



**HAL**  
open science

# Évaluation des séquelles respiratoires des patients hospitalisés pour une pneumonie à SARS-CoV-2 au CHU d'Amiens en 2020

Marie Mercier

► **To cite this version:**

Marie Mercier. Évaluation des séquelles respiratoires des patients hospitalisés pour une pneumonie à SARS-CoV-2 au CHU d'Amiens en 2020. Pneumologie et système respiratoire. 2022. dumas-03736477

**HAL Id: dumas-03736477**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03736477>**

Submitted on 26 Oct 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2022

**THESE 2022 - 24**

**POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**SPECIALITE PNEUMOLOGIE**

**Présentée et soutenue publiquement le vendredi 29 avril 2022 à Amiens par**

**Marie MERCIER**

**EVALUATION DES SEQUELLES RESPIRATOIRES**

**DES PATIENTS HOSPITALISES POUR UNE PNEUMONIE A SARS-CoV-2**

**AU CHU D'AMIENS EN 2020**

Président du Jury : Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX

Directrice de thèse : Madame le Professeur Claire ANDREJAK

Membres du Jury :

- Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT
- Monsieur le Docteur Damien BASILLE
- Monsieur le Docteur Youcef DOUADI

## **Remerciements**

**A Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Pneumologie)

Chef du Service de Pneumologie, Pôle "Cœur - Thorax - Vaisseaux"

Responsable du Service de Soins continus respiratoires

Pôle « Anesthésie – Réanimations »

Vous me faites l'honneur d'être le Président de mon Jury.

Je vous remercie de m'avoir soutenue et encadrée dans mes projets professionnels depuis le début de mon internat, je vous en suis très reconnaissante.

Je vous remercie de votre bienveillance, de votre écoute, et de votre confiance.

Je vous remercie pour vos enseignements.

Soyez assuré de mon profond respect.



**Madame le Professeur Claire ANDREJAK**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Pneumologie)

Chevalier dans l'Ordre National du Mérite

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être ma Directrice de thèse et de m'avoir  
proposé ce sujet qui me tient réellement à cœur.

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre soutien et votre aide tout au long de ce  
travail. Ce fut un réel plaisir de partager ce projet avec vous.

Je vous remercie pour vos enseignements, vous avez su me transmettre votre passion pour  
l'infectiologie respiratoire.

Croyez en mon admiration pour votre dévouement et votre investissement auprès des  
patients et dans la lutte contre la COVID 19.

Je vous prie de recevoir toute ma gratitude et ma reconnaissance.



**Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT**  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
Médecine interne

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse  
et d'avoir accepté de juger ce travail.

Je vous prie de recevoir mon sincère respect.



**Monsieur le Docteur Damien BASILLE**

Praticien Hospitalier

Pneumologie

Je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse,  
Je te remercie pour la transmission de tes connaissances et ta passion pour la pneumologie,  
Je te remercie pour tes réponses qui sonnaient comme une évidence à mes multiples avis,  
Je te suis reconnaissante pour ta disponibilité, tes conseils et ta gentillesse.



**Monsieur le Docteur Youcef DOUADI**

Praticien Hospitalier

Pneumologie

Je suis très heureuse que tu fasses partie de mon jury de thèse,  
Je te remercie pour ces semestres à Saint-Quentin et à la Clinique où tu m'as appris dans la  
bienveillance et la bonne humeur la pneumologie interventionnelle,  
Je te remercie pour ton sourire et ton enthousiasme inégalable !



**A mes parents**, je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi,  
Vous avez toujours su être à mes côtés, à mon écoute, me rassurer quand j'en avais besoin.  
Je vous remercie d'avoir cru en moi dans chacun de mes projets.  
Merci pour toutes ces valeurs humaines transmises qui vous sont si chères.  
Vous êtes mon plus grand soutien et ma plus grande force.  
Cette thèse est aussi la vôtre, et j'espère que vous en serez fiers.

**A ma sœur**, avec qui j'ai passé les meilleurs moments de mon enfance, sans ton amour et ta bonne humeur, je ne serai pas la même.

**A mon petit Hugo**, tu grandis si vite... J'aimerais pouvoir passer plus de moments à tes côtés, autrement que grâce au téléphone.

**A Patrick**, tu m'as offert une vie suresnoise et à ce premier semi-marathon que j'ai terminé sur un pied !

**A ma famille, si précieuse par son amour et ses valeurs :**

A mon **Papi**, à ta force. Je te remercie de tout ce que tu as pu m'offrir. Sans toi je n'en serai pas non plus là aujourd'hui.

A ma **Nonna**, à ton amour, ton énergie et ta générosité. Merci de m'avoir transmis ces gènes italiens que j'aime tant. J'espère que je ferai un jour d'aussi bonnes *pasta al pomodoro* à mes petits-enfants !

A ma **Mamie**, et mon **Nonno**, mes modèles partis trop tôt. Vous me manquez, et j'espère que vous aurez été fiers de moi.

A ma **Marraine**, à ta tendresse, et à ton sourire. A ces premières vacances au ski passées ensemble qui ont été fortes en émotions !

A **Bernadette**, pour tes corrections avisées et tes précieux conseils sur la langue française,

A mes **tantes : Zia, Maryse, Vicky**, à tous ces bons moments passés ensemble.

A mon **Zio**, pour ton amour de la médecine et nos valeurs communes du travail.

A **Lisa**, pour ta gentillesse et toutes ces chorégraphies organisées et dirigées par tes soins !

A **Baptiste**, à nos vacances aux Sables-d'Olonne, et à Monthou-sur-Cher,

A **Dorian, Typhaine, Agathe et Ninon**, pour votre présence à Amiens, et tous ces dîners chaleureux passés à vos côtés, aux derniers km du marathon et du semi-marathon ;)

A **Nico et Juju** avec qui j'ai de si bons souvenirs de vacances, Lamoura, les Landes, la Corse, La Bedoule, les États Unis...

A mes autres cousins, cousines adorées, **Flavie, Clara, Raphaël et Alexandre**, je vous souhaite le meilleur dans la réalisation de vos futurs projets.

### **A ma deuxième famille :**

A **Audrey**, ma Suresnoise préférée, à ces années de collège puis de lycée ! Ce serait bien long d'étaler tous nos souvenirs. Je te remercie d'avoir toujours été présente à mes côtés. A tous ces beaux moments passés qu'on continuera encore longtemps à partager. Promis, à partir de maintenant je ne te parle plus de ma thèse !

A **Pauline**, mon petit rayon de soleil, à toutes ces années d'amitié, depuis la natation synchronisée jusqu'à nos années de médecine, que j'aurais tant aimé partager avec toi. Je te donne tout mon courage et mon soutien pour les ECN 2022 ! Tu vas tout déchirer ! Je te remercie tout simplement d'être toi et d'avoir organisé ce week-end de la Toussaint 2021 aux Salles-Lavauguyon ! ;)

### **A mes colocataires de l'amour :**

A **Inès**, à toutes nos soirées amiénoises, et saint-quentinoises, à nos aventures improbables partagées ensemble. Tu me connais « presque » par cœur, tu as toujours su me redonner le sourire quand il le fallait. Sans toi, je n'aurais jamais été aussi motivée pour le semi-marathon et toutes ces séances de Sissy dans le salon ! Merci ma coach sportive préférée !

A **Ambre**, pour ta joie de vivre, ton grain de folie, et ta force surnaturelle à faire 1000 choses en 24h sans être fatiguée ! La vie est injuste, on le sait maintenant ! A ce semi-marathon que nous avons terminé, et ce n'était pas gagné ! A notre vie de château dans le 5<sup>ème</sup> arrondissement avec Mia et parfois Coco, merci de m'avoir laissé le lit pendant six mois ! ☺

A mon **Raphaël**, mon « twister », à ton sourire complice et tes doux morceaux de Bossanova à la guitare. A ton allergie au lait qui n'a qu'à bien se tenir à mes côtés ! (Parole d'allergo)

Merci pour ton soutien tout au long de la préparation de cette thèse ! Merci aussi pour le bonheur et la confiance que tu m'apportes depuis que l'on s'est rencontré :)

J'espère que tu me feras un jour découvrir les beaux paysages du Brésil !

A **Océane**, avec qui j'ai fait mes premiers pas à Amiens, à nos séances cinépass, nos virées shopping chez Bouchara, Stockomani, etc... Tu es mon modèle en termes de bricolage, merci pour l'installation des rideaux du salon et tout ce que tu as fait pour moi quand j'en ai eu besoin ! Ton amitié m'est précieuse.

A **Alma, Hildegarde et Sophie**, mes parisiennes préférées, à toutes ces années sur les bancs de P7 et toutes ces heures à la BU mais aussi à nos belles vacances.

A Alma, pour ta gentillesse, ta générosité, et notre passion commune pour l'Italie.

A Hildegarde, ma psychiatre préférée, tu es mon modèle de sérénité.

A Sophie, avec qui j'ai bravé la D4 sans oublier quelques restaurants du 10ème!

A **Caroline**, pour tous ces bons moments du lycée passés à tes côtés et à ta fidèle amitié.

A Zaineb, Alexis, Damien, Lou, Caroline, Charlotte, et tous ceux qui ont rendu ma vie picarde plus belle !

**A tout ceux qui ont participé à ma vocation médicale, je vous en suis reconnaissante :**

A mes **professeurs, chefs de cliniques et internes** de la faculté de Paris 7, université où j'ai passé de belles et longues années d'études et d'externat.

A mes premiers chefs de clinique, qui m'ont accueillie au cours de mon premier semestre dans leur service, **Mélanie et Ugo**. Vous avez été les meilleurs chefs que j'aurais pu avoir pour débiter cet internat. Vous avez été mes guides et je vous remercie de votre formation.

Merci d'avoir toujours eu une oreille attentive et attentionnée envers moi.

Mélanie, à notre rencontre improbable à l'hôpital Bichat et à notre amour commun des PID, de l'asthme, et des chats !

A **Youcef et Charles**, à votre énergie inépuisable, votre sourire, votre bonne humeur, merci pour tout ce que vous m'avez appris en pneumologie, à toutes ces fibros et EBUS en musique, à tous ces moments uniques que vous nous avez fait partager.

A **Lola**, à toutes ces épreuves que nous avons finies par surmonter, à ce confinement hors du commun, et à ce sapin qu'il fallait à tout prix enlever !

À **Florence**, à toutes nos discussions dans le bureau de l'U1, à **Alice**, pour ton aide précieuse lors des transferts en USC.

A **Hortense**, merci pour toutes les consultations post COVID que tu as pu faire ! Cette thèse est aussi le fruit de ton travail !

A mes autres chefs du CHU, à **Pierre Alexandre**, pour tes cours de physiologie respiratoire, à **Isabelle et Bénédicte** pour votre encadrement aux soins continus, à **Claire et Géraldine** pour vos enseignements en oncologie thoracique.

Au **Dr Popin**, je vous remercie pour ce stage passé à vos côtés, chargé d'apprentissage sur l'asthme, les maladies allergiques et les venins d'hyménoptères. Vous avez conforté mon attrait pour ces domaines de la pneumologie.

Au **Dr Benabes**, pour m'avoir fait connaître et aimer les différentes facettes de l'allergologie, de l'ORL à la dermatologie, en passant par l'allergologie moléculaire et les allergies croisées.

Au **Dr Perquin**, pour avoir accepté de m'encadrer au cours de la FST de maladie allergique.

A **Stéphanie, Olivier, Nicolas, Serge et David**, pour ce super semestre passé à vos côtés,

A tous les médecins du service de pneumologie de Saint Quentin, pour ce semestre d'été rempli de bonne humeur et contrepèteries,

A **Garance**, ce semestre parisien n'aurait pas été le même sans toi ! Tu es une chef en or !

Au **Dr Wanin**, vous m'avez beaucoup appris sur l'asthme sévère pédiatrique durant cet inter-CHU et je vous en remercie ! Je suis honorée de partager ce projet sur les kératoconjunctivites vernaes avec vous.

A mes cointernes, avec qui j'ai passé pleins de bons moments depuis le début de cet internat :

A **Louis** mon acolyte de la SPAR, à ta bonne humeur, nos mésaventures sur le bip, ce DU parisien, et ce porte-bagage innocent !

A **Julia**, mon soutien pendant ce premier semestre, merci pour ton aide et tes conseils !

A **Solène**, ma réanimatrice préférée, à ce semestre en soins continus !

A **Chloé, et Marion**, vous avez su me guider lors de mes premiers pas en pneumologie.

A **Pauline** pour ta gentillesse et ton sens du compagnonnage, à tous ces jeux de société que tu nous as fait découvrir avec plaisir !

A **Nour, et Marc-Antoine**, pour votre bienveillance,

A **Kelly** notre bretonne préférée, **Nicolas** pour ton humour noir et ton optimisme, **Vincent** pour tes jolies photos qui nous font voyager, **Céline, Chloé, Lucas, et Aurore** pour votre bonne humeur et votre soutien pendant les gardes ! A **Corentin**, merci pour ces soirées organisées avec tant de bonne volonté !

A mes cointernes parisiens, **Solène**, à notre passion commune pour l'asthme et à tous ces PPT présentés en staff, à **Pierre**, on aura fini par terminer notre thèse à temps finalement, à **Mathieu**, notre socle préféré, à **Inès** et nos potins de P7, à **Victoria** et sa nosophobie, à **Camille** pour sa spontanéité. Je vous remercie de m'avoir soutenue et d'avoir supportée mes sautes d'humeur dans cette dernière ligne droite ! Je suis heureuse d'avoir fait votre connaissance, et j'espère qu'on aura l'occasion de travailler de nouveau ensemble !

A ceux que je ne connais encore que très peu : Raphaëlle, Romain, Camille, Cyriaque, et Margaux.

A tout ceux avec qui j'ai pu travailler :

A **Nouara**, pour ton écoute, ta bienveillance, ton sourire, et ta générosité sans oublier les petits cafés en sortie de garde,

A **Christelle**, pour ton organisation et ta gentillesse lors de ce semestre en HDJ !

A toute **l'équipe de l'unité 2**, Hélène, Cynthia, Chafika, Morgane, **de l'unité 1, des soins continus**, Catai, Béa, Cyril, Nicolas pour votre courage. Merci de votre confiance et de votre soutien pendant les gardes.

Aux **infirmières de consultation**, merci pour toutes les EFR post COVID,

A **Stéphanie Devaux**, pour l'organisation exemplaire de l'étude SEQCOV,

A **Aurélie Cachot**, la meilleure assistante sociale du CHU,

Aux **infirmières de la clinique**, Martine, Stacy, Aline, pour votre énergie et votre bonne humeur !

A **Mia**, mon chaton.



## TABLE DES MATIERES

<b>Résumé .....</b>	<b>20</b>
<b>I. Introduction .....</b>	<b>24</b>
<b>A. Épidémiologie de la pandémie .....</b>	<b>24</b>
1. Les derniers chiffres .....	24
2. Le contexte épidémique de notre étude.....	25
<b>B. Présentation de la COVID-19 .....</b>	<b>25</b>
1. Le virus SARS-CoV-2.....	25
2. Mode de transmission et présentation clinique .....	27
3. Bilan diagnostique .....	28
4. Degré de sévérité et supports ventilatoires .....	29
5. Traitements médicamenteux et essais thérapeutiques .....	30
6. Les différents moyens de prévention dont la vaccination.....	31
<b>C. Après la phase aiguë de COVID-19 .....</b>	<b>32</b>
1. Le syndrome post COVID-19 ou les symptômes persistants.....	32
2. Comparatif avec les autres coronavirus, le SRAS et le MERS-CoV .....	33
3. Existe-t-il des séquelles respiratoires de l'infection à SARS-CoV-2 ? .....	35
<b>II. Matériels et méthodes .....</b>	<b>37</b>
<b>A. Objectifs de l'étude .....</b>	<b>37</b>
1. Objectif principal et objectifs secondaires .....	37
2. Critères de jugement principal et secondaires .....	37
<b>B. Population de l'étude .....</b>	<b>38</b>
1. Population éligible .....	38
2. Critères d'inclusion.....	38
3. Critères de non-inclusion .....	39
4. Critères d'exclusion .....	39
<b>C. Déroulement de l'étude .....</b>	<b>39</b>
1. La consultation de pneumologie .....	40
2. Les Épreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR).....	40
3. Le Test de Marche de 6 minutes (TM6).....	41
4. Le scanner thoracique .....	42
5. Les autres examens .....	43
<b>D. Analyses statistiques .....</b>	<b>43</b>
<b>E. Variables recueillies .....</b>	<b>44</b>

F. Approche éthique.....	45
<b>III. Résultats.....</b>	<b>46</b>
A. Description de la population .....	46
1. Diagramme de flux.....	46
2. Caractéristiques démographiques .....	48
3. Caractéristiques cliniques lors de l'hospitalisation.....	49
B. Étude du critère de jugement principal : étude de la DLCO à distance de l'hospitalisation pour une infection à SARS-CoV-2 .....	51
1. Étude de la DLCO à 3 mois en analyse bivariée.....	51
2. Analyse multivariée de l'altération de la DLCO à 3 mois. ....	53
3. Données de spirométrie et profils caractéristiques de la persistance d'une altération de la DLCO à 6 et 12 mois de l'hospitalisation .....	54
C. Critères de jugement secondaires à 3, 6 et 12 mois de l'hospitalisation pour une infection à SARS-CoV-2 .....	57
1. Symptômes persistants et capacité d'exercice à 3 mois .....	57
2. Description des scanners initiaux puis à 3, 6 et 12 mois .....	58
3. Etude de facteurs prédictifs de la persistance de lésions scannographiques à 3 et 6 mois en analyse bivariée et multivariée.....	61
4. Évaluation des lésions scannographiques à 12 mois .....	66
<b>IV. Discussion .....</b>	<b>68</b>
A. Notre étude et les données de la littérature .....	68
1. Altération des fonctions respiratoires .....	68
2. Symptômes et capacités d'exercice.....	71
3. Lésions scannographiques.....	73
4. Hypothèses physiopathologiques .....	77
B. Forces de notre étude .....	80
C. Limites de notre étude.....	80
<b>V. Conclusion .....</b>	<b>82</b>
<b>VI. Annexes.....</b>	<b>84</b>
A. Annexe 1.....	84
<b>Abréviations .....</b>	<b>86</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>90</b>

## Résumé

### **EVALUATION DES SEQUELLES RESPIRATOIRES DES PATIENTS HOSPITALISES POUR UNE PNEUMONIE A SARS-CoV-2 AU CHU D'AMIENS EN 2020**

#### **Introduction**

Depuis la fin de l'année 2019, le virus SARS-CoV-2 est responsable d'une pandémie mondiale. Ce virus, comme d'autres coronavirus (SRAS, MERS-CoV par exemple), est responsable de pneumonies hypoxémiantes. Peu d'études sont disponibles sur les séquelles respiratoires suite à l'infection à SARS-CoV-2.

#### **Matériels et méthodes**

Notre objectif principal était de déterminer la fréquence de l'altération de la DLCO (DLCO inférieure à 70%) à 3 mois d'une infection à SARS-CoV-2.

Nos objectifs secondaires étaient 1) d'en déterminer les facteurs prédictifs, et d'analyser l'évolution de la DLCO à 6 et 12 mois, 2) d'évaluer les symptômes persistants, et la présence ou non d'anomalies au test de marche de 6 minutes, 3) de déterminer le type de lésions scannographiques persistantes après 3, 6 et 12 mois post Covid-19 ainsi que leurs éventuels facteurs prédictifs. Pour répondre à ces objectifs, nous avons réalisé une étude de cohorte prospective monocentrique incluant tous les patients ayant été hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 entre février et novembre 2020 au CHU d'Amiens, et ayant bénéficié d'une évaluation en hôpital de jour (examen clinique, scanner thoracique, EFR-DLCO et test de marche de 6 minutes).

#### **Résultats**

Parmi les 292 patients inclus, 201 patients ont réalisé une mesure de la diffusion du CO à M3, qui était altérée dans 36,3% des cas (n=73). La DLCO moyenne était de 75,1% ( $\pm 18,2$ ) et la médiane de 76% (extrêmes : 22% - 132%) des valeurs théoriques. Les facteurs prédictifs retrouvés étaient dans notre analyse multivariée l'antécédent d'hémopathie (p=0,011), l'insuffisance rénale chronique (p=0,012), et la prise en charge en réanimation (p=0,001). Il existait une corrélation nette entre la DLCO mesurée à 3 mois et celle à 6 mois (p<0,0001). La DLCO était altérée pour 14 (38,9%) de nos 36 patients à 12 mois.

Les lésions scannographiques persistantes étaient principalement le verre dépoli à 3, 6 et 12 mois (respectivement 49,1%, 78,8%, 61,1%). Au moins deux lésions évocatrices de fibrose avaient été mises en évidence pour 14% de nos patients à 3 mois (40/285), 28,2% à 6 mois (24/85) et 33,3% (18/54) à 12 mois. Les facteurs prédictifs d'une atteinte scannographique persistante à long terme étaient essentiellement la présence d'une infection sévère à la phase aiguë.

#### **Conclusion**

Notre étude confirme l'importance d'un suivi pneumologique la première année qui suit l'hospitalisation des patients atteints de SARS-CoV-2. Concernant la possible évolution des lésions initiales en lésions fibrosantes, d'autres études sont nécessaires pour en déterminer des facteurs de risque, leur physiopathologie, et leurs traitements.

**Mots clés :** SARS-CoV-2, COVID-19, complications, troubles respiratoires, test de la fonction respiratoire, tomodensitométrie, fibrose pulmonaire.



## **Abstract**

### **RESPIRATORY SEQUELAE EVALUATION OF SARS-CoV-2 HOSPITALIZED PATIENTS FROM THE UNIVERSITY HOSPITAL OF AMIENS IN 2020**

#### **Introduction**

Since the end of 2019, the SARS-CoV-2 virus has been responsible for a global pandemic. This virus, as SARS-CoV and MERS-CoV, has been associated with a severe pneumonia. Few studies are available on the respiratory sequelae after a SARS-CoV-2 infection.

#### **Material and methods**

Our main objective was to determine the frequency of altered DLCO (defined by DLCO lower than 70%) 3 months after SARS-CoV-2 infection.

Our secondary objectives were 1) to determine predictive factors of altered DLCO and to analyze DLCO evolution at 6 and 12 months, 2) to evaluate persistent symptoms, and abnormalities in the 6-minutes walk test, and 3) to determine the type of radiological lesions on CT scan done 3, 6 and 12 months after SARS-CoV-2 and potential predictive factors. To do that, we conducted a prospective cohort study including all patients hospitalized for a SARS-CoV-2 infection between February and November 2020 in Amiens University hospital and who underwent respiratory evaluation during a day hospitalization (clinical examination, CT scan, spirometry and DLCO, 6 min walking test).

#### **Results**

Among the 292 patients studied, 201 patients underwent a CO diffusion measure 3 months after Covid-19 infection which was abnormal in 36.3% of the cases (n=73). The mean DLCO was 75.1% ( $\pm 18.2$ ) and the median 76% (range: 22% - 132%) of the theoretical values. The predictive factors found in our multivariate analysis were a hematological disease (p=0.011), chronic renal failure (p=0.012), and intensive care management (p=0.001). There was a clear correlation between the DLCO measured at 3 months and that measured at 6 months (p<0.0001). The DLCO was altered for 14 (38.9%) of our 36 patients at 12 months.

Persistent CT lesions were mainly ground glass at 3, 6, and 12 months (49.1%, 78.8%, 61.1%, respectively). At least two lesions suggestive of fibrosis had been found for 14% of our patients at 3 months (40/285), 28.2% at 6 months (24/85), and 33.3% (18/54) at 12 months. The predictive factors of long-term CT involvement were essentially severe infection in the acute phase.

#### **Conclusion**

Our study confirms the importance of pneumological follow-up in the first year following hospitalization of patients with SARS-CoV-2. Regarding the possible evolution of the initial lesions into fibrotic lesions, other studies are necessary to determine risk factors, physiopathology, and treatment.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, complications, respiration disorders, respiratory function tests, tomography, pulmonary fibrosis.



## **I. Introduction**

Les premiers cas d'infection au COVID-19 sont apparus à la fin de l'année 2019 dans la ville de Wuhan, de la province du Hubei, en Chine. Le virus responsable est identifié le 7 janvier 2020. Il est nommé le 11 février 2020, par l'OMS : SARS-CoV-2 « severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 ». Il a touché rapidement toute la planète et l'état de pandémie a été déclaré le 11 mars 2020.

L'origine exacte du SARS-CoV-2 reste toujours inconnue. Il s'agit d'un nouveau virus appartenant à la famille des coronavirus. Cette famille de virus infectant principalement les animaux et l'Homme, est associée le plus souvent à des rhumes et des syndromes grippaux bénins.

Toutefois, deux coronavirus ont entraîné des épidémies graves chez l'Homme : le SRAS-CoV (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère-Coronavirus) en 2002-2003, et le MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus) depuis 2012.(1)

Les caractéristiques du SARS-CoV-2, en particulier, sa contagiosité importante, son expression parfois asymptomatique et sa capacité à développer des variants sont à l'origine d'une pandémie persistante depuis 2020 en dépit des campagnes majeures de prévention (mesures barrières et vaccination).

### **A. Épidémiologie de la pandémie**

#### **1. Les derniers chiffres**

Au 31 mars 2022, selon Santé Publique France, plus de 486 millions de cas dans le monde ont été comptabilisés depuis le début de la pandémie dont plus de 202 millions en Europe. Plus de six millions de décès ont été dénombrés dont plus d'un million en Europe.

En France, aujourd'hui, à près de quinze mois du début des campagnes de vaccination contre la COVID-19, une forte circulation du SARS-CoV-2 est toujours observée avec un taux d'incidence supérieur à 1000 cas pour 100 000 personnes au 31 mars 2022, une progression des hospitalisations, néanmoins sans augmentation des décès.

Le variant Omicron est à ce jour majoritairement représenté (99,9% au 31 mars 2022). (2)

En ce qui concerne la vaccination, 79,5% de la population totale a reçu une primovaccination complète au 28 mars 2022 (données Vaccin COVID), 73,2% des 18 ans et plus a reçu une dose de rappel et 83,2% parmi les 65 ans et plus. (2)

## **2. Le contexte épidémique de notre étude**

Sur la période de notre étude, un total de 1 601 367 cas avait été confirmé et rapporté par Santé publique France depuis la mise en place de la surveillance en janvier 2020 jusqu'au 5 novembre 2020.

Sur la période cumulée du 1<sup>er</sup> mars 2020 au 03 novembre 2020, ont été comptabilisés 173 853 hospitalisations et 38 289 décès en France liés à la COVID-19 (incluant les décès en hospitalisation et décès en EHPAD et autres EMS) selon Santé Publique France.

La région des Hauts de France a été une des régions les plus touchées lors de la première et de la deuxième vague de COVID-19.

## **B. Présentation de la COVID-19**

### **1. Le virus SARS-CoV-2**

Le virus SARS-CoV-2 appartient à la famille des bêta coronavirus. C'est un virus à ARN en forme de couronne. Sa séquence génétique est proche de celle du SRAS-CoV (80%) et du coronavirus RaT413 retrouvé chez des chauves-souris en fer à cheval. La chauve-souris pourrait possiblement être un des réservoirs du virus. Cette maladie serait alors classée parmi les zoonoses.

L'ARN viral est entouré d'une enveloppe virale qui comprend des protéines d'enveloppe E et de membrane M, et des spicules (spikes). Les protéines des spicules S sont impliquées dans l'amarrage et l'entrée dans les cellules. La sous unité S1 se lie au récepteur de l'angiotensine 2 (ACE2). La sous unité S2 est préservée et considérée comme une cible pour un antiviral.

Il se différencie des autres coronavirus par ses protéines de surface expliquant sa grande transmissibilité par un ancrage plus solide sur le récepteur de l'angiotensine 2, et une plus grande affinité pour les muqueuses, les conjonctives et les voies aériennes supérieures.

## SARS-CoV 2 Structure

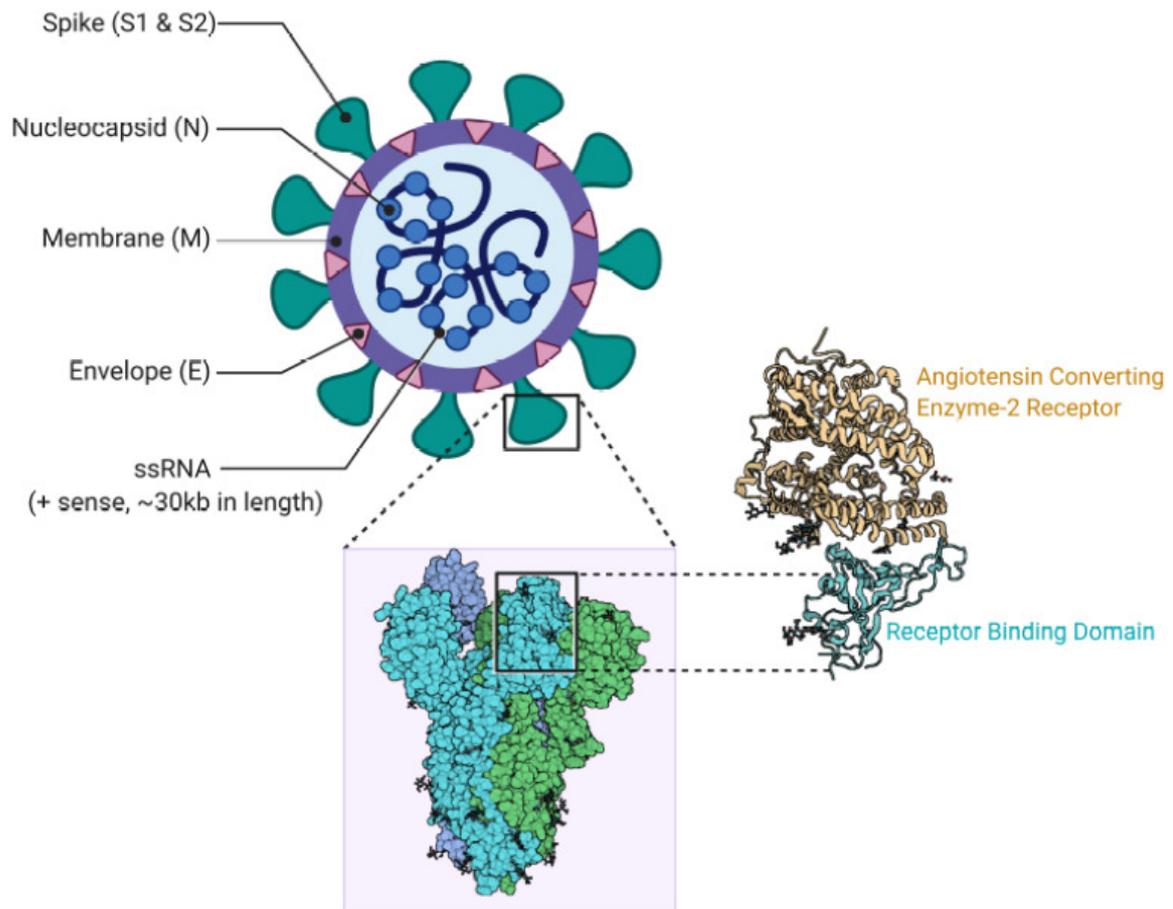


Figure 1. Structure du SARS-CoV-2 (3)

Lors de la réplication du virus, il peut se produire des mutations au niveau des protéines de surface dont la protéine Spike. Certaines, plus stables que d'autres, conduisent à l'apparition de variants.

La découverte des variants s'est faite à partir du mois de septembre 2020. Plusieurs se sont succédé, le premier, le variant Alpha au Royaume Uni était décrit comme plus contagieux et agressif. Puis le variant Gamma est apparu au Brésil en décembre 2020, le variant Delta en Inde en décembre 2020, le variant Bêta en Afrique du Sud en septembre 2020 et enfin le variant Omicron dès novembre 2021 en Afrique du Sud et au Botswana.(4)

## **2. Mode de transmission et présentation clinique**

La transmission se fait essentiellement par voie aérienne sous forme de gouttelettes de postillons émis au cours des efforts de toux mais aussi lors de la parole. Elle passe par un contact rapproché de moins d'un mètre, et durable d'au moins 15 minutes avec un sujet contagieux.

Le virus peut aussi persister en suspension dans l'air sous forme d'aérosols de particules de petite taille, au cours de la parole, le plus souvent dans une pièce non ventilée, justifiant le port d'un masque de protection. (5) Il peut également être transmis par voie manuportée en conservant une infectiosité pendant quelques heures sur des surfaces inertes.(6)

La période d'incubation est en moyenne de 5 jours, avec des extrêmes de 2 à 12 jours selon l'institut Pasteur. (7) La contagiosité débute en moyenne 2 jours avant l'apparition des symptômes et jusqu'à 7 jours après le début des symptômes. (8,9)

L'infection peut être asymptomatique ou paucisymptomatique notamment chez les plus jeunes. Dans les cas symptomatiques, la maladie a une présentation polymorphe et non spécifique avec des symptômes d'apparition progressive comme une fièvre modérée de survenue brutale, une dysgueusie, une anosmie, une dyspnée, une altération de l'état général avec asthénie, anorexie, myalgies, et des céphalées. (10,11)

Elle peut se manifester chez certains par des symptômes respiratoires de pneumonie, avec une toux sèche, une polypnée et une dyspnée d'intensité variable. Les symptômes respiratoires en font sa gravité et peuvent être responsables d'une aggravation clinique entre le 8<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> jour. Des douleurs thoraciques constrictives doivent faire suspecter une embolie pulmonaire.(12) Le plus souvent, l'auscultation était normale dans les cas paucisymptomatique, ou retrouvait des crépitants aux bases dans les formes modérées à sévères de pneumonie.

Dans les cas les plus sévères, la présentation clinique peut se décomposer en trois étapes : la première la phase précoce avec une charge virale importante, la seconde l'atteinte pulmonaire, et la troisième la composante inflammatoire pouvant persister à long terme. (13)

Les facteurs de risque d'une infection sévère identifiés sont l'âge, l'insuffisance rénale chronique terminale, l'obésité, le diabète, les antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladies respiratoires chroniques et les déficits immunitaires (transplantation, cancer, maladie hématologique). (13,14)

### 3. Bilan diagnostique

Le diagnostic peut être obtenu par un test antigénique, ou une RT-PCR SARS-CoV-2 positive. Le test antigénique est plus rapide et plus accessible, la technique étant plus simple et moins coûteuse. La technique de RT-PCR par voies respiratoires hautes (naso-pharyngée) est la méthode de référence, car elle présente une meilleure sensibilité, et spécificité notamment chez les sujets peu symptomatiques. Elle permet également le séquençage du génome du virus à la recherche de mutations au niveau de la protéine Spike d'intérêt (variants). (15)

Le scanner thoracique a une place majeure dans le diagnostic et l'appréciation du pronostic de la maladie. Il a notamment permis lors des deux premières vagues d'anticiper le résultat du test PCR des patients suspects d'infection à l'hôpital, en fonction de la présence et de l'étendue des lésions scannographiques (16). Il est réalisé non injecté lorsque le risque thromboembolique est négligeable.

Les lésions scannographiques typiquement retrouvées sont des opacités en verre dépoli multifocales à prédominance périphérique. Des condensations, des épaississements septaux avec des réticulations, des images de perfusion en mosaïque avec crazy paving, et plus rarement des broncheectasies et des nodules peuvent être observés observés.(16–18) Une évolution plus sévère est possible lorsque l'atteinte pulmonaire est supérieure à 25%. (19,20) Ces lésions sont fortement évocatrices d'infection à SARS-CoV-2 mais n'en sont pas pour autant spécifiques.

La Société Française de Radiologie a défini un score radiologique comprenant six degrés d'atteinte :

- l'absence d'atteinte,
- l'atteinte minimale (< 10%),
- l'atteinte modérée (entre 10 et 25%),
- l'atteinte étendue (25-50%),
- l'atteinte sévère (50-75%)
- l'atteinte critique (> 75%)

Le scanner thoracique a une place également essentielle dans la mise en évidence des lésions de SDRA (Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë), de complications thromboemboliques telles que l'embolie pulmonaire (21), de pneumothorax et de pneumomédiastin dans les formes les plus sévères.

#### 4. Degré de sévérité et supports ventilatoires

La COVID 19 est une maladie multisystémique avec un large spectre de gravité clinique. Le plus souvent bénigne, elle peut être plus grave dans environ 20% des cas.

L'un des symptômes cardinaux du COVID-19 est la dyspnée, sensation subjective d'inconfort respiratoire et d'essoufflement (22).

Cependant, certains patients atteints peuvent présenter une hypoxémie profonde ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ) sans dyspnée ni signe de détresse respiratoire. Ce phénomène est appelé l'hypoxémie silencieuse ou « hypoxie heureuse » et pourrait concerner un à deux tiers des patients à un stade précoce de l'atteinte respiratoire (22).

La HAS recommande de mesurer la saturation en oxygène au doigt systématiquement dans le bilan diagnostique afin de déterminer le degré de sévérité de la maladie. Elle doit être supérieure à 95% pour la prise en charge ambulatoire d'un patient.

L'infection est considérée comme sévère lorsqu'elle nécessite une hospitalisation.

Les indications d'hospitalisation déterminées par le Haut Conseil de la Santé Publique sont :

- une polypnée avec une fréquence respiratoire supérieure à 24 cycles par minutes,
- une oxymétrie de pouls ( $\text{SpO}_2$ ) inférieure à 95% en air ambiant,
- une pression artérielle inférieure à 100mmHg,
- des troubles de la vigilance
- une altération brutale de l'état général chez le sujet âgé. (23)

Une oxygénothérapie est indiquée si la  $\text{SpO}_2$  est inférieure à 94% chez un sujet sans antécédent, et à 90% chez ceux souffrant d'insuffisance respiratoire chronique. Elle est administrée à l'aide de lunettes nasales jusqu'à un débit de 6L/min, d'un masque simple jusqu'à un débit de 9L/min, d'un masque à haute concentration avec réservoir pour un débit supérieur à 9L/min d'oxygène. La saturation en oxygène des patients doit être maintenue entre 92 à 96% et entre 88 et 92% pour ceux souffrant d'insuffisance respiratoire chronique. (15)

Les critères de gravité respiratoire sont :

- une fréquence respiratoire supérieure à 24 cycles/minute,
- une  $\text{SpO}_2$  inférieure à 90% en air ambiant,
- une oxygénoréquérance supérieure à 3L/min,
- une  $\text{PaO}_2$  inférieure à 70mmHg aux gaz du sang artériel.

A noter qu'une augmentation rapide des besoins en oxygène pour maintenir une saturation supérieure à 95% est un facteur de mauvais pronostic.

Un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) peut compliquer le tableau clinique dans les formes sévères. Il est caractérisé par une hypoxémie profonde (rapport  $\text{PaO}_2(\text{mmHg})/\text{FiO}_2$  inférieur à 300), par la présence de verre dépoli bilatéral périphérique au scanner sans argument pour un œdème hydrostatique. Il est responsable de lésions pulmonaires diffuses et d'une mortalité importante. (24–26)

Dans les cas de défaillance respiratoire aiguë ou de SDRA, la prise en charge se réalise en service de réanimation ou de surveillance continue afin de prodiguer une suppléance respiratoire via une oxygénothérapie à haut débit (Optiflow), ou une ventilation mécanique invasive après une intubation orotrachéale (IOT), ou via une circulation extra corporelle (ECMO) associée à des séances de décubitus ventral (DV) et l'administration de monoxyde d'azote (NO) dans certains cas.

A noter, qu'au début de la pandémie, les méthodes non invasives de ventilation telles que l'oxygénothérapie à haut débit étaient peu utilisées et non recommandées devant le risque d'aérosolisation virale importante. Lors de la deuxième vague, elles étaient utilisées plus communément après les nouvelles recommandations de la GAVO2. (23)

## **5. Traitements médicamenteux et essais thérapeutiques**

Lors des deux premières vagues, aucune molécule thérapeutique n'a fait la preuve de bénéfice sur la mortalité durant la phase aiguë de la maladie. Plusieurs médicaments ont été utilisés dans le cadre d'essais thérapeutiques ou en probabilité selon les recommandations scientifiques puis ont ensuite été suspendus.

L'hydroxychloroquine, pour son action anti-inflammatoire, a été administrée chez de nombreux patients, seule ou en association avec l'azithromycine lors de la première vague sans prouver d'efficacité sur la mortalité d'après plusieurs essais randomisés contrôlés de grande taille dont les essais Discovery, Solidarity et Recovery (27).

Le Remdesivir, inhibiteur de l'ARN-polymérase virale, n'a pas eu d'impact ni sur la mortalité ni sur la durée d'hospitalisation des patients, selon l'étude Discovery.(27)

Dans ce même essai thérapeutique Discovery, l'association Lopinavir et Ritonavir n'a pas prouvé de réduction de mortalité et en a souligné une éventuelle toxicité suite à l'apparition d'insuffisance rénale aiguë plus fréquente. (27)

La corticothérapie est un des seuls traitements à avoir démontré un bénéfice sur la mortalité chez les patients nécessitant une oxygénothérapie. Dans l'essai contrôlé randomisé britannique Recovery testant la dexaméthasone (à la dose de 6mg/j IV ou per os), la mortalité à 28 jours était significativement plus faible dans le groupe dexaméthasone par rapport au groupe contrôle, avec une réduction relative de la mortalité de près de 17%. (27) Elle est maintenant indiquée lorsqu'une oxygénoréquerance est supérieure à 3L/min et prescrite pour une durée de dix jours maximum. Le plasma de patients guéris (plasma de convalescents) aurait également un intérêt chez les patients atteints d'un déficit immunitaire humoral (27,28).

Le Tocilizumab, inhibiteur de l'interleukine 6, pourrait avoir une efficacité dans les formes graves et améliorerait le pronostic des formes sévères (27).

Les anticorps monoclonaux tels que le Casirivimab associé au Imdevimab ou le Sotrovimab ou l'Etesivimab sont actuellement recommandés chez certains patients oxygénoréquérants en traitement curatif précoce (29).

Associée à ces traitements, une anticoagulation préventive par héparine est recommandée chez les patients hospitalisés. Elle permet de diminuer le risque de maladie thrombo-embolique veineuse, dont le risque est accru chez les patients atteints de COVID-19.(27)

## **6. Les différents moyens de prévention dont la vaccination**

Les mesures de prévention instaurées par le gouvernement français a consisté à la mise en place des mesures barrières, d'un confinement de la population entre le mois de mars et mai 2020, et d'un isolement des personnes contaminées.

Différents vaccins contre la COVID-19 ont été développés rapidement pour tenter d'endiguer cette pandémie. Ils ont été mis sur le marché à partir du début de l'année 2021.

Des vaccins à ARN ont été mis au point, alors qu'ils avaient été développés initialement pour la recherche contre le cancer. Ces vaccins fonctionnent grâce à un ARN messager intégré dans une enveloppe en nanoparticules lipidiques et qui va être libéré dans la cellule après fusion avec la membrane cellulaire. Cette ARN va être à l'origine de la fabrication d'une protéine inhibant l'introduction du virus dans la cellule.

Les vaccins BNT 162b2 mRNA du laboratoire BioNTech et Pfizer, et mRNA-1273 du laboratoire Moderna ont été autorisés en décembre 2020. Les premières vaccinations ont débuté en France à la fin du mois de décembre 2020. Leur efficacité a été évaluée à plus de 90% après deux doses. (30) La principale contre-indication est l'allergie au polyéthylène glycol.

D'autres vaccins de première génération ont été mis au point. Le vaccin ChAdOx1 (AZD1222), adénovirus contenant le gène de la protéine S, a été développé par l'équipe d'Oxford en Grande Bretagne. Il serait efficace après deux doses à hauteur de 74% selon les publications scientifiques de phase 3. Des effets secondaires à type de thromboses veineuses ont été décrits chez les personnes de moins de 55 ans. Il n'est donc pas recommandé en première intention pour cette classe d'âge.

Il existe également le vaccin Spoutnik V, à adénovirus, développé par la Russie ; le vaccin Janssen Ad26.CoV2 également à adénovirus efficace après une seule dose ; le vaccin CoronaVac (Sinovac) développé par la Chine, basé sur un virus inactivé.

## **C. Après la phase aiguë de COVID-19**

### **1. Le syndrome post COVID-19 ou les symptômes persistants**

Une définition du syndrome post COVID a été proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé. Elle le définit comme des symptômes persistants depuis plus de deux mois et apparus dans les trois mois après le début des symptômes de la phase aiguë de la maladie ne pouvant être expliqués par un autre diagnostic.

Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, une fois que les autres diagnostics différentiels ont été écartés. Une complication de la phase aiguë, une décompensation de comorbidité ou un autre diagnostic doivent être envisagés dans un premier temps. Ces symptômes ne doivent pas être présents avant l'infection. Ils peuvent apparaître après la résolution des symptômes de la phase aiguë ou perdurer depuis le début de l'infection. (31)

Ils sont le plus souvent subjectifs et ne doivent pas avoir de lien de causalité avec une autre pathologie. Ils sont à distinguer des séquelles, qui elles sont plutôt définies comme des lésions objectives irréversibles.

Les symptômes persistants les plus communs sont la fatigue, les troubles cardio-thoraciques (douleurs et oppressions thoraciques, dyspnée, toux), les troubles neurologiques (cognitifs, sensoriels, et céphalées), les troubles de l'odorat et du goût. Ils impactent la qualité de vie et peuvent fluctuer en intensité au cours du temps. (32–34)

Selon la HAS, les facteurs de risque de survenue de symptômes prolongés sont l'hospitalisation et le nombre élevé de symptômes présents à la phase aiguë.

Les symptômes tels que la fatigue, les céphalées, la dyspnée, les myalgies et la voix rauque seraient associés à la persistance des symptômes 28 jours après la guérison. Le sexe féminin, l'âge, le surpoids, et la présence de plus de cinq symptômes initiaux seraient des facteurs de risque de symptômes prolongés. (35,36)

## **2. Comparatif avec les autres coronavirus, le SRAS et le MERS-CoV**

Le SARS-CoV-2 provient de la même famille de coronavirus que deux autres virus responsables d'épidémies respiratoires sévères ces vingt dernières années : le SRAS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome) découvert en 2003 et le MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome) en 2012. Ces deux virus sont plus virulents et létaux que le SARS-CoV-2, avec un taux de mortalité de 9,5% pour le SARS, et de 34,4% pour le MERS. Pour le SARS-CoV-2, il serait plutôt de 2,3%. (37)

Ces virus à tropisme respiratoire partagent des similitudes cliniques et physiopathologiques. Leurs sévérités sont également conditionnées par l'atteinte respiratoire avec dans certains cas des pneumonies sévères et des SDRA.

Plusieurs études concernant les séquelles respiratoires à long terme des patients atteints d'infections à SRAS-CoV et MERS-CoV sont disponibles contrairement à l'infection à SARS-CoV-2. (38–41)

Concernant le SRAS-CoV, une étude de cohorte prospective retrouvait la persistance de symptômes comme de la toux, des expectorations, et une dyspnée chez 30% des patients un an après leur sortie de l'hôpital. (42) Elle mettait en évidence une altération de la fonction respiratoire chez environ un tiers de leurs patients avec une altération de la diffusion libre du CO (DLCO) chez 18% d'entre eux.

Dans une autre étude, Xie et al. (43) ont montré que 25,5% des patients de leur cohorte présentaient des anomalies de la DLCO à 45 jours après leur hospitalisation. Ils décrivaient des lésions scannographiques à type d'épaississements interstitiels, de verre dépoli, de bronchectasies pour 52 de leurs 258 patients avec une amélioration au cours du temps dans moins de la moitié des cas. Des résultats similaires ont été confirmés à plus long terme, avec 75,4% d'anomalies radiologiques et fonctionnelles à 6 mois. (44) Concernant le test de marche de 6 minutes, une réduction de la distance de marche a pu être constatée chez 31% des patients à 3 mois et chez 18% patients à un an. (45)

Une autre étude ayant suivi pendant deux ans des patients survivants a montré que 52% d'entre eux avaient une altération de leur DLCO et de leur capacité d'exercice par rapport à un groupe contrôle du même âge.(46)

Le MERS-CoV, apparu en 2012, a également provoqué des infections respiratoires sévères et des SDRA. Des résultats similaires concernant les possibles séquelles respiratoires à long terme ont été observés dans une étude ayant suivi 73 patients à un an de leur infection. Les auteurs ont mis en évidence une altération de la fonction respiratoire chez les patients sévères, associée à des séquelles radiologiques. Ils ont observé une diminution de la DLCO chez 37% de leurs patients, statistiquement associée au degré de sévérité initiale de la pneumonie. (47)

Par analogie, les patients atteints d'une pneumonie à SARS-CoV-2 pourraient également développer des lésions pulmonaires à long terme : fonctionnelles telles qu'une altération de la diffusion alvéolo-capillaire et/ou un syndrome restrictif, et/ou des lésions parenchymateuses au scanner thoracique telles que des lésions séquellaires post infectieuses.

### **3. Existe-t-il des séquelles respiratoires de l'infection à SARS-CoV-2 ?**

Plusieurs études ont montré des anomalies de la spirométrie après une infection virale sévère compliquée d'un SDRA, comme un syndrome restrictif ou une altération de la diffusion alvéolo-capillaire (DLCO) ainsi que des lésions parenchymateuses scannographiques résiduelles à long terme. (48,49) De plus, certaines pneumonies virales, notamment au virus Influenza peuvent parfois évoluer sous la forme de pneumopathies cryptogéniques organisées (POC) dont l'évolution peut être prolongée dans le temps. (50–52)

Toutes ces idées nous amènent à penser que des études sont nécessaires pour apprécier plus en détail l'évolution dans le temps des patients atteints de SARS-CoV-2.

Selon la Société Européenne Respiratoire, des séquelles sont possibles et peuvent être classées en différents grades de sévérité. Cependant, nous préférons parler ici de symptômes ou de lésions fonctionnelles persistantes, ne connaissant pas le caractère irréversible de ces dernières dans le temps. En effet, par exemple l'asthénie et la dyspnée, fréquemment retrouvées dans les différentes études peuvent également être le résultat d'un déconditionnement physique dû à une inactivité prolongée durant l'infection. (33,36,53)

Plusieurs premières études se sont en effet intéressées aux possibles complications après une infection à SARS-CoV-2 notamment aux symptômes persistants, à la fonction respiratoire et à l'imagerie scannographique à court et à long terme.(54)

De ces différentes données disponibles, on peut envisager plusieurs profils évolutifs de ces patients :

- une résolution continue des anomalies cliniques, fonctionnelles, et morphologiques,
- une stabilité de ces atteintes,
- une aggravation progressive de la fonction respiratoire en lien avec une atteinte éventuellement fibrosante.

Les facteurs prédictifs d'une évolution respiratoire défavorable à moyen et long terme sont encore peu connus aujourd'hui.

Il nous paraissait essentiel de s'intéresser au devenir à court et long terme de nos patients hospitalisés pour une infection modérée à sévère à SARS-CoV-2. Ils ont, pour la plupart été hospitalisés pour bénéficier d'une suppléance ventilatoire allant de l'oxygénothérapie à la ventilation mécanique voire une oxygénation par circulation extra-corporelle (ECMO).

Nous avons donc proposé un suivi à trois mois à tous les patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 au CHU d'Amiens, puis à six et à douze mois à ceux qui le nécessitaient.

Ce suivi nous paraissait important pour les patients, et nous permettait d'étudier par la même occasion leurs profils évolutifs. Nous avons pris en compte les recommandations du guide pratique proposé par la SPLF pour déterminer les paramètres de leur suivi. Nous avons organisé une hospitalisation de jour pour diminuer la charge médicale et améliorer la qualité de vie de ces patients. (55)

Ce suivi combinait une consultation de pneumologie, des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR), un test de marche de 6 minutes (TM6), et un scanner thoracique de contrôle à trois mois pour tous, puis à six mois et douze mois pour ceux qui le nécessitaient.

## **II. Matériels et méthodes**

### **A. Objectifs de l'étude**

#### **1. Objectif principal et objectifs secondaires**

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la fréquence des séquelles respiratoires fonctionnelles, en termes d'altération de la diffusion alvéolo-capillaire (DLCO) à trois mois d'une hospitalisation pour une infection à SARS-CoV-2, lors de la première et de la deuxième vague de la pandémie au CHU d'Amiens.

Les objectifs secondaires étaient :

- D'évaluer la persistance d'une altération de la DLCO à 6 et 12 mois,
- D'évaluer la fréquence des symptômes persistants à 3 mois,
- D'évaluer la fréquence de troubles fonctionnels respiratoires, notamment d'un syndrome restrictif, et d'un syndrome obstructif à 3 mois, à 6 mois, et à 12 mois,
- D'évaluer la fréquence d'un déconditionnement physique à 3 mois et à 6 mois,
- D'évaluer la fréquence et le type des séquelles scannographiques à 3 mois, à 6 mois, et à 12 mois,
- De rechercher des facteurs prédictifs de troubles fonctionnels respiratoires, et de lésions scannographiques persistantes à 3 mois et à 6 mois.
- De décrire les profils des patients suivis à 12 mois.

#### **2. Critères de jugement principal et secondaires**

Le critère de jugement principal était défini par une mesure inférieure à 70% de la Diffusion Libre de l'Oxyde de Carbone (DLCO) aux Épreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR) à 3 mois de l'hospitalisation.

La technique consistait à inhaler une quantité connue de monoxyde de carbone, de réaliser une apnée de 10 secondes, et enfin d'expirer la quantité restante dans le pléthysmographe.

La quantité de CO qui avait diffusé était celle inhalée retranchée de celle expirée.

Les critères de jugement secondaires étaient la fréquence :

- d'une mesure inférieure à 70% de la DLCO à 6 et 12 mois de suivi,
- des symptômes persistants à l'entretien du 3<sup>ème</sup> mois, tels que la dyspnée évaluée par l'échelle mMRC,
- d'une mesure inférieure à 80% du coefficient du transfert du CO (KCO) équivalent à la DLCO corrigée par le volume alvéolaire (DLCO/VA),
- d'un syndrome restrictif défini par une mesure de la Capacité Pulmonaire Totale (CPT) inférieure à 80%,
- d'un syndrome obstructif défini par une mesure du rapport de Tiffeneau (Volume Expiré Maximal par Seconde (VEMS) divisé par la Capacité Vitale (CV)) inférieur à 70%,
- d'une altération du test de marche de six minutes (TM6) définie par une distance parcourue inférieure à 82% de la théorique,
- de la persistance de lésions scannographiques telles que des opacités en verre dépoli sur les scanners de contrôle,
- de l'apparition de lésions évocatrices de fibrose définies par au moins deux des entités suivantes : dilatations bronchiques, bandes fibreuses, ou kystes bronchiques,
- la présence d'une atteinte parenchymateuse supérieure à 25% sur les scanners de contrôle.

## **B. Population de l'étude**

### **1. Population éligible**

Nous avons proposé à tous les patients vivants ayant été hospitalisés au CHU d'Amiens-Picardie pour une pneumopathie à SARS-CoV-2, une consultation de pneumologie couplée à des examens lors d'une hospitalisation de jour (HDJ) à trois mois de leur sortie, puis à ceux qui le nécessitaient à six et à douze mois.

### **2. Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion étaient :

- tout patient majeur ayant présenté une pneumopathie virale à SARS-COV-2 nécessitant une hospitalisation dans une des unités COVID (service conventionnel et/ou réanimation) du CHU Amiens-Picardie entre le 3 février 2020 et le 2 novembre 2020,
- ayant bénéficié d'une réévaluation à trois mois de la sortie en hospitalisation de jour,
- n'ayant pas manifesté d'opposition au recueil de ses données.

### **3. Critères de non-inclusion**

Les critères de non-inclusion étaient :

- les patients mineurs
- les patients décédés durant l'hospitalisation
- les patients non hospitalisés ou hospitalisés moins de 24h,
- les patients hospitalisés pour un autre motif que l'infection à COVID-19,
- les patients positifs suite à un dépistage systématique pour un acte ambulatoire ou une hospitalisation de jour
- les patients refusant l'étude
- les patients non venus à l'HDJ quel qu'en soit le motif
- les patients déments

### **4. Critères d'exclusion**

Les patients exclus de l'étude étaient ceux dont la PCR SARS-CoV-2 était négative, ceux pour lesquelles aucune PCR n'avait été retrouvée dans la base de données, et ceux revus hors délai.

### **C. Déroulement de l'étude**

Les patients inclus devaient être hospitalisés dans une des unités COVID ou dans un des services de réanimation du CHU d'Amiens du 3 février 2020 au 2 novembre 2020.

Ils ont tous été revus en hospitalisation de jour à trois mois de leur hospitalisation entre le 4 mai 2020 et le 11 février 2021.

L'hospitalisation de jour consistait à rassembler plusieurs examens le même jour ainsi qu'une consultation de pneumologie. Les examens étaient un scanner thoracique low-dose, des EFR avec mesure de la DLCO et du KCO, un test de marche de six minutes. Les patients présentant des examens anormaux à 3 mois étaient de nouveau convoqués à 6 et à 12 mois de leur hospitalisation pour un suivi prolongé.

## **1. La consultation de pneumologie**

La consultation permettait d'authentifier des symptômes persistants, de discuter du vécu de l'hospitalisation et d'évaluer la qualité de vie des patients grâce aux questionnaires HAD et SF12 (Short-Form12).

L'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) est un questionnaire permettant de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte quatorze items : sept questions se rapportent à l'anxiété et sept autres à la dimension dépressive, permettant ainsi l'obtention de deux scores. Un score inférieur à 7 est interprété comme une absence de symptomatologie, entre 8 et 10 il est considéré comme douteux. Le trouble est certain lorsque le score est supérieur à 11.

Le score SF12 est un score de qualité de vie générale, en version plus courte que le SF-36, non spécifique d'une pathologie en particulier. C'est un score utilisé en recherche clinique qui permet de mesurer huit concepts largement utilisés dans les études comme la capacité physique, les douleurs diffuses, la santé en général, la fatigue, les relations sociales, la santé mentale et la sensibilité émotionnelle.

Un interrogatoire et un examen clinique minutieux étaient également réalisés au 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> mois de la sortie de l'hôpital.

## **2. Les Épreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR)**

Tous les patients ont réalisé une EFR par pléthysmographie associée à une mesure du transfert du CO, lorsqu'ils en étaient capables.

La spirométrie et la courbe débit-volume permettait de mesurer le Volume Expiratoire Maximum Seconde (VEMS) lors d'une expiration forcée et d'identifier un trouble ventilatoire obstructif lorsque le rapport de Tiffeneau VEMS/CVF était inférieur à 70%.

La pléthysmographie mesurait les volumes pulmonaires non mobilisables, notamment la Capacité Pulmonaire Totale (CPT) à la recherche d'un syndrome restrictif dans le cas où elle était inférieure à 80%, et une distension thoracique si elle était supérieure à 120%.

La Capacité Vitale Forcée (CVF) était également évaluée.

La mesure de la diffusion du CO reflète la surface d'échanges gazeux disponible au niveau des membranes alvéolo-capillaires pulmonaires et permet d'en évaluer sa destruction lorsqu'elle est anormale. Toute valeur de DLCO inférieure à 70% de la valeur prédite était considérée comme pathologique.

Ces différents volumes étaient exprimés en pourcentage de leur valeur théorique.

Les mesures ont été réalisées dans notre service d'explorations fonctionnelles respiratoires de pneumologie du CHU Amiens-Picardie.

### **3. Le Test de Marche de 6 minutes (TM6)**

Le test de marche de 6 minutes (TM6) est un test de terrain, validé, et couramment utilisé pour évaluer la capacité fonctionnelle à un niveau sous-maximal. Ce test est prédictif de mortalité et de morbidité. Il nous permet d'évaluer le retentissement d'une pathologie respiratoire sur la tolérance à l'effort, la capacité cardio-respiratoire ou l'endurance, et de rechercher une désaturation en oxygène à l'effort. Il mesure la plus grande distance parcourue en six minutes de marche autour de deux plots séparés de 30 mètres.

Cette distance parcourue est comparée aux valeurs théoriques normales pour l'âge, le sexe, la taille et le poids, et à la valeur de la limite inférieure de normalité à partir des équations suivantes :

- pour un homme =  $[7,57 \times \text{taille (cm)}] - [1,76 \times \text{poids (kg)}] - [5,02 \times \text{âge (ans)}] - 309$

- pour une femme =  $[2,11 \times \text{taille (cm)}] - [2,29 \times \text{poids (kg)}] - [5,78 \times \text{âge (ans)}] + 667$

Nous avons mesuré lors de notre étude la distance parcourue sur six minutes en pourcentage de la théorique, ainsi que la saturation en oxygène au doigt du patient au départ, durant et après le test. Nous avons également évalué le niveau de dyspnée sur l'échelle de Borg au départ et après les six minutes de marche. Les arrêts étaient notifiés.

Un test de marche était considéré altéré lorsque la distance parcourue en % était inférieure à 80%. Une désaturation inférieure à 90% ou de plus de cinq points par rapport à la saturation de départ était également considérée comme anormale.

Ce test a été réalisé sur le même parcours pour tous les patients dans notre service de consultation de pneumologie du CHU d'Amiens.

#### **4. Le scanner thoracique**

Le bilan standardisé défini était un scanner thoracique sans injection low-dose avec le scanner GE Révolution CT. La dose d'irradiation cible délivrée était de 100mGy/cm en moyenne avec une acquisition low-dose pour diminuer l'irradiation des patients.

Le compte rendu de radiologie utilisé était celui recommandé par la Société Française de Radiologie et de la Société d'Imagerie Thoracique. L'interprétation était standardisée et les scanners faits à trois, six et douze mois étaient comparés à celui initial réalisé au début ou pendant l'hospitalisation lorsqu'ils étaient disponibles.

Sur les scanners initiaux et de suivi, les lésions décrites étaient le verre dépoli, les condensations alvéolaires, les réticulations intralobulaires, le crazy paving associant du verre dépoli et des épaissements septaux, les lésions de perfusion en mosaïque, et tout type de lésions compatibles avec une atteinte parenchymateuse pulmonaire résiduelle d'une infection à SARS-COV-2. Les lésions évocatrices de fibroses étaient définies par la présence de dilatation des bronches, de kystes, ou de bandes fibreuses.

Des degrés d'atteinte ont été définis en cinq catégories selon le pourcentage de parenchyme pulmonaire touché : absent (0%), minime (moins de 10%), modéré (10 à 25%), étendu (25 à 50%), et sévère (plus de 50%).

Le degré d'atteinte parenchymateux était estimé selon deux modalités supplémentaires : la première étant l'appréciation visuelle du radiologue, la deuxième étant le calcul du rapport entre l'atteinte parenchymateuse et le volume pulmonaire total selon des seuils établis à l'avance grâce à l'utilisation du logiciel GE « Thoracic VCAR ». En cas de discordance majeure entre les deux estimations, une deuxième lecture par un radiologue expérimenté était demandée.

Les lésions parenchymateuses pulmonaires liées à une pathologie pulmonaire préalable à l'atteinte infectieuse virale étaient également prises en compte lorsque des scanners thoraciques préliminaires étaient disponibles.

Dans notre étude, les scanners ont été réalisés dans le service d'imagerie du CHU Amiens Picardie et ont tous été relus par un radiologue de référence.

## **5. Les autres examens**

Des examens complémentaires ont été demandés lorsqu'ils étaient considérés comme nécessaire par le pneumologue en charge du patient, tels que :

- un gaz du sang à la recherche d'une hypoxémie, une prise de sang à la recherche d'une anémie ou tout autre anomalie biologique,
- une échographie doppler des membres inférieurs à la recherche de séquelles thromboemboliques veineux,
- une échocardiographie lorsqu'une dyspnée, des douleurs thoraciques, ou une altération de la DLCO étaient présentes à la recherche d'une pathologie cardiaque,
- une scintigraphie de ventilation/perfusion à la recherche de séquelles thromboemboliques,
- une épreuve d'effort respiratoire (EFX) avec mesure de la consommation maximale en oxygène (VO<sub>2</sub>max) lorsqu'un déconditionnement cardio-respiratoire ou un syndrome d'hyperventilation étaient suspectés,
- une consultation ORL lorsqu'une dysosmie ou une dysgueusie persistaient,
- une consultation de dermatologie pour les patients présentant des alopecies secondaires invalidantes,
- une IRM cérébrale avec consultation de neurologie chez ceux présentant des troubles cognitifs, ou une asthénie importante persistante.
- une fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire en cas de lésions scannographiques fortement évocatrice de syndrome interstitiel et de fibrose.

## **D. Analyses statistiques**

Nous avons choisi de réaliser une étude de cohorte prospective observationnelle mono-centrique pour recueillir les résultats de cette évaluation clinico-radiologico-fonctionnelle.

Une analyse descriptive a d'abord été réalisée. Les variables quantitatives ont été présentées sous la forme d'une moyenne avec son écart-type, et d'une médiane avec ses extrêmes.

Les variables qualitatives ont été présentées sous la forme de fréquence, et de pourcentage.

Les résultats du critère de jugement principal ont été présentés par le pourcentage et le nombre de patients ayant présenté une DLCO inférieure à 70% aux EFR à trois mois.

La valeur moyenne et médiane de la DLCO a également été calculée.

Les critères de jugement secondaires étaient également présentés en fréquence et pourcentage pour les valeurs qualitatives, et en moyenne, médiane, écart-type, extrême pour les valeurs quantitatives.

Afin de retrouver des facteurs prédictifs de séquelles, nous avons d'abord réalisé une analyse bivariée avec un test du Chi2 ou un test exact de Fisher pour les variables qualitatives, et un test t de Student ou un test de Wilcoxon, selon la distribution, pour les variables quantitatives. Puis, nous avons mené une analyse multivariée à type de régression logistique afin d'écarter de potentiels facteurs de confusion. L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé par SPSS.

### **E. Variabes recueillies**

Les données suivantes ont été recueillies pour la recherche, notamment :

- le code patient selon le procédé de pseudonymisation,
- l'âge, la date de naissance, le poids (kg), la taille (m), le IMC (Index de Masse Corporelle)
- les comorbidités (antécédents respiratoires, antécédents cardiovasculaires, hypertension artérielle, diabète, insuffisance rénale chronique, cancer, antécédents hématologiques),
- le traitement habituel (corticothérapie au long cours, anti-inflammatoires non stéroïdiens, immunodépresseurs, anti-hypertenseurs, inhibiteur de la pompe à proton, antidiabétiques oraux telle que la metformine, antiagrégant plaquettaire),
- le tabagisme actif ou sevré,
- les éléments de la phase aiguë de l'infection notamment la date du début des symptômes, la date de confirmation de l'infection par test PCR, les résultats du scanner initial, l'inclusion dans un essai thérapeutique, l'introduction d'un traitement spécifique et l'inclusion dans un essai thérapeutique (traitement antiviral, immunomodulateur, corticoïdes), d'un traitement antibiotique, l'hospitalisation en réanimation, le mode ventilatoire (lunettes ou masque à oxygène, ventilation non invasive, oxygénothérapie à haut débit, ventilation invasive, trachéotomie, ECMO).
- les données du suivi post hospitalisation : les données de l'interrogatoire, l'auscultation pulmonaire, les résultats de la prise de sang, des EFR, les comptes rendus des scanners thoraciques, du TM6, et d'éventuels examens complémentaires.

Les données recueillies étaient toutes disponibles dans le dossier informatique du patient dans les logiciels DxCare et DxMM utilisés au CHU d'Amiens.

## **F. Approche éthique**

Cette étude prospective n'impliquait pas la personne humaine et n'entraîne donc pas dans le cadre de la loi Jardé. L'ensemble des données à collecter pour les besoins de cette recherche provenait d'actes pratiqués et/ou de produits utilisés de manière habituelle sans procédure invasive supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance.

Elle a été réalisée en conformité avec la déclaration d'Helsinki.

L'information aux personnes concernées par la recherche, relative à l'utilisation de leurs données de santé ou des reliquats de leurs prélèvements pour les besoins de la recherche, était délivrée par oral lors de la consultation, mais également par voie d'affichage au sein de l'établissement, et par le livret d'accueil du patient. Il était possible à chacun de ces patients de s'opposer à tout moment à l'utilisation de leurs données à travers un formulaire d'opposition mis à disposition. Nous nous engageons alors à ne pas procéder à leur inclusion.

Seuls les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, et à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents ont été collectés. Toutes les précautions nécessaires à la confidentialité des informations relatives à l'identité et aux résultats des patients ont été prises. Toutes les données recueillies étaient pertinentes, et justifiables scientifiquement.

En outre, l'ensemble des données recueillies faisaient partie des catégories de données autorisées par la méthodologie de référence n°4 de la CNIL et ont fait l'objet d'un traitement informatisé au CHU d'Amiens Picardie, dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers, et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Cette recherche a été enregistrée au Registre interne de l'établissement, sous le numéro PI2020\_843\_0059.

### III. Résultats

#### A. Description de la population

##### 1. Diagramme de flux

Entre la période du 3 février 2020 au 2 novembre 2020, 692 patients ont été admis au CHU Amiens-Picardie avec un résultat positif à la PCR SARS-CoV-2. Parmi eux, 220 patients n'étaient pas éligibles à notre étude (décès en cours d'hospitalisation, absence d'hospitalisation, hospitalisation de moins de vingt-quatre heures, hospitalisation pour un motif différent de l'infection à COVID-19). Par conséquent, 472 patients étaient éligibles.

Parmi eux, 162 présentaient un ou plusieurs critères de non-inclusion.

Au final, 310 patients ont été inclus dans notre étude puis 18 ont été exclus a posteriori.

La population analysée comprenait donc 292 patients précédemment hospitalisés entre le 3 février 2020 et le 2 novembre 2020 dans les unités COVID, les services de soins intensifs et de réanimation du CHU Amiens-Picardie (Figure 2).

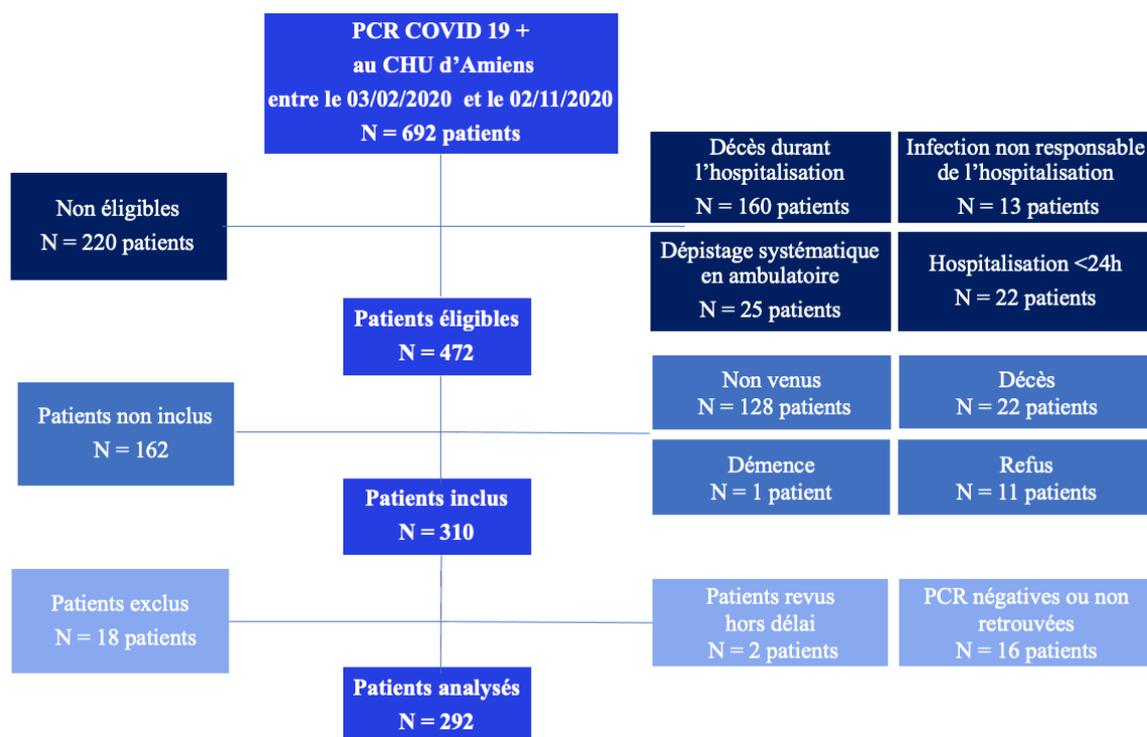


Figure 2. Diagramme de Flux.

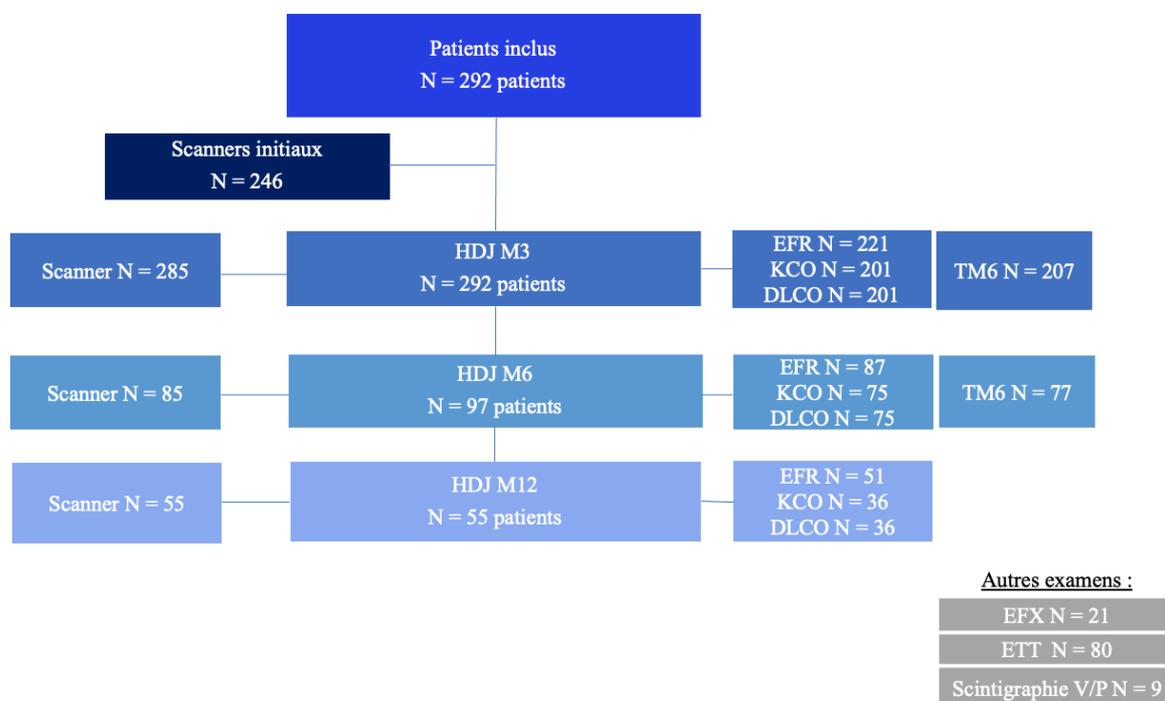
Parmi les 292 patients étudiés, 246 patients avaient réalisé un scanner durant leur hospitalisation.

Ils ont tous été revus à trois mois de leur sortie de l'hôpital, du 28 mai 2020 au 11 février 2021 :

- avec une EFR et une pléthysmographie pour 221 d'entre eux,
- une mesure de la DLCO et du KCO pour 201 d'entre eux,
- un test de marche de six minutes pour 207 d'entre eux,
- et un scanner thoracique pour 285 d'entre eux.

Certains patients n'avaient pas pu réaliser un ou plusieurs des examens soit devant une incompréhension des consignes pour les EFR, ou une incapacité à tenir l'apnée pour la mesure de la DLCO, une impossibilité à marcher pendant six minutes ou à s'allonger lors du scanner thoracique.

Quatre-vingt-dix-sept des 292 patients inclus ont été réévalués en hôpital de jour à six mois de leur hospitalisation entre le 24 août 2020 et le 4 juin 2021 avec les mêmes examens. Parmi eux, 55 ont été également revus à un an de leur hospitalisation, entre le 4 février 2021 et le 16 novembre 2021 avec un scanner thoracique (n=55), des EFR (n=51), et une mesure du KCO et de la DLCO (n=36). (Figure 3)



*HDJ : Hôpital de jour, EFR : Epreuves Fonctionnelles Respiratoires, KCO : Coefficient de Diffusion du CO, DLCO : Diffusion libre du monoxyde de carbone, TM6 : Test de marche des 6 minutes, EFX : test d'effort cardio-pulmonaire, ETT : Echographie Transthoracique, Scintigraphie V/P : scintigraphie de Ventilation/Perfusion.*

**Figure 3. Déroulement de l'étude**

## 2. Caractéristiques démographiques

Le tableau I présente les caractéristiques démographiques de notre population.

La moyenne d'âge était de 64 ans. Il s'agissait en majorité d'hommes (56,5%), avec pour comorbidités principales une hypertension artérielle (52,4%), un antécédent de maladie cardio-vasculaire (50,5%), un antécédent de tabagisme actif ou sevré (33,9%).

Variable	Total n = 292
Age (années)	64,03 ± 14,7
Sexe	
Hommes	165 (56,5%)
Comorbidités	
HTA	153 (52,4%)
Diabète	59 (20,2%)
Hypothyroïdie	21 (7,2%)
Maladie Cardio-vasculaire	147 (50,5%)
Antécédents respiratoires	65 (22,3%)
BPCO	18 (6,2%)
Asthme	16 (5,5%)
Insuffisance rénale chronique (DFG <60ml/min)	35 (12%)
Cancer solide	33 (11,3%)
Maladie hématologique	25 (8,6%)
Tabagisme actif	11 (3,8%)
Tabagisme sevré	88 (30,1%)
Médicaments	
Metformine	43 (14,7%)
Statines	66 (22,6%)
IPP	83 (28,4%)
AINS	4 (1,4%)
Aspirine	57 (19,5%)
AVK	12 (4,1%)
Traitement anti HTA	133 (45,5%)
IEC/ARAII	92 (31,5%)
Inhibiteurs calciques	59 (20,2%)

*Les résultats sont exprimés en effectif (%) pour les variables catégorielles.*

*Abréviations : HTA : Hypertension artérielle, BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive, DFG : Débit de Filtration Glomérulaire, IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton, AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdien, AVK : Anti Vitamine K, IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, ARAII : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II.*

Tableau I. Caractéristiques démographiques de la population

Les antécédents respiratoires (22,3%), le diabète (20,2%), l'insuffisance rénale chronique (12%), les antécédents de cancer solide (11,3%) et de maladies hématologiques (8,6%) faisaient également partie des comorbidités de notre population.

Les traitements les plus communs à l'admission étaient les anti-hypertenseurs (45,5%), les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (28,4%), les statines (22,6%), les antiagrégants plaquettaires (19,5%) et la metformine (14,7%).

### 3. Caractéristiques cliniques lors de l'hospitalisation

La durée d'hospitalisation moyenne de notre population était de 10,3 jours ( $\pm 10,5$ ) et la durée médiane de 7,5 jours (de 1 à 96 jours).

En réanimation, elle était en moyenne de 17,6 jours ( $\pm 13,5$ ) et la durée médiane de 13 jours (de 1 à 56 jours).

Les tableaux II et III présentent les principales données cliniques des patients lors de leur hospitalisation.

Caractéristiques des patients à la phase aiguë	N = 292
<b>Symptômes présentés lors de la phase aiguë du COVID :</b>	
Toux	224 (76,7%)
Fièvre	248 (84,9%)
Myalgie	137 (47,1%)
Diarrhée	94 (32,3%)
Dysgueusie	90 (30,8%)
Anosmie	81 (27,7%)
Céphalée	63 (21,6%)
Douleur thoracique	57 (19,6%)
<b>Complications à la phase aiguë du COVID :</b>	
Embolie pulmonaire	15 (5,1%)
Thrombose veineuse profonde	16 (5,6%)
Surinfection pulmonaire	76 (26%)
Documentation bactériologique	44 (15,1%)
Aspergillose	5 (1,7%)
<b>Hospitalisation en réanimation ou soins intensifs</b>	102 (34,9%)
<b>Inclusion dans un essai thérapeutique</b>	46 (15,8%)

*Les résultats sont exprimés en effectif (%) pour les variables catégorielles*

Tableau II. Symptômes et complications présentés à la phase aiguë de l'hospitalisation.

Les trois principaux symptômes présentés à l'admission étaient la fièvre (84,9%), la toux (76,7%) et les myalgies (47,1%).

L'infection s'était compliquée d'une thrombose veineuse profonde chez 16 (5,6%) patients avec une embolie pulmonaire pour 15 (5,1%) d'entre eux.

Une surinfection bactérienne, virale ou fongique était survenue dans 26% des cas et documentée dans 15,1% des cas.

La fréquence d'une complication aspergillaire était de l'ordre de 1,7%.

Cent deux patients (35%) avaient été transférés dans une unité de réanimation ou de soins intensifs. Seulement 46 patients (15,8%) avaient été inclus dans des essais thérapeutiques.

Le bilan infectieux respiratoire mené durant l'hospitalisation ne mettait pas en évidence de co-infection virale ou bactérienne fréquente (entre 2 et 4,8%). (Tableau III)

<b>Bilan infectieux de la phase aiguë</b>	<b>Total n=292 (100%)</b>	<b>Résultat positif</b>
<b>ECBC initial</b>	82 (28,1%)	6 (3,5%)
<b>Antigénurie Pneumocoque</b>	171 (58,6%)	6 (3,5%)
<b>Antigénurie Légionelle</b>	170 (58,2%)	0 (0%)
<b>Hémoculture initiale</b>	202 (69,2%)	4 (2%)
<b>PCR virus respiratoire initiale</b>	104 (35,6%)	5 (4,8%)

*Les résultats sont exprimés en effectif (%) pour les variables catégorielles.*

*ECBC : Examen Cytobactériologique des Crachats*

Tableau III. Bilan infectieux réalisé durant l'hospitalisation des patients

Malgré ces résultats, une antibiothérapie probabiliste a tout de même été administrée dans 42,8% des cas par céphalosporine de troisième génération, dans 39% des cas par macrolides et dans 7,5% des cas par fluoroquinolones (N=292).

La prescription de corticoïdes n'était pas recommandée durant la période de notre étude.

Ils étaient administrés uniquement dans des cas particuliers, le plus souvent sévères. Ici seulement 76 (26%) patients en avaient reçus.

Des traitements spécifiques en cours d'étude, en rapport parfois avec une inclusion dans un des essais thérapeutiques, avaient été administrés dans 52,1% des cas. Il pouvait s'agir entre autres de l'azithromycine (28,4% des cas), du kaletra® (association de lopinavir et de ritonavir) (19,5% des cas) et du plaquenil® (16,8% des cas).

Une anticoagulation préventive a été entreprise chez 203 patients (69,5%). Cent trois patients (35,3%) avaient reçu une anticoagulation curative, avec pour certains une anticoagulation préventive première puis curative.

En ce qui concerne les méthodes de ventilation utilisées lors d'une aggravation respiratoire dans les services de soins intensifs ou de réanimation, la ventilation mécanique après intubation oro-trachéale était celle de référence à cette période.

Cinquante-sept (55,9%) des patients hospitalisés en réanimation avaient été intubés puis ventilés. Les techniques de ventilation non invasive (n= 28, 27,4%) et d'oxygénothérapie à haut débit (Optiflow) (n= 46, 45,1%) étaient moins utilisées.

Huit (7,8%) patients, les plus sévères sur le plan respiratoire, avaient été oxygénés à l'aide d'une circulation extracorporelle (ECMO). Des techniques complémentaires de ventilation, comme la mise en décubitus ventral et l'ajout de monoxyde d'azote inhalé, avaient été utilisées respectivement chez 40 (39,2%) et 25 (24,5%) des patients de réanimation.

## **B. Étude du critère de jugement principal : étude de la DLCO à distance de l'hospitalisation pour une infection à SARS-CoV-2**

### **1. Étude de la DLCO à 3 mois en analyse bivariée**

Parmi les 201 patients ayant réalisé une mesure de la diffusion du CO, 73 (36,3%) avaient un résultat de DLCO inférieur à 70% des valeurs théoriques, à 3 mois de leur hospitalisation.

La moyenne des mesures de DLCO était de 75,1% ( $\pm 18,2$ ) de la théorique et la médiane de 76% (extrêmes : 22% - 132%) de la théorique dans notre population.

Le tableau IV présente les caractéristiques des patients selon qu'ils aient ou non une altération de leur DLCO à 3 mois.

Le tableau V présente l'analyse bivariée de l'altération de la DLCO en fonction des lésions scannographiques de l'imagerie initiale.

Aucun antécédent respiratoire n'était prédictif d'une altération de la DLCO à 3 mois.

Certaines comorbidités comme le diabète, les hémopathies, la cardiopathie ischémique ou hypertrophique et l'insuffisance rénale chronique étaient cependant associées à un risque plus important de DLCO altérée ( $p < 0,05$ ).

La sévérité de l'infection à SARS-CoV-2, qu'elle soit évaluée par la durée d'hospitalisation, par la sévérité de l'atteinte radiologique ou par la nécessité d'une prise en charge en réanimation, était associée à un risque d'avoir une DLCO inférieure à 70% à 3 mois de l'infection ( $p < 0,05$ ).

Les patients pour lesquels la DLCO était altérée présentaient plus fréquemment une dyspnée cotée supérieure à 1 sur l'échelle mMRC (modified Medical Research Council) ( $p = 0,006$ ).

	DLCO < 70% M3 (N=73)	DLCO ≥ 70% M3 (N=128)	p*
<b>Antécédents respiratoires</b>	17 (23,3%)	27 (21,1%)	0,726
BPCO	6 (8,2%)	10 (7,8%)	1
Asthme	2 (2,7%)	6 (4,7%)	
Fibrose	1 (1,4%)		
PID	1 (1,4%)	0	
SAOS	4 (5,5%)	12 (9,4%)	0,422
IRTC	2 (2,7%)	0	
<b>Tabagisme actif ou tabagisme sévère</b>	36 (49,3%)	47 (36,7%)	0,074
<b>Autres antécédents</b>			
DT1 ou DT2	18 (24,6%)	16 (12,5%)	<b>0,014</b>
Cancer solide	9 (12,3%)	9 (7%)	0,211
Maladie hématologique	12 (16,4%)	6 (4,7%)	<b>0,009</b>
HTA	36 (49,3%)	62 (48,4%)	1
CI ou CH	11 (15,1%)	8 (6,3%)	<b>0,047</b>
Cardiopathie rythmique	13 (17,8%)	11 (8,6%)	0,07
IRC (DFG<60ml/min)	12 (16,4%)	6 (4,7%)	<b>0,009</b>
AVC	2 (2,7%)	8 (6,3%)	
<b>Traitement de fond</b>			
AINS	2 (2,7%)	1 (0,8%)	
Aspirine	16 (21,9%)	16 (12,5%)	0,108
Metformine	15 (20,5%)	18 (14,1%)	0,241
AVK	6 (8,2%)	3 (2,3%)	
<b>Traitements administrés</b>			
Essai thérapeutique	18 (24,7%)	21 (16,4%)	0,194
Corticoïdes*	24 (32,9%)	33 (25,8%)	0,33
Dexaméthasone	18 (24,7%)	19 (14,8%)	0,092
HNF	19 (26%)	28 (21,9%)	0,603
HBPM	59 (80,8%)	99 (77,3%)	0,597
<b>Complications</b>			
Embolie pulmonaire	3 (4,1%)	7 (5,5%)	
Aspergillose	3 (4,1%)	1 (0,8%)	
Mucormycose	2 (2,7%)	0	
<b>Réanimation ou USC</b>	42 (57,5%)	44 (34,4%)	<b>0,002</b>
Optiflow	23 (31,5%)	19 (14,8%)	<b>0,007</b>
IOT	27 (37%)	23 (18%)	<b>0,004</b>
DV	20 (27,4%)	14 (11%)	<b>0,006</b>
NO	18 (24,7%)	5 (3,9%)	<b>&lt;0,001</b>
ECMO	6 (8,2%)	1 (0,8%)	
<b>Durée d'hospitalisation</b>	24,3 (±18,8)	13,6 (±14,6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Age</b>	61 (±12,4)	59,4 (±12,9)	0,407

Les résultats sont exprimés en effectif (%) pour les variables catégorielles. Pour les variables continues, ils sont exprimés en moyenne ± écart-type en fonction de leur distribution.

\*p : analyse significative pour p<0,05

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive, HTA : Hypertension Artérielle, PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse, SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil, IRTC : Insuffisance Respiratoire Chronique, DT1 : Diabète de type 1, DT2 : Diabète de type 2, CI : Cardiopathie Ischémique, CH : Cardiopathie Hypertrophique, IRC : Insuffisance Rénale Chronique, DFG : Débit de Filtration Glomérulaire, AVC : Accident Vasculaire Cérébral, AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien, AVK : Anti Vitamine K, Corticoïdes\* : corticoïdes excepté dexaméthasone, HNF : Héparine Non Fractionnée, HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire, USC : Unité de Soins Continus, IOT : Intubation Oro-Trachéale, DV : Décubitus Ventral, NO : monoxyde d'azote, ECMO : Oxygénation par Membrane Extra Corporelle

Tableau IV. Analyse des caractéristiques des patients en fonction de la mesure de leur DLCO.

	DLCO < 70% M3	DLCO ≥ 70% M3	p*
<b>Lésions scannographiques initiales</b>	<b>N = 73</b>	<b>N = 128</b>	
Verre dépoli initial	64 (87,7%)	100 (78,1%)	1
Condensations initiales	41 (56,2%)	55 (43%)	0,414
Crazy paving initial	14 (19,2%)	21 (16,4%)	0,4
<b>Atteinte scannographique</b>	<b>N = 67</b>	<b>N = 101</b>	<b>0,019</b>
Atteinte initiale absente (0)	3 (4,5%)	4 (4%)	
Atteinte initiale minimale (<10%)	3 (4,5%)	9 (8,9%)	
Atteinte initiale modérée (10-25%)	18 (24,7%)	33 (25,8%)	
Atteinte initiale étendue (25-50%)	23 (26,9%)	41 (32,7%)	
Atteinte initiale sévère (>50%)	<b>20 (29,9%)</b>	<b>14 (13,9%)</b>	
Atteinte > 25% initiale	43 (64,2%)	55 (54,5%)	0,263

Les résultats sont exprimés en effectif (%) pour les variables catégorielles.

\*p : analyse significative :  $p < 0,05$

Tableau V. Analyse bivariée de la DLCO mesurée à 3 mois avec les lésions scannographiques initiales.

## 2. Analyse multivariée de l'altération de la DLCO à 3 mois.

Le tableau VI présente l'analyse multivariée des facteurs prédictifs d'une mesure inférieure à 70% de la DLCO à 3 mois.

Facteurs prédictifs d'une DLCO < 70% à M3	OR brut [IC95%]	p	OR ajusté [IC95%]	p
Hémopathie	4 [1,43-11,17]	0,008	6,22 [1,52-25,4]	<b>0,011</b>
Insuffisance rénale chronique	4 [1,42-11,17]	0,008	5,39 [1,45-20,04]	<b>0,012</b>
Cardiopathie	2,63 [1,02-7,14]	0,046		
Réanimation	2,59 [1,43-4,67]	0,002	3,51 [1,66-7,41]	<b>0,001</b>
Atteinte initiale >25%	1,50 [0,79-2,83]	0,21		

\*p : analyse significative :  $p < 0,05$ . OR : Odds ratio

Tableau VI. Analyse des facteurs prédictifs d'une altération de la DLCO à 3 mois en analyse uni et multivariée

En analyse multivariée, les facteurs associés à une DLCO altérée à 3 mois étaient l'antécédent d'hémopathie, d'insuffisance rénale chronique et d'hospitalisation en réanimation ( $p < 0,05$ ).

### **3. Données de spirométrie et profils caractéristiques de la persistance d'une altération de la DLCO à 6 et 12 mois de l'hospitalisation**

Les données spirométriques moyennes étaient normales dès 3 mois de réévaluation. Seule la mesure de la DLCO apparaissait altérée chez ces patients. (Tableau VII)

Un syndrome restrictif, correspondant à une mesure de la capacité pulmonaire totale (CPT) inférieure à 80%, était retrouvé chez 54 des 221 patients (24,4%) à 3 mois, chez 27 des 87 patients (31%) à 6 mois et chez 10 des 51 patients (19,6%) à 12 mois.

Un syndrome obstructif, correspondant à un rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF) inférieur à 70%, était mis en évidence chez 29 des 221 (13,1%) patients à 3 mois, 10 des 87 (11,5%) patients à 6 mois, et 3 des 51 (5,9%) patients à 12 mois.

Tableau VII. Moyenne et écart type des débits respiratoires en pléthysmographie et du transfert du CO à 3, 6 et 12 mois de la sortie d'hospitalisation (moyenne (SD)).

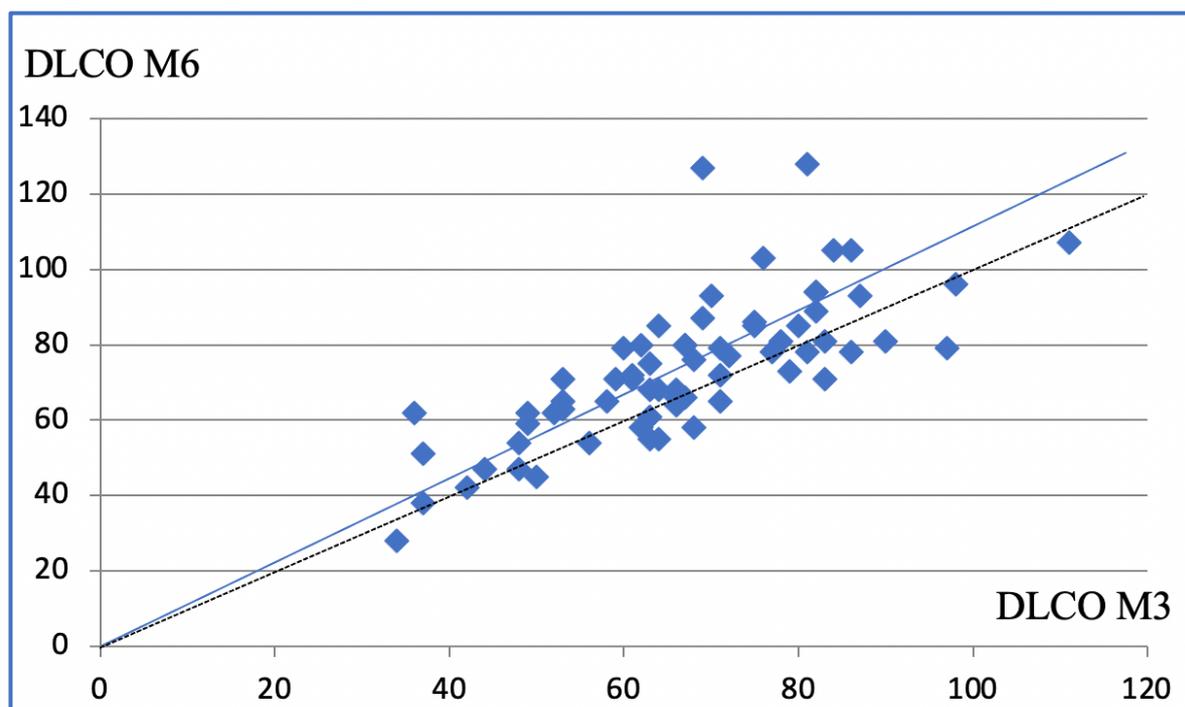
<b>EFR (moyenne (SD)) (Médiane (min-max))</b>	<b>3 mois (N=221)</b>	<b>6 mois (N=87)</b>	<b>12 mois (N=51)</b>
<b>VEMS (%théorique)</b>	94 (±20,6) 96 [36 - 161]	94,2 (±20,5) 94 [39 - 143]	93,9 (±18,2) 93 [62 - 143]
<b>CVF (%théorique)</b>	92,7 (±20,4) 92 [45 - 163]	93,3 (±19,7) 94 [45 - 155]	91,2 (±17) 90 [62 - 130]
<b>CPT (%théorique)</b>	91,5 (±18,6) 89,5 [48 - 140]	89,1 (±18,3) 87 [52 - 156]	88,3 (±16) 86 [54 - 140]
<b>VEMS/CVF (%)</b>	80,1 (±9,1) 82 [36 - 99]	79,6 (±9,7) 81 [38 - 98]	
	<b>3 mois (N=201)</b>	<b>6 mois (N=75)</b>	<b>12 mois (N=36)</b>
<b>KCO (%théorique)</b>	92,32 (±18,1) 90 [44 - 139]	89,9 (±20,1) 89 [43 - 146]	94,7 (±22) 99 [41 - 141]
<b>DLCO (%théorique)</b>	75,1 (±18,2) 76 [22 - 132]	72,7 (±18,8) 72 [28 - 128]	74,8 (±19) 77,5 [27 - 119]

*Les résultats sont exprimés pour les variables continues en moyenne ± écart-type et en médiane [extrêmes].*

*VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde, CVF : Capacité Vitale Forcée, CPT : Capacité Pulmonaire Totale, VEMS/CVF : Rapport de Tiffeneau, KCO : Coefficient de Diffusion du CO, DLCO : Diffusion Libre en CO.*

Il existe une corrélation nette des données de la DLCO à 6 mois avec celle de la DLCO à 3 mois ( $p < 0,0001$ ), avec une stabilité ou une amélioration des données dans la majorité des cas.

(Figure 4)



*Abscisse : % de la valeur théorique de la DLCO à 3 mois*

*Ordonnée : % de la valeur théorique de la DLCO à 6 mois*

*Trait pointillé correspondant aux valeurs de DLCO identiques entre M3 et M6*

Figure 4. Corrélation des pourcentages de la valeur théorique de la DLCO à 3 et à 6 mois.

Le tableau VIII présente les caractéristiques des patients en fonction de leur mesure de DLCO à 6 et 12 mois.

La mesure de la DLCO était inférieure à 70% pour 40 de nos 75 patients (53,3%) à 6 mois, et pour 14 de nos 36 patients (38,9%) à 12 mois.

Aucun facteur recueilli n'était prédictif de la persistance d'une altération de la DLCO à 6 mois.

A 12 mois, les patients présentant une DLCO altérée avaient fréquemment un antécédent de tabagisme (50%) et des antécédents médicaux. Ils avaient été inclus dans un essai thérapeutique dans 35,7% des cas et traités par dexaméthasone dans 44,4 % des cas.

Une atteinte initiale supérieure à 25% était présente chez 8 des 12 patients (66,7%) ayant une DLCO altérée à 12 mois. La durée d'hospitalisation moyenne était longue (37,5 jours) dans le groupe DLCO altérée à 12 mois.

Aucune analyse statistique comparative n'a été réalisée compte tenu des faibles effectifs.

Finalement, seuls 14 des 201 patients inclus dans cette étude avaient une altération persistante de la DLCO (6,9%) à 12 mois de l'infection virale.

	DLCO < 70% M6 (n= 40)	DLCO ≥ 70% M6 (n=35)	P*	DLCO < 70% M12 (n=14)	DLCO ≥ 70% M12 (n=22)
<b>Tabagisme actif ou sevré</b>	17 (42,5%)	12 (35,3%)	0,634	7 (50%)	8 (36,4%)
<b>Antécédents</b>					
AR	8 (20%)	8 (22,9%)	0,785	4 (28,6%)	3 (13,6%)
DT1 ou DT2	12 (30%)	5 (14,3%)	0,165	5 (35,7%)	4 (18,2%)
HTA	21 (52,5%)	15 (42,9%)	0,489	9 (64,3%)	8 (36,4%)
CI ou CH	6 (15%)	1 (2,9%)		3 (21,4%)	1 (4,5%)
CR	10 (25%)	0		3 (21,4%)	1 (4,5%)
Cancer et MH	9 (22,5%)	7 (20%)	1		
<b>Traitements de fond</b>				2 (14,3%)	4 (18,2%)
Aspirine	9 (22,5%)	7 (20%)	1	3 (21,4%)	3 (13,6%)
Metformine	8 (20%)	5 (14,3%)	0,557		
<b>Traitements administrés</b>					
Essai thérapeutique	8 (20%)	10 (28,6%)	0,427	5 (35,7%)	2 (9,1%)
Corticoïdes*	15 (37,5%)	14 (40%)	1	5 (35,7%)	8 (36,4%)
Dexaméthasone	6 (15%)	11 (31,4%)	0,105	4 (44,4%)	5 (22,7%)
<b>LSI</b>					
Verre dépoli	37 (92,5%)	31 (88,6%)	1		
Condensation	23 (57,5%)	21 (60%)	1		
Crazy paving	9 (22,5%)	5 (14,3%)	0,356		
<b>ASI</b>	<b>N= 36</b>	<b>N = 29</b>	<b>0,693</b>	<b>N = 12</b>	<b>N = 20</b>
absente (0)	1 (2,8%)	0		1 (8,3%)	0
minime (<10%)	2 (5,6%)	2 (6,9%)		1 (8,3%)	1 (5%)
modérée (10-25%)	8 (22,2%)	6 (20,7%)		2 (16,7%)	4 (20%)
étendue (25-50%)	10 (27,8%)	12 (41,4%)		3 (25%)	7 (35%)
sévère (>50%)	15 (41,7%)	9 (31%)		5 (41,7%)	8 (40%)
Atteinte > 25% initiale	25 (69,4%)	21 (72,4%)	1	8 (66,7%)	15 (75%)
	<b>N=40</b>	<b>N=35</b>		<b>N=14</b>	<b>N=22</b>
<b>Réanimation ou USC</b>	26 (65%)	19 (54,3%)	0,358	11 (78,6%)	17 (77,3%)
Optiflow	13 (32,5%)	10 (28,6%)	0,804	6 (42,9%)	7 (31,8%)
IOT	20 (50%)	13 (37,1%)	0,352	8 (57,1%)	11 (50%)
ECMO	5 (12,5%)	0		1 (7,1%)	1 (4,5%)
<b>Complications</b>					
Embolie pulmonaire	2 (5%)	4 (11,4%)		1 (7,1%)	3 (13,6%)
Aspergillose	3 (7,5%)	0			
Mucormycose	1 (2,5%)	1 (2,9%)			
<b>Durée d'hospitalisation</b>	29,1 (±25)	20,5 (±17,9)	0,1	37,50 (±26,9)	27,95 (±21,9)
<b>Age</b>	62,3 (±11,7)	61,2 (±12,5)	0,7	63,05 (±10)	56,32 (±11)

Les résultats sont exprimés en effectif (%) pour les variables catégorielles. Pour les variables continues, ils sont exprimés en moyenne ± écart-type en fonction de leur distribution.

\*p : analyse significative pour p<0,05

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive, HTA : Hypertension Artérielle, PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse, SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil, IRTC ; Insuffisance Respiratoire Chronique, DT1 : Diabète de type 1, DT2 : Diabète de type 2, CI : Cardiopathie Ischémique, CH : Cardiopathie Hypertrophique, IRC : Insuffisance

Rénale Chronique, DFG : Débit de Filtration Glomérulaire, AVC : Accident Vasculaire Cérébral, AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien, AVK : Anti Vitamine K, Corticoïdes\* : corticoïdes excepté Dexaméthasone, HNF : Héparine Non Fractionnée, HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire, LSI : Lésions Scannographiques Initiales, ASI : Atteinte Scannographique Initiale, USC : Unité de Soins Continus, IOT : Intubation Oro-Trachéale, DV : Décubitus Ventral, NO : monoxyde d'azote, ECMO : Oxygénation par Membrane Extra Corporelle, MH : Maladie Hématologique

Tableau VIII. Description des caractéristiques de nos patients en fonction de la DLCO mesurée à 6 et 12 mois

## C. Critères de jugement secondaires à 3, 6 et 12 mois de l'hospitalisation pour une infection à SARS-CoV-2

### 1. Symptômes persistants et capacité d'exercice à 3 mois

Le tableau IX présente les symptômes des patients à 3 mois de leur sortie de l'hôpital.

Les symptômes les plus fréquemment recueillis étaient la dyspnée, présente dans 47,3% des cas. Elle était évaluée par l'échelle mMRC et était cotée supérieure à 1 dans 17,5% des cas. L'asthénie (39,4%), la toux (9,2%) et les douleurs thoraciques (5,1%) étaient également des symptômes persistants fréquents.

Symptômes persistants à 3 mois de l'hospitalisation	N = 292
<b>Symptômes respiratoires</b>	
Dyspnée	138 (47,3%)
Toux	27 (9,2%)
<b>Autres symptômes</b>	
Asthénie	115 (39,4%)
Trouble anxieux	29 (9,9%)
Troubles de la concentration	27 (9,2%)
Paresthésies	22 (7,5%)
Dysosmie/Anosmie	19 (6,5%)
Dysgeusie/Ageusie	16 (5,5%)
Myalgies	15 (5,1%)
Douleurs thoraciques	15 (5,1%)
Atteinte dermatologique	13 (4,5%)
Céphalées	9 (3,1%)

*Les résultats sont exprimés en effectif (%) pour les variables catégorielles.*

Tableau IX. Symptômes persistants à 3 mois de la sortie d'hospitalisation.

Le tableau X présente les résultats du test de marche de l'HDJ à 3 et 6 mois de l'hospitalisation.

TM6	3 mois (n=207)		6 mois (n=77)	
	Moyenne (SD)	Médiane (Min-Max)	Moyenne (SD)	Médiane (Min-Max)
<b>Distance parcourue en % de la théorique</b>	81,1 (± 22,6)	82 (27-272)	86,1 (± 44,1)	82 (32-435)
<b>Saturation moyenne</b>	94,5 (± 3,1)	95 (81-99)	93,3 (± 9,8)	95 (83-99)
<b>Saturation minimale</b>	91,8 (± 4,1)	93 (73-98)	91,6 (± 4,1)	92 (75-99)
<b>Dyspnée sur l'échelle de Borg initiale</b>	0,3 (± 0,7)	0 (0-4)	0,3 (± 0,8)	0 (0-5)
<b>Dyspnée sur l'échelle de Borg à la fin du test</b>	1,9 (± 1,7)	2 (0-7)	2,21 (± 1,8)	2 (0-7)

*Les résultats sont exprimés pour les variables continues en moyenne ± écart-type (SD) et en médiane [extrêmes].*

Tableau X. Résultats du test de marche de 6 minutes à 3 et 6 mois post hospitalisation.

Une épreuve d'effort (EFX) avait été réalisée chez 21 patients durant notre suivi. La mesure moyenne de la VO2 maximale était de 89,6% ( $\pm 18,1\%$ ) de la théorique et la mesure de la médiane était de 92% de la théorique (de 63% à 125%). Elle était inférieure à 80% chez 6 (28,6%) de ces patients.

## 2. Description des scanners initiaux puis à 3, 6 et 12 mois

Le tableau XI présente la description détaillée des scanners de nos patients, réalisés lors de leur hospitalisation, puis de ceux à 3, 6 et 12 mois de leur sortie de l'hôpital.

Scanner	Initial (N = 246)	3 mois (N = 285)	6 mois (N = 85)	12 mois (N = 54)
<b>Lésions élémentaires</b>				
Verre dépoli	217 (88,2%)	140 (49,1%)	67 (78,8%)	33 (61,1%)
Condensations	143 (58,1%)	16 (5,6%)	5 (5,9%)	1 (1,9%)
Crazy Paving	47 (19,1%)	4 (1,4%)	3 (3,5%)	0 (0%)
Réticulations	7 (2,8%)	30 (10,5%)	18 (21,2%)	12 (22,2%)
Perfusion en mosaïque		29 (10,2%)	16 (18,8%)	6 (11,1%)
Emphysème		27 (9,5%)		
<b>DAP</b>				
absente (0%)	16 (6,5%)	128 (44,9%)	12 (14,1%)	10 (18,5%)
minime (<10%)	25 (10,2%)	60 (21,1%)	19 (22,4%)	16 (29,6%)
modérée (10 à 25%)	72 (29,3%)	34 (11,9%)	18 (21,2%)	10 (18,5%)
étendue (25 à 50%)	80 (32,5%)	41 (14,4%)	24 (28,2%)	12 (22,2%)
sévère (>50%)	43 (17,5%)	13 (4,6%)	8 (9,4%)	3 (5,6%)
indéterminé	10 (4%)	9 (3,1%)	4 (4,7%)	3 (5,6%)
	<b>N = 236</b>	<b>N = 276</b>	<b>N = 81</b>	<b>N = 51</b>
<b>Atteinte <math>\leq</math> 25%</b>	113 (47,9%)	221 (80,1%)	49 (60,5%)	36 (70,6%)
<b>Atteinte &gt; 25%</b>	123 (52,1%)	55 (19,9%)	32 (39,5%)	15 (29,4%)
<b>LEF</b>		<b>N = 285</b>	<b>N = 85</b>	<b>N = 54</b>
DDB		72 (25,3%)	46 (54,1%)	28 (51,9%)
Kystes		7 (2,5%)	5 (5,9%)	1 (1,9%)
Bandes fibreuses		56 (19,6%)	33 (38,8%)	24 (44,4%)
$\geq 2$ LEF		40 (14%)	24 (28,2%)	18 (33,3%)

*Les résultats sont exprimés en effectif (%) pour les variables catégorielles.*

*DAP : Degré d'Atteinte Parenchymateuse, LEF : Lésions évocatrices de fibrose, DDB : Dilatation Des Bronches.*  
Tableau XI. Description des résultats scannographiques initiaux, à 3, 6 et 12 mois

Tout d'abord, 246 patients avaient réalisé un scanner durant leur hospitalisation.

Les lésions élémentaires initiales les plus fréquemment mises en évidence étaient des lésions en verre dépoli (88,2%) et des condensations alvéolaires parenchymateuses (58,1%). (Figure 5)

Le degré d'atteinte était le plus souvent modéré (29,3%) ou étendu (32,5%) à l'admission.

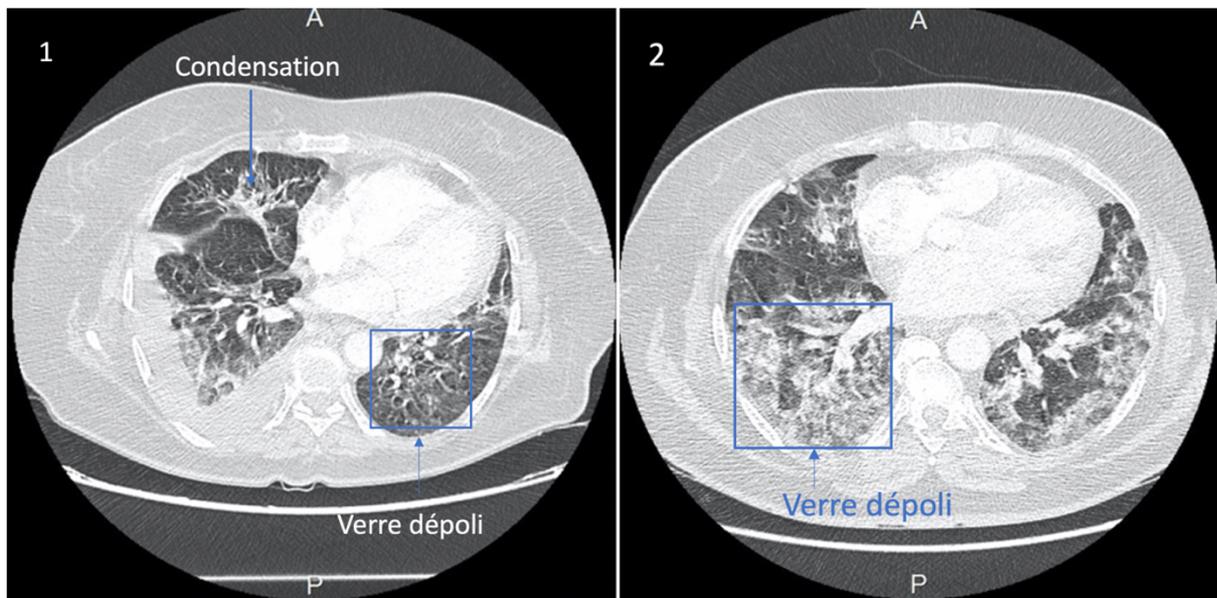


Figure 5. Atteinte scannographique initiale étendue (25 à 50%) (1) et sévère (>50%) (2)

Deux cent quatre-vingt-cinq scanners ont été réalisés lors de l'hôpital de jour (HDJ) à trois mois de leur sortie de l'hôpital. La lésion élémentaire la plus fréquente était toujours le verre dépoli (49,1%). (Figure 6) La proportion de patients présentant une atteinte scannographique supérieure à 25% avait largement diminué entre l'hospitalisation (52,1%) et l'HDJ à trois mois (19,9%). En outre, 128 (44,9%) patients n'avaient plus d'atteinte parenchymateuse à 3 mois. Quarante patients (14%) présentaient au moins deux lésions évocatrices de fibrose, incluant des dilatations des bronches, des kystes ou des bandes fibreuses.

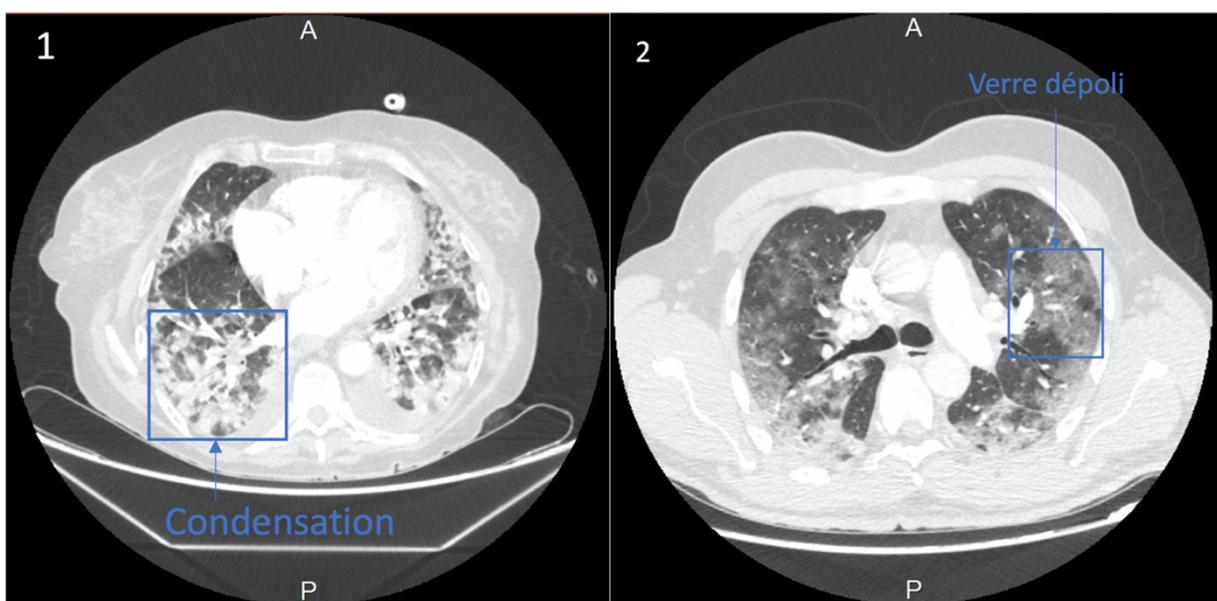
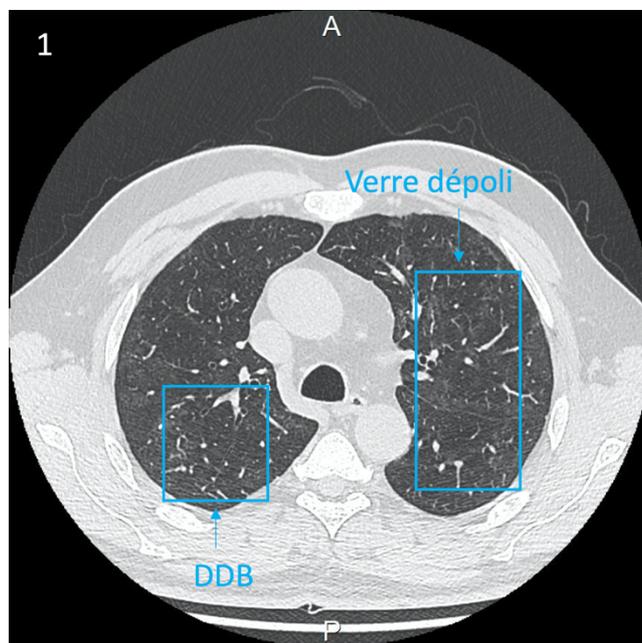


Figure 6. Atteinte parenchymateuse étendue à sévère sur le scanner de contrôle à 3 mois

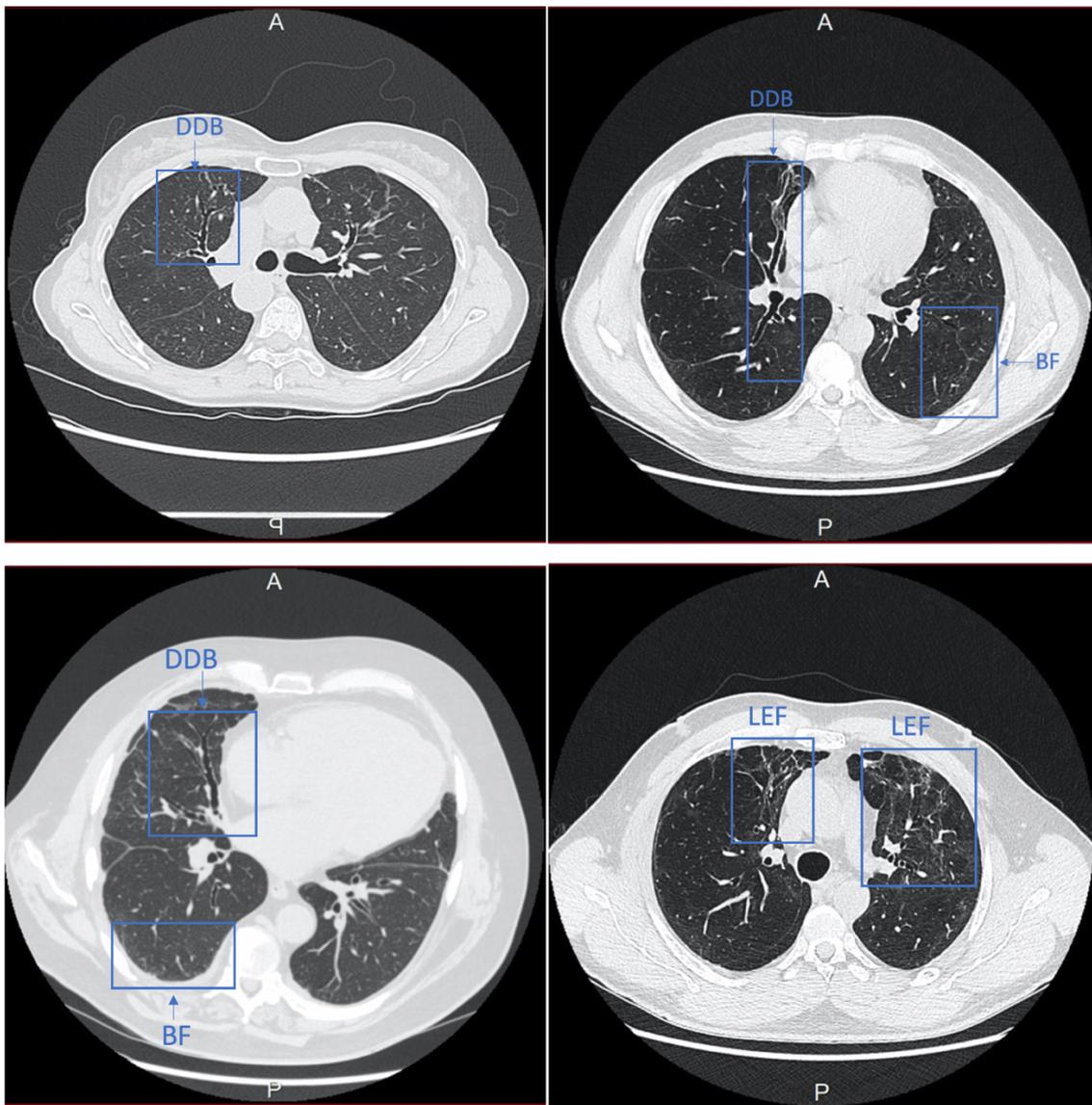
A six mois, 85 patients avaient eu à nouveau un scanner thoracique. Le verre dépoli était présent dans 67 (78,8%) cas. Une atteinte supérieure à 25% était observée chez 32 (39,5%) patients, avec une atteinte sévère chez 8 (9,4%) d'entre eux. Vingt-quatre patients (28,2%) présentaient des lésions évocatrices de fibrose. (Figure 7)



*Abréviation : DDB : Dilatation Des Bronches*

Figure 7. Lésions parenchymateuses persistantes sur le scanner à 6 mois

A douze mois, des lésions en verre dépoli étaient décrites dans 33 des 54 scanners réalisés (61,1%), correspondant à 11,6% de la population incluse. Une atteinte parenchymateuse étendue (supérieure à 25%) était présente dans 15 de ces 54 scanners (29,4%), et une atteinte sévère (supérieure à 50%) dans 3 (5,6%). Des lésions évocatrices de fibrose étaient observées dans 18 des 54 scanners (33,3%). (Figure 8) La persistance de lésions en verre dépoli, en l'absence de lésions pseudofibreuses, n'était pas associée à une altération de la DLCO ou à la présence d'un syndrome restrictif.



*Abréviations* : DDB : Dilatation Des Bronches, BF : Bande Fibreuse, LEF : Lésions Évocatrices de Fibrose

Figure 8. Lésions évocatrices de fibrose sur le scanner à 12 mois

### **3. Etude de facteurs prédictifs de la persistance de lésions scannographiques à 3 et 6 mois en analyse bivariée et multivariée.**

Le tableau XII présente les résultats des caractéristiques de la persistance de verre dépoli au scanner à 3 et à 6 mois de l'hospitalisation de nos patients.

A 3 mois, en analyse bivariée, la persistance de verre dépoli était associée à la sévérité initiale du patient incluant soit :

- Une atteinte parenchymateuse initiale étendue à sévère (<0,001),
- Une prise en charge en réanimation (corticothérapie (p=0,008), ventilation mécanique invasive (p<0,001), décubitus ventral (p<0,001), monoxyde d'azote (p = 0,022))
- Une durée d'hospitalisation longue (p = 0,003).

A 6 mois, seule l'anticoagulation par héparine non fractionnée y était corrélée (p = 0,013).

En analyse multivariée, seules une hospitalisation en réanimation (OR=2,27 IC95% [1,22-4,21], p=0,009) et une atteinte supérieure à 25% (OR=2,73 IC95% [1,54-4,83], p=0,001) étaient associées à la persistance de verre dépoli à 3 mois. A 6 mois, seule l'anticoagulation par héparine non fractionnée y était corrélée (p = 0,013) en analyse bivariée, et aucun facteur en analyse multivariée.

Le tableau XIII présente ceux de l'apparition de lésions évocatrices de fibrose à 3 et 6 mois de l'hospitalisation de nos patients.

A 3 mois, en analyse bivariée, l'existence de lésions évocatrices de fibrose était corrélée aux facteurs liés à la sévérité initiale de l'infection, c'est-à-dire à :

- La sévérité scannographique initiale (p =0,021),
- L'hospitalisation en réanimation (p<0,001) (incluant un traitement par héparine non fractionné (p= 0,002), une ventilation mécanique invasive (p<0,001), une oxygénothérapie à haut débit (p=0,003), un traitement par monoxyde d'azote (p =0,001)),
- La durée d'hospitalisation (p<0,05).

En analyse multivariée, les 2 facteurs associés à l'existence de lésions évocatrices de fibrose pulmonaire à 3 mois étaient : l'hospitalisation en réanimation (OR= 3,22 IC95% [1,40-7,44], p=0,006) et une atteinte initiale supérieure à 25% (OR=3,16 IC95% [1,19-8,42], p=0,021).

Le traitement par dexaméthasone était en analyse bivariée, associée à la présence de ces lésions à 6 mois (p=0,034). Ce traitement était également un reflet de la sévérité.

En analyse multivariée, aucun facteur n'a été retrouvé.

	Verre dépoli M3 (N =140)	Absence de verre dépoli M3 (N = 142)	p*	Verre dépoli M6 (N=67)	Absence de verre dépoli M6 (N =18)	p*
<b>Tabagisme actif ou sevré</b>	52 (37,1%)	42 (29,6%)	0,167	27 (40,3%)	7 (38,9%)	1
<b>Antécédents</b>						
AR	28 (20%)	32 (22,5%)	0,663	12 (17,9%)	5 (27,8%)	0,341
DT1 ou DT2	34 (24,3%)	20 (14,1%)	0,062	16 (23,9%)	2 (11,1%)	
HTA	75 (53,6%)	74 (52,1%)	0,813	29 (43,3%)	9 (50%)	0,79
CI ou CH	16 (11,4%)	14 (9,9%)		4 (6%)	2 (11,1%)	
CR	20 (14,3%)	26 (18,3%)	0,421	8 (11,9%)	2 (11,1%)	
Cancer solide	13 (9,3%)	18 (58,1%)	0,447	7 (10,4%)	0	
<b>Traitements de fond</b>						
Aspirine	33 (23,6%)	22 (15,5%)	0,099	13 (19,4%)	4 (22,2%)	0,75
Metformine	23 (16,4%)	21 (14,8%)	0,745	12 (17,9%)	4 (22,2%)	0,737
<b>Traitements administrés</b>						
<b>Essai thérapeutique</b>						
Corticoïdes*	44 (31,4%)	25 (17,6%)	<b>0,008</b>	26 (38,8%)	9 (50%)	0,428
Dexaméthasone	24 (17,1%)	15 (10,6%)	0,123	15 (22,4%)	3 (16,7%)	
HNF	40 (28,6%)	20 (14,1%)	<b>0,004</b>	19 (28,4%)	11 (61,1%)	<b>0,013</b>
HBPM	114 (81,4%)	101 (71,1%)	<b>0,05</b>	60 (89,6%)	12 (66,7%)	0,027
<b>LSI</b>						
Verre dépoli	126 (90%)	85 (59,8%)	<b>&lt;0,001</b>			
Condensation	83 (59,3%)	58 (40,8%)	0,075	42 (62,7%)	11 (61,1%)	0,675
Crazy paving	28 (20%)	19 (13,4%)	0,303	15 (22,4%)	3 (16,7%)	
<b>ASI</b>	<b>N = 123</b>	<b>N = 106</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 15</b>	0,675
absente (0)	0	15 (14,2%)				
minime (<10%)	5 (4,1%)	20 (18,9%)		3 (5%)	1 (6,67%)	
modérée (10-25%)	36 (29,3%)	32 (30,2%)		15 (25%)	6 (40%)	
étendue (25-50%)	53 (43,1%)	26 (24,5%)		21 (35%)	5 (33,3%)	
sévère (>50%)	29 (23,6%)	13 (12,3%)		21 (35%)	3 (20%)	
<b>Atteinte &gt; 25% initiale</b>	82 (66,7%)	39 (36,8%)	<b>&lt;0,001</b>	42 (70)	8 (53,3%)	0,236
	<b>N =140</b>	<b>N = 142</b>		<b>N = 67</b>	<b>N = 18</b>	
<b>Réanimation ou USC</b>						
Optiflow	68 (48,6%)	31 (21,8%)	<b>&lt;0,001</b>	41 (61,2%)	12 (66,7%)	0,787
IOT	32 (22,9%)	12 (8,5%)	<b>0,001</b>	22 (32,8%)	7 (38,9%)	0,78
IOT	41 (29,3%)	14 (9,9%)	<b>&lt;0,001</b>	25 (37,3%)	11 (61,1%)	0,106
DV	31 (22,1%)	9 (6,3%)	<b>&lt;0,001</b>	20 (29,9%)	6 (33,3%)	0,779
NO	18 (12,9%)	7 (4,9%)	<b>0,022</b>	15 (22,4%)	4 (22,2%)	1
ECMO	6 (4,3%)	1 (0,7%)	0,066	3 (4,5%)	2 (11,1%)	
<b>Complications</b>						
Embolie pulmonaire	13 (9,3%)	2 (1,4%)		7 (10,4%)	1 (5,6%)	
Aspergillose	3 (2,1%)	1 (0,7%)		2 (3%)	1 (5,6%)	
Mucormycose	2 (1,4%)	0		2 (3%)	0	
<b>Durée d'hospitalisation</b>	20,8 (±18,9)	14,4 (±17,2)	<b>0,003</b>			

Les résultats sont exprimés en effectif (%) pour les variables catégorielles. Pour les variables continues, ils sont exprimés en moyenne ± écart-type en fonction de leur distribution.

\*p : analyse significative pour p<0,05

HTA : Hypertension Artérielle, AR : Antécédents Respiratoires, DT1 : Diabète de type 1, DT2 : Diabète de type 2, CI : Cardiopathie Ischémique, CH : Cardiopathie Hypertrophique, CR : Cardiopathie Rythmique, Corticoïdes\* : corticoïdes excepté dexaméthasone, HNF : Héparine Non Fractionnée, HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire, LSI : Lésions Scannographiques Initiales, ASI : Atteinte Scannographique Initiale, USC : Unité de Soins Continus, IOT : Intubation Oro-Trachéale, DV : Décubitus Ventral, NO : monoxyde d'azote, ECMO : Oxygénation par Membrane Extra Corporelle.

Tableau XII. Étude de la persistance de lésions en verre dépoli au scanner à 3 et 6 mois.

	Au moins deux lésions de fibrose M3 (N = 40)	Absence ou une lésion de fibrose M3 (N = 232)	p*	Au moins deux lésions de fibrose M6 (n=24)	Absence ou une lésion de fibrose M6 (n=57)	p*
<b>Tabagisme actif ou sévère</b>	16 (40%)	72 (31%)	0,267	9 (39,1%)	24 (42,1%)	1
<b>Antécédents</b>						
AR	10 (25%)	49 (21,1%)	0,678	5 (20,8%)	11 (19,3%)	1
DT1 ou DT2	10 (25%)	43 (18,5%)	0,835	7 (29,2%)	10 (17,5%)	0,236
HTA	24 (60%)	121 (52,2%)	0,394	12 (50%)	25 (43,9%)	0,634
CI ou CH	5 (12,5%)	24 (10,3%)		1 (4,2%)	5 (8,8%)	
CR	5 (12,5%)	41 (17,7%)	0,501	4 (16,7%)	5 (8,8%)	0,439
Cancer solide	4 (10%)	24 (10,3%)	1	3 (12,5%)	4 (7%)	
<b>Traitements de fond</b>						
Aspirine	9 (22,5%)	44 (19%)	0,665	7 (29,2%)	10 (17,5%)	0,249
Metformine	7 (17,5%)	34 (14,7%)	0,635	5 (20,8%)	10 (17,5%)	0,759
<b>Traitements administrés</b>						
Essai thérapeutique	8 (20%)	34 (14,7%)	0,355	8 (33,3%)	9 (15,8%)	0,132
Corticoïdes*	10 (25%)	55 (23,7%)	0,843	9 (37,5%)	24 (42,1%)	0,806
Dexaméthasone	8 (20%)	28 (12,1%)	0,204	9 (37,5%)	8 (14%)	<b>0,034</b>
HNF	17 (42,5%)	43 (18,5%)	<b>0,002</b>	7 (29,2%)	22 (38,6%)	0,459
HBPM	33 (82,5%)	172 (74,1%)	0,322	21 (87,5%)	48 (84,2%)	1
<b>LSI</b>						
Verre dépoli	36 (90%)	166 (71,6%)	0,018			
Condensation	24 (60%)	111 (47,8%)	0,111	17 (70,8%)	34 (59,6%)	0,705
Crazy paving	8 (20%)	37 (15,9%)	0,622	5 (20,8%)	13 (22,8%)	1
<b>ASI</b>	<b>N = 32</b>	<b>N = 188</b>	<b>0,021</b>	<b>N = 23</b>	<b>N = 50</b>	<b>0,234</b>
absente (0)	0	15 (8%)				
minime (<10%)	1 (3,1%)	22 (11,7%)		1 (4,3%)	3 (6%)	
modérée (10-25%)	5 (15,6%)	60 (31,9%)		5 (21,7%)	15 (30%)	
étendue (25-50%)	14 (43,7%)	62 (33%)		6 (26,1%)	20 (40%)	
sévère (>50%)	12 (37,5%)	29 (15,4%)		11 (47,8%)	12 (24%)	
Atteinte > 25% initiale	26 (81,3%)	91 (48,4%)	<b>0,001</b>	17 (73,9%)	32 (64%)	0,437
	<b>N = 40</b>	<b>N = 232</b>		<b>N = 24</b>	<b>N = 57</b>	
<b>Réanimation ou USC</b>	27 (67,5%)	68 (29,3%)	<b>&lt;0,001</b>	17 (70,8%)	33 (57,9%)	0,324
Optiflow	13 (32,5%)	28 (12,1%)	<b>0,003</b>	11 (45,8%)	15 (26,3%)	0,118
IOT	19 (47,5%)	36 (15,5%)	<b>&lt;0,001</b>	13 (54,2%)	23 (40,4%)	0,329
DV	18 (45%)	22 (55%)	<b>&lt;0,001</b>	11 (45,8%)	15 (26,3%)	0,118
NO	10 (25%)	15 (6,5%)	<b>0,001</b>	8 (33,3%)	11 (19,3%)	0,25
ECMO	3 (7,5%)	4 (1,7%)		2 (8,3%)	3 (5,3%)	
<b>Complications</b>						
Embolie pulmonaire	5 (12,5%)	10 (4,3%)	<b>0,052</b>	3 (12,5%)	5 (8,8%)	
Aspergillose	2 (5%)	2 (0,9%)		2 (8,3%)	1 (1,8%)	
Mucormycose	1 (2,5%)	1 (0,4%)		2 (8,3%)	0	
Durée d'hospitalisation	31,9 (±25,6)	15,4 (±16,1)	<b>&lt;0,001</b>	34,6 (±24,2)	22 (±20,4)	<b>0,021</b>
Age	66,1 (±13,4)	63,49 (±15)	0,303	62,6 (±13,3)	62,3 (±11,8)	0,89

Les résultats sont exprimés en effectif (%) pour les variables catégorielles. Pour les variables continues, ils sont exprimés en moyenne ± écart-type en fonction de leur distribution.

\*p : analyse significative pour  $p < 0,05$

HTA : Hypertension Artérielle, AR : Antécédents Respiratoires, DT1 : Diabète de type 1, DT2 : Diabète de type 2, CI : Cardiopathie Ischémique, CH : Cardiopathie Hypertrophique, CR : Cardiopathie Rythmique, Corticoïdes\* : corticoïdes excepté dexaméthasone, HNF : Héparine Non Fractionnée, HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire, LSI : Lésions Scannographiques Initiales, ASI : Atteinte Scannographique Initiale, USC : Unité de Soins Continus, IOT : Intubation Oro-Trachéale, DV : Décubitus Ventral, NO : monoxyde d'azote, ECMO : Oxygénation par Membrane Extra Corporelle.

Tableau XIII. Étude de l'apparition de lésions évocatrices de fibrose à 3 et 6 mois

Le tableau XIV présente les caractéristiques des patients présentant une atteinte parenchymateuse supérieure à 25% au scanner de réévaluation à 3 et 6 mois d'une hospitalisation pour une infection à SARS-CoV-2.

	>25% d'atteinte M3 (N=55)	≤ 25% d'atteinte M3 (N=221)	p*	> 25% d'atteinte M6 (N=32)	≤25% d'atteinte M6 (N=49)	p*
<b>Tabagisme actif ou sévère</b>	20 (36,4%)	72 (32,7%)	0,634	9 (28,1%)	23 (46,9%)	0,16
<b>Antécédents</b>						
AR	14 (25,5%)	45 (20,4%)	0,462	5 (15,6%)	12 (24,5%)	0,411
DT1 ou DT2	11 (20%)	43 (19,5%)	0,544	7 (21,9%)	10 (20,4%)	0,774
HTA	28 (50,9%)	118 (53,4%)	0,765	12 (37,5%)	24 (49%)	0,365
CI ou CH	48 (87,3%)	23 (10,4%)		2 (6,3%)	4 (8,2%)	
CR	8 (14,5%)	38 (17,2%)	0,84	4 (12,5%)	6 (12,2%)	1
Cancer solide	3 (5,5%)	27 (12,2%)		3 (9,4%)	4 (8,2%)	
<b>Traitements de fond</b>						
Aspirine	10 (18,2%)	44 (19,9%)	0,851	6 (18,8%)	11 (22,4%)	0,785
Metformine	11 (20%)	31 (14%)	0,295	2 (6,3%)	12 (24,5%)	
<b>Traitements administrés</b>						
Essai thérapeutique	14 (25,5%)	29 (13,1%)	<b>0,036</b>	6 (18,8%)	10 (20,4%)	1
Corticoïdes*	27 (49,1%)	41 (18,6%)	<b>&lt;0,001</b>	12 (37,5%)	19 (38,8%)	1
Dexaméthasone	16 (29,1%)	22 (10%)	<b>0,001</b>	9 (28,1%)	8 (16,3%)	0,266
HNF	18 (32,7%)	41 (18,6%)	<b>0,027</b>	12 (37,5%)	17 (34,7%)	0,817
HBPM	47 (85,5%)	162 (73,3%)	0,078	28 (87,5%)	40 (81,6%)	0,551
<b>LSI</b>						
Verre dépoli	49 (89,1%)	156 (70,6%)	<b>0,02</b>			
Condensation	34 (61,8%)	102 (46,2%)	<b>0,003</b>	20 (62,5%)	31 (63,3%)	0,697
Crazy paving	16 (29,1%)	30 (13,6%)	<b>0,009</b>	9 (28,1%)	9 (18,4%)	0,122
<b>ASI</b>	<b>N = 47</b>	<b>N = 176</b>	<b>0,002</b>	<b>N = 29</b>	<b>N = 43</b>	0,592
absente (0)	0	15 (8,5%)				
minime (<10%)	2 (4,3%)	22 (12,5%)		1 (3,4%)	3 (7%)	
modérée (10-25%)	10 (21,3%)	55 (31,2%)		6 (20,7%)	14 (32,6%)	
étendue (25-50%)	17 (36,2%)	60 (34,1%)		10 (34,5%)	15 (34,9%)	
sévère (>50%)	18 (38,3%)	24 (13,6%)		12 (41,4%)	15 (34,9%)	
<b>Atteinte &gt; 25% initiale</b>	35 (74,5%)	84 (47,7%)	<b>0,002</b>	22 (75,9%)	26 (60,5%)	0,209
	<b>N = 55</b>	<b>N = 221</b>		<b>N = 32</b>	<b>N = 49</b>	
<b>Réanimation ou USC</b>	35 (63,6%)	62 (28,1%)	<b>&lt;0,001</b>	22 (68,8%)	29 (59,2%)	0,482
Optiflow	18 (32,7%)	24 (10,9%)	<b>&lt;0,001</b>	11 (34,4%)	16 (32,7%)	1
IOT	22 (40%)	32 (14,5%)	<b>&lt;0,001</b>	15 (46,9%)	20 (40,8%)	0,65
DV	17 (30,9%)	22 (10%)	<b>&lt;0,001</b>	13 (40,6%)	13 (50%)	0,227
NO	11 (20%)	14 (6,3%)	<b>0,004</b>	11 (34,4%)	8 (16,3%)	0,106
ECMO	1 (1,8%)	6 (2,7%)		2 (6,3%)	3 (6,1%)	
<b>Complications</b>						
Embolie pulmonaire	5 (9,1%)	9 (4,1%)	0,164	4 (12,5%)	4 (8,2%)	0,706
Aspergillose	2 (3,6%)	2 (0,9%)		1 (3,1%)	2 (4,1%)	
Mucormycose	2 (3,6%)	0		1 (3,1%)	1 (2%)	
<b>Durée d'hospitalisation</b>	26 (±19,2)	15,4 (±17,6)	<b>&lt;0,001</b>	30,5 (±22)	22,6 (±22)	0,123
<b>Age</b>	64,6 (±13,1)	63,6 (±12,2)	0,645	62,6 (±13,3)	62,3 (±11,8)	0,89

Les résultats sont exprimés en effectif (%) pour les variables catégorielles. Pour les variables continues, ils sont exprimés en moyenne ± écart-type en fonction de leur distribution.

\*p : analyse significative pour p<0,05

HTA : Hypertension Artérielle, AR : Antécédents Respiratoires, DT1 : Diabète de type 1, DT2 : Diabète de type 2, CI : Cardiopathie Ischémique, CH : Cardiopathie Hypertrophique, CR : Cardiopathie Rythmique, Corticoïdes\* : corticoïdes excepté dexaméthasone, HNF : Héparine Non Fractionnée, HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire, LSI : Lésions Scannographiques Initiales, ASI : Atteinte Scannographique Initiale, USC : Unité de Soins Continus, IOT : Intubation Oro-Trachéale, DV : Décubitus Ventral, NO : monoxyde d'azote, ECMO : Oxygénation par Membrane Extra Corporelle.

Tableau XIV. Étude de l'atteinte parenchymateuse étendue à sévère à 3 et 6 mois.

Les facteurs associés à une atteinte persistante supérieure à 25% à 3 mois ( $p < 0,05$ ) étaient en analyse bivariée :

- l'inclusion dans un essai thérapeutique ( $p = 0,036$ ),
- la sévérité initiale importante (traitement par corticothérapie ( $p = 0,001$ ), ou héparine non fractionnée ( $p = 0,027$ ), une atteinte étendue à sévère au scanner ( $p = 0,002$ ), la prise en charge en réanimation ( $p < 0,001$ )),
- la durée d'hospitalisation ( $p < 0,001$ ).

L'ensemble de ces facteurs étant co-linéaires, seule la prise en charge en réanimation était associée à une atteinte persistante supérieure à 25% à 3 mois (OR à 4,42 IC95% [2,14-9,15],  $p < 0,0001$ ). Aucun de ces facteurs (passage en réanimation inclus) n'était prédictif de la persistance de lésions supérieures à 25% à 6 mois.

#### **4. Évaluation des lésions scannographiques à 12 mois**

A douze mois, 55 patients ont été revus, tous avec un scanner thoracique ( $n = 55$ , 100%), 51 avaient réalisé des EFR et 36 une mesure de la diffusion du CO.

Le tableau XV présente les caractéristiques des patients présentant des lésions scannographiques persistantes à douze mois de leur hospitalisation pour une infection à SARS-CoV-2. Des lésions évocatrices de fibroses étaient mises en évidence chez 18 (35,3%) des 55 patients et une atteinte résiduelle étendue à sévère chez 15 (27,3%) d'entre eux.

**Seuls, 6,3% de la population initiale avaient des lésions évocatrices de fibrose, persistante à 12 mois de l'épisode viral.**

Nous observons que ceux présentant des lésions évocatrices de fibrose avaient eu une atteinte parenchymateuse supérieure à 25% (100%) et avaient été souvent pris en charge en réanimation (72,2%). Leur durée d'hospitalisation était longue, d'en moyenne 35,6 jours ( $\pm 25,3j$ ).

Ceux présentant une atteinte persistante supérieure à 25% avaient eu une atteinte initiale sévère (61,5%) et avaient été pris en charge fréquemment en réanimation (93,3%). Leur durée d'hospitalisation avait été longue, d'en moyenne 43,6 jours ( $\pm 24,5j$ ).

En résumé, nous pouvons supposer que ce sont les patients les plus sévères qui présentaient des lésions scannographiques persistantes à 12 mois.

	≥2 lésions de fibrose M12 (n=18)	<2 lésions de fibrose M12 (n=35)	> 25% d'atteinte M12 (n=15)	≤25% d'atteinte M12 (n= 36)
<b>Tabagisme actif ou sévère</b>	6 (33,3%)	14 (40%)	3 (20%)	17 (47,2%)
<b>Antécédents</b>				
<b>AR</b>	3 (16,7%)	6 (17,1%)	3 (20%)	4 (11,1%)
<b>DT1 ou DT2</b>	6 (33,3%)	9 (25,7%)	6 (40%)	8 (22,2%)
<b>HTA</b>	8 (44,4%)	20 (57,1%)	6 (40%)	20 (55,6%)
<b>CI ou CH</b>	2 (11,1%)	3 (8,6%)	1 (6,7%)	4 (11,1%)
<b>CR</b>	2 (11,1%)	4 (11,4%)	3 (20%)	3 (8,3%)
<b>Cancer solide</b>	1 (5,6%)	5 (14,3%)	3 (20%)	3 (8,3%)
<b>Traitements de fond</b>				
<b>Aspirine</b>	4 (22,2%)	7 (20%)	4 (26,7%)	7 (19,4%)
<b>Metformine</b>	3 (16,7%)	7 (20%)	0	9 (25%)
<b>Traitements administrés</b>				
<b>Essai thérapeutique</b>	5 (27,8%)	7 (20%)	3 (20%)	8 (22,2%)
<b>Corticoïdes*</b>	5 (27,8%)	15 (42,9%)	4 (26,7%)	15 (41,7%)
<b>Dexaméthasone</b>	7 (38,9%)	6 (17,1%)	5 (33,3%)	7 (19,4%)
<b>ASI</b>	<b>N = 17</b>	<b>N = 30</b>	<b>N = 13</b>	<b>N = 33</b>
<b>minime (&lt;10%)</b>	0	1 (3,3%)	0	1 (3%)
<b>modérée (10-25%)</b>	0	12 (40%)	3 (23,1%)	9 (27,3%)
<b>étendue (25-50%)</b>	8 (47,1%)	8 (26,7%)	2 (15,4%)	13 (39,4%)
<b>sévère (&gt;50%)</b>	9 (52,9%)	9 (30%)	8 (61,5%)	10 (30,3%)
<b>Atteinte &gt; 25% initiale</b>	17 (100%)	17 (56,7%)	10 (76,9%)	23 (69,7%)
	<b>N = 18</b>	<b>N = 35</b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 36</b>
<b>Réanimation ou USC</b>	13 (72,2%)	23 (65,7%)	14 (93,3%)	20 (55,6%)
<b>Optiflow</b>	7 (38,9%)	10 (28,6%)	5 (33,3%)	10 (27,8%)
<b>IOT</b>	10 (55,6%)	15 (42,9%)	12 (80%)	12 (33,3%)
<b>ECMO</b>	2 (11,1%)	1 (2,9%)	2 (13,3%)	0
<b>Complications</b>				
<b>Embolie pulmonaire</b>	3 (16,7%)	2 (5,7%)	1 (6,7%)	4 (11,1%)
<b>Durée d'hospitalisation</b>	35,6 (±25,3)	26,7 (±22,5)	43,6 (±24,5)	23,7 (±20,8)
<b>Age</b>	61,6 (±9,6)	60,3 (±11,9)		

Les résultats sont exprimés en effectif (%) pour les variables catégorielles. Pour les variables continues, ils sont exprimés en moyenne ± écart-type en fonction de leur distribution.

\*p : analyse significative pour p<0,05

HTA : Hypertension Artérielle, AR : Antécédents Respiratoires, DT1 : Diabète de type 1, DT2 : Diabète de type 2, CI : Cardiopathie Ischémique, CH : Cardiopathie Hypertrophique, CR : Cardiopathie Rythmique, Corticoïdes\* : corticoïdes excepté Dexaméthasone, ASI : Atteinte Scannographique Initiale, USC : Unité de Surveillance Continue, IOT : Intubation Oro-Trachéale, ECMO : Oxygénation par Membrane Extra Corporelle

Tableau XV. Caractéristiques des patients présentant des lésions scannographiques à 12 mois de leur hospitalisation.

## **IV. Discussion**

### **A. Notre étude et les données de la littérature**

Plusieurs profils évolutifs peuvent être envisagés après une infection modérée à sévère à SARS-CoV-2. Une restitution ad integrum lorsque le bilan fonctionnel spirométrique et le bilan scannographique sont normaux ou révèlent des pathologies respiratoires sous-jacentes antérieurement non connues (ex : BPCO, asthme, fibrose pulmonaire idiopathique...) sans lien avec l'infection à COVID-19. Ces pathologies pouvaient être exacerbées par l'infection virale. L'autre possibilité était la présence de séquelles parenchymateuses respiratoires avec ou sans retentissement fonctionnel.

Dans notre étude cohorte prospective de 292 patients, nous nous sommes intéressés au profil évolutif sur le plan clinique, fonctionnel respiratoire et radiologique des patients ayant été hospitalisés pour une pneumonie à SARS-CoV-2 entre trois et douze mois après leur sortie de l'hôpital.

#### **1. Altération des fonctions respiratoires**

Nous avons mis en évidence **une altération de la DLCO** chez 73 (36,3%) de nos 201 patients à 3 mois. A six mois, la DLCO restait altérée chez 40 (53,3%) patients et à douze mois chez 14 (38,9%). Cette mesure s'améliorait significativement entre trois et six mois ( $p < 0,001$ ).

Nous retrouvions également un syndrome restrictif chez 54 (24,4%) patients à trois mois, puis chez 27 (31%) des patients réévalués à six mois et chez 10 (19,6%) à douze mois.

**Enfin, seuls 14 des 201 patients inclus dans cette étude avaient une altération persistante de la DLCO (6,9%) ; et seuls 10 des 221 patients (4,5%) ayant eu une spirométrie gardaient un syndrome restrictif à douze mois (en sachant que d'autres causes de syndrome restrictif pouvaient être discutées comme l'obésité).**

Nous avons retrouvé comme facteurs prédictifs indépendants de l'altération de la diffusion alvéolo-capillaire à trois mois un antécédent de maladie hématologique (OR=6,22 IC95% [1,52-25,4],  $p=0,011$ ), une insuffisance rénale chronique (OR=5,39 IC95% [1,45-20,04],  $p=0,012$ ), et la nécessité d'une prise en charge en réanimation (OR=3,51 IC95% [1,66-7,41],  $p=0,001$ ).

Aucun facteur n'était prédictif d'une altération de la DLCO en analyse multivariée à six et à douze mois.

Dans le tableau XVI nous présentons la comparaison de nos résultats avec ceux des études disponibles dans la littérature actuelle. En gras sont surlignés les résultats se rapprochant le plus de ceux de notre étude.

Auteurs et année	N	M	DLCO altérée ou inférieure à 80%	Spirométrie	Facteurs prédictifs d'altération de la DLCO
<i>Frija-Masson et al. (56), 2020</i>	50	1M	26%	SR : 12%	Sévérité scanner, âge
<i>Van Gassel et al., 2020 (57)</i>	43	3M	36 (87,8%)	SR : 23 (53,5%)	SR, TM6
<i>Zhao et al. (58), 2020</i>	55	3M	16,4%	SR : 10,9% SO : 9,1%	D-dimères*
<i>Qin et al. (59), 2020</i>	81	3M	44 (54%)	SR : 8 (10%) SO : 5 (6%)	SII*, SDRA*
<i>Mo et al. (60), 2020</i>	110	3M	51 (47,2%)	<b>SR : 25%</b> SO : 4,55%	SII
<i>Shah et al. (61), 2021</i>	60	3M	52%	SR : 45% <b>SO : 11%</b>	Oxygénothérapie (j)*, score dyspnée M3*
<i>González et al. (62), 2021</i>	62	3M	50 (82%)		SII, sévérité scanner M3
<i>Lerum et al. (63), 2021</i>	103	3M	24%		
<i>Blanco et al. (64), 2021</i>	100	3M	52%	SO : 0%	SII*, LDH*
<i>Froidure et al. (65), 2021</i>	122	3M	<b>47%</b>		
<i>Sonnweber et al. (66), 2021</i>	145 133	2M 3M	<b>31%</b> 21%	SR : M2, M3 : 11% SO : M3 : 8%	Sévérité scanner, sévérité dyspnée
<i>Ekbom et al. (67), 2021</i>	60	3M	<b>45%</b>	SR : 12%	Age, VNI, <b>REA</b> , AAP
<i>Monnet et al. (68), 2021</i>	478	4M	< 70% : 21,7% si IOT : <b>36,2%</b>		
<i>Bellan et al. (69), 2021</i>	219	4M	113 ( <b>51,6%</b> ) < 60% : 34 (15,5%)		Sexe (F)*, <b>IRC*</b> , MVI * <60% : <b>BPCO*</b> , <b>REA*</b>
<i>Boari et al (70), 2021</i>	94	4M	37 ( <b>39,3%</b> )		ICC, 4CMS, SRB initial et à M4
<i>Aiello et al. (71), 2021</i>	121	4M	DLCO +/- CPT < 80% : 63%		Age, ICC, HRCT initial et M4, mMRC M4, IMC, TM6 et SaO2, D-dimères, ATB, VNI
<i>Guler et al. (72), 2021</i>	102	4M			SII*
<i>Wu et al. (54), 2021</i>	54	6M	32,1%		
<i>Huang et al. (53), 2021</i>	334	6M	34%	SR : 17% SO : 7%	SII*, sexe (F)*, âge*
<i>Bellan et al. (73), 2021</i>	200	12M	96 ( <b>49%</b> ) <60% : 20 (10,2%)		<80% : sexe (F)*, <b>IRC*</b> <60% : HTA*, <b>BPCO*</b> , sévérité scanner*
<i>Steinbeis et al. (74), 2021</i>	180	3M à 12M	109 (60.6%)°	SR : 32,8% SO : 4,4%	MVI*, SGRQ > 25*, ICC*, sexe (H)*
<i>Han. et al (75), 2021</i>	57 53	6M 12M	<75% : 18 (32%) <75% : 13 (25%)		
<i>Huang et al. (76), 2021</i>	254 244	6M 12M	83 (32,7%) 87 ( <b>35,7%</b> )	SR : M6 : 17,7%, M12 : 12,2% SO : M6 : 7,4%, <b>M12 : 4,1%</b>	DLCO M12 : sexe (F)*, SII*, VD M12*, BF M12*
<i>Eberst et al. (77), 2022</i>	85 80 73	3M 6M 12M	36 ( <b>42,4%</b> ) 12 (15,4%) 8 (11%)	<b>SO : 14,1%</b> <b>SO : 12,5%</b> SO : 16,4%	DLCO M3 : IMC*, <b>REA*</b> , créatininémie,*
<i>Notre étude</i>	201 75 36	3M 6M 12M	<70% : 73/201 (36,3%) <70% : 40/75 (53,3%) <70% : 14/36 (38,9%)	<b>SR : M3 : 24,4%, M6 : 31%, M12 : 19,6%</b> <b>SO : M3 : 13,1%, M6 : 11,5%, M12 : 5,9%</b>	<b>M3* : antécédent d'hémopathie, IRC, REA</b>

Tableau XVI. Comparaison des données de la DLCO avec ceux de la littérature.

*Abréviations : M : mois, N : nombre de patients, SR : syndrome restrictif, SO : Syndrome Obstructif, DA : DLCO Altérée, HRCT : High-resolution computed tomography, IRC : Insuffisance Rénale Chronique, F : féminin, MVI : Mode de Ventilation Initial, ICC : Index de Comorbidité de Charlson, 4CMS : 4C Mortality Score, SRB : Score Radiologique de Brixia, AAP : Antiagrégant Plaquettaire, SII : Sévérité Initiale de l'Infection, SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë, SGRQ : St. George's Respiratory Questionnaire, ATB : antibiothérapie, VNI : Ventilation Non Invasive, VD : Verre dépoli, BF : Bande Fibreuse, BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive, M3 : à 3 mois, M4 : à 4 mois, M12 : à 12 mois, TM6 : Test de Marche de 6 minutes, SaO2 : Saturation en Oxygène, mMRC : score de dyspnée mMRC, IMC : Indice de Masse Corporelle, REA : réanimation, IOT : Intubation Oro-Trachéale, \*analyse multivariée, °quelque soit la date.*

Comme dans ce travail, Eberts et al. (77) retrouvaient également une amélioration de la DLCO entre le troisième et le sixième mois. Il n'était cependant pas retrouvé d'amélioration entre le sixième et douzième mois dans les études de Huang et al. (76) ni de Han et al. (75).

L'antécédent de maladie hématologique pouvait être considéré comme un facteur de confusion de l'altération de la DLCO. Celle-ci aurait pu préexister et être inconnue avant notre étude.

Les hémopathies sont responsables comme l'insuffisance cardiaque et les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) d'une diminution de la DLCO et du KCO de manière concomitante, ce qui n'était pas observé ici. Les antécédents médicaux responsables d'une diminution de la DLCO associée à un KCO conservé sont les diminutions de volume pulmonaire comme les pneumonectomies, les fibroses, l'emphysème, l'hypertension artérielle pulmonaire pré capillaire ou l'embolie pulmonaire. Ils étaient peu présents dans notre population. (78)

La méta-analyse de So et al. (79), sur quinze études, retrouvait une altération de la DLCO chez 34,8%, un syndrome restrictif chez 16,4%, et un syndrome obstructif chez 7,7% des patients à trois mois de l'infection. Ces fréquences apparaissent supérieures à celles rapportées dans les études similaires concernant le SARS-CoV et le MERS-CoV au même terme.

## 2. Symptômes et capacités d'exercice

Concernant nos critères de jugement secondaires, les cinq **symptômes** persistants les plus fréquents à trois mois étaient la dyspnée (47,3%), l'asthénie (39,4%), les troubles anxieux (9,9%), les troubles de la concentration (9,2%), et la toux (9,2%).

Selon la méta-analyse de Lopez-Leon et al. (35), les cinq symptômes les plus communs étaient la fatigue (58%), les céphalées (44%), les troubles de l'attention (27%), la perte de cheveux (25%), et la dyspnée (24%) entre deux semaines et trois mois après l'infection.

Nos résultats sont proches de ceux retrouvés dans les études de Gonzalez et al. (62), de Vijayakumar et al. (80) et de Monnet et al. (68).

Nous rappelons que la persistance de ces symptômes doit également faire rechercher des diagnostics différentiels avant d'être considérés comme des symptômes persistants de la COVID 19.

Dans notre étude, la distance moyenne parcourue au **test de marche de six minutes** (rapportée à la valeur théorique) était mesurée à **81,1% ± 22,6% des valeurs théoriques à 3 mois** puis à 86,1% (±44,1%) à six mois. Dans l'étude d'Eberst et al. (77), la distance parcourue était inférieure aux valeurs attendues chez 63,3% de leurs patients à trois mois, 34,2% à six mois et 27,3% à douze mois, avec une amélioration significative au cours du temps ( $p < 0,001$ ) entre le troisième et le sixième mois uniquement.

Ces résultats pouvaient s'expliquer par un **déconditionnement physique**.

Dans notre étude, une épreuve d'effort (EFX) avait été réalisée chez 21 de nos patients. La mesure moyenne de la VO<sub>2</sub> maximale était de 89,6% (±18,1%) de la théorique et la mesure de la médiane était de 92% de la théorique (de 63% à 125%). Six (28,6%) des patients avaient une EFX altérée avec une VO<sub>2</sub>max inférieure à 80%.

Des résultats similaires ont été mis en évidence dans l'étude de Skjorten et al. (81) où parmi leurs 156 patients, 49 (31%) avaient une VO<sub>2</sub>max inférieure à 80% à trois mois de l'infection. Parmi ceux dont les capacités respiratoires étaient réduites, 4 (17 %) des participants avaient une limitation ventilatoire, 9 (38 %) avaient une limitation circulatoire et 11 (46 %) avaient des schémas respiratoires dysfonctionnels (hyperventilation, réaction au stress). La perception d'une dyspnée était corrélée à la présence d'une altération des capacités circulatoires et

respiratoires. Une épreuve d'effort anormale était le plus souvent due à une limitation musculaire, à la suite d'un déconditionnement physique, puis circulatoire et respiratoire.

A trois mois, les patients ayant été hospitalisés en réanimation avaient une capacité circulatoire significativement inférieure avec une VO<sub>2</sub>max réduite sans différence au niveau des capacités respiratoires fonctionnelles.

Une étude italienne (82) retrouvait des résultats se rapprochant aussi des nôtres. Chez 73 patients hospitalisés entre février et avril 2020 ayant réalisé une épreuve d'effort cardiorespiratoire à 3 mois de leur sortie, la moyenne de la DLCO était de 71± 14%, et celle de la VO<sub>2</sub>max de 83± 15%. Quarante-et-un (55%) de leurs patients avaient une capacité d'exercice réduite (VO<sub>2</sub>max <85%). Ces patients ne présentaient pas de limitation respiratoire, mais une limitation cardiaque chez 13 des 75 cas (17,3%). Quinze (20%) patients avaient un seuil anaérobie réduit. Le score de dyspnée n'était pas différent entre le groupe présentant ou non une épreuve d'effort altérée.

Dans ces deux études, la limitation respiratoire était le troisième type de limitation retrouvé après la limitation musculaire et la limitation cardiaque.

Ce déconditionnement physique pouvait être expliqué par une immobilisation prolongée et une fonte musculaire durant l'hospitalisation, une sensation de dyspnée limitant l'exercice, et une éventuelle anémie inflammatoire secondaire à l'infection. La dyspnée n'était pas toujours corrélée à une épreuve d'effort anormale. Un syndrome d'hyperventilation pouvait aussi être observé chez certains patients. Le mécanisme de la dyspnée après une infection à SARS-CoV-2 reste par conséquent complexe et multifactoriel. (83,84)

Un test d'effort paraît nécessaire à la recherche d'un déconditionnement physique en cas de dyspnée persistante associé à un TM6 altéré à distance de l'infection afin de proposer des programmes de réhabilitation en centre spécialisé à ces patients.

L'étude de Nopp et al. (85) a montré une amélioration des capacités d'exercice (TM6), de la dyspnée (échelle mMRC), de la fatigue, et des capacités fonctionnelles respiratoires après une réhabilitation de six semaines. L'étude d'Everaerts et al. (86) confirmait également ces résultats avec une amélioration également au point de vue psychologique et de la qualité de vie.

### 3. Lésions scannographiques

Concernant **les lésions scannographiques** observées dans notre étude, la lésion la plus fréquente était le verre dépoli. Il avait été mis en évidence dans 217 (88,2%) des scanners initiaux, puis dans 140 (49,1%) des scanners à trois mois. Il persistait dans 67 des 85 scanners (78,8%) contrôlés à six mois, et dans 33 des 54 (61,1%) à douze mois.

Ainsi, le verre dépoli était fréquemment retrouvé chez les patients présentant des lésions scannographiques persistantes. Néanmoins, **seuls 33 de nos 285 patients (11,6%)** ayant bénéficié d'un scanner à trois mois puis d'un suivi ont gardé des lésions de ce type à douze mois.

**La proportion d'atteinte parenchymateuse** au scanner diminuait entre l'admission à l'hôpital et la réévaluation à trois mois. Une atteinte supérieure à 25% était présente dans 123 des 236 cas (52,1%) à l'admission. A trois mois, elle était observée chez 55 des 276 patients (19,9%) revus. Puis elle persistait chez 32 des 81 patients (39,5%) réévalués à six mois et chez 15 des 51 patients (29,4%) à douze mois.

Concernant **les lésions évocatrices de fibrose**, nous les avons nommées de cette façon ne sachant pas si ces lésions seraient fixées et irréversibles dans le temps comme celles retrouvées par exemple dans la fibrose pulmonaire idiopathique.

Dans notre étude, les dilatations des bronches (DDB) et les bandes fibreuses étaient les entités de fibrose les plus fréquentes sur les scanners à trois, six, et douze mois.

La présence d'au moins deux de ces entités avait été choisie pour caractériser des lésions fibrotiques séquellaires post virales.

Nous en avons observé chez 40 des 285 patients (14%) à trois mois, 24 des 85 patients (28,2%) réévalués à six mois et 18 des 54 (33,3%) à douze mois. Il est intéressant de constater que certaines lésions semblent régresser avec le temps contrairement aux lésions de fibrose pulmonaire idiopathique. **Seuls, 6,3% de notre population initiale avaient des lésions évocatrices de fibrose persistantes à douze mois de l'épisode viral.**

Le tableau XVII présente la comparaison des lésions retrouvées dans les différentes études disponibles de la littérature.

Auteurs, années	N	Mois	Verre dépoli	Lésions de fibrose
<i>Sonnweber et al. (66), 2021</i>	145	M3	52%	
<i>Lerum et al. (63), 2021</i>	103	M3		BF 19%
<i>González et al. (62), 2021</i>	62	M3	59,6%	DDB : 37% LF 21,1%
<i>Monnet et al. (68), 2021</i>	177	M3	42,4%	LF : 19% si SDRA : 39%
<i>Van Gassel et al. (57), 2021</i>	46	M3	89,1%	LF : 91,3%
<i>McGroder et al. (87), 2021</i>	76	M4	43%	DDB : 28%
<i>Vijayakumar et al. (80), 2021</i>	73	M3	48%	DDB : 12% BF : 37%
	32	M12	5%	LF : 2,5%
<i>Eberst et al. (77), 2022</i>	85	M3	72,7%	DDB : 69% RET : 10%
	73	M12	53%	DDB : 72% RET : 86%
<i>Han et al. (88), 2021</i>	114	M6		LF : 35%
<i>Caruso et al. (89), 2021</i>	118	M6	42%	LF : 72%
<i>Huang et al. (53), 2021</i>	1733	M6	40%	
<i>Wu et al. (54), 2021</i>	48	M6	20,8%	
<i>Chen et al. (90), 2021</i>	41	M12	8,1%	13%
<i>Notre étude</i>	246	M0	217 (88,2%)	> 2 LEF :
	285	M3	140 (140/285 ; 49,1%)	40 (14%)
	85	M6	67 (67/85 ; 78,8%)	24 (28,2%)
	54	M12	33 (33/54 ; 61,1%)	18 (33,3%)

*Abréviations* : N : nombre de patients, M : mois, DDB : Dilatation Des Bronches, BF : Bande Fibreuse, LF : lésions fibrotiques, RET : Réticulations, LEF : Lésions Évocatrices de Fibrose

Tableaux XVII. Comparatif de nos résultats avec ceux de la littérature.

Une atteinte parenchymateuse initiale étendue à sévère (>25%) et la prise en charge en réanimation étaient des facteurs prédictifs de la persistance de lésions en verre dépoli et de l'apparition de lésions évocatrices de fibrose à trois mois en analyse multivariée (p<0,05).

Seule la prise en charge en réanimation était prédictive d'une atteinte étendue à sévère, avec une atteinte supérieure à 25% du parenchyme à trois mois en analyse multivariée (p<0,001).

Ces facteurs prédictifs étaient donc en rapport avec une infection initiale sévère.

Parmi les patients ayant un scanner pathologique à trois mois et nécessitant une réévaluation à six mois, aucun facteur n'était prédictif de lésions scannographiques séquellaires à six mois en analyse multivariée. L'absence de facteurs prédictifs était probablement liée à un manque de puissance comme peu de patients avaient nécessité une réévaluation scannographique à six mois. Nous n'avons pas fait d'analyse de corrélation à un an au vue du faible effectif de notre cohorte (seuls 54 des 292 patients inclus ont eu un scanner de réévaluation à un an).

D'autres facteurs prédictifs de lésions scannographiques à trois mois ont été retrouvés dans différentes études de la littérature présentés dans le tableau XVIII.

Auteurs, années	Facteurs prédictifs de lésions scannographiques à 3 mois
<i>Vijayakumar et al. (80), 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge (p=0,04),</li> <li>- Durée d'hospitalisation (p=0,008),</li> <li>- <b>Ventilation mécanique invasive (p=0,004)*</b>,</li> <li>- VEMS (p=0,01), CPT (p=0,006) (corrélation inverse)</li> <li>- Taux de CRP et de D-dimères (p&lt;0,05)</li> </ul>
<i>Zhao et al. (58), 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age,</li> <li>- Taux de CRP et de D-dimères (p&lt;0,05)</li> <li>- Taux albumine et urée initial* (p&lt;0,05)</li> </ul>
<i>Lerum et al. (63), 2021</i>	- <b>Hospitalisation en réanimation (p=0,031)*</b>
<i>Shah et al. (61), 2021</i>	- Mode d'oxygénothérapie (p<0,001),*
<i>González et al. (62), 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- VEMS, CPT (p=0,003) (corrélation inverse)</li> <li>- DLCO (p&lt;0,001),</li> <li>- TM6 (p=0,001)</li> </ul>
<i>Cocconcelli et al. (91), 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Score de condensations initiales* (p=0,03)</li> <li>- Score de réticulations initiales* (p=0,01)</li> </ul>
<i>McGroder et al. (87), 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de la DLCO à 4 mois (p&lt;0,01)</li> <li>Lésions évocatrices de fibrose :</li> <li>- Score SOFA* (p&lt;0,01)</li> <li>- Taux de LDH à l'admission* (p=0,03)</li> <li>- <b>Durée de ventilation mécanique* (p&lt;0,01)</b></li> <li>- Longueur des télomères ajustés à l'âge* (p=0,02)</li> </ul>
<i>Notre étude</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hospitalisation en réanimation*</b>,</li> <li>- <b>Atteinte parenchymateuse initiale supérieure à 25%*</b></li> </ul>

*Abréviations* : AI : Atteinte Initiale, \*analyse multivariée, VEMS : Volume Expiré Maximum Seconde, CPT : Capacité Pulmonaire Totale, CRP : Protéine C-Réactive, DLCO : Diffusion Libre du Monoxyde de Carbone, TM6 : Test de marche de six minutes, SOFA : Sequential Organ Failure Assessment.

Tableau XVIII. Comparatif des facteurs prédictifs de lésions scannographiques à trois mois.

Certaines études de la littérature ont mis en évidence des facteurs prédictifs de lésions scannographiques à six mois, présentés dans le tableau XIX.

Auteurs, années	Facteurs prédictifs de lésions scannographiques à 6 mois
<i>Han et al. (88), 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédents respiratoires (p=0,02)*,</li> <li>- Corticoïdes (p=0,01)*,</li> <li>- Taux de CRP et de D-dimères initiaux (p=0,03)*,</li> <li>- Age &gt; à 50 ans (p=0,01)*,</li> <li>- FC initiale supérieure à 100/min (p=0,04)*,</li> <li>- Durée hospitalisation &gt; 17 jours (p=0,01)*,</li> <li>- SDRA (p&lt;0,001)*,</li> <li>- VNI (p=0,02)*,</li> <li>- Sévérité du scanner initial (p=0,02)*</li> </ul>
<i>Caruso et al. (89), 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexe masculin (corrélation inverse)*</li> <li>- Toux (corrélation inverse)*</li> <li>- Lymphocytose (corrélation inverse)*</li> </ul>
<i>Jiménez-Rodríguez et al. (92), 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age &gt; 59 ans*,</li> <li>- Sexe masculin*,</li> <li>- Présence de lésions radiographiques initiales*.</li> </ul>
<i>Notre étude</i>	Pas de facteur retrouvé en analyse multivariée

*Abréviations : CRP : Protéine C-Réactive, FC : Fréquence Cardiaque, SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu, VNI : Ventilation Non Invasive. \*analyse multivariée*

Tableau XIX. Présentation des facteurs prédictifs de lésions scannographiques à six mois.

A un an, les facteurs corrélés à la persistance de lésions scannographiques retrouvées dans l'étude de Chen et al. (90) étaient : l'âge (p=0,014), le tabagisme actif (p=0,04), l'antécédent d'hypertension (p=0,05), la surinfection bactérienne à la phase aiguë de la maladie (p=0,02), la DLCO (p=0,008) et le volume résiduel (VR) (p<0,001) réduits aux EFR à un an.

En résumé, la présence de lésions résiduelles à long terme était en majorité due à la sévérité initiale de l'infection. Le nombre de comorbidités n'était pas prédictif de lésions fonctionnelles et scannographiques à long terme.

L'équipe de Vijayakumar et al. (80) mettait en évidence une diminution de 11,5% des lésions en verre dépoli chez 81% de leurs patients à un an. Aucune aggravation n'avait été mise en évidence. Chen et al. (90) observaient également une amélioration continue des lésions en verre dépoli et des condensations alvéolaires tout au long de la première année. Elles persistaient seulement chez 8,1% de leurs patients à un an. Celle de Huang et al.(76) retrouvait des résultats similaires avec une amélioration significative entre le sixième et le douzième mois.

Aiello et al. (71) ont défini un score pour prédire le risque de lésions radiologiques pulmonaires supérieures à 10% du parenchyme à quatre mois de l'infection ( $p < 0,001$ ). Ils ont nommé leur score COSeSco prenant en compte l'âge ( $>65$  ans), l'IMC ( $>25$ ), l'Index de comorbidité de Charlson ( $>4$ ), la distance théorique du test de marche de six minutes ( $<100\%$ ), le score de dyspnée mMRC ( $>2$ ), et le taux de D-dimères ( $>500\text{ng/mL}$ ). Le résultat était compris entre 0 et 15 et une valeur supérieure à deux était prédictive avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 77%.

#### **4. Hypothèses physiopathologiques**

Le mécanisme physiopathologique responsable de l'apparition de lésions évocatrices de fibrose chez ces patients reste inconnu. Les hypothèses sont une activation immunitaire associée à des lésions de l'épithélium alvéolaire provoquant une accumulation de fibroblastes et un excès de collagène dans l'interstitium respiratoire. (93)

Selon la classification Fleischner, les lésions de fibrose sont normalement définies histologiquement et sont le plus souvent irréversibles et fixées dans le temps. Cependant, cette classification a été développée pour des lésions de fibrose chronique et non pour les lésions résiduelles de pneumopathie aigüe.

Ces lésions fibrotiques séquellaires pourraient être secondaires à une agression virale directe suivie d'une réponse inflammatoire excessive. Ce phénomène a déjà été décrit dans les infections à SRAS-CoV et à MERS-CoV. (36)

En effet, plusieurs études ont mis en évidence des lésions respiratoires persistantes à sept et quinze ans après une pneumonie virale à SARS-CoV. Les lésions radiologiques fréquemment résolutive étaient le verre dépoli et les réticulations inter et intra lobulaires contrairement aux lésions de bronchiectasies qui restaient fixées dans le temps. (38–40)

Selon l'éditorial de Athol et al. (94), les facteurs prédictifs de lésions persistantes retrouvés dans les différentes études ne sont pas spécifiques à l'infection à COVID-19 mais plutôt à toutes les infections sévères pulmonaires. En effet, les facteurs retrouvés ici étaient principalement des marqueurs de sévérité de l'infection (88,89).

Ces lésions pourraient également être secondaires aux lésions acquises sous ventilation mécanique ou séquellaires d'un SDRA chez les patients hospitalisés en réanimation.

L'étude de Orme et al. (48) a démontré que 80% de leurs patients présentaient une diminution de leur DLCO et 20% un syndrome obstructif et restrictif un an après un SDRA.

Herridge et al. (49) ont montré la persistance d'une limitation fonctionnelle, des capacités physiques et de la qualité de vie cinq ans après un SDRA. La médiane de la distance théorique des tests de marche de 6 minutes était mesurée à 76% de la théorique dans leur étude. La fonction pulmonaire s'était normalisée avec une DLCO médiane à un an à 72% et à 5 ans à 80%. La résolution des lésions scannographiques était le plus souvent prolongée dans les SDRA. (49,56,60,88).

Une autre hypothèse serait celle que l'infection à SARS-CoV-2 pourrait s'apparenter à une pneumopathie organisée comme observé dans les infections aux virus à SRAS-CoV, à MERS-CoV et à H1N1. Ceci pourrait expliquer l'efficacité importante de la corticothérapie systémique à la phase aiguë. (51,52) Dans l'étude de Myall et al., un traitement par corticoïde à la dose de 0,5mg/kg a été administré chez 30 patients présentant des lésions de pneumopathie organisée cryptogénique (POC) au scanner de contrôle associées à des anomalies fonctionnelles respiratoires et une dyspnée à six semaines de l'infection. Ils remarquaient une amélioration des lésions scannographiques, des tests fonctionnels respiratoires et du score de dyspnée après trois semaines de traitement. Cependant, cette étude n'était pas randomisée ni réalisée en double aveugle pour conclure à une réelle efficacité de ce traitement.

La corrélation entre les lésions évocatrices de fibrose et l'altération de la DLCO ainsi que la progression dans le temps des lésions de fibrose n'a pas encore été démontrée dans l'infection à SARS-CoV-2 (en analyse multivariée).

De plus, l'impact épidémiologique de ces lésions reste à déterminer. En effet, si les lésions évocatrices de fibrose progressent dans le temps, une possible augmentation de l'incidence des fibroses pulmonaires serait à prévoir.

Plusieurs études autopsiques (95–99) ont été réalisées afin de préciser les lésions histologiques, et vasculaires de patients atteints d'infection sévères à SARS-CoV-2, notamment l'étude de Carsana et al. (98) sur 38 patients décédés entre février et mars 2020.

Tous leurs sujets présentaient des lésions alvéolaires diffuses comprenant :

- une congestion des capillaires,
- une nécrose des pneumocytes,
- des membranes hyalines,
- de l'œdème interstitiel et intra alvéolaire,
- une hyperplasie des pneumocytes de type 2,
- des thrombi fibrino-plaquettaires.

L'infiltrat inflammatoire observé était composé de macrophages et de lymphocytes.

Au microscope électronique, ils remarquaient que les particules virales étaient situées préférentiellement dans les pneumocytes. Ils concluaient à des lésions alvéolaires diffuses se rapprochant de celles décrites dans les infections à SRAS et MERS-CoV.

L'étude de Grillo et al. (97) a décrit la présence de véritables lésions parenchymateuses de fibrose suite à la présence de fibroblastes proliférant comblant les espaces aériens et la présence de lésions en rayon de miel. Sur le plan vasculaire, ils retrouvaient des aspects de microangiopathies et de thromboses veineuses (95,99).

Ravaglia et al. (100) a décrit pour la première fois plusieurs phénotypes et sous-groupes de patients associés à des lésions immuno-histologiques spécifiques. Ils supposent la présence de différents profils évolutifs à distance d'une infection à COVID-19.

George et al. (101) ont donné leur avis concernant le rôle potentiel des traitements anti-fibrosants sur la prévention des formes sévères de COVID-19 chez les patients souffrants ou non de fibrose pulmonaire idiopathique. Ils pourraient avoir un rôle préventif du développement de lésions de fibrose post infectieuse.

En effet, il serait intéressant de réaliser des essais cliniques sur la possible efficacité de ces thérapeutiques dans les formes sévères de COVID-19 et chez les patients atteints de lésions évocatrices de fibroses à distance de l'infection. L'étude NINTECOR est en cours en France afin d'évaluer leur possible efficacité.

## **B. Forces de notre étude**

Notre étude de cohorte, réalisée sur une période étendue, du 28 mai 2020 au 16 novembre 2021, fait partie d'une des rares études françaises prospectives destinées à la recherche de facteurs prédictifs en analyse multivariée de séquelles respiratoires à long terme du SARS-CoV-2.

Avec 292 patients analysés, son effectif était important.

La région des Hauts de France, était l'une des plus touchées de France lors des première et deuxième vagues de COVID-19. Elle est par conséquent représentative des patients hospitalisés à cette époque. De plus, notre population était bien caractérisée, ce qui rend notre étude généralisable à l'ensemble de la population.

Les données ont été recueillies de manière prospective et standardisée pour chaque patient.

La fréquence de coinfections virales et bactériennes était faible au moment du diagnostic. L'imputabilité à un autre diagnostic était peu probable.

Les résultats retrouvés s'inscrivent dans la continuité de ceux publiés dans la littérature concernant l'évolution clinique et paraclinique à distance d'une infection à SARS-CoV-2.

## **C. Limites de notre étude**

Tout d'abord, notre étude était monocentrique. Nous avons un faible effectif de patients réévalués à douze mois (n=55). Une population plus importante incluant des patients de plusieurs hôpitaux voire des patients non hospitalisés aurait pu être plus performante pour la recherche de facteurs prédictifs et la généralisation de nos résultats.

En outre, nous n'avions pas de groupe contrôle. Les patients ayant refusé l'étude, ou n'étant pas venus à l'HDJ étaient peut-être moins symptomatiques que ceux ayant accepté l'étude. Tous les patients inclus à trois mois n'avaient pas été revus systématiquement à six et douze mois. Ces différents paramètres peuvent expliquer une éventuelle surestimation de nos résultats.

De plus, la majorité de nos patients n'avait pas réalisé d'épreuves fonctionnelles respiratoires ni de scanner thoracique avant leur épisode infectieux. Peu avaient rapporté à l'interrogatoire d'antécédents ou de plaintes respiratoires antérieures à l'infection.

Certaines données nous manquaient comme des comptes rendus de scanners initiaux.

Les scanners de contrôle avaient été réalisés avec une dose d'irradiation faible et non injectés ce qui aurait pu minimiser la proportion de lésions visualisées et le possible sous diagnostic d'embolies pulmonaires.

Notre étude a été réalisée lors de la première et la deuxième vague de la pandémie. Les recommandations thérapeutiques étaient différentes de celles actuelles. En effet, la corticothérapie, l'anticoagulation curative n'étaient administrées que dans les formes sévères. Les traitements immunomodulateurs n'existaient pas et la vaccination n'avait pas non plus débuté. Les résultats fonctionnels et scannographiques pourraient maintenant être différents.

## V. Conclusion

La majorité des infections à COVID-19 se présentent sous une forme paucie voire asymptomatique, et donc sans séquelle secondaire objective. Cependant, notre étude a montré que certains patients, le plus souvent ceux hospitalisés avec un profil initial sévère, sont tout de même susceptibles de développer des complications sur le plan fonctionnel respiratoire avec des lésions parenchymateuses séquellaires à long terme.

Les principales séquelles scannographiques sont la persistance de verre dépoli (33/292, soit 11,6%) et l'existence de lésions persistantes fibrotiques à type de bandes fibreuses et de bronchectasies par traction (18 de nos 292 patients, soit 6,3%). A noter que tous les patients ayant des lésions évocatrices de fibrose avaient également du verre dépoli.

Sur le plan fonctionnel, était retrouvée principalement une altération de la DLCO dans 6,9% des cas à douze mois (14 des 201 patients évaluables). La persistance d'images en verre dépoli, en l'absence de lésions fibrotiques n'était pas associée à une altération de la DLCO persistante ou à l'existence d'un syndrome restrictif à 6 mois.

Le suivi médical et pneumologique après une hospitalisation pour une infection modérée à sévère à SARS-Cov-2 est donc essentiel. Il permet de rechercher des symptômes persistants, une altération des fonctions respiratoires, des capacités physiques et des lésions parenchymateuses séquellaires.

Les recommandations actuelles préconisent la réalisation d'un bilan minimal comprenant un test de marche de six minutes, une spirométrie avec une mesure de la DLCO et un scanner thoracique. Ce bilan pourra être complété d'un gaz du sang, d'une ETT, d'une scintigraphie de ventilation et de perfusion, ou d'une épreuve d'effort avec mesure de la VO<sub>2</sub>max en fonction du profil du patient. (102)

La recherche de diagnostics différentiels est également fondamentale avant de conclure à un lien de causalité avec l'infection à SARS-CoV-2.

Concernant la prise en charge de possibles séquelles, aucune thérapeutique spécifique n'est actuellement recommandée. La prise en charge en réhabilitation cardio-respiratoire des patients présentant un déconditionnement physique et respiratoire est primordiale.

L'inclusion dans des essais thérapeutiques doit être proposée lorsque des lésions évocatrices de fibrose étendues sont associées à une diminution de la DLCO et de la CPT aux EFR, sans diagnostic différentiel évident, par exemple dans l'étude NINTECOR.

Des études multicentriques bien menées à la recherche de facteurs prédictifs, de lésions évolutives fixées dans le temps et évaluant des thérapeutiques (immunosuppresseurs, corticothérapie, anti-fibrosants) sont nécessaires afin de préciser la prise en charge de cette maladie à long terme et mesurer l'impact épidémiologique de cette pandémie.

## VI. Annexes

### A. Annexe 1

**échelle de dyspnée du Medical Research Council modifiée (MMRC) :**

---

Stade 0 : dyspnée pour des efforts soutenus (montée 2 étages) ;

Stade 1 : dyspnée lors de la marche rapide ou en pente ;

Stade 2 : dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge ;

Stade 3 : dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes ou une centaine de mètres sur terrain plat ;

Stade 4 : dyspnée au moindre effort.

---

### Echelle de dyspnée du Medical Research Council modifiée (mMRC)



## **Abréviations**

COVID-19 : COronaVIRus Disease appeared in 2019

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SRAS-CoV : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère-Coronavirus

MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour les Personnes Âgées Dépendantes

EMS : Établissement Médical de Santé

ARN : Acide Ribonucléique

ACE2 : Angiotensin-Converting Enzyme 2

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

PaO<sub>2</sub> : Pression Partielle en Oxygène dans le sang Artériel

HAS : Haute Autorité de Santé

SpO<sub>2</sub> : Saturation Pulsée en Oxygène

L/min : Litre par minute

USC : Unité de Surveillance Continue

IOT : Intubation Oro-Trachéale

ECMO : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation

DV : Decubitus Ventral

NO : Monoxyde d'Azote

GAVO<sub>2</sub> : Groupe d'Assistance Ventilatoire et Oxygène

CO : Monoxyde de Carbone

DLCO : Diffusion Libre du CO

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

EFR : Exploration Fonctionnelle Respiratoire

TM6 : Test de Marche de Six Minutes

SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française

mMRC : Modified Medical Research Council (mMRC)

VA : Volume Alvéolaire

KCO : Coefficient de Transfert du CO

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

CV : Capacité Vitale

CVF : Capacité Vitale Forcée

HDJ : Hôpital De Jour  
HAD : Hospital Anxiety and Depression  
SF12 : Short Form 12  
SF-36 : Short Form 36  
mGy/cm : milligray par centimètre  
EFX : Exploration Fonctionnelle à l'Exercice  
VO2max : Volume d'Oxygène Maximum  
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
SPSS : Statistical Package for the Social Sciences  
IMC : Index de Masse Corporelle  
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés  
ETT : Échocardiographie Trans-Thoracique  
ECBC : Examen Cytobactériologique Des Crachats  
Scintigraphie V/P : Scintigraphie de Ventilation et de Perfusion  
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons  
HTA : Hypertension Artérielle  
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive  
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire  
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien  
AVK : Anti-Vitamine K  
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion  
ARA II : Antagoniste du Récepteur à l'Angiotensine II  
SAOS : Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil  
IRTC : Insuffisant Respiratoire Chronique  
DT1 : Diabète de type 1  
DT2 : Diabète de type 2  
CI : Cardiopathie Ischémique  
CH : Cardiopathie Hypertrophique  
IRC : Insuffisance Rénale Chronique  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
HNF : Héparine Non Fractionnée  
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire  
LSI : Lésion Scannographique Initiale  
ASI : Atteinte Scannographique Initiale

MH : Maladie Hématologique  
SD : Standard Deviation  
DAP : Degré d'Atteinte Parenchymateuse  
LEF : Lésion Évocatrice de Fibrose  
DDB : Dilatation Des Bronches  
OR : Odds Ratio  
IC : Intervalle de Confiance  
AR : Antécédent Respiratoire  
M : Mois  
N : Nombre  
SR : Syndrome Restrictif  
SO : Syndrome Obstructif  
DA : DLCO Altérée  
HRCT : High-Resolution Computed Tomography  
F : Femme  
MVI : Mode de Ventilation Initiale  
ICC : Index de Comorbidité de Charlson  
4CMS : 4C Mortality Score  
SRB : Score Radiologique de Brixia  
AAP : Antiagrégant Plaquettaire  
SII : Sévérité de l'Infection Initiale  
SGRQ : St. George's Respiratory Questionnaire  
ATB : Antibiothérapie  
VNI : Ventilation Non Invasive  
VD : Verre Dépoli  
BF : Bande Fibreuse  
REA : Réanimation  
AI : Atteinte Initiale  
SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment  
LF : Lésion Fibrotique  
RET : Réticulation  
CRP : Protéine C-Réactive  
FC : Fréquence Cardiaque  
VR : Volume Résiduel



## **Bibliographie**

1. Santé Publique France. Coronavirus (COVID-19). Chiffres clés, interviews d'experts, questions-réponses, outils de prévention... tout savoir sur le coronavirus (SARS-CoV-2), COVID-19, son évolution en France et dans le Monde, et l'action de Santé publique France. [en ligne]. Agence Nationale de Santé Publique. Coronavirus (COVID-19) [consulté le 02 avril 2022]. Mis à jour le 07 avril 2022. Disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19>
2. Santé Publique France. COVID-19 : point épidémiologique du 31 mars 2022. [en ligne]. Agence Nationale de Santé Publique. Coronavirus (COVID-19). [consulté le 02 avril 2022]. Mis à jour le 07 avril 2022. Disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-31-mars-2022>
3. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Napoli RD. Figure, SARS- CoV 2 Structure. [en ligne]. StatPearls Publishing; 2022 [consulté le 02 avril 2022]. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/figure/article-52171.image.f3/>
4. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 variants of concern as of 7 April 2022. [en ligne] European Centre for Disease Prevention and Control. [consulté le 14 février 2022] Mis à jour le 07 avril 2022. Disponible sur <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
5. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan K-H, McDevitt JJ, Hau BJP, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med.* 2020 ; 26(5) : 676-80.
6. Rutter H, Parker S, Stahl-Timmins W, Noakes C, Smyth A, Macbeth R, et al. Visualising SARS-CoV-2 transmission routes and mitigations. *BMJ.* 2021 ; 375 : e065312.
7. Institut Pasteur. MALADIE COVID-19 (NOUVEAU CORONAVIRUS). [en ligne]. Institut Pasteur. [consulté le 14 février 2022] Mis à jour le 19 janvier 2022. Disponible sur <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus>
8. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis.* 2020 ; 26(7) : 1470-7.
9. Liu Y, Rocklöv J. The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. *J Travel Med.* 2021 ; 28(7) : taab124.

10. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 ; 80 (6) : 656-65.
11. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 ; 382(18) : 1708-20.
12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl.* 2020 ; 395(10223) : 497-506.
13. COREB. La maladie COVID-19. Etat des connaissances. [en ligne] Coordination Opérationnelle Risque Epidémique et Biologique. [consulté le 25 mars 2022] Mis à jour le 10 février 2022. Disponible sur <https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/diaporama-pedagogique-coreb-covid-19-maj-17-fev-2022-1.pdf>
14. Laura Semenzato, Jérémie Botton, Jérôme Drouin, François Cuenot, Rosemary Dray-Spira, Alain Weill, Mahmoud Zureik. Maladies chroniques, états de santé et risque d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 lors de la première vague de l'épidémie en France: Étude de cohorte de 66 millions de personnes. [en ligne] EPI-PHARE - (GIS) ANSM-CNAM [consulté le 14 février 2022] Mis à jour le 9 février 2021. Disponible sur [https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/02/epi-phare\\_risques\\_hospitalisations\\_deces\\_covid19\\_20210209.pdf](https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/02/epi-phare_risques_hospitalisations_deces_covid19_20210209.pdf)
15. COREB. COVID-19. Prise en charge et suivi du patient hospitalisé. [en ligne] Coordination Opérationnelle Risque Epidémique et Biologique. [consulté le 04 janvier 2022]. Mis à jour le 24 mars 2022. Disponible sur : <https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/coreb-covidhospit-24-mars-2022.pdf>
16. Mahsouli A, Grillo M, Amini N, Acid S, Coche E, Ghaye B. Imagerie thoracique du COVID-19. [en ligne] Louvain Médical [consulté le 14 février 2022] Disponible sur : <https://www.louvainmedical.be/fr/article/imagerie-thoracique-du-covid-19>
17. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020 ; 30(8) : 4381-9.
18. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon: a proposal based on the imaging data of 37 studies. *Eur Radiol.* 2020 ; 30(9) : 4930-42.
19. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol.* 2020 ; 55(6): 327-31.

20. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*. 2020 ; 296(2) : E55-64.
21. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology*. 2020 ; 296(3) : E186-8.
22. Breville G, Accorroni Alice, Allali Gilles, Adler Dan. Physiopathologie de l'hypoxémie silencieuse dans le Covid-19. *Rev Med Suisse*. 2021 ;17 : 831-4.
23. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19. (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020) [en ligne] Haut Conseil de la Santé Publique [consulté le 04 janvier 2022]. Mis à jour le 23 mars 2020. Disponible sur : <https://hcsp.fr>
24. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a « Typical » Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 ; 201(10) : 1299-300.
25. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020 ; 46(6) : 1099-102.
26. Leone PM, Siciliano M, Simonetti J, Lopez A, Zaman T, Varone F, et al. Ventilatory Support in Patients with COVID-19. *Adv Exp Med Biol*. 2021, 1318 : 469-83.
27. Kherabi Y, Lescure F-X, Yazdanpanah Y, Peiffer-Smadja N, COVID-19 : les thérapeutiques. *Médecine Mal Infect Form*, 2022, Volume 1, 13-23
28. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 févr 2021; 384(8) : 693-704.
29. National Institutes of Health. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on Therapies for High-Risk, Nonhospitalized Patients with Mild to Moderate COVID-19 [en ligne]. National Institutes of Health [consulté le 6 février 2022]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-therapies-for-high-risk-nonhospitalized-patients/>
30. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021; 384(5) : 403-16.

31. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. [en ligne]. World Health Organization. [consulté le 23 octobre 2021]. Mis à jour le 6 octobre 2021. Disponible sur <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-eng.pdf>
32. Trinkmann F, Müller M, Reif A, Kahn N, Kreuter M, Trudzinski F, et al. Residual symptoms and lower lung function in patients recovering from SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J.* 2021 ; 57(2) : 2003002.
33. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract.* mars 2021 ; 75(3) : e13746.
34. Chan Sui Ko A, Candellier A, Mercier M, Joseph C, Schmit J-L, Lanoix J-P, et al. Number of initial symptoms is more related to long COVID-19 than acute severity of infection: a prospective cohort of hospitalized patients. *Int J Infect Dis.* mai 2022 ; 118 : 220-3.
35. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19 : a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv Prepr Serv Health Sci.* 2021 ; 2021.01.27.21250617.
36. Gramegna A, Mantero M, Amati F, Aliberti S, Blasi F. Post-COVID-19 sequelae. In : Fabre A, Hurst JR, Ramjug S, éditeurs. COVID-19 [en ligne]. Sheffield, United Kingdom: European Respiratory Society [consulté le 9 février 2022]. Disponible sur <http://erspublications.com/lookup/doi/10.1183/2312508X.10024420>
37. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* juin 2020 ; 26(6) : 729-34.
38. Wong K, Antonio GE, Hui DSC, Ho C, Chan P, Ng W, et al. Severe acute respiratory syndrome: thin-section computed tomography features, temporal changes, and clinicoradiologic correlation during the convalescent period. *J Comput Assist Tomogr.* 2004 ; 28(6) : 790-5.
39. Wu X, Dong D, Ma D. Thin-Section Computed Tomography Manifestations During Convalescence and Long-Term Follow-Up of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2016 ; 22 : 2793-9.
40. Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J, Kou Y, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res.* 2020 ; 8 : 8.
41. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med.* 2020 ; 28(2) : 174-84.

42. Ong K-C, Ng AW-K, Lee LS-U, Kaw G, Kwek S-K, Melvin Khee-Shing Leow, et al. 1-year pulmonary function and health status in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Chest*. 2005 ; 128(3) : 1393-400.
43. Xie L, Liu Y, Xiao Y, Tian Q, Fan B, Zhao H et al. Follow-up study on pulmonary function and lung radiographic changes in rehabilitating severe acute respiratory syndrome patients after discharge. *Chest*. 2005 ; 127(6) : 2119-24.
44. Ng CK, Chan JW, Kwan TL, To TS, Chan YH, Ng FY, et al. Six month radiological and physiological outcomes in severe acute respiratory syndrome (SARS) survivors. *Thorax*. 2004 ; 59(10) : 889-91.
45. Tansey CM, Louie M, Loeb M, Gold WL, Muller MP, de Jager J, et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch Intern Med*. 2007 ; 167(12) : 1312-20.
46. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To KW, Tong M, Hui DS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*. 2010 ; 15(3) : 543-50.
47. Park WB, Jun KI, Kim G, Choi JP, Rhee JY, Cheon S, et al. Correlation between Pneumonia Severity and Pulmonary Complications in Middle East Respiratory Syndrome. *J Korean Med Sci*. 2018 ; 33(24) : e169.
48. Orme J, Romney JS, Hopkins RO, Pope D, Chan KJ, Thomsen G, et al. Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 ; 167(5) : 690-4.
49. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011 ; 364(14) : 1293-304.
50. Asai N, Yokoi T, Nishiyama N, Koizumi Y, Sakanashi D, Kato H, et al. Secondary organizing pneumonia following viral pneumonia caused by severe influenza B: a case report and literature reviews. *BMC Infect Dis*. 2017 ; 17(1) : 572.
51. Wang Y, Jin C, Wu CC, Zhao H, Liang T, Liu Z, et al. Organizing pneumonia of COVID-19: Time-dependent evolution and outcome in CT findings. *PloS One*. 2020 ; 15(11) : e0240347.
52. Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organising pneumonia: « Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19? » *BMJ Open Respir Res*. 2020 ; 7(1) : e000724.

53. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2021 ; 397(10270) : 220-32.
54. Wu Q, Zhong L, Li H, Guo J, Li Y, Hou X, et al. A Follow-Up Study of Lung Function and Chest Computed Tomography at 6 Months after Discharge in Patients with Coronavirus Disease 2019. Moitra S, éditeur. *Can Respir J.* 2021 ; 2021 : 1-7.
55. Andrejak C, Blanc F-X, Costes F, Crestani B, Debieuvre D, Perez T, et al. Guide pour le suivi respiratoire des patients ayant présenté une pneumonie à SARS-CoV-2. Propositions de prise en charge élaborées par la Société de pneumologie de langue française. Version du 10 mai 2020. *Rev Mal Respir.* juin 2020 ; 37 (6) : 505-10.
56. Frija-Masson J, Debray M-P, Gilbert M, Lescure F-X, Travert F, Borie R, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J.* août 2020 ; 56(2) : 2001754.
57. Van Gassel RJJ, Bels JLM, Raafs A, van Bussel BCT, van de Poll MCG, Simons SO, et al. High Prevalence of Pulmonary Sequelae at 3 Months after Hospital Discharge in Mechanically Ventilated Survivors of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 ; 203(3) : 371-4.
58. Zhao Y-M, Shang Y-M, Song W-B, Li Q-Q, Xie H, Xu Q-F, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* août 2020 ; 25 : 100463.
59. Qin W, Chen S, Zhang Y, Dong F, Zhang Z, Hu B, et al. Diffusion capacity abnormalities for carbon monoxide in patients with COVID-19 at 3-month follow-up. *Eur Respir J.* 2021 ; 58(1) : 2003677.
60. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* 2020 ; 55(6) : 2001217.
61. Shah AS, Wong AW, Hague CJ, Murphy DT, Johnston JC, Ryerson CJ, et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax.* 2021 ; 76(4) : 402-4.
62. González J, Benítez ID, Carmona P, Santistevé S, Monge A, Moncusí-Moix A, et al. Pulmonary Function and Radiologic Features in Survivors of Critical COVID-19. *Chest.* 2021 ; 160 (1) : 187-98.
63. Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, Aarli B, Ikdahl E, Lund KMA, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J.* 2021 ; 57(4) : 2003448.

64. Blanco J-R, Cobos-Ceballos M-J, Navarro F, Sanjoaquin I, Arnaiz de Las Revillas F, Bernal E, et al. Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2021 ; 27(6) : 892-6.
65. Froidure A, Mahsouli A, Liistro G, De Greef J, Belkhir L, Gérard L, et al. Integrative respiratory follow-up of severe COVID-19 reveals common functional and lung imaging sequelae. *Respir Med.* mai 2021 ; 181 : 106383.
66. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Sonnweber B, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J.* 2021 ; 57(4) : 2003481.
67. Ekbom E, Frithiof R, Emilsson O, Larson I, Rubertsson S, Wallin E, et al. Impaired diffusing capacity for carbon monoxide is common in critically ill Covid-19 patients at four months post-discharge. *Respir Med.* juin 2021 ; 182 : 106394.
68. The Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA.* 2021 ; 325(15) : 1525.
69. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppego P, Avanzi GC, et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(1) : e2036142.
70. Boari GEM, Bonetti S, Braglia-Orlandini F, Chiarini G, Faustini C, Bianco G, et al. Short-Term Consequences of SARS-CoV-2-Related Pneumonia: A Follow Up Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2021 ; 28(4) : 373-381.
71. Aiello M, Marchi L, Calzetta L, Speroni S, Frizzelli A, Ghirardini M, et al. Coronavirus Disease 2019: COSeSco - A Risk Assessment Score to Predict the Risk of Pulmonary Sequelae in COVID-19 Patients. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2022 ; 101(3) : 272-80.
72. Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, Bridevaux P-O, Brutsche M, Clarenbach C, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J.* 2021 ; 57(4) : 2003690.
73. Bellan M, Baricich A, Patrucco F, Zeppego P, Gramaglia C, Balbo PE, et al. Long-term sequelae are highly prevalent one year after hospitalization for severe COVID-19. *Sci Rep.* 2021 ; 11(1) : 22666.

74. Steinbeis F, Thibeault C, Doellinger F, Ring RM, Mittermaier M, Ruwwe-Glösenkamp C, et al. Severity of respiratory failure and computed chest tomography in acute COVID-19 correlates with pulmonary function and respiratory symptoms after infection with SARS-CoV-2: An observational longitudinal study over 12 months. *Respir Med.* 2022 ; 191 : 106709.
75. Han X, Fan Y, Alwalid O, Zhang X, Jia X, Zheng Y, et al. Fibrotic Interstitial Lung Abnormalities at 1-year Follow-up CT after Severe COVID-19. *Radiology.* 2021 ; 301(3) : E438-40.
76. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2021 ; 398(10302) : 747-58.
77. Eberst G, Claudé F, Laurent L, Meurisse A, Roux-Claudé P, Barnig C, et al. Result of one-year, prospective follow-up of intensive care unit survivors after SARS-CoV-2 pneumonia. *Ann Intensive Care.* 2022 ; 12(1) : 23.
78. Gille DT. TROUBLES DES ECHANGES GAZEUX. [en ligne]. Bobigny : Université Paris 13, Séminaire DES "EFR et sommeil", publié le 5 avril 2018, [consulté le 15 mars 2022]. Disponible sur [http://des-pneumo.org/wp-content/uploads/2018/04/Echanges-gazeux-\\_Gille.pdf](http://des-pneumo.org/wp-content/uploads/2018/04/Echanges-gazeux-_Gille.pdf)
79. So M, Kabata H, Fukunaga K, Takagi H, Kuno T. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 22 mars 2021 ; 21(1) : 97.
80. Vijayakumar B, Tonkin J, Devaraj A, Philip KEJ, Orton CM, Desai SR, et al. CT Lung Abnormalities after COVID-19 at 3 Months and 1 Year after Hospital Discharge. *Radiology.* 2021 ; 211746.
81. Skjørten I, Ankerstjerne OAW, Trebinjac D, Brønstad E, Rasch-Halvorsen Ø, Einvik G, et al. Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation. *Eur Respir J.* août 2021 ; 58(2) : 2100996.
82. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, Pitari F, Brambilla E, Luraschi S, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J.* août 2021 ; 58(2) : 2100870.
83. Wirth KJ, Scheibenbogen C. Dyspnea in Post-COVID Syndrome following Mild Acute COVID-19 Infections: Potential Causes and Consequences for a Therapeutic Approach. *Medicina (Mex).* 12 mars 2022 ; 58(3) : 419.
84. Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, Mangin L, Bancal C, d'Ortho M-P, et al. Hyperventilation: A Possible Explanation for Long-Lasting Exercise Intolerance in Mild COVID-19 Survivors? *Front Physiol.* 2021 ; 11 : 614590.

85. Nopp S, Moik F, Klok FA, Gattinger D, Petrovic M, Vonbank K, et al. Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Long COVID Improves Exercise Capacity, Functional Status, Dyspnea, Fatigue, and Quality of Life. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2022 ; 1-9.
86. Everaerts S, Heyns A, Langer D, Beyens H, Hermans G, Troosters T, et al. COVID-19 recovery: benefits of multidisciplinary respiratory rehabilitation. *BMJ Open Respir Res.* 2021 ; 8(1) : e000837.
87. McGroder CF, Zhang D, Choudhury MA, Salvatore MM, D'Souza BM, Hoffman EA, et al. Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length. *Thorax.* 2021 ; 76(12) : 1242-5.
88. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology.* 2021 ; 299(1) : E177-86.
89. Caruso D, Guido G, Zerunian M, Polidori T, Lucertini E, Pucciarelli F, Polici M, Rucci C, Bracci B, Nicolai M, Cremona A, De Dominicis C, Laghi A. Post-Acute Sequelae of COVID-19 Pneumonia: Six-month Chest CT Follow-up. *Radiology.* 2021 ; 301(2) : E396-E405.
90. Chen Y, Ding C, Yu L, Guo W, Feng X, Yu L, et al. One-year follow-up of chest CT findings in patients after SARS-CoV-2 infection. *BMC Med.* 2021 ; 19(1) : 191.
91. Cocconcelli E, Bernardinello N, Giraud C, Castelli G, Giorgino A, Leoni D, et al. Characteristics and Prognostic Factors of Pulmonary Fibrosis After COVID-19 Pneumonia. *Front Med.* 2021 ; 8 : 823600.
92. Jiménez-Rodríguez BM, Gutiérrez-Fernández J, Ramos-Urbina EM, Romero-Ortiz AD, García-Flores PI, Santiago-Puertas MI, et al. On the single and multiple associations of COVID-19 post-acute sequelae: 6-month prospective cohort study. *Sci Rep.* 2022 ; 12(1) : 3402.
93. John AE, Joseph C, Jenkins G, Tatler AL. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev.* 2021 ; 302(1) : 228-40.
94. Wells AU, Devaraj A. Residual Lung Disease at Six-month Follow-up CT after COVID-19: Clinical Significance Is a Key Issue. *Radiology.* 2021 ; 301(2) : E406-E408.
95. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020 ; 173(4) : 268-277.
96. Schwensen HF, Borreschmidt LK, Storgaard M, Redsted S, Christensen S, Madsen LB. Fatal pulmonary fibrosis: a post-COVID-19 autopsy case. *J Clin Pathol.* 2021 ; 74 : 400-402.
97. Grillo F, Barisione E, Ball L, Mastracci L, Fiocca R. Lung fibrosis: an undervalued finding in COVID-19 pathological series. *Lancet Infect Dis.* 2021 ; 21(4) : e72.

98. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020 ; 20(10) : 1135-40.
99. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020 ; 8(7) : 681-6.
100. Ravaglia C, Doglioni C, Chilosi M, Piciucchi S, Dubini A, Rossi G, et al. Clinical, radiological, and pathological findings in patients with persistent lung disease following SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J.* 2022 ; 2102411.
101. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med.* août 2020 ; 8(8) : 807-15.
102. Andrejak C, Cottin V, Crestani B, Debieuvre D, Gonzalez-Bermejo J, Morelot-Panzini C, et al. Guide de prise en charge des séquelles respiratoires post infection à SARS-CoV-2. Propositions de prise en charge élaborées par la Société de Pneumologie de Langue Française. Version du 10 novembre 2020. *Rev Mal Respir.* 2021 ; 38(1) : 114-21.

## EVALUATION DES SEQUELLES RESPIRATOIRES DES PATIENTS HOSPITALISES POUR UNE PNEUMONIE A SARS-CoV-2 AU CHU D'AMIENS EN 2020

**Introduction :** Depuis la fin de l'année 2019, le virus SARS-CoV-2 est responsable d'une pandémie mondiale. Ce virus, comme d'autres coronavirus (SRAS, MERS-CoV par exemple), est responsable de pneumonies hypoxémiantes. Peu d'études sont disponibles sur les séquelles respiratoires suite à l'infection à SARS-CoV-2.

**Matériels et méthodes :** Notre objectif principal était de déterminer la fréquence de l'altération de la DLCO (DLCO inférieure à 70%) à 3 mois d'une infection à SARS-CoV-2. Nos objectifs secondaires étaient 1) d'en déterminer les facteurs prédictifs, et d'analyser l'évolution de la DLCO à 6 et 12 mois, 2) d'évaluer les symptômes persistants, et la présence ou non d'anomalies au test de marche de 6 minutes, 3) de déterminer le type de lésions scannographiques persistantes après 3, 6 et 12 mois post Covid-19 ainsi que leurs éventuels facteurs prédictifs. Pour répondre à ces objectifs, nous avons réalisé une étude de cohorte prospective monocentrique incluant tous les patients ayant été hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 entre février et novembre 2020 au CHU d'Amiens, et ayant bénéficié d'une évaluation en hôpital de jour (examen clinique, scanner thoracique, EFR-DLCO et test de marche de 6 minutes).

**Résultats :** Parmi les 292 patients inclus, 201 patients ont réalisé une mesure de la diffusion du CO à M3, qui était altérée dans 36,3% des cas (n=73). La DLCO moyenne était de 75,1% ( $\pm 18,2$ ) et la médiane de 76% (extrêmes : 22% - 132%) des valeurs théoriques. Les facteurs prédictifs retrouvés étaient dans notre analyse multivariée l'antécédent d'hémopathie ( $p=0,011$ ), l'insuffisance rénale chronique ( $p=0,012$ ), et la prise en charge en réanimation ( $p=0,001$ ). Il existait une corrélation nette entre la DLCO mesurée à 3 mois et celle à 6 mois ( $p<0,0001$ ). La DLCO était altérée pour 14 (38,9%) de nos 36 patients à 12 mois. Les lésions scannographiques persistantes étaient principalement le verre dépoli à 3, 6 et 12 mois (respectivement 49,1%, 78,8%, 61,1%). Au moins deux lésions évocatrices de fibrose avaient été mises en évidence pour 14% de nos patients à 3 mois (40/285), 28,2% à 6 mois (24/85) et 33,3% (18/54) à 12 mois. Les facteurs prédictifs d'une atteinte scannographique persistante à long terme étaient essentiellement la présence d'une infection sévère à la phase aiguë.

**Conclusion :** Notre étude confirme l'importance d'un suivi pneumologique la première année qui suit l'hospitalisation des patients atteints de SARS-CoV-2. Concernant la possible évolution des lésions initiales en lésions fibrosantes, d'autres études sont nécessaires pour en déterminer des facteurs de risque, leur physiopathologie, et leurs traitements.

**Mots clés :** SARS-CoV-2, COVID-19, complications, troubles respiratoires, test de la fonction respiratoire, tomographie, fibrose pulmonaire.

## RESPIRATORY SEQUELAE EVALUATION OF SARS-CoV-2 HOSPITALIZED PATIENTS FROM THE UNIVERSITY HOSPITAL OF AMIENS IN 2020

**Introduction :** Since the end of 2019, the SARS-CoV-2 virus has been responsible for a global pandemic. This virus, as SARS-CoV and MERS-CoV, has been associated with a severe pneumonia. Few studies are available on the respiratory sequelae after a SARS-CoV-2 infection.

**Material and methods :** Our main objective was to determine the frequency of altered DLCO (defined by DLCO lower than 70%) 3 months after SARS-CoV-2 infection. Our secondary objectives were 1) to determine predictive factors of altered DLCO and to analyze DLCO evolution at 6 and 12 months, 2) to evaluate persistent symptoms, and abnormalities in the 6-minutes walk test, and 3) to determine the type of radiological lesions on CT scan done 3, 6 and 12 months after SARS-CoV-2 and potential predictive factors. To do that, we conducted a prospective cohort study including all patients hospitalized for a SARS-CoV-2 infection between February and November 2020 in Amiens University hospital and who underwent respiratory evaluation during a day hospitalization (clinical examination, CT scan, spirometry and DLCO, 6 min walking test).

**Results :** Among the 292 patients studied, 201 patients underwent a CO diffusion measure 3 months after Covid-19 infection which was abnormal in 36.3% of the cases (n=73). The mean DLCO was 75.1% ( $\pm 18.2$ ) and the median 76% (range: 22% - 132%) of the theoretical values. The predictive factors found in our multivariate analysis were a hematological disease ( $p=0.011$ ), chronic renal failure ( $p=0.012$ ), and intensive care management ( $p=0.001$ ). There was a clear correlation between the DLCO measured at 3 months and that measured at 6 months ( $p<0.0001$ ). The DLCO was altered for 14 (38.9%) of our 36 patients at 12 months. Persistent CT lesions were mainly ground glass at 3, 6, and 12 months (49.1%, 78.8%, 61.1%, respectively). At least two lesions suggestive of fibrosis had been found for 14% of our patients at 3 months (40/285), 28.2% at 6 months (24/85), and 33.3% (18/54) at 12 months. The predictive factors of long-term CT involvement were essentially severe infection in the acute phase.

**Conclusion :** Our study confirms the importance of pneumological follow-up in the first year following hospitalization of patients with SARS-CoV-2. Regarding the possible evolution of the initial lesions into fibrotic lesions, other studies are necessary to determine risk factors, physiopathology, and treatment.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, complications, respiration disorders, respiratory function tests, tomography, pulmonary fibrosis.