



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

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



Perspectives post-COVID-19 : le point de vue des pneumologues

Damien Basille, Vincent Jounieaux, Claire Andrejak

CHU Amiens-Picardie, université Picardie Jules Verne, service de pneumologie,
UR 4294 AGIR, Amiens, France

Correspondance :

Claire Andrejak, CHU Amiens-Picardie, université Picardie Jules Verne, service de pneumologie, UR 4294 AGIR, Amiens, France.
andrejak.claire@chu-amiens.fr

Mots clés

DLCO
Fibrose
Déconditionnement
Hyperventilation
Dyspnée

Keywords

DLCO
Fibrosis
Deconditioning
Hyperventilation
Dyspnoea

■ Résumé

Plus de 5 millions de personnes en France ont présenté une infection par le SARS-CoV-2. Lors des précédentes épidémies de coronavirus (SARS-CoV, Mers-CoV), les patients ont développé des séquelles pulmonaires avec une dyspnée, une diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone et/ou des lésions de fibrose. Le but de cette revue était d'évaluer les séquelles respiratoires et de faire une synthèse des principaux symptômes respiratoires après une infection au COVID-19 et de leurs étiologies. Les quatre principales causes de dyspnée sont les séquelles respiratoires, le déconditionnement, l'hyperventilation et les causes classiques de dyspnée. Les principales séquelles respiratoires étaient l'altération de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone et le schéma de fibrose. La prévalence de ces séquelles respiratoires est actuellement inconnue.

■ Summary

Post-COVID-19 perspectives: Pulmonologists' point of view

More than 5 millions of people in France have presented a SARS-CoV-2 infection. In the previous coronavirus epidemics (SARS-CoV, Mers-CoV), patients have developed pulmonary sequelae with dyspnoea, DLCO decrease and/or fibrosis lesions. The purpose of this review was to evaluate the respiratory sequelae and to do a summary of the main respiratory symptoms after a COVID-19 infection and their aetiologies. The four main causes of dyspnoea are respiratory sequelae, deconditioning, hyperventilation and classical causes of dyspnoea. The main respiratory sequelae were DLCO alteration and fibrosis pattern. Actually, the prevalence of these respiratory sequelae is unknown.



Introduction

L'infection à SARS-CoV-2 est une épidémie sans précédent récent d'une maladie respiratoire infectieuse contagieuse. Plusieurs millions de personnes ont ainsi présenté une infection à SARS-CoV-2. Parmi eux, un certain nombre a présenté après cette infection une persistance de symptômes respiratoires. Il est donc fondamental de connaître les causes de ces symptômes et le type de séquelles respiratoires.

Lors de l'épidémie de SARS-CoV de 2003, de nombreux patients ont développé une fibrose pulmonaire résiduelle un an après le début de la maladie, avec une capacité vitale forcée diminuée chez $\frac{1}{4}$ des patients selon les études et une capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) réduite en dessous de la valeur prédite chez 18 % à 52 % des patients [1-4]. Des données proches ont été retrouvées chez les patients survivant à l'infection à MERS-CoV. On peut également noter que certains de ces patients, alors que l'imagerie s'était normalisée, développaient une dyspnée d'effort importante associée ou non à une altération de la DLCO [5-7]. Il a par ailleurs été montré dans des séries autopsiques que les patients décédés de COVID-19 présentaient fréquemment des atteintes vasculaires (endothélite, thrombose et angiogenèse réalisant une véritable microangiopathie) [8]. Les deux compartiments possibles d'évolutivité ou de séquelles respiratoires du COVID-19 sont donc le compartiment parenchymateux (atteinte fibrosante) et le compartiment vasculaire. Afin d'évaluer au mieux ces patients et d'optimiser la prise en charge, la Société de pneumologie de langue française (SPLF), en association avec le Collège de pneumologie des hôpitaux généraux (CPHG) et le Syndicat de l'appareil respiratoire (SAR), a réalisé un premier guide pratique pour le suivi de ces patients, prenant en compte à la fois les patients hospitalisés, et les patients pris en charge en ambulatoire qui restent symptomatiques, et un deuxième guide sur la prise en charge de ces patients [9,10]. La question sous-jacente est donc la présence ou non de séquelles respiratoires après l'infection à SARS-CoV-2 et les éventuelles conséquences sur la prise en charge des patients.

Symptômes possibles après une infection à SARS-CoV-2

L'évolution des symptômes est extrêmement variable. Ainsi, dans une majorité de cas, les patients ont une restitution *ad integrum*. Certains décrivent une persistance temporaire plus ou moins marquée de symptômes, une résurgence temporaire de symptômes, l'apparition de symptômes temporaires non présents à la phase aiguë et la persistance prolongée de symptômes. Dans les médias grand public, l'ensemble de ces symptômes est nommé « COVID long ». Enfin, certains patients peuvent présenter des séquelles respiratoires (ce qui nécessite un certain recul). En ce qui concerne le « COVID long », ce terme apparaît comme inapproprié. En effet, il s'agit de la présence de

symptômes persistants après une infection COVID-19. Le seul lien certain entre ces symptômes et la COVID-19 est chronologique.

Les symptômes persistants après une infection COVID-19 sont variés [11-14]. Sur le plan respiratoire, la dyspnée, en particulier d'effort, apparaît au premier plan. La prévalence de ces symptômes est difficilement évaluable, elle dépend de plusieurs paramètres de mesure : du type de patients inclus dans les études (notamment hospitalisés ou non, et en réanimation ou non pour les hospitalisés), des modalités de recrutement (rapports systématiques de patients ou inclusion de patients se présentant pour des symptômes persistants), des outils de mesure et du moment de la mesure (15 jours, 1 mois, 3 mois, 6 mois...). La fréquence de survenue selon les études varie donc de moins de 10 % à plus de 75 % des cas [15].

Le seul lien aujourd'hui prouvé reste l'infection COVID-19 ou la croyance du patient d'avoir fait une infection COVID-19. Ainsi, une étude publiée dans le JAMA s'intéressait aux symptômes rapportés par les patients, à la croyance de ces derniers à avoir fait une infection COVID-19 et aux résultats sérologiques. Il est intéressant de constater que la fréquence des symptômes n'était pas différente entre les patients avec une sérologie COVID-19 positive et négative, tant qu'ils avaient la même croyance d'avoir ou non eu une infection COVID-19. Ainsi, parmi les patients séropositifs persuadés d'avoir fait une infection COVID-19, 5,8 % étaient dyspnéiques, contre 6,2 % parmi les séronégatifs avec la même croyance, et 1,4 % *versus* 0,8 % chez les séropositifs et séronégatifs, persuadés du contraire [16]. Même si aucun lien causal n'a été démontré à ce jour, de nombreuses études travaillent sur la « physiopathologie » de cet éventuel COVID long. Les principales hypothèses sont une persistance virale, une dysautonomie due à la microangiopathie et à l'atteinte endothéliale initiale, une réponse dysimmunitaire ou inflammatoire inadaptée, des facteurs génétiques et des facteurs auto-immuns associés.

Quelles causes à la dyspnée post-COVID-19 ?

La démarche diagnostique proposée dans la prise en charge de ces patients explique très bien les étiologies possibles de la dyspnée post-COVID-19. Il est d'abord nécessaire devant ce type de patients de rechercher les causes habituelles de dyspnée : asthme/hyperréactivité bronchique, BPCO, Obésité (et trouble ventilatoire restrictif), pneumopathie interstitielle, embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque, anémie... Ces pathologies, préexistantes à l'infection COVID-19, peuvent ne pas avoir été diagnostiquées auparavant et/ou aggravées par l'infection virale. La deuxième cause de dyspnée post-COVID-19 peut être l'existence de réelles séquelles respiratoires, recherchées via un scanner thoracique, une spirométrie, une mesure de la DLCO et un test de marche de 6 minutes. Enfin, si l'ensemble du bilan est négatif, il est important d'aller plus loin jusqu'à la réalisation

d'une VO₂ max lors d'une épreuve d'effort, permettant un diagnostic de déconditionnement et/ou de syndrome d'hyperventilation.

Déconditionnement et syndrome d'hyperventilation

Plusieurs études ont démontré la fréquence du déconditionnement musculaire [17,18]. Pour expliquer la survenue du déconditionnement, différentes hypothèses ont été émises. Certains auteurs évoquent un rôle direct du virus sur le muscle, modifiant son extraction et son utilisation de l'oxygène, d'autres le rôle de l'inflammation [19,20]. Il est certain qu'une hospitalisation prolongée, notamment s'il y a eu un séjour en réanimation, peut expliquer en partie ce déconditionnement. Néanmoins, ce déconditionnement peut survenir chez n'importe quel patient ayant fait une infection à COVID-19, hospitalisé ou non. En effet, la principale cause de déconditionnement reste la sédentarisation, qu'on retrouve bien sûr chez le patient hospitalisé, alité, mais aussi chez le patient pris en charge en ambulatoire, et qui reste alité du fait de la fatigue et même chez le patient sans infection COVID-19, qui reste confiné chez lui sans sortir ni bouger... Il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un cercle vicieux, puisque plus on est dyspnéique, moins on bouge, et moins on bouge, plus on aggrave le déconditionnement musculaire et donc plus on est dyspnéique ! Ce déconditionnement n'est pas du tout corrélé à l'existence ou non d'anomalies scannographiques ou spirométriques.

Le syndrome d'hyperventilation est également une cause de dyspnée. Il peut être ou non associé au déconditionnement ou à une autre cause de dyspnée. Ce syndrome d'hyperventilation a été retrouvé dans de nombreuses études [18,21,22]. Il correspond à une ventilation inappropriée par rapport aux besoins métaboliques et/ou au stress de l'organisme. La principale hypothèse est l'existence d'anomalies du contrôle ventilatoire central secondaire à l'infection, par stimulation des systèmes activateurs et/ou suppression des systèmes inhibiteurs [23,24]. Même si la physiopathologie, notamment dans l'infection COVID-19, est méconnue, les conséquences sont elles bien connues. Cette hyperventilation induit une hypocapnie et une alcalose respiratoire, qui entraînent une diminution de la dépolarisation, une hyperexcitabilité neurologique, et donc une activation du système nerveux autonome responsable de symptômes neurovégétatifs associés. Cela peut tout à fait expliquer les multiples symptômes décrits par les patients : dyspnée, tachycardie, douleur thoracique, fatigue, malaise, et syncope. Ce syndrome d'hyperventilation peut survenir au repos chez certains patients, et pour la majorité à l'exercice. Il faut garder à l'esprit qu'il s'agit d'un diagnostic d'élimination, c'est-à-dire, être certain que l'hyperventilation n'a pas une réponse physiologique secondaire à une hypoxémie ou à une acidose métabolique.

Séquelles respiratoires

Les données disponibles sont essentiellement des données spirométriques, scannographiques et d'altération de la DLCO. Ces données ont été recueillies à des temps variables après l'infection de 1 mois à 1 an, avec donc des résultats variables. En ce qui concerne l'altération de la DLCO, elle est retrouvée avec des prévalences variables, allant de 16 % à 53 % selon les études [25-29]. Dans une méta-analyse, la prévalence était de 66 % chez les patients ayant fait une infection à COVID-19 sévère et de 36 % chez ceux ayant fait une forme non sévère [30]. Néanmoins, le devenir à long terme de ces anomalies n'est pas connu, le recul étant encore insuffisant aujourd'hui. Certains auteurs ont cherché à évaluer les facteurs prédictifs d'une altération de la DLCO. Il est toujours difficile de conclure, les mesures ayant été faites à des moments très différents. La sévérité initiale, évaluée souvent par le mode ventilatoire et/ou les besoins en oxygène, la nécessité d'un séjour en réanimation ou l'existence de défaillances d'organes hors poumon, semble être le facteur de risque principal [31-33]. Sur le plan biologique, un haut niveau de D-Dimères à l'admission à l'hôpital (reflet d'une hyper-inflammation) semblait être un facteur prédictif de persistance de DLCO altérée à 3 mois [34]. Sur le plan spirométrique, les anomalies semblent moins fréquentes, avec une moyenne de 15 % et des prévalences qui vont de 7 % à 28 % [25-30,35]. Sur le plan radiologique, les différentes études mettent en évidence une évolution des lésions dans le temps, avec une amélioration chez la plupart des patients. Néanmoins, des lésions résiduelles à type de verre dépoli et/ou de lésions fibrotiques de type bandes fibreuses et bronchectasies peuvent être retrouvées [36-39]. Il n'y a pas toujours de corrélations entre la persistance de lésions radiologiques et la DLCO ou la spirométrie. Néanmoins, certains patients, principalement ceux avec des lésions fibrotiques résiduelles au scanner, ont également un syndrome restrictif et une altération de la DLCO.

Quelques rares études se sont focalisées sur les facteurs prédictifs de lésions fibrosantes post COVID-19. Parmi eux, l'âge est souvent retrouvé, probablement parce que le poumon âgé est plus sensible au développement d'une réponse fibrotique, quelle qu'en soit la cause [27,28,38,40]. La présence d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) à la phase aiguë, comme la sévérité initiale de la maladie, jugée en général sur la nécessité d'une ventilation mécanique invasive, est généralement retrouvée [28,32,38,41]. La longueur des télomères des patients, dans l'étude de McGroder, semble être un facteur prédictif de risque de fibrose, avec notamment des télomères significativement plus courts chez les patients ayant développé des séquelles [41]. Cette donnée est en faveur d'une susceptibilité génétique au développement de lésions fibrotiques post agression pulmonaire. Enfin, des paramètres biologiques ont été également associés à un surrisque : LDH sériques élevées à l'admission, lymphopénie T, et élévation prolongée d'IL6. Ces

paramètres sont le reflet de la sévérité de l'infection et indiquent une réponse immunitaire inadaptée [42]. Les LDH étaient déjà considérées pour d'autres pathologies comme un indicateur de destruction du parenchyme pulmonaire [43].

Conclusion

De nombreuses inconnues persistent mais néanmoins, les symptômes persistants post-COVID-19 sont fréquents. Il faut garder en tête que les liens entre ces symptômes et l'infection à SARS-CoV-2 sont chronologiques. Il n'y a pas forcément de liens de causalité. Parmi les étiologies de ces symptômes, peuvent être retrouvées des séquelles respiratoires directement liées à l'infection avec altération de la DLCO et lésions

fibrotiques. Néanmoins, ces symptômes peuvent être aussi être liés aux causes classiques de dyspnée, sans lien direct avec l'infection à SARS-CoV-2, hormis le rôle de ce dernier dans l'éventuelle exacerbation de la maladie. Enfin, un déconditionnement et/ou un syndrome d'hyperventilation peuvent également expliquer une symptomatologie de dyspnée. Dans ces conditions, un examen clinique et un bilan minimal doivent être réalisés devant la persistance de symptômes respiratoires persistants.

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

Références

- [1] Hui DS, Wong KT, Ko FW, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest* 2005;128(4):2247-61.
- [2] Ong K-C, Ng AW-K, Lee LS-U, et al. 1-year pulmonary function and health status in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Chest* 2005;128(3):1393-400.
- [3] Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To K-W, Tong M, Hui DS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology* 2010;15(3):543-50.
- [4] Park WB, Jun KI, Kim G, et al. Correlation between pneumonia severity and pulmonary complications in Middle East Respiratory Syndrome. *J Korean Med Sci* 2018;33(24):e169.
- [5] Xie L, Liu Y, Xiao Y, et al. Follow-up study on pulmonary function and lung radiographic changes in rehabilitating severe acute respiratory syndrome patients after discharge. *Chest* 2005;127(6):2119-24.
- [6] Venkataraman T, Frieman MB. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. *Antiviral Res* 2017;143:142-50.
- [7] Antonio GE, Wong KT, Hui DS, Wu A, Lee N, Yuen EH, et al. Thin-section CT in patients with severe acute respiratory syndrome following hospital discharge: preliminary experience. *Radiology* 2003;228(3):810-5.
- [8] Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med* 2020;8(1):e35.
- [9] Andréjak C, Blanc FX, Costes F, et al. Guide pour le suivi respiratoire des patients ayant présenté une pneumonie à SARS-CoV-2. Propositions de prise en charge élaborées par la Société de Pneumologie en Langue Française. Version du 10 mai 2020. *Rev Mal respir* 2020;37:505-10.
- [10] Andréjak C, Cottin V, Crestani B, Debieuvre D, Gonzalez-Bermejo J, Morelot-Panzini C, et al. Guide for management of patients with possible respiratory sequelae after a SARS-CoV-2 pneumonia. Support proposals developed by the French-speaking Respiratory Medicine Society. Version of 10 November 2020. *Rev Mal Respir* 2021;38(1):114-21.
- [11] The Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Four-Month Clinical Status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA* 2021;325(15):1525-34.
- [12] Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* 2021;76(4):399-401.
- [13] Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Gu X, Kang L, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397(10270):220-32.
- [14] Goërtz YM, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res* 2020;6(4) [00542-2020].
- [15] Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, et al. Short-term and Long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. A systematic review. *JAMA Netw Open* 2021;4(10):e2128568.
- [16] Matta J, Wiernik E, Robineau O, Carrat F, Touvier M, Severi G, et al. Santé, Pratiques, Relations et Inégalités Sociales en Population Générale Pendant la Crise COVID-19 - Sérologie (SAPRIS-SERO) Study Group. Association of self-reported COVID-19 infection and SARS-CoV-2 serology test results with persistent physical symptoms among French adults during the COVID-19 pandemic. *JAMA Intern Med* 2022;182(1):19-25.
- [17] Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, Pitari F, Brambilla E, Luraschi S, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J* 2021;58(2) [2100870].
- [18] Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, Mangin L, Bancal C, Vidal-Petiot E, et al. Hyperventilation as one of the mechanisms of persistent dyspnoea in SARS-CoV-2 survivors. *Eur Respir J* 2021;58(2) [2101578].
- [19] Kucuk A, Cure M, Cure E. Can COVID-19 cause myalgia with a completely different mechanism? A hypothesis. *Clin Rheumatol* 2020;39:2103-4.
- [20] Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine* 2021;31:100683.
- [21] Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, Mangin L, Bancal C, d'Ortho MP, et al. A possible explanation for long-lasting exercise intolerance in mild COVID-19 survivors? *Front Physiol* 2021;11:614590.
- [22] Bouteleux B, Henrot P, Ernst R, Grassion L, Raherison-Semjen C, Beauflis F, et al. Respiratory rehabilitation for Covid-19 related persistent dyspnoea: a one-year experience. *Respir Med* 2021;189:106648.
- [23] Gardner WN. Hyperventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(2):105-6.
- [24] Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. *N Engl J Med* 2002;347(1):43-53.
- [25] Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* 2020;55:2001217.



- [26] Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, Lescure FX, Travert F, Borie R. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post infection. *Eur Respir J* 2020;56:2001754.
- [27] Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract* 2020;39: 101166.
- [28] Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res* 2020;21:163.
- [29] Zhao Y, Shang Y, Song W, Li Q, Xie H, Xu Q. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EclinicalMedicine* 2020;25: 100463.
- [30] Torres-Castro R, Vasconcelo-Casillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology* 2021;27 (4):328-37.
- [31] Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* 2020;55 [2001217].
- [32] Guler S, Ebner L, Aubry-Beigelman C, Bridevaux PO, Brutsche M, Clarenbach C, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J* 2021;57 [2003690].
- [33] Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppugno P, Avanzi GC, et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Net Open* 2021;4(1):e2036142.
- [34] Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EclinicalMedicine* 2020;25:100463.
- [35] You J, Zhang L, Ni-Jia-Ti M, Zhang J, Hu F, Chen L, et al. Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge. *J Infect* 2020;81(2):e150-2.
- [36] Chen Y, Ding C, Yu L, Guo W, Feng X, Yu L, et al. One-year follow-up of chest CT findings in patients after SARS-CoV-2 infection. *BMC Med* 2021;19(1):191.
- [37] Pan F, Yang L, Liang B, Ye T, Li L, Li L, et al. Chest CT patterns from diagnosis to 1 year of follow-up in patients with COVID-19. *Radiology* 2022;302(3):709-19.
- [38] Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology* 2021;299(1):E177-86.
- [39] Caruso D, Guido G, Zerunian M, Polidori T, Lucertini E, Pucciarelli F, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 pneumonia: six-month chest CT follow-up. *Radiology* 2021;301(2): E396-405.
- [40] Meiners S, Eickelberg O, Königshoff M. Hallmarks of the ageing lung. *Eur Respir J* 2015;45:807-27.
- [41] McGroder CF, Zhang D, Choudhury MA, Salvatore MM, D'Souza BM, Hoffman EA, et al. Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length. *Thorax* 2021;76(12):1242-5.
- [42] Liao B, Liu Z, Li L, Tang L, Li L, Gan Q, et al. Longitudinal clinical and radiographic evaluation reveals interleukin-6 as an indicator of persistent pulmonary injury in COVID-19. *Int J Med Sci* 2021;18:29-41.
- [43] Wong KT, Antonio GE, Hui DS, Ho C, Chan PN, Ng WH, et al. Severe acute respiratory syndrome: thin-section computed tomography features, temporal changes, and clinicoradiologic correlation during the convalescent period. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28 (6):790-5.