



**HAL**  
open science

# Évaluation à 3 mois du retentissement thyroïdien de l'infection par le SARS-CoV-2

Noémie Scherman

► **To cite this version:**

Noémie Scherman. Évaluation à 3 mois du retentissement thyroïdien de l'infection par le SARS-CoV-2. Endocrinologie et métabolisme. 2020. dumas-03187238

**HAL Id: dumas-03187238**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03187238>**

Submitted on 31 Mar 2021

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

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



**UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE**

**FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

**Année 2020**

**ÉVALUATION A 3 MOIS DU RETENTISSEMENT  
THYROÏDIEN DE L'INFECTION PAR LE SARS  
COV-2**

**THESE 2020-188**

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

**SPECIALITE DIABETE-ENDOCRINOLOGIE-MALADIES**

**METABOLIQUES**

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 10 Novembre 2020 à Amiens

Par

**SCHERMAN Noémie**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Abdallah AL-SALAMEH

Présidente du Jury : Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

Membres du Jury :

- Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT
- Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU
- Madame le Professeur Claire ANDREJAK

# Table des matières

<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>3</b>
<b>GLOSSAIRE ET ABREVIATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>6</b>
<b>II. PATIENTS ET METHODES.....</b>	<b>11</b>
1. OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	11
2. POPULATION DE L'ETUDE .....	11
3. SCHEMA DE L'ETUDE .....	12
4. COLLECTION DES DONNEES .....	12
5. MODALITES DE PRELEVEMENT .....	13
6. ANALYSE STATISTIQUE .....	13
7. APPROBATION ETHIQUE .....	14
<b>III. RESULTATS.....</b>	<b>15</b>
1. POPULATION ETUDIEE .....	15
2. ANALYSE DESCRIPTIVE DU GROUPE AVEC BILAN THYROÏDIEN DISPONIBLE A 3 MOIS POST-COVID-19 ...	20
3. ANALYSE UNIVARIEE DU BILAN A 3 MOIS POST-COVID CHEZ LES PATIENTS N'AYANT PAS D'ANTECEDENT DE MALADIE THYROÏDIENNE.....	21
4. ANALYSE DE L'ASSOCIATION ENTRE LES DIFFERENTES VARIABLES ET LA TSHUS A 3 MOIS POST-COVID-19	22
5. ANALYSE EN SOUS-GROUPE DU BILAN THYROÏDIEN A 3 MOIS SELON L'HOSPITALISATION REANIMATION A LA PHASE AIGUE OU EN SERVICE CONVENTIONNEL (UNITE COVID-19) .....	22
6. COMPARAISON DE LA FONCTION THYROÏDIENNE A L'ENTREE EN HOSPITALISATION ET A 3 MOIS POST-COVID-19 .....	25
<b>IV. DISCUSSION .....</b>	<b>29</b>
LIMITES DE NOTRE ETUDE .....	34
<b>V. CONCLUSION.....</b>	<b>35</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>36</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>39</b>
CORONAVIRUS.....	39
PHYSIOPATHOLOGIE DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-THYROÏDIEN .....	40

## Table des illustrations

Figure 1 : Organigramme de l'étude .....	17
Figure 2 : Graphique en boîte à moustaches, distribution des taux de TSHus à 3 mois de l'hospitalisation, chez les patients ayant été hospitalisés pour COVID-19 selon leur transfert ou non en réanimation (TSH en mUI/L).....	23
Figure 3 : Graphique en boîte à moustaches, distribution des taux de T4L à 3 mois de l'hospitalisation, chez les patients ayant été hospitalisés pour COVID-19 selon leur transfert ou non en réanimation (TSH en mUI/L).....	24
Figure 4 : Courbe de distribution des taux de TSHus comparant la distribution des taux de TSHus en hospitalisation (rouge, n =139) et à 3 mois post-COVID (bleue, n =121) .....	26
Figure 5 : Distribution des taux de TSHus entre la phase aiguë en hospitalisation (M0), et à 3 mois(M3) de l'hospitalisation pour COVID-19 dans le sous-groupe avec une TSHus disponible aux deux temps (A) et le sous-groupe avec une TSH disponible exclusivement à M0 ou à M3 mais pas aux deux temps (B).....	28
Figure 6 : Schéma du SARS-COV-2 virus enveloppé à ARN, et de sa liaison au récepteur de l'enzyme de conversion de type II (50) .....	39
Figure 7 : Schéma de l'axe hypothalamo, hypophyso-thyroïdien (41) .....	40
Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion selon la présence ou non d'un dosage de TSHus disponible à 3 mois post-COVID-19 .....	18
Tableau 2 : Caractéristiques et bilan thyroïdien à 3 mois post-COVID-19 des patients avec une TSHus disponible à 3 mois.....	20
Tableau 3 : Bilan thyroïdien des patients avec une TSHus disponible à 3 mois après leur hospitalisation pou COVID-19, après avoir exclu les patients avec un antécédent de maladie thyroïdienne .....	21
Tableau 4 : Bilan thyroïdien à 3 mois de l'entrée d'hospitalisation selon le transfert ou non en réanimation pour COVID-19 .....	22

## Glossaire et abréviations

ACE2 : *angiotensin-converting enzyme 2* (enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2)

ACTH : adrenocorticotrophine

Ang-II : angiotensine II

ARAI : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine

ARN : acide ribonucléique

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

COVID 19 : *coronavirus disease 2019* (maladie liée au SARS-CoV-2)

CRP : *C-reactive-Protein* (Protéine Réactive C)

CTLA-4 : *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4* (protéine associée aux lymphocytes T cytotoxiques 4 ou antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques)

DIO : désiodase

ET : écart type

HLA : *human leukocyte antigen* (antigène leucocytaire humain)

HPA : *hypothalamic-pituitary-adrenal* (axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien)

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IL1 : Interleukine 1

IL6 : Interleukine 6

IQL : interquartile

IMC : indice de masse corporelle

MERS-CoV : *Middle East respiratory syndrome coronavirus* (coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient)

mAb: *monoclonal antibody* (anticorps monoclonal)

NTIS : *non-thyroidal illness syndrome* (syndrome « basse T3 »)

PD-1 : *Programmed cell death protein 1* (anti-mort cellulaire programmée 1)

PTS : *painless thyroiditis* (thyroïdite indolore)

RT-PCR : *reverse transcription polymerase chain reaction* (réaction de polymérisation en chaîne par transcription inverse)

SARS : *severe acute respiratory syndrome* (syndrome respiratoire aigu sévère)

SARS-CoV : *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère)

SARS-CoV-2 : *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère de type 2)

SAT : *subacute thyroiditis* (thyroïdite subaiguë)

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

SRA : système rénine-angiotensine

T3, T3L ou TT3 : 3,5,3'-triiodo-L-thyronine ; libre ou totale

T4, T4L ou TT4 : tetra-iodothyronine ou thyroxine ; libre ou totale

Th : *T helper cells* (lymphocyte T helper)

TDM : tomodensitométrie

TSH et TSHus : *thyroid-stimulating hormone* (thyrotropine et thyrotropine ultra-sensible)

TRH : *thyrotropine-releasing hormone* (hormone thyroïdienne)

VS : Vitesse de sédimentation

## I. Introduction

La pandémie virale actuelle de COVID-19 bouleverse depuis plusieurs mois la santé mondiale avec un impact sans précédent. Cette maladie, apparue en Chine en fin d'année 2019 a infecté plus de 45 millions de personnes dans le monde, faisant plus d'un million de décès et est toujours en pleine expansion. En France, nous comptons plus de 1300 000 cas confirmés, et plus de 36 000 décès liés à la COVID-19 selon Santé publique France fin octobre 2020.

La maladie COVID-19 est causée par le coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), un virus à acide ribonucléique (ARN) encapsulé de la famille des coronaviridae qui utilise, comme son cousin le SARS-CoV-1, **l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2) comme point d'entrée** dans les cellules (1)(2)

**La cible principale du coronavirus est invariablement le poumon**, causant une pneumonie de sévérité variable. Cependant, le cortège d'atteintes associées est large. Le spectre des manifestations cliniques va d'une infection pauci-symptomatique à une pneumonie sévère nécessitant une oxygénothérapie (dans 14 à 29% des cas), voire à une forme critique requérant un transfert en réanimation du fait d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) associé à un orage cytokinique causant parfois des défaillances d'organes multiples (5 à 12 % des cas) (3) (4)(5).

A ce jour, **l'organisation mondiale de la santé ne recommande pas de bilan thyroïdien** en routine en cas d'infection à SARS-CoV-2 (6), cependant l'atteinte de la thyroïde et l'éventualité de désordres thyroïdiens liés au virus sont fortement suggérés. C'est le sujet que nous allons développer ci-dessous.

La perturbation du bilan thyroïdien peut survenir dans le cadre du « **non thyroidal illness syndrome** » (NTIS), encore appelé « sick euthyroid syndrome » ou « syndrome de basse T3 ». Celui-ci se définit par une baisse de 3,5,3'-triiodo-L-thyronine (T3) médiée par les cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 6 (IL6) et l'interleukine 1 (IL1), associée à une thyrotropine (TSH) et une tetra-iodothyronine (T4 ou thyroxine) normales ou basses. Très

probablement adaptative initialement, cette réponse permettrait au corps, lors d'une affection aiguë, de diminuer le catabolisme et donc les dépenses énergétiques. Les mécanismes sous-jacents sont multiples, impliquant entre autres l'activation d'enzymes désiodases (DIO) de type 3 périphériques qui dégradent la T4 vers la T3 inverse, physiologiquement inactive, et dégrade également la T3 (7)(8). Ce syndrome survient chez les patients avec une affection souvent nécessitant l'admission en réanimation tels qu'un syndrome coronarien aigu ou une infection sévère. Or, le SARS-CoV-2, dans ses formes graves, est responsable d'un orage cytokinique avec des taux élevés d'IL1 et IL6, principalement lors d'états critiques hospitalisés en réanimation (9)(10). Notre étude précédente avait mis en évidence une T3 libre (T3L) significativement plus basse chez les patients avec une affection sévère à SARS-CoV-2 comparativement aux formes non sévères. Lorsque l'affection se prolonge, il est décrit une composante centrale au NTIS dans la littérature révélant un profil d'insuffisance thyroïdienne. Le mécanisme principal mis en avant est une augmentation de la conversion hypothalamique locale de la T4 en T3 par la désiodase de type 2 ayant cette fois pour conséquence une réduction de l'expression de l'hormone thyroïdienne (TRH) via l'altération du point de rétrocontrôle inhibiteur de la TRH. Cela conduit à une diminution du taux de TSH (11). Dans notre précédente étude, nous n'avons pas retrouvé d'anomalie des taux de TSH lors de l'affection aiguë à SARS-CoV-2, tant pour les cas sévères que non sévères.

La perturbation du bilan thyroïdien peut survenir suite à l'infection virale de la thyroïde elle-même. **Les infections virales**, provoquant une élévation de cytokines tel que IL6, ont été **impliquées dans la survenue de thyroïdites subaiguës et de maladies auto-immunes de la thyroïde** dont la thyroïdite de Hashimoto, la thyroïdite de Basedow principalement, et plus rarement la thyroïdite indolore (autrement appelée painless thyroiditis ou thyroïdite lymphocytaire silencieuse, « PTS ») (12)(13)(14). Le mécanisme sous-jacent mis en avant est une activation de l'auto-immunité via les lymphocytes T de la voie Th1/Th17 (Th signifiant lymphocyte T helper) qui reconnaissent les antigènes viraux et déclenchent une cascade cytokinique. S'ensuit une atteinte directe des cellules folliculaire (15), et parfois une réponse immunitaire aberrante (16). En effet, une activation de la voie Th1 a été retrouvée dans les thyroïdites de Hashimoto (17). Ce même mécanisme est retrouvé dans les thyroïdites indolores sous immunothérapie de certains cancers, telles que le traitement par anticorps monoclonal (mAb) anti-protéine de mort cellulaire programmée 1 (Programmed cell death protein 1, PD-1)



et anti-protéine associée aux lymphocytes T cytotoxiques 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, CTLA-4), qui modulent positivement la réponse lymphocytaire T (18) voir certaines thyroïdites sous interféron-alpha (17).

**Nous savons très peu de choses sur l'éventualité d'une atteinte de la fonction thyroïdienne par le SARS-CoV-2.** Mais nous savons que, mis à part l'orage cytokinique, l'un des phénomènes caractérisant la maladie COVID-19 est la lymphopénie transitoire (19). La possible implication de ce virus particulier dans les thyroïdites sus-décrites pose donc question.

En se basant sur l'expérience de la pandémie de SARS-CoV-1 survenue en Chine en 2002, des particules et de **l'ARN viral avaient été retrouvées lors de l'examen anatomopathologique** d'autopsie de glandes endocrines sur des patients décédés du syndrome respiratoire aigu (SARS) dû à ce coronavirus (20). Sur cinq échantillons hypophysaires provenant d'autopsies de patients atteints par le SARS-CoV, le nombre de cellules positives lors du marquage de la TSH et l'intensité en immunocoloration de la TSH étaient plus faibles en comparaison à des échantillons hypophysaires non atteints (21). Cinq échantillons thyroïdiens d'autopsie de patients décédés du SARS retrouvaient une destruction de l'épithélium folliculaire avec présence d'apoptose et de desquamation des cellules épithéliales dans la lumière folliculaire (22). Leow et Al. décrivait que, sur 61 survivants du SARS, 4 patients étaient atteints d'hypothyroïdie dont un patient avec une hypothyroïdie périphérique séquellaire, présentant des anticorps antithyroïdiens positifs (antithyroglobuline et antithyroperoxidase) et nécessitant une supplémentation prolongée par L-thyroxine (23). Le rapport chinois de l'équipe de Wang et Al. décrivait des taux de T3, T4 et TSH significativement plus basses chez les patients atteints du SARS pendant les phases de progression et de récupération de la maladie que chez les sujets témoins sains (22).

Il est à savoir, que **l'ACE2, qui est le récepteur cellulaire du SARS-CoV-2, est d'avantage exprimé dans les cellules thyroïdiennes que dans les cellules pulmonaires** (24)(25), corroborant l'hypothèse d'une possible action directe destructrice du virus sur la thyroïde. L'étude anatomopathologique de tissu thyroïdien de trois patients décédés de la COVID-19 a retrouvé une infiltration de lymphocytes dans l'interstitium (26).

**Quelques cas de thyroïdite subaiguë (SAT),** maladie inflammatoire thyroïdienne décrite pour la première fois par De Quervain et qui pourrait être déclenchée par une infection virale préalable, **ont déjà été décrits dans le contexte post-viral du SARS-CoV-2**

(27)(28)(29)(30)(31). La difficulté réside à en faire le diagnostic dans un contexte d'asthénie post-virale commune, décrit comme un « post-SARS sickness syndrome », et qui pourrait être dû à un hypocorticisme ou à une hypothyroïdie peu parlante (32)(23).

**Enfin, il existe une éventualité d'une atteinte centrale directe ou indirecte de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien** lors d'une infection virale au SARS-CoV-2 grave. La TSH pourrait être freinée dans le contexte d'hospitalisation pour COVID-19 par l'hypercorticisme endogène du au stress lié à l'affection, ou par l'hypercorticisme exogène dû à l'apport fréquent de glucocorticoïdes (32).

Les dysthyroïdies sont enfin **multifactorielles**, pouvant être modulées par des injections d'iode lors d'examens tomodensitométriques injectés, fréquemment proposés dans le contexte de pneumonie à SARS-CoV-2.

Dans un travail précédent, nous avons étudié les anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien en phase aiguë et nous avons comparé la survenue d'une perturbation du bilan thyroïdien entre les patients avec une forme grave de COVID-19 (décès ou admission en réanimation, n=55) et ceux hospitalisés pour COVID-19 et sortis vivants sans admission en réanimation au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) d'Amiens-Picardie (hospitalisation dans les unités COVID-19 seulement, n=83). Brièvement, parmi les 191 patients COVID-19 hospitalisés dont la TSH était disponible, 139 patients étaient sans antécédent de maladie thyroïdienne. Dans ce groupe des patients COVID-19 sans antécédent thyroïdien, les patients avec et sans forme grave de la COVID-19 ne différaient pas significativement en ce qui concerne le niveau médian de TSH [IQR] qui était de 0.98 [0.71-1.75] contre 1.27 mUI/L [0.75-1.79], respectivement ( $p = 0.49$ ). Il en était de même pour les patients admis en réanimation par rapport à ceux qui n'avaient pas été admis en réanimation (avec une TSH médiane de 0.94 [0,60-1.87] contre 1.26 mUI/L [0.75-1.69], respectivement ;  $p = 0.50$ ) et pour les patients décédés versus les patients survivants (1.10 [0.78-1.41] versus 1.16 mUI/L [0.72-1.90], respectivement ;  $p = 0.49$ ). Des taux bas de TSH ( $<0.4$  mUI/L) ont été retrouvés chez 5 patients (9.1%) dans le groupe avec forme grave contre 8 patients (9.6%) dans le groupe avec forme non grave ;  $p = 0.91$ . Des taux élevés de TSH ( $> 4$  mUI/L) ont été retrouvés chez 3 patients (5.4%) dans le groupe avec forme grave contre aucun dans le groupe non grave ;  $p = 0.06$ . Il est à noter que l'intervalle de temps médian [IQR] entre l'admission à l'hôpital et le prélèvement sanguin pour le dosage de TSH était de 4 jours [2-12.5] dans le groupe avec forme grave contre 3 jours [1-6] dans le groupe avec forme non grave.

Les niveaux de T4 libre (T4L) et de T3L ont été mesurés dans un sous-ensemble de patients (n = 34). Chez ces patients, le taux moyens  $\pm$  écart type (ET) de T4L était de  $12.78 \pm 3.84$  pmol/L dans le groupe grave contre  $15.63 \pm 2.25$  dans le groupe non grave ;  $p = 0.021$ . Les taux moyens de T3L étaient respectivement de  $3.13 \pm 0.89$  pmol/L et de  $3.91 \pm 0.83$  pmol/L,  $p = 0.017$ . Il convient de noter qu'aucun des patients qui présentait une TSH faible ou élevée n'avait une T4L anormale.

**Nous avons souhaité nous intéresser dans un second temps à l'évolution de ces patients, après leur sortie d'hospitalisation,** leur convalescence et leur guérison, à quelques mois de l'infection aigue au SARS-CoV-2. Nous avons souhaité estimer la survenue de perturbations du bilan thyroïdien à moyen terme à 3 mois de l'affection COVID-19, pour rechercher l'hypothèse principale d'une atteinte thyroïdienne directe ou indirecte post-virale.

## **II. Patients et Méthodes**

### **1. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de notre étude était d'étudier les effets à moyen terme sur le bilan thyroïdien de l'infection aiguë au SARS-CoV-2, trois mois après l'entrée en hospitalisation.

Notre objectif secondaire était de comparer ce bilan réalisé après la phase de convalescence, au bilan réalisé à l'entrée d'hospitalisation en phase aiguë de la maladie, et cela selon le niveau de sévérité de l'affection.

### **2. Population de l'étude**

Nous avons constitué une cohorte observationnelle monocentrique, incluant tous les patients adultes survivants après une hospitalisation pour COVID-19 confirmée, au CHU d'Amiens-Picardie entre Février et Juin 2020.

Un patient avec une infection au SARS-CoV-2 confirmée était défini par un résultat positif au SARS-CoV-2 sur écouvillon nasopharyngé en réaction de polymérisation en chaîne par transcription inverse (RT-PCR), ou par une image caractéristique de l'atteinte pulmonaire sur une tomodensitométrie thoracique (TDM) même si le test RT-PCR était négatif.

Les patients remplissant les critères d'inclusion, ont fourni un consentement éclairé et ont été inscrits prospectivement afin de bénéficier d'un bilan lors d'une consultation de suivi systématique nommée consultation « post-COVID-19 », réalisée par un médecin pneumologue ou généraliste à l'hôpital d'Amiens, de 2.5 à 4.5 mois après l'entrée en hospitalisation pour COVID-19.

Les critères d'exclusion étaient le refus exprimé par le patient ou sa personne de confiance de collecte de ses données, l'impossibilité de se rendre à la consultation de suivi, et un âge inférieur à 18 ans.

Les données ont été collectées pour les patients inclus ayant réalisé leur consultation de suivi avant le 1<sup>er</sup> septembre 2020. Les prélèvements ont été réalisés du 25 Mai au 31 Aout 2020.

### **3. Schéma de l'étude**

Les patients ayant été hospitalisés pour COVID-19 au CHU d'Amiens-Picardie étaient convoqués par le secrétariat du service de pneumologie du CHU à une consultation de suivi. Celle-ci comportait un recueil anamnestique des événements intercurrents survenus depuis leur sortie d'hospitalisation et un examen clinique par un médecin pneumologue ou un médecin généraliste. Les patients bénéficiaient dans ce cadre d'explorations morphologiques et fonctionnelles au CHU avec une tomodensitométrie pulmonaire, des épreuves fonctionnelles respiratoires et un test de marche. Ils recevaient une ordonnance afin de réaliser un bilan sanguin comprenant un bilan thyroïdien avec une T4L, une T3L, et une TSHus (thyrotropine ultrasensible), un ionogramme avec une natrémie, une évaluation de la fonction rénale avec une créatininémie, et une numération formule sanguine avec le taux de plaquettes.

Les patients avaient auparavant été classés selon les données à l'entrée de leur hospitalisation pour COVID-19 en deux sous-groupes selon la gravité de l'infection à SARS-CoV-2. Le premier groupe « COVID-19 grave », incluait les patients ayant présenté une infection grave ayant nécessité un transfert en réanimation ou n'ayant pas été admis en réanimation mais pour lesquels la COVID-19 était responsable du décès. Le second groupe « COVID-19 non-grave » comportait les patients survivants ayant présenté une infection sévère, ayant nécessité une hospitalisation en service conventionnel (unité COVID-19) sans soins de réanimation. Une évaluation collégiale était réalisée pour juger de la non-admission d'un patient en réanimation dans les cas d'aggravation de la pathologie, par une équipe de médecins seniors selon les principes éthiques communément admis (comorbidités, autonomie antérieure, âge, espérance de vie en bonne santé, bénéfice attendu de la réanimation, directives anticipées...).

Lors de notre analyse à 3 mois, le groupe des patients « COVID-19 grave » comportait donc uniquement les patients survivants ayant été hospitalisés en réanimation. Dans la suite de notre étude, ce groupe à 3 mois sera nommé « patients COVID-19 ayant été hospitalisés en réanimation ».

### **4. Collection des données**

Les données générales ont été recueillies lors de la consultation de suivi. Il s'agit des données d'ordre démographique, dont le mode de sortie d'hospitalisation, les facteurs de risques

cardiovasculaires, les antécédents médicaux, l'histoire des éventuelles pathologies thyroïdiennes, les traitements pris au long cours au domicile, au cours de l'hospitalisation, et après l'hospitalisation, incluant notamment ceux qui pouvaient avoir un impact sur l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien et la fonction thyroïdienne tels que les corticoïdes, l'amiodarone, les antithyroïdiens de synthèse, les produits de contraste iodés, l'amiodarone (Cordarone®), les immunothérapies ou les préparations à base de thyroxine. Ont été également collectés les traitements par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-2 pris avant l'hospitalisation.

Les principales variables clinico-biologiques collectées pendant l'hospitalisation ont été également recueillies notamment celles qui permettent de caractériser la gravité des patients et la durée d'hospitalisation. Le bilan thyroïdien réalisé en hospitalisation a été extrait du dossier médical informatisé du patient.

Les variables clinico-biologiques ont été recueillies lors du rendez-vous de suivi à 3 mois pour ce qui est du poids et de l'indice de masse corporel (IMC).

Enfin les bilans biologiques réalisés en externe ou au CHU ont été collectés dès la réalisation de ceux-ci et nous ont été adressés directement par les laboratoires de ville.

## **5. Modalités de prélèvement**

Le taux sérique de TSHus et d'hormones thyroïdiennes (T4L et T3L) ont été analysés dans divers laboratoires de ville de Picardie ou au CHU d'Amiens lors du bilan à 3 mois. Les valeurs de TSHus normales étaient au CHU de 0.4-4.5 mUI/L et hors CHU s'étendaient sur une fourchette de 0.27 mUI/L en norme inférieure, à 5.6 mUI/L en norme supérieure. Nous avons donc consigné les valeurs en précisant si elles étaient comprises dans la norme du laboratoire qui l'analysait ou non. Les normes de T4L et de T3L étaient également variables selon les laboratoires. Nous avons donc choisi pour chaque patient de les rapporter à la limite supérieure et inférieure du laboratoire où le prélèvement était réalisé, et de consigner si la valeur était ou non dans la norme de ce laboratoire.

## **6. Analyse statistique**

Les caractéristiques des patients à l'admission d'ordre démographique ou clinique ont été exprimées en médiane [interquartile] pour les variables numériques de distribution non normale

ou moyenne  $\pm$  déviation standard pour les variables numériques avec une distribution normale et fréquence (pourcentage) pour les variables catégorielles.

Les analyses univariées sur les variables qualitatives ont été réalisées par un test de Chi-2 ou par le test de Fisher alors que pour les variables numériques, un test de Mann-Withney-Wilcoxon a été utilisé. La corrélation entre les valeurs de TSH et certaines variables numériques a été réalisée en utilisant un test de Spearman.

Tous les tests étaient 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  $p < 0.05$ .

## **7. Approbation éthique**

Notre recherche a été réalisée hors de la loi Jardé avec l'approbation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), et le concours de la Direction des ressources humaines (DRCI) du CHU d'Amiens. Les patients ont donné leur consentement éclairé pour utiliser leurs données cliniques et biologiques aux fins de l'étude.

### III. Résultats

#### 1. Population étudiée

La Figure 1 illustre l'organigramme de l'étude. 467 patients ont été admis au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens du début de l'épidémie à SARS-CoV-2 en France à Juin 2020. Aucun patient n'a exprimé son refus pour la collection de ses données. Aucun patient n'a été exclu.

#### **Concernant le bilan thyroïdien réalisé en hospitalisation, il sera noté « M0 » :**

Parmi les 467 patients hospitalisés, 191 avaient une TSHus disponible à l'entrée en hospitalisation (notée TSHus M0), ce nombre étant expliqué en partie par la difficulté de mettre en place cette un prélèvement biologique systématique en hospitalisation, dont 139 sans antécédent de maladie thyroïdienne. 101 patients sont décédés pendant leur hospitalisation.

Sur les 191 patients hospitalisés avec une TSHus disponible, 115 patients avaient été classés dans le groupe « COVID-19 non grave » selon les critères sus-cités, et 75 patients dans le groupe « COVID-19 grave ».

**Dans notre étude précédente**, nous avons pu analyser le bilan thyroïdien chez les patients sans antécédents de maladie thyroïdienne à l'admission en hospitalisation, en comparant les sous-groupes constitués selon la gravité de l'infection à SARS-CoV-2. **Parmi les 139 patients sans antécédent de maladie thyroïdienne** nous comptons 83 patients avec une forme de « COVID-19 non grave » et 55 patients avec une forme de « COVID-19 grave ».

#### **Concernant notre étude actuelle du bilan à 3 mois post hospitalisation pour COVID-19 à présent, le bilan sera noté « M3 » :**

Sur les 467 patients hospitalisés, 164 avaient réalisés une consultation « post-COVID-19 » à 3 mois de leur entrée d'hospitalisation, au 1<sup>er</sup> septembre 2020. Certains patients n'ont pas pu réaliser la consultation « post-COVID-19 », invoquant des raisons personnelles dont une difficulté à se rendre à l'hôpital entre-autres. Certains ont été perdu de vue et nous n'avons pas pu les recontacter. Par ailleurs, lors de la crise sanitaire, certains patients originaires de centres hospitaliers alentours ont été pris en charge au CHU d'Amiens, et transférés par la suite sur un centre hospitalier plus proche de leur domicile. Certains patients n'ont donc pas pu se rendre à



cette consultation pour des raisons de distance. Enfin, certains patients ont une consultation prévue après le 1<sup>er</sup> Septembre 2020.

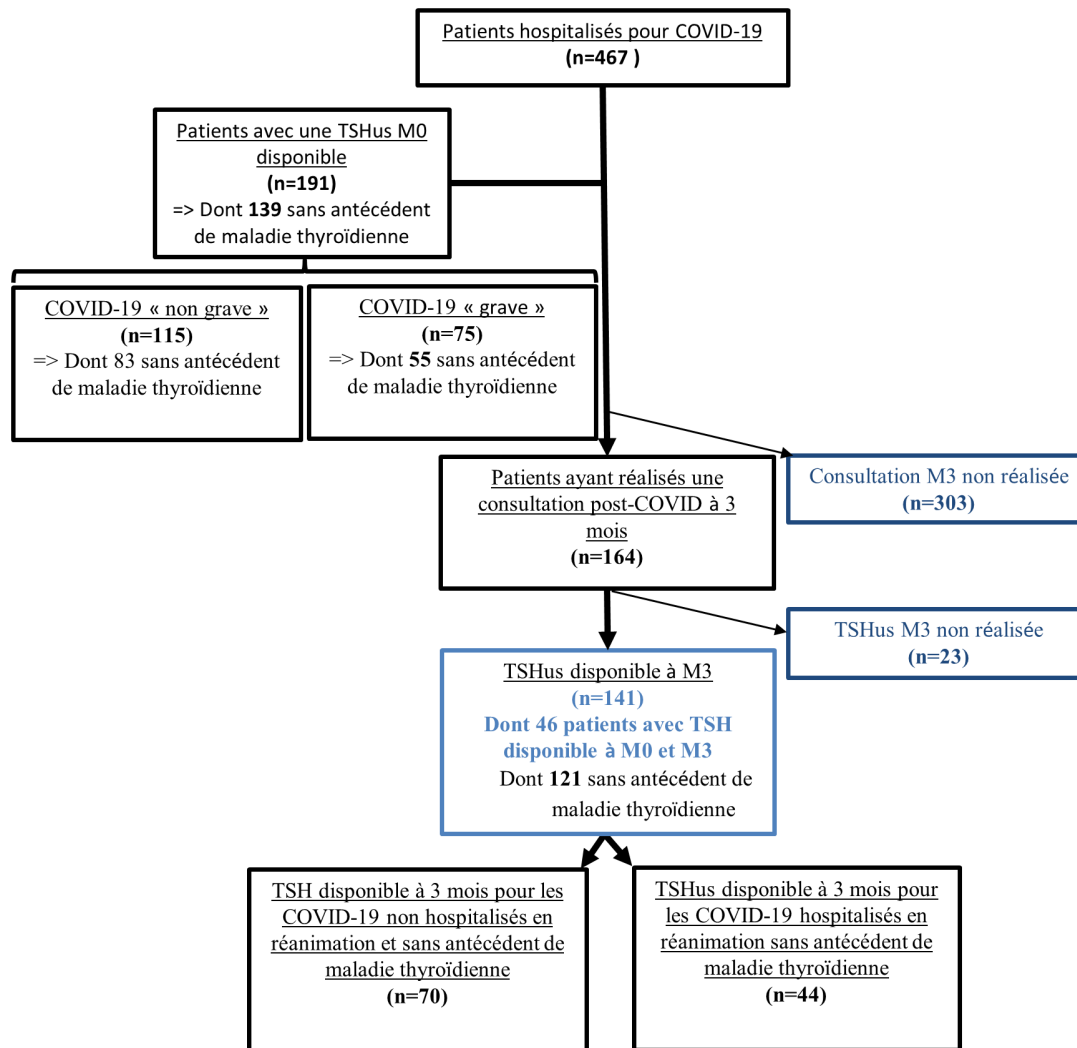
Parmi les 164 patients s'étant rendu à la consultation de suivi à 3 mois, 23 patients n'ont pas réalisé de bilan thyroïdien. Cela s'explique par un refus de certains patients qui avaient déjà de nombreux bilans à réaliser, ou par certains oublis, notamment chez des patients non-autonomes.

Nous comptons donc 141 bilans thyroïdiens à 3 mois. 20 patients de cet échantillon présentaient une maladie thyroïdienne préexistante susceptibles de donner des résultats confondants.

Les 121 patients sans antécédent de maladie thyroïdienne, ayant un bilan à 3 mois post-COVID-19, ont été à nouveau séparés en deux groupes, ceux ayant été hospitalisés en réanimation (n = 70), et ceux ayant été hospitalisés en service conventionnel uniquement (n = 44). Pour 7 patients cette information n'était pas disponible. Ces sous-groupes diffèrent des groupes « COVID-19 grave » et « COVID-19 non grave » à l'inclusion de par les décès survenus, le groupe sévère ne comportant que les patients survivants hospitalisés en réanimation.

46 patients avaient à la fois un bilan thyroïdien pendant l'hospitalisation et à 3 mois.

Les caractéristiques des patients à l'admission, selon la présence ou non d'une TSHus disponible à 3 mois, sont résumées dans le tableau 1.



*Figure 1 : Organigramme de l'étude*

Abréviations : TSHus : thyrotropine ; n : nombre de patients ; M0 : à l'entrée en hospitalisation ; M3 : à 3 mois de l'entrée en hospitalisation

*Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion selon la présence ou non d'un dosage de TSHus disponible à 3 mois post-COVID-19*

Caractéristiques	TSHus non disponible à 3 mois post-COVID-19 (n = 326)		TSHus disponible à 3 mois post-COVID-19 (n = 141)		p-value
	Médiane [IQR] ou nombre (%)	Données manquantes	Médiane [IQR] ou nombre (%)	Données manquantes	
<b>Données épidémiologiques à M0</b>					
Âge à M0	75 [63-85]	2	67 [54-77]	8	<0.001
Sexe masculin	175 (53.7%)	2	77 (54.6%)	8	0.448
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) à M0	27.1 [22.94-31.7]	83	29 [24.23-33.46]	36	<b>0.015</b>
Tabac					0.351
Non-fumeur	129 (39.6%)	115	67 (47.5%)	46	0.281
Tabac sevré	69 (21,2%)		24 (17%)		
Tabac actif	13 (4%)		4 (2.8%)		
<b>Confirmation de l'infection au SARS-CoV-2</b>					
RT-PCR SARS-CoV-2 positive	322 (99.4%)	2	133 (94.3%)	8	0.918
<b>Antécédents médicaux</b>					
Obésité (BMI>30kg/m <sup>2</sup> )	94 (28.8%)	72	46 (32.6%)	35	0.257
Hypertension artérielle	199 (61%)	6	69 (48.9%)	13	0.106
Dyslipidémie	118 (36.2%)	7	35 (24.8%)	13	0.053
Pathologie cardio-vasculaire	129 (39.6%)	6	27 (19.1%)	13	<0.001
Pathologie vasculaire (IDM/AIT/AVC/AOMI)	88 (27%)	6	18 (12.8%)	13	<b>0.003</b>
Cardiopathie (IDM/IC/arythmie)	78 (23.9%)	6	17 (12.1%)	13	<b>0.009</b>
Maladie respiratoire chronique (SAOS et BPCO)	48 (14.7%)	6	13 (9.2%)	13	0.177
SAOS	16 (4.9%)	6	7 (5%)	13	0.839
BPCO	35 (10.7%)	6	7 (5%)	13	0.073
Insuffisance rénale chronique	57 (17.5%)	6	11 (7.8%)	13	<b>0.014</b>
Cancer (solides et hématologiques)	55 (16.9%)	6	18 (12.8%)	13	0.419
Diabète	91 (27.9%)	6	36 (25.5%)	13	0.947
Maladie thyroïdienne (Dysthyroïdie, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thyroïdectomie)	52 (16%)	0	20 (14.2%)	0	0.627
<b>Symptômes principaux de la COVID-19</b>					
Toux	146 (44.8%)	13	65 (46.1%)	14	0.388
Fièvre	195 (59.8%)	13	100 (70.9%)	14	<0.001
<b>Traitements principaux</b>					
IEC	63 (19.3%)	7	22 (15.6%)	13	0.533
ARAII	45 (13.8%)	7	15 (10.6%)	13	0.503
<b>Données d'hospitalisation</b>					
Transfert en réanimation	77 (23.6%)	2	47 (33.3%)	8	<b>0.011</b>
Durée d'hospitalisation	11 [7-20]	6	13.5 [8.75-22]	13	<b>0.028</b>
<b>Bilan thyroïdien en hospitalisation à M0</b>					
TSHus à M0 (mUI/L)	1.32 [0.75-2.08]	181	1.14 [0.66-1.99]	95	0.675
T4L à M0 (pmol/L)	13.42 [11.54-16.74]	294	12,84 [11.58-15.51]	129	
T3L à M0 (pmol/L)	3.33 [2.77-3.99]	295	3.1 [2.23-4.16]	129	

Abréviations: TSHus : thyrotropine, IQR : intervalle interquartile ; M0 : à l'entrée en hospitalisation ; M3 : à 3 mois de l'entrée en hospitalisation; IMC : indice de masse corporelle ; AIT : accident ischémique transitoire ; IDM : infarctus du myocarde ou cardiomyopathie ischémique; AVC : accident vasculaire cérébral; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs; BPCO broncho-pneumopathie chronique obstructive; RT-PCR : réaction en chaîne par polymérase par transcription inverse ; SARS-CoV-2 : coronavirus associé au syndrome de détresse respiratoire de type 2; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARAII : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine; SAOS, syndrome d'apnées obstructives du sommeil; T3L : 3,5,3'-triiodo-L-thyronine libre ; T4L : tetra-iodothyronine ou thyroxine libre.

On remarque que le groupe des patients qui avaient une TSHus disponible à 3 mois et celui des patients n'ayant pas de TSHus disponible à 3 mois, étaient globalement comparables et que notre population de suivi était donc représentative des patients hospitalisés pour COVID-19. On note tout de même **qu'une proportion plus importante de patients ayant été hospitalisés en réanimation, sont revenus à la consultation de 3 mois**. Le groupe avec une TSHus disponible à 3 mois avait, de façon significative, **un âge médian plus bas, un IMC plus élevé, moins d'antécédent** de maladie cardio-vasculaire ou d'insuffisance rénale chronique. Nous remarquons que la proportion d'homme était sensiblement comparable dans le groupe avec une TSHus disponible, et celui sans TSHus disponible à 3 mois, et de même pour le statut tabagique, pour l'antécédent de diabète ou de maladie thyroïdienne, et pour le bilan thyroïdien à l'entrée en hospitalisation (M0). De façon non significative, on remarque, dans le groupe avec un bilan thyroïdien disponible à 3 mois, une tendance à avoir **moins d'antécédents** d'hypertension artérielle préexistante, de dyslipidémie, de maladie respiratoire chronique et de traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagoniste des récepteurs à l'angiotensine (ARAII). La majorité des patients avaient une RT-PCR SARS-CoV-2 positive (respectivement 99.4% pour le groupe sans TSHus disponible à 3 mois, et 94.3% pour le groupe avec TSHus disponible à 3 mois).

## 2. Analyse descriptive du groupe avec bilan thyroïdien disponible à 3 mois post-COVID-19

Tableau 2 : Caractéristiques et bilan thyroïdien à 3 mois post-COVID-19 des patients avec une TSHus disponible à 3 mois

Caractéristiques	TSHus disponible à 3 mois post-COVID-19 (n=141)	
	Médiane [IQR] ou nombre (%)	Données manquantes
<b>Données épidémiologiques à M3</b>		
Âge	67 [54-77]	8
Sexe masculin	77 (54.6%)	8
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) à M3	28.65 [24.62-32.4]	23
<b>Antécédents médicaux</b>		
Maladie thyroïdienne (Dysthyroïdie, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thyroïdectomie)	20 (14.2%)	0
<b>Traitement interférant avec le bilan thyroïdien entre M0 et M3</b>		
<b>Iode entre M0 et M3</b>		
Iode entre M0 et M3 (examen d'imagerie avec produit de contraste iodé)	55 (39%)	10
Amiodarone entre M0 et M3	7 (5%)	12
<b>Corticothérapie</b>		
Corticothérapie pendant l'hospitalisation	11 (7.8%)	13
Corticothérapie entre la sortie d'hospitalisation et M3	31 (22%)	0
<b>Bilan thyroïdien en hospitalisation à M0</b>		
Délais entre l'admission à l'hôpital et la réalisation du bilan thyroïdien (jours)	108.5 [98-112.9]	13
TSHus à M3 (mUI/L)	1.81 [1.33-2.43]	0
FT4 à M3 (pmol/L)	13.8 [12.3-15.20]	10
FT3 à M3 (pmol/L)	4.16 [4-4.4]	112

Abréviations : TSHus : thyrotropine ; IQR : intervalle interquartile ; M0 : à l'entrée en hospitalisation ; M3 : à 3 mois de l'entrée en hospitalisation ; IMC : indice de masse corporelle ; T3L : 3,5,3'-triiodo-L-thyronine libre ; T4L : tetra-iodothyronine ou thyroxine libre.

Les caractéristiques recueillies lors de la consultation à 3 mois de l'entrée en hospitalisation sont résumées dans le tableau 2. A l'occasion de cette consultation « post-COVID-19 », on constatait **un nombre important de patients ayant réalisé une imagerie avec injection de produit de contraste** depuis l'entrée en hospitalisation jusqu'à la consultation de suivi (**39%**). Peu de corticoïdes avaient été reçus en hospitalisation (7.8%). Nous avons remarqué que la plupart des patients sous corticoïdes à la sortie d'hospitalisation étaient sous traitement par corticothérapie au long cours, et que l'évènement intercurrent d'hospitalisation pour COVID-19 avait parfois demandé soit une suspension de la corticothérapie soit une majoration de sa posologie selon les circonstances cliniques avec dans la majorité des cas une posologie de sortie identique à celle d'entrée (données non présentées dans les tableaux).

Les bilans thyroïdiens avaient été réalisés avec une médiane de **3 mois et 3 semaines**, soit en jours [interquartiles] 108.5 jours [98-112.9]. La TSHus médiane était de **1.81 mUI/L** [1.33-2.13], et la T4L de **13.8 pmol/L** [12.3-13.72]. La majorité des patients avaient été prélevés pour la T4L et la TSHus. Cependant la T3L étaient disponible pour un faible échantillon de patients (29 patients) avec une médiane à **4.16 pmol/L**.

### 3. Analyse univariée du bilan à 3 mois post-COVID chez les patients n'ayant pas d'antécédent de maladie thyroïdienne

*Tableau 3 : Bilan thyroïdien des patients avec une TSHus disponible à 3 mois après leur hospitalisation pour COVID-19, après avoir exclu les patients avec un antécédent de maladie thyroïdienne*

Caractéristiques	TSHus disponible à 3 mois post-COVID-19 chez les patients sans antécédent de maladie thyroïdienne (n=121)	
	Médiane [IQR] ou nombre (%)	Données manquantes
<b>Bilan thyroïdien à M3</b>		
<b>TSHus M3 (mUI/L)</b>	1.80 [1.33-2.37]	0
TSHus supérieure à la norme supérieure du laboratoire	5 (4.1%)	0
TSHus inférieure à la norme inférieure du laboratoire	0	0
<b>T4L M3 (pmol/L)</b>	13.6 [12.38-15.20]	5
<b>T3L M3 (pmol/L)</b>	4.23 [4-4.88]	98

Abréviations : TSHus : thyrotropine, IQR : interquartile ; M3 : à 3 mois de l'entrée en hospitalisation ; T3L : 3,5,3'-triiodo-L-thyronine libre ; T4L : tetra-iodothyronine ou thyroxine libre.

Le tableau 3 présente les valeurs du bilan thyroïdien à 3 mois de l'infection aigüe à SARS-CoV-2 **chez les patients n'ayant pas d'antécédent de maladie thyroïdienne** ; les bilans des 20 patients avec antécédents de maladie thyroïdienne n'ont pas été analysés ici car ils présentaient un facteur confondant. Sur les 121 patients, **aucun n'avait une TSHus inférieure à la limite inférieure de laboratoire, 5 patients avaient une TSHus supérieure à la limite supérieure de laboratoire (4.1%)**. Aucun d'entre eux n'avait une T4L anormale (inférieure ou supérieure à la normale). Nous n'avons donc **aucun patient avec hypothyroïdie clinique**. La TSHus médiane [interquartile] était de **1.80 mUI/L** [1.33-2.01], et la T4L médiane de **13.6 pmol/L** [12.38-13.63]. La majorité des patients ayant réalisé une TSHus, avaient également une T4L disponible, mais très peu avaient une T3L disponible. La médiane de T3L, pour les 23 patients ayant réalisé son dosage, était de **4.23 pmol/L**.

#### 4. Analyse de l'association entre les différentes variables et la TSHus à 3 mois post-COVID-19

Nous avons ensuite analysé les associations entre le bilan thyroïdien à 3 mois et les caractéristiques des patients lors de la consultation « post-COVID ». **Nous retrouvons une différence significative du taux de TSH** en cas de traitement par amiodarone (TSH médiane à 1.7 [1.33-2.29] dans le groupe sans amiodarone contre 2.1 [2.05-5.92] dans le groupe ayant reçu un traitement par amiodarone, test de Wilcoxon ;  $p = 0.038$ ). **Il n'était pas mis en évidence de corrélation entre l'âge et la TSH à 3 mois** de l'hospitalisation pour infection au SARS-CoV-2 ( $p = 0.107$ ), ni entre la TSH et l'IMC à 3 mois ( $p = 0.559$ ), le sexe ( $p = 0.979$ ), la prise de traitement par corticoïdes pendant l'hospitalisation ou au décours (respectivement  $p = 0.184$  et  $p = 0.357$ ), ou la prise d'iode par injection de produit de contraste iodé ( $p = 0.146$ ).

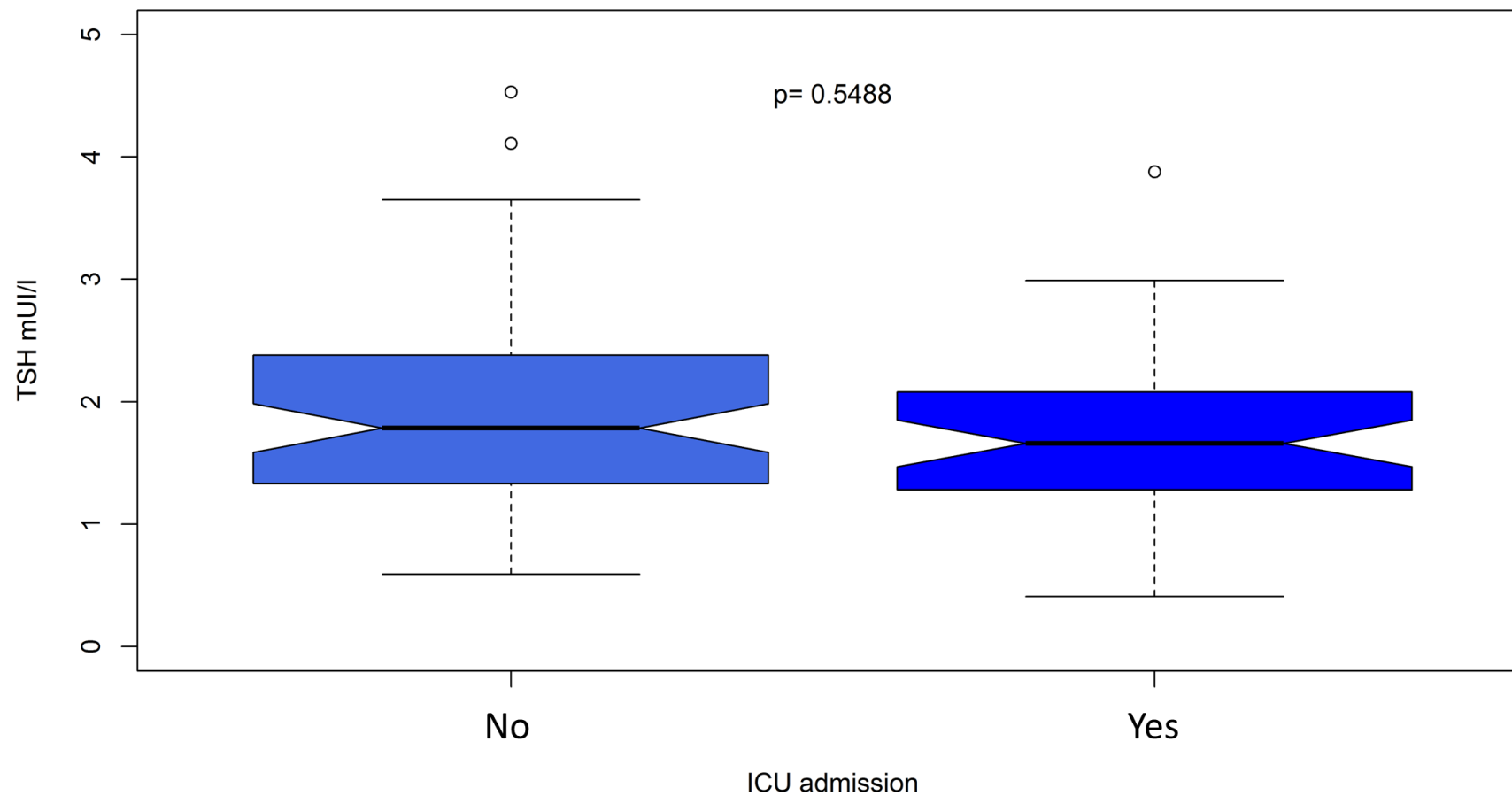
#### 5. Analyse en sous-groupe du bilan thyroïdien à 3 mois selon l'hospitalisation réanimation à la phase aiguë ou en service conventionnel (unité COVID-19)

*Tableau 4 : Bilan thyroïdien à 3 mois de l'entrée d'hospitalisation selon le transfert ou non en réanimation pour COVID-19*

Caractéristiques	COVID-19 non hospitalisé en réanimation avec TSHus à 3 mois disponible (n=70)		COVID-19 hospitalisé en réanimation avec TSHus à 3 mois disponible (n=44)		p-value
	Médiane [IQR] ou nombre (%)	Données manquantes	Médiane [IQR] ou nombre (%)	Données manquantes	
<b>TSH</b> à M3 (mUI/L)	1.79 [1.33-2.37]	0	1.66 [1.29-2.08]	0	0.549
<b>T4L</b> à M3 (pmol/L)	13.4 [13.38-14.89]	0	13.72 [12.23-15.24]	0	0.609
<b>T3L</b> à M3 (pmol/L)	4.2 [4-4.77]		<b>6.44</b>		0.113

Abréviations : TSHus : thyrotropine ; IQR : intervalle interquartile ; M3 : à 3 mois de l'entrée en hospitalisation ; T3L : 3,5,3'-triiodo-L-thyronine libre ; T4L : tetra-iodothyronine ou thyroxine libre.

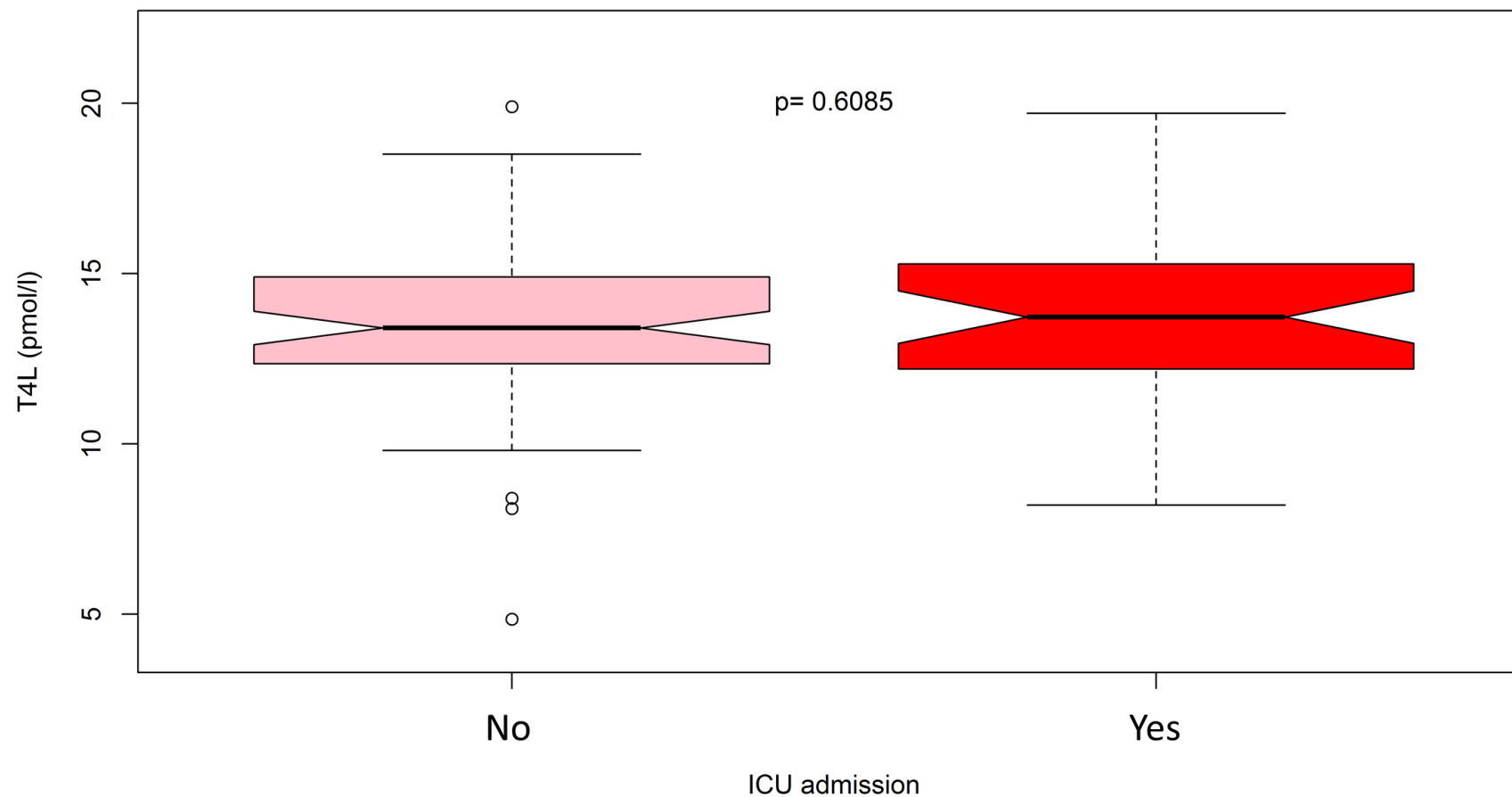
;



*Figure 2 : Graphique en boîte à moustaches, distribution des taux de TSHus à 3 mois de l'hospitalisation, chez les patients ayant été hospitalisés pour COVID-19 selon leur transfert ou non en réanimation (TSH en mUI/L)*

Abréviations : ICU admission : transfert en réanimation ; TSH : thyrotropine ; p : p-value





*Figure 3 : Graphique en boîte à moustaches, distribution des taux de T4L à 3 mois de l'hospitalisation, chez les patients ayant été hospitalisés pour COVID-19 selon leur transfert ou non en réanimation (TSH en mUI/L)*

Abréviations : ICU admission : transfert en réanimation ; T4L : tetra-iodothyronine ou thyroxine libre ; p : p-value

**L'analyse en sous-groupe du bilan thyroïdien n'a pas retrouvé de différence significative sur les bilans thyroïdiens, à 3 mois de l'hospitalisation, entre les patients survivants hospitalisés en réanimation (n = 70) ou en service de soins courants (n = 44) lors de l'infection aigue au SARS-CoV-2.** Ces résultats sont présentés dans le tableau 4. Il n'y avait pas de différence significative en termes de TSHus exprimée en médiane [interquartile] dont le taux était légèrement plus bas à 1.66 mUI/l [1.29-2.08] pour le groupe COVID-19 hospitalisé en réanimation contre 1.79 mUI/L [1.33-2.37] pour le groupe en hospitalisation conventionnelle respectivement (p = 0.549). De même, il n'y avait pas de différence significative en termes de T4L (respectivement 13.72 pmol/L [12.23-15.24] contre 13.4 pmol/L [13.38-14.89] (p = 0.609). De façon non significative, il n'y avait pas de différence non plus en termes de survenue d'hypothyroïdie à moyen terme après l'hospitalisation pour COVID-19 entre les deux groupes. **Il est à noter que la T3L était plus élevée à 3 mois chez les patients hospitalisés en réanimation avec une médiane [interquartile] de 6.44 pmol/L [4-4.77] versus ceux hospitalisés en service conventionnel avec une médiane de 4.2 pmol/L mais la différence n'était pas significative (p = 0.113).**

Les figures 2 et 3 illustrent les taux de TSHus et de T4L sous forme de boîte à moustache en fonction du groupe des patients concernés, selon qu'ils ont été hospitalisés en réanimation ou en service conventionnel.

## **6. Comparaison de la fonction thyroïdienne à l'entrée en hospitalisation et à 3 mois post-COVID-19**

La figure 4 présente, sous forme de courbe de distribution, les taux de TSHus disponibles lors de l'hospitalisation, et les taux de TSHus disponibles lors de la consultation à 3 mois. Cette courbe nous donne déjà un aperçu d'une tendance de la TSHus à être plus élevée à quelques mois de l'hospitalisation pour COVID-19. Tout en restant dans les valeurs normales, la TSHus semble s'être déplacée vers les normes hautes entre l'entrée d'hospitalisation et le suivi à moyen terme.

### Distribution of serum thyroid stimulating hormone

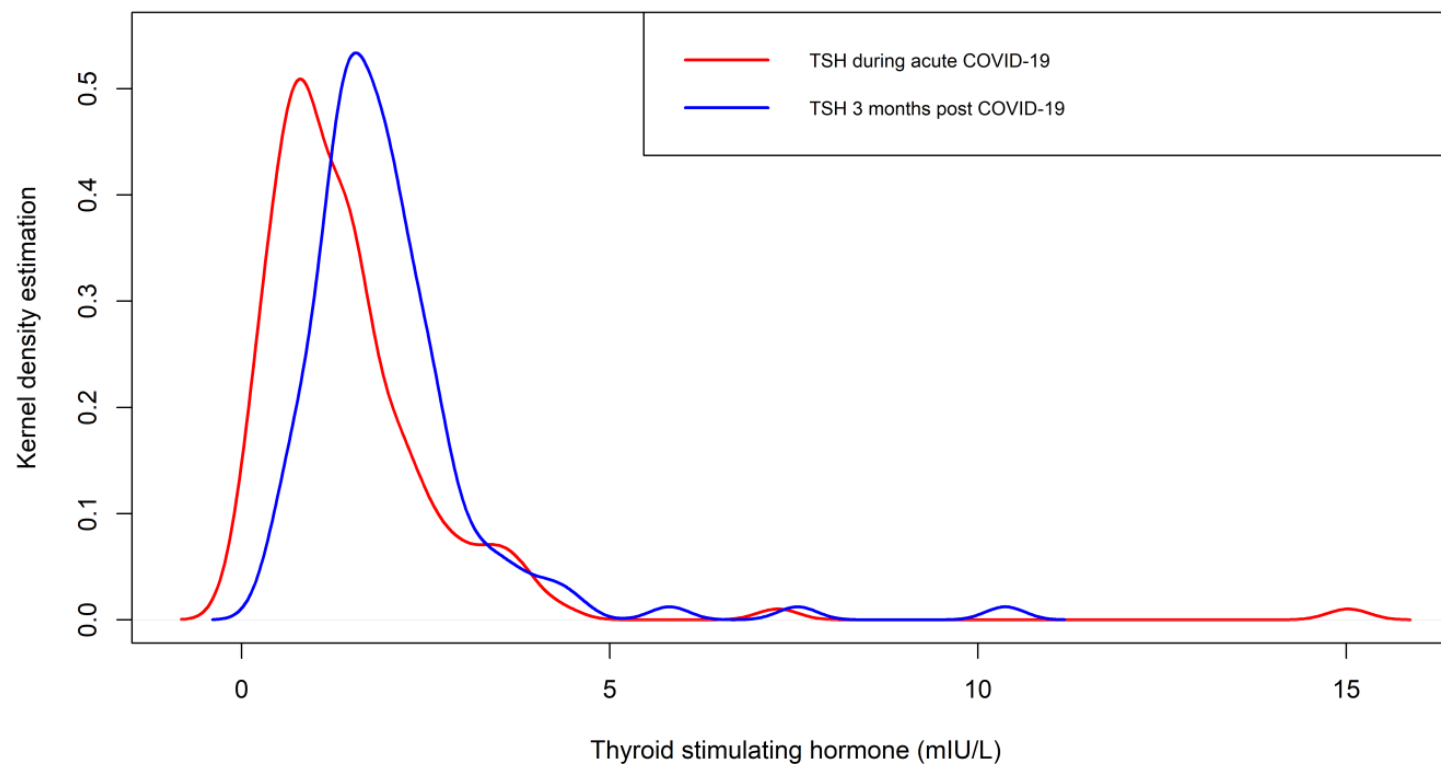


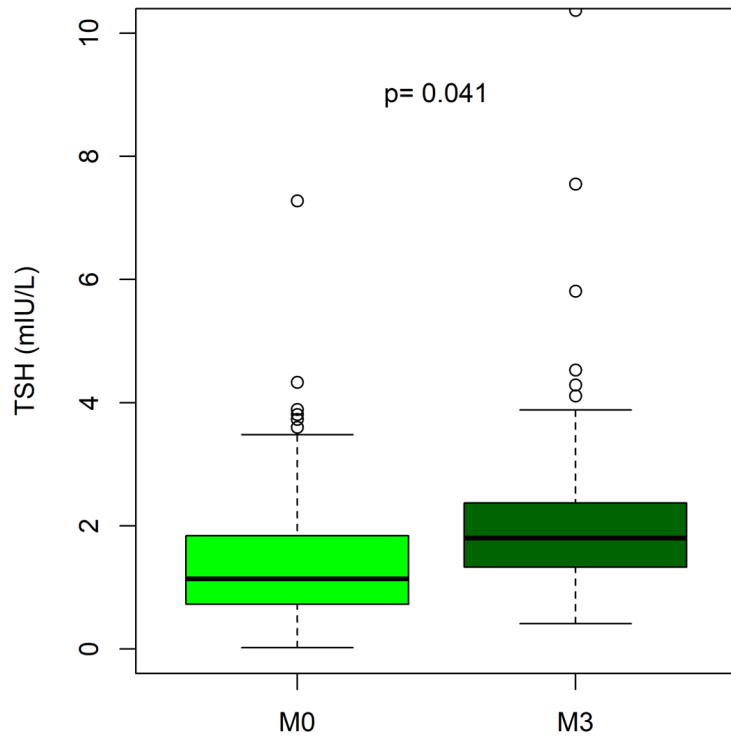
Figure 4 : Courbe de distribution des taux de TSHus comparant la distribution des taux de TSHus en hospitalisation (rouge, n =139) et à 3 mois post-COVID (bleue, n =121)

Abréviations : TSH : thyrotropine, COVID-19 : coronavirus disease 2019 (maladie liée au SARS-CoV-2)

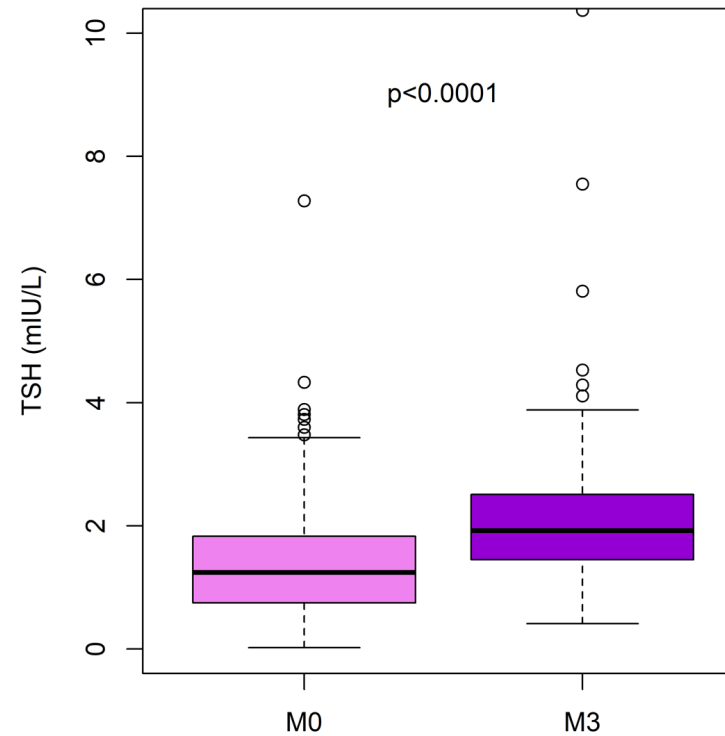
Nous avons ensuite comparé les valeurs de TSHus dans le groupe ayant une TSHus disponible à la fois à la phase aiguë en hospitalisation (M0) et lors du bilan de suivi à 3 mois (M3). Dans ce sous-groupe (n = 34), la TSHus médiane à M0 était de 1.03 mUI/L [0.66-1.81] contre 1.49 mUI/L [1.22-1.81] à M3 et la différence était significative avec  $p = 0.041$  (sur un test de Wilcoxon apparié).

Dans le sous-groupe des patients avec une TSHus disponible soit à M0 soit à M3 mais pas aux deux temps, la TSHus était significativement plus élevée à M3 en comparaison à M0 (avec une médiane à 1.92 mUI/l [1.45-2.51] contre 1.24 mUI/l [0.75-1.83] ;  $p < 0,0001$ ). La figure 5 représente la distribution des valeurs de TSHus à M0 et M3 dans le sous-groupe ayant une TSH disponible aux deux temps (A) et dans le sous-groupe avec une TSH disponible à M0 ou M3 mais pas aux deux temps (B).

**A: TSH available at both times (M0 and M3)**



**B: TSH available at one time only (either M0 or M3)**



*Figure 5 : Distribution des taux de TSHus entre la phase aigüe en hospitalisation (M0), et à 3 mois(M3) de l'hospitalisation pour COVID-19 dans le sous-groupe avec une TSHus disponible aux deux temps (A) et le sous-groupe avec une TSH disponible exclusivement à M0 ou à M3 mais pas aux deux temps (B)*

Abréviations : TSH : thyrotropine ; M0 : à l'entrée en hospitalisation ; M3 : à 3 mois de l'entrée en hospitalisation

## IV. Discussion

L'objectif principal de notre étude était d'étudier l'effet, sur le bilan thyroïdien à moyen terme d'une infection à SARS-CoV-2 afin de rechercher l'apparition principalement de thyroïdite par une atteinte directe ou indirecte du virus sur la thyroïde. L'objectif secondaire était de comparer la fonction thyroïdienne à 3 mois à celle collectée à la phase aiguë de l'hospitalisation pour COVID-19, et cela selon le niveau de gravité de l'affection.

Notre étude a recensé **5 patients (soit 4.1%) présentant une hypothyroïdie périphérique, toutes** infracliniques. Aucune hyperthyroïdie n'a été retrouvée. Ces taux de dysthyroïdie sont proches de ceux retrouvés dans la population générale européenne (33) hors de tout contexte infectieux et ne plaident pas en faveur d'une relation de causalité dans leur déclenchement par le virus SARS-COV-2. Cependant le nombre de dysthyroïdie, notamment de thyrotoxicose, pourrait être sous-estimé par le caractère transitoire des SAT, avec un retour à l'euthyroïdie fréquemment observé à 3 mois, donc lors de notre bilan de suivi (34). **Nous avons mis en évidence une élévation significative des taux médians de TSH à 3 mois de l'hospitalisation** par rapport à ceux réalisés pendant l'hospitalisation pour COVID-19, ceci était vrai dans le sous-groupe avec bilan disponible aux deux temps mais aussi dans le sous-groupe avec bilan disponible à un temps seulement (soit M0 soit M3). La TSHus médiane chez pour les 121 patients sans antécédents de maladie thyroïdienne à 3 mois [interquartile] était de **1.80 mUI/L** [1.33-2.01], et la T4L médiane de **13.6 pmol/L** [12.38-13.63].

**Les taux de TSHus des patients présentant une infection à SARS-CoV-2 ayant nécessité un séjour en réanimation et des patients survivants hospitalisés en service conventionnels à 3 mois n'étaient pas significativement différents.** Cela n'est pas en faveur d'un effet retardé sur l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien d'un hypercorticisme endogène et exogène lors de l'affection aiguë ou d'un NTIS. Nous ne retrouvons pas plus de thyroïdite dans le groupe plus exposé à un orage cytokinique important. Cependant, il est à noter que ce groupe excluait les patients décédés qui pourraient avoir eu ce profil de dysthyroïdie.

Notre étude précédente avait retrouvé une T3 basse chez les patients plus sévères en hospitalisation, mettant en cause un « non thyroidal illness syndrome » périphérique en phase

aiguë. **Notre étude en sous-groupe montre, bien que de façon non significative du fait d'un nombre important de données de T3L manquante, que les patients sortis de réanimation ont une T3L normale voire plus élevée avec une médiane [interquartile] de 6.44 pmol/L [4-4.77] versus en service conventionnel avec une médiane de 4.2 pmol/L (p=0.113).** Cela montre qu'ils ont recouvré une fonction thyroïdienne normale à 3 mois avec une T3L normalisée. Cette observation est en faveur d'une résolution complète du syndrome « basse T3 » après guérison, à distance, de l'infection aiguë.

**A ce jour, quelques études évaluent la fonction thyroïdienne à la phase aiguë de l'infection à SARS-CoV-2 et à moyen terme sur des plus petits effectifs.**

- **La cohorte rétrospective chinoise de Chen et Al**, de 50 patients atteints de pneumonie COVID-19, a montré des **taux de TSH et T3 totale (TT3) à la phase aiguë significativement plus bas** dans les 3 jours suivant l'admission en comparant à des contrôles ayant des pneumonies de même gravité non due au SARS-CoV-2 et à des contrôles sains (35). Cette baisse était **corrélée à la sévérité de l'atteinte**. La TSH était abaissée chez 56% des patients en phase aiguë de COVID-19. **La T4 totale (TT4) était comparable d'un groupe à l'autre. Après guérison** c'est-à-dire après 2 PCR négatives et une amélioration scannographique, **les taux de TT3, TT4 et TSHus étaient dans les valeurs normales, et comparables aux cas contrôles en l'absence de traitement**. Il était donc mis en avant un NTIS résolutif, ce qui rejoint nos résultats.
- **L'étude milanaise de Muller et Al** de 93 patients hospitalisés pour COVID-19 en unité de soins intensifs (high intensity of care units, HICU) a retrouvé une **TSHus significativement plus basse en phase aiguë** dans les 2 jours suivant l'entrée en hospitalisation, en les comparant à des patients hospitalisés dans cette même unité en 2019 sans atteinte par le SARS-CoV-2 (n = 101) et à des patients COVID-19 hospitalisés dans des unités de soins intensifs mais d'un niveau moins élevé (low intensity of care units, LICU, n = 41) (36). Cette fois leur hypothèse était celle de la survenue de **thyrotoxicoses sur thyroïdites subaiguës, car la TSH freinée était associée à une FT4 normale ou haute, et ils ne retrouvaient pas de T3L basse comme cela serait attendu dans un NTIS**. Ils décrivaient **15%** de patients avec thyrotoxicose dans le groupe en soins intensifs pour COVID-19 (n =

85) contre 1% dans le groupe en soins intensifs contrôlés et 2% dans le groupe COVID-19 en soins de niveau moins élevé. Une élévation transitoire de FT4 en phase d'inflammation aiguë peut exister dans un contexte de NTIS, mais elle est généralement associée à une élévation concomitante de la TSH (11), ce qui n'était pas le cas. **Le suivi à 2 mois de 8 patients COVID-19 de soins intensifs a révélé 2 cas d'hypothyroïdie (25%) avec des images échographiques franches d'hypoéchogénicité hétérogène ; les anticorps n'étaient pas mentionnés.** Six autres patients avaient une fonction thyroïdienne normale et des anticorps ciblant la thyroïde négatifs avec hypoéchogénicité diffuse modérée en échographie. 3 d'entre eux avaient des plages d'hypoéchogénicité focale importante, correspondant à des zones ne fixant pas le Technétium 99 en scintigraphie thyroïdienne. En globalité, les scintigraphies réalisées fixaient peu le Technétium, avec un aspect de destruction folliculaire sur thyroïdite subaiguë. Certains patients hospitalisés en réanimation pour COVID-19 avaient donc probablement une SAT mais avec une TSH moins freinée et une FT4 moins élevée que dans la SAT classique. **Cela n'a pas été retrouvé dans notre étude. Cependant, le bilan morphologique et les anticorps n'ont pas été réalisés de façon systématique.**

Dans l'étude de Muller, les patients atteints de COVID-19 en réanimation avec un profil hormonal thyroïdien de SAT n'ont pas rapporté de douleur cervicale. Cela est non congruent avec les cinq cas rapportés de thyroïdite post-virales cliniques en Italie post-SARS-CoV-2 par Brancatella et Al. (27), et ceux rapportés par Ruggeri et Al. en Grèce (29), Mattar et Al. à Singapour (31), Barrera et Al. au Mexique (37), et Kalkan et Al. en Turquie (30). Ceux-ci présentaient pour certains des anticorps antithyroglobuline positifs. La cervicalgie est normalement expliquée par une infiltration par des cellules géantes avec agrégat de lymphocytes et de neutrophiles, et par le gonflement des follicules thyroïdiens (13). Une hypothèse exprimée dans la COVID-19 serait que les cellules géantes pourraient ne pas se former du fait de la lymphopénie (38), corroborant la notion précédemment développée d'apoptose des cellules thyroïdiennes (36). Cela serait en faveur de thyroïdites subaiguës pauci-symptomatiques qui pourraient être masquées par l'absence de cervicalgies, la symptomatologie aspécifique avec syndrome inflammatoire en phase aiguë se confondant au syndrome viral et post-viral. Le tableau biologique pourrait de plus être amoindri par le NTIS. Dans le cas de NTIS en soins intensifs sur des affectons de longue durée, les cellules folliculaires ont été décrites de petite taille avec une thyroïde de petit volume. Cependant



cela n'a pas été retrouvé en situation aigüe (39). Notre étude a donc pu méconnaître des thyroïdites pauci-symptomatiques.

- **Enfin, l'étude italienne de Lania et Al**, monocentrique et rétrospective, de 287 patients atteints de COVID-19 hospitalisés hors service de réanimation, décrit sur le bilan du premier jour d'hospitalisation, 20% de thyrotoxicose, n = 58 (dont 31 thyrotoxicoses clinique), 5% d'hypothyroïdie, n = 15 (dont 2 cas d'hypothyroïdie clinique) et 54.7% des patients avec un taux de TSH < 1 mUI/L (40). Aucun taux de T3L basse n'était mis en évidence dans le groupe de TSH anormales, et les taux de T4L étaient élevés face aux taux de TSH bas corroborant l'hypothèse de SAT associés à un NTIS qui empêcherait l'élévation de la T3 dans cette cohorte (7). Il ne retrouvait pas non plus de cervicalgie. Le dosage d'IL6 était inversement corrélé au taux de TSHus, mettant en cause l'orage cytokinique dans la survenue de ces perturbations thyroïdiennes. Une récupération rapide d'une euthyroïdie était mise en évidence lors du suivi à court terme à 10 jours, favorisant plutôt l'hypothèses d'un effet direct de SARS-CoV-2 sur les cellules thyroïdiennes. Par ailleurs, il n'était pas retrouvé d'anticorps anti récepteur de la TSH chez ses patients, excluant en partie un processus auto-immun. Cependant les taux de T4L pouvaient être élevés car les patients étaient traités par héparine lors du dosage ,ce qui modifie la liaison aux protéines porteuses (41).

**La causalité entre les dysthyroïdies et l'infection virale est fortement suspectée, bien que non mise en évidence dans notre étude. Une relation entre l'entrée du virus dans la cellule, et l'action des hormones thyroïdiennes** a été avancée notamment par l'équipe de Davis et Al pour le SARS-CoV. L'internalisation du SARS-CoV via le récepteur ACE2, serait modulée par les intégrines avb3, qui ont également un rôle dans l'internalisation d'un autre coronavirus porcine responsable de l'épidémie PEDV (porcine epidemic diarrhea a-coronavirus). Ces intégrines se lient via une même région nommée RGD (tripeptide constitué d'arginine, de glycine et d'acide aspartique (sérine)) à la fois à l'ACE2 et aux analogues de la L-thyroxine dont la T4L. Les hormones thyroïdiennes pourraient alors avoir possiblement un rôle dans la modulation de l'internalisation du virus, rôle qui reste à investiguer (42).

**L'impact des hormones thyroïdiennes en cas d'affection virale aigüe est non négligeable et mérite d'être étudié.** Celles-ci pourraient potentialiser la défense de l'hôte en améliorant

la stimulation de l'interféron sur les cellules Natural killer (NK) appartenant à la réponse innée dans des cas de virus herpétique sur des modèles animaux (43). Les hormones thyroïdiennes peuvent augmenter la tolérance de la cellule à l'hypoxie par la suppression de l'activation de la voie MAP kinase et par la promotion de la réparation des tissus périphériques (44). L'injection de fortes doses intraveineuses de T3 fait actuellement l'objet d'un protocole d'essai clinique de phase II en Grèce (Thy-Support, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04348513) pour les patients atteints de COVID-19 (45).

Dans notre cohorte, nous avons exclu peu de patient du fait d'un antécédent de maladie thyroïdienne. Les maladies thyroïdiennes auto-immunes ne sont pas jugées comme un sur risque de développer une forme de COVID-19 sévère à l'heure actuelle (46) mais cela est débattu (47).

**Il existe un intérêt clinique certain de ne pas méconnaître une dysthyroïdie. Un sur risque d'évènements thromboemboliques avec un facteur deux et un risque de tachycardie** a été retrouvé dans l'étude de Lania et Al avec 16% de maladies thromboemboliques veineuses et 32% de tachycardies parmi les patients avec thyrotoxicose clinique. Cela met en avant l'importance de ne pas négliger la présence d'une thyrotoxicose afin de prévenir ces évènements déjà fréquents dans le contexte de COVID-19 (48). De plus Lania et Al. avait constaté une **durée plus longue d'hospitalisation et une mortalité plus élevée en cas de thyrotoxicose**. Il constatait un nombre de décès significativement plus bas en cas de taux de TSHus normale. Enfin, ne pas méconnaître une dysthyroïdie auto-immune, est essentiel au suivi du patient lors des différents évènements de vie.

**Mettre en évidence des cas de thyroïdites en phase aiguë pose le problème de son traitement.** Le traitement par Bétabloquant peut être difficile voir contre indiqué en cas de choc en réanimation. Les antithyroïdiens de synthèse peuvent provoquer des neutropénies. Dans les cas rapportés notamment par Brancatella et Al. les patients ont principalement été traités par corticothérapie (27). Dans l'étude de Lania et Al., à 10 jours, la T4L se normalisait, quelle que soit la thérapeutique, faisant poser la question de la nécessité d'un traitement versus une simple surveillance rapprochée avec un renforcement de la prévention des complications notamment thromboemboliques chez ces patients (39).

## Limites de notre étude

Notre étude pose le problème de l'hétérogénéité des bilans thyroïdiens réalisés entre 2 et 5 mois après l'entrée en hospitalisation, et dans des laboratoires différents. Le recueil des bilans à M0 et à M3 était incomplet ; cela a diminué la taille de notre échantillon et a rendu difficile la comparaison entre ces deux données. L'intérêt d'un groupe contrôle se pose également, afin de comparer la prévalence de survenue de dysthyroïdie dans la population générale. L'intérêt d'un suivi échographique est envisageable, voir la réalisation de scintigraphie thyroïdienne, pour mettre en évidence des lésions de thyroïdite subaiguës peu symptomatiques et peu parlantes sur l'analyse biologique, qui se révéleraient à l'imagerie, comme décrit par Muller et Al. (49). On pourrait alors à 3 mois mettre en évidence des indices de la régression d'une SAT qui aurait été infraclinique lors de l'infection aiguë. Par ailleurs, peu d'anticorps antithyroïdiens ont pu être prélevés malgré notre projet initial, ce qui aurait pu également révéler des cas avec un bénéfice important pour le suivi. Le recueil des symptômes spécifiques de dysthyroïdie a aussi été fait de façon partielle mais n'a pu être inclus dans l'analyse. Par ailleurs, pour notre analyse en sous-groupe, nous avons comparé la TSHus à 3 mois des patients survivants. Nous précisons donc ici que tous les patients sévères n'ont pas été pris en compte, une partie étant décédée, qui présentait peut-être une thyroïdite. Enfin, les variations du bilan thyroïdien sont multifactorielles, et notre étude gagnerait à prendre en compte d'avantage de facteur tels que la nutrition en iode, et l'antécédent de prise de Lithium entres autres. Il serait également intéressant d'étendre l'étude aux patients non hospitalisés.

## V. Conclusion

La thyroïdite subaiguë post-virale est une entité imparfaitement décrite, de même que l'implication d'un virus dans le déclenchement de dysthyroïdies auto-immunes. Notre hypothèse principale était que l'inflammation provoquée par une atteinte par le SARS-CoV-2, aurait une action directe pouvant induire des modifications dans la fonction thyroïdienne après la phase de convalescence et de guérison de cette affection. Nos autres hypothèses étaient la survenue multifactorielle de perturbation du bilan thyroïdien à moyen terme après une infection aiguë au SARS-CoV-2.

Notre étude prospective monocentrique a permis de relever et d'analyser le bilan thyroïdien systématiquement réalisé lors d'une consultation de suivi à 3 mois de l'hospitalisation au CHU d'Amiens chez les patients ayant contractés une infection aiguë à SARS-Cov-2, prenant comme mesure la TSHus, la T3L et la T4L. La fonction thyroïdienne a été secondairement comparée à celle de l'entrée en hospitalisation lors de l'infection aiguë au SARS-CoV-2, puis comparée entre-deux sous-groupes qui nécessitaient, selon la gravité de leurs défaillances en phase aiguë, soit un séjour en réanimation soit un séjour en service conventionnel.

Cette étude a mis en évidence une prévalence de 4.1% d'hypothyroïdie périphérique, ce qui est aligné à la prévalence de la population générale, et aucun cas manifeste de thyrotoxicose à moyen terme post-COVID-19. Il n'y avait pas de variation selon la gravité de l'affection. La TSHus était plus élevée de manière significative, en comparaison au bilan d'entrée en hospitalisation, sur la population étudiée au CHU d'Amiens.

La revue de littérature expose des cas de thyroïdite subaiguë supposée post-virale, et il faut savoir être vigilant en cas de symptômes peu spécifiques, décrits comme entrant parfois dans un « post sickness syndrome » et s'interroger sur la nécessité de réaliser un bilan thyroïdien du fait des conséquences cardio-vasculaire engendrées, et des traitements efficaces qui sont à notre disposition. Une étude à plus large échelle, à plus long terme, et incluant des examens d'imagerie mériterait d'être envisagée pour compléter ces investigations.

## Bibliographie

1. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 27 mars 2020;367(6485):1444-8.
2. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology* [Internet]. 1 sept 2020 [cité 17 oct 2020];161(9). Disponible sur: <https://academic.oup.com/endo/article/161/9/bqaa108/5870330>
3. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 26 mai 2020;323(20):2052.
4. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA*. 2 juin 2020;323(21):2195.
5. 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*. 7 avr 2020;323(13):1239.
6. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. *Pediatr Med Rodz*. 20 mai 2020;16(1):9-26.
7. de Vries EM, Fliers E, Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol*. juin 2015;225(3):R67-81.
8. Langouche L, Jacobs A, Van den Berghe G. Nonthyroidal Illness Syndrome Across the Ages. *J Endocr Soc*. 1 déc 2019;3(12):2313-25.
9. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM, et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 2020;202(6):812-21.
10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 15 févr 2020;395(10223):497-506.
11. Van den Berghe G. Non-Thyroidal Illness in the ICU: A Syndrome with Different Faces. *Thyroid*. oct 2014;24(10):1456-65.
12. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol*. mai 2004;150(5):605-18.
13. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 26 juin 2003;348(26):2646-55.
14. Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virol J*. 12 janv 2009;6:5.
15. Li Q, Wang B, Mu K, Zhang J-A. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes – Cytokines circuits beyond the Th1–Th2 paradigm. *J Cell Physiol*. 2019;234(3):2204-16.
16. 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*. 19 août 2019;11(8):762.
17. Mazziotti G, Sorvillo F, Naclerio C, Farzati A, Cioffi M, Perna R, et al. Type-1 response in peripheral CD4+ and CD8+ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol*. 1 avr 2003;148(4):383-8.
18. Orlov S, Salari F, Kashat L, Walfish PG. Induction of Painless Thyroiditis in Patients Receiving Programmed Death 1 Receptor Immunotherapy for Metastatic Malignancies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 mai 2015;100(5):1738-41.

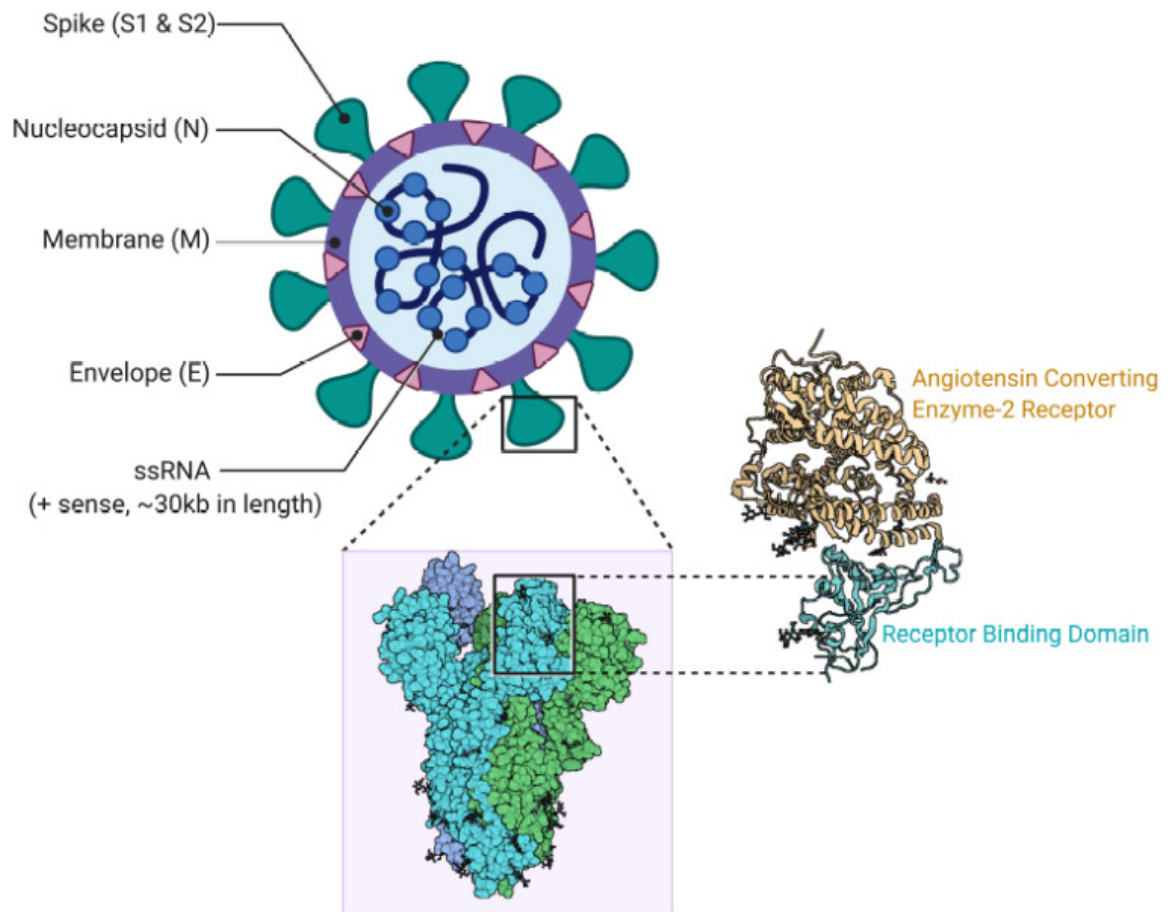
19. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* mai 2020;8(5):475-81.
20. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome(SARS) associated coronavirus(SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* juin 2004;203(2):622-30.
21. Wei L, Sun S, Zhang J, Zhu H, Xu Y, Ma Q, et al. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS)This paper is one of a selection of papers published in this special issue entitled “Second International Symposium on Recent Advances in Basic, Clinical, and Social Medicine” and has undergone the Journal’s usual peer review process. *Biochem Cell Biol.* août 2010;88(4):723-30.
22. Wei L, Sun S, Xu C, Zhang J, Xu Y, Zhu H, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol.* janv 2007;38(1):95-102.
23. Leow MK, Kwek DS, Ng AW, Ong K, Kaw GJ, Lee LS. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* août 2005;63(2):197-202.
24. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* déc 2020;9(1):45.
25. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, Denegri M, Croce L, Ngnitejeu ST, et al. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 6 oct 2020;
26. 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.* 8 mai 2020;49(5):411-7.
27. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juill 2020;105(7):2367-70.
28. Ippolito S, Dentali F, Tanda ML. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest.* août 2020;43(8):1171-2.
29. Ruggeri RM, Campenni A, Siracusa M, Frazzetto G, Gullo D. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Horm Athens Greece.* 16 juill 2020;
30. Asfuroglu Kalkan E, Ates I. A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection. *J Endocrinol Invest.* août 2020;43(8):1173-4.
31. Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S, Cherng BPZ. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 25 août 2020;13(8).
32. Chrousos GP, Kaltsas G. Post-SARS sickness syndrome manifestations and endocrinopathy: how, why, and so what? *Clin Endocrinol (Oxf).* oct 2005;63(4):363-5.
33. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2014;99(3):923-31.
34. Nishihara E, Ohye H, Amino N, Takata K, Arishima T, Kudo T, et al. Clinical Characteristics of 852 Patients with Subacute Thyroiditis before Treatment. *Intern Med.* 2008;47(8):725-9.
35. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Thyroid.* 10 juill 2020;thy.2020.0363.
36. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, Covelli D, Mantovani G, Muscatello A, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* sept 2020;8(9):739-41.
37. Campos-Barrera E, Alvarez-Cisneros T, Davalos-Fuentes M. Subacute Thyroiditis Associated with COVID-19. *Case Rep Endocrinol [Internet].* 28 sept 2020 [cité 4 nov

- 2020];2020. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7522602/>
38. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* [Internet]. 2020 [cité 18 oct 2020]; Disponible sur: <http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2020/03/1.pdf>
  39. Jongh FD, Jobsis AC, Elte JW. Thyroid morphology in lethal non-thyroidal illness: a post-mortem study. *Eur J Endocrinol*. 1 mars 2001;144(3):221-6.
  40. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. oct 2020;183(4):381-7.
  41. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. déc 2013;27(6):745-62.
  42. Davis PJ, Lin H-Y, Hercbergs A, Keating KA, Mousa SA. Coronaviruses and Integrin  $\alpha\beta 3$ : Does Thyroid Hormone Modify the Relationship? *Endocr Res*. 2 juill 2020;45(3):210-5.
  43. 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*. mai 2014;39(2):51-6.
  44. Pantos C, Mourouzis I. Translating thyroid hormone effects into clinical practice: the relevance of thyroid hormone receptor  $\alpha 1$  in cardiac repair. *Heart Fail Rev*. mai 2015;20(3):273-82.
  45. Pantos C, Tseti I, Mourouzis I. Use of triiodothyronine to treat critically ill COVID-19 patients: a new clinical trial. *Crit Care*. déc 2020;24(1):209.
  46. Dworakowska D, Grossman AB. Thyroid disease in the time of COVID-19. *Endocrine*. juin 2020;68(3):471-4.
  47. Hariyanto TI, Kurniawan A. Thyroid disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr*. oct 2020;14(5):1429-30.
  48. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 1 juill 2020;191:9-14.
  49. Schwartz F, Bergmann N, Zerahn B, Faber J. Incidence rate of symptomatic painless thyroiditis presenting with thyrotoxicosis in Denmark as evaluated by consecutive thyroid scintigraphies. *Scand J Clin Lab Invest*. avr 2013;73(3):240-4.
  50. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Napoli RD. [Figure, SARS- CoV 2 Structure. Contributed by Rohan Bir Singh, MD; Made with Biorender.com] [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/figure/article-52171.image.f3/>
  51. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 1 févr 2002;87(2):489-99.

# Annexes

## Coronavirus

### SARS-CoV 2 Structure



*Figure 6 : Schéma du SARS-COV-2 virus enveloppé à ARN, et de sa liaison au récepteur de l'enzyme de conversion de type II (50)*



## Physiopathologie de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien

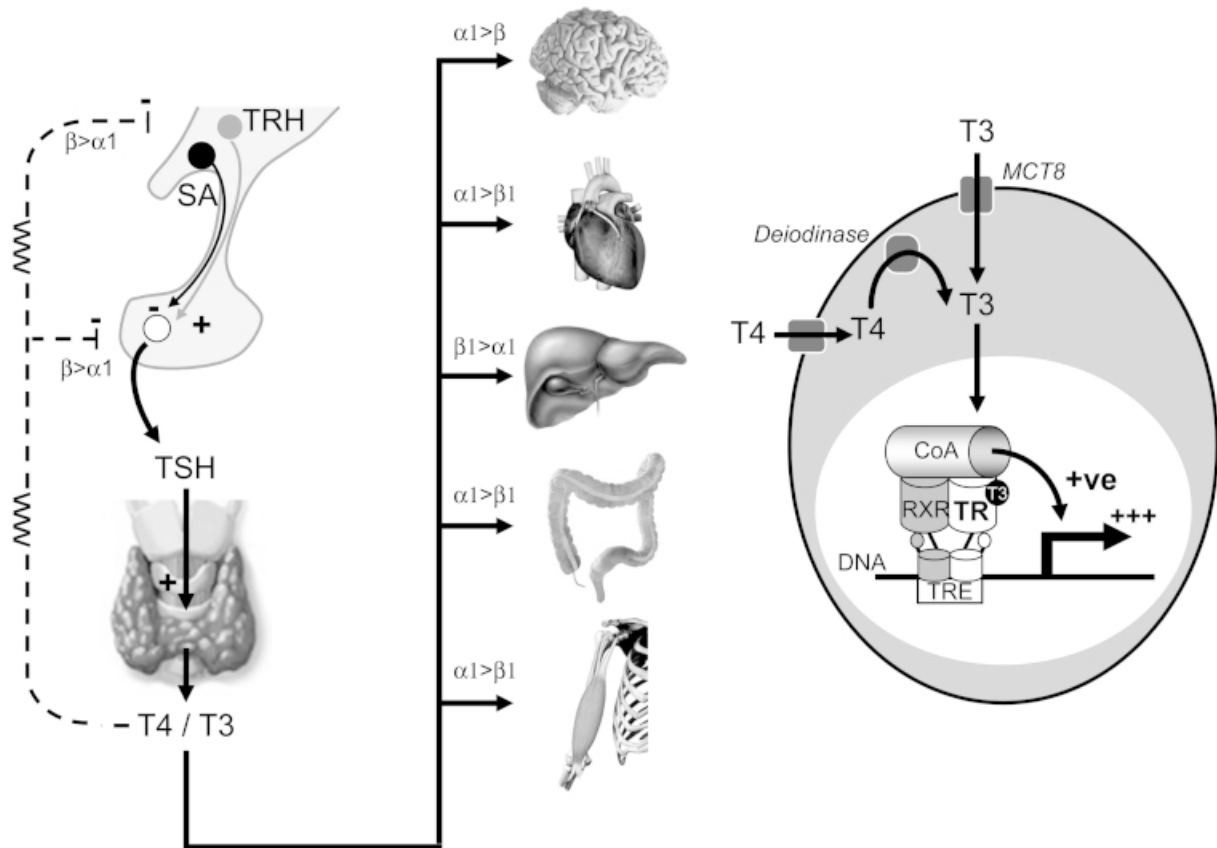


Figure 7 : Schéma de l'axe hypothalamo, hypophyso-thyroïdien (41)

La production d'hormone thyroïdienne (HT) est régulée par la TRH hypothalamique et la TSH hypophysaire. Chez un individu donné, les concentrations de T4 et T3 restent relativement constantes tout au long de la vie et reflètent le « point de rétrocontrôle » de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (HPT). À l'état euthyroïdien, la glande thyroïde sécrète 85 à 90% de T4 et 10 à 15% de T3, qui sont fortement liées (> 99,5%) à la globuline liant la thyroxine (TBG), à l'albumine et à la transthyrétine (préalbumine). L'entrée cellulaire des HT dans de nombreux tissus dépend de protéines membranaires spécifiques comme le transporteur de monocarboxylate 8 (MCT8). Un niveau supplémentaire de régulation de l'action des HT est retrouvé au niveau de la famille des déiodinases intracellulaires (DIO) : la DIO hépatique de type 1 catalyse la conversion périphérique T4 en T3 ; DIO2 convertit T4 en T3 dans l'hypothalamus et l'hypophyse, jouant ainsi un rôle central dans la régulation par rétroaction négative de l'axe HPT ; en revanche, DIO3 convertit T4 en T3 inverse (rT3) et T3 en T2. La T3

est la principale hormone bioactive, ses principales actions sont médiées par la liaison à un récepteur (TR) dans le noyau des cellules cibles.

**L'hyperthyroïdie** est définie par une augmentation de la synthèse et de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde, tandis que la thyrotoxicose fait référence au syndrome clinique d'excès d'hormones thyroïdiennes circulantes, quelle qu'en soit la source. Celle dernière est rare, sa prévalence est estimée à 0.75% en Europe (33), et 1.3% dans la population américaine dont 0.5% clinique, c'est-à-dire associant une TSH basse à une T4 libre (T4L) élevée (51). L'hypothyroïdie est plus fréquente estimée à 3.05% en Europe (33) et 4.6% dont 0.3% clinique c'est-à-dire associant une TSH élevée à une T4L basse dans la population américaine. Dans l'étude d'Hollowell en 2002, la TSH moyenne sur une large population américaine était de 1.50 mUI/L (avec intervalle de confiance à 95% : 1.46–1.54)

La cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie est la maladie de Basedow, suivie du goitre nodulaire toxique. D'autres causes importantes de thyrotoxicose comprennent la thyroïdite, le dysfonctionnement thyroïdien induit par l'iode et médicamenteux (amiodarone, interféron, lithium), et l'ingestion factice d'un excès d'hormones thyroïdiennes. Les thyrotoxicoses sans hyperthyroïdie sont peu fréquentes et généralement transitoires. Chez les patients atteints de thyroïdite silencieuse (PTS), de thyroïdite post-partum ou de thyroïdite douloureuse subaiguë, la destruction des thyrocytes entraîne la libération d'hormones préformées dans la circulation.

## ÉVALUATION A 3 MOIS DU RETENTISSEMENT THYROÏDIEN DE L'INFECTION PAR LE SARS COV-2

**Introduction :** La pandémie de COVID 19 est en pleine expansion provoquant au premier plan une défaillance respiratoire. Une infection virale est un facteur connu associé à la survenue de thyroïdite auto-immune ou de thyroïdite subaiguës post-virales, et a déjà été évoquée pour le SARS-CoV-2 sur de petits effectifs. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la fonction thyroïdienne 3 mois après une hospitalisation pour COVID-19. L'objectif secondaire était de comparer les taux de TSHus et de T3L et T4L à 3 mois à ceux à l'entrée en hospitalisation, cela selon la sévérité de l'affection aiguë. **Patients et Méthodes :** Le bilan thyroïdien était collecté de façon prospective systématiquement pour les patients hospitalisés au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens pour COVID-19 ayant bénéficiés d'une consultation de suivi à 3 mois de l'infection aiguë. Les valeurs de TSHus, de T4L et T3L étaient étudiées à 3 mois, puis comparées entre les groupes hospitalisés en réanimation ou en service conventionnel, et dans un second temps au bilan d'entrée en hospitalisation. **Résultats :** Parmi la cohorte de 467 patients hospitalisés pour COVID-19, le bilan thyroïdien à 3 mois était disponible pour 121 patients sans antécédent de maladie thyroïdienne. Aucun n'avait une TSHus inférieure à la limite inférieure de laboratoire, et 5 patients (4.1%) avaient une TSHus supérieure à la limite supérieure de laboratoire, aucun parmi eux ne présentait d'hypothyroïdie clinique. La TSHus (médiane [interquartile]) était de 1.80 mUI/L [1.33-2.01], la T4L médiane de 13.6 pmol/L [12.38-13.63]. Il n'y avait pas de différence significative sur les bilans thyroïdiens, à 3 mois de l'hospitalisation, entre les patients survivants hospitalisés en réanimation (n = 70) ou en service de soins courants (n = 44). Il y avait une élévation significative de la TSH entre l'hospitalisation et le bilan à 3 mois. **Conclusion :** Ces résultats ne mettent pas en évidence de survenue de thyroïdite post-virale à moyen terme chez les patients ayant contracté une infection à SARS-CoV-2 hospitalisés. Nous ne retrouvons pas de variation significative du bilan thyroïdien selon la gravité de l'affection à 3 mois de l'infection aiguë. L'investigation de l'effet de la COVID-19 sur la thyroïde mériterait d'être poursuivie à large échelle et avec un bilan morphologique. Un bilan thyroïdien doit être proposé en cas de symptômes inhabituels en phase de convalescence et de guérison de la COVID-19.

Mots clé : Coronavirus 2019, COVID-19, SARS-CoV-2, thyroïdite subaiguë post-virale, thyroïdite auto-immune, TSH, thyroïde, endocrinopathies associées au SARS

**Introduction:** The COVID 19 pandemic is rapidly expanding, bringing respiratory failure to the forefront. Viral infection is a known factor associated with the occurrence of autoimmune thyroiditis or post-viral subacute thyroiditis, and has already been reported for CoV-2-SARS in small cohorts. The main objective of our study was to evaluate thyroid function 3 months after hospitalization for COVID-19. The secondary objective was to compare TSHus and FT3 and FT4 levels at 3 months to those at hospital admission, according to the severity of the acute condition. **Patients and Methods:** Thyroid assessment was collected prospectively and systematically for patients hospitalized at the University Hospital of Amiens for confirmed COVID-19 who had received a follow-up consultation 3 months after the acute infection. The TSHus, FT4 and FT3 values were studied at 3 months, then compared between the groups hospitalized in intensive care or in the conventional ward, and subsequently at the check-up on admission to hospital. **Results:** Among the cohort of 467 patients hospitalized for COVID-19, thyroid screening at 3 months was available for 121 patients without a history of thyroid disease. None had a TSHus below the lower laboratory limit, and 5 patients (4.1% had a TSHus above the upper laboratory limit, none of whom had clinical hypothyroidism. TSHus (median [interquartile]) was 1.80 mIU/L [1.33-2.01], median FT4 was 13.6 pmol/L [12.38-13.63]. There was no significant difference in thyroid function tests at 3 months of hospitalization between survivors in the intensive care unit (n = 70) or in the general ward (n = 44). There was a significant difference in TSH levels between hospitalization and the 3-month check-up. **Conclusion:** These results do not demonstrate the occurrence of mid-term post-viral thyroiditis in hospitalized patients with CoV-2 SARS infection. We do not find a significant variation in thyroid assessment according to the severity of the condition at 3 months after acute infection. The investigation of the effect of COVID-19 on the thyroid deserves to be continued on a large scale and with a morphological assessment. Thyroid workup should be offered in case of unusual symptoms during the convalescence and recovery phase of COVID-19.

Keywords: coronavirus disease 2019; COVID-19; SARS-CoV-2; subacute thyroiditis, autoimmune thyroiditis, thyroid- stimulating hormone; thyroid; SARS-associated endocrinopathy