



HAL
open science

Aspects tomodensitométriques à 6 mois et plus des formes respiratoires sévères de COVID 19 admises en réanimations : analyse rétrospective d'une série de 43 patients

Thibaud Poitevineau

► **To cite this version:**

Thibaud Poitevineau. Aspects tomodensitométriques à 6 mois et plus des formes respiratoires sévères de COVID 19 admises en réanimations : analyse rétrospective d'une série de 43 patients. Imagerie. 2022. dumas-04539851

HAL Id: dumas-04539851

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04539851v1>

Submitted on 9 Apr 2024

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.

UNIVERSITE DES ANTILLES

2022

FACULTE DE MEDECINE

HYACINTHE BASTARAUD

N° 2022ANTI0745

Aspects tomodensitométriques à 6 mois et plus des formes respiratoires sévères de COVID-19 admises en réanimation

Analyse rétrospective d'une série de 43 patients

Thèse de la Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud

Université des Antilles

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Paris Nord à Paris,
Soutenue et examinée par les Enseignants de ladite Faculté ainsi que de la Faculté de
Médecine de Paris Centre pour le compte de la Faculté des Antilles

Le 19 avril 2022

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

POITEVINEAU THIBAUD

Examineurs de la thèse :

M. DE BAZELAIRE Cédric

Professeur (Président du jury)

Mme REVEL Marie-Pierre

Professeur

M. DINH XUAN Anh-Tuan

Professeur

M. PENE Frédéric

Professeur

M. CHASSAGNON Guillaume

MCU-PH (Directeur de Thèse)



Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY

Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Christophe DELIGNY

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Rémi NEVIÈRE	Physiologie CHU de MARTINIQUE Tel : 06 96
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel :05 90 89 13 95
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Pierre COUPPIE	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39 Fax : 05 94 39 52 83
Bertrand De TOFFOL	Neurologie CH de CAYENNE
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 0590934616
Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89
Michel DE BANDT	Rhumatologie

	<p>CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 52 Fax : 0596 75 84 44</p>
Jean ROUDIE	<p>Chirurgie Digestive CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71</p>
André CABIE	<p>Maladies Infectieuses CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 01</p>
Philippe CABRE	<p>Neurologie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 61</p>
Raymond CESAIRE	<p>Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 24 11</p>
Sébastien BREUREC	<p>Bactériologie et Vénérologie Hygiène hospitalière CHU de POINTE-A-PITRES/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80</p>
Annie LANNUZEL	<p>Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13</p>
Louis JEHEL	<p>Psychiatrie Adulte CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 44</p>
Mathieu NACHER	<p>Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24</p>

Magalie DEMAR - PIERRE	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Vincent MOLINIE	Anatomie Cytologie Pathologique CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
Philippe KADHEL	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Jeannie HELENE-PELAGE	Médecine Générale Cabinet libéral au Gosier Tel : 05 90 84 44 40 Fax : 05 90 84 78 90
Karim FARID	Médecine Nucléaire CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 21 67
Mehdi MEJDOUBI	Radiodiagnostic et imagerie Médicale CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 21 84
Kallel HATEM	Médecine Intensive-Réanimation CHU de CAYENNE
Stéphanie PUGET r	Neurochirurgie CHU de MARTINIQUE
Jacqueline DELOUMEAUX-TYNDAL	Epidémiologie, économie de la santé et prévention CHU de GUADELOUPE
Félix DJOSSOU	Maladies infectieuses et tropicales CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50

Nicolas VENISSAC	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 00
Moustapha DRAMÉ	Épidémiologie, Économie de la Santé CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 00
Christophe DELIGNY	Médecine Interne CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 55
Narcisse ELENGA	Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
Harold MERLE	Ophtalmologie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 00
Pierre-Marie ROGER	Maladies infectieuses et tropicales CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Maturin TABUE TEGUO	Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Nadège CORDEL-WATTIER	Dermato-vénérologie CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10

Professeurs des Universités Associés	
Franciane GANE-TROPLENT	Médecine Générale Cabinet libéral des Abymes
Papa Ngalgou GUEYE	Médecine d'Urgence CHU de MARTINIQUE
Hossein MEHDAOUI	Médecine Inensive-Réanimation CHU de MARTINIQUE

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Jocelyn INAMO	Cardiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	Endocrinologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	Nutrition CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
Moana GELU-SIMEON	Gastroentérologie hépatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Véronique BACCINI	Hématologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

	Tel : 05 90 89 10 10
Laurent BRUREAU	Urologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Clarisse JOACHIM-CONTARET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 00
Franck MASSE	Médecine Générale Tel : 05 96 56 13 23
Walé KANGAMBEGA- CHATEAU-DEGAT	Médecine généraliste Maison de santé Pluriprof du Lamentin
Philippe CARRERE	Médecine généraliste 60 route du camp Jacob Tel : 06 90
Cindy BERAL	Ophthalmologie CHU de GUADELOUPE

Chefs de Clinique des Universités – Assistants des Hôpitaux	
PELAGES Malaïka	Endocrinologie CHU de GUADELOUPE
CHAUMONT Hugo	Neurologie CHU DE GUADELOUPE
Agathe GOUBAND	Hématologie CHU de GUADELOUPE
OBERT-MARBRY Camille	Médecine Générale CH de l'OUEST GUYANAIS

Cécile BAGOEE	Médecine Interne CHU de MARTINIQUE
Tanous AOUN	Chirurgie Cardiaque et Thoracique CHU de MARTINIQUE
Marion GUCKERT	Gynécologie Obstétrique CHU de GUADELOUPE
Frédégonde ABOUT	Maladies Infectieuses CHU de MARTINIQUE
Fabienne LOUIS-SIDNEY	Cardiologie CHU de MARTINIQUE
Antoine CEVA	ORL CHU de GUADELOUPE
Antoine DECAESTECKER	Anesthésiologie/Réanimation CHU de GUADELOUPE
Hugo HERTAULT	Chirurgie Générale CHU de MARTINIQUE
Carl LAMOUREUX	Dermatologie CHU de CAYENNE
Quentin LOBJOIS	Neurologie CHU de MARTINIQUE
Pierre JEANTET	Cardiologie CHU de MARTINIQUE
Benjamin MONNIER	Gynécologie Obstétrique CHU de GUADELOUPE
Yvonne SADREUX	Urologie CHU de GUADELOUPE
Véronica Adela BODESCU	Psychiatrie CHU de GUADELOUPE

Mélina BAALA	Médecine Générale Cabinet du Dr BUCHER Tel : 06 90
Pauline COUSIN	Médecine Générale Service CDSP
Kève-Yann LARA	Médecine Générale Maison Médicale de la Rotonde
Larissa VAINQUEUR	Médecine Interne Gériatrie CHU de GUADELOUPE
Thomas SELLENET	Chirurgie Orthopédique CHU de MARTINIQUE

Remerciements

A la **Professeure Marie-Pierre Revel**, un grand merci à vous pour votre énorme implication auprès des étudiants, aussi bien en terme d'enseignement qu'en terme d'encadrement pour les travaux scientifiques. Votre implication dans ce que vous faites se ressent également dans votre façon de prendre en charge vos patients et me servira de modèle je l'espère !

Au **Docteur Guillaume Chassagnon**, merci à toi pour ta bienveillance, ton accessibilité et ton implication dans tout ce que tu fais. Être à moitié aussi compétent que tu l'es sera déjà une belle source de satisfaction.

Aux **Professeurs Frederic Pene et Anh-Tuan Dinh Xuan**, un grand merci d'avoir accepté aussi spontanément de faire partie de mon jury de thèse sans même me connaître.

Au **Professeur Cedric De Bazelaire**, merci d'assumer la charge de coordinateur du DES de radiologie des Antilles, de nous donner un fil conducteur tout au long de ce long internat et de contribuer au fait que l'on ne se sente pas seuls au monde même à l'autre bout de la planète.

A mon père, merci mon **Paps** d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Tu as toujours été la pour moi de manière inconditionnelle, je n'ai toujours eu qu'à faire de mon mieux pour te rendre fier. Se sentir aimé quoiqu'il arrive est probablement le plus beau sentiment pour un fils. Pour ça je te suis éternellement reconnaissant.

A **Olivia**, tu es une seconde mère pour moi. Et en plus tu fais le bonheur de mon paternel. Pour ça je ne peux que te remercier.

A **Mathou**, je suis très fier de la personne que tu es devenue et d'avoir pu grandir à tes côtés. Plus qu'une sœur, tu es une amie et une confidente. Merci à l'une des meilleures sœurs du monde.

A **Cancan**, Tu as toujours vu en moi un grand frère malgré notre différence d'âge et l'éloignement. J'ai hâte de partager plus de chose avec toi et notamment une ascension en courant de la Montagne Pelée ! Merci à l'autre meilleure sœur du monde.

A la **Mamie** que tous les petits enfants rêvent d'avoir. Les retrouvailles estivales tous ensemble à Ousson resteront parmi mes plus beaux souvenirs. Merci à toi et à Papinours d'avoir su créer une aussi belle dynamique familiale autour de vous !

A la famille, **Cassio, Lili, Sahelux, Tata Marie, Tata Amandine, Tonio, Hadri et Tang**, si je devais définir le mot famille, je ne trouverais pas de meilleure définition que les moments privilégiés que l'on a passé tous ensemble, pourvu qu'ils soient encore nombreux !

A **Nilde et Daniele**, je vous considère comme ma deuxième famille et vous savez à quel point la famille compte pour moi si vous avez lu les remerciements précédents. È stato molto importante per me essere accettato nella vostra famiglia e ve ne sono grato.

A **Alex**, le frère que je n'ai pas eu mais que j'ai su trouver. Une belle amitié, une complicité authentique et encore pleins de projets à venir ! Malgré la distance, l'avenir nous réserve encore de belles choses j'en suis sûr ! Et à **Manon** qui te laissera peindre, scier et carreler en ma compagnie !

A **POF et Many**, impossible de compter tous les moments passés ensemble ! Votre amitié m'a été plus que précieuse pendant 6 longues années d'externat ! J'espère vous revoir bientôt aux Antilles, sur Sainté, Béziers ou ailleurs. Enfin... si Many vient !

A **Clem**, tu résumes presque à toi seul mes années « lycée ». Indissociables l'un de l'autre pendant de nombreuses années, nos vies ont pris des chemins différents mais cette amitié-là est faite pour durer, on continuera à partager les grands moments de nos vies ensemble.

A **Dave et Sousou**, merci à nos deux fabuleux colocataires du 33 rue de Berne pour tous ces sublimes moments passés ensemble, des soirées gaufres à la Camargue en passant par les soirées police et le nettoyage du mobilier dans la piscine... Hâte de vous retrouver aux Antilles ou ailleurs c'est toujours une joie de vous voir !

Aux malaaades, **Batcam et Toinou Lulu la Morue, Fred, Ben, Mika, Cassius, Caro** (et à nouveau **Dave et Sousou**), grâce à vous tous j'ai découvert une nouvelle façon de vivre et

croyez moi je ne suis pas prêt de revenir en arrière.. A bientôt sur un bateau... dans une eau translucide... à 26°... Avec une Lorraine bien fraîche !

A la team Saint Antoine (**Lambert, Celine, Antoine, Olivier, Klervie, Faten, Eya...**), la team Cochin (**Alex, Arnaud, Rémi, Kevin, Margaux, Carmélia et Lucas**) et à la team FOR (**Alex, Lucas, Geoff, Yoann, Kevin, Remi, Jerome, Sam, Marion, Luca, Guigui, Sidney, ...**) : ces deux années sur Paris ont été l'occasion de faire plein de belles rencontres et laisser autant de personnes formidables derrière soi en partant est probablement ce qu'il y a de plus difficile. Si vous avez envie de vacances au soleil ma maison vous est ouverte !

A **Alessandra**, comment te remercier? Il n'existe aucun mot assez fort pour témoigner de la chance que j'ai de bénéficier de ton amour. Tu es devenue l'essentiel de mon monde depuis presque 7 ans pour devenir à la fois ma collègue, mon amie et la femme que j'aime. Et il nous reste encore des multitudes de choses à faire ensemble alors merci pour notre vie future qui ne pourra être que merveilleuse si tu es là.

Table des matières

Résumé.....	4
Abstract.....	5
Statut de l'article	6
Liste des abréviations :	7
Partie 1 - État actuel des connaissances.....	8
I/ Épidémiologie	8
A) Caractéristiques du virus.....	8
B) Transmission et incubation	10
II/ Phase aiguë	11
A) Symptomatologie	11
B) Rôle des test biologiques.....	12
C) Rôle de l'imagerie	14
D) Formes sévères et complications	20
E) Facteurs de risque de morbi-mortalité	22
III/ Évolution et séquelles au décours de la pneumonie COVID-19.....	23
A) Évolution clinique	23
B) Évolution fonctionnelle	23
C) Évolution morphologique	24
Partie 2 - Aspects tomodensitométriques à 6 mois et plus d'une pneumopathie à Covid-19 : série rétrospective de 43 patients	28
Introduction	28
Matériel et méthodes.....	28
Résultats	29
Discussion	33
Bibliographie.....	34
Article original.....	41

Résumé

Contexte : Les séquelles pulmonaires à long terme après une forme sévère de pneumopathie à SARS-CoV-2 restent en cours d'évaluation et des études sont en cours pour évaluer le rôle de médicaments antifibrosants dans la prévention de la fibrose pulmonaire après cette infection. La proportion de patients qui développent une fibrose pulmonaire irréversible reste mal connue. Le but de cette étude était de décrire les anomalies persistantes à 6 mois et au-delà sur le scanner thoracique des patients ayant présenté une atteinte respiratoire sévère ayant requis une admission en réanimation.

Méthodes : Les patients ayant été hospitalisés en réanimation entre le 1^{er} mars et le 30 avril 2020 et ayant effectué un scanner thoracique au moins 6 mois après l'admission en réanimation ont été inclus dans cette étude rétrospective monocentrique. Un interne et deux radiologues spécialisés en imagerie thoracique ont relu l'ensemble des scanners thoraciques de manière consensuelle. Les anomalies scanographiques analysées étaient les suivantes: présence d'opacités résiduelles en verre dépoli, de bandes parenchymateuses, de bronchectasies de traction au sein de zones de verre dépoli, de réticulations ou de rayon de miel. Les scanners ont ensuite été classés en 3 groupes : « aucune anomalie résiduelle », « pattern de pneumonie organisée (PO) tardive » lorsqu'il existait des condensations linéaires et un verre dépoli sans bronchectasies de traction et « remaniements pulmonaires fibrosants » lorsqu'on identifiait des bronchectasies de traction au sein du verre dépoli résiduel. Les données d'imagerie ont été confrontées aux épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) lorsqu'elles étaient disponibles.

Résultats : Au total, 43 patients satisfaisaient aux critères d'inclusion. L'intervalle de temps médian entre l'admission en réanimation et le scanner de suivi était de 7,1 mois (5,9-9,1). Après relecture, 28% des patients (12/43) avaient normalisé leur scanner, 44% des patients (19/43) présentaient un pattern de PO tardive et 28% (12/43) présentaient des remaniements pulmonaires fibrosants d'étendue limitée.

Par ailleurs, 39/43 patients ont réalisé des EFR de suivi avec un intervalle médian après hospitalisation de 7,9 mois (6,2-10,0). La DLCO était disponible pour 38/39 patients et était anormale pour 82% (31/38) d'entre eux.

Conclusion : Un pattern de PO tardive est courant à 6 mois d'une pneumonie à SARS-CoV-2 sévère, alors que des remaniements fibrosants d'étendue limitée ne sont observés que chez un tiers des patients. La DLCO reste anormale chez la majorité des patients à 6 mois.

Abstract

Background : Little is known about long-term changes on CT following severe SARS-CoV-2 pneumonia and there are ongoing studies evaluating the role of antifibrotic drugs for the prevention of lung fibrosis after infection. However, the exact proportion of patients who will develop irreversible lung fibrosis remains unknown. The aim of this study was to describe chest CT abnormalities persisting at 6 months and beyond, in patients who were admitted to ICU for severe COVID-19 pneumonia.

Methods : COVID-19 patients who were hospitalized in ICU between the 1st March and the 30th April 2020 and who had undergone a chest CT scan at least 6 months after ICU admission were included in this retrospective monocentric study. Chest CTs were reviewed in consensus by a resident and two radiologists specialized in thoracic imaging. The CT abnormalities analyzed were namely the presence of residual ground-glass opacities, parenchymal bands, traction bronchiectasis within ground glass areas, reticulations and honeycombing. CT scan were then categorized into three groups: “no residual abnormalities”, “showing a pattern of late organized pneumonia (PO)” when there were linear condensations and ground glass without traction bronchiectasis and “showing fibrotic lung changes” when traction bronchiectasis were found within the residual ground glass. Imaging findings were compared with lung function tests (PFTs) when available.

Results : A total of 43 patients met the inclusion criteria. The median time-interval between ICU admission and late CT follow-up was 7.1 months (5.9-9.1). Follow-up chest CT showed normalization in 28% of patients (12/43), a pattern of late PO in 44% of patients (19/43) presented and fibrotic lung changes of limited extent in 28% (12/43).

Moreover, 39/43 patients had available PFTs with a median time-interval after hospitalization of 7.9 months (6.2-10.0). Measurement of DLCO was available for 38/39 patients and was abnormal in 82% of them (31/38).

Conclusion : A late PO pattern is common 6 months after severe Covid 19 pneumonia, whereas fibrotic changes of limited extent are only seen in one third of patients. DLCO remains abnormal in the vast majority of patients at 6 months.

Statut de l'article

Research letter publiée dans la revue ERJ Open Research

Liste des abréviations :

ACE 2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2

ADNc : Acide DésoxyribNucléique complémentaire

ARN : Acide RiboNucléique

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

CLIA : Chemi Luminescent ImmunoAssays

COVID-19 : Coronavirus Disease

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

CVF : Capacité Vitale Forcée

DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

EFR : Épreuves Fonctionnelles Respiratoires

ELISAs : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assays

EP : Embolie pulmonaire

ESR : European Society of Radiology

ESTI : European Society of Thoracic Imaging

HAS : Haute Autorité de Santé

LFIA : Lateral Flow ImmunoAssays

MERS : Middle East Respiratory Syndrome

MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

PO : Pneumonie organisée

RT-PCR : Reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction

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

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine

Partie 1 - État actuel des connaissances

I/ Épidémiologie

A) Caractéristiques du virus

Les coronavirus sont connus pour provoquer des infections humaines depuis les années 1960, cependant, le potentiel de cette famille de virus à provoquer des épidémies mortelles n'est apparu qu'au cours des deux dernières décennies.

Le Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) est à l'origine de la troisième épidémie majeure de maladie respiratoire lié aux coronavirus en vingt ans. La première a émergé en Chine en 2002 (SARS-CoV-1), la deuxième en Arabie Saoudite en 2012 (Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV)).

Les différents coronavirus sont regroupés en familles, sous familles, genres et lignées en fonction de leurs caractéristiques génomiques. [1]

Le SARS-CoV-2 appartient ainsi à la famille des Coronaviridae, qui elle-même appartient à l'ordre des Nidovirales. La famille des Coronaviridae comprend deux sous familles, les Coronavirinae et les Torovirinae. Les Coronavirinae sont classés en quatre genres : Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus et Deltacoronavirus. Anciennement, le genre Betacoronavirus était subdivisé en lignées A, B, C et D. Actuellement, ces lignées sont classées comme telles : Embecovirus (lignée A), Sarbecovirus (lignée B), Merbecovirus (lignée C) et Nobecovirus (lignée D). Le SARS-CoV-2 appartient au genre Betacoronavirus et au sous genre Sarbecovirus (**Figure 1**).

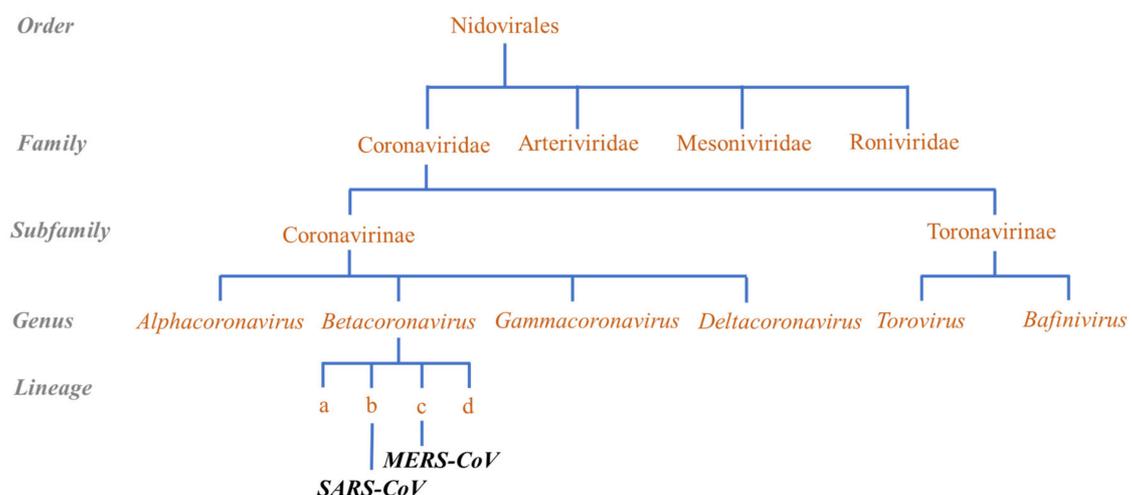


Figure 1 : Classification des différents coronavirus (Khan et al.)[2]

Les coronavirus sont des virus enveloppés, de forme généralement ronde, mais sont parfois pléomorphes, d'environ 80 à 120 nm de diamètre. Ils sont caractérisés par la présence de protéines en forme de pointe (Spike protein) recouvrant sa surface. Ces protéines sont à l'origine de l'aspect typique de ce virus, semblable à une couronne solaire. Le nom « coronavirus » résulte d'ailleurs de cet aspect (**Figure 2**).

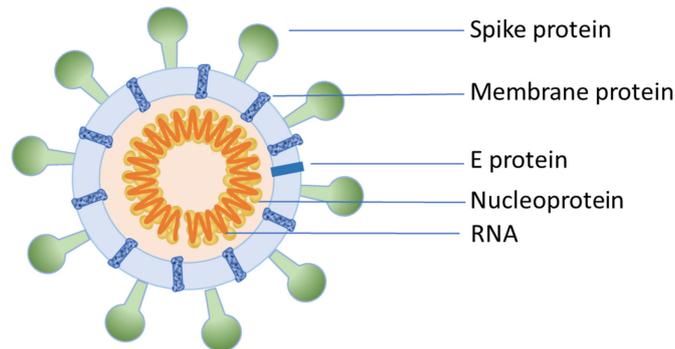


Figure 2 : Structure du coronavirus (Khan et al.)[2]

Les coronavirus sont sensibles à la chaleur et aux rayons ultraviolets, mais peuvent être conservés pendant de nombreuses années à une température de -80° . Cependant ces virus peuvent être inactivés lorsqu'ils sont exposés à une température de 56° pendant 30 min. Les désinfectants contenant du chlore, l'acide per acétique et l'éthanol à 75° peuvent également les désactiver. [2]

Comme les autres coronavirus, le SARS-CoV-2 est un virus à acide ribonucléique (ARN) simple brin à sens positif qui utilise ses protéines de surface en forme de pointe pour se lier aux cellules épithéliales pulmonaires humaines. Il se lie au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2). C'est ce récepteur qui va permettre aux membranes virales et cellulaires de fusionner (**Figure 3**).

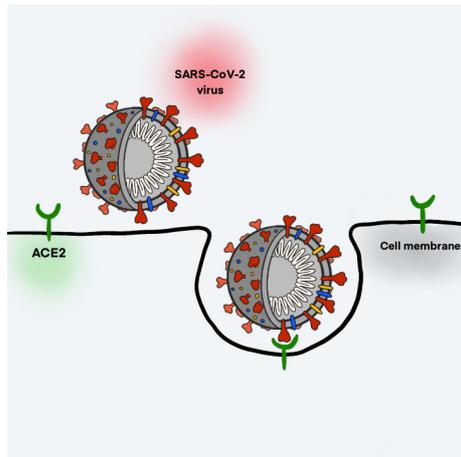


Figure 3 : Mécanismes d'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule (Atzrodt et al.)[3]

L'ARN viral est ensuite relâché dans le cytoplasme de la cellule hôte et intégré dans sa machinerie de réplication, facilitant la propagation du virus. Le virus est alors capable de proliférer, créant des réponses immunitaires et provoquant l'infection de l'individu.[3]

B) Transmission et incubation

Bien que l'origine de cette pandémie reste incertaine, il est largement admis que la maladie s'est propagée à partir des chauves-souris, qui agissent comme hôtes intermédiaires entre le virus et l'homme. De plus il est possible que les pangolins aient été l'intermédiaire entre les chauves-souris et les humains. [1]–[3]

Le SARS-CoV-2 se transmet principalement par contact entre des gouttelettes contenant des particules virales et les muqueuses (buccales et nasales essentiellement, conjonctives dans une moindre mesure). Ces gouttelettes sont produites lors d'effort de toux ou d'éternuements. Le SARS-CoV-2 peut également se propager par le biais de surface contaminées (avec un délai de survie du virus variable selon le matériau contaminé) (**Figure 4**).

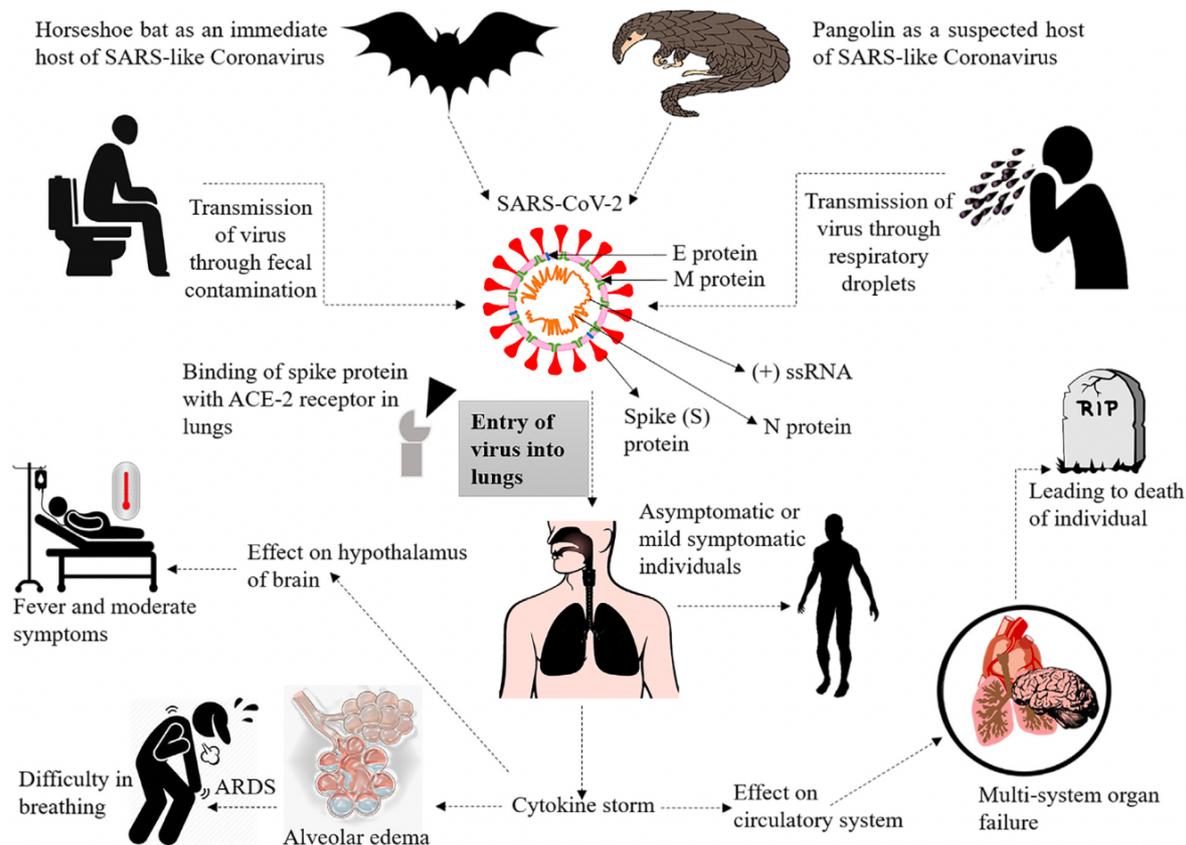


Figure 4 : Transmission, mécanismes d'entrée et effets sur l'organisme (Ejaz et al.)[4]

La période d'incubation de la Covid 19 peut aller jusqu'à deux semaines avec une médiane de cinq jours, durée pendant laquelle la contamination inter humaine est possible.

II/ Phase aiguë

A) Symptomatologie

L'infection à SARS-CoV-2 se manifeste habituellement par l'apparition d'un syndrome pseudo-grippal associant une fièvre, une toux sèche, une dyspnée et des myalgies. Les différentes séries rapportées retrouvent la présence quasi constante d'une fièvre (chez 83 à 98,6 % des patients symptomatiques), la présence d'une toux sèche ou d'expectorations chez plus de la moitié des patients symptomatiques (47 à 82%) et la présence d'une dyspnée et de myalgies chez un nombre significatif d'entre eux (14 à 59% pour la dyspnée et 11 à 44% pour les myalgies). [5]–[9] On retrouve également la notion d'anorexie chez un nombre important de patients (18 à 39,9%). [7], [9] D'autres manifestations moins fréquentes peuvent survenir, et notamment des maux de tête (7 à 16 %) et de gorge (5 à 17,4%) et des troubles digestifs (diarrhée dans 2 à 14% des cas et nausée/vomissements dans 1 à 10,1% des cas) (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Incidence des principaux symptômes cliniques au stade aigu de l'infection

	Huang et al. [5]	Chen et al. [6]	Song et al. [7]	Chen et al. [8]	Wang et al. [9]
Fièvre	98%	83%	96%	97%	98,6%
Toux	76%	82%	47%	72%	59,4%
Dyspnée	55%	31%	14%	59%	31,2%
Myalgies ou fatigue	44%	11%	31%	41%	34,8%
Perte d'appétit	-	-	18%	-	39,9%
Maux de gorge	-	5%	6%	-	17,4%
Maux de tête	8%	8%	16%	7%	6,5%
Diarrhée	3%	2%	10%	14%	10,1%
Nausées/ Vomissements	-	1%	6%	-	10,1%

B) Rôle des tests biologiques

1) La Reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)

La confirmation diagnostique de l'infection à SARS-Cov2 repose sur la RT-PCR qui est le test de référence car il s'agit de la seule technique permettant d'affirmer la présence du pathogène de manière certaine.

Le mécanisme du test nécessite d'abord l'isolement de l'ARN viral, puis la production d'une copie d'Acide Désoxyribo Nucléique complémentaire (ADNc) simple brin. La PCR est alors réalisée pour amplifier l'ADNc et ainsi détecter la présence du virus dans l'échantillon analysé. Une sensibilité de 87% pour la détection du pathogène a été rapportée dans une méta-analyse regroupant 60 études publiée en 2020. [10]

Les faux résultats de la RT PCR peuvent s'expliquer de diverses manières et notamment par :

- La variation des séquences d'ARN viral lié au fait que SARS-CoV-2 possède une grande diversité génétique et une capacité d'évolution rapide : la construction du test se base sur l'utilisation des séquences conservées du génome viral et en multipliant les cibles.
- Le choix du site anatomique de prélèvement : une étude a montré que la meilleure façon d'obtenir de l'ARN viral est le prélèvement d'expectorations (sensibilité de 72%) suivie par le prélèvement nasal (sensibilité de 63%). Le lavage broncho-alvéolaire a la meilleure sensibilité (93%) mais du fait de son caractère invasif il est à réserver aux patients sévères.
- La présence d'inhibiteurs d'amplification ou d'une quantité insuffisante d'organisme viral dans le prélèvement par mauvaise qualité de prélèvement ou erreur de conditionnement durant le transport [11]

En cas de RT-PCR négative mais de forte suspicion diagnostique, le scanner peut être utilisé en complément d'exploration. En effet, plusieurs études ont montré une plus grande sensibilité du scanner pour le diagnostic de la COVID-19. C'est notamment le cas dans les études de Fang et al [12] et Tao Ai et al [13], qui ont retrouvé une PCR positive dans respectivement 71 et 59% des cas et un scanner compatible dans 98 et 88% des cas. Le scanner présente cependant une spécificité plus faible, les anomalies retrouvées n'étant pas pathognomoniques et pouvant notamment être observées dans d'autres infections virales.

2) Tests antigéniques

Les tests antigéniques permettent également de poser le diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2, en détectant l'une des protéines de surface du virus à partir d'un prélèvement nasopharyngé ou nasal. Ils présentent l'avantage d'être de réalisation rapide et sont faciles d'utilisation et d'interprétation. Ces tests présentent une bonne sensibilité et spécificité (bien qu'inférieures à celle de la RT-PCR) d'après une méta-analyse réalisée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en Octobre 2020. Ces tests présentent donc essentiellement un intérêt en cas de nécessité d'un diagnostic rapide (<48h) dans un contexte d'urgence ou bien en ville (chez les personnes symptomatiques depuis moins de 4 jours, la sensibilité diminuant au-delà) afin de mettre en place rapidement les mesures d'isolement.[14]

3) Tests sérologiques

Les tests sérologiques permettent la détection des anticorps anti-SARS-CoV-2 par le biais de différentes méthodes :

- ELISAs (enzyme linked immunosorbent assays)
- CLIA (chemiluminescent immunoassays)
- LFIA (lateral flow immunoassays)

Ces tests, cependant, ne servent pas à déterminer si le patient a actuellement la maladie mais s'il a des anticorps contre la maladie en question, ce qui suggère qu'il a développé une réponse immunitaire contre l'agent pathogène dans le passé. Il est démontré dans la littérature que ces tests présentent une excellente sensibilité plus de 3 semaines après l'apparition des symptômes avec une sensibilité retrouvée allant de 69,9 à 98,9% selon les séries. Dans la première semaine après le début des symptômes, la sensibilité chute nettement, allant de 13,4 à 50,3% selon les séries. [15]

C) Rôle de l'imagerie

1) Radiographie

Depuis le début de la pandémie, la mise en évidence d'opacités en verre dépoli est le signe radiologique le plus décrit dans la littérature au cours d'une infection à SARS-CoV-2. Cependant la radiographie présente une sensibilité insuffisante pour la détection des plages en verre dépoli avec une sensibilité maximale retrouvée de 69%. [16]

Cette constatation a conduit l'European Society of Radiology (ESR) et l'European Society of Thoracic Imaging (ESTI) à proscrire l'utilisation de la radiographie standard dans le cadre de la COVID-19 et à limiter son usage au suivi de patients admis en soins intensifs et aux patients trop instables pour être déplacés au scanner.

2) Scanner thoracique

a) Sensibilité du scanner

Pour rappel le scanner présente une excellente sensibilité, allant jusqu'à 98% dans certaines séries. [12] Dans une étude conduite par Revel et al. et comptant plus de 10000 patients, une sensibilité et une spécificité de 80% sont rapportées en prenant la RT-PCR come référence. [17] Cependant, les anomalies observées n'étant pas pathognomoniques, il est impossible d'affirmer avec certitude la nature du pathogène.

b) Anomalies scanographiques initiales

Un grand nombre d'études a été réalisé dans les premiers temps de l'épidémie afin de préciser les caractéristiques scanographiques de l'atteinte pulmonaire.

La principale manifestation scanographique de la pneumonie Covid 19 est la présence d'opacités en verre dépoli de répartition plutôt périphérique sous-pleurale (**Figure 5**). Salehi et al [18] ont fait état de la présence d'opacités en verre dépoli chez 88% des malades avec une prédominance périphérique chez 76% d'entre eux.

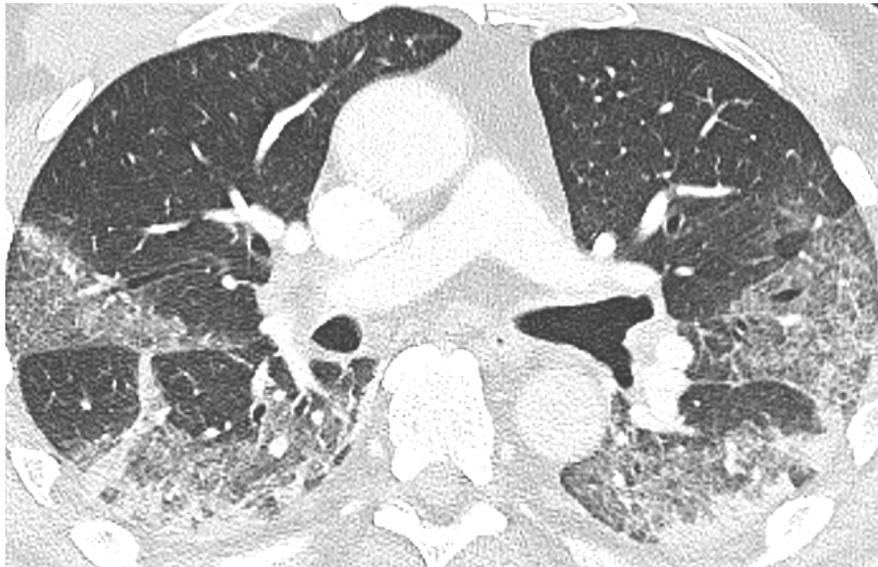


Figure 5 : Patient de 58 ans avec PCR positive hospitalisé en réanimation. Scanner thoracique sans injection retrouvant la présence d'opacités en verre dépoli prédominant aux lobes inférieurs, de répartition sous pleurale

Les opacités en verre dépoli peuvent être associées à des plages de condensations parenchymateuses ainsi qu'à des réticulations intra-lobulaires. La superposition de réticulations intralobulaires et de verre dépoli réalise l'aspect de « crazy paving » [19] (**Figure 6**).

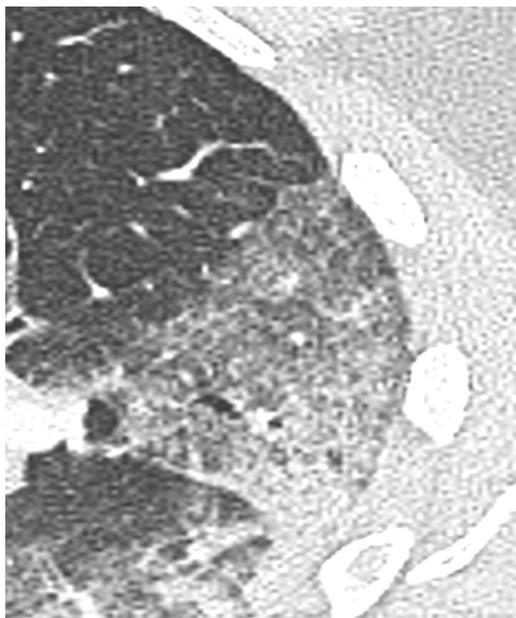


Figure 6 : Association d'opacités en verre dépoli et de réticulations intra-lobulaires réalisant un aspect de crazy paving chez un patient de 58 ans hospitalisé en réanimation pour pneumopathie COVID-19 sévère

Parmi les anomalies scanographiques retrouvées au cours de la pneumopathie COVID-19 peuvent également figurer des bandes de condensation parenchymateuses linéaires ou arciformes à prédominance sous pleurale ainsi qu'un signe du halo inversé (plage de verre dépoli encerclée par une condensation périphérique). Ces anomalies et la distribution périlobulaire des lésions sont évocatrices de pneumonie organisée. La pneumonie organisée est un mécanisme de réponse standard du poumon face à une agression pulmonaire qu'elle soit d'origine infectieuse, médicamenteuse ou consécutive à l'exposition aux radiations ionisantes (**Figure 7**).

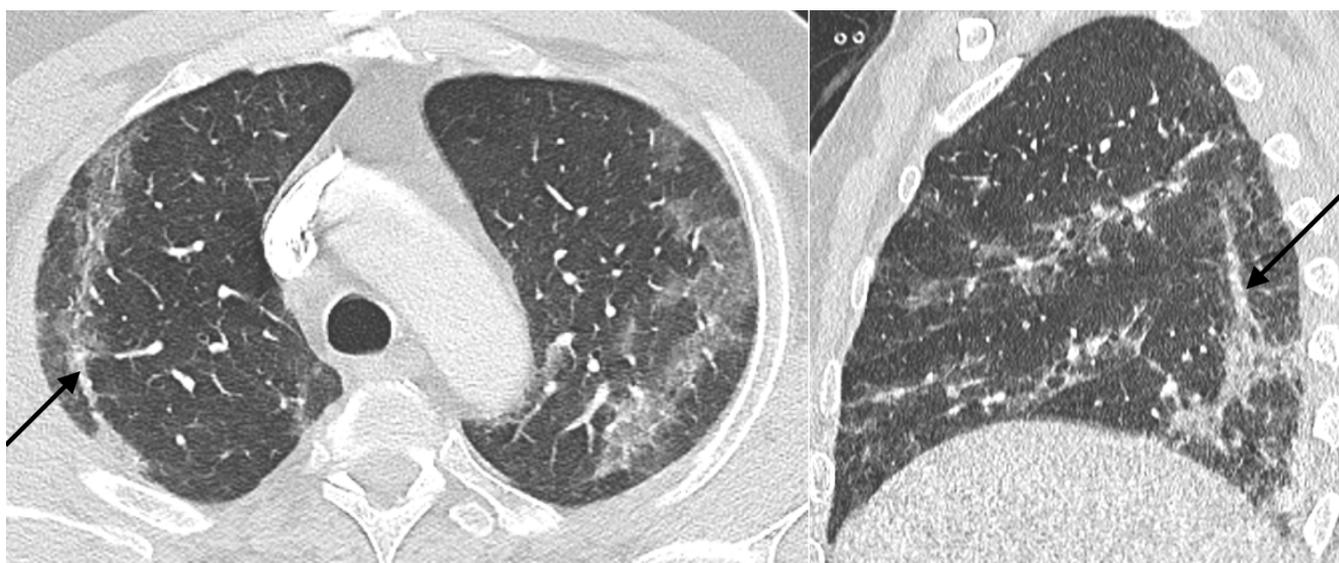


Figure 7 : Bandes de condensation parenchymateuses arciformes sous pleurales (flèches) réalisant un aspect de pneumonie organisée

c) Extension de la maladie

L'atteinte de plusieurs lobes et en particulier des lobes inférieurs a été rapportée chez la majorité des patients. L'importance de l'atteinte pulmonaire en imagerie étant corrélée à la sévérité clinique des patients, le scanner thoracique joue un rôle pronostique prépondérant. En effet, plusieurs études ont démontré une association significative entre étendue de l'atteinte en imagerie et sévérité clinique observée ou attendue. [20], [21]

Ainsi, plusieurs méthodes de quantification de l'atteinte pulmonaire utilisables en routine clinique ont été développées. La méthode utilisée en France suit les recommandations de l'ESR et de l'ESTI, consistant à graduer l'atteinte pulmonaire en 5 stades selon une évaluation visuelle : atteinte absente ou minime (<10%), atteinte modérée (entre 10 et 25%), atteinte étendue (entre 25 et 50%), atteinte sévère (entre 50 et 75%) et atteinte critique (>75%). [22], [23]

L'autre méthode courante, utilisée surtout dans la littérature asiatique, consiste en une évaluation visuelle et en l'attribution d'un score allant de 0 à 5 pour chacun des 5 lobes.

Ainsi, le score sera de 0 en l'absence d'atteinte, de 1 si atteinte <5%, de 2 si atteinte de 5% à 25%, de 3 si atteinte de 26 à 50%, de 4 si atteinte de 51% à 75% et de 5 au-delà de 75%.

Le score de chaque lobe étant compris entre 0 et 5, le score total est donc compris entre 0 et 25. [24] Un score >18 est un facteur de risque de mortalité à court terme. [21]

d) Diagnostics différentiels

Le principal diagnostic différentiel de la pneumonie COVID-19 est celui de pneumonie infectieuse d'une autre étiologie, notamment bactérienne. Les pneumonies bactériennes se manifestent plus fréquemment par un aspect de pneumonie franche lobaire aiguë (condensations parenchymateuses systématisées à un segment ou à un voire plusieurs lobes) ou de bronchopneumonie : association de condensations parenchymateuses, de nodules bronchiolaires et d'épaississement bronchique, qui ne sont pas présents dans la pneumonie à SARS-Cov-2. Les critères CO-RADS et COVID-RADS les considèrent comme des éléments allant contre le diagnostic de COVID-19. [25], [26]

Les pneumonies bactériennes à germes atypiques peuvent également se manifester sous la forme de pneumonies interstitielles avec des plages en verre dépoli. Les aspects de pneumonie franche lobaire aiguë ou de bronchopneumonie sont en général absents dans le cadre de la pneumonie COVID-19, témoignant plutôt de la survenue d'une surinfection. [27]

La pneumocystose est une pneumopathie infectieuse se manifestant au scanner par la présence d'opacités en verre dépoli diffuses. Cependant celle-ci se développe chez le sujet immunodéprimé. De plus, les opacités en verre dépoli ont plutôt une tendance à épargner les régions sous pleurales (**Figure 8**). [28]



Figure 8 : Opacités en verre dépoli diffuses avec aspect de crazy paving et relative épargne des régions sous pleurales en rapport avec une pneumocystose

La distinction avec les autres pneumopathies infectieuses d'origine virale est moins évidente. Les anomalies scanographiques rapportées dans les pneumonies virales peuvent être proches de celles observées dans la pneumonie COVID-19 avec cependant quelques particularités ayant valeur d'orientation. Ainsi, Jalaber et al. retrouvent en faveur d'une pneumonie COVID-19 la présence de bandes parenchymateuses sous pleurales, la présence de crazy paving et une atteinte volontiers plus étendue (dans 97% des cas, l'atteinte liée à une autre pneumonie virale est <10%). [29]

Sont retrouvées également dans la pneumonie COVID-19 une moindre propension à l'épanchement pleural et au développement d'adénopathies. [30]

Devant la présence de verre dépoli, les principaux autres diagnostics différentiels à évoquer sont :

- L'œdème aigu du poumon qui se présente sous la forme d'opacités en verre dépoli mais de répartition centrale avec épargne de la périphérie des poumons (aspect en « aile de papillon »). Ce verre dépoli est fréquemment associé à un épaississement des septas interlobulaires, un

épanchement pleural, une dilatation des veines pulmonaires, un élargissement des cavités cardiaques et parfois des adénomégalies médiastinales congestives.

- L'hémorragie intra-alvéolaire se manifestant par du verre dépoli diffus sans prédominance périphérique et parfois avec aspect de crazy paving. Cliniquement, il y a fréquemment un contexte d'hémoptysie. Parmi les causes d'hémorragie intra-alvéolaire, on peut notamment retrouver les vascularites pulmonaires,
- Les pneumopathies d'origine médicamenteuse
- Les pneumopathies d'hypersensibilité
- Les infiltrats éosinophiliques

e) Évolution précoce au scanner

Pan et al [24] ont défini quatre phases scanographiques évolutives entre le diagnostic initial et la guérison :

- Phase 1 ou phase précoce (0-4 jours après le début des symptômes) : les opacités en verre dépoli sont la principale manifestation radiologique, avec une répartition sous pleurale et une localisation préférentielle aux lobes inférieurs .
- Phase 2 ou phase de progression (5-8 jours) : extension diffuse aux autres lobes de manière bilatérale avec association d'opacités en verre dépoli, de condensations et de crazy paving.
- Phase 3 ou phase maximale (9-13 jours) : la surface pulmonaire atteinte à cette phase est maximale avec toujours une association de plages en verre dépoli, de crazy paving et de condensations avec toutefois une prédominance de condensations.
- Phase 4 ou phase d'absorption (> 14 jours) : à ce stade, l'infection est contrôlée, avec diminution des condensations et la réapparition d'opacités en verre dépoli en lieu et place des condensations, témoignant de la résorption.

A un mois du début des symptômes, il est désormais admis qu'il peut persister des anomalies scanographiques à type de verre dépoli et de condensations en bande principalement, correspondant à de la pneumonie organisée. Ces anomalies sont présentes chez environ 70% des patients à 1 mois, notamment chez ceux présentant un pourcentage de condensation important dans les phases initiales, une atteinte impliquant plus de 3 lobes pulmonaires et un CT score >4. [31]

D) Formes sévères et complications

Les formes sévères de l'infection à SARS-CoV-2 sont liées à la forte affinité de ce virus pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2), exprimée de manière significative à la surface des cellules alvéolaires et, dans une moindre mesure, endothéliales (plus discutée). [32]

1) Atteinte alvéolaire

Les dommages alvéolaires sont à l'origine d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). Le SDRA est une cause de détresse respiratoire aiguë par œdème pulmonaire lésionnel (par agression directe ou indirecte de la membrane alvéolo-capillaire) de cause non cardiogénique, associant des opacités alvéolaires bilatérales sur l'imagerie thoracique et une hypoxémie avec rapport $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300\text{mmHg}$. Dans les différentes séries de la littérature réalisées en milieu hospitalier, il complique l'infection à SARS-CoV-2 dans près d'un quart des cas (17 à 29% des cas). [5], [6], [9]

En imagerie, à la phase aiguë d'un SDRA, on retrouve des opacités en verre dépoli et des condensations alvéolaires déclives. [33] Plus tardivement les anomalies résiduelles au scanner sont essentiellement représentées par les réticulations sous pleurales, probablement consécutives à la ventilation mécanique. En 1999, Desai et al. retrouvaient d'ailleurs ces anomalies chez 85% des 27 patients de l'étude, à 5 mois d'un SDRA. [34]

Par ailleurs, Kim et al. [35] ont démontré la persistance à 6 mois post SDRA de troubles fonctionnels respiratoires portant sur la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) chez 11/29 patients (38%).

A distance d'un épisode de SDRA on peut observer des réticulations sous pleurales en imagerie et des troubles de la DLCO aux EFR. Ces constatations peuvent expliquer une partie des anomalies à distance observées après une infection à SARS-CoV-2, notamment chez les patients les plus graves.

2) Atteinte vasculaire et microvasculaire

L'infection à SARS-CoV-2 induit une réponse immunitaire marquée impliquant un relargage important de cytokines pro-inflammatoires. Celles-ci sont à l'origine à la fois d'une activation de la coagulation [36] et également d'une atteinte endothéliale, l'ensemble favorisant la formation de thrombus [37].

Une méta-analyse réalisée par Suh et al. [38] portant sur 27 études et 3342 patients a retrouvé une embolie pulmonaire chez 16,5% des patients et notamment une incidence plus marquée

chez les patients sévères réanimatoires (24,7%) comparativement à ceux non admis en réanimation (10,5%).

De la même façon, la méta-analyse conduite par Jimenez et al. [39] portant sur 49 études et 18093 patients retrouve une incidence de phénomènes thromboemboliques (Embolie Pulmonaire (EP) et Thrombose Veineuse Profonde (TVP)) de 27,9% dans la population réanimatoire, pour seulement 7,1% d'événements dans la population non grave.

Pour finir, un travail réalisé dans deux centres hospitaliers (dont l'Hôpital Cochin) a retrouvé une embolie pulmonaire chez 24% des patients. Plus spécifiquement, une embolie a été retrouvée chez 50% des patients hospitalisés en réanimation et 18% des patients adressés par les urgences ou hospitalisés en service conventionnel. [40] Ces chiffres plus élevés sont probablement liés à un échantillonnage plus faible.

Il est à noter par ailleurs qu'une EP est décelée chez 6,6% des patients non graves pour lesquels un angioscanner thoracique est réalisé, en dehors du contexte de pandémie actuelle. [41] Une TVP est décelée chez 9% des patients réanimatoires en dehors de la pandémie. [42]

Au total, ces données permettent de distinguer deux situations différentes.

D'une part, la prévalence de l'EP ne semble pas significativement augmentée chez les patients non graves en comparaison avec celle liée à d'autres atteintes virales comme H1N1 influenza (5,9%) (34) et en comparaison avec la population générale (6,6%). [41]

D'autre part, la prévalence de Maladie Thrombo-Embolique Veineuse est nettement augmentée (27,9% dans la méta-analyse de Jimenez [39]) chez les patients pris en charge en réanimation, ce qui peut être lié à l'activation de la coagulation secondaire à l'important relargage cytokinique chez ces patients.

L'atteinte vasculaire ne se cantonne pas uniquement aux vaisseaux de gros calibre mais intéresse également la microcirculation. En effet, l'hypoxémie induite par l'atteinte parenchymateuse pourrait favoriser un phénomène de vasoconstriction locale et ainsi favoriser la formation de micro-thrombi. Carsana et al [43] retrouvaient ainsi dans une série autopsique la présence de thrombi dans les artérioles chez 87% des patients et ce préférentiellement dans les zones de dommages alvéolaires.

Une autre série autopsique portant sur 13 patients décédés d'une pneumonie Covid grave, conduite par Kommos et al. [44] a objectivé la présence de micro-thrombi dans les capillaires alvéolaires de 7 patients et ce malgré l'instauration d'une anticoagulation curative chez la majorité des patients inclus (9/13).

3) Autres complications

Les autres complications sont moins fréquentes et incluent l'insuffisance cardiaque, l'arythmie cardiaque, le développement d'une surinfection pulmonaire, l'insuffisance rénale aiguë et le choc septique (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Incidence des principales complications (hors EP) en phase aiguë de l'infection

	Huang et al. [1]	Chen et al. [2]	Wang et al.[3]
SDRA	29 %	17 %	19,6 %
Insuffisance cardiaque aiguë	12 %	-	7,2 %
Arythmie cardiaque	-	-	16,7 %
Infection secondaire	10 %	-	-
Insuffisance rénale aiguë	7 %	3 %	3,6 %
Choc septique	7 %	4 %	8,7 %

E) Facteurs de risque de morbi-mortalité

Depuis le début de l'épidémie, un certain nombre de facteurs de risques de développer une forme sévère ont été identifiés, parmi lesquels : un âge supérieur 50 ans, un diabète, une hypertension ou d'autres maladies cardio-vasculaires, une obésité, une Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO). Les néoplasies, le Virus d'Immunodéficience Humaine (VIH) et les pathologies rénales de manière générale (du fait d'une surexpression de l'ACE2) sont également des facteurs de risque rapportés. [4]

En imagerie, l'étendue des lésions, la densité des lésions, la présence d'un épanchement pleural ou de dilatations bronchiques sur le scanner initial sont autant d'éléments associés à un pronostic plus péjoratif. [22] L'extension des lésions est un facteur prédictif de morbi-mortalité majeur : un score scanographique élevé est prédictif d'une morbi-mortalité importante. En effet, d'après l'étude STOIC, une extension initiale des lésions >50% est le facteur le plus prédictif d'évolution sévère à 1 mois. [17] De la même manière, un CT score >18 est un important facteur prédictif de morbi-mortalité à court terme. [21] Des travaux utilisant l'intelligence artificielle combine d'ailleurs l'extension des lésions, la densité des lésions et l'évolution des anomalies pour prédire la sévérité clinique de la maladie.[45]

III/ Évolution et séquelles au décours de la pneumonie COVID-19

A) Évolution clinique

Après une infection à SARS-CoV-2 certains patients présentent toujours des symptômes persistants en rapport avec ce que certains qualifient aujourd'hui de « Covid long ». Ces symptômes correspondent le plus souvent à une dyspnée ou une fatigue résiduelle, auxquelles peuvent s'ajouter des douleurs thoraciques ou une limitation à l'effort [46]. Froidure et al. [47] ont retrouvé une dyspnée chez 25% et une fatigue chez 35% des patients à 3 mois d'une pneumonie COVID-19 sévère. Une dyspnée résiduelle à 3 mois est quant à elle retrouvée chez 46,7% des patients ayant nécessité une prise en charge en réanimation. [48]

B) Évolution fonctionnelle

L'évaluation de la fonction respiratoire au décours d'une pneumonie COVID-19 est pertinente chez les patients présentant une atteinte initiale sévère. Les données actuelles mettent en évidence une altération de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) chez 16,4 à 51,6% des patients selon les séries. [49], [50] Mo et al. ont étudié les EFR en sortie d'hospitalisation, entre 25 et 40 jours du début de l'infection, chez 110 patients ayant fait une forme sévère de l'infection. [51] Ils ont observé une altération de la DLCO chez 47% des patients. Ces patients présentant une altération résiduelle de la DLCO avaient une atteinte initiale plus sévère.

Une altération de la DLCO a également été rapportée dans les études plus récentes mais dans une proportion moindre. Dans une étude prospective, Wu et al. ont ainsi retrouvé une atteinte de la DLCO chez 27/87 patients (33%) à un an d'une atteinte initiale sévère. [52]

Les volumes pulmonaires sont quant à eux généralement conservés.

Une hypothèse pour expliquer la baisse de la DLCO à distance de l'infection est la persistance d'une atteinte de la barrière alvéolo-capillaire. Le travail de Frija-Masson et al. a mis en évidence une atteinte isolée de la DLCO chez 26% des patients et une atteinte mixte chez 54% des patients. [53] L'atteinte isolée de la DLCO suggère une atteinte vasculaire persistante en plus de l'atteinte parenchymateuse. En imagerie, Patelli et al. ont montré la présence de multiples défauts de perfusion sans embolie pulmonaire ni anomalie parenchymateuse sur les angioscanners en double énergie de 3/5 patients à distance de l'infection (40 jours en moyenne). [54] Ainsi, la présence de micro-thrombi dans les capillaires pulmonaires dans les séries

autopsiques, l'altération de la DLCO sur les EFR et les troubles perfusionnels au scanner à distance d'une infection à SARS-CoV-2 suggèrent la persistance d'une atteinte microvasculaire séquellaire. Celle-ci pourrait alors jouer un rôle dans la persistance des symptômes au long cours chez certains patients.

De manière similaire, il a été observé au décours des épidémies de SARS-CoV et MERS une conservation des volumes respiratoires et un impact sur la DLCO dans 11 à 45% des cas à un an. [55]

C) Évolution morphologique

Les travaux réalisés au décours des épidémies de SARS CoV 1 et MERS ont retrouvé la présence d'anomalies à la radiographie pulmonaire chez 28% des patients à un an, et des chiffres similaires à deux ans. [56], [57] Par ailleurs il est également fait mention dans la littérature de la persistance de lésions de fibrose pulmonaire très à distance de l'infection, mais ces lésions correspondent plus vraisemblablement à des stigmates de pneumonie organisée qu'à de véritables lésions de fibrose pulmonaire. [58]

Quand nous avons initié ce travail, il y avait peu de données sur le suivi à long terme après pneumonie COVID-19 mais plusieurs travaux publiés depuis ont rapporté des constatations similaires aux nôtres.

Ainsi, plusieurs études ont évalué l'évolution de l'imagerie thoracique à distance de la phase aiguë. Une méta-analyse réalisée par l'équipe de Matsuo et al. regroupant 15 études a mis en évidence la persistance d'anomalies scanographiques à 3 mois du début des symptômes chez 55,7% des patients. [59] Ces anomalies étaient des plages de verre dépoli dans 44% des cas, des bandes de condensation parenchymateuses dans 34% des cas, des bronchectasies dans 24% des cas et des réticulations intra ou inter lobulaires sous pleurales dans 11,1% des cas. La littérature fait état du développement d'une fibrose pulmonaire ou de « remaniements fibrosants » devant la persistance de certaines de ces anomalies, la distinction n'étant pas claire. De la même façon, la littérature traitant de l'évolution de l'aspect scanographique à 6 mois du début des symptômes fait mention de la persistance d'anomalies similaires, mais dans des proportions moindres, ainsi que de la possibilité de développement d'une fibrose pulmonaire ou de remaniements fibrosants, la terminologie restant mal définie.

A titre d'exemple, l'équipe de Liu mentionne la présence d'une fibrose pulmonaire devant la présence de bronchectasies de traction chez 29% des patients et la persistance de lésions chez

environ 40% d'entre eux. [60] Han et al retrouvaient quant à eux une persistance de lésions dans 62% des cas à 6 mois dont 35% correspondaient à des remaniements fibrosants. [61] Dans une étude prospective portant sur 209 patients hospitalisés, en réanimation ou en hospitalisation conventionnelle, pour pneumonie COVID-19, qui ont eu une imagerie thoracique de suivi à 3, 7 et 12 mois, Pan et al ont observé une normalisation complète de l'imagerie chez 61% à 3 mois et 75% des patients à 1 an. [62] Parmi les 25% de patients présentant encore des anomalies scanographiques à 1 an, 12% avaient des opacités linéaires résiduelles, en rapport probablement avec de la PO tardive, et 13% avaient des réticulations ou des lésions kystiques sous pleurales, compatibles avec de la fibrose pulmonaire. De façon intéressante, des lésions compatibles avec de la fibrose pulmonaire, à savoir des réticulations ou des lésions kystiques sous pleurales ou des dilatations bronchiques étaient observées chez 29% des patients à 3 mois. Ces remaniements d'allure fibrosants ont régressé chez plus de la moitié d'entre eux entre les scanners réalisés à 3 mois et 1 an. C'est pourquoi les auteurs ont progressivement abandonné les termes de bronchectasies par traction ou « rayon de miel » (qui sous entendent le caractère irréversible des lésions) au profit de termes comme dilatations bronchiques et lésions kystiques sous pleurales. [62]

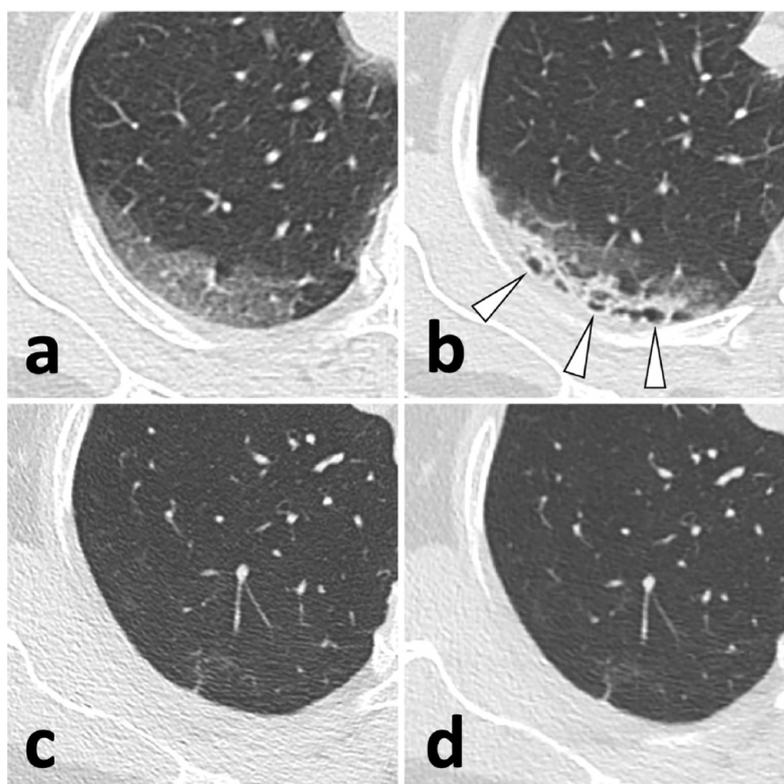


Figure 9 : Femme de 57 ans hospitalisée pour pneumonie COVID-19 sévère. (a) 7 jours après le début des symptômes : verre dépoli de répartition sous pleurale dans le lobe supérieur droit. (b) A J26 : lésions kystiques sous pleurales (têtes de flèches). (c) et (d) A 3 et 12 mois : verre dépoli et bande parenchymateuse en lieu et place des lésions kystiques sous pleurales. (Pan et al.) [62]

Les signes scanographiques de fibrose pulmonaire incluent l'aspect en rayon de miel, les bronchectasies par traction et la distorsion architecturale avec perte de volume. Cependant la distorsion architecturale est un signe complexe à analyser et peut être réversible. Les bronchectasies par traction peuvent également être réversibles dans le cas très particulier de la pneumonie organisée. C'est pour cette raison qu'il est recommandé d'éviter de parler de bronchectasies dans les condensations pulmonaires.

Le terme de fibrose pulmonaire suggère le caractère irréversible des lésions et est habituellement utilisé pour décrire des maladies pulmonaires diffuses. Le terme de remaniement fibrosant ou rétractile semble plus approprié pour décrire des séquelles localisées comme celles observées après certaines infections. [63]

Il est désormais plus communément admis qu'il est difficile de faire la part des choses entre des lésions de distorsion architecturale potentiellement réversibles et une fibrose pulmonaire fixée. [58] Une grande partie des lésions initialement décrites comme de la fibrose pulmonaire tendent en fait à régresser, justifiant la poursuite des études sur l'évolution de ces lésions afin d'évaluer plus précisément la part de lésions irréversibles liées à une infection à SARS-CoV-2.

Par ailleurs, certaines équipes à l'instar de celle de Aul et al. ou de Liu et al., ou encore celle de McDonald et al. en décrivant des lésions de fibrose pulmonaire résiduelles sur l'imagerie thoracique [60], [64] et la mise en jeu de voies d'activation profibrosantes au cours d'une infection à SARS-CoV-2 [65] ont conduit à l'évaluation préventive de traitements antifibrosants. Ainsi, plusieurs traitements ont été évalués et notamment le Nintedanib qui est un inhibiteur de tyrosine kinase utilisé comme traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique ou encore le Genistein qui est un agoniste du récepteur β aux estrogènes ayant une activité antifibrosante. [66] Dans un essai thérapeutique, Umumera et al., ont évalué l'apport du Nintedanib chez 30 patients admis en réanimation et requérant une ventilation mécanique en comparaison à un groupe contrôle de 30 patients également admis en réanimation. Ils ont montré que l'utilisation du Nintédanib diminuerait les remaniements fibrosants chez les patients sévères ou critiques après une pneumonie COVID-19 avec cependant aucun effet sur la mortalité à 28 jours. La diminution des remaniements fibrosants était affirmée sur l'extension moindre des condensations parenchymateuses après arrêt de la ventilation mécanique dans le groupe ayant bénéficié du Nintédanib . [67] D'autres essais concernant le Nintédanib sont en cours dont un essai français mené par les équipes de Bichat (numéro d'essai NCT04541680).

Cependant, comme le rappelle Garg et al., l'utilisation du terme « fibrose » est probablement inapproprié dans nombre d'études et les traitements anti-fibrosants peuvent être à l'origine d'importants effets indésirables. [68]

Dans le travail que nous avons réalisé, nous nous sommes appliqués à évaluer les patterns radiologiques observés lors du suivi à au moins 6 mois chez les patients initialement sévères afin d'estimer la part réelle de fibrose pulmonaire constituée. L'objectif était essentiellement de documenter sa véritable incidence et d'éventuellement questionner l'intérêt des traitements anti-fibrosants de manière préventive chez les patients pris en charge pour pneumonie COVID-19 sévère.

Partie 2 - Aspects tomodensitométriques à 6 mois et plus d'une pneumopathie à Covid-19 : série rétrospective de 43 patients

Introduction

Le Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) peut être responsable de pneumopathies infectieuses (pneumonie COVID-19) de gravité variable. [5], [69] Environ 15 à 30 % des patients hospitalisés développent une défaillance respiratoire sévère ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) nécessitant une hospitalisation en unité de soins intensifs (USI) et une ventilation mécanique. [5], [6] Sur les scanners de contrôles réalisés à 3 mois, des anomalies tomodensitométriques persistent chez 17 à 91% des patients COVID-19. [47], [50], [70]–[72] Ces anomalies sont habituellement compatibles avec un aspect de pneumonie organisée (PO) et elles sont plus fréquemment rapportées chez les patients admis en réanimation. [48]

Des séries autopsiques ont rapporté des lésions de fibrose pulmonaire et une atteinte microvasculaire chez des patients décédés d'une pneumonie à COVID-19. [44] Des remaniements fibrosants ont également été rapportés lors d'un suivi tomodensitométrique de 6 mois chez certains survivants de la COVID-19. [61] Une proportion des survivants de la première épidémie de SARS-CoV de 2003 présentaient une altération résiduelle de la fonction pulmonaire et des radiographies pulmonaires (RP) anormales à 6 mois. [56] Cependant, on sait peu de choses sur les changements à long terme sur le scanner thoracique après une pneumonie sévère au SARS-CoV-2, ou après le SDRA en général car la plupart des descriptions se sont limitées à la radiographie pulmonaire

Bien que des études en cours évaluent le rôle des médicaments antifibrosants dans la prévention de la fibrose pulmonaire après une infection par le SARS-CoV-2 [73], la proportion exacte de patients qui développeront une fibrose pulmonaire irréversible reste inconnue. Le but de cette étude était de décrire les anomalies persistantes à 6 mois et au-delà au scanner thoracique chez les patients qui ont été admis en réanimation pour une pneumonie à COVID-19 sévère.

Matériel et méthodes

Cette étude rétrospective monocentrique a été approuvée par notre comité d'éthique local. Tous les patients admis en réanimation entre le 1er mars et le 30 avril 2020 pour une pneumonie COVID-19 étaient éligibles. Les critères d'inclusion étaient une RT-PCR positive pour le SARS-CoV-2 et la disponibilité d'un suivi à long terme par scanner thoracique, effectué au moins 6 mois après l'admission en réanimation.

Les scanners thoraciques de suivi, tous réalisés sur des scanners multi détecteurs permettant l'acquisition d'images à haute résolution, ont été revus en consensus par un interne et deux radiologues thoraciques (G.C. et M.P.R.) ayant respectivement 7 et 20 ans d'expérience en imagerie thoracique.

Les éléments analysés étaient la présence des anomalies suivantes: des opacités résiduelles en verre dépoli, des bandes parenchymateuses, des bronchectasies de traction, des réticulations ou du rayon de miel. A noter que ces trois derniers éléments étaient considérés comme définissant des remaniements fibrosants. Les scanners ont ensuite été classés en trois profils radiologiques différents : 1/ sans anomalie résiduelle ; 2/ avec verre dépoli et bandes parenchymateuses résiduels définissant un pattern de PO tardive ; et enfin 3/ avec des remaniements pulmonaires fibrosants si des bronchectasies de traction, des réticulations ou des lésions de rayon de miel étaient observés quelles que soient les autres anomalies présentes.

De plus, les caractéristiques démographiques, les comorbidités et les résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) les plus proches du scanner thoracique de suivi ont été collectés dans les dossiers médicaux. Lorsqu'ils étaient disponibles, les scanners thoraciques effectués à l'admission en réanimation, ont également été relus afin de quantifier visuellement l'étendue initiale de pneumonie infectieuse.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel statistique « R » (version 3.2.1, R Foundation, Vienne, Autriche). Les données quantitatives sont présentées sous forme de médiane (premier quartile, 3e quartile) et ont été comparées à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis par rangs. Les données qualitatives ont été comparées à l'aide d'un test exact de Fisher. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Un total de 126 patients COVID-19 a été admis en réanimation au cours de la période d'étude. La prise en charge du SDRA a été standardisée, conformément aux recommandations de la Société Française de Réanimation. [74] Parmi ces patients, 20 % (26/126) sont décédés. Sur les 100 patients restants, 51 ont été transférés hors de l'établissement après la sortie de réanimation et perdus de vue. Six patients ont eu une normalisation du scanner au cours de la période de 6 mois suivant la sortie de réanimation et n'ont pas été réévalués par la suite. Les 43 patients restants ont bénéficié d'un scanner thoracique de suivi tardif et ont composé la population de l'étude. Leurs caractéristiques sont résumées dans le **Tableau 3**.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients et résultats

	Tous	Normal	Pattern tardif de PO	Fibrose	<i>p</i>
Nombre de patients	43	12	19	12	
Age, années	56.0 (50.5-64.0)	56.0 (46.0-63.3)	55.0 (51.5-64.0)	62.0 (50.5-63.5)	0.816
Sexe masculin	32/43 (74)	9/12 (75)	13/19 (68)	10/12 (83)	0.755
Fumeurs	13/39 (33)	6/11 (55)	3/16 (19)	4/12 (33)	0.149
Comorbidités					
Diabète	21/43 (49)	6/12 (50)	12/19 (63)	3/12 (25)	0.146
Hypertension	17/43 (39)	5/12 (42)	8/19 (42)	4/12 (33)	0.925
Obésité	10/43 (23)	3/12 (25)	5/19 (26)	2/12 (17)	0.902
Maladies cardio-vasculaires	11/43 (26)	3/12 (25)	7/19 (37)	1/12 (8)	0.222
Maladies respiratoires chroniques	3/43 (7)	1/12 (8)	0/19 (0)	2/12 (17)	0.164
Néoplasie	8/43 (19)	5/12 (42)	2/19 (11)	1/12 (8)	0.066
Extension de la maladie au scanner initial					0.003
<50%	19/33 (58)	9/9 (100)	7/13 (37)	3/11 (27)	
>50%	14/33 (42)	0/9 (0)	6/13 (46)	8/11 (73)	
Durée hospitalisation en USI, jours	15 (9-32)	12 (3-17)	19 (11-32)	24 (11-49)	0.179
Intubation trachéale	33/43 (77)	8/12 (67)	14/18 (78)	11/12 (92)	0.404
Délai entre l'admission en USI et le scanner de suivi, mois	7.1 (5.9-9.1)	7.5 (6.4-9.8)	6.8 (6.0-8.7)	7.3 (5.5-9.2)	0.668
Caractéristiques tomodensitométriques					
Verre dépoli	29/43 (67)	0 (0)	17/19 (89)	12/12 (100)	
Bandes parenchymateuses	26/43 (60)	0 (0)	15/19 (79)	10/12 (83)	
Broncheectasies par traction	12/43 (28)	0 (0)	0 (0)	12/12 (100)	
Réticulations	5/43 (12)	0 (0)	0 (0)	5/12 (42)	
Délai entre l'admission en USI et les EFR de suivi, mois	7.9 (6.2-10.0)	8.1 (6.4-10.1)	6.8 (5.8-8.5)	10.0 (8.3-10.8)	0.024
Résultats des EFR de suivi					
CPT perturbée	4/39 (10)	1/9 (11)	0/19 (0)	3/11 (27)	0.035
% de CPT prédite	93 (85-96)	93 (88-96)	93 (88-96)	93 (81-98)	0.693
CVF perturbée	6/39 (14)	1/9 (11)	1/19 (5)	4/11 (36)	0.073
% de CVF prédite	94 (83-105)	97 (87-99)	94 (84-105)	94 (74-105)	0.810
DLCO perturbée	31/38 (82)	6/9 (67)	16/18 (89)	9/11 (82)	0.361
% de DLCO prédite	64 (50-76)	78 (67-83)	64 (51-75)	61 (45-70)	0.138
Les données quantitatives sont présentées en médiane (espace interquartile) et les données qualitatives comme n/N (%). <u>PO</u>: pneumonie organisée; USI: unité de soins intensifs; EFR: épreuves fonctionnelles respiratoires; CVF: capacité vitale forcée; CPT: capacité pulmonaire totale; DLCO: capacité de diffusion du monoxyde de carbone.					

La population de l'étude était principalement composée d'hommes (32/43, 74%) et présentait un âge médian de 56,0 ans (Q1-Q3: 50,5–64,0 ans). La plupart des patients présentait des comorbidités (35/43, 81%), la plus fréquente étant le diabète (21/43, 49 %). La durée médiane de séjour en réanimation était de 15 jours (Q1-Q3: 9–32 jours) et 77 % des patients (33/43) ont été intubés au cours de leur séjour en réanimation.

Des EFR de suivi étaient disponibles pour 39 des 43 patients. Elles ont été réalisées à un intervalle de temps médian de 7,9 mois (Q1-Q3 : 6,2–10,0 mois) après la date d'admission en soins intensifs. La plupart des patients avait une capacité pulmonaire totale (CPT) (35/39, 90 %) et une capacité vitale forcée (CVF) (33/39, 86 %) normales. La mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) était disponible pour 38 patients et était anormale (< 80 % de la valeur prédite) chez 82 % d'entre eux (31/38). La valeur médiane de DLCO prédite était de 64 % (Q1-Q3 : 50–76 %).

L'intervalle de temps médian entre l'admission en réanimation et le scanner de suivi tardif était de 7,1 mois (Q1-Q3 : 5,9-9,1 mois). Une normalisation de l'aspect scanographique était observée chez 28 % des patients (12/43). Chez 9 de ces 12 patients pour lesquels la mesure de la DLCO était disponible, la DLCO était normale dans seulement un tiers des cas (3/9), malgré une apparente normalisation au scanner. Un pattern tardif de PO à la phase tardive associant de manière variable verre dépoli résiduel et bandes parenchymateuses était observé chez 44% (19/43) des patients (**Figure 9**).

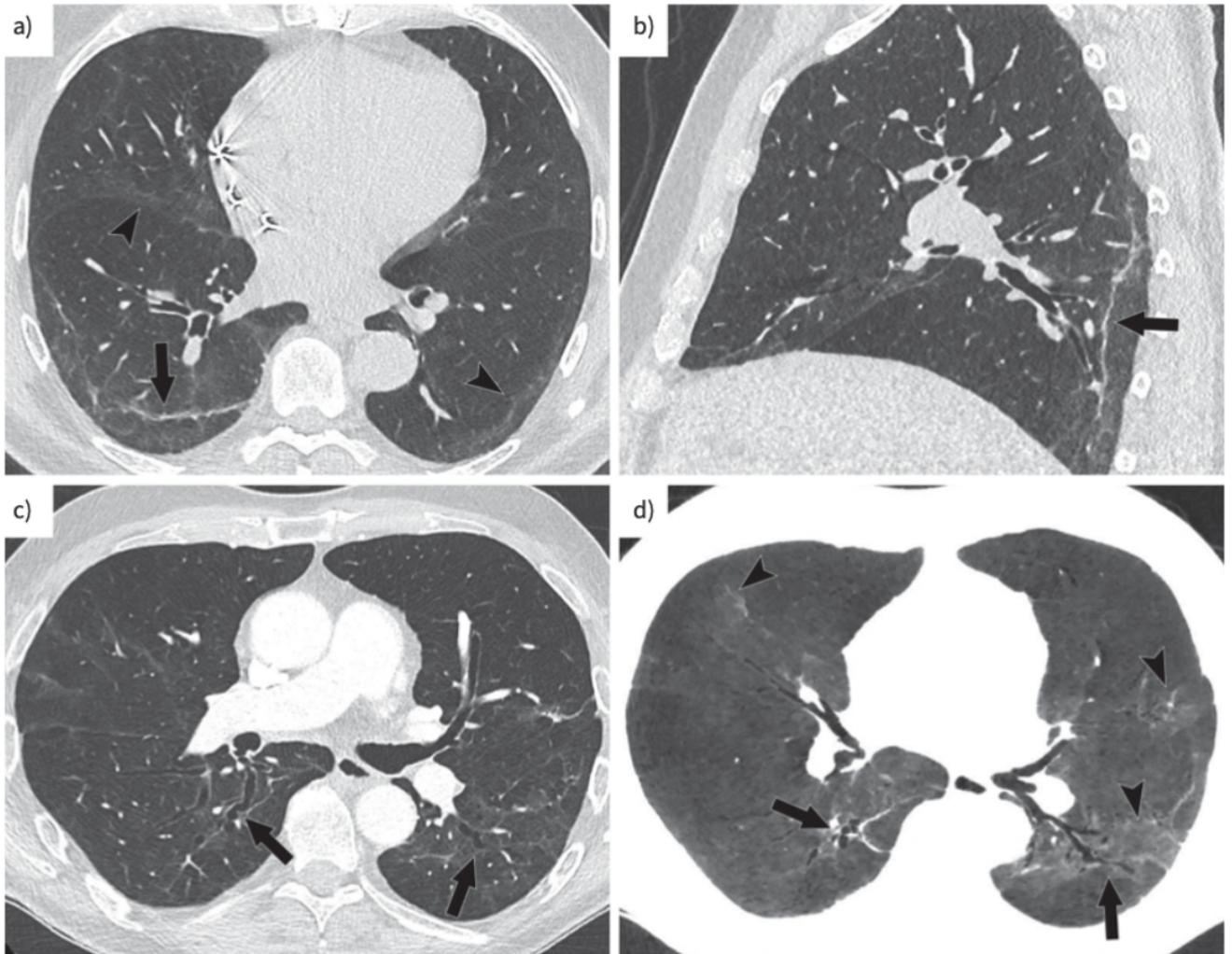


Figure 9 Images axiales (a, c, d) et sagittales (b) montrant les changements au scanner à long terme. a, b) Le pattern de pneumonie organisée tardive est caractérisé par l'association des verre dépoli résiduel (têtes de flèches) et des bandes parenchymateuses. c, d) Les changements fibrotiques correspondent à une association des bronchectasies par traction (flèches) avec du verre dépoli.

Enfin, des remaniements fibrosants étaient trouvés chez 28 % des patients (12/43). Ces remaniements étaient d'une étendue limitée, intéressant moins de 10 % du parenchyme pulmonaire à l'évaluation visuelle. Il s'agissait de bronchectasies de traction au sein d'opacités résiduelles en verre dépoli chez les 12 patients (100 %), associées à des réticulations chez cinq patients (42 %). Dix patients avaient également des bandes parenchymateuses (83%).

Les patients ayant développé des remaniements pulmonaires fibrosants avaient une tendance à avoir eu un séjour en réanimation plus long (24 jours (Q1-Q3 : 11-49 jours) contre 19 jours (Q1-Q3 : 11-32 jours) pour les patients avec une PO tardive sans remaniements fibrosants et 12 jours (Q1-Q3 : 3-17 jours) pour les patients avec une normalisation du scanner thoracique à 6 mois, $p=0,179$). La proportion de patients dont l'étendue de la pneumonie était supérieure à 50 % au scanner initial était significativement plus élevée parmi ceux ayant développé des

remaniements pulmonaires fibrosants : 8/11 (73 %) contre 6/13 (46 %) pour les patients avec une PO tardive et 0/9 (0 %) pour les patients avec une normalisation du scanner, $p=0,003$.

Discussion

La force de cette étude rétrospective réside dans le fait qu'elle s'est concentrée sur les patients atteints de COVID-19 sévère admis en réanimation. La proportion de patients présentant des anomalies résiduelles à 6 mois dans notre cohorte est proche de celle rapportée par des équipes chinoises. [60], [61] Cependant, bien que nous nous soyons intéressés à une population ayant été hospitalisée en réanimation, nous avons observé une proportion plus faible de patients présentant des remaniements fibrosants tardifs (28 contre jusqu'à 35 %) et ces modifications étaient d'une ampleur limitée. Cette différence peut être liée à une définition plus restrictive des remaniements fibrosants dans notre étude. En effet, les bandes parenchymateuses ont été considérées comme des remaniements fibrosants dans les études de Han et al. [11] et Liu et al. [15], alors que nous les avons considérés comme des signes de PO résiduelle. Ces bandes parenchymateuses sont observées dès la phase précoce de la maladie et régressent avec le temps, contrairement aux bronchectasies par traction. [19]

Notre étude a plusieurs limites. Premièrement, en raison de la nature rétrospective de l'étude, un scanner thoracique tardif et des EFRs de suivi n'ont pas été réalisés de façon systématique et n'étaient donc pas disponibles pour tous les patients COVID-19 ayant été hospitalisés en réanimation. De plus, les patients transférés dans d'autres hôpitaux ont été perdus de vue. Cependant, chez les patients pour lesquels le suivi était disponible, les remaniements fibrosants tardifs, lorsqu'ils étaient observés, étaient d'une ampleur limitée, ce qui mérite d'être noté. Deuxièmement, les patients inclus ont été pris en charge pendant la première vague. A ce moment-là, le recours à l'intubation était plus fréquent et l'effet bénéfique de la dexaméthasone n'était pas établi. Ainsi, notre résultat peut ne pas être applicable aux patients pris en charge lors des vagues ultérieures de la pandémie. Cependant, les séquelles à long terme affectant les patients de la première vague de la pandémie devront être gérées dans les années à venir.

En conclusion, un aspect de PO à la phase tardive est courant 6 mois après une pneumonie COVID-19 sévère, alors que des remaniements fibrosants, qui sont d'étendue limitée, ne sont observés que chez un tiers des patients. La DLCO reste anormale chez la grande majorité des patients, y compris chez une partie de ceux ayant une normalisation apparente du scanner thoracique, possiblement en rapport avec une obstruction microvasculaire résiduelle.

Bibliographie

- [1] B. Hu, H. Guo, P. Zhou, et Z.-L. Shi, « Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 », *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 19, n° 3, p. 141-154, mars 2021, doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
- [2] M. Khan *et al.*, « COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far », *Molecules*, vol. 26, n° 1, p. 39, déc. 2020, doi: 10.3390/molecules26010039.
- [3] C. L. Atzrodt *et al.*, « A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 », *FEBS J.*, vol. 287, n° 17, p. 3633-3650, sept. 2020, doi: 10.1111/febs.15375.
- [4] H. Ejaz *et al.*, « COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients », *J. Infect. Public Health*, vol. 13, n° 12, p. 1833-1839, déc. 2020, doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.014.
- [5] C. Huang *et al.*, « Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China », *The Lancet*, vol. 395, n° 10223, p. 497-506, févr. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [6] N. Chen *et al.*, « Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study », *The Lancet*, vol. 395, n° 10223, p. 507-513, févr. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [7] F. Song *et al.*, « Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia », *Radiology*, vol. 295, n° 1, p. 210-217, avr. 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200274.
- [8] Chen L, Liu HG, et Liu W, « Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. », *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, vol. 43, n° 3, p. 203-208, mars 2020.
- [9] D. Wang *et al.*, « Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China », *JAMA*, vol. 323, n° 11, p. 1061, mars 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [10] F. Khatami *et al.*, « A meta-analysis of accuracy and sensitivity of chest CT and RT-PCR in COVID-19 diagnosis », *Sci. Rep.*, vol. 10, n° 1, p. 22402, déc. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-80061-2.
- [11] A. Tahamtan et A. Ardebili, « Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results », *Expert Rev. Mol. Diagn.*, vol. 20, n° 5, p. 453-454, mai 2020, doi:

10.1080/14737159.2020.1757437.

- [12] Y. Fang *et al.*, « Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR », *Radiology*, vol. 296, n° 2, p. E115-E117, août 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200432.
- [13] T. Ai *et al.*, « Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases », p. 23.
- [14] D. Suzie, « Revue rapide sur les tests de détection antigénique du virus SARS-CoV-2 », p. 42, 2020.
- [15] M. Lisboa Bastos *et al.*, « Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis », *BMJ*, p. m2516, juill. 2020, doi: 10.1136/bmj.m2516.
- [16] H. Y. F. Wong *et al.*, « Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19 », *Radiology*, vol. 296, n° 2, p. E72-E78, août 2020, doi: 10.1148/radiol.2020201160.
- [17] M.-P. Revel *et al.*, « Study of Thoracic CT in COVID-19: The STOIC Project », *Radiology*, vol. 301, n° 1, p. E361-E370, oct. 2021, doi: 10.1148/radiol.2021210384.
- [18] S. Salehi, A. Abedi, S. Balakrishnan, et A. Gholamrezanezhad, « Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients », *Am. J. Roentgenol.*, vol. 215, n° 1, p. 87-93, juill. 2020, doi: 10.2214/AJR.20.23034.
- [19] C. Hani *et al.*, « COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis », *Diagn. Interv. Imaging*, vol. 101, n° 5, p. 263-268, mai 2020, doi: 10.1016/j.diii.2020.03.014.
- [20] K. Li *et al.*, « The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia », *Invest. Radiol.*, vol. 55, n° 6, p. 327-331, juin 2020, doi: 10.1097/RLI.0000000000000672.
- [21] M. Francone *et al.*, « Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis », *Eur. Radiol.*, vol. 30, n° 12, p. 6808-6817, déc. 2020, doi: 10.1007/s00330-020-07033-y.
- [22] C. Jalaber, T. Lapotre, T. Morcet-Delattre, F. Ribet, S. Jouneau, et M. Lederlin, « Chest CT in COVID-19 pneumonia: A review of current knowledge », *Diagn. Interv. Imaging*, vol. 101, n° 7-8, p. 431-437, juill. 2020, doi: 10.1016/j.diii.2020.06.001.
- [23] on behalf of the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI) *et al.*, « COVID-19 patients and the radiology department – advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI) », *Eur. Radiol.*, vol. 30, n° 9, p. 4903-4909, sept. 2020, doi: 10.1007/s00330-020-06865-y.

- [24] F. Pan *et al.*, « Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) », *Radiology*, vol. 295, n° 3, p. 715-721, juin 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200370.
- [25] M. Prokop *et al.*, « CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19—Definition and Evaluation », *Radiology*, vol. 296, n° 2, p. E97-E104, août 2020, doi: 10.1148/radiol.2020201473.
- [26] S. Salehi, A. Abedi, S. Balakrishnan, et A. Gholamrezanezhad, « 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.*, vol. 30, n° 9, p. 4930-4942, sept. 2020, doi: 10.1007/s00330-020-06863-0.
- [27] Tanaka N, Matsumoto T, Kuramitsu T, et Nakaki H, « High resolution CT findings in community-acquired pneumonia. », *J Comput Assist Tomogr*, vol. 20 (4), p. 600-8, août 1996.
- [28] Kuhlman JE, Kavuru M, Fishman EK, et Siegelman SS, « Pneumocystis carinii pneumonia: spectrum of parenchymal CT findings. », *Radiology*, vol. 175(3), p. 711-4, juin 1990, doi: 10.1148/radiology.175.3.2343118.
- [29] C. Jalaber *et al.*, « Is COVID-19 pneumonia differentiable from other viral pneumonia on CT scan? », *Respir. Med. Res.*, vol. 79, p. 100824, mai 2021, doi: 10.1016/j.resmer.2021.100824.
- [30] H. X. Bai *et al.*, « Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT », *Radiology*, vol. 296, n° 2, p. E46-E54, août 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200823.
- [31] Y. Wang *et al.*, « Organizing pneumonia of COVID-19: Time-dependent evolution and outcome in CT findings », *PLOS ONE*, vol. 15, n° 11, p. e0240347, nov. 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0240347.
- [32] M. Hoffmann *et al.*, « SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor », *Cell*, vol. 181, n° 2, p. 271-280.e8, avr. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- [33] D. Chiumello, S. Coppola, S. Froio, et M. Gotti, « What's Next After ARDS: Long-Term Outcomes », *Respir. Care*, vol. 61, n° 5, p. 689-699, mai 2016, doi: 10.4187/respcare.04644.
- [34] S. R. Desai, A. U. Wells, M. B. Rubens, T. W. Evans, et D. M. Hansell, « Acute Respiratory Distress Syndrome: CT Abnormalities at Long-term Follow-up », *Radiology*, vol. 210, n° 1, p. 29-35, janv. 1999, doi: 10.1148/radiology.210.1.r99ja2629.
- [35] S. J. Kim *et al.*, « Recovery from lung injury in survivors of acute respiratory distress

syndrome: difference between pulmonary and extrapulmonary subtypes », *Intensive Care Med.*, vol. 30, n° 10, p. 1960-1963, oct. 2004, doi: 10.1007/s00134-004-2374-6.

[36] Y. Zaid *et al.*, « Platelets Can Associate With SARS-CoV-2 RNA and Are Hyperactivated in COVID-19 », *Circ. Res.*, vol. 127, n° 11, p. 1404-1418, nov. 2020, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317703.

[37] D. M. Smadja *et al.*, « COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: insight for mechanistic and clinical aspects », *Angiogenesis*, vol. 24, n° 4, p. 755-788, nov. 2021, doi: 10.1007/s10456-021-09805-6.

[38] Y. J. Suh *et al.*, « Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Radiology*, vol. 298, n° 2, p. E70-E80, févr. 2021, doi: 10.1148/radiol.2020203557.

[39] D. Jiménez *et al.*, « Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 », *Chest*, vol. 159, n° 3, p. 1182-1196, mars 2021, doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005.

[40] F. Bompard *et al.*, « Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia », *Eur. Respir. J.*, vol. 56, n° 1, p. 2001365, juill. 2020, doi: 10.1183/13993003.01365-2020.

[41] A. G. Bach, H. J. Meyer, B.-M. Taute, et A. Surov, « The frequency of incidental pulmonary embolism in different CT examinations », *Br. J. Radiol.*, vol. 89, n° 1058, p. 20150737, févr. 2016, doi: 10.1259/bjr.20150737.

[42] A. Porfidia, E. Valeriani, R. Pola, E. Porreca, A. W. S. Rutjes, et M. Di Nisio, « Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis », *Thromb. Res.*, vol. 196, p. 67-74, déc. 2020, doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.020.

[43] L. Carsana *et al.*, « Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 20, n° 10, p. 1135-1140, oct. 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5.

[44] F. K. F. Kommos *et al.*, « The Pathology of Severe COVID-19-Related Lung Damage », *Dtsch. Aerzteblatt Online*, juill. 2020, doi: 10.3238/arztebl.2020.0500.

[45] F. Shan *et al.*, « Abnormal lung quantification in chest CT images of COVID-19 patients with deep learning and its application to severity prediction », *Med. Phys.*, vol. 48, n° 4, p. 1633-1645, avr. 2021, doi: 10.1002/mp.14609.

[46] R. T. Dhawan *et al.*, « Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19 », *Lancet Respir. Med.*, vol. 9, n° 1, p. 107-116, janv. 2021, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30407-0.

- [47] A. Froidure *et al.*, « Integrative respiratory follow-up of severe COVID-19 reveals common functional and lung imaging sequelae », *Respir. Med.*, vol. 181, p. 106383, mai 2021, doi: 10.1016/j.rmed.2021.106383.
- [48] P. M. Carmona Arias *et al.*, « Pulmonary Function and Radiological Features in Survivors of Critical Covid-19: A 3-Month Prospective Cohort », in *C4. C004 BEST OF IMAGING 2021: FROM PHENOTYPING TO TREATMENT*, mai 2021, p. A1117-A1117. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A1117.
- [49] M. Bellan *et al.*, « Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge », *JAMA Netw. Open*, vol. 4, n° 1, p. e2036142, janv. 2021, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.
- [50] Y. Zhao *et al.*, « Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery », *EClinicalMedicine*, vol. 25, p. 100463, août 2020, doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
- [51] X. Mo *et al.*, « Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge », *Eur. Respir. J.*, vol. 55, n° 6, p. 2001217, juin 2020, doi: 10.1183/13993003.01217-2020.
- [52] X. Wu *et al.*, « 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study », *Lancet Respir. Med.*, vol. 9, n° 7, p. 747-754, juill. 2021, doi: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
- [53] J. Frija-Masson *et al.*, « Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection », *Eur. Respir. J.*, vol. 56, n° 2, p. 2001754, août 2020, doi: 10.1183/13993003.01754-2020.
- [54] G. Patelli *et al.*, « Preliminary detection of lung hypoperfusion in discharged Covid-19 patients during recovery », *Eur. J. Radiol.*, vol. 129, p. 109121, août 2020, doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109121.
- [55] H. Ahmed *et al.*, « Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis », *J. Rehabil. Med.*, p. 0, 2020, doi: 10.2340/16501977-2694.
- [56] D. S. Hui *et al.*, « The 1-Year Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome on Pulmonary Function, Exercise Capacity, and Quality of Life in a Cohort of Survivors », *Chest*, vol. 128, n° 4, p. 2247-2261, oct. 2005, doi: 10.1378/chest.128.4.2247.
- [57] J. C. Ngai, F. W. Ko, S. S. Ng, K.-W. To, M. Tong, et D. S. Hui, « The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health

status », *Respirology*, vol. 15, n° 3, p. 543-550, avr. 2010, doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.

[58] A. U. Wells, A. Devaraj, et S. R. Desai, « Interstitial Lung Disease after COVID-19 Infection: A Catalog of Uncertainties », *Radiology*, vol. 299, n° 1, p. E216-E218, avr. 2021, doi: 10.1148/radiol.2021204482.

[59] M. So, H. Kabata, K. Fukunaga, H. Takagi, et T. Kuno, « Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis », *BMC Pulm. Med.*, vol. 21, n° 1, p. 97, déc. 2021, doi: 10.1186/s12890-021-01463-0.

[60] M. Liu, F. Lv, Y. Huang, et K. Xiao, « Follow-Up Study of the Chest CT Characteristics of COVID-19 Survivors Seven Months After Recovery », *Front. Med.*, vol. 8, p. 636298, mars 2021, doi: 10.3389/fmed.2021.636298.

[61] X. Han *et al.*, « Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia », *Radiology*, vol. 299, n° 1, p. E177-E186, avr. 2021, doi: 10.1148/radiol.2021203153.

[62] F. Pan *et al.*, « Chest CT Patterns from Diagnosis to 1 Year of Follow-up in COVID-19 », *Radiology*, p. 211199, oct. 2021, doi: 10.1148/radiol.2021211199.

[63] K. Martini *et al.*, « COVID-19 pneumonia imaging follow-up: when and how? A proposition from ESTI and ESR », *Eur. Radiol.*, oct. 2021, doi: 10.1007/s00330-021-08317-7.

[64] D. R. Aul *et al.*, « Complications after discharge with COVID-19 infection and risk factors associated with development of post-COVID pulmonary fibrosis », *Respir. Med.*, vol. 188, p. 106602, nov. 2021, doi: 10.1016/j.rmed.2021.106602.

[65] L. T. McDonald, « Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? », *Am. J. Physiol.-Lung Cell. Mol. Physiol.*, vol. 320, n° 2, p. L257-L265, févr. 2021, doi: 10.1152/ajplung.00238.2020.

[66] J. J. Solomon, B. Heyman, J. P. Ko, R. Condos, et D. A. Lynch, « CT of Post-Acute Lung Complications of COVID-19 », *Radiology*, vol. 301, n° 2, p. E383-E395, nov. 2021, doi: 10.1148/radiol.2021211396.

[67] Y. Umemura *et al.*, « Efficacy and safety of nintedanib for pulmonary fibrosis in severe pneumonia induced by COVID-19: An interventional study », *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 108, p. 454-460, juill. 2021, doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.055.

[68] Garg M, Maralakunte M, et Dhooria S, « Sequelae of COVID-19 pneumonia : Is it correct to label everythig as post-COVID lung fibrosis? », *J Postgrad Med*, p. 67, 2021.

[69] F. Jiang, L. Deng, L. Zhang, Y. Cai, C. W. Cheung, et Z. Xia, « Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) », *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 35, n°

5, p. 1545-1549, mai 2020, doi: 10.1007/s11606-020-05762-w.

[70] T. V. Lerum *et al.*, « Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19 », *Eur. Respir. J.*, vol. 57, n° 4, p. 2003448, avr. 2021, doi: 10.1183/13993003.03448-2020.

[71] M. Balbi *et al.*, « Post-discharge chest CT findings and pulmonary function tests in severe COVID-19 patients », *Eur. J. Radiol.*, vol. 138, p. 109676, mai 2021, doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109676.

[72] B. van den Borst *et al.*, « Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 73, n° 5, p. e1089-e1098, sept. 2021, doi: 10.1093/cid/ciaa1750.

[73] P. M. George, A. U. Wells, et R. G. Jenkins, « Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy », *Lancet Respir. Med.*, vol. 8, n° 8, p. 807-815, août 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3.

[74] L. Papazian *et al.*, « Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome », *Ann. Intensive Care*, vol. 9, n° 1, p. 69, déc. 2019, doi: 10.1186/s13613-019-0540-9.



Computed tomography after severe COVID-19 pneumonia: findings at 6 months and beyond

Copyright ©The authors 2021

This version is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence 4.0.

Received: 10 Aug 2021
Accepted: 17 Aug 2021

To the Editor:

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infects the alveolar epithelial cells causing coronavirus disease (COVID-19) pneumonia of varying severity [1, 2]. 15–30% of patients develop acute respiratory distress syndrome (ARDS) requiring hospitalisation in intensive care units (ICU) and mechanical ventilation [2, 3]. At 3 months, there are persisting computed tomography (CT) abnormalities in 17 to 91% of discharged COVID-19 patients [4–8], mainly consistent with an organising pneumonia (OP) pattern. These anomalies are more frequently reported in patients who were admitted to ICU [9]. Pulmonary fibrosis has been reported at autopsy of patients deceased from COVID-19 pneumonia, along with pulmonary microvascular thrombosis [10]. Fibrotic-like changes have also been reported at 6-month CT follow-up in COVID-19 survivors [11]. A proportion of survivors from the first SARS-CoV outbreak of 2003 had residual impairment of lung function and abnormal chest radiograph (CXR) findings at 6 months [12]. However, little is known about long-term changes on CT following severe SARS-CoV-2 pneumonia, or after ARDS in general, most descriptions being limited to CXR.

There are ongoing studies evaluating the role of antifibrotic drugs for the prevention of lung fibrosis after SARS-CoV-2 infection [13]. However, the exact proportion of patients who will develop irreversible lung fibrosis remains unknown. The aim of this study was to describe chest CT abnormalities persisting at 6 months and beyond, in patients who were admitted to ICU for severe COVID-19 pneumonia.

This single centre retrospective study was approved by our local ethics committee, which waived the need for patients' consent. All patients admitted to ICU between 1 March and 30 April 2020 for COVID-19 pneumonia were eligible. Inclusion criteria were a positive RT-PCR for SARS-CoV-2 and the availability of a long-term chest-CT scan follow-up, performed at least 6 months after ICU admission.

Follow-up chest CT scans, all performed on multidetector CT units allowing acquisition of high-resolution images, were reviewed in consensus by two chest radiologists (G.C. and M.P.R.) with 7- and 20-years' experience in chest imaging, respectively. Images were analysed for the presence of residual ground-glass opacities, parenchymal bands, traction bronchiectasis, reticulations, or honeycombing, the latter three being considered to define fibrotic changes. CT scans were then categorised into three different radiological patterns: no residual anomalies; residual ground glass and parenchymal bands defining a pattern of late OP; and lastly, fibrotic lung changes if traction bronchiectasis, reticulations or honeycombing were observed, regardless of other anomalies.

Additionally, demographic characteristics, comorbidities and pulmonary function tests (PFTs) closest to the long-term chest CT scan were collected from medical charts. Chest CT scans performed at ICU admission, when available, were also reviewed for visual quantification of initial lung disease extent.

Statistical analysis was performed using the statistical software package "R" (version 3.2.1, R Foundation, Vienna, Austria). Quantitative data is presented as median (interquartile range (IQR)) and was compared using a Kruskal–Wallis test by ranks. Qualitative data was compared using a Fisher's exact test. A p-value <0.05 was considered as statistically significant.



Shareable abstract (@ERSpublications)

Parenchymal bands and ground-glass opacities consistent with a pattern of late organising pneumonia are frequently observed 6 months after ICU admission for #COVID19, whereas fibrotic changes of limited extent are only observed in about 1/3 of patients <https://bit.ly/2UGOsbr>

Cite this article as: Poitevineau T, Chassagnon G, Bouam S, *et al.* Computed tomography after severe COVID-19 pneumonia: findings at 6 months and beyond. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00488-2021 [DOI: 10.1183/23120541.00488-2021].

A total of 126 COVID-19 patients were admitted to ICU during the study period. Management of ARDS was standardised, in accordance with the guidelines from the French Intensive Care Society [14]. Of these patients, 20% (26/126) died. Of the remaining 100 patients, 51 were transferred outside the institution after ICU and lost to follow-up. Six patients had CT scan normalisation during the 6-month period following ICU discharge and were not re-evaluated afterwards. The remaining 43 patients had a late follow-up chest CT scan and composed the study sample. Their characteristics are summarised in the table 1.

The study sample was mostly composed of men (32/43, 74%) and the median age was 56.0 years (IQR 50.5–64.0 years). Most patients had comorbidities (35/43, 81%), the most common being diabetes (21/43, 49%). The median length of stay in ICU was 15 days (IQR 9–32 days) and 77% of the patients (33/43) were intubated.

Follow-up PFTs were available for 39 of the 43 patients. They were performed at a median time interval of 7.9 months (IQR 6.2–10.0 months) from ICU admission. Most patients had normal total lung capacity (35/39, 90%) and forced vital capacity (33/39, 86%). Measurement of diffusing capacity of the lung for the lung monoxide (D_{LCO}) was available for 38 patients and was abnormal (<80% of predicted value) in 82% of them (31/38). The median D_{LCO} value was 64% predicted (IQR 50–76% predicted).

The median time-interval between ICU admission and late CT follow-up was 7.1 months (5.9–9.1 months). Late CT scans showed normalisation in 28% of patients (12/43). Nine of these 12 patients had D_{LCO} measurements, which were abnormal in one third (3/9), despite apparent CT normalisation. A late OP pattern, with a variable association of residual ground glass and parenchymal bands but no fibrotic changes was observed in 44% (19/43) of the patients (figure 1). Lastly, fibrotic changes were found in 28% of

TABLE 1 Patient characteristics and follow-up findings

	All	Normal	Late OP pattern	Fibrosis	p-value
Subjects n	43	12	19	12	
Age, years	56.0 (50.5–64.0)	56.0 (46.0–63.3)	55.0 (51.5–64.0)	62.0 (50.5–63.5)	0.816
Male gender	32/43 (74)	9/12 (75)	13/19 (68)	10/12 (83)	0.755
Smoker	13/39 (33)	6/11 (55)	3/16 (19)	4/12 (33)	0.149
Comorbidities					
Diabetes	21/43 (49)	6/12 (50)	12/19 (63)	3/12 (25)	0.146
Hypertension	17/43 (39)	5/12 (42)	8/19 (42)	4/12 (33)	0.925
Obesity	10/43 (23)	3/12 (25)	5/19 (26)	2/12 (17)	0.902
Cardiovascular disease	11/43 (26)	3/12 (25)	7/19 (37)	1/12 (8)	0.222
Chronic respiratory disease	3/43 (7)	1/12 (8)	0/19 (0)	2/12 (17)	0.164
Cancer	8/43 (19)	5/12 (42)	2/19 (11)	1/12 (8)	0.066
Disease extent on initial CT scan					0.003
<50%	19/33 (58)	9/9 (100)	7/13 (54)	3/11 (27)	
>50%	14/33 (42)	0/9 (0)	6/13 (46)	8/11 (73)	
Length of ICU stay, days	15 (9–32)	12 (3–17)	19 (11–32)	24 (11–49)	0.179
Tracheal intubation	33/43 (77)	8/12 (67)	14/18 (78)	11/12 (92)	0.404
Delay between ICU admission and follow-up CT, months	7.1 (5.9–9.1)	7.5 (6.4–9.8)	6.8 (6.0–8.7)	7.3 (5.5–9.2)	0.668
CT findings					
Ground-glass opacities	29/43 (67)	0 (0)	17/19 (89)	12/12 (100)	
Parenchymal bands	26/43 (60)	0 (0)	15/19 (79)	10/12 (83)	
Traction bronchiectasis	12/43 (28)	0 (0)	0 (0)	12/12 (100)	
Reticulations	5/43 (12)	0 (0)	0 (0)	5/12 (42)	
Delay between ICU admission and follow-up PFTs, months	7.9 (6.2–10.0)	8.1 (6.4–10.1)	6.8 (5.8–8.5)	10.0 (8.3–10.8)	0.024
Follow-up PFTs results					
Impaired TLC	4/39 (10)	1/9 (11)	0/19 (0)	3/11 (27)	0.035
% of predicted TLC	93 (85–96)	93 (90–96)	93 (88–96)	93 (81–98)	0.693
Impaired FVC	6/39 (14)	1/9 (11)	1/19 (5)	4/11 (36)	0.073
% of predicted FVC	94 (83–105)	97 (87–99)	94 (84–105)	94 (74–105)	0.810
Impaired D_{LCO}	31/38 (82)	6/9 (67)	16/18 (89)	9/11 (82)	0.361
% of predicted D_{LCO}	64 (50–76)	78 (67–83)	64 (51–75)	61 (45–70)	0.138

Quantitative data are presented as median (interquartile range) and qualitative data are presented as n/N (%). OP: organising pneumonia; CT: computed tomography; ICU: intensive care unit; PFTs: pulmonary function tests; FVC: forced vital capacity; TLC: total lung capacity; D_{LCO} : diffusing capacity of the lung for the lung monoxide.

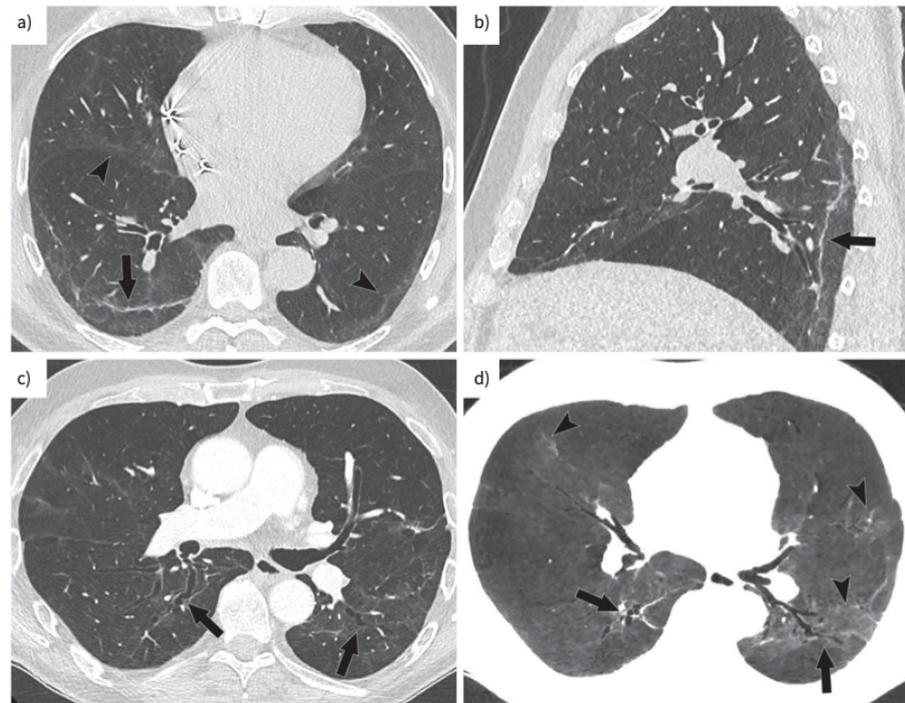


FIGURE 1 Axial (a, c, d) and sagittal (b) images demonstrating late changes on CT. a, b) Late organising pneumonia pattern is characterised by the association of residual ground glass (arrow heads) and parenchymal bands. c, d) Fibrotic changes consist of the association of traction bronchiectasis (arrows) with ground glass.

patients (12/43) overall and were of limited extent, involving <10% of lung parenchyma on visual assessment. They consisted of traction bronchiectasis within residual ground-glass opacities in all 12 patients (100%), associated with reticulations in five patients (42%). 10 patients also had parenchymal bands (83%).

There was a trend towards a longer ICU stay in patients who developed fibrotic lung changes (24 days (IQR 11–49 days) versus 19 days (IQR 11–32 days) for patients with late OP without fibrotic changes and 12 days (IQR 3–17 days) for patients with CT normalisation at 6 months, $p=0.179$). The proportion of patients who had pneumonia extent >50% on initial CT was significantly higher among those with late fibrotic changes: 8/11 (73%) versus 6/13 (46%) for patients with late OP and 0/9 (0%) for patients with CT normalisation, $p=0.003$.

The strength of this retrospective study was its focus on severe COVID-19 patients who were admitted to ICU. The proportion of patients with residual abnormalities at 6 months in our cohort is in line with other reports from China [11, 15]. However, despite focusing on a population admitted to ICU, we found a lower proportion of patients with late fibrotic changes (28 versus up to 35%) and these changes were of limited extent. The difference may be related to a more restrictive definition of fibrotic changes in our study. Indeed, parenchymal bands were considered as fibrotic-like changes in the studies by HAN *et al.* [11] and LIU *et al.* [15], whereas we considered them as residual signs of OP, observed from the early phase of the disease and improving over time, unlike traction bronchiectasis [16].

Our study has several limitations. First, owing to its retrospective design, late chest CT scan and PFTs follow-up were not available for all COVID-19 patients admitted to ICU during the study period. Patients transferred to other hospitals were lost to follow-up. However, for those followed-up onsite, late fibrotic changes were of limited extent, when observed, which is worth noting. Secondly, patients in the early phase of the pandemic were more often intubated and the beneficial effect of dexamethasone was not established at that time. Thus, our result may not be applicable to patients managed in the subsequent waves of the pandemic. However, long-term sequelae affecting the patients of the first wave of the pandemic will have to be managed in the coming years, justifying the report of late findings in these patients.

In conclusion, a late OP pattern is common 6 months after severe COVID-19 pneumonia, whereas fibrotic changes of limited extent are only seen in one third of patients. D_{LCO} remains abnormal in the vast majority of patients, including a subset with apparent CT normalisation, possibly due to residual microvascular obstruction.

Thibaud Poitevineau¹, Guillaume Chassagnon^{1,2}, Samir Bouam³, Paul Jaubert^{2,4}, Chérifa Cheurfa^{2,5}, Lucile Regard^{2,6}, Emma Canniff¹, Anh Tuan Dinh-Xuan^{2,7} and Marie-Pierre Revel^{1,2}

¹Service de Radiologie, Hôpital Cochin, AP-HP Centre, Paris, France. ²Université de Paris, Paris, France. ³Département d'informatique médicale, Hôpital Cochin, AP-HP Centre, Paris, France. ⁴Service de médecine intensive-réanimation, Hôpital Cochin, AP-HP Centre, Paris, France. ⁵Service de réanimation chirurgicale, Hôpital Cochin, Paris, France. ⁶Service de pneumologie, Hôpital Cochin, AP-HP Centre, Paris, France. ⁷Département de physiologie, Hôpital Cochin, AP-HP Centre, Paris, France.

Corresponding author: Marie-Pierre Revel (marie-pierre.revel@aphp.fr)

Provenance: Submitted article, peer reviewed.

Conflict of interest: T. Poitevineau has nothing to disclose. G. Chassagnon reports receiving consulting fees from Gleamer outside the submitted work. S. Bouam has nothing to disclose. P. Jaubert has nothing to disclose. C. Cheurfa has nothing to disclose. L. Regard has nothing to disclose. E. Canniff has nothing to disclose. A.T. Dinh-Xuan has nothing to disclose. M-P. Revel reports receiving personal payment from MSD France for lectures, presentations, speakers' bureaus, manuscript writing or educational events, outside the submitted work.

References

- Jiang F, Deng L, Zhang L, et al. Review of the clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 2020; 35: 1545–1549.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–513.
- Froidure A, Mahsouli A, Liistro G, et al. Integrative respiratory follow-up of severe COVID-19 reveals common functional and lung imaging sequelae. *Respir Med* 2021; 181: 106383.
- Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J* 2021; 57: 2003448.
- Balbi M, Conti C, Imeri G, et al. Post-discharge chest CT findings and pulmonary function tests in severe COVID-19 patients. *Eur J Radiol* 2021; 138: 109676.
- van den Borst B, Peters JB, Brink M, et al. Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2021; 73: e1089–e1098.
- Zhao Y, Shang Y, Song W, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EclinicalMedicine* 2020; 25: 100463.
- González J, Benítez ID, Carmona P, et al. Pulmonary function and radiologic features in survivors of critical COVID-19. *Chest* 2021; 160: 187–198.
- Kommos FKF, Schwab C, Tavernar L, et al. The pathology of severe COVID-19-related lung damage. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 500–506.
- Han X, Fan Y, Alwalid O, et al. Six-month follow-up Chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology* 2021; 299: E177–E186.
- Hui DS, Wong KT, Ko FW, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest* 2005; 128: 2247–2261.
- George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 807–815.
- Papazian L, Aubron C, Brochard L, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2019; 9: 69.
- Liu M, Lv F, Huang Y, et al. Follow-up study of the chest CT characteristics of COVID-19 survivors seven months after recovery. *Front Med*. 2021; 8: 636298.
- Hani C, Trieu NH, Saab I, et al. COVID-19 pneumonia: a review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diag Interv Imaging* 2020; 101: 263–268.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Demande d'imprimatur

NOM : POITEVINEAU PRENOM : THIBAUD

Sujet de la thèse : Aspects tomodensitométriques à 6 mois et plus d'une pneumopathie sévère à Covid-19

Thèse : MEDECINE

Qualification : Médecine Spécialisée

Année : 2022

Numéro d'identification : 2022ANTI0745

MOTS CLEFS : Sars-Cov-2, pneumonie Covid-19, scanner thoracique, évolution à 6 mois, fibrose pulmonaire, remaniements fibrotiques, pneumonie organisée tardive

Contexte : Les séquelles pulmonaires à long terme après une forme sévère de pneumopathie à SARS-CoV-2 restent en cours d'évaluation et des études sont en cours pour évaluer le rôle de médicaments antifibrosants dans la prévention de la fibrose pulmonaire après cette infection. La proportion de patients qui développent une fibrose pulmonaire irréversible reste mal connue. Le but de cette étude était de décrire les anomalies persistantes à 6 mois et au-delà sur le scanner thoracique des patients ayant présenté une atteinte respiratoire sévère ayant requis une admission en réanimation.

Méthodes : Les patients ayant été hospitalisés en réanimation entre le 1er mars et le 30 avril 2020 et ayant effectué un scanner thoracique au moins 6 mois après l'admission en réanimation ont été inclus dans cette étude rétrospective monocentrique. Un interne et deux radiologues spécialisés en imagerie thoracique ont relu l'ensemble des scanners thoraciques de manière consensuelle. Les anomalies scanographiques analysées étaient les suivantes: présence d'opacités résiduelles en verre dépoli, de bandes parenchymateuses, de bronchectasies de traction au sein de zones de verre dépoli, de réticulations ou de rayons de miel. Les scanners ont ensuite été classés en 3 groupes : « aucune anomalie résiduelle », « pattern de pneumonie organisée (PO) tardive » lorsqu'il existait des condensations linéaires et un verre dépoli sans bronchectasies de traction et « remaniements pulmonaires fibrosants » lorsqu'on identifiait des bronchectasies de traction au sein du verre dépoli résiduel. Les données d'imagerie ont été confrontées aux épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) lorsqu'elles étaient disponibles.

Résultats : Au total, 43 patients satisfaisaient aux critères d'inclusion. L'intervalle de temps médian entre l'admission en réanimation et le scanner de suivi était de 7,1 mois (5,9-9,1). Après relecture, 28% des patients (12/43) avaient normalisé leur scanner, 44% des patients (19/43) présentaient un pattern de PO tardive et 28% (12/43) présentaient des remaniements pulmonaires fibrosants d'étendue limitée.

Par ailleurs, 39/43 patients ont réalisé des EFR de suivi avec un intervalle médian après hospitalisation de 7,9 mois (6,2-10,0). La DLCO était disponible pour 38/39 patients et était anormale pour 82% (31/38) d'entre eux.

Conclusion : Un pattern de PO tardive est courant à 6 mois d'une pneumonie à SARS-CoV-2 sévère, alors que des remaniements fibrosants d'étendue limitée ne sont observés que chez un tiers des patients. La DLCO reste anormale chez la majorité des patients à 6 mois.

JURY : Président : Pr DE BAZELAIRE Cédric

Juges : Dr CHASSAGNON Guillaume (MCU-PH, Directeur de Thèse)

Pr REVEL Marie Pierre

Pr M. DINH XUAN Anh-Tuan

Pr PENE Frédéric
