anticorps monoclonaux spécifique du Sars-CoV-2, permet d'envisager de compléter le diagnostic sur ces échantillons cytologiques, notamment les LBA.

En conclusion, la pandémie liée au Sars-CoV-2 met à nouveau en lumière la nécessité de continuer à former les pathologistes à la pathologie infectieuse, notamment dans le but de répondre à la demande des cliniciens s'interrogeant parfois sur l'origine de certains symptômes ou de défaillance d'organe [34]. ■■

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

Figure 4. Particule d'un coronavirus en culture.



Microscopie électronique à transmission,
— Échelle : 100 nm

© P. Hofman



Points à retenir

- ▶ Les lésions de dommage alvéolaire diffus sont fréquemment observées lors de l'infection par le Sars-CoV-2 mais elles ne sont pas spécifiques de la maladie
- ▶ Une maladie vasculaire se traduisant par des thrombi sur des vaisseaux de calibre varié est souvent observée au niveau pulmonaire
- ▶ Les examens cytologiques, dont l'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire, sont peu contributifs pour affirmer une infection par le Sars-CoV-2
- ▶ Les examens de biologie moléculaire par RT-PCR permettent d'identifier le Sars-CoV-2 à partir de coupes tissulaires déparaffinées
- ▶ Les anticorps anti-protéines virales permettent de visualiser les protéines du Sars-CoV-2 dans les cellules épithéliales et dans les cellules endothéliales

Références

- [1] Barton LM, Duval EJ, Stroberg E et al. Covid-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol.* 2020;153:725-33.
- [2] Basso C, Calabrese F, Sbaraglia M et al. Feasibility of post-mortem examination in the era of Covid-19 pandemic: the experience of a Northeast Italy University Hospital. *Virchows Arch.* 2020;477:341-7. doi: 10.1007/s00428-020-02861-1.
- [3] Bösmüller H, Traxler S, Bitzer M et al. The evolution of pulmonary pathology in fatal Covid-19 disease: an autopsy study with clinical correlation. *Virchows Arch.* 2020;477:349-57.
- [4] Buja LM, Wolf DA, Zhao B et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (Covid-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol.* 2020;48:107233.
- [5] Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F et al. Pulmonary pathology and Covid-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch.* 2020;477:359-72.
- [6] Carsana L, Sonzogni A, Nasr A et al. M. Pulmonary post-mortem findings in a series of Covid-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:1135-40.
- [7] Copin MC, Parmentier E, Duburcq T et al. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with Covid-19 infection. *Intensive Care Med.* 2020;46:1124-6.
- [8] Hanley B, Naresh KN, Roufousse C et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal Covid-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe* 2020;1:e245-e253.
- [9] Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R et al. Postmortem examination of Covid-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020;77:198-209.
- [10] Heinrich F, Spherhake JP, Heinemann A et al. Germany's first Covid-19 deceased: a 59-year-old man presenting with diffuse alveolar damage due to Sars-CoV-2 infection. *Virchows Arch.* 2020;477:335-9.
- [11] Mohanty SK, Satapathy A, Naidu MM et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (Sars-CoV-2) and coronavirus disease 19 (Covid-19) - anatomic pathology perspective on current knowledge. *Diagn Pathol.* 2020;15:103.
- [12] Pernazza A, Mancini M, Rullo E et al. Early histologic findings of pulmonary Sars-CoV-2 infection detected in a surgical specimen. *Virchows Arch.* 2020;1-6. doi: 10.1007/s00428-020-02829-1.
- [13] Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of Covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420-2.
- [14] Konopka KE, Nguyen T, Jentzen JM et al. Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 Infection is Morphologically Indistinguishable from Other Causes of DAD. *Histopathology* 2020;77:570-8.
- [15] Rimmelink M, De Mendonça R, D'Haene N et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in Covid-19 patients. *Crit Care.* 2020;24:495. doi: 10.1186/s13054-020-03218-5.
- [16] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:120-8.
- [17] Becker RC. Covid-19-associated vasculitis and vasculopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:499-511.
- [18] Lax SF, Skok K, Zechner P, et al Pulmonary Arterial Thrombosis in Covid-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med.* 2020;173:350-61.
- [19] Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A et al. Targeting potential drivers of Covid-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020;217:e20200652.
- [20] Nienhold R, Ciani Y, Koelzer VH et al. Two distinct immunopathological profiles in autopsy lungs of Covid-19. *Nat Commun* 2020;11:5086.
- [21] Giani M, Seminati D, Lucchini A et al. 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-e6.
- [22] Pambuccian SE. The Covid-19 pandemic: implications for the cytology laboratory. *J Am Soc Cytopathol.* 2020;9:202-11.
- [23] Liu J, Babka AM, Kearney BJ et al. Molecular detection of Sars-CoV-2 in formalin-fixed, paraffin-embedded specimens. *JCI Insight.* 2020;5:e139042.
- [24] Skok K, Stelzl E, Trauner M et al. Post-mortem viral dynamics and tropism in Covid-19 patients in correlation with organ damage. *Virchows Arch.* 2020;1-11. doi: 10.1007/s00428-020-02903-8.
- [25] Zhang H, Zhou P, Wei Y 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.
- [26] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in Covid-19. *Lancet.* 2020;395:1417-8.
- [27] Wang W, Xu Y, Gao R et al. Detection of Sars-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323:1843-4.
- [28] 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.
- [29] Goldsmith CS, Miller SE, Martines RB et al. Electron microscopy of Sars-CoV-2: a challenging task. *Lancet.* 2020;395:e99.
- [30] De Cock KM, Zielinski-Gutiérrez E, Lucas SB. Learning from the Dead. *N Engl J Med.* 2019;381:1889-91.
- [31] Hanley B, Lucas SB, Youd E et al. *J Clin Pathol.* Autopsy in suspected Covid-19 cases. 2020;73:239-42.
- [32] Hofman P, Saint-Paul MC, Battaglione V et al. Autopsy findings in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). A report of 395 cases from the south of France. *Pathol Res Pract.* 1999;195:209-17.
- [33] Sapino A, Facchetti F, Bonoldi E et al. The autopsy debate during the Covid-19 emergency: the Italian experience. *Virchows Arch.* 2020;476:821-3.
- [34] Hofman P, Lucas S, Jouvion G et al. Pathology of infectious diseases: what does the future hold? *Virchows Arch.* 2017;470:483-92.
- [35] Gosney JR, Hofman P, Troncione G et al. Cellular pathology in the Covid-19 era: a European perspective on maintaining quality and safety. *J Clin Pathol.* 2020; doi: 10.1136/jclinpath-2020-206789.
- [36] 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.