

Année 2021/2022

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Romain AUGER

Né le 05/12/1994 à Mayenne (53)

Signes tomodensitométriques thoraciques associés à une évolution clinique péjorative chez les patients atteints de la COVID-19.

Etude rétrospective monocentrique dans le service de radiologie et imagerie médicale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours.

Présentée et soutenue publiquement le **15 avril 2022** devant un jury composé de :

Président du jury : Professeur Frédéric PATAT, Biophysique et Médecine Nucléaire, Faculté de Médecine – Tours

Membres du jury :

Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Juliette BURASCHI, Radiologie et Imagerie Médicale, PH, CHRU – Tours

Directeur de thèse : Docteur Gaëlle DEROT, Radiologie et Imagerie Médicale, PH CHRU – Tours

Résumé

Titre : Signes tomodensitométriques thoraciques associés à une évolution clinique péjorative chez les patients atteints de la COVID-19. Etude rétrospective monocentrique dans le service de radiologie et imagerie médicale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours.

Objectif : L'objectif principal était d'évaluer si l'existence de certains signes tomodensitométriques thoraciques était corrélée à une évolution clinique péjorative chez les patients COVID-19 positifs. L'objectif secondaire était d'évaluer la valeur diagnostique du scanner thoracique versus la reverse-transcription polymérase chain reaction (RT-PCR) par écouvillonnage nasopharyngé.

Matériel et méthode : Des données clinico-radiologiques ont été analysées après un recrutement de 349 patients qui ont bénéficié d'un scanner thoracique pour une suspicion de pneumonie sévère due à la COVID-19 ou une aggravation clinique. Au total, 109 patients positifs à une RT-PCR ont été inclus pour l'objectif principal. Le critère de jugement principal pour une évolution péjorative était l'intubation oro-trachéale et/ou le décès. Toutes les images ont été rétrospectivement analysées pour l'étude de la sémiologie radiologique de chacun des scanners.

Résultats : Parmi les 109 patients positifs à la COVID-19, 73 (67 %) avaient des signes cliniques graves, 28 (25,7 %) ont nécessité une intubation, et 11 (10,1 %) sont décédés. Les signes radiologiques suivants étaient significativement associés à la mortalité et l'intubation : des bronchiectasies et un volume parenchymateux atteint ≥ 50 % ($p < 10^{-3}$). Les signes uniquement associés à l'intubation étaient : des dilatations vasculaires, un signe de la bulle, des épaissements péri-bronchovasculaires, des épaissements des septas interlobulaires et un nombre de lobes atteints ≥ 4 ($p < 10^{-3}$). Concernant la valeur diagnostique du scanner par rapport à la RT-PCR, la sensibilité était de 93,6 % [95 % IC : 89-98,2], la spécificité de 85,8 % [95 % IC : 81,4-90,2], la valeur prédictive positive de 75 % [95 % IC : 67,7-82,3], la valeur prédictive négative de 96,7 % [95 % IC : 94,3-99,1], pour une prévalence calculée de 31,2 %.

Conclusion : Sur un scanner thoracique d'un patient positif au SARS-CoV-2, la présence de bronchiectasies et une atteinte parenchymateuse étendue semble associée au risque d'intubation oro-trachéale et à la mortalité.

Mots-clés : COVID-19, scanner thoracique, intubation, réanimation, bronchiectasie.

Abstract

Title : Chest computed tomography signs associated with clinical pejorative evolution in COVID-19 patients. A monocentric retrospective study in the radiology and medical imaging department of the Regional University Hospital of Tours.

Objective : Firstly, evaluate how chest computed tomography (CT) can predict pejorative evolution in COVID-19 patients. Secondly, evaluate the diagnostic value of chest CT versus reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) by nasopharyngeal swabbing.

Material and Methods : Data on 349 consecutive patients who underwent a chest CT either for severe suspected COVID-19 pneumonia or clinical aggravation and with COVID-19 were retrospectively analysed. In total, 109 had laboratory-confirmed COVID-19 infection by a positive RT-PCR and were included. The main outcomes for pejorative evolution were death and the need for invasive endotracheal ventilation (IEV). All the CT images were retrospectively reviewed, to analyse the CT signs and semiologic patterns of pulmonary involvement.

Results : Among the 109 COVID-19 patients, 73 (67 %) had severe symptoms of COVID-19, 28 (25,7 %) needed an IEV, and 11 (10,1 %) died. The following signs were significantly associated with both mortality and need for IEV : bronchiectasis and total affected lung volume ≥ 50 % ($p < 10^{-3}$). Other CT signs were only associated with the need of IEV : vascular dilatation, air bubble sign, peribronchovascular thickening, interlobular thickening, and number of involved lobes ≥ 4 ($p < 10^{-3}$). Chest diagnostic value was a sensibility of 93,6 % [95 % CI : 89-98,2], a specificity of 85,8 % [95 % CI : 81,4-90,2], a positive predictive value of 75 % [95 % CI : 67,7-82,3], a negative predictive value of 96,7 % [95 % CI : 94,3-99,1], for a calculated prevalence of 31,2 %.

Conclusion : On a chest CT performed during the first week of the symptoms, the presence of bronchiectasis and high values of affected lung volume are associated with the need for IEV, and with mortality, in COVID-19 patients.

Keywords : COVID-19, chest CT, invasive endotracheal ventilation, critical care, bronchiectasis.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie
Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université
Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale
Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue
Pr Patrick VOUREC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine – 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence

LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénérologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien

Soins palliatifs

POTIER Alain

Médecine Générale

ROBERT Jean

Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....

Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VIUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine	Orthoptiste
SALAME Najwa	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Frédéric Patat, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et d'évaluer cette thèse. Par ailleurs, merci pour le partage de votre passion pour la physique durant tout ce cursus.

A Monsieur le Professeur Sylvain Marchand, en vous remerciant pour votre participation à ce jury, pour votre regard critique et surtout clinique relatif à cette étude. Avec ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

A Madame le Docteur Juliette Buraschi, un grand merci pour tes conseils avisés sur ce travail, surtout pour ta bienveillance et ta pédagogie au cours des stages d'internat.

A Madame le Docteur Gaëlle Derot, la meilleure directrice de thèse qu'un interne puisse espérer. Tu as été le facteur déclenchant pour la réalisation de cette étude, je t'en suis extrêmement reconnaissant. Professionnelle, rapide, humaine et patiente, je te remercie très sincèrement pour cette collaboration.

A mes parents Marie-Anne et Philippe, à mes frères Nathan et Lucas, qui m'ont tant apporté, supporté et soutenu. Toute ma gratitude pour votre soutien familial durant mon parcours d'étudiant.

A mes ami(e)s, Valentin, Anne, Camille, Maxime, Victor, Léa, Quentin, Martin, Hugo, François, Thomas (plusieurs Thomas), David, Alexandre, Valère, Aurélien, Carla, Jonas, Guillaume, Florent, Anaëlle, Sylvain, et bien d'autres, avec qui l'on peut discuter et s'amuser de tout. Merci pour cette amitié.

A mes co-internes de radiologie et autres soldats médicaux et paramédicaux pour le plaisir partagé de bons moments durant les stages. A l'équipe des Hannetons d'Orléans, ils se reconnaîtront.

A Arthur, Julien, Antoine, Aurore, Julie, Christophe, Noëlle, Anne, Amélie, Kévin, Richard, Véronique, Clara, Bertrand, Yacine, Jérôme, Cornéliu et tous les médecins rencontrés lors de mes différents stages, merci de m'avoir transmis votre savoir et votre bonne humeur. Liste non exhaustive bien sûr.

Dédicace à mes amis Thomas, Chadi et Romuald, la fine équipe du fameux stage de Dreux qui perdure encore et toujours.

Aux haltères, aux barres de traction, aux salles de sports, au rugby, à la voile, aux livres, aux bd et aux comics, qui m'ont maintenu en forme.

Abréviations

ACE2	Angiotensine de type 2
ADC	Coefficient apparent de diffusion
AVC	Accident vasculaire cérébral
ARN	Acide ribonucléique
CDA	Cluster differentiation A
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CT	Computed Tomography
DAD	Domage alvéolaire diffus
Fi	Fraction inspirée
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
FR	Fréquence respiratoire
IC	Intervalle de confiance
IEV	Invasive endotracheal ventilation
IMC	Indice de masse corporelle
kV	Kilovoltage
mAs	Milliampère-seconde
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
mmHg	Millimètre de Mercure
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds-ratio
Pa	Pression alvéolaire
PASC	Post-acute sequelae of COVID-19
PO	Pneumonie organisée
RT-PCR	Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SWI	Susceptibility Weighted Imaging
TDM	Tomodensitométrie
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive
Vs	Versus

Table des matières

I-	Une introduction sur le SARS-CoV-2	13
I.1	Epidémiologie	13
I.2	Virologie	14
I.3	Biologie	15
I.4	Anatomopathologie	16
I.5	Clinique	19
I.6	Signes radiologiques de l'infection au SARS-CoV-2	21
I.6.1	Etage thoracique	21
I.6.2	Etage abdomino-pelvien	38
I.6.3	Etage cérébral	40
II-	Etude	42
II.1	Objectifs	42
II.1.1	Objectif principal	42
II.1.2	Objectif secondaire	42
II.2	Matériel et Méthode	42
II.2.1	Design de l'étude	42
II.2.2	Tests RT-PCR et synthèse clinique	43
II.2.3	Critère de jugement principal et secondaire	44
II.2.4	Protocole du scanner thoracique	44
II.2.5	Analyse des images du scanner thoracique	44
II.2.6	Analyse statistique	45
II.3	Résultats	46
II.3.1	Caractéristiques cliniques des groupes étudiés	46
II.3.2	Signes thoraciques tomodensitométriques et évolution clinique défavorable	50
II.3.3	Valeur diagnostique du scanner thoracique	53
II.3.4	Chronologie des signes scanographiques	53
III-	Discussion	54
III.1	Signes de sévérité au TDM thoracique	54
III.2	Evolution chronologique du scanner selon le délai par rapport au début des symptômes	61
III.3	Valeur diagnostique du scanner	61
III.4	Limites de l'étude	62
IV-	Conclusion	63
V-	Références	64

I- Une introduction sur le SARS-CoV-2

I.1 Epidémiologie

Le SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) est un virus infectant l'espèce humaine provoquant la maladie nommée COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Il est à l'origine d'une pandémie mondiale depuis début décembre 2019. L'origine serait la province chinoise d'Hubei dans la ville de Wuhan (1). Ce nouveau virus a été détecté au sein de lavage broncho-alvéolaire dès Janvier 2020 (2). La mortalité moyenne mondiale du SARS-CoV-2, quel que soit l'âge, peut atteindre 1,54 % (3). La première pandémie historique d'un coronavirus fut celle du SARS-CoV en 2003 qui émergea en Chine (taux de mortalité 9,4 %) (4). La deuxième pandémie fut celle du MERS-CoV en 2012 qui toucha le Moyen-Orient (taux de mortalité 30 %) (5).

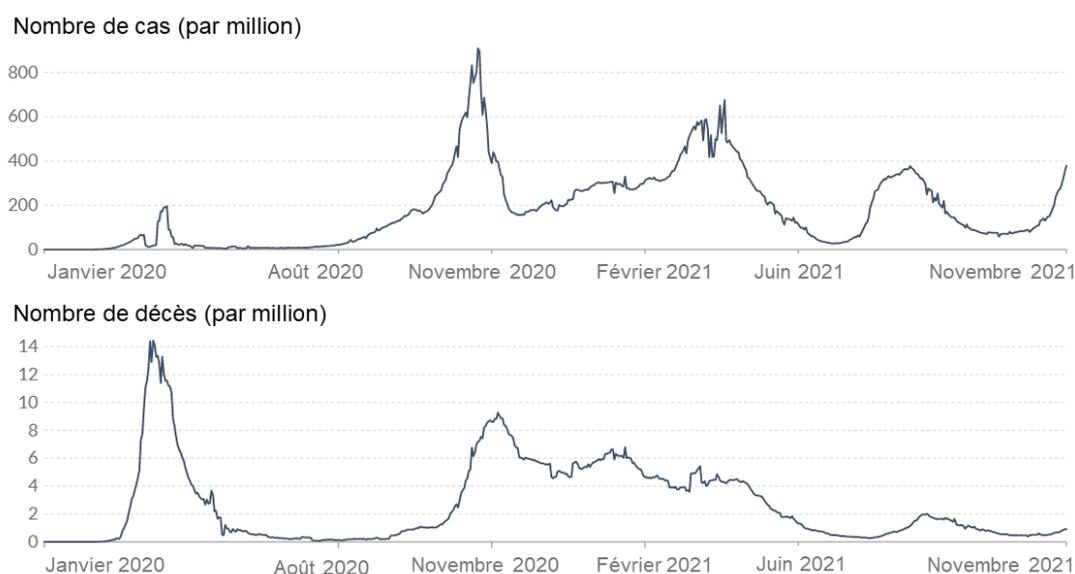


Figure 1. *Prévalence par million des cas et des décès en France depuis le début de la pandémie COVID-19 en janvier 2020. Adapté d'après (6).*

L'origine zoonotique de ce virus est connue, car il passe par un hôte intermédiaire pour être transmis à l'homme. L'hôte intermédiaire est cependant pour le moment inconnu. Les chauves-souris sont historiquement le réservoir naturel des coronavirus.

Il s'effectue une recombinaison de génomes viraux entre les différentes espèces de chauve-souris (11,12). Il existe à ce jour 8 variants du SARS-CoV-2, chaque variant prenant une lettre de l'alphabet grec d'Alpha à Lambda (13).

I.3 Biologie

L'infection par ce virus se traduit d'abord par une réponse immunitaire innée caractérisée par une forte inflammation dont une production excessive de cytokines pro-inflammatoires (14,15). L'incubation moyenne est de 5 jours [95 % IC : 4,5 à 5,8 jours] (16).

La réponse immunitaire est aussi adaptative : humorale et cellulaire lymphocytaire T. Une immunité adaptative accrue chez les patients atteints de la COVID-19 pourrait entraîner un temps de récupération plus long et des complications secondaires plus graves (17).

Le SARS-CoV-2 est pro-thrombotique. Il favorise les thromboses artérioveineuses profondes et les microthrombis artériolo-veinulaires par coagulopathie, microangiopathie et néoangiogénèse (18).

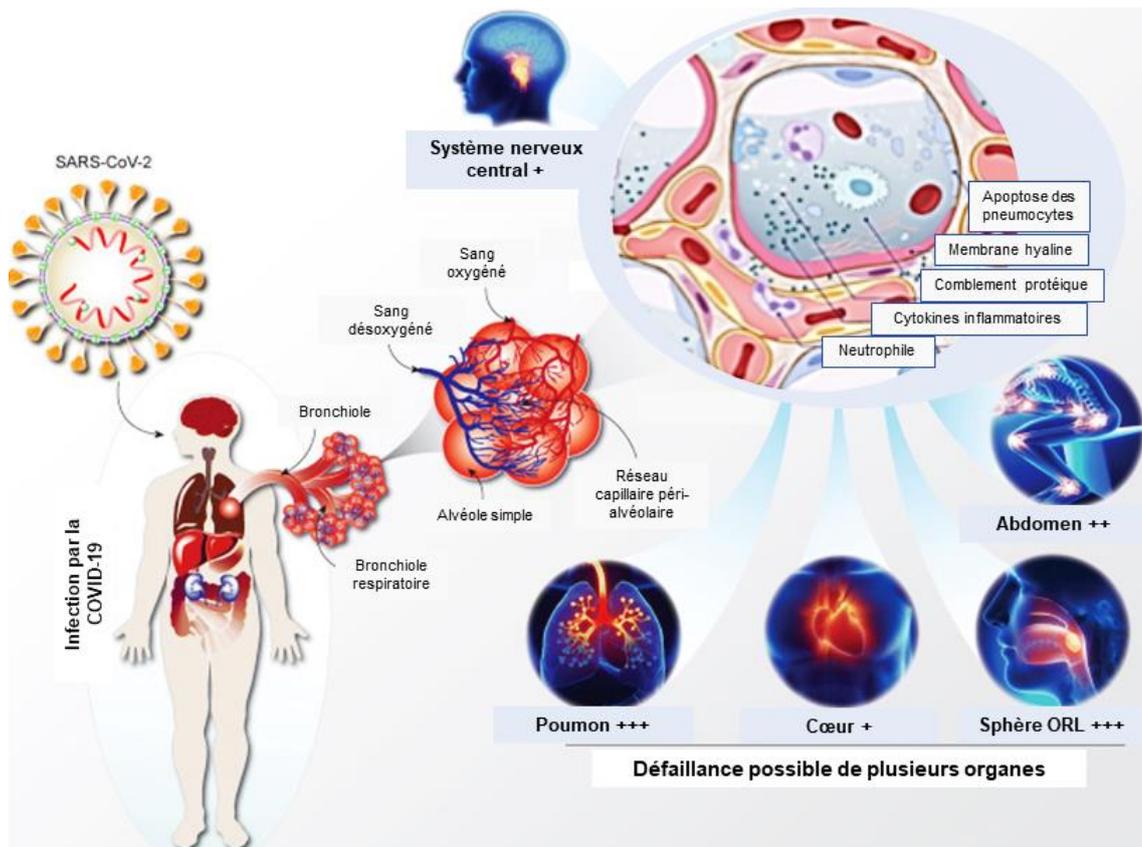


Figure 3. Schéma résumant la physiopathologie simplifiée de l'infection par COVID-19. La réplication virale active des circuits biochimiques et biologiques pro-inflammatoires, un déficit de la réponse immunitaire innée, favorise la vasodilatation et l'hypoxémie. Adapté d'après (18,19).

I.4 Anatomopathologie

L'évolution et la gravité de l'atteinte clinique dépend de la progression virale dans l'arbre respiratoire selon trois étapes chronologiques (20) :

- Phase 1 - Phase asymptomatique (1^{er} – 3^{èmes} jours post-contact) : le virus se lie aux cellules épithéliales nasales et se réplique. Il se propage au sein de l'épithélium nasopharyngé provoquant une faible réponse immunitaire innée. Le virus peut être détecté par une RT-PCR via un écouvillonnage nasopharyngé.

- Phase 2 - Phase de conduction aérienne haute (quelques jours après la phase 1) : le virus migre dans l'épithélium des voies aériennes conductrices provoquant une forte réponse immunitaire innée. 80 % des patients infectés auront des signes cliniques sans gravité car le virus restera confiné uniquement dans les voies aériennes hautes.
- Phase 3 - Phase d'atteinte alvéolaire : chez les 20 % des patients infectés restant, le virus infiltre le parenchyme distal et les alvéoles avec un tropisme important pour les pneumocytes de type II. L'hyperplasie puis l'apoptose des pneumocytes de type II libère un grand nombre de virions, qui vont contaminer les unités cellulaires adjacentes. La régénération épithéliale est compromise (21).

Le corollaire histologique principalement retrouvé sur les autopsies est l'apparition en premier lieu d'une phase exsudative caractérisée par un dommage alvéolaire diffus (DAD) via la dénudation des pneumocytes, des dépôts de membranes fibrohyalines et de cellules géantes multinucléées (mégacaryocytes) qui comblent les alvéoles et favorise l'hypoxie (22).

A la phase intermédiaire dans les 10 premiers jours des symptômes environ, ce pattern histologique peut prendre la forme d'une pneumonie organisée classique (comblement alvéolaire par des fibroblastes, perte du tissu conjonctif des bronchioles et conduits alvéolaires). On peut aussi retrouver durant cette phase une pneumonie aiguë organisée fibrineuse, qui diffère du dommage alvéolaire diffus (23). Elle résulte d'un comblement alvéolaire par de la fibrine et des granulocytes en forme de ballon, une hyperplasie des pneumocytes de type II (22–24).

Une pneumonie interstitielle (infiltrats lymphomonocytiques et dépôts de fibroblastes au sein des septas interalvéolaires) est également possible à une phase plus avancée.

Plus tardivement, le DAD peut évoluer vers une phase fibrosante (fibrose murale et rayons de miel sous-pleuraux). L'atteinte des bronches et des bronchioles est non-spécifique, caractérisée par une métaplasie pariétale transmurale, des infiltrats monocytaires et de complements mucoïdes endoluminaux (24). L'étude de Carsana *et al.* sur 38 autopsies a montré que des micro-thrombi au sein des petits vaisseaux (< 1mm) ont été retrouvés chez 87 % des patients hospitalisés en soins intensifs (24).

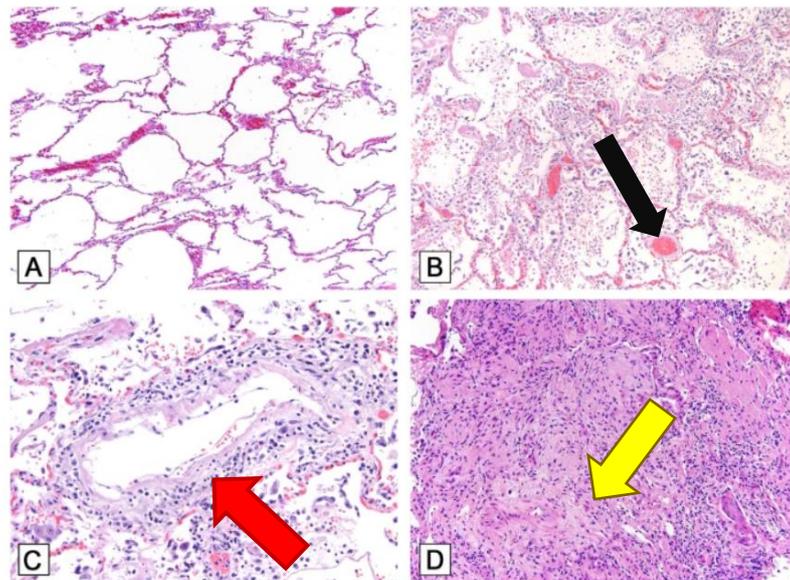


Figure 4. **A.** Aspect normal des alvéoles à l'histologie en coloration hématoxyline-éosine (x200). **B.** Dommage alvéolaire diffus (membranes hyalines au sein des alvéoles [flèche noire], hyperplasie des pneumocytes, congestion capillaire ; x200) **C.** Inflammation périvasculaire (flèche rouge) (x400). **D.** Pneumonie aiguë organisée avec tissu de granulation en rose pâle au sein des bronchioles respiratoires (flèche jaune) (x200). Adapté d'après (25).

I.5 Clinique

Il existe des formes asymptomatiques (jusqu'à 25 % des cas) et symptomatiques (26). Les 3 symptômes les plus fréquents sont la fièvre, la toux et l'asthénie (27).

Tableau 1. Principaux signes cliniques de l'infection par SARS-CoV-2.

Adapté d'après (27).

Symptômes	Fréquence moyenne (%)	IC (95 %)
Fièvre	80 %	73-87 %
Toux	63 %	58-68 %
Asthénie	46 %	38-54 %
Expectorations	42 %	34-50 %
Anorexie	39 %	14-67 %
Dyspnée	34 %	24-44 %
Myalgies	33 %	26-40 %
Douleurs thoraciques	28 %	1- 72 %
Céphalées	15 %	12-20 %
Douleurs pharyngées	13%	7,5-20 %
Diarrhées	13%	9-17 %
Frissons	11 %	5,8-17 %
Nausées et vomissements	10 %	5-16 %
Douleurs abdominales	4 %	4-7 %

Les personnes susceptibles de développer des formes cliniques graves ont une clairance mucociliaire réduite qui favorise la stase et la diffusion parenchymateuse des virions (28).

Les patients pris en charge en unité de soins intensifs sont fréquemment obèses avec un IMC ≥ 30 (45 %), âgés (≥ 63 ans), diabétiques (31 %) et hypertendus (45 %) (29). Ceux-ci peuvent évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Le SDRA est caractérisé par un œdème pulmonaire lésionnel sans argument pour un œdème hydrostatique à l'imagerie et une hypoxémie avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg pour une pression expiratoire positive (PEP) réglée au minimum à 5 cmH₂O (selon la classification de Berlin) (30). La mortalité toutes causes confondues en unité de soins intensifs a été estimée à 31 % (29). 10 à 30 % des patients survivants sont à risque de développer des symptômes résiduels à long terme tel que l'asthénie (10,7-12,4 %) (31). Cette phase est autrement appelée phase de séquelles post-aiguës de la COVID-19 (PASC) (32).

Tableau 2. Classification de Berlin du SDRA

Sévérité selon oxygénation (rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)	
Mineur	$200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$
Modéré	$100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$
Sévère	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$

I.6 Signes radiologiques de l'infection au SARS-CoV-2

I.6.1 Etage thoracique

Le scanner thoracique permet le plus souvent le diagnostic de la pneumonie à COVID-19 avec une sensibilité de 97 % [95 % IC : 95-98], une spécificité de 83 % [95 % IC : 76-89], une valeur prédictive positive de 65 % [95 % IC : 62-68], une valeur prédictive négative de 83 % [95 % IC : 76-89] par rapport à la technique de référence qui est la RT-PCR (Real-Time Polymerase Chain Reaction via écouvillonnage nasopharyngé, détectant les acides nucléiques du virus) (33). Le scanner thoracique est nécessaire à l'évaluation de l'atteinte parenchymateuse chez les patients les plus graves. Les différents signes radiologiques thoraciques sont résumés dans les tableaux 4 et 5.

De multiples classifications ont vu le jour pour évaluer la probabilité d'une infection par COVID-19. La plus connue étant celle CO-RADS (COVID-19 Reporting Data System) issue de la méta-analyse de Kwee *et al.* dont l'objectif est de réduire la variabilité inter-observateur (34). Elle est composée de 6 catégories de probabilités (Tableau 3) classées par ordre croissant de 0 à 6 (scanner normal ou incomplet, suspicion très faible, suspicion faible, suspicion élevée, suspicion très élevée, RT-PCR positive).

L'étendue des anomalies parenchymateuses est gradée en France selon la Société d'imagerie thoracique en 5 stades : atteinte absente ou minime (< 10 %), modérée (10–25 %), étendue (25–50 %), sévère (50–75 %) ou critique (> 75 %) (35). Des logiciels d'intelligence artificielle permettent une meilleure évaluation de l'étendue de l'atteinte du parenchyme pulmonaire et une meilleure distinction de la pneumopathie COVID-19 des autres pneumopathies (36).

Tableau 3. Classification CO-RADS de suspicion d'infection au SARS-CoV-2 (34).

Classes	Degré de suspicion	Signes TDM
CO-RADS 1	<i>Non</i>	TDM normale ou lésions non infectieuses.
CO-RADS 2	<i>Très faible</i>	Anomalies parenchymateuses en rapport avec d'autres affections.
CO-RADS 3	<i>Faible / Indéterminée</i>	Signes en faveur d'une infection mais peu évocatrice de la COVID-19 (bronchopneumonie lobaire, embolie septique...).
CO-RADS 4	<i>Elevée</i>	Verre dépoli et crazy paving unilatéral. Condensations alvéolaires multiples sans lésion typique associée.
CO-RADS 5	<i>Très élevée</i>	Verre dépoli et crazy paving multifocaux. Verre dépoli et condensations multifocales. Signe du halo inversé. Dilatations vasculaires. Atteinte périphérique, bilatérale et basale.
CO-RADS 6	<i>PCR positive</i>	

Le tableau 4 ci-après résume les signes TDM répertoriés dans la COVID-19 par ordre de fréquence dans l'une des plus importantes méta-analyse publiée, regroupant 103 études, sur un total de 9907 patients (37).

Tableau 4. Prévalence des signes TDM principaux de la COVID-19 (37).

	Signes TDM	Prévalence	IC (95 %)
Signes typiques	Plages de verre dépoli avec ou sans condensation alvéolaire	77,2 %	72,2-81,5
	Epaississements septaux (inter et/ou intralobulaires) avec ou sans verre dépoli	46,2 %	38,5-54,1
	Bronchogramme aérique	41,6 %	32,8-51
	Plages de verre dépoli/condensations alvéolaires arrondies	38 %	22,1-57,9
	Pneumonie organisée	36,9 %	28,9-45,5
	Condensation alvéolaire	35,6 %	28,8-42,9
	Signe du halo	25,6 %	13,9-42,5
Signes bronchiques	Epaississement des parois bronchiques	15,5 %	8,5-26,4
	Impactions mucoïdes	0,8 %	0,05-11,32
Signes atypiques	Epaississement pleural	33,3 %	21,9-47,2
	Nodule	13,1 %	9,3-18,2
	Epanchement pleural	7 %	5,1-9,5
	Adénomégalie	5,2 %	3,5-7,6
	Cavitation	1,1 %	0,41-2,9
	Pneumothorax	0,9 %	0,11-6,9
Pathologies pulmonaires préexistantes		6 %	4,4-8,2
Normal	Absence de signes	8,2 %	6,3-10,6

Une seconde méta-analyse regroupant 15 études chinoises répertorie également la fréquence de certains signes TDM de la COVID-19, en 2 groupes, selon la sévérité clinique (FR > 30/minutes, SpO2 ≤ 93 %, SDRA, intubation, insuffisance organique, choc) et la distribution lésionnelle (tableaux 5 et 6) (38,39).

Tableau 5. Principaux signes radiologiques thoraciques chez les patients sans et avec sévérité clinique. Adapté d'après la méta-analyse de Zheng *et al.* (38).

Signes radiologiques thoraciques	Incidence chez les patients sans sévérité clinique (en %, IC 95%)	Incidence chez les patients avec sévérité clinique (en %, IC 95%)
Plages de verre dépoli	78 % (64-89 %)	82 % (68-92 %)
Condensation alvéolaire	34 % (21-48 %)	61 % (42-78 %)
Crazy paving	24 % (15-34 %)	59 % (42-76 %)
Bronchogramme aérique	25 % (1-64 %)	67 % (57-78 %)
Epaississement des septas interlobulaires	51 % (26-76 %)	80 % (64-93 %)
Epaississement pariétal bronchique	13 % (4-26 %)	47 % (19-77 %)
Bandes sous-pleurales	58 % (12-97 %)	61 % (10-100 %)
Bronchiectasies	31 % (12-55 %)	52 % (30-73 %)
Dilatations vasculaires	79 % (74-84 %)	93 % (75-100 %)
Nodule	27 % (2-65 %)	18 % (2-41 %)
Adénomégalie	1 % (0-3 %)	7 % (1-18 %)
Epanchement pleural	3 % (0-7 %)	19 % (13-26 %)

Tableau 6. Distribution spatiale des lésions radiologiques thoraciques chez les patients sans et avec sévérité clinique. Adapté d'après la méta-analyse de Zheng *et al.* (38).

Localisation spatiale	Incidence chez les patients sans sévérité clinique (en %, IC)	Incidence chez les patients avec sévérité clinique (en %, IC)
Lobe supérieur droit	49 % (16-83 %)	89 % (79-96 %)
Lobe moyen	47 % (23-72 %)	86 % (76-94 %)
Lobe inférieur droit	80 % (74-86 %)	98 % (93-100 %)
Lobe supérieur gauche	61 % (22-93 %)	92 % (83-98 %)
Lobe inférieur gauche	81 % (53-98 %)	99 % (95-100 %)
Pneumonie alvéolaire unilatérale	22 % (12-33 %)	5 % (2-10 %)
Centrale (péri-hilaire)	5 % (0-24 %)	17 % (0-63 %)
Périphérique	91 % (87-94 %)	88 % (62-100 %)
1 lobe atteint	26 % (7-52 %)	1 % (0-5 %)
2 lobes atteints	21 % (1-54 %)	4 % (0-10 %)
> 2 lobes atteints	57 % (23-87 %)	94 % (88-99 %)

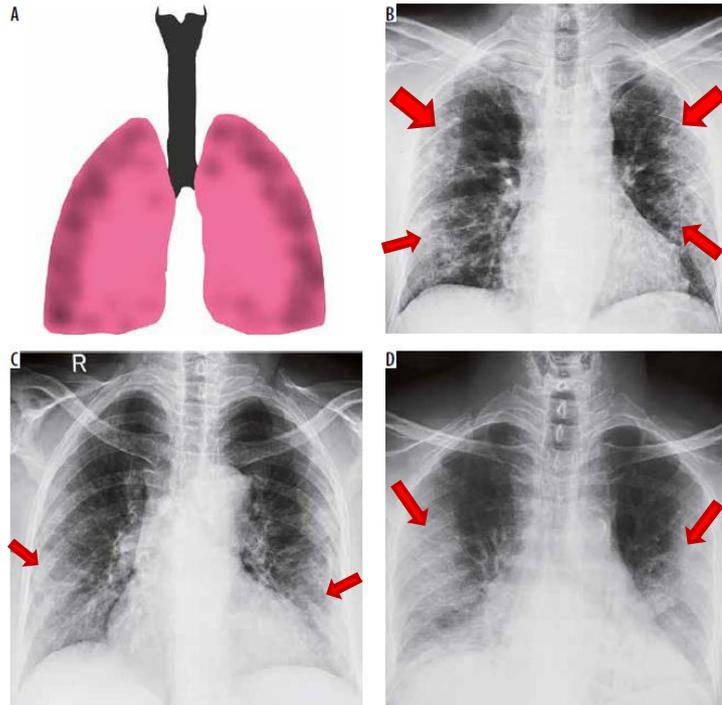


Figure 5. Radiographies pulmonaires de face. **A.** Distribution spatiale périphérique prédominante. **B-D.** Opacités alvéolaires bilatérales périphériques diffuses et réticulaires (flèches rouge), d'après (40).

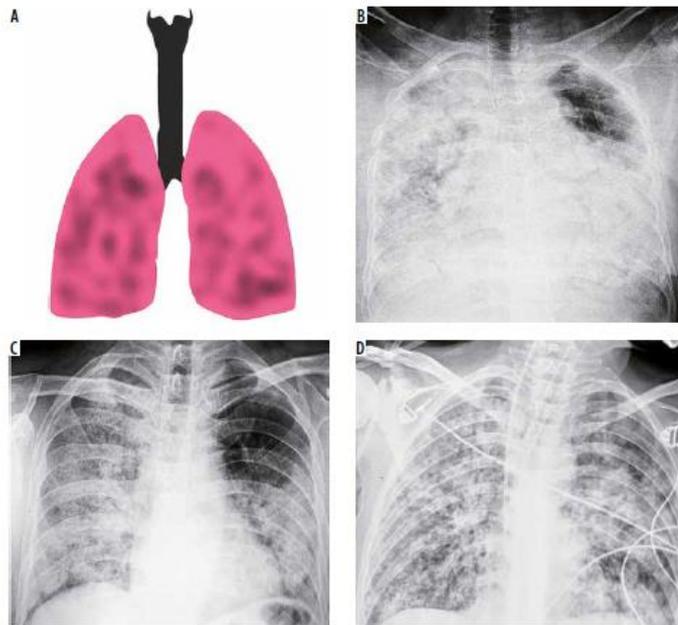


Figure 6. Radiographies de face. Opacités alvéolaires diffuses témoignant d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë dû à la COVID-19. D'après (40).

Les anomalies parenchymateuses décrites au cours de la COVID-19 varient selon la clinique, et selon une certaine chronologie en fonction du délai d'infection. Les signes tomodensitométriques varient en fonction du délai par rapport au début des symptômes (41). Le pattern radiologique le plus fréquent est l'association de plages de verre dépoli, d'un crazy paving (épaississement fin des septas inter et/ou intra-lobulaires), de condensations alvéolaires et d'opacités linéaires (fines bandes sous-pleurales, opacités curvilignes) (41). Ces lésions progressent de la périphérie vers le centre. Elles sont le plus souvent bilatérales et prédominent aux lobes inférieurs (38,41). Liao *et al.* ont montré que les contours des lésions, les plages de verre dépoli, les condensations alvéolaires, le crazy paving et les bandes sous-pleurales curvilinéaires changent significativement de morphologie entre la phase de progression et la phase de rémission de la maladie (42).

La fréquence des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses profondes est respectivement estimée à 16.5 % [95 % IC : 11,6-22,9] et 14.8 % [95 % IC : 8,5-24,5] selon la méta-analyse de Young *et al.* (43).

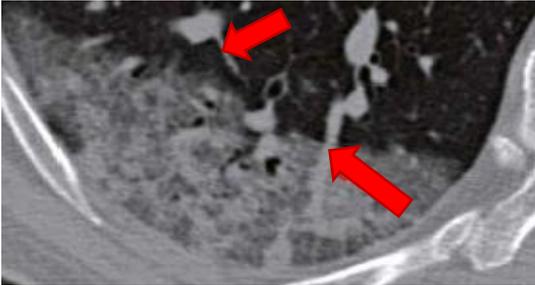
L'évolution des signes scanographiques peut se diviser approximativement en cinq phases (40,41) :

- Phase précoce (environ 0-4 jours après le début des symptômes) :

On retrouve des opacités en verre dépoli (76,5 %), souvent de contours convexes vers médiastin. Elles sont fréquemment accompagnées d'un crazy paving (36,1 %) et parfois d'un début de condensation alvéolaire (25,5 %). L'atteinte est le plus souvent périphérique (63,8 %) mais 21,4 % des patients n'ont pas de signes au scanner durant cette phase. Très peu d'opacités linéaires sont mises en évidence (6,3 %).

Des dilatations vasculaires sont possibles et un seul lobe peut être atteint (34 %). L'atteinte est bilatérale et multilobaire dans 42,5 % des cas (41).

Tableau 7. Principaux signes de la phase précoce du SARS-CoV2.

<p>Opacités en verre dépoli</p>	<p>Opacité parenchymateuse n'effaçant pas les vaisseaux. Due au comblement alvéolaire par du liquide, du pus ou du sang (étoiles rouges) (40).</p>	
<p>Dilatations vasculaires</p>	<p>Dilatation du réseau vasculaire au sein ou en dehors des plages de verre dépoli (flèches rouges). Vaisseau visible en juxta-pleural ou de diamètre supérieur à celui des autres vaisseaux du même plan de coupe. Témoigne de l'endothélite diffuse (44).</p>	

Durant cette phase, des études ont montré l'apport possible du scanner double-énergie. Le verre dépoli témoigne d'un front inflammatoire (Figure 7). On met en évidence des zones d'hypoperfusion et de vasodilatations vasculaires segmentaires (44). Les dilatations vasculaires pourraient être dues à la production excessive du VEGF-A (45). La perfusion mosaïque résultante favorise les shunts intrapulmonaires.

Les échanges gazeux seraient compromis par le mismatch ventilation-perfusion et favoriseraient l'hypoxémie (44).

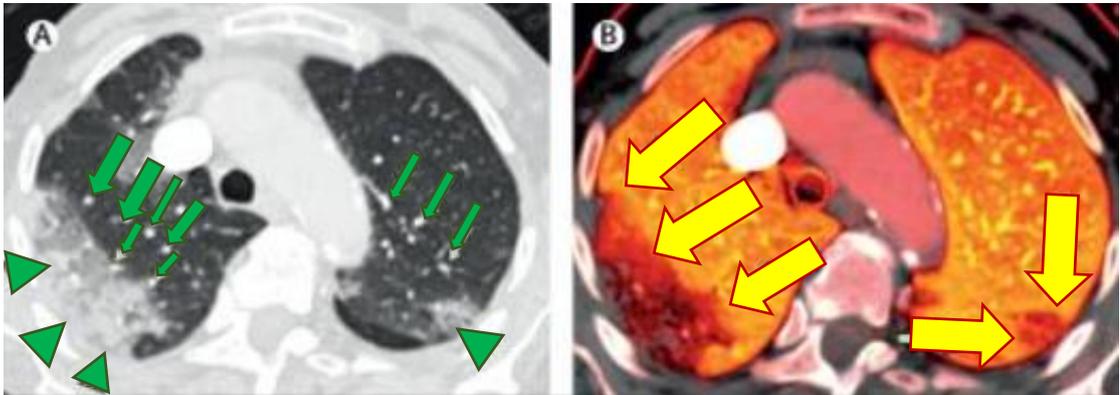


Figure 7. *Patiente de 87 ans. J5 des symptômes. Sous ventilation non-invasive 15 litres/minutes pour maintenir une saturation à 85 %.*
A. *Plages de verre dépoli et condensations lobaires supérieures bilatérales (têtes de flèche verte). Dilatations vasculaires segmentaires (flèches vertes).*
B. *Mesure du volume sanguin en double énergie. Hypoperfusion des lobes supérieurs correspondant aux plages de verre dépoli (flèches jaunes).*
Adapté d'après (44).

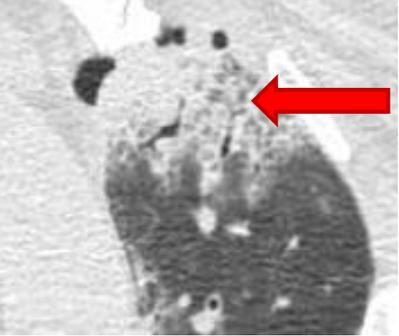
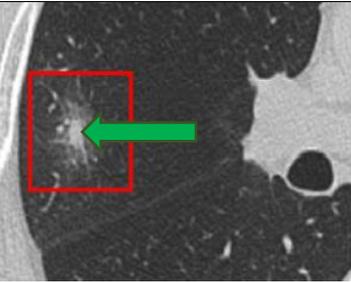
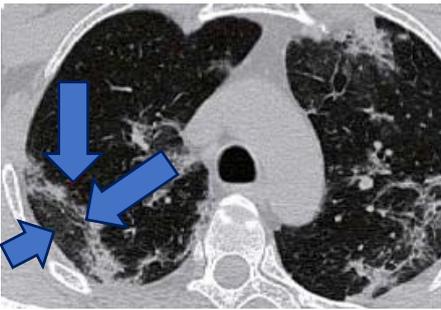
- Phase avancée (environ 5-8 jours après le début des symptômes) :

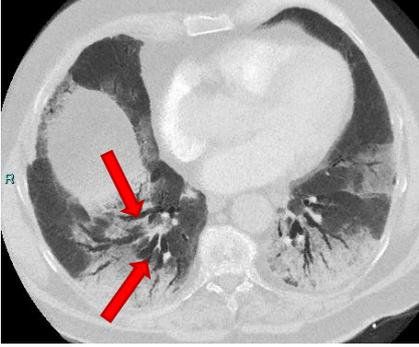
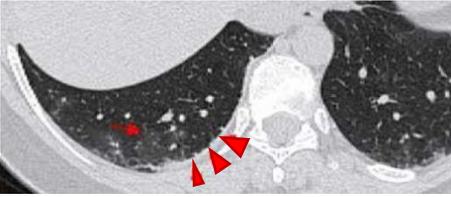
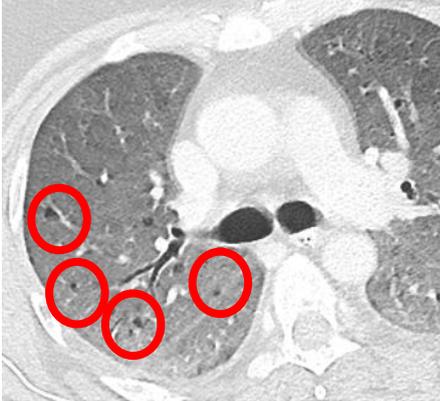
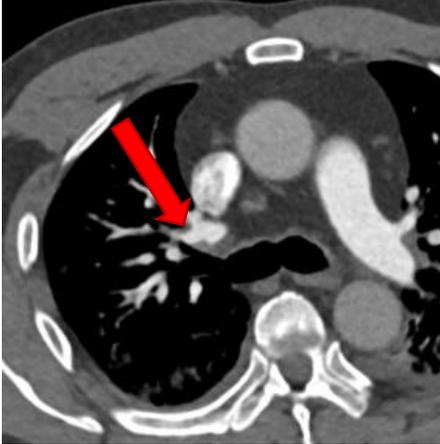
Il existe une majoration de la densité des plages de verre dépoli (88,8 %) sous forme de condensations alvéolaires (68,5 %) avec conservation du bronchogramme aérique (50 %). Le crazy paving (57,4 %) et les opacités linéaires en bandes (25,9 %) s'étendent.

Quelques bronchiectasies peuvent apparaître (12,9 %). On note l'absence de pneumothorax et d'épanchement péricardique.

L'atteinte est plus diffuse qu'à la phase précédente (29,6 % versus 12,7 %) et se bilatéralise (75,7 %) (41).

Tableau 8. Principaux signes de la phase avancée du SARS-CoV-2.

<p>Crazy paving</p>	<p>Epaississement des septas intra et/ou interlobulaires. Du à un œdème et un infiltrat inflammatoire interstitiel (flèche rouge) (46).</p>	
<p>Condensation</p>	<p>Opacité effaçant les vaisseaux. Due à un comblement alvéolaire par du tissu, sang ou liquide (flèche rouge) (46).</p>	
<p>Signe du halo et du halo inversé</p>	<p><u>Halo</u> : nodule entouré par une plage de verre dépoli (flèche verte) (46).</p> <p><u>Halo inversé (atoll)</u> : plage de verre dépoli focale arrondie entourée par une fine condensation (flèche rouge).</p> <p>Fait partie des signes évocateurs de pneumonie organisée (flèches bleues) (40)</p>	  

<p>Atteinte bronchique</p>	<p>Dilatations bronchiques (flèches rouges) et épaississement pariétal bronchique. Dues à une inflammation pariétale non-spécifique (24).</p>	
<p>Atteinte pleurale</p>	<p>Épaississement (têtes de flèche rouges) et/ou épanchement pleural (46).</p>	
<p>Signe de la bulle</p>	<p>Bronchiolectasie focale ou hypodensité arrondie au sein d'une condensation (cercles rouges) (46).</p>	
<p>Embolie pulmonaire</p>	<p>Image de soustraction endoartérielle témoignant d'un thrombus endoluminal central ou pariétal marginé si plus ancien (flèche rouge). Les thrombi sont plus distaux que dans d'autres pathologies (24).</p>	

- Phase de consolidation (environ 9-13 jours après le début des symptômes) :

Les plages de verre dépoli prennent un aspect plus rétractile. On retrouve des condensations alvéolaires multifocales (62,7 %), siège d'un bronchogramme moins fréquent qu'à la phase précédente (40,3 %), une majoration des bronchiectasies (19,4 %) et des opacités linéaires (47,7 %).

L'épanchement pleural est plus fréquent qu'à la phase précédente (20,9 % Vs 9,2 %). Quelques cas d'épanchement péricardique et de pneumothorax sont possibles respectivement de 4,4 % et 1,5 % de fréquence (41).

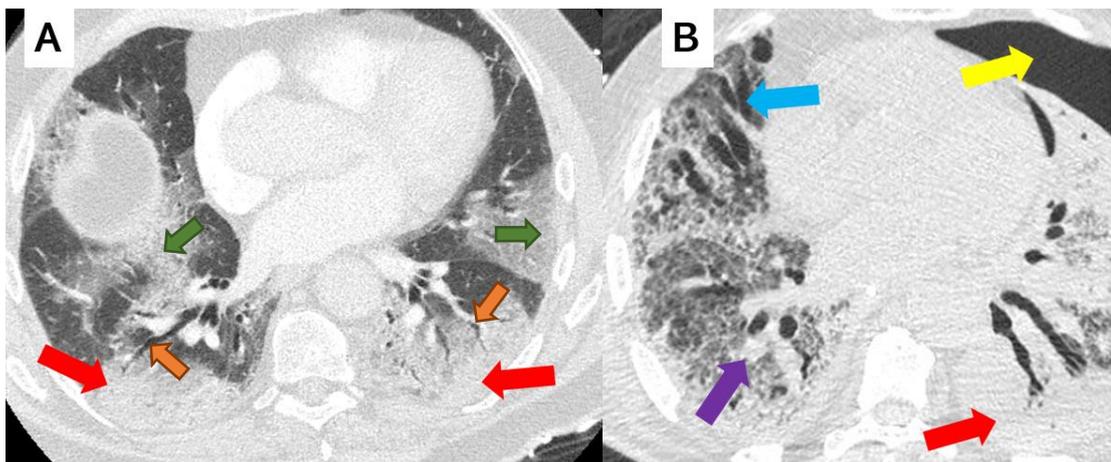


Figure 8. Patients du CHRU de Tours. Coupes axiales. **A.** Homme de 66 ans, J12. Multiples condensations alvéolaires (flèches rouges), quelques plages de verre dépoli (flèches vertes) et bronchogramme aérique (flèches oranges). **B.** Homme de 74 ans, J13. Dilatations bronchiques cylindriques sévères (flèche bleue), dilatations vasculaires (flèche violette), pneumothorax gauche (flèche jaune), condensations alvéolaires surtout en basal gauche (flèche rouge).

- Phase de cicatrisation (\geq 14-28 jours après le début des symptômes) :

Les plages de verre dépoli sont encore majoritairement présentes durant cette phase (89,8 %). Il existe une diminution de la fréquence des condensations alvéolaires (50,8 %) et du bronchogramme aérique (30,5 %).

Il peut persister un crazy paving (55,9 %). La fréquence des bronchiectasies reste similaire à la précédente phase (32,2 %) ; elles sont le plus souvent centrales et peu prononcées (41). Les opacités linéaires et arciformes augmentent en fréquence (83,1 %) et peuvent être en rapport avec une cicatrisation sous forme d'une pneumonie organisée. La pneumonie organisée est définie comme une condensation (nodulaire, linéaire, péri-lobulaire, ou péri-bronchovasculaire), ou des bandes sous-pleurales curvilinéaires (après élimination diagnostique de simples atélectasies en bandes), et/ou un signe du halo ou halo inversé. On la caractérise par son aspect évolutif dans le temps. Certains auteurs ont montré que cet aspect est associé à une stabilisation clinique. (47).

- Phase de rémission ou de fibrose (\geq 28 jours après le début des symptômes) :

Pour la majorité des patients, l'ensemble des signes précédemment décrits régressent jusqu'à disparaître sans séquelles après les quatre premières semaines (48).

Les indicateurs de la phase de rémission sont la diminution de l'étendue et de la densité des plages de verre dépoli, des limites de condensations alvéolaires plus floues, une régression du crazy paving, une majoration des opacités en bandes rétractiles et des réticulations sous-pleurales (42).

Cependant, cette pneumonie peut évoluer vers des lésions de fibrose chez certains patients (49). Sa fréquence est pour l'instant inconnue.

La fibrose est caractérisée par des bronchiectasies ou bronchiolectasies de traction, de rayons de miel sous-pleuraux et/ou une distorsion architecturale sous forme de réticulations denses et convergentes (50). Les figures 9 à 12 illustrent ci-dessous les phases de cicatrisation, de rémission et de fibrose.

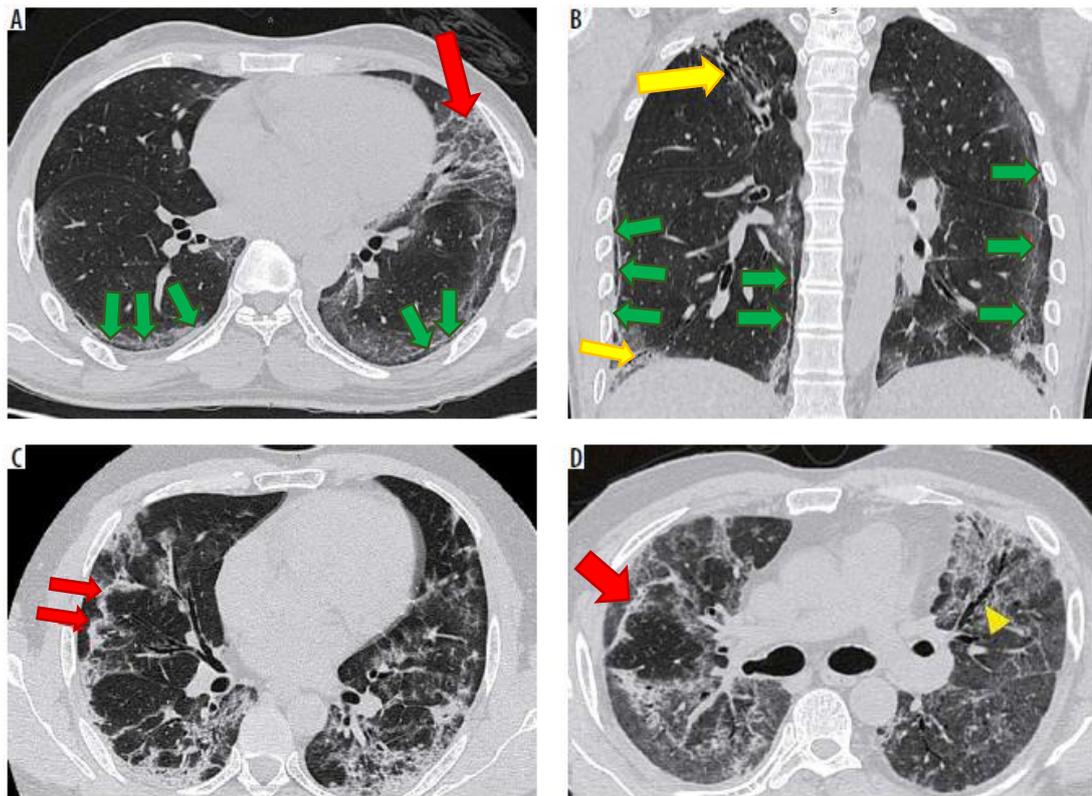


Figure 9. A-B. Coupes axiale et coronale. Homme de 47 ans, J12. Bandes curvilinéaires parallèles à la plèvre bilatéralement (flèches vertes), réticulations interlobulaires sous-pleurales (flèche rouge) et bronchiectasies de traction (flèches jaunes). **C.** Femme de 42 ans, J18. Opacités curvilinéaires parallèles à la plèvre et réticulations intra-lobulaires adjacentes (flèches rouges). **D.** Aspect similaire chez un autre patient à J25, avec opacités curvilinéaires parallèles à la plèvre (flèche rouge) et une bronchiectasie de traction en lobaire supérieur gauche (tête de flèche jaune). D'après (40).

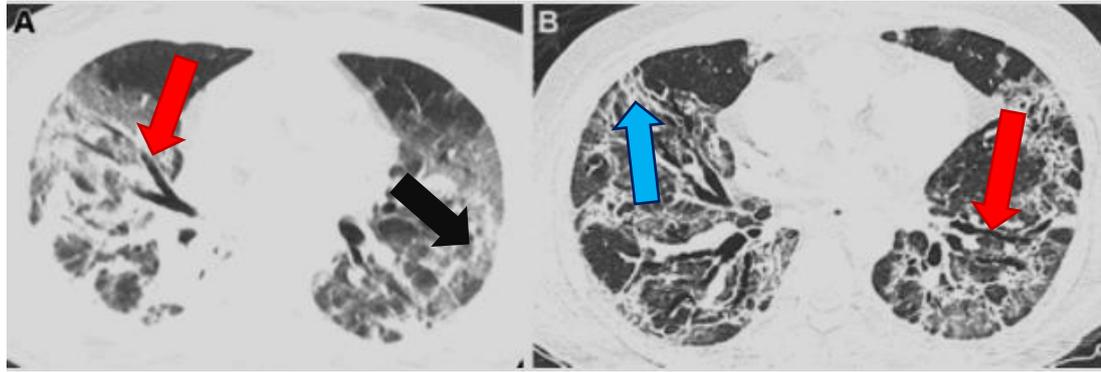


Figure 10. Coupes axiales. Patiente de 54 ans. **A.** J14 des symptômes. Pneumonie organisée (flèche noire). Bronchiectasies de traction débutante (flèche rouge). **B.** 4 mois après. Fibrose résiduelle avec bronchiectasies de traction diffuses (flèche rouge) et distorsion architecturale (flèche bleue). D'après (50).

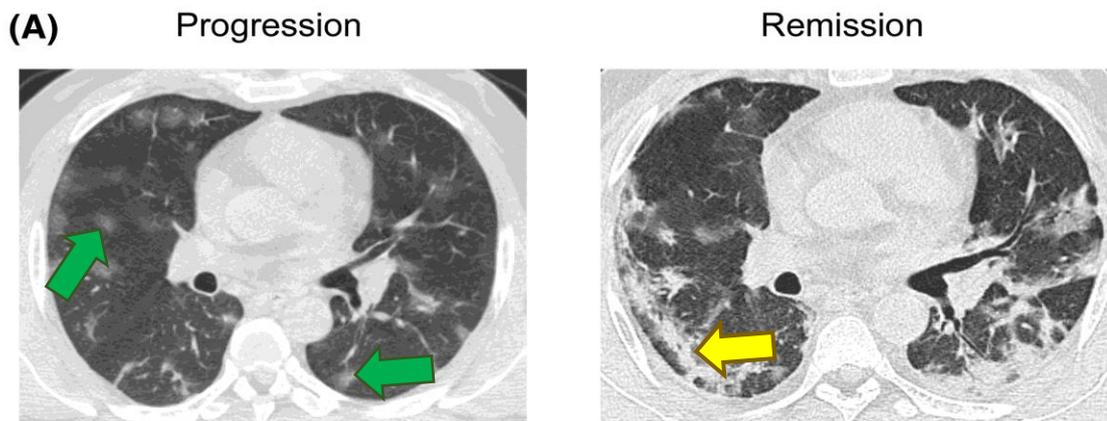


Figure 11. Homme de 43 avec des symptômes cliniques graves.

Progression : J3 du début des symptômes (progression). Multiples plages de verre dépoli patchy (flèches vertes).

Rémission : J13 du début des symptômes (rémission). Réduction du volume lésionnel, les condensations alvéolaires ont significativement augmenté et des bandes curvilinéaires parallèles à la plèvre sont apparues témoignant de la pneumonie organisée (flèche jaune). Adapté d'après (42).

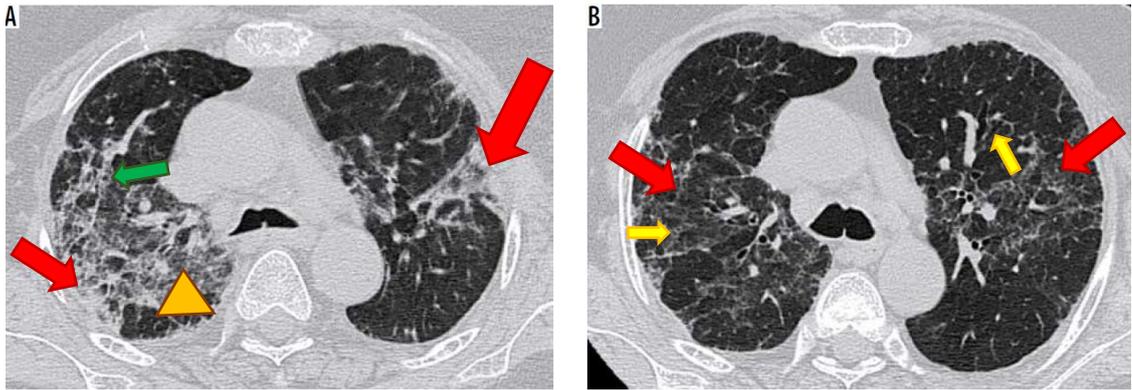
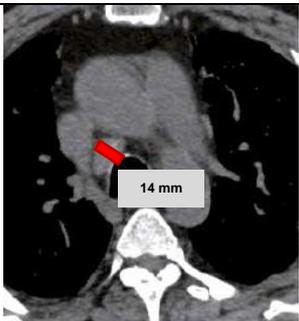
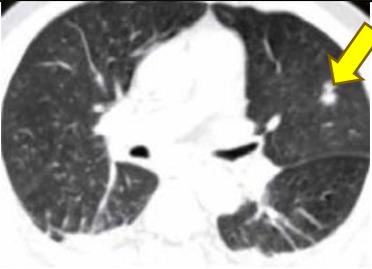
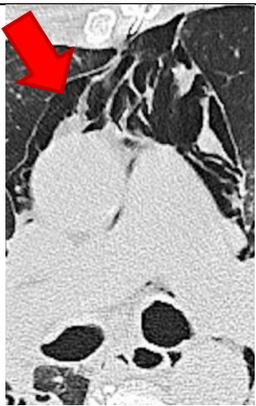
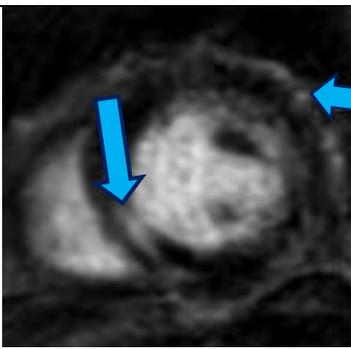


Figure 12. Evolution temporelle d'une pneumonie COVID-19 chez un homme de 55 ans. Coupes axiales. **A.** Plages de verre dépoli (tête de flèche orange) et épaissement septal interlobulaire (flèche verte), quelques consolidations alvéolaires (flèches rouges). **B.** 1 mois après, fibrose résiduelle avec bronchiectasies (flèches jaunes) et distorsion architecturale (flèches rouge) d'après (40).

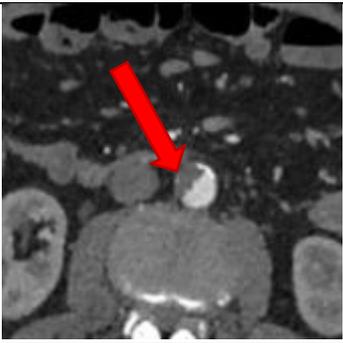
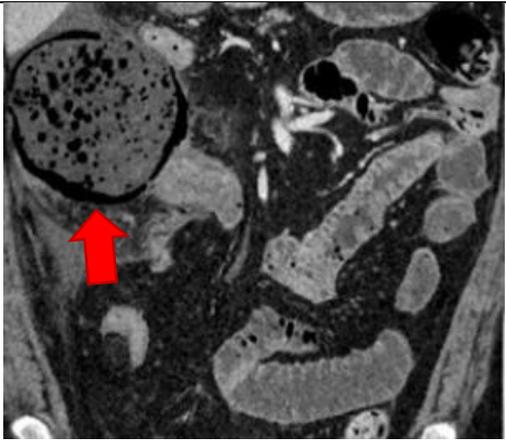
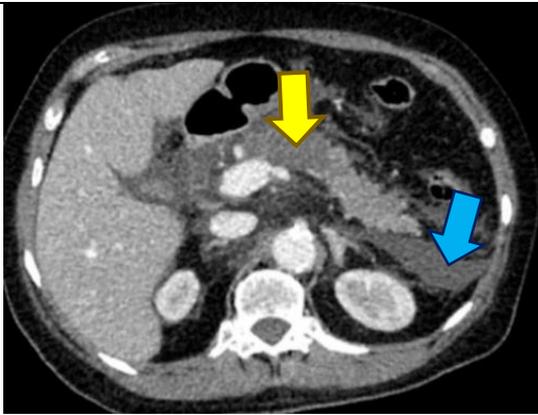
Tableau 9. Signes thoraciques atypiques et non spécifiques du SARS-CoV-2.

<p>Adénomégalie</p>	<p>Augmentation de taille supra centimétrique du petit axe des ganglions médiastino-hilaires (mesure en rouge).</p>	
<p>Nodules et micronodules</p>	<p>Opacité arrondie, isolée ou multiple, de densité solide ou mixte (si avec un contingent en verre dépoli) (flèche jaune).</p>	
<p>Pneumothorax et pneumomédiastin</p>	<p>Ils peuvent être spontanés ou dus à un barotraumatisme de ventilation mécanique (flèche rouge : pneumomédiastin). Concerne 6% des cas (51).</p>	
<p>Myocardite</p>	<p>Inflammation et œdème diffus du myocarde. Prises de contraste sous-épicaudiques tardives après injection de gadolinium à l'IRM (flèches bleues) (52). Fréquence inconnue.</p>	

I.6.2 Etage abdomino-pelvien

Le récepteur membranaire ACE-2 est richement exprimé sur la muqueuse du tractus gastro-intestinal, dans le pancréas, les voies biliaires et l'endothélium vasculaire (53). L'état d'hypercoagulabilité favorise les thromboses surtout artérielles à l'étage abdomino-pelvien.

Tableau 10. Signes radiologiques abdomino-pelviens du SARS-CoV-2.

<p>Thrombose artérielle</p>	<p>Thrombus partiel ou occlusif des artères abdominales dont l'aorte (flèche rouge) (54). Fréquence inconnue.</p>	
<p>Infarctus splénique, hépatique, rénal, intestinal</p>	<p>Défaut de rehaussement parenchymateux ou pariétal pour les anses digestives : 1,3 % des cas (55). Pneumatose pariétale et/ou mésentérique (flèche rouge) : 5% des cas (55).</p>	
<p>Pancréatite aiguë</p>	<p>Elargissement, œdème, nécrose (flèche jaune) du parenchyme pancréatique. Infiltration, collection péri-pancréatique (flèche bleue) (56). 2 à 17% des cas (55).</p>	

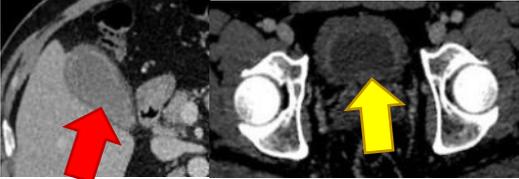
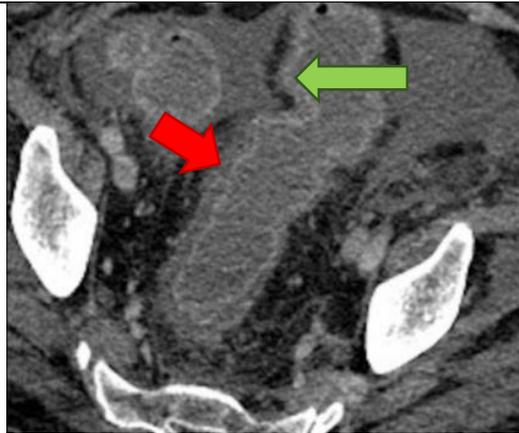
<p>Cholécystite, cystite</p>	<p>Epaississement pariétal inflammatoire des parois de la vésicule biliaire (flèche rouge), de la vessie (flèche jaune). 4-5 % des cas (53).</p>	
<p>Colite, entérite</p>	<p>Epaississement pariétal du colon et de anses grêles (flèche rouge). Rehaussement muqueux intense après injection (flèche verte). 29 % des cas (55).</p>	

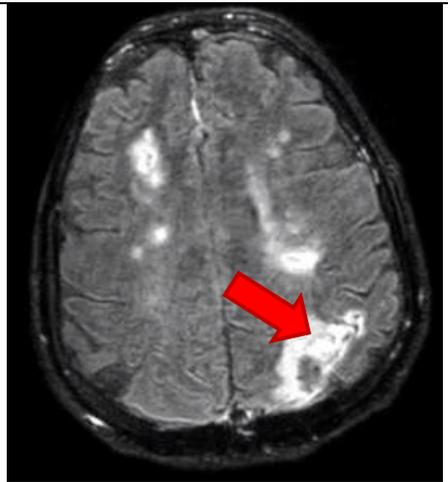
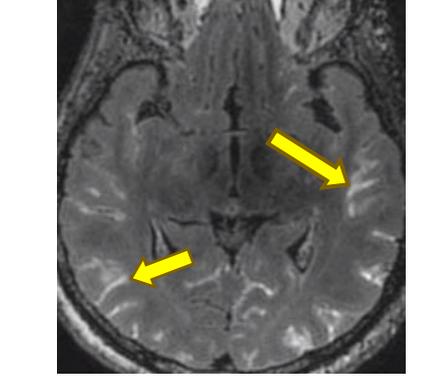
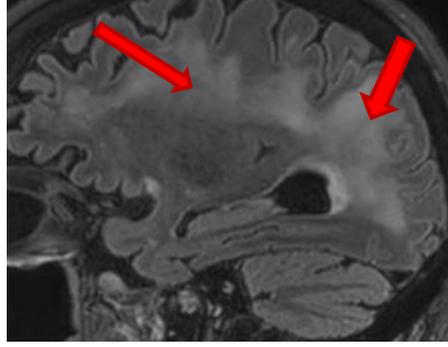
Tableau 10. Signes radiologiques abdomino-pelviens du SARS-CoV-2.

(Suite)

I.6.3 Etage cérébral

Le SARS-CoV-2 infecte les neurones, les cellules gliales et les cellules épithéliales des plexus choroïdes. L'état inflammatoire artéritique et hypercoagulant favorise les accidents vasculaires cérébraux ischémiques plutôt qu'hémorragiques (57,58).

Tableau 11. Signes neuroradiologiques du SARS-CoV-2.

<p>Accident vasculaire cérébral ischémique</p>	<p>Ischémie(s) parenchymateuse(s) (flèche rouge : hypersignal FLAIR cortico-sous-cortical pariétal gauche) sur occlusion artérielle proximale ou distale d'une ou plusieurs artères du polygone de Willis. Occlusion des gros vaisseaux plus fréquente (57).</p>	
<p>Leptoméningite</p>	<p>Prises de contraste leptoméningées (flèches jaunes). Isolées ou associées à des anomalies parenchymateuses. Phénomène plus probablement inflammatoire qu'infectieux (57).</p>	
<p>Encéphalopathie</p>	<p>Lésions extensives de la substance blanche par démyélinisation et hypoxie (flèches rouges : hypersignal FLAIR). Fibres en U et substance grise préservées (57).</p>	

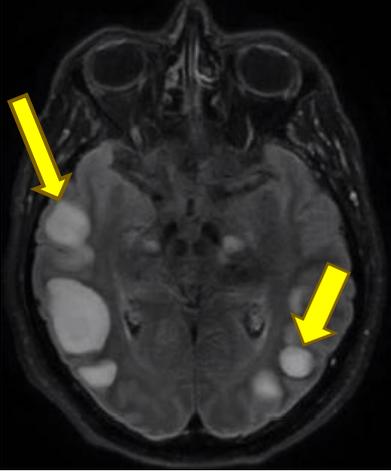
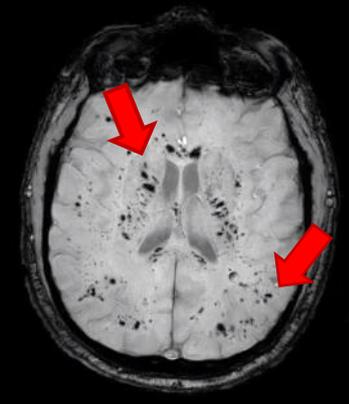
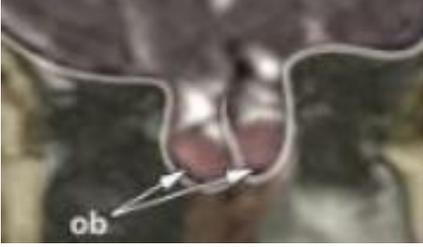
<p>Encéphalite, encéphalomyélite</p>	<p>Hypersignaux FLAIR multifocaux et circonscrits de la substance blanche (flèches jaunes), des hippocampes et/ou du cortex. Parfois, hypersignaux diffusion avec chute de l'ADC (57).</p>	
<p>Accidents vasculaires hémorragiques</p>	<p>Microhémorragies de la substance blanche uniquement (flèches rouges : hyposignaux SWI). Atteinte pédonculaire cérébelleuse, des capsules internes et corps calleux.</p>	
<p>Atteinte olfactive</p>	<p>Œdème des bulbes olfactifs (flèches blanches : « ob » en rouge). Parfois hémorragie et/ou prises de contraste et atteinte cortico fronto-basale. Evolution possible vers l'atrophie (57).</p>	

Tableau 11. Signes neuroradiologiques du SARS-CoV-2. (Suite)

II- Etude

II.1 Objectifs

II.1.1 Objectif principal

Dans cette étude, l'objectif principal était de rechercher une éventuelle corrélation statistique entre l'existence de certains signes scanographiques thoraciques chez les patients atteints de la COVID-19 et une évolution clinique péjorative (définie comme une intubation oro-trachéale ou le décès).

II.1.2 Objectif secondaire

L'objectif secondaire était d'évaluer la valeur diagnostique du scanner thoracique versus la RT-PCR.

II.2 Matériel et Méthode

II.2.1 Design de l'étude

Le comité d'éthique du CHRU de Tours a approuvé la validité de cette étude monocentrique rétrospective. 349 patients ont été recrutés du 19 Mars 2020 au 18 Avril 2020. Les critères d'inclusion étaient les suivants : patient ayant eu un scanner thoracique au CHRU pour une suspicion de pneumopathie due au SARS-CoV-2 (337 patients) ou pour une dégradation clinique chez un patient avec une PCR positive à la COVID-19 (12 patients). Parmi ces 349 patients, les 109 ayant eu une RT-PCR positive confirmée ont été inclus pour l'analyse de l'objectif principal.

La sélection des patients et le processus d'inclusion sont résumés dans le diagramme de flux dans la Figure 13.

Les comorbidités sont : un âge > 65 ans, une pathologie respiratoire chronique, une insuffisance cardiaque NYHA 3 ou 4, des pathologies

cardiaques (hypertension, coronaropathie, AVC, chirurgie cardiaque), une cirrhose (\geq CHILD B), un diabète avec complication, une immunosuppression (chimiothérapie, biothérapie, corticothérapie immunosuppressive, un VIH non contrôlé ou CDA $< 200/\text{mm}^3$, métastases, greffe), un IMC > 40 , ou une grossesse. L'échelle de gravité clinique a été évaluée selon le Chinese Center of Disease Control and Prevention, décrivant quatre groupes de sévérité dans la COVID-19 : maladie asymptomatique ou symptômes bénins, pneumonie modérée avec dyspnée, pneumonie sévère (fièvre, avec au moins un des signes suivants : fréquence respiratoire $> 30/\text{minutes}$, $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ en air ambiant) et syndrome de détresse respiratoire aiguë (39,59).

II.2.2 Tests RT-PCR et synthèse clinique

L'acide nucléique du SARS-CoV-2 a été collecté par prélèvement nasopharyngé et/ou par aspiration bronchique. La RT-PCR a été effectuée en utilisant la technique d'amplification du gène RdRpE, et/ou N (CNR Pasteur technic, AllPlex Seegene, Bosphore Anatolia ; selon les disponibilités). Pour les patients ayant présenté une haute probabilité clinique de l'infection, deux ou trois RT-PCR ont été réalisées si les premiers résultats étaient négatifs avec un minimum de 48-72 heures entre les prélèvements.

Si une RT-PCR était positive, le diagnostic de la COVID-19 était confirmé. Dans les cas de multiples scanners thoraciques pour un même patient, nous avons choisi le scanner le plus proche temporellement de la première RT-PCR positive. Tous les patients ont été inclus quel que soit le temps entre la RT-PCR et le scanner.

II.2.3 Critère de jugement principal et secondaire

Le critère de jugement principal était une évolution clinique péjorative, défini par la nécessité d'une intubation oro-trachéale ou le décès. Secondairement, il a été étudiée la valeur diagnostique du scanner thoracique versus la RT-PCR.

II.2.4 Protocole du scanner thoracique

Un scanner thoracique a été pratiqué sur chaque patient. Les images ont été obtenues en décubitus dorsal avec un des deux scanners suivants : un Aquilion Prime 160 (Toshiba, Japon) ou un Somatom Force CT VB10 (Siemens Healthiners, Allemagne). Les paramètres physiques des scanners étaient les suivants : voltage du tube = 120 kV (ou bi-énergie pour le Siemens), modulation automatique des doses (30-210 mAs), matrice de 512 x 512, pitch de 0,35-0,99, épaisseur de coupe = 0,5 mm, et un champ de vue = 500 mm x 500 mm. Une épaisseur de coupe de 0,5 mm a été utilisée après reconstruction. Si une embolie pulmonaire était suspectée, une injection intraveineuse de produit de contraste iodé (concentration à 300 mg/l, débit de 3 à 4 ml/s) a été réalisée selon le poids du patient, avec un tracking du bolus dans le tronc de l'artère pulmonaire. Les images reconstruites étaient archivées et transférées sur le réseau informatique sécurisé dédié.

II.2.5 Analyse des images du scanner thoracique

Les images ont été relues par deux radiologues dont un senior, selon les critères des signes radiologiques consensuels de la COVID-19 (60). L'histoire clinique de chaque patient était disponible sur les dossiers partagés informatisés de l'hôpital.

Les signes sémiologiques suivants ont été analysés selon le glossaire de la Fleischner Society (61) : opacités en verre dépoli (diffuses, nodulaires ou mixtes), crazy paving, plages de condensation alvéolaire, bandes sous-pleurales curvilinéaires, signe de la bulle, dilatation vasculaire, bronchiectasie, épaississement des septas interlobulaires, épanchement pleural, épaississement pleural, nombre de lobes atteints (0 à 3 Versus 4 à 5 lobes atteints), prédominance inférieure, latéralité, distribution parenchymateuse (sous-pleurale, centrale ou mixte), aspect de syndrome de détresse respiratoire aiguë, aspect de pneumonie organisée, aspect d'œdème aigu pulmonaire, ganglion et/ou adénomégalie (définie comme un ganglion de plus de 10 mm), emphysème, épaississement pariétal bronchique, impactions mucoïdes endobronchiques, nodule ou micronodules centrolobulaires et volume parenchymateux total atteint (0 %, < 10 %, $\geq 10 - < 25$ %, $\geq 25 - < 50$ %, $\geq 50 - < 75$ %, ≥ 75 %) puis division de l'analyse en deux groupes [50-100 % versus < 50 %]. Le choix des valeurs du volume total parenchymateux atteint a été effectué en accord avec les recommandations de la Société Française de Radiologie (62).

II.2.6 Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Matlab® R2007b (MathWorks Inc., Natick, USA). Les variables qualitatives ont été rapportées en nombre et pourcentage, les variables quantitatives en moyenne avec leur écart-type.

Chez les patients inclus, nous avons comparé la fréquence et l'extension des signes radiologiques au scanner thoracique, entre les groupes des patients décédés versus survivants et entre les groupes des patients intubés versus non-intubés.

L'association entre les signes thoraciques au scanner et l'évolution clinique péjorative des patients atteints par la COVID-19 a été évaluée en utilisant le test du Chi2 s'il était applicable (i.e. tous les nombres théoriques supérieurs à 5) sinon par le test de Fisher. Tous les résultats avec une p-value < 0,05 ont été considérés comme statistiquement significatifs.

Dans un second temps, sur l'ensemble des 349 recrutés, il a été calculé la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN) du scanner thoracique versus RT-PCR, avec leur intervalle de confiance respectif, pour évaluer la valeur diagnostique du scanner thoracique dans l'infection par la COVID-19.

II.3 Résultats

II.3.1 Caractéristiques cliniques des groupes étudiés

Du 19 Mars au 28 Avril 2020, 349 patients dont 109 avec une RT-PCR positive ont été inclus dans l'analyse. Le flow-chart est décrit dans la figure 13. Leurs caractéristiques cliniques et démographiques sont résumées dans le Tableau 12. Parmi eux, 73 (67 %) ont eu des symptômes graves (pneumonie évaluée comme sévère ou syndrome de détresse respiratoire aiguë), 28 (25,7 %) ont subi une intubation oro-trachéale et 11 (10,1 %) sont décédés.

La durée médiane entre le scanner et la RT-PCR était inférieure à 1,5 jours. Les patients avaient généralement le scanner thoracique le même jour ou le jour suivant leur hospitalisation. Le scanner a été effectué 6,2 jours (médiane) après le début des symptômes.

11 patients parmi le groupe RT-PCR positive avaient un statut survivant ou décédé inconnu à la fin de l'étude.

Le Tableau 13 présente la quantification des caractéristiques radiologiques des 109 patients avec une RT-PCR positive. 7 patients (6,4 %) n'ont pas montré de signes scanographiques COVID-19 (i.e un scanner normal ou des signes non compatibles avec une atteinte par le SARS-CoV-2).

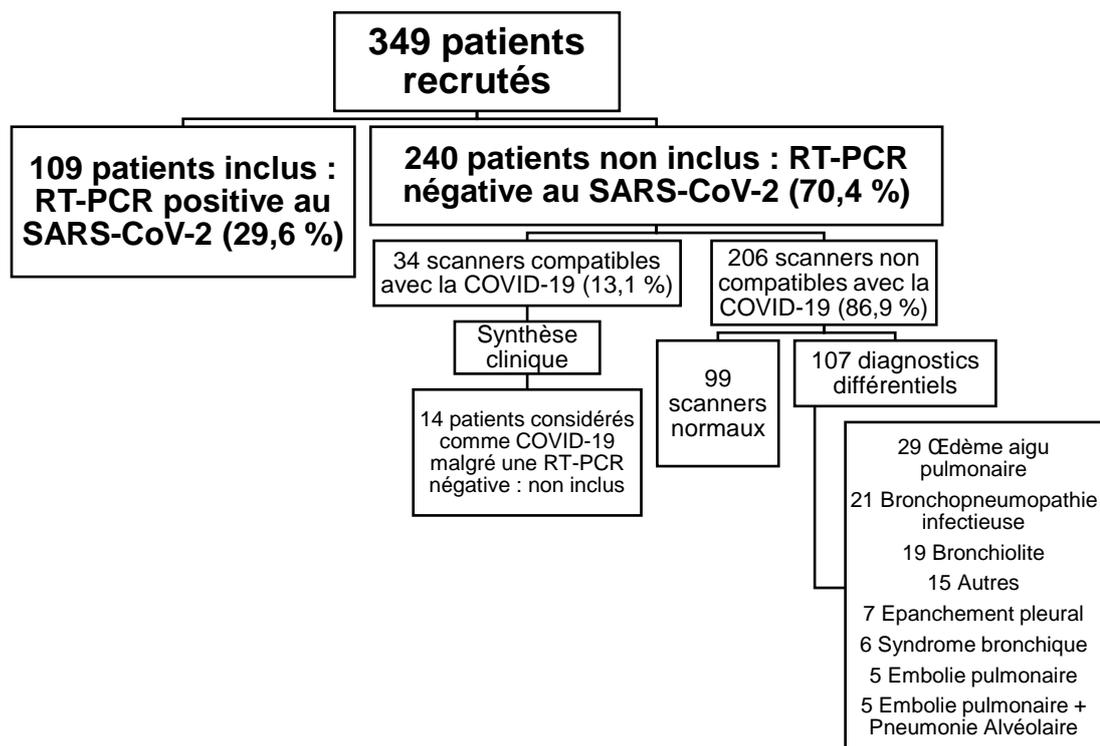


Figure 13. Diagramme de flux des patients recrutés et inclus.

Tableau 12 – Caractéristiques des 349 patients recrutés dans cette étude et temporalité du scanner thoracique et de la PCR – Les valeurs qualitatives sont mesurées en nombre et pourcentages. Les valeurs quantitatives sont mesurées en moyenne avec leur écart-type.

Variables	Valeurs	
	RT- PCR COVID + (109 patients)	RT-PCR COVID – (240 patients)
Age (en année)	64,6 (17,2)	64,5 (18,9)
Homme	61 (55,6 %)	129 (53,9 %)
Comorbidités	81 (74 %)	180 (75,3 %)
Sévérité clinique		
Non	12 (11,1 %)	123 (51,5 %)
Pneumonie modérée	24 (22 %)	64 (26,8 %)
Pneumonie sévère	46 (42,2 %)	49 (20,5 %)
SDRA léger	1 (0,9 %)	0 (0 %)
SDRA modéré	15 (13,7 %)	3 (1,2 %)
SDRA sévère	11 (10,1 %)	0 (0 %)
Hospitalisation en médecine intensive	39 (35,7 %)	12 (5 %)
Intubation oro-trachéale	28 (25,7 %)	6 (2,5 %)
Décès	11 (10,1 %)	7 (2,9 %)
Nombre de PCR inconnues avant le scanner	55 (50,5 %)	158 (68 %)
Durée médiane entre le début des symptômes et le scanner (jours)	6,2 ± 5,1	6,2 ± 4,9
Durée médiane entre le premier symptôme et le scanner chez les patients en réanimation (jours)	5,9 ± 4,3	7,4 ± 8,6
Durée médiane entre le scanner et la PCR quand la PCR était faite après le scanner (jours)	1,49 ± 2,48	1,32 ± 2,1
Durée médiane entre le scanner et la PCR quand la PCR était faite avant le scanner (jours)	2,11 ± 2,38	1,37 ± 2
Durée médiane entre l'arrivée aux admissions et le scanner (jours)	1,1 ± 2,15	1,1 ± 2

Tableau 13 – Signes analysés du scanner thoracique des 109 patients inclus. Tous les signes sont décrits par leur nombre et pourcentage entre parenthèse, excepté pour le nombre de lobes pulmonaires atteints décrit par la médiane et sa déviation standard.

Signes	Valeurs
Opacité en verre dépoli	98 (89,9 %)
Crazy paving	65 (59,6 %)
Condensation alvéolaire non systématisée	39 (35,8 %)
Bronchiectasie	45 (41,3 %)
Dilatation vasculaire	25 (22,9 %)
Signe de la bulle	12 (11 %)
Epaississement interlobulaire	14 (12,8 %)
SDRA	7 (6,4 %)
Aspect de pneumonie organisée	59 (54,1 %)
Aspect œdème pulmonaire	6 (5,5 %)
Adénomégalie	13 (11,9 %)
Epaississement bronchique	13 (11,9 %)
Impactions mucoïdes endobronchiques	7 (6,4 %)
Nodules centrolobulaires	7 (6,4 %)
Pneumothorax	2 (1,8 %)
Embolie pulmonaire	6 (5,5 %)
Emphysème	5 (4,6 %)
Condensation alvéolaire systématisée	6 (5,5 %)
Epanchement pleural	17 (15,6 %)
Epaississement pleural	4 (3,7 %)
Distribution bilatérale	102 (93 %)
Distribution unilatérale	3 (2,7 %)
Localisation sous-pleurale	104 (95,4 %)
Distribution centrale (périhilaire)	48 (44 %)
Localisation inférieure	75 (68,8 %)
Nombre de lobe(s) atteint(s)	4,2 ± 1,4
Volume total atteint	0 % : 5 (4,6 %) < 10 % : 13 (11,9 %) ≥ 10 – 25 % : 24 (22 %) ≥ 25 - < 50 % : 31 (28,4 %) ≥ 50 – 75 % : 16 (14,7 %) ≥ 75 % : 20 (18,4 %)
Absence de signes au scanner	4 (3,7 %)

II.3.2 Signes thoraciques tomodensitométriques et évolution clinique défavorable

La fréquence de chaque signe sur le scanner thoracique et les p-values calculées avec le Chi2 correspondant sont décrites dans le Tableau 14 (comparant le groupe des intubés versus non-intubés) et dans le Tableau 15 (comparant le groupe des décès versus le groupe survivant).

Les bronchiectasies et un volume parenchymateux atteint ≥ 50 % étaient significativement associés avec la mortalité ($p = 0,018$, et $p < 10^{-3}$ respectivement) et l'intubation oro-trachéale ($p < 10^{-3}$).

La présence de dilatations vasculaires ($p < 10^{-3}$), un signe de la bulle ($p = 0,039$), des épaissements septaux interlobulaires ($p = 0,026$) et péribronchovasculaires ($p = 6.10^{-3}$) ainsi que ≥ 4 lobes pulmonaires atteints ($p < 10^{-3}$) étaient associés à une plus grande fréquence d'une intubation oro-trachéale.

Tableau 14 – Association entre les signes scanographiques thoraciques et l'intubation oro-trachéale, parmi les 109 patients positifs à la RT-PCR COVID-19. Tous les signes sont décrits par leur nombre et pourcentage entre parenthèse, excepté pour le nombre de lobes pulmonaires atteints décrit par la médiane et sa déviation standard. Les tirets correspondent à un $p > 0,05$.

Signes	Groupe intubé (N = 28)	Groupe non-intubé (N = 81)	p-value
Opacité en verre dépoli	26 (92,2 %)	72 (88,9 %)	-
Crazy paving	19 (67,9 %)	46 (56,8 %)	-
Condensation alvéolaire non systématisée	13 (46,4 %)	26 (32,1 %)	-
Bronchiectasie	23 (82,1 %)	22 (27,2 %)	$< 10^{-3}$
Dilatation vasculaire	13 (46,4 %)	12 (14,8 %)	$< 10^{-3}$
Signe de la bulle	6 (21,4 %)	6 (7,4 %)	0,039
Epaississements septaux interlobulaires	7 (25 %)	7 (8,6 %)	0,026
Epaississement péri-bronchovasculaire	8 (28,6 %)	6 (7,4 %)	6.10^{-3}
Pneumonie organisée	13 (46,4 %)	46 (56,8 %)	-
SDRA	7 (25 %)	0 (0 %)	$< 10^{-3}$
Localisation sous-pleurale	28 (100 %)	76 (93,8 %)	-
Localisation centrale	17 (60,7 %)	31 (38,3 %)	-
Distribution bilatérale	19 (67,9 %)	33 (40,7 %)	-
Localisation inférieure	20 (71,4 %)	55 (67,9 %)	-
Nombre total de lobe atteint	4,8 (0,57)	2,53 (1,77)	$4,25.10^{-3}$
Volume total atteint ≥ 50 %	22 (78,5 %)	15 (18,5 %)	$< 10^{-3}$

Tableau 15 - Association entre les signes scanographiques thoraciques et les décès parmi les patients positifs à la RT-PCR COVID-19. 11 patients avaient un statut survivant ou décédé inconnu à la fin de l'étude. Tous les signes sont décrits par leur nombre et pourcentage entre parenthèse, excepté pour le nombre de lobes pulmonaires atteints décrit par la médiane et sa déviation standard. Les tirets correspondent à un $p > 0,05$.

Signes	Groupe décès (N = 11)	Groupe survivant (N = 87)	p- value
Opacité en verre dépoli	11 (100 %)	77 (88,5 %)	-
Crazy paving	7 (63,6 %)	52 (59,8 %)	-
Condensation alvéolaire non systématisée	4 (36,4 %)	29 (33,3 %)	-
Bronchiectasie	8 (72,7 %)	31 (35,6 %)	0,018
Dilatation vasculaire	3 (27,3 %)	19 (21,8 %)	-
Signe de la bulle	2 (18,2 %)	8 (9,2 %)	-
Epaississement interlobulaire	1 (9,1 %)	12 (13,8%)	-
Epaississement péri-bronchovasculaire	1 (9,1 %)	9 (10,3 %)	-
Pneumonie organisée	4 (36,4 %)	52 (59,8 %)	-
SDRA	1 (9,1 %)	3 (3,4 %)	-
Localisation sous-pleurale	11 (100 %)	82 (94,3 %)	-
Localisation centrale	6 (54,5 %)	33 (37,9 %)	-
Distribution bilatérale	6 (54,5 %)	36 (41,4 %)	-
Localisation inférieure	6 (54,5 %)	61 (70,1 %)	-
Nombre total de lobe atteint	4,4 (0,36)	2,54 (1,76)	-
Volume total atteint ≥ 50 %	7 (63,6 %)	23 (26,4 %)	$< 10^{-3}$

II.3.3 Valeur diagnostique du scanner thoracique

Avec la RT-PCR comme gold-standard, pour 349 patients recrutés, la sensibilité était de 93,6 % [95 % IC : 89-98,2], la spécificité de 85,8 % [95 % IC : 81,4-90,2], la valeur prédictive positive de 75 % [95 % IC : 67,7-82,3], la valeur prédictive négative de 96,7 % [95 % IC : 94,3-99,1], pour une prévalence calculée de 31,2 %.

II.3.4 Chronologie des signes scanographiques

Les principaux signes TDM chez les 109 patients ayant une RT-PCR positive sont décrits selon le délai entre le début des premiers symptômes et le premier scanner thoracique (Jours 0 à 6, 7 à 14, et > 14) dans la Figure 14. C'est durant la deuxième semaine après le début des symptômes cliniques que fut atteint le pic maximal de l'étendue de l'atteinte radiologique comme le montre la Figure 14 ci-dessous.

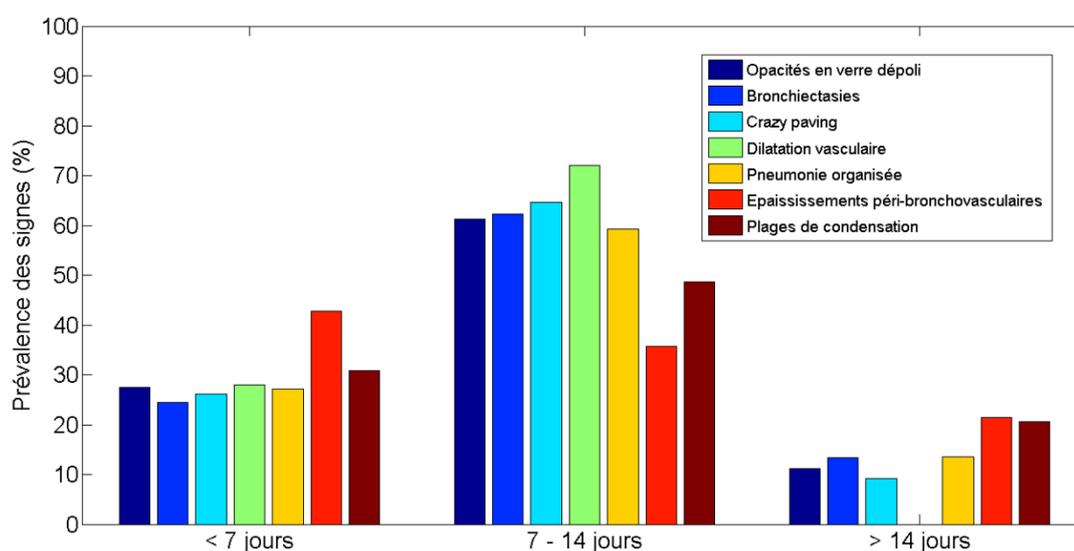


Figure 14. Prévalence des principaux signes TDM chez les patients avec une RT-PCR positive selon délai entre le début des premiers symptômes et le premier scanner thoracique.

III- Discussion

III.1 Signes de sévérité au TDM thoracique

Dans notre étude, nous avons trouvé que les bronchiectasies précoces et un volume parenchymateux atteint $\geq 50\%$ étaient significativement associés au décès des patients atteints de la COVID-19. Par ailleurs, les dilatations vasculaires, les bronchiectasies, un épaississement des septas interlobulaires et un large volume lésionnel (volume parenchymateux atteint $\geq 50\%$ ou ≥ 4 lobes atteints) étaient significativement associés à la mise en place d'une intubation oro-trachéale.

Sans surprise, il existe dans la littérature une association entre l'étendue de l'atteinte parenchymateuse précoce et l'évolution clinique péjorative. Une large cohorte de 72 314 patients a montré qu'une atteinte parenchymateuse $\geq 50\%$ était associée à la sévérité de la maladie (FR > 30 /minutes, SpO₂ $\leq 93\%$, SDRA, intubation, insuffisance organique, choc) (39). Nos résultats sont cohérents avec une étude similaire sur 60 patients qui a montré que plus de quatre lobes atteints était corrélé significativement avec le décès chez des patients avec une atteinte clinique sévère ou critique (63). Feng *et al.* ont également montré dans leur étude de 476 patients qu'il y avait plus fréquemment cinq lobes concernés dans le groupe des patients avec une atteinte sévère et critique versus atteinte modérée (64). Une extension parenchymateuse bilatérale serait significativement associée à la gravité clinique (65). Certains auteurs ont utilisé des scores de gravité TDM en segmentant automatiquement l'étendue de l'atteinte pulmonaire en 6 régions égales

(4 points par région : 1 point : 1-25 % ; 2 points : 26-50 % ; 3 points : 51-75 % ; 4 points : > 75 %) avec un score total allant de 0 (absence d'atteinte) à 24 (atteinte maximale) (66–68). Le but étant d'établir un seuil à partir duquel la sensibilité et la spécificité seraient suffisantes pour discriminer les patients à risque d'évolution sévère/critique versus modérée (analyse par courbe ROC). Ces scores arbitraires (CT score) sont significativement plus élevés (≥ 8) dans le groupe des patients sévères (66,67,69). Ainsi, d'après une étude sur 121 patients, un CT score > 8 est significativement associé à l'admission en réanimation avec un OR à 3,68 [95 % IC : 1,18–11,48], l'intubation avec un OR à 3,36 [95 % IC : 1,35–8,35] et à la mortalité avec un OR à 5,29 [95 % IC : 1,44–19,32] (69). Une étude sur 739 patients, utilisant un modèle prédictif composé de 3 valeurs (CT score, âge ≥ 53 ans, $SpO_2 \leq 91$ %) possédait une spécificité de 89,1 % et une valeur prédictive positive de 81,9 % pour l'admission en réanimation (pour un CT score ≥ 8) ; une spécificité de 95,1 % et une valeur prédictive positive de 91,5 % pour la mortalité (pour un CT score ≥ 15) (70).

Dans notre étude, l'épaississement des septas interlobulaires était significativement plus fréquent dans le groupe des patients intubés ($p = 0,026$). Cela a été corroboré dans une étude portant sur 61 patients, les épaissements interlobulaires étaient en effet plus fréquents en réanimation et si la durée de réanimation était significativement plus longue (11 jours versus 2 jours) (71). De plus, la baisse de la saturation en oxygène ($SpO_2 \leq 93$ %) était significativement associée à une distribution parenchymateuse diffuse, un épaissement des septas interlobulaires et des

épanchements pleuraux (71). Cette dégradation clinique peut en partie s'expliquer par un œdème pulmonaire interstitiel (72), une dissémination lymphatique et un afflux de lympho-monocytes au sein des septas (73).

Il a été aussi décrit qu'une densité globale plus élevée du parenchyme, traduite par des condensations parenchymateuses plus étendues que le verre dépoli, une distorsion architecturale précoce, des épaissements bronchiques, des épanchements péricardiques seraient des marqueurs de sévérité clinique (66,67). Cependant, la présence de condensations alvéolaires n'est pas significativement associée à la sévérité clinique d'après la méta-analyse d'Hashemi *et al.* (65). Ils l'expliquent par le fait les condensations alvéolaires sont moins fréquentes à la phase précoce de la maladie. Dans une méta-analyse de Janvier 2021 portant sur 3 323 patients, les épaissements péri-bronchiques étaient aussi associés à une sévérité clinique de la maladie avec un OR à 11,64 [95 % IC : 1,81–74,66, $p < 0,004$] (65). Nous avons ainsi retrouvé une fréquence significative d'épaissements péri-bronchovasculaires dans le groupe des patients intubés versus non-intubés. Ce signe est communément observé dans le SDRA. La diffusion interstitielle de l'inflammation par dissémination de lymphocytes pourrait expliquer ce signe (73). A noter que la différenciation sémiologique TDM entre des épaissements des parois bronchiques versus un infiltrat de l'interstitium péribronchique entraînant des pseudo-épaissements bronchiques est toutefois parfois difficile.

Les dilatations vasculaires sont significativement plus fréquentes dans le groupe des patients intubés dans notre étude ($p < 10^{-3}$). Ces dilatations pourraient être causées par des lésions endothéliales favorisant une vasodilatation d'origine inflammatoire via le facteur de croissance VEGF et la perte de la vasoconstriction physiologique (25,44). Ces dilatations vasculaires sont fréquentes (70 %), surtout au début de l'infection et se normalisent après l'épisode aigu (74). Des auteurs ont ainsi émis l'hypothèse que la COVID-19 serait plutôt une pneumopathie vasculaire qu'une broncho-pneumonie (75). En effet, il n'y a pas de signes classiques de broncho-pneumonie infectieuse dans la pneumopathie au SARS-CoV-2, démontré par l'absence de comblements endobronchiques, d'impactions mucoïdes, de nodules bronchiolaires, d'adénomégalies ou d'excavations. L'atteinte parenchymateuse pulmonaire pourrait être due à une infiltration cellulaire périvasculaire et une rupture de la barrière endothélio-épithéliale, provoquant la fuite extra-capillaire d'un exsudat inflammatoire dans les alvéoles et l'interstitium. Cela favoriserait une pneumonie organisée réactionnelle (76). Des dilatations vasculaires post-mortem ont été décrites sur des autopsies (77).

Dans notre étude, le signe de la bulle est significativement plus fréquent dans le groupe des patients intubés. Il pourrait correspondre à une sur-expansion bronchioloalvéolaire d'origine fibrotique, barotraumatique ou d'une plage parenchymateuse épargnée au sein d'une opacité condensante (46). Nous avons également observé chez plus de 50 % des patients des patterns de signes radiologiques compatibles avec une pneumonie organisée (PO).

Cela concorde avec une méta-analyse montrant environ 28 % d'aspect de pneumonie organisée (25) et avec l'étude histopathologique de Copin *et al.* (23) qui a décrit des lésions pneumonie aiguë organisée fibrineuse chez un patient autopsié COVID-19 positif.

Dans notre étude, les bronchiectasies étaient significativement plus fréquentes dans le groupe des patients intubés et/ou décédés. L'étude de Devie *et al.* de Février 2021 sur 159 patients a confirmé qu'elles étaient plus fréquentes dans le groupe des patients sévères (ventilation mécanique, intubation) ($p < 0,001$) (78). La fréquence des bronchiectasies chez les patients positifs au SARS-CoV-2 au sein de notre étude i.e. 41 % est cohérente avec la méta-analyse de Zheng *et al.* sur 2150 patients i.e. entre 31 et 52 % en moyenne (38). Cette équipe a également montré que les bronchiectasies étaient significativement plus fréquentes chez les patients atteints de symptômes sévères ($FR \geq 30/\text{min}$, $SpO_2 \leq 93 \%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$, ventilation mécanique, intubation) (38). La physiopathologie de la dilatation des bronches serait la destruction de la matrice fibro-élastique et cartilagineuse entourant la périphérie des bronches et des bronchioles (25,79). Les dilatations des bronches sont favorisées par l'activation du système monocytes-macrophage, un terrain pro-inflammatoire (libération de cytokines), par la durée de la maladie et de la ventilation mécanique (80–82). Dans une étude de 2014 avant la pandémie COVID-19, parmi 41 patients survivants d'un SDRA, 28 (68 %) patients avaient des bronchiectasies (groupe 1) et 13 (32 %) patients n'avaient pas de bronchiectasies (groupe 2). Parmi le groupe 1, les bronchiectasies ont disparu chez 75 % des patients au bout d'un intervalle médian de 135 jours

[IC : 50-184], témoignant de l'aspect réversible de ces bronchiectasies. Le reste des patients (25 %) avaient des bronchiectasies résiduelles (83). La fréquence du SDRA étant élevée dans chez les patients COVID-19 sévères (i.e. 24,7 % dans notre étude), cela pourrait expliquer en partie les bronchiectasies résiduelles. Les bronchiectasies de traction sont aussi connues pour faire partie des signes de fibrose pulmonaire (25). Une étude menée sur 114 patients survivants d'une COVID-19 sévère a montré que 35 % d'entre eux ont présenté à 6 mois des anomalies parenchymateuses de type fibrose-like (bronchiectasies de traction, bandes sous-pleurales parenchymateuses et/ou rayons de miel) (84). Il est déjà connu depuis 2013 qu'un SDRA prolongé de plus de 3 semaines pourrait contribuer à la fibrose pulmonaire (61 % de fibrose résiduelle, $p < 0,0001$) (85). Ainsi, un âge ≥ 50 ans ($p < 0,01$), un SDRA ($p < 0,001$), CT score élevé > 18 ($p < 0,02$) ou une durée d'hospitalisation ≥ 17 jours ($p < 0,01$) seraient associés à des signes de fibrose-like (84).

Han *et al.* insistent sur le fait que la fibrose-like due au SARS-CoV-2 est à différencier des fibroses pulmonaires communes (84). Le parenchyme pulmonaire peut en effet présenter des anomalies à long terme ressemblant à de la fibrose. Il est nécessaire de suivre l'évolution clinique et radiologique du patient pour savoir s'il s'agit effectivement d'une fibrose définitive. La fibrose-like due à la COVID-19 pouvant être transitoire (86). Une étude sur une série autopsique publiée dans Cell en Décembre 2021 (Figure 15) indique que le SARS-CoV-2 favorise la production d'un transcriptome et d'un protéome profibrotique via l'activation du système

III.2 Evolution chronologique du scanner selon le délai par rapport au début des symptômes

Nous avons constaté que le pic de l'atteinte radiologique se trouvait environ entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour après le début des symptômes (Figure 14). L'utilisation du CT score précédemment décrit peut permettre de refléter la sévérité des symptômes à chaque phase de la maladie. Le CT score était significativement moins élevé lors de la 1^{ère} phase (moins de 4 jours après le début des symptômes) par rapport aux phases suivantes (2.8 ± 3.1 vs. 6.5 ± 4.6 , respectivement, $p < 0.01$) (41). Cependant, il n'y avait pas de différence significative de CT score entre les autres phases (après la 1^{ère}). Cela montre un aspect rapidement évolutif puis stable des atteintes parenchymateuses pendant quelques jours jusqu'à la cicatrisation complète ou une évolution vers de la fibrose (41). Des signes précoces de fibrose (distorsions bronchiques et architecturales) sont le plus souvent découverts entre le 8^{ème} et le 14^{ème} jours après le début des symptômes (89).

III.3 Valeur diagnostique du scanner

Notre étude a montré que le scanner thoracique possédait une valeur diagnostique de 93,6 % pour la sensibilité, de 85,8 % pour la spécificité, de 75 % pour la VPP et de 96,7 % pour la VPN. Cette sensibilité est concordante avec l'étude référence d'Al et al, i.e. 97 %, sur 1014 patients publiée avant nous en Février 2020 (33). Une méta-analyse de Décembre 2020, au début de la pandémie, montre chez les patients fortement suspects d'une infection par la COVID-19, une sensibilité de 87 %, une spécificité de 43 %, une VPP de 67 % et une VPN de 84 % de la TDM par rapport à la RT-PCR (90).

La VPP était plus élevée (75 %) dans notre étude possiblement en raison d'une prévalence plus importante de patients graves cliniquement (24,7 % de nos patients RT-PCR positive avaient un SDRA). Une étude multicentrique a rapporté des résultats similaires aux nôtres dans la région du Poitou-Charentes où la prévalence de l'épidémie était faible au moment du 1^{er} pic épidémique en Mars-Avril 2020 avec une sensibilité de 87 %, une spécificité de 85 %, une valeur prédictive positive de 53 % et valeur prédictive négative de 97 % (91).

III.4 Limites de l'étude

Cette étude est limitée par son caractère rétrospectif. En effet, les données clinico-biologiques et scanographiques ont été recueillies à postériori après l'entrée du patient à l'hôpital. L'étude a été monocentrique, et donc avec un effectif limité à 109 patients. Plusieurs centres hospitaliers auraient permis d'avoir une plus grande base de données et une meilleure précision dans les résultats. L'absence d'ajustement aux co-variables cliniques est également une des limites statistiques à cette étude.

Du fait qu'un seul scanner n'ait été inclus par patient, nous n'avons pas pu analyser l'évolution de la sémiologie radiologique de chaque patient. Or, le suivi des signes radiologiques a été décrit comme un facteur prédictif d'évolution clinique péjorative en cas de PASC-fibrose résiduelle (86,92,93). Certains des patients étant encore présents à l'hôpital au moment où nous avons soumis l'article, il nous a donc été impossible de connaître la survie ou non du patient.

La variabilité inter-observateurs n'a donc pas pu être calculée car nous avons décidé d'analyser les scanners ensemble afin de maximiser leur valeur diagnostique plutôt que d'analyser chacun indépendamment les scanners et d'accélérer l'acquisition des données dans le contexte épidémique.

Aucun des patients n'a eu de biopsie pulmonaire ni d'autopsie, ce qui aurait pu permettre de confronter l'évolution sémiologique TDM avec l'atteinte histopathologique du parenchyme pulmonaire.

IV- Conclusion

La présence de bronchiectasies et de dilatations vasculaires serait associée à une évolution clinique sévère de la COVID-19. Un large volume parenchymateux atteint serait aussi associé à la mortalité ce qui concorde avec les données de la littérature. Le scanner thoracique présente une excellente valeur diagnostique dans l'infection par la COVID-19. Il a démontré son utilité durant la pandémie à SARS-CoV-2 que ce soit pour le diagnostic initial ou l'évaluation des complications. L'évolution possible vers une PASC-fibrose pulmonaire nécessite un suivi radiologique et pneumologique à long terme des patients les plus à risque.

V- Références

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 20;382(8):727–33.
2. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):457–60.
3. Ioannidis JPA. Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. *Bull World Health Organ*. :37.
4. Le SRAS-CoV, un coronavirus à l'origine d'une épidémie mondiale d'une ampleur considérable [Internet]. [cited 2020 Nov 23]. Available from: /maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/le-sras-cov-un-coronavirus-a-l-origine-d-une-epidemie-mondiale-d-une-ampleur-considerable
5. MERS-CoV [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cited 2020 Nov 23]. Available from: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mers-cov>
6. COVID-19 Data Explorer [Internet]. Our World in Data. [cited 2021 Nov 27]. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus-data-explorer>
7. Lu H, Stratton CW, Tang Y-W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020;92(4):401–2.
8. Goldsmith CS, Tatti KM, Ksiazek TG, Rollin PE, Comer JA, Lee WW, et al. Ultrastructural Characterization of SARS Coronavirus - Volume 10, Number 2—February 2004 - *Emerging Infectious Diseases journal* - CDC. [cited 2020 Nov 22]; Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/2/03-0913_article
9. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
10. Stadler K, Masignani V, Eickmann M, Becker S, Abrignani S, Klenk H-D, et al. SARS — beginning to understand a new virus. *Nat Rev Microbiol*. 2003 Dec;1(3):209–18.
11. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*. 2005 Oct 28;310(5748):676–9.
12. Sallard E, Halloy J, Casane D, Helden J van, Decroly É. Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus. *médecine/sciences*. 2020 Aug 1;36(8–9):783–96.
13. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [cited 2021 Nov 14]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/emergency-health-kits/trauma-emergency-surgery-kit-who-tesk-2019/tracking-SARS-CoV-2-variants>
14. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May 1;8(5):475–81.

15. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Pere H, et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. medRxiv. 2020 Apr 23;2020.04.19.20068015.
16. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Mar 10 [cited 2020 Nov 22]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7081172/>
17. Du SQ, Yuan W. Mathematical modeling of interaction between innate and adaptive immune responses in COVID-19 and implications for viral pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92(9):1615–28.
18. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne*. 2020 Jun;41(6):375–89.
19. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020 Jul 21;1–28.
20. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biologic perspective. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 Apr 9 [cited 2020 Nov 25]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144260/>
21. M Y, W D, R G, Kl B, Rm K, Pj S, et al. Alternative Progenitor Lineages Regenerate the Adult Lung Depleted of Alveolar Epithelial Type 2 Cells [Internet]. Vol. 56, *American journal of respiratory cell and molecular biology*. *Am J Respir Cell Mol Biol*; 2017 [cited 2020 Dec 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27967234/>
22. Z X, L S, Y W, J Z, L H, C Z, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [Internet]. Vol. 8, *The Lancet. Respiratory medicine*. *Lancet Respir Med*; 2020 [cited 2020 Dec 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32085846/>
23. Copin M-C, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D, Lille COVID-19 ICU and Anatomopathology Group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. 2020 Apr 23;
24. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Oct;20(10):1135–40.
25. Caramaschi S, Kapp ME, Miller SE, Eisenberg R, Johnson J, Epperly G, et al. Histopathological findings and clinicopathologic correlation in COVID-19: a systematic review. *Mod Pathol*. 2021 Sep;34(9):1614–33.
26. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782–93.

27. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Apr 15;10.1002/jmv.25884.
28. Jc H, Kn C, Wh H, Wk L, L Z, Gl T, et al. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia [Internet]. Vol. 163, *American journal of respiratory and critical care medicine. Am J Respir Crit Care Med*; 2001 [cited 2020 Dec 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11282777/>
29. Schmidt M, Hajage D, Demoule A, Pham T, Combes A, Dres M, et al. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021 Jan 1;47(1):60–73.
30. The ARDS Definition Task Force*. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA.* 2012 Jun 20;307(23):2526–33.
31. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications - Office for National Statistics [Internet]. [cited 2021 Dec 18]. Available from: <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications>
32. Huang W, Wu Q, Chen Z, Xiong Z, Wang K, Tian J, et al. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19. *J Infect.* 2021 Feb;82(2):e5–7.
33. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020 Feb 26;200642.
34. Kwee RM, Adams HJA, Kwee TC. Diagnostic Performance of CO-RADS and the RSNA Classification System in Evaluating COVID-19 at Chest CT: A Meta-Analysis. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2021 Feb 1;3(1):e200510.
35. COVID-19: EN DIRECT [Internet]. SFR e-Bulletin. [cited 2021 Nov 20]. Available from: <https://ebulletin.radiologie.fr/covid19>
36. Bai HX, Wang R, Xiong Z, Hsieh B, Chang K, Halsey K, et al. Artificial Intelligence Augmentation of Radiologist Performance in Distinguishing COVID-19 from Pneumonia of Other Origin at Chest CT. *Radiology.* 2020 Sep;296(3):E156–65.
37. Zarifian A, Ghasemi Nour M, Akhavan Rezayat A, Rahimzadeh Oskooei R, Abbasi B, Sadeghi R. Chest CT findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A comprehensive meta-analysis of 9907 confirmed patients. *Clin Imaging.* 2021 Feb;70:101–10.
38. Zheng Y, Wang L, Ben S. Meta-analysis of chest CT features of patients with COVID-19 pneumonia. *J Med Virol.* 2021;93(1):241–9.
39. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Apr 7;323(13):1239–42.

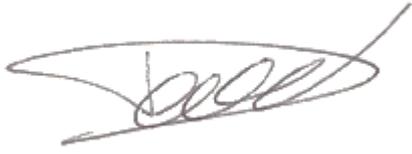
40. Jain A, Patankar S, Kale S, Bairy A. Imaging of coronavirus disease (COVID-19): a pictorial review. *Pol J Radiol.* 2021;86(1):4–18.
41. Ding X, Xu J, Zhou J, Long Q. Chest CT findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms. *Eur J Radiol.* 2020 Jun;127:109009.
42. Liao J, Chen Y, Huang C-Q, He G, Du J-C, Chen Q-L. Clinical differences in chest CT characteristics between the progression and remission stages of patients with COVID-19 pneumonia. *Int J Clin Pract.* 2021;75(4):e13760.
43. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel M-P, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* 2020 Dec 15;203557.
44. Lang M, Som A, Mendoza DP, Flores EJ, Reid N, Carey D, et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis.* 2020 Dec;20(12):1365–6.
45. Rovas A, Osiaevi I, Buscher K, Sackarnd J, Tepasse P-R, Fobker M, et al. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis.* 2021 Feb;24(1):145–57.
46. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020 Mar 19;
47. Zare Mehrjardi M, Kahkouee S, Pourabdollah M. Radio-pathological correlation of organizing pneumonia (OP): a pictorial review. *Br J Radiol [Internet].* [cited 2020 Apr 20];90(1071). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5601538/>
48. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology.* 2020 Feb 13;200370.
49. Lei P, Fan B, Mao J, Wei J, Wang P. The progression of computed tomographic (CT) images in patients with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: Running title: The CT progression of COVID-19 pneumonia. *J Infect.* 2020 Jun 1;80(6):e30–1.
50. Solomon JJ, Heyman B, Ko JP, Condos R, Lynch DA. CT of Post-Acute Lung Complications of COVID-19. *Radiology.* 2021 Nov 1;301(2):E383–95.
51. Hazariwala V, Hadid H, Kirsch D, Big C. Spontaneous pneumomediastinum, pneumopericardium, pneumothorax and subcutaneous emphysema in patients with COVID-19 pneumonia, a case report. *J Cardiothorac Surg.* 2020 Oct 7;15(1):301.
52. Luetkens JA, Isaak A, Öztürk C, Mesropyan N, Monin M, Schlabe S, et al. Cardiac MRI in Suspected Acute COVID-19 Myocarditis. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2021 Apr 1;3(2):e200628.
53. Funt SA, Cohen SL, Wang JJ, Sanelli PC, Barish MA. Abdominal pelvic CT findings compared between COVID-19 positive and COVID-19 negative patients in the emergency department setting. *Abdom Radiol N Y.* 2021 Apr;46(4):1498–505.

54. Baeza C, González A, Torres P, Pizzamiglio M, Arribas A, Aparicio C. Acute aortic thrombosis in COVID-19. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2020 Sep 1;6(3):483–6.
55. Goldberg-Stein S, Fink A, Paroder V, Kobi M, Yee J, Chernyak V. Abdominopelvic CT findings in patients with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Abdom Radiol N Y*. 2020 Aug 6;1–11.
56. Kumaran NK, Karmakar BK, Taylor OM. Coronavirus disease-19 (COVID-19) associated with acute necrotising pancreatitis (ANP). *BMJ Case Rep CP*. 2020 Sep 1;13(9):e237903.
57. Kremer S, Lersy F, Anheim M, Merdji H, Schenck M, Oesterlé H, et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: A retrospective multicenter study. *Neurology*. 2020 Sep 29;95(13):e1868–82.
58. Procoagulant activity during viral infections [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 18]. Available from: <https://www.fbscience.com/Landmark/articles/10.2741/4633>
59. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected [Internet]. [cited 2020 May 3]. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
60. Cheng Z, Lu Y, Cao Q, Qin L, Pan Z, Yan F, et al. Clinical Features and Chest CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Single-Center Study in Shanghai, China. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Mar 14;1–6.
61. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology*. 2008 Mar 1;246(3):697–722.
62. Compte-rendu TDM THORACIQUE IV- [Internet]. *SFR e-Bulletin*. 2020 [cited 2020 Jul 7]. Available from: <https://ebulletin.radiologie.fr/actualit%C3%A9s-covid-19/compte-rendu-tdm-thoracique-iv>
63. Zhang N, Xu X, Zhou L-Y, Chen G, Li Y, Yin H, et al. Clinical characteristics and chest CT imaging features of critically ill COVID-19 patients. *Eur Radiol* [Internet]. 2020 May 30 [cited 2020 Jun 6]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06955-x>
64. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 01;201(11):1380–8.
65. Hashemi-madani N, Emami Z, Janani L, Khamseh ME. Typical chest CT features can determine the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of the observational studies. *Clin Imaging*. 2021 Jun;74:67–75.
66. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol*. 2020;55(6):327–31.
67. Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur Radiol*. 2020 Mar 25;

68. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020 Feb 20;200463.
69. Khosravi B, Aghaghazvini L, Sorouri M, Naybandi Atashi S, Abdollahi M, Mojtabavi H, et al. Predictive value of initial CT scan for various adverse outcomes in patients with COVID-19 pneumonia. *Heart Lung J Crit Care*. 2021 Feb;50(1):13–20.
70. Salahshour F, Mehrabinejad M-M, Nassiri Toosi M, Gity M, Ghanaati H, Shakiba M, et al. Clinical and chest CT features as a predictive tool for COVID-19 clinical progress: introducing a novel semi-quantitative scoring system. *Eur Radiol*. 2021 Jul;31(7):5178–88.
71. Barbosa CS, Chaves GWOG, de Oliveira CV, Bachion GH, Chi CK, Cerri GG, et al. COVID-19 pneumonia in the emergency department: correlation of initial chest CT findings with short-term outcome. *Emerg Radiol*. 2020 Oct 15;1–9.
72. Oikonomou A, Prassopoulos P. Mimics in chest disease: interstitial opacities. *Insights Imaging*. 2013 Feb 1;4(1):9–27.
73. Wong KT, Antonio GE, Hui DSC, Lee N, Yuen EHY, Wu A, et al. Thin-section CT of severe acute respiratory syndrome: evaluation of 73 patients exposed to or with the disease. *Radiology*. 2003 Aug;228(2):395–400.
74. Lv H, Chen T, Pan Y, Wang H, Chen L, Lu Y. Pulmonary vascular enlargement on thoracic CT for diagnosis and differential diagnosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2020 Jul;8(14):878–878.
75. McGonagle D, Bridgewood C, Ramanan AV, Meaney JFM, Watad A. COVID-19 vasculitis and novel vasculitis mimics. *Lancet Rheumatol*. 2021 Mar 1;3(3):e224–33.
76. Baque-Juston M, Guesmi M, Foglino P, Mondot L, Burel-Vandenbos F, Chassang M, et al. Pneumonie à Sars-CoV-2 : broncho-pneumonie ou vasculopathie ? Focus sur le signe scanographique du « vaisseau élargi » et corrélations radio-histologiques. *J Imag Diagn Interv*. 2022 Feb 1;5(1):18–27.
77. Cardot-Leccia N, Hubiche T, Dellamonica J, Burel-Vandenbos F, Passeron T. Pericyte alteration sheds light on micro-vasculopathy in COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. 2020 Sep 1;46(9):1777–8.
78. Devie A, Kanagaratnam L, Perotin J-M, Jolly D, Ravey J-N, Djelouah M, et al. COVID-19: A qualitative chest CT model to identify severe form of the disease. *Diagn Interv Imaging*. 2021 Feb 1;102(2):77–84.
79. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020 Sep 3;383(10):958–68.
80. Pelosi P, Rocco PR. Effects of mechanical ventilation on the extracellular matrix. *Intensive Care Med*. 2008 Apr;34(4):631–9.
81. Tremblay LN, Miatto D, Hamid Q, Govindarajan A, Slutsky AS. Injurious ventilation induces widespread pulmonary epithelial expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 messenger RNA. *Crit Care Med*. 2002 Aug;30(8):1693–700.

82. Burnham EL, Janssen WJ, Riches DWH, Moss M, Downey GP. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J*. 2014 Jan;43(1):276–85.
83. Hu Q, Liu Y, Chen C, Sun Z, Wang Y, Xiang M, et al. Reversible Bronchiectasis in COVID-19 Survivors With Acute Respiratory Distress Syndrome: Pseudobronchiectasis. *Front Med*. 2021 Nov 30;8:739857.
84. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-Month Follow-up Chest CT findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. 2021 Jan 26;203153.
85. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez J-M, Aramburu J-A, Vargas-Errázuriz P, et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med*. 2013 Jul;1(5):395–401.
86. Mylvaganam RJ, Bailey JI, Sznajder JI, Sala MA. Recovering from a pandemic: pulmonary fibrosis after SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir Rev*. 2021 Dec 31;30(162):210194.
87. Wendisch D, Dietrich O, Mari T, von Stillfried S, Ibarra IL, Mittermaier M, et al. SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis. *Cell*. 2021 Dec 22;184(26):6243-6261.e27.
88. Ochs M, Timm S, Elezkurtaj S, Horst D, Meinhardt J, Heppner FL, et al. Collapse induration of alveoli is an ultrastructural finding in a COVID-19 patient. *Eur Respir J*. 2021 May 6;57(5):2004165.
89. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Mar 5;1–8.
90. Khatami F, Saatchi M, Zadeh SST, Aghamir ZS, Shabestari AN, Reis LO, et al. A meta-analysis of accuracy and sensitivity of chest CT and RT-PCR in COVID-19 diagnosis. *Sci Rep*. 2020 Dec 28;10:22402.
91. Thomas C, Naudin M, Tasu J-P, Leclerc C, Depaire L, Suberville M, et al. Efficacy of chest CT scan for COVID-19 diagnosis in a low prevalence and incidence region. *Eur Radiol*. 2021 Apr 19;1–6.
92. George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020 Aug;thoraxjnl-2020-215314.
93. Huang W, Wu Q, Chen Z, Xiong Z, Wang K, Tian J, et al. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19. *J Infect*. 2021 Feb;82(2):e5–7.

Vu le directeur de thèse, le 14/01/2022

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the bottom.

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine de Tours

DOCTORAT en MÉDECINE

Diplôme d'Etat

D.E.S. de Radiologie et Imagerie Médicale

Présentée et Soutenue le **15 avril 2022**

Dépôt de sujet de thèse, proposition de jury,

NOM : AUGER

Prénoms : Romain, Benoît, Adrien

Date de naissance : 05/12/1994

Lieu de naissance : Mayenne (53)

Nationalité : Française

Domicile : 22 Rue des Granges, 37260 Monts

Téléphone : 06 45 98 66 64

Directeur de Thèse : Docteur Gaëlle DEROT, Radiologie et Imagerie Médicale, PH, CHRU Tours

Titre de la Thèse : Signes tomodensitométriques thoraciques associés à une évolution clinique péjorative chez les patients atteints de la COVID-19. Etude rétrospective monocentrique dans le service de radiologie et imagerie médicale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours.

JURY

Président du jury : Professeur Frédéric PATAT, Biophysique et Médecine Nucléaire, Faculté de Médecine – Tours

Membres du jury :

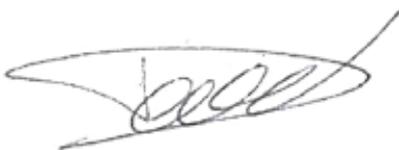
Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Juliette BURASCHI, Radiologie et Imagerie Médicale, PH, CHRU – Tours

Docteur Gaëlle DEROT, Radiologie et Imagerie Médicale, PH, CHRU – Tours

Avis du Directeur de Thèse

À Tours, le 14/01/2022



Avis du Directeur de l'U.F.R. de Médecine Tours

À Tours, le 22.2.21



AUGER Romain

73 pages – 15 tableaux – 15 figures

RESUME

Titre : Signes tomodensitométriques thoraciques associés à une évolution clinique péjorative chez les patients atteints de la COVID-19. Etude rétrospective monocentrique dans le service de radiologie et imagerie médicale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours.

Objectif : L'objectif principal était d'évaluer si l'existence de certains signes tomodensitométriques thoraciques était corrélée à une évolution clinique péjorative chez les patients COVID-19 positifs. L'objectif secondaire était d'évaluer la valeur diagnostique du scanner thoracique versus la reverse-transcription polymérase chain reaction (RT-PCR) par écouvillonnage naso-pharyngé.

Matériel et méthode : Des données clinico-radiologiques ont été analysées après un recrutement de 349 patients qui ont bénéficié d'un scanner thoracique pour une suspicion de pneumonie sévère due à la COVID-19 ou une aggravation clinique. Au total, 109 patients positifs à une RT-PCR ont été inclus pour l'objectif principal. Le critère de jugement principal pour une évolution péjorative était l'intubation oro-trachéale et/ou le décès. Toutes les images ont été rétrospectivement analysées pour l'étude de la sémiologie radiologique de chacun des scanners.

Résultats : Parmi les 109 patients positifs à la COVID-19, 73 (67 %) avaient des signes cliniques graves, 28 (25,7 %) ont nécessité une intubation, et 11 (10,1 %) sont décédés. Les signes radiologiques suivants étaient significativement associés à la mortalité et l'intubation : des bronchiectasies et un volume parenchymateux atteint ≥ 50 % ($p < 10^{-3}$). Les signes uniquement associés à l'intubation étaient : des dilatations vasculaires, un signe de la bulle, des épaissements péri-bronchovasculaires, des épaissements des septas interlobulaires et un nombre de lobes atteints ≥ 4 ($p < 10^{-3}$). Concernant la valeur diagnostique du scanner par rapport à la RT-PCR, la sensibilité était de 93,6 % [95 % IC : 89-98,2], la spécificité de 85,8 % [95 % IC : 81,4-90,2], la valeur prédictive positive de 75 % [95 % IC : 67,7-82,3], la valeur prédictive négative de 96,7 % [95 % IC : 94,3-99,1], pour une prévalence calculée de 31,2 %.

Conclusion : Sur un scanner thoracique d'un patient positif au SARS-CoV-2, la présence de bronchiectasies et une atteinte parenchymateuse étendue semble associée au risque d'intubation oro-trachéale et à la mortalité.

Mots-clefs : COVID-19, scanner thoracique, intubation, réanimation, bronchiectasie.

Jury :

Président du Jury :	Monsieur le Professeur Frédéric PATAT
Directrice de thèse :	<u>Madame le Docteur Gaëlle DEROT</u>
Membres du jury :	Monsieur le Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM
	Madame le Docteur Juliette BURASCHI
	Madame le Docteur Gaëlle DEROT

Date de soutenance : 15 avril 2022