



HAL
open science

Effets de l'infection aigue grave à SARS-CoV-2 sur la fonction thyroïdienne

Imane Adda

► **To cite this version:**

Imane Adda. Effets de l'infection aigue grave à SARS-CoV-2 sur la fonction thyroïdienne. *Endocrinologie et métabolisme*. 2020. dumas-02965000

HAL Id: dumas-02965000

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02965000>

Submitted on 12 Oct 2020

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

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



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2020

EFFETS DE L'INFECTION AIGUE GRAVE A SARS-CoV-2 SUR LA FONCTION THYROIDIENNE

THESE 2020-79

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

SPECIALITE DIABETE-ENDOCRINOLOGIE-MALADIES METABOLIQUES

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 1 septembre 2020 à Amiens

Par

Imane ADDA

Directeur de thèse : Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

Président du Jury : Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU

Membres du Jury :

- Monsieur le Professeur Xavier MONNET
- Monsieur le Professeur Julien MAIZEL
- Monsieur le Docteur Bertrand DE CAGNY

Table des matières

Remerciements.....	3
Introduction.....	8
Patients et Méthodes.....	10
Résultats.....	13
Discussion.....	16
Conclusion.....	23
Annexes.....	24
Tableau 1.....	24
Tableau 2.....	26
Tableau 3.....	28
Figure 1.....	29
Figure 2.....	30
Figure 3.....	31
Figure 4.....	32
Bibliographie.....	33

Remerciements :

A Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Chef du Service Endocrinologie, Diabète, maladies métaboliques et nutrition, Pôle « Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie » (D.R.I.M.E) qui me fait l'honneur de présider ce jury, merci pour vos enseignements, pour le temps consacré au partage de vos réflexions à une époque où le Temps s'écoule si vite, merci également pour votre réactivité en vue de la mise en place de protocoles de recherches dès le début de l'épidémie COVID,

A Monsieur le Professeur Xavier MONNET, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Service de médecine intensive-réanimation, Hôpital de Bicêtre, Hôpitaux universitaires Paris-Saclay Inserm UMR_S 999, Université Paris Saclay, qui me fait l'honneur de participer au jury, merci pour votre confiance, votre présence et vos conseils tout au long de mon parcours, de la D4, des choix de spécialités jusqu'à mon premier congrès ou ma thèse aujourd'hui,

A Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Service d'endocrinologie, diabète, maladies métaboliques, qui m'a fait l'honneur de diriger ce travail, merci pour votre accueil, pour toute la confiance que vous m'avez toujours accordée, pour vos enseignements et votre exemplarité,

A Monsieur le Professeur Julien MAIZEL, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Chef de service de Médecine Intensive Réanimation, Pôle Réanimation-médecine d'urgence, Assesseur 2^{ème} cycle, qui me fait l'honneur de participer au jury, merci pour votre présence, votre écoute, toute l'attention dont vous avez toujours fait preuve, vos enseignements, votre bienveillance et votre discernement,

A Monsieur le Docteur Bertrand DE CAGNY, Praticien Hospitalier, Service de Médecine Intensive Réanimation, qui me fait l'honneur de participer au jury, merci pour votre finesse de jugement, votre confiance, votre sincérité, humilité, votre bienveillance et vos nombreux enseignements,

Mes remerciements sont avant tout à mes parents, qui sont et ont toujours été à mes côtés, qui m'ont depuis toujours encouragé à l'excellence, et soutenu tout au long de ce parcours, et ont

partagé chacune de mes joies, de mon premier stéthoscope ou mes premiers pas à l'hôpital ou au bloc à chacune de mes difficultés, de la P1 à l'ECN, dans mes choix de spécialité ou tout au long de mon séjour en Picardie et également pour chacun de mes chagrins.

A Eymen, Houda et Abderrahmane pour avoir partagé tous ces mêmes moments, et tous les voyages partagés,

A mes grands-parents, qui sont si fières de moi, et n'avaient imaginé qu'une de leur petite fille serait un jour Docteur et porterait fièrement leur nom, à ma grand-mère et mon grand père qui nous ont quitté avant ce jour.

A mes tantes, oncles, cousins, cousines et à toute ma famille pour leurs encouragements et leur soutien, à la famille Ouzit qui en fait pleinement partie,

A mes enseignants depuis toujours, de Mme Rodier en primaire à mes professeurs de Mathématiques préférées, à Mme Vidal avec qui j'ai partagé le plaisir de la rigueur et l'arithmétique que je regrette parfois...

A Kunie et Ye Young pour les fous rires et toutes les années passées ensemble,

A Bicêtre qui m'a vu grandir en son sein, des pique-niques sur la pelouse de Pinel, aux traversées nocturnes de la cour des massacres, en passant par les couloirs de Broca ou les bureaux de Lasjaunias,

A mes amies anciennes externes de Bicêtre, pour avoir partagé tous ces moments, à Nosheen qui nous a quitté si tôt, Marie, Héléna, Sophie, Manon dont l'amitié restera toujours malgré la distance,

A toute ma promo « last ECN but not least » pour sa bonne ambiance,

A tous mes enseignants de second cycle pour leurs encouragements, Lambotte, Gaget, Benoit, Vibert et tous les autres,

A Hélène François, pour ses infinis conseils et son modèle,

A Marine pour son accueil à mon arrivée en Picardie, ses nombreux conseils, sa sincérité et bonne humeur,

A Gaele, Tiphaine, Aurore et Mr Chiah grâce à qui le semestre de Saint Quentin fut plus plaisant,

A Hédia et Pierre Iaria, qui ont participé à ma survie du semestre de Creil,

A Sarra, ma grande sœur Endocrinologue, si parfaite,

A Manel, Etienne, Mr Barjon, grâce à qui Compiègne restera un de mes semestres préférés,

A Agnès la bordelaise, pour avoir parcouru la Picardie ensemble,

A la team « Cappuccino Milka », Charlotte et Pauline mes amiénoises préférées, Marion, Albane et Sébastien l'infini râleur, pour ses gouters milkemment magiques,

Aux mini-endocs, Marine, Ornella, Angie, Franklin, Amina, Soumaya pour les moments que l'on a partagés, et pour ces G4 qui n'ont plus jamais été les mêmes,

Aux glandus, Noémie et Elsa pour leur courage, Marvin et Edgardo également, Thomas, Pauline, Sébastien, Juliette, Cathy, Joe, Simon, à qui je souhaite le meilleure pour la suite de leur internat,

A Marie, Agnès, Salha pour leurs personnalités si différentes et leurs enseignements,

A Abdallah, pour ses enseignements, sa motivation, son discernement et son aide à la réalisation de cette thèse,

A Elodie, pour sa place irremplaçable,

Aux IDE/AS d'Endocrinologie de l'Hôpital Nord pour tous ses petits-déjeuners qui ont fait d'une astreinte un plaisir,

A mon bureau d'HdJ pour toutes les soirées passées ensemble,

A toutes et tous les thyroïdologues qui avons parcouru la France ensemble afin de se surspécialiser, particulièrement à Ines, Samira la lilloise, et les lyonnaises Lucie et Mélanie,

Au Professeur Wemeau pour ses encouragements, à qui je suis heureuse de présenter une thèse à la croisée de la Thyroïdologie et la Réanimation,

A Ghatima pour son amitié, son soutien et sa complicité,

A Michel Slama pour son accueil à mon arrivée dans la région, pour sa présence, ses challenges, ses enseignements et sa bonne humeur,

A Pauline ma grande sœur intensiviste, si parfaite également, avec qui le travail se fait toujours en un magnifique duo,

A Pauline, Romain, Hédia, Dimitri, Thierry, Bertrand, pour leurs enseignements et leur positionnement entre présence et délégation,

A Yoann pour sa sincérité et son aide pour la réalisation de cette thèse, à Clément pour sa sympathie, à Loay pour les moments de travail ensemble, à Dimitri pour son enseignement du « lâcher-prise », Thierry pour ses encouragements, Matthieu pour ses conseils, Nathalie, Mathieu, Hugo et tous pour leurs enseignements,

A Nathalie et Amélie irremplaçables également,

Aux IDE/AS de la réanimation médicale d'Amiens qui forment une équipe géniale, pour toutes ses gardes, ses apéros, petits-déjeuners et ces moments du quotidien,

A Laure pour son amitié, Alexis pour sa sympathie, à Rosalie, Quintana, Hélène K et Hélène D pour leur sororité,

A Vincent, Pierre L, Fatima, Alice, Damien, Mohamed pour le semestre d'été que l'on a partagé, à Pierre P et JM pour leur soutien au cours du semestre d'hiver, Louis et Clément à qui je souhaite du courage pour la fin de leur internat,

A mes externes préférés, Marih, Issam, Juliette et tous, pour leur belle compagnie et leur motivation,

A toute l'équipe de MIR de Bicêtre, pour le plaisir qu'ils ont à me voir grandir et m'épanouir, leurs constants compliments et encouragements,

Au Professeurs Christian Richard pour ses infinis et chers compliments, Jean Louis Tébooul, pour ses enseignements, conseils et félicitations, à tous les deux pour leur plaisir des belles élocutions,

A Nadia, notre maman à tous, pour ses enseignements, sa présence, son soutien, l'attention dont elle fait preuve et ses surprises,

A Laurent pour son talent pour les mimes, à David pour sa congruence,

A Soufia pour sa complicité et son soutien, à Maya pour son courage, son sérieux et son amitié,

A Arthur pour sa sympathie et le co-chef idéal qu'il sera, à Tai que j'ai hâte de mieux connaître, à Thibault pour sa folie dissimulée, à Astrid, Alexandra, Olfa pour leur sororité,

A Dahlia, Alexandre, Rania, Adrien pour mon dernier semestre que l'on a partagé,

A la « research team » Christopher, Francesco, Téli, Flavia, Bee et tous les congrès passés ensemble,

A toute l'équipe paramédicale de MIR de Bicêtre, à Sophie qui à plaisir à me voir grandir, à Marianne et Claire les indispensables, au trio Dadoo, Nadia, Savannah, aux anciennes mais également aux nouveaux, pour tous les moments que l'on a déjà partagés et tous ceux que je vous prépare,

A tous ceux que je n'ai pas pu citer et dont on a partagé un sourire,

Introduction :

La fonction thyroïdienne est régulée par un système complexe qu'est l'axe hypothalamo-hypophysaire. Au niveau de l'hypothalamus et particulièrement des noyaux paraventriculaires sont synthétisés des neuropeptides hypothalamiques dont la thyrotropin-releasing hormone (TRH) stimulant les cellules de l'hypophyse. Sous l'action de la TRH les cellules hypophysaires sécrètent alors la thyroid-stimulating hormone (TSH) qui est libérée dans la circulation générale et va se fixer sur ses récepteurs aux niveaux des glandes thyroïdes. Sous l'action de la TSH, les glandes thyroïdes sécrètent alors les hormones thyroïdiennes dont la tetra-iodothyronine (T4, dite également thyroxine) convertie au niveau tissulaire en 3,5,3'-triiodo-L-thyronine (T3) par la deiodinase de type 1. Une partie de la T4 est convertie en 3,3',5'-triiodo-L-thyronine (dite reverse T3) par la deiodinase de type 3. Les hormones thyroïdiennes (T4 et T3) exercent un rétrocontrôle négatif sur les cellules hypophysaires et hypothalamiques.

Le « non thyroidal illness syndrome » ou encore « sick euthyroid syndrome » en termes anglophones, appelé plus couramment en France syndrome de basse T3 correspond à une altération de la fonction thyroïdienne rencontrée chez les patients avec une affection grave ou une hospitalisation en réanimation. De façon schématique et peut être un peu artificielle, le « non thyroidal illness syndrome est divisé en une composante centrale et une composante périphérique. Le terme français dit de syndrome de basse T3 paraît assez imprécis puisqu'il peut prêter à confusion et sous-entendre la composante périphérique seulement du syndrome. Aucune traduction de la formulation anglophone de « non thyroidal illness syndrome » n'est d'usage en français et c'est la raison pour laquelle, on utilisera le terme de « non thyroidal illness syndrome » tout au long du présent texte. La composante périphérique implique des changements dans le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes, entre autres via l'induction de la iodothyronine deiodinase de type 3 conduisant en une diminution du taux de 3,5,3'-triiodo-L-thyronine (T3) et une augmentation du taux de 3,3',5'-triiodo-L-thyronine (dite reverse T3). La composante centrale implique une répression de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien via une augmentation de la conversion locale de la T4 (dite également thyroxine) en T3 ayant pour conséquence une réduction de l'expression de l'ARNm de la thyrotropin-releasing hormone (TRH) dans les noyaux paraventriculaires qui conduit à son tour à une diminution du taux de TSH (dite également thyrotropine) (1). Bien que quasi-tous les patients hospitalisés en réanimation aient un faible taux de T3 libre (reflet de la

composante périphérique du « non thyroidal illness syndrome » (1), un faible taux de TSHus (reflet de la composante centrale) est particulièrement observé dans les affections les plus graves ou les plus prolongées (2). Une autre différence peut également être soulignée, la composante périphérique pourrait s'expliquer comme étant une réponse adaptative, dans le but de réduire les dépenses énergétiques et réduire le catabolisme, tandis que la composante centrale pourrait bien être inadaptée (3) et contribuer à augmenter la morbi-mortalité dans ces affections graves. De plus, l'hypoxie tissulaire (4) et des taux élevés de cytokines proinflammatoires (TNF alpha notamment) (5,7) sont classiquement associées au « non thyroidal illness syndrome ».

Ces cytokines proinflammatoires présentes à des taux particulièrement élevés sont parmi les caractéristiques principales des formes sévères et graves (dite « critical » en anglais, nécessitant une hospitalisation en réanimation) de l'infection à SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus) dit également COVID-19 (pour coronavirus disease 19) qui ravage le monde depuis décembre 2019 responsable de plus de 709 511 décès au 7 août 2020 (6). L'infection à SARS-CoV-2 présente un large spectre de manifestations cliniques allant d'une infection totalement asymptomatique (dans 80% des cas) à une infection sévère, classiquement une pneumonie, nécessitant une hospitalisation (dans 15 à 29% des cas) ou encore allant à la forme grave (critical en anglais), nécessitant une hospitalisation en réanimation et pouvant être à l'origine d'un tableau de défaillance ventilatoire (avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë, dit SDRA), un orage cytokinique et des défaillances d'organes multiples (5 à 9% des cas) (8,9).

Dans ce contexte d'orage cytokinique, on peut raisonnablement s'attendre à ce que les infections à SARS-CoV-2 et d'autant plus les formes graves aient un effet sur le fonctionnement thyroïdien et que ces infections soient associées au « non thyroidal illness syndrome » en général et plus particulièrement à sa composante centrale. A ce jour, aucune étude ne s'est intéressée aux effets de l'infection à SARS-CoV-2 sur la fonction thyroïdienne et l'axe hypothalamo-hypophysaire.

C'est pourquoi, nous avons pour objectif dans la présente étude d'étudier les effets de l'infection aiguë et grave à SARS-CoV-2 sur la fonction thyroïdienne et on fait l'hypothèse dans ce travail que le taux de TSHus soit plus faible chez les patients hospitalisés pour une infection grave à SARS-CoV-2 (correspondant aux patients hospitalisés en réanimation ou

décédés sans admission en réanimation) comparativement aux patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 dite sévère mais non grave, autrement dit justifiant d'une hospitalisation mais sans admission en réanimation. Ces derniers patients n'étaient pas admis en réanimation du fait que leur état de santé était jugé non grave. Pour les patients ne relevant pas de réanimation selon les critères communément admis (comorbidités, absence d'autonomie), l'infection était considérée grave lorsqu'elle avait été responsable du décès du patient. Ainsi nous avons conduit la présente étude de cohorte observationnelle, avec analyse rétrospective, comparant les taux de TSHus des patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 grave versus celle sévère mais non grave.

Patients et Méthodes :

Population d'étude :

Nous avons constitué dans un premier temps une cohorte observationnelle incluant tous les patients adultes hospitalisés consécutivement depuis le début de l'épidémie en France jusqu'au 21 avril 2020 avec une infection à SARS-CoV-2 confirmée au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, premier hôpital français à avoir accueillis ces patients. Un patient avec une infection à SARS-CoV-2 confirmée était défini par un écouvillon nasopharyngé positif au SARS-CoV-2 en « reverse-transcriptase polymérase-chain-reaction » dite rtPCR. Les principaux critères d'exclusion étaient le refus par le patient ou sa personne de confiance de la collecte des données, l'âge inférieur à 18 ans et le statut ambulatoire du patient bien que l'infection à SARS-CoV-2 soit confirmée.

Schéma de l'étude :

Dans le but d'étudier les effets thyroïdiens de l'infection à SARSCoV-2 et de comparer ses effets selon la gravité de celle-ci, deux groupes de patients ont été réalisés, un premier incluant les patients présentant une infection à SARS-CoV-2 dite grave (nécessitant une hospitalisation en réanimation ou responsable du décès en l'absence d'hospitalisation en réanimation) et un second groupe avec les patients présentant une infection à SARS-CoV-2 dite sévère, nécessitant une hospitalisation mais dont la gravité ne nécessite pas de soins de réanimation. Les critères d'hospitalisation en réanimation étaient évalués par un médecin sénior spécialisé en médecine intensive réanimation ou en médecine anesthésie réanimation

selon les critères usuellement admis. Ces critères n'avaient pas été modifiés au cours de l'épidémie à COVID-19. La défaillance ventilatoire avec une symptomatologie de détresse respiratoire aiguë ou une hypoxémie nécessitant une oxygénodépendance importante était le principal critère motivant une hospitalisation en réanimation. Dès lors que l'utilisation d'un haut débit d'oxygène était nécessaire (lunettes insuffisantes et masque à haute concentration nécessaire ou oxygénothérapie à haut débit, ventilation non-invasive ou invasive) les patients justifiaient d'une hospitalisation en réanimation.

Pour les patients ne relevant pas de réanimation selon une évaluation collégiale de médecins séniors selon les critères et principes éthiques communément admis (comorbidités, autonomie antérieure, âge, espérance de vie en bonne santé, bénéfice attendu de la réanimation, directives anticipées...) et en accord avec les recommandations de la société de réanimation de langue française émises dans le contexte d'épidémie à SARS-CoV-2, (10), l'infection était considérée comme étant grave lorsqu'elle avait été responsable du décès du patient. Du fait d'une gestion du flux de patients au niveau régional, aucun patient dont la gravité de l'infection nécessitait une hospitalisation en réanimation n'avait été refusé ni son hospitalisation retardée pour des raisons de place et ce malgré le contexte d'épidémie. Rétrospectivement étaient extraites les différentes données nécessaires.

Collection des données :

Rétrospectivement étaient extraites des dossiers médicaux informatisés des patients les données d'ordre démographique, les facteurs de risques cardiovasculaires, les antécédents médicaux, l'histoire des éventuelles pathologies thyroïdiennes, les traitements pris à domicile ou au cours de l'hospitalisation, incluant notamment ceux pouvant avoir un impact sur l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien tels que les corticoïdes, l'amiodarone, les antithyroïdiens de synthèse, les produits de contraste iodés, les immunothérapies ou les préparations à base de thyroxine. Étaient également collectés les traitements par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2, dont le rôle dans l'infection à SARS-CoV-2 était suspecté. Les principales variables clinico-biologiques étaient également collectées notamment celles permettant de caractériser la gravité des patients tels que la présence et durée de ventilation mécanique, la présence d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (défini par la classification de Berlin), la présence d'une défaillance rénale (définie par la classification « Kidney Disease Improving Global Outcomes guidelines », la

présence d'une infection nosocomiale incluant la présence de pneumonie acquise sous ventilation mécanique ou encore la durée d'hospitalisation. Les variables (et notamment le statut vivant/décédé) ont été vérifiées la dernière fois le premier mai 2020 pour les patients encore hospitalisés à cette date. Enfin les taux de TSHus, T3 et T4 libres étaient collectés. La présente étude a été réalisée en accord la Déclaration d'Helsinki, les recommandations de bonnes pratiques pour les études rétrospectives avec collection de données (de la pratique clinique dite de routine) et la législation en France encadrant la recherche et la protection des données. De plus cette étude a reçu l'approbation de la commission locale de protection des données du Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens et elle a été inscrite à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (Paris) (reference : PI2020_843_0051). Les patients qui exprimaient leur opposition à la collection des données étaient exclus de l'étude. Toutes les données étaient anonymisées après extraction et seules les données anonymisées étaient étudiées. Il est à noter que la présente étude du fait de son caractère rétrospectif, observationnel, et de l'inclusion dans la présente cohorte de tous les patients hospitalisés consécutivement au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens peut contenir des patients inclus simultanément dans une autre étude et particulièrement l'étude DISCOVERY (Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults ; ClinicalTrials.gov identifiant NCT04315948) et l'étude CORONADO (Coronavirus SARS-CoV2 and Diabetes Outcomes ; ClinicalTrials.gov identifiant NCT04324736).

Matériel :

Le taux sérique de TSH et d'hormones thyroïdiennes (T4 libre et T3 libre) étaient analysés en utilisant une technique d'immunodosage avec chimiluminescence (Atellica®, Siemens, Germany). Les valeurs normales étaient de 0.4-4 117 mIU/L, 11.5-22.7 pmol/L et 3.5-6.5 pmol/L respectivement pour la TSH, T4 libre et T3 libre.

Analyse statistique :

Les caractéristiques des patients à l'admission d'ordre démographique ou clinique étaient exprimées en médiane [interquartile] ou moyenne \pm déviation standard pour les variables numériques et fréquence (pourcentage) pour les variables catégorielles. La comparaison entre les groupes était réalisée avec un test de Mann-Whitney-Wilcoxon ou un test t de Student pour les variables numériques ou un test de chi 2 ou Fischer pour les variables catégorielles. La relation entre le taux de TSHus et les groupes étudiés était évaluée par une analyse de

régression linéaire après transformation logarithmique de la variable dépendante (taux de TSHus). La principale variable indépendante était le groupe de patients. Les variables évaluées dans le modèle multivariées incluaient toutes celles dont la différence était significative entre les deux groupes d'études à l'admission ou au cours de l'hospitalisation ainsi que la durée médiane entre l'admission et le dosage de TSHus. Les résultats pour chacune des variables indépendantes étaient exprimés par l'estimation de son intervalle de confiance à 95% et la valeur de p. Tous les tests étaient bilatéraux et réalisés avec le logiciel R (version 4.0.0, R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Le seuil de significativité statistique était de $p < 0,05$.

Résultats :

448 patients ont été admis au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens du début de l'épidémie à COVID-19 en France au 21 avril 2020. Aucun patient n'a exprimé son refus pour la collection de ses données.

Les taux de TSHus sériques étaient disponibles pour 190 patients (42.4%) des 448 patients. La Figure 1 illustre l'organigramme de l'étude avec notamment la constitution des groupes et la proportion de patients dans chacun des sous-groupes. Les caractéristiques des patients à l'admission en fonction de la présence ou non d'une TSHus disponible sont résumées dans le Tableau 1. On note que le groupe de patients qui avaient une TSHus disponible dans leur dossier médical informatisé avait un indice de masse corporelle (IMC) plus faible, une proportion de femme plus élevée, un antécédent d'hypertension artérielle préexistante et un traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 plus fréquemment.

Seuls les patients avec une TSHus disponible étaient ensuite inclus dans les sous-groupes suivants, 115 avaient une forme dite non grave de SARS-CoV-2 et 75 une forme dite grave (Figure 1). Dans le groupe de patients avec une infection à SARS-CoV-2 dite grave 47(62.3%) étaient hospitalisés en réanimation et 38(50.7%) avaient présentés une forme grave responsable du décès tandis qu'une hospitalisation en réanimation était jugée déraisonnable (voir supra, patients et méthodes).

Comme attendu, le groupe de patients qui a développé une infection secondairement dite grave à SARS-CoV-2 avait des caractéristiques significativement différentes à l'admission à l'hôpital de ceux ayant présenté une infection dite non-grave. Le Tableau 2 résume le détail

des caractéristiques à l'admission de ces patients en fonction de la gravité de l'infection à SARS-CoV-2 qu'ils ont présenté autrement dit grave (ayant nécessité une hospitalisation en réanimation ou ayant été responsable du décès) ou non grave. On observe notamment dans le groupe de patients avec une forme de SARS-CoV-2 dite grave un âge plus faible, une proportion plus importante d'hommes, un indice de masse corporel plus important et des variables biologiques à l'admission différentes (glycémie plus élevée, cytolysé plus importante, albumine plus basse, CRP plus élevée, taux de leucocytes plus élevé mais de lymphocytes plus bas).

De plus ce même groupe de patients avec une infection à SARS-CoV-2 dite grave était au cours de sa prise en charge, plus souvent traité par des corticoïdes, par un traitement évalué ou suspecté spécifique du SARS-CoV-2, exposé plus fréquemment à un produit de contraste iodé. Ces patients développaient également au cours de leur hospitalisation plus de défaillances d'organes qu'elles soient rénale, cardiaque ou ventilatoire et plus d'infections nosocomiales tandis que leur durée d'hospitalisation était plus longue. Le Tableau 3 présente le détail des caractéristiques de la prise en charge des patients des deux groupes, avec une infection à SARS-CoV-2 dite grave ou non.

Il n'y avait pas de différence significative en termes de TSHus entre les groupes de patients avec une infection à SARS-CoV-2 dite grave ou non grave, exprimés en médiane[interquartile], TSH (1.10 mIU/L [0.66-2.11] vs. 1.34 mIU/l [0.75-2.05], respectivement ; $p=0.61$). De la même façon il n'y avait pas de différence significative en termes de TSHus entre les patients hospitalisés en réanimation et ceux non hospitalisés en réanimation (que l'infection à SARS-CoV-2 ait été responsable du décès ou non) 0.98 mIU/L [0.58-2.47] vs. 1.28 mIU/l [0.75-1.96], respectivement ; $p=0.75$. Il n'y avait également pas de différence significative en termes de TSHus entre les patients décédés de l'infection à SARS-CoV-2 et les survivants à celle-ci (1.12 mIU/L [0.74-1.61] vs. 1.30 mIU/L [0.73-2.18], respectivement ; $p=0.38$). La Figure 2 illustre ces résultats sous la forme de « box-plot » ou boîte à moustache en termes strictement français selon les différents groupes. Il est à noter que le prélèvement sanguin pour le dosage de la TSHus était réalisé en médiane à 2 jours [1-6] d'intervalle du début de l'hospitalisation pour le groupe de patients avec forme dite non-grave et de 4 jours [2-12,5] pour le groupe de patients avec une forme de SARS-CoV-2 dite grave.

Les taux de T4 libre et T3 libre avaient été réalisés pour une minorité de patients. La T4 libre avait été dosé chez 28 patients parmi le groupe infection à SARS-CoV-2 dite grave et 15 patients de forme dite non grave. La médiane [interquartile] et moyenne \pm DS de la T4 libre étaient de 12.55 pmol/l [9.97-15.0] et 12.51 ± 3.99 dans le groupe de patients avec forme grave d'infection à SARS-CoV-2 (N=28) comparativement à 16.6 pmol/l [14.19-17.4] et 15.62 ± 2.36 dans le groupe avec infection à SARS-CoV-2 dite non grave (N=15). La différence entre les taux de T4 libre entre les deux groupes était significativement différente ($p=0.005$).

La T3 libre avait été dosé chez 28 patients parmi le groupe infection à SARS-CoV-2 dite grave et 14 patients de forme dite non grave. La médiane [interquartile] et moyenne \pm DS de la T3 libre étaient de 2.96 pmol/l [2.38 3.56] et 3.05 ± 0.84 dans le groupe de patients avec forme grave d'infection à SARS-CoV-2 (N=28) comparativement à 3.86 pmol/l [3.25-4.54] et 3.85 ± 0.78 dans le groupe avec infection à SARS-CoV-2 dite non grave (N=14). La différence entre les taux de T4 libre entre les deux groupes était significativement différente ($p=0.005$). La Figure 3 illustre les taux de T4 libre et T3 libre sous la forme de boîte à moustache en fonction des groupes de patients avec forme grave d'infection à SARS-CoV-2 ou dite non grave.

Après transformation logarithmique des valeurs de TSHus, une régression linéaire multiple a été réalisée avec un ajustement sur l'âge, le sexe, l'intervalle (en jours) entre l'hospitalisation et la réalisation du dosage de TSHus. Ses résultats montrent que les patients du groupe infection grave à SARS-CoV-2 et ceux du groupe infection dite non grave, ne diffèrent pas significativement en termes de TSHus, avec un coefficient de 0,98 autrement dit que la valeur de TSHus dans le groupe infection grave à SARS-CoV-2 de 0.98 [0.72-1.34] fois celle du groupe de patients avec infection dite non-grave ($p=0.92$).

Les seules variables significativement associées au taux de TSHus dans le modèle univarié et multivarié étaient la présence d'un traitement par corticoïdes avec un taux de TSHus dans le groupe de patients traités par corticoïdes de 0.55 [0.39-0.76] fois celui des patients non traités ; ($p=0.0005$) et la glycémie à l'admission (avec une diminution de la TSHus de 0.94 [0.89-.99] par 1 mmol d'augmentation de glycémie à l'admission ; $p=0.020$). La Figure 4 illustre sous la forme de boîte à moustache le taux de TSHus selon la présence d'un traitement

par corticoïdes et le groupe de patients avec une infection à SARS-CoV-2 dite grave ou non-grave.

Discussion :

L'objectif principal de la présente étude était d'étudier les effets de l'infection aiguë à SARS-CoV-2 sur la fonction thyroïdienne et de comparer ses effets selon le niveau de gravité de l'affection. Le taux de TSHus des patients présentant une infection à SARS-CoV-2 grave (nécessitant une hospitalisation en réanimation ou responsable du décès en l'absence d'hospitalisation en réanimation) était comparé à celui des patients avec une forme dite non-grave mais sévère de l'affection (nécessitant une hospitalisation mais non en service de réanimation). L'évaluation de la fonction thyroïdienne n'objectivait pas d'anomalie de la TSHus chez les patients présentant une infection à SARS-CoV-2. Nous n'avons pas observé de différence significative de TSHus entre les deux groupes de patients mais une T3 libre plus basse chez les patients avec une infection à SARS-CoV-2 dite grave. Il est vrai que le nombre de patients qui avaient un dosage de T3 libre réalisé était faible (<25% des patients avec un dosage de TSHus réalisé). Ces résultats suggèrent une dysfonction thyroïdienne avec un dit « non thyroidal illness syndrome » dans les formes graves d'infection à SARS-CoV-2 et que ce dernier ne présenterait pas de composante centrale évidente. La présente étude constate également que la réponse physiologique de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien aux corticoïdes est conservée dans l'infection à SARS-CoV-2.

A ce jour, les études concernant l'infection à SARS-CoV-2 inondent la littérature mais aucune étude ne s'est intéressée aux effets de l'infection à SARS-CoV-2 sur la fonction thyroïdienne et l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cette étude est donc la première. Son caractère monocentrique assure d'avoir une prise en charge relativement homogène tout au long de l'étude entre les différents patients. Cette étude a également le mérite d'avoir été menée dès le début et pendant l'épidémie à SARS-CoV-2 et malgré les nombreuses difficultés inhérentes à l'épidémie (temps pour la recherche clinique plus restreint, investissement dans la prise en charge clinique plus important, conditions et charge de travail plus rudes, charge émotionnelle plus importante etc).

Une étude chinoise rapporte des taux de T3 libre, T4 libre et TSHus plus faibles chez les patients atteints de « severe acute respiratory syndrome coronavirus » (SARS), virus qui avait été responsable d'une épidémie en 2002, comparativement à des sujets contrôles (11). De

plus, le nombre de cellules positives pour la TSH et l'intensité d'immunocoloration de celle-ci étaient plus faibles dans des échantillons de tiges pituitaires sur autopsies de cinq patients infectés à SARS comparés à des échantillons de tiges pituitaires de patients non infectés (12). Nos résultats ne corroborent pas ceux de cette étude chinoise en observant des taux de TSHus non bas. Cependant les auteurs de cette étude ne précisent pas le moment de l'évaluation de la fonction thyroïdienne et de la réalisation des dosages par rapport à la survenue de l'infection à coronavirus. Dans la présente étude la fonction thyroïdienne était évalué à la phase aigüe de l'infection à SARS-CoV-2 chez tous les patients pouvant potentiellement expliquer la différence de résultat observée.

D'autre part, l'absence de différence significative observée entre les taux de TSHus des patients avec une forme dite grave de l'infection à SARS-CoV-2 et ceux des patients avec une forme dite non-grave est assez surprenante. Cependant le moment de la réalisation des dosages par rapport à l'évolution de l'infection à SARS-CoV-2 et au début de l'hospitalisation semble être un facteur clés dans cette absence de différence de taux de TSHus. Les caractéristiques des « non thyroidal illness syndrome » et particulièrement la baisse de la T3 libre apparait classiquement peu de temps après un épisode de stress aigu, autour de 2 heures après une chirurgie abdominale par exemple dans une précédente description (13). Dans une autre étude, le taux de TSHus était faible chez tous les patients hospitalisés en réanimation (avec une TSHus à 0.5 mIU/L chez les patients survivants et 0.39 mIU/L chez les patients décédés au cours de l'hospitalisation). Cinq jours plus tard, la médiane de TSHus de ces mêmes patients étaient devenus 1.22 [0.49-2.27]) chez les survivants et 0.42 [0.12–1.32] pour les patients par la suite décédés avec une différence significative entre ces deux groupes de patients (2). Dans la présente étude les dosages étaient réalisés avec une médiane de 2[1-6] jours après le début de l'hospitalisation chez les patients avec une infection à SARS-CoV-2 dite non grave et 4[2-12,5] jours chez les patients avec une forme dite grave. La comparaison dans notre étude des taux de TSHus entre les survivants et les patients décédés ne retrouvait également pas de différence significative. Le moment d'évaluation de la fonction thyroïdienne et de la réalisation des dosages par rapport à l'évolution de l'infection à SARS-CoV-2 semble donc pouvoir jouer un rôle important.

Du fait du caractère rétrospectif et observationnel de notre étude, ce délai n'était pas standardisé mais variable en fonction de la pratique des médecins cliniciens en charge des patients. Il est à noter qu'en pratique clinique la réalisation d'un dosage de TSHus chez un

patient présentant une forme grave de l'infection est assez difficile à réaliser à son arrivée dans le dit service. En effet chez un patient avec une infection grave à SARS-CoV-2 présentant des défaillances d'organes multiples, un pronostic vital engagé par ces dernières, la fonction thyroïdienne est rarement la question qui prime au cours des 24-48h. Lorsque la question se pose secondairement, pour diverses raisons pouvant faire suspecter une dysthyroïdie, la réalisation de ce dosage n'est ensuite pas aisée. L'équipe paramédicale en réanimation n'est souvent pas familière à ces dosages, des erreurs de tube ou de technique d'acheminement est loin d'être rare puisque notamment le tube contenant le sérum du patient en vue du dosage de TSHus doit être acheminé dans une poche réfrigérée (à travers des pneumatiques fonctionnels s'ils sont utilisés). Enfin les prélèvements sanguins quotidiens des patients sont réalisés en service de réanimation dès l'aube (parfois avant) selon l'organisation du travail dans l'unité parfois entre 5h et 8h du matin. Selon l'heure de réception du prélèvement au laboratoire et bien que le prélèvement ait été correctement acheminé, il n'est pas rare que l'analyse soit annulée au laboratoire (et le prélèvement non conservé) en raison d'une réception du prélèvement en horaire non ouvrable pour un prélèvement ne figurant pas parmi la liste des prélèvements dits « urgents » et réalisés en heures ouvrables. L'ensemble obligeant le clinicien à renouveler sa demande parfois plusieurs fois avant de pouvoir avoir un résultat de bilan thyroïdien. L'ensemble pouvant expliquer un délai un peu plus long de questionnement vis-à-vis de la fonction thyroïdienne et de réalisation des dosages chez les patients présentant une forme grave d'infection à SARS-CoV-2. Le moment d'évaluation de la fonction thyroïdienne et de la réalisation des dosages par rapport à l'évolution de l'infection à SARS-CoV-2 semble donc pouvoir jouer un rôle important bien qu'il soit difficile à appréhender pleinement.

L'absence de différence significative observée entre les taux de TSHus des patients avec une forme dite grave de l'infection à SARS-CoV-2 et ceux des patients avec une forme dite non-grave si surprenante pourrait également s'expliquer par la réalisation même des groupes. Le discernement des formes graves de SARS-CoV-2 selon la présence d'une hospitalisation en réanimation ou la présence du décès en l'absence d'hospitalisation en réanimation nous a semblé la façon la plus correcte et la façon la plus homogène de discerner les formes graves de SARS-CoV-2. Si on compare les TSHus des patients uniquement sur le critère d'hospitalisation ou non en réanimation (considérant les patients ne relevant pas de soins de réanimations pour des critères éthiques dans le groupe non-hospitalisation en réanimation) il

n'y avait pas de différence significative de TSHus, de même qu'en comparant les TSHus des patients décédés (quelque soit leur service d'hospitalisation) des patients survivants comme l'illustre la Figure 2. Cependant les formes les moins « graves » de l'affection concernaient tout de même des patients en hospitalisation dans les services de médecine, Unité Covid avec souvent avec une forme respiratoire et une oxygénothérapie également. Les formes légères de l'affection à SARS-CoV-2 avec peu de symptômes ou asymptomatiques n'étaient pas hospitalisées et donc pas incluses dans l'étude. On pourrait imaginer que si nous avions comparé les formes légères de SARS-CoV-2 à la forme dite grave, ces groupes de patients présentant des formes de SARS-CoV-2 plus significativement différentes, nous aurions potentiellement pu observer une différence de TSHus entre ces deux groupes.

L'évaluation de la fonction thyroïdienne dans la présente étude n'objective pas d'anomalie de la TSHus dans l'infection à SARS-CoV-2 sévère (grave/non-grave). L'origine de ces observations est potentiellement liées au délai de réalisation des dosages vis-à-vis du début de l'infection ou peut être à la réalisation de ces groupes de patients mais ces résultats ne suggèrent tout de même pas de modification de la sécrétion de TSH dans l'infection à SARS-CoV-2 qu'elle le soit par une action direct d'origine virale ou indirect pouvant s'intégrer dans la composante centrale d'un « non thyroidal illness syndrome » (par un rétrocontrôle négatif secondaire aux nombreuses cytokines inflammatoires sécrétés) et n'encourage donc pas l'hypothèse et la réalisation d'essai clinique sur l'efficacité de neuropeptides hypothalamiques (comme la « thyrotropin-releasing hormone » dite TRH) dans cette infection.

En objectivant une association entre la présence d'un traitement par corticoïdes et un taux de TSHus bas dans les infections à SARS-CoV-2 dite grave ou non-grave, la présente étude suggère que la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien aux corticoïdes est conservée dans l'infection à SARS-CoV-2, qui sont bien connus pour inhiber la sécrétion de TSH (14).

L'association apparente entre hyperglycémie à l'admission et un faible taux de TSHus n'est pas évidente à comprendre de prime abord. On peut cependant imaginer que la réponse au stress initial et la sécrétion endogène de glucocorticoïdes qui s'en suit puisse expliquer l'hyperglycémie et la baisse de la TSHus parallèlement.

Nous n'avons pas observé de différence significative de TSHus entre les deux groupes de patients avec une infection à SARS-CoV-2 (grave/non-grave) mais une T3 libre plus basse

chez les patients avec infection à SARS-CoV-2 dite grave. Une composante périphérique de « non thyroidal illness syndrome » seule semble donc être présente dans l'infection à SARS-CoV-2 et d'autant plus que l'infection est grave. Un essai thérapeutique de phase II randomisé, en double-aveugle, contrôlé versus placebo est actuellement en cours et étudie les effets d'un traitement par forte dose de triiodothyronine (T3) dans les infections sévères à SARS-CoV-2 en vue d'améliorer leur guérison (Thy-Support, Clinical Trials.gov Identifiant : NCT04348513). Aucune étude n'a montré que le traitement du « non thyroidal illness syndrome » périphérique en général pouvait améliorer la survie des patients et il est au contraire d'usage de le respecter. Dans le précédent essai, partant du constat que la T3 améliorerait les défenses immunitaires (notamment l'action des cellules « natural killers »), les investigateurs supposent un intérêt au traitement par forte dose de T3 (15). Depuis la réalisation de cette étude, une autre étude rétrospective de 50 patients infectés à SARS-CoV-2 publiée dans le journal *Thyroid* le 29 juin 2020 corrobore ce résultat et suggère également que la sévérité de l'infection à SARS-CoV-2 est associée à une dysfonction thyroïdienne avec une T3 libre plus basse comparativement à des sujets non infectés au SARS-CoV-2 ou présentant un tableau de pneumonie de gravité similaire mais sans infection à SARS-CoV-2. On note que dans cette étude la TSH_{us} (à J3 de la symptomatologie/hospitalisation) était plus basse chez les patients présentant une infection à SARS-CoV-2 (0.30[0.15-0.86] mIU/L) toute gravité confondue comparativement aux patients non infectés mais les patients infectés au SARS-CoV-2 bénéficiaient d'un traitement par glucocorticoïdes (31/50 et particulièrement les formes graves) dont on connaît bien les effets inhibant la sécrétion de TSH (16). Il est donc difficile de conclure sur ces résultats que l'infection à SARS-CoV-2 engendre réellement une modification de la sécrétion de TSH par un effet direct du virus ou indirect s'intégrant dans la composante centrale d'un « non thyroidal illness syndrome ».

Il faut cependant garder en tête que l'absence de modification de la sécrétion de TSH observée dans l'étude et l'absence de composante centrale du « non thyroidal illness syndrome » des formes sévères de SARS-CoV-2 observée n'impliquent pas l'absence de dysfonction thyroïdienne qui reste très fortement plausible avec la présence d'une composante périphérique du « non thyroidal illness syndrome » mais pas uniquement puisque les arguments en faveur d'une dysfonction thyroïdienne plus large dans l'infection à SARS-CoV-2 restent nombreux. Ainsi le corécepteur permettant l'entrée cellulaire du SARS-CoV-2 (angiotensin-converting enzyme 2 dit ACE2) est fortement exprimée dans les glandes

thyroïdes (17). Aussi, de larges altérations des cellules épithéliales parafolliculaires (sécrétant la calcitonine) et folliculaires (sécrétant la T3 libre et la T4 libre) ont été observées sur du tissu thyroïdien issu de cinq autopsies de patients présentant une infection à SARS (18) et des modifications histopathologiques (dégénération, nécrose etc) observées sur du tissu thyroïdien de trois patients décédés de SARS-CoV-2 (19). D'autre part de façon très intéressante on a observé dans l'étude un taux de T4 libre plus bas dans le groupe de patients présentant une infection grave à SARS-CoV-2 suggérant une possible agression thyroïdienne. On sait également que le SARS-CoV-2 peut atteindre tous les organes par sa dissémination hématogène. De plus un cas de thyroïdite subaiguë a été récemment décrit dans l'infection à SARS-CoV-2 (20). Enfin une dysfonction thyroïdienne pourrait s'installer au cours de la phase de récupération de l'infection à SARS-CoV-2 en raison de la capacité du virus à induire et moduler en général une auto-immunité (21). En effet, beaucoup d'épitopes immunogéniques du SARS-CoV-2 sont très semblables aux protéines humaines et cette ressemblance pourrait donc perturber le système immunitaire de l'hôte infectée conduisant au développement d'une maladie auto-immune thyroïdienne (22).

Limites :

La présente étude présente également quelques limites. Tout d'abord l'évaluation de la fonction thyroïdienne n'était pas disponible pour la totalité des patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2. Du fait de son caractère observationnel chaque patient avait ou non une évaluation de sa fonction thyroïdienne par TSHus ou T3, T4 uniquement selon l'appréciation du clinicien en charge du patient. La suspicion de dysthyroïdie et notamment de thyroïdite subaiguë (dans un contexte d'hyperthermie, tachycardie, diarrhée, douleur abdominale, troubles neurologiques, dénutrition, cytolysé hépatique, hyperglycémie, hyperleucocytose, souvent présents dans le tableau des infections à SARS-CoV-2 pouvant être compatible avec une hyperthyroïdie et thyrotoxicose) motivait souvent l'évaluation de la fonction thyroïdienne. De plus la suspicion d'hypophysite induite par le SARS-CoV-2 motivait également parfois la réalisation d'un bilan thyroïdien puisque plusieurs patients infectés par le SARS-CoV-2 au sein du Centre Hospitalier Universitaire ont bénéficié dans le cadre de leur prise en charge d'une IRM cérébrale avec analyse spectrométrique (souvent pour la présence de troubles neurologiques) ayant mises en évidence des anomalies de signal

et de métabolisme hypothalamo-hypophysaire (5/50 patients), motivant une sensibilisation des cliniciens et une attention particulière vis-à-vis d'éventuelles anomalies endocriniennes, d'hypophysite et parfois la suspicion d'hypothyroïdie clinique était également présente (bradycardie sans étiologie autre retrouvée...etc). Les anomalies de signal et de métabolisme observées en spectroscopie chez ces patients avec infection à SARS-CoV-2 sont en cours d'analyse dans le cadre d'une autre étude menée parallèlement et dont les résultats pourraient fournir des informations complémentaires sur les effets de l'infection à SARS-CoV-2 sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire en général.

De plus nous ne disposions pas dans la présente étude de plusieurs TSHus à intervalle de temps différent pour chaque patient afin de pouvoir étudier la cinétique de la TSHus au cours du temps et de l'infection à SARS-CoV-2 comme il aurait été idéale de pouvoir faire pour avoir une vision plus dynamique du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien.

Conclusion :

La présente étude de cohorte observationnelle, avec analyse rétrospective de 190 patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 et bénéficiant d'une évaluation de leur fonction thyroïdienne n'objective pas d'anomalie de la TSHus et ne montre pas de différence de taux de TSHus en fonction de la présence ou non d'une infection dite grave (c'est-à-dire nécessitant une hospitalisation en réanimation ou responsable du décès en l'absence d'hospitalisation). La présente étude suggère une dysfonction thyroïdienne avec un dit « non thyroidal illness syndrome » dans les formes sévères d'infection à SARS-CoV-2 et que ce dernier ne présenterait pas de composante centrale évidente mais une composante périphérique principalement et que la baisse de la T3 libre est d'autant plus importante que l'infection est grave. La présente étude ne démontre pas de modification de la sécrétion de TSH dans l'infection à SARS-CoV-2 et n'encourage donc pas l'hypothèse et la réalisation d'essai clinique sur l'efficacité de neuropeptides hypothalamique (comme la « thyrotropin-releasing hormone » dite TRH) dans cette infection. La présente étude n'a également pas mise en évidence de thyroïdite subaiguë à la phase aiguë de l'infection sévère à SARS-CoV-2. D'autres études avec une temporalité différente portant un intérêt notamment à la phase tardive de l'infection à SARS-CoV-2 pourraient permettre de mieux comprendre encore les effets de l'infection à SARS-CoV-2 sur l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien et l'axe hypothalamo-hypophysaire en général.

Annexes :

Tableau 1: Caractéristiques des patients à l'inclusion selon la présence ou non d'un dosage de TSHus

Caractéristiques	Dosage de TSH non-disponible (N=258)		Dosage de TSH disponible (N=190)		Valeur de p
	Mediane [IQR] ou n (%)	Données manquantes	Mediane [IQR] ou n (%)	Données manquantes	
Age (année)	69 [56-81.8]		78.5 [66-86]		< 0.0001
Homme	155 (60%)		90 (47.4%)		0.008
IMC (kg/m ²)	29 [24.1-32.9]	63	26.5 [22.5-31.2]	37	0.006
Tabagisme		78		64	0.52
Jamais	112 (43.4%)		76 (44.2%)		
Ancien	59 (22.9%)		31 (17.9%)		
Actif	9 (3.5%)		8 (4.2%)		
Antécédents					
Diabète	66 (25.6%)		61 (32.1%)		0.13
Hypertension artérielle	143 (55.4%)		125 (65.8%)		0.027
Dyslipidémie	81 (31.4%)	1	72 (37.9%)		0.16
Pathologie cardiovasculaire	85 (32.9%)		71 (37.4%)		0.33
SAOS	18 (7%)		5 (2.6%)		0.039
BPCO	24 (9.3%)		18 (9.5%)		0.95
IRC	37 (14.3%)		31 (16.3%)		0.56
Cancer	40 (15.5%)		33 (17.5%)		0.60
Pathologie thyroïdienne		NA		1	
Hypothyroïdie	NA		34 (17.9%)		
Hyperthyroïdie	NA		2 (1.1%)		

	Dysthyroïdie	NA		3 (1.6%)		
	Chirurgie thyroïdienne	NA		10 (5.7%)		
Symptomes principaux						
Toux	127 (49.2%)	7		84 (44.2%)	1	0.20
Fièvre	174 (67.4%)	7		121 (63.7%)	1	0.24
Principaux traitements						
IEC	54 (20.9%)	1		31 (16.3%)		0.21
ARAII	25 (9.7%)	1		35 (18.4%)		0.008
Metformine	43 (16.7%)	1		33 (17.4%)		0.86
Biologie						
Glycémie (mmol/l)	6.7 [5.8-7.9]	27		6.5 [5.6-8.5]	11	0.60
DFG (MDRD ml/min/1.73m²)	81 [56-110]	5		79 [55-99]		0.51
ALAT >40 U/l	81 (31.4%)	32		51 (26.8%)	11	0.12
ASAT >40 U/l	128 (49.6%)	32		92 (48.4%)	10	0.29
GGT > ULN	107 (41.5%)	42		84 [44.2]	17	0.85
GB × 10⁹ per L	6.5 [5-9.2]	6		6.5 [4.6-9.1]		0.75
Lymphocytes × 10⁹ per L	0.9 [0.6-1.2]	6		0.8 [0.6-1.2]		0.33
CRP mg/l	90 [42.1-152.5]	7		81.1 [25.3-158.1]		0.26

Abréviations: ARAII antagoniste des récepteurs à l'angiotensine; ALAT, alanine transaminase; ASAT, aspartate transaminase; IMC indice de masse corporelle, IRC insuffisance rénale chronique, IEC inhibiteur de l'enzyme de conversion, BPCO broncho-pneumopathie chronique obstructive; CRP, C-reactive protein; DFG (MDRD), débit de filtration glomérulaire estimé par le « Modification of Diet in Renal Disease » ; GB globules blancs, GGT, gamma-glutamyltranspeptidase; IQR, interquartile NA, non-disponible; SAOS, syndrome d'apnées obstructives du sommeil; ULN, upper limit of normal

Tableau 2: Caractéristiques des patients à l'inclusion qui développeront secondairement une forme dite grave ou non-grave de l'infection à SARS-CoV-2

Caractéristiques	Infection Non-grave à SARS-CoV-2 (N=115)		Infection Grave à SARS-CoV-2 (N=75)		Valeur de p
	Médiane [IQR] ou n (%)	Données manquantes	Médiane [IQR] ou n (%)	Données manquantes	
Age (année)	81 [70.5-86.5]		71 [62-84]		0.002
Hommes	46 (40%)		44 (58.7%)		0.012
IMC (kg/m²)	25.3 [21.8-29.3]	26	29 [23.6-32.9]	11	0.002
Tabagisme		35		29	0.29
	Jamais	57 (49.7%)		27 (36%)	
	Ancien	19 (16.5%)		15 (20%)	
	Actif	4 (3.5%)		4 (5.3%)	
Antécédents					
Diabète	38 (33%)		23 (30.7%)		0.73
Hypertension artérielle	84 (73%)		41 (54.7%)		0.009
Dyslipidémie	46 (40%)		26 (34.7%)		0.46
Pathologie cardiovasculaire	46 (40%)		25 (33.3%)		0.35
SAOS	3 (2.6%)		2 (2.7%)		1
BPCO	9 (7.8%)		9 (12%)		0.34
IRC	21 (18.3%)		10 (13.3%)		0.37
Cancer	23 (20%)		10 (13.3%)		0.24
Pathologie thyroïdienne		1			0.17
	Hypothyroïdie	19 (16.5%)		15 (20%)	
	Hyperthyroïdie	0		2 (2.7%)	
	Dysthyroïdie	3 (2.6%)		0	

	Chirurgie	7 (6.1%)		3 (4%)		
Symptomes principaux						
	Toux	55 (47.8%)		29 (38.7%)	1	0.24
	Fièvre	72 (62.6%)		49 (65.3%)	1	0.61
Principaux traitements						
	IEC	22 (19.1%)		9 (12%)		0.19
	ARAII	23 (20%)		12 (16%)		0.49
Biologie						
	Glycemie (mmol/l)	6.3 [5.5-7.8]	12	6.7 [5.9-9.8]		0.031
	DFG (MDRD ml/min/1.73m²)	83 [59.5-96.5]		77 [47.5-109]		0.38
	ALAT >40 U/l	23 (20%)	11	28 (37.3%)		0.026
	ASAT >40 U/l	43 (37.4%)	11	49 (65.3%)		0.002
	GGT > ULN	42 (36.5%)	12	42 (56%)	5	0.013
	Albumine (g/L)	28.9 [25.4-31.8]	10	22.8 [17.3-28.1]	4	<0.0001
	GB × 10⁹ per L	5.7 [4.1-7.6]		8.1 [6.2-11.2]		<0.0001
	Lymphocytes × 10⁹ per L	0.9 [0.7-1.3]		0.7 [0.5-1]		0.022
	CRP mg/l	47.3 [17.7-111.5]		147.2 [68.7-218.7]		<0.0001

Abréviations: ARAII antagoniste des récepteurs à l'angiotensine; ALAT, alanine transaminase; ASAT, aspartate transaminase; IMC indice de masse corporelle, IRC insuffisance rénale chronique, IEC inhibiteur de l'enzyme de conversion, BPCO broncho-pneumopathie chronique obstructive; CRP, C-reactive protein; DFG (MDRD), débit de filtration glomérulaire estimé par le « Modification of Diet in Renal Disease » ; GB globules blancs, GGT, gamma-glutamyltranspeptidase; IQR, interquartile NA, non-disponible; SAOS, syndrome d'apnées obstructives du sommeil; ULN, upper limit of normal.

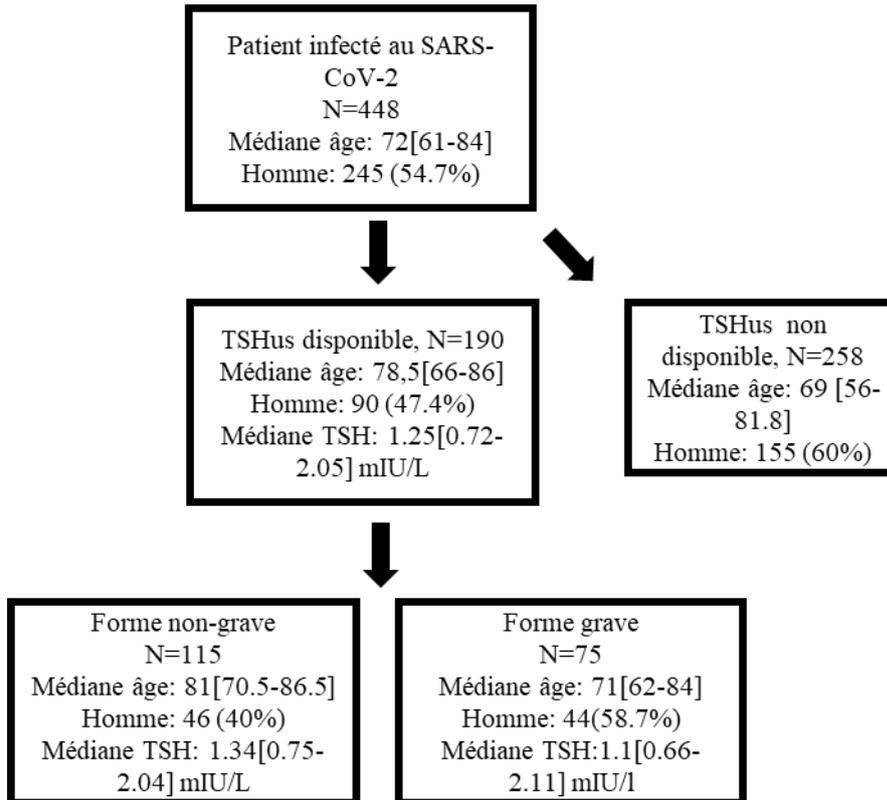
Tableau 3: Caractéristiques de la prise en charge des patients avec une infection à SARS-CoV-2 dite grave ou non-grave.

Caractéristiques	Infection Non-grave à SARS-CoV-2 (N=115)		Infection Grave à SARS-CoV-2 (N=75)		Valeur de p
	Médiane [IQR] ou n (%)	Données manquantes	Médiane [IQR] ou n (%)	Données manquantes	
Procédures et traitements					
Produits de contraste iodés	18 (15.7%)		27 (36%)		0.001
Corticoïdes	13 (11.3%)		30 (40%)		<0.0001
Préparations à base de thyroxine	26 (22.6%)		16 (21.3%)		0.84
Amiordarone	11 (9.6%)		8 (10.7%)		0.80
Autre traitement*	2 (1.7%)		1 (1.3%)		0.83
Traitement spécifique du SARS-CoV-2		1		1	<0.0001
Hydroxychloroquine	11 (9.6%)		18 (24%)		
Hydroxychloroquine + Lopinavir-Ritonavir	1 (0.9%)		4 (5.3%)		
Lopinavir-Ritonavir	11 (9.6%)		18 (24)		
Remdesivir	1 (0.9%)		1 (1.3%)		
Profil					
Hospitalisation en réanimation	0		47 (62.3%)		
Décès	0		38 (50.7%)		
Intubation	0		35 (46.7%)	3	
SDRA	0		38 (50.7%)		
Défaillance rénale	15 (13%)		37 (49.3%)		<0.0001
Défaillance cardiaque	3(2.6%)		17 (22.7%)		<0.0001
Infection nosocomiale	17(14.7%)		40 (53.3%)		<0.0001
Durée d'hospitalisation	12 [8.5-17.5]		27 [15.5-38]		<0.0001

Abréviations: SDRA syndrome de détresse respiratoire aigüe, IQR, interquartile range.

*Autre traitement : immunothérapie chez 2 patients avec une forme non-grave de SARS-CoV-2 et un antithyroïdien de synthèse chez un patient avec une forme grave de l'infection à SARS-CoV-2.

Figure-1: Organigramme de l'étude avec les principales caractéristiques



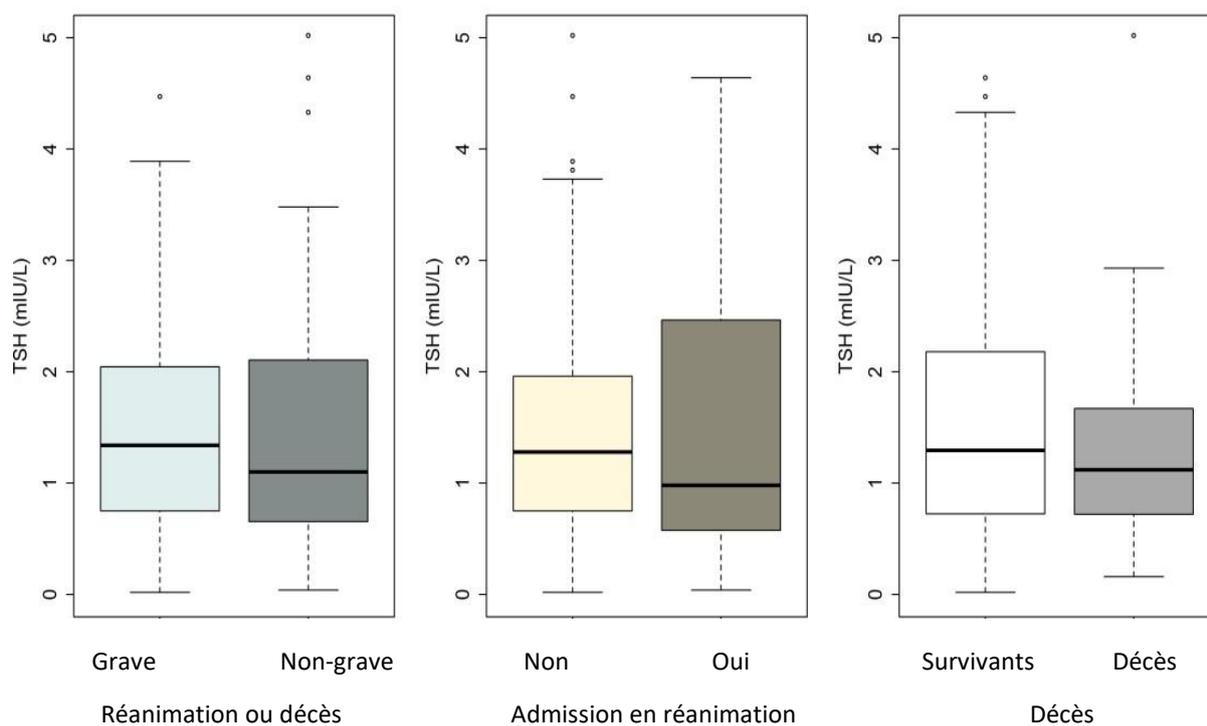


Figure-2 : Distribution des taux de TSHus chez les patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 selon on niveau de gravité

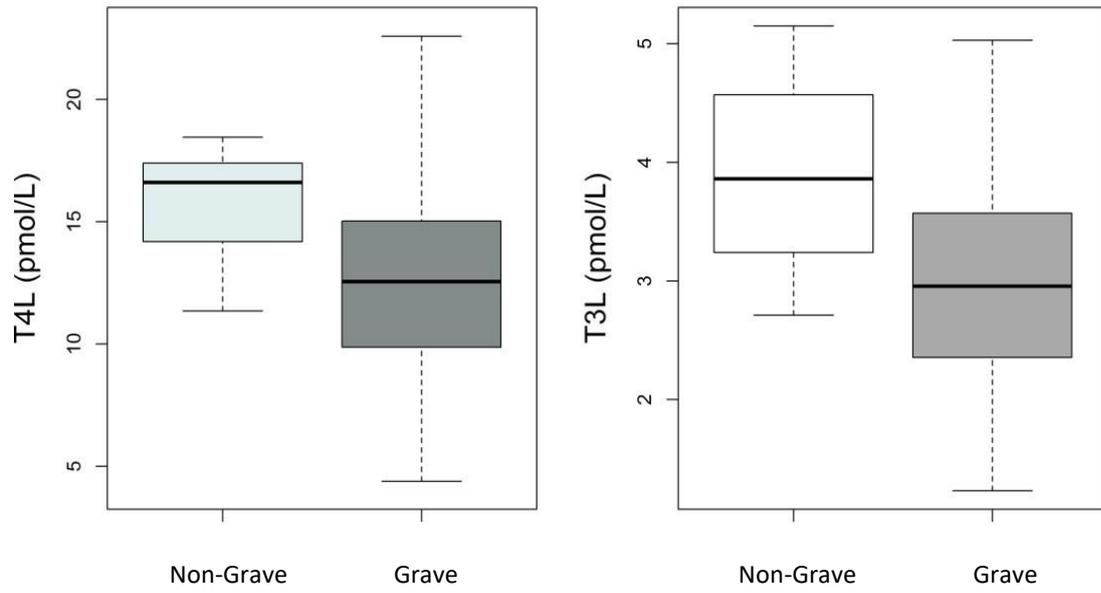


Figure-3 : Taux de T4L et T3L chez les patients avec forme dite grave et non-grave de l'infection à SARS-CoV-2

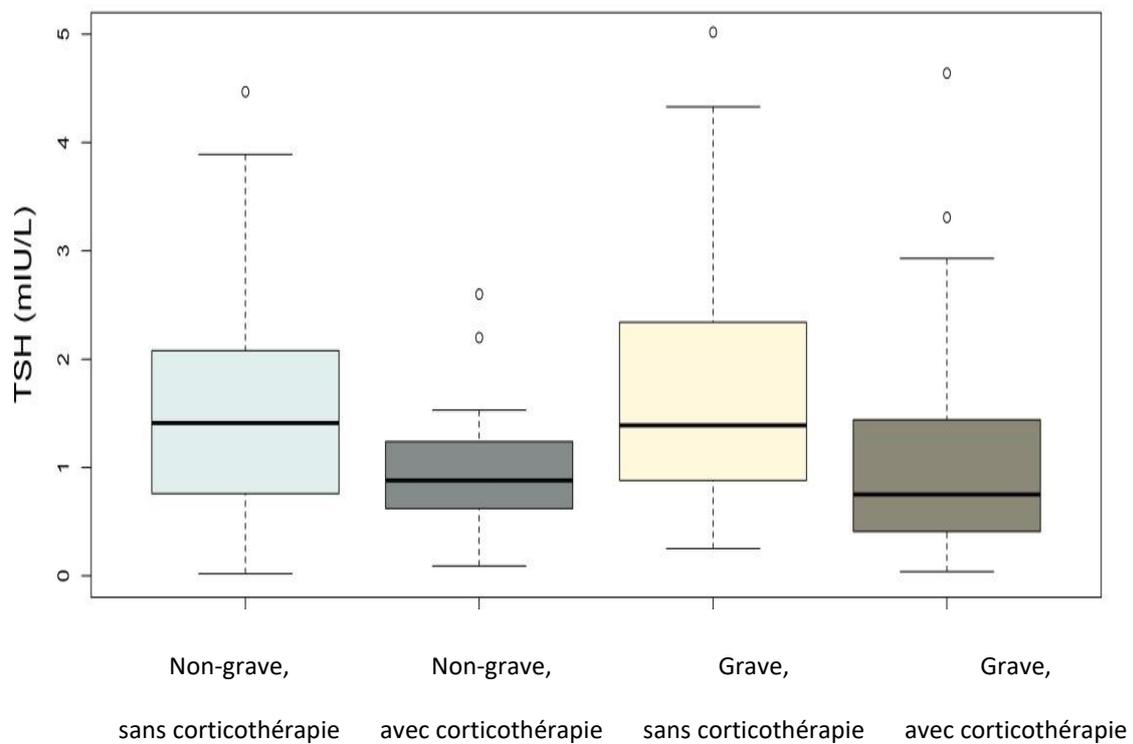


Figure-4 : Taux de TSHus chez les patients avec forme dite grave ou non-grave de SARS-CoV-2 en fonction de la présence ou non d'un traitement par corticoïdes

Bibliographie :

1. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, & Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology* 2015 3 816–825. (doi:10.1016/S2213-8587(15)00225-9)
2. Peeters RP, Wouters PJ, Toor H van, Kaptein E, Visser TJ, & Van den Berghe G. Serum 3,3',5' triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 4559–4565. (doi:10.1210/jc.2005-0535)
3. Langouche L, Jacobs A, & Van den Berghe G. Nonthyroidal Illness Syndrome Across the Ages. *Journal of the Endocrine Society* 2019 3 2313–2325. (doi:10.1210/js.2019-00325)
4. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, Toor H, Visser TJ, & Van den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 3202–3211. (doi:10.1210/jc.2002-022013)
5. Chopra IJ, Sakane S, & Tecu GN. A study of the serum concentration of tumor necrosis factor-alpha in thyroidal and nonthyroidal illnesses. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991 72 1113–1116. (doi:10.1210/jcem-72-5-1113)
6. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. World Health Organization, [En ligne], Geneva Disponible à : <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (mise à jour le 7 Aout 2020).
7. Mooradian AD, Reed RL, Osterweil D, Schiffman R, & Scuderi P. Decreased serum triiodothyronine is associated with increased concentrations of tumor necrosis factor. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990 71 1239–1242. (doi:10.1210/jcem-71-5-1239)
8. 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 . (doi:10.1001/jama.2020.2648)

9. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, & Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA* 2020 (doi:10.1001/jama.2020.7202)
10. Commission d'éthique de la SRLF. SRLF [En ligne]. Paris. Critères d'admission et modalités de prise en charge en réanimation en contexte pandémique. Disponible à : <https://www.srlf.org> (mis à jour le 9 avril 2020)
11. Dworakowska D & Grossman AB. Thyroid disease in the time of COVID-19. *Endocrine* 2020 . (doi:10.1007/s12020-020-02364-8)
12. Wei L, Sun S, Zhang J, Zhu H, Xu Y, Ma Q et al, J. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biochemistry and Cell Biology = Biochimie Et Biologie Cellulaire* 2010 88 723–730. (doi:10.1139/O10-022)
13. Michalaki M, Vagenakis AG, Makri M, Kalfarentzos F, & Kyriazopoulou V. Dissociation of the early decline in serum T3 concentration and serum IL-6 rise and TNFalpha in nonthyroidal illness syndrome induced by abdominal surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 269 2001 86 4198–4205. (doi:10.1210/jcem.86.9.7795)
14. Burch HB. Drug Effects on the Thyroid. *The New England Journal of Medicine* 2019 381 749–761. (doi:10.1056/NEJMra1901214)
15. Varedi M, Moattari A, Amirghofran Z, Karamizadeh Z, Feizi H. Effects of hypo and hyperthyroid states on herpes simplex virus infectivity in the rat. *Endocr Res.* 2014 ;39 :50-5
16. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19 : a retrospective study. *Thyroid*. Publié en ligne le 10 juillet 2020 (doi :10.1089/thy.2020.0363)
17. Li MY, Li L, Zhang Y, & Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious Diseases of Poverty* 2020 9 45. (doi:10.1186/s40249-02000662-x)
18. Wei L, Sun S, Xu CH, Zhang J, Xu Y, Zhu H et al, J. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Human Pathology* 2007 38 95–102. (doi:10.1016/j.humpath.2006.06.011)

19. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC et al, [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi = Chinese Journal of Pathology* 2020 49 411–417. (doi:10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193)
20. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, & Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020 105. (doi:10.1210/clinem/dgaa276)
21. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, & Yassine HM. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses* 2019 11 (doi:10.3390/v11080762)
22. Lyons-Weiler J. Pathogenic Priming Likely Contributes to Serious and Critical Illness and Mortality in COVID-19 via Autoimmunity. *Journal of Translational Autoimmunity* 2020 100051. (doi:10.1016/j.jtauto.2020.100051)

EFFETS DE L'INFECTION AIGUE GRAVE A SARS-CoV-2 SUR LA FONCTION THYROIDIENNE

Résumé : Introduction: Bien qu'une association entre formes graves de COVID-19 et « non thyroidal illness syndrome » est attendu, aucune étude n'a été à ce jour publiée. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la fonction thyroïdienne et de déterminer les taux de TSHus chez les patients présentant une infection à SARS-CoV-2 et de comparer les taux de ceux présentant une forme grave comparativement à ceux présentant une forme non-grave. Patients et Méthodes : Les données de tous les patients consécutivement hospitalisés au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens avec un COVID-19 biologiquement confirmé étaient rétrospectivement collectées. Les valeurs de TSHus étaient comparées chez les patients présentant une forme dite grave (nécessitant une hospitalisation en réanimation ou responsable du décès) comparativement aux patients présentant une forme non grave en utilisant un test de Mann-Whitney-Wilcoxon puis de multiples régressions linéaires après transformation logarithmique des valeurs. Résultats : Parmi la cohorte de 448 patients hospitalisés avec un COVID-19, les valeurs de TSH étaient disponibles pour 190 d'entre eux. Il n'y avait pas de différence significative de TSHus (médiane[interquartile]) entre les patients avec une forme grave ou non (1.10 mIU/L [0.66-2.11] versus 1.34 mIU/L [0.75-2.05] respectivement ; $p=0.61$) et même après ajustement sur l'âge, le sexe et le moment du dosage de la THus. Le traitement par corticoïdes était associé à un taux de TSHus plus bas chez tous les patients indépendamment de leur niveau de gravité. Les taux de T4 et T3 libres étaient plus bas dans les formes graves. Conclusion : Ces résultats impliquent la présence d'un « non thyroidal illness syndrome » avec une composante périphérique mais sans composante centrale évidente chez les patients hospitalisés pour COVID-19. L'axe hypothalamo-hypophysaire semble répondre de façon convenable aux corticoïdes. L'effet du COVID-19 sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et thyroïdienne en particulier mériterait plus d'investigation.

Mots clé : Coronavirus 2019, COVID-19, SARS-CoV-2, syndrome de basse T3, TSH, Médecine-Intensive-Réanimation, axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien, thyroïde, endocrinopathies associées au SARS, extra-pulmonaire.

Abstract : Background: Although an association between critical forms of COVID-19 and non-thyroidal illness syndrome is expected, no data have yet been published. The primary objective of the present study was to evaluate the thyroid function and to determine whether TSH levels differ when comparing inpatients with critical COVID-19 and those with non-critical forms of the disease. Methods: Data on consecutive adult patients hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 at Amiens University Hospital were collected retrospectively. We compared the TSH levels in inpatients with critical COVID-19 (admission to the ICU or death) and in inpatients with non-critical COVID-19 using the Mann-Whitney-Wilcoxon test. After log transformation, the groups' respective TSH values were compared using a multiple linear regression analysis. Results: Among 448 inpatients with COVID-19, TSH assay data were available for 190. Patients with vs. without critical forms of the disease did not differ significantly with regard to the median [interquartile range] TSH level (1.10 mIU/L [0.66-2.11] vs. 1.34 mIU/L [0.75-2.05], respectively; $p=0.61$) - even after adjustment for age, sex, and the median time to the TSH assay. Treatment with corticosteroids was associated with lower TSH levels in all patients, regardless of the disease severity or outcome. Free T4 levels and free T3 levels were lower in the critical group. Conclusions: This finding implies that there are a non-thyroidal illness syndrome in patients with critical COVID-19 and this syndrome does not have an obvious central component. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis appears to respond to treatment with corticosteroids. The impact of COVID-19 on the hypothalamic-pituitary thyroid axis in general and on the thyroid in particular warrants further investigation.

Keywords: coronavirus disease 2019; COVID-19; SARS-CoV-2; non-thyroidal illness syndrome; thyroid-stimulating hormone; intensive care; hypothalamic-pituitary-thyroid axis; thyroid; SARS-associated endocrinopathies; extrapulmonary.