



**HAL**  
open science

# Évaluation du retentissement à moyen terme du COVID-19 sur les axes corticotrope et thyroïdienne

Juliette André

► **To cite this version:**

Juliette André. Évaluation du retentissement à moyen terme du COVID-19 sur les axes corticotrope et thyroïdienne. Endocrinologie et métabolisme. 2021. dumas-03521636

**HAL Id: dumas-03521636**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03521636v1>**

Submitted on 11 Jan 2022

**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 2021**

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**SPÉCIALITÉ DIABÈTE-ENDOCRINOLOGIE-NUTRITION**

**EVALUATION DU RETENTISSEMENT A MOYEN TERME DU  
COVID-19 SUR LES AXES CORTICOTROPE ET THYREOTROPE**

Numéro 2021-164

Présentée et soutenue publiquement le 06 octobre 2021 par Juliette ANDRÉ

**JURY :**

**Présidente :** Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

**Membres du Jury :**

Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU

Madame le Professeur Claire ANDREJAK

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Abdallah AL-SALAMEH



## **REMERCIEMENTS**

**Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Vos enseignements, en particulier lors des staff d'HDJ, votre façon de nous pousser à réfléchir par nous-mêmes, toujours avec bienveillance, sont un modèle pour moi. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

**Monsieur le Docteur Abdallah AL-SALAMEH**

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier  
Service d'Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail.

Votre investissement dans notre formation notamment au travers des séances de bibliographie est une chance pour nous. Soyez assuré de ma reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Nutrition)

Chef du Service Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"  
(D.R.I.M.E)

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service, et de me faire l'honneur de juger cette thèse.

**Madame le Professeur Claire ANDREJAK**  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Pneumologie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Soyez assurée de ma sincère gratitude.

## **A ma famille, mes amis, mes collègues**

A mes parents, merci pour votre soutien inconditionnel pendant ces années d'études. Merci d'avoir toujours été présents pour moi, de m'avoir encouragée à ne rien lâcher, de m'avoir permis d'en arriver là !

A Rémi et Sophie, pour votre bonne humeur et les bons moments partagés, A Mamie Claude et Papi Gérard, des grands-parents en or, A Papi Alain et Annie qui ont fait le déplacement depuis le sud pour venir m'encourager ;

A Benji, merci de m'avoir supporté pendant la rédaction de ce travail, d'avoir géré la logistique, de m'avoir préparé de bons petits cookies, de m'avoir encouragée et soutenue dans les moments de doute. J'ai une chance incroyable de partager ta vie. Je t'aime

A ma belle-famille, pour m'avoir si vite acceptée parmi vous,

A mes ami(e)s de P..... F....., à nos soirées inoubliables, nos délires, nos craquages, tous les bons moments passés ensemble. Ça valait le coup de faire médecine ne serait-ce que pour vous avoir rencontrés. Vous êtes au top !

A mes co-internes, A Pauline, pour ta zénitude et ta bonne humeur, et pour nos cafés partagés en HJ, A Sébastien, pour tes conseils depuis le début de mon internat, A Simon qui a supporté mes moments de râlage ce semestre, A Joe qui voit toujours les choses de façon positive, A Caty, toujours souriante, A Noémie, pour ton aide pour ce travail, A Elisa et Gwendoline, j'ai apprécié ce semestre avec vous. Et à tous les autres.

A Ileana, Ornella et toute l'équipe du service de nutrition et pied de Corbie, pour m'avoir accueillie avec tant de bienveillance lors de mon premier semestre,

A Marie, Agnès, Marine, Nacera, pour tout ce que vous m'avez appris, et à toute l'équipe du service de diabétologie-endocrinologie du CHU, j'ai progressé à vos côtés et je vous en remercie,

A Julie et Joelle au CHAM pour l'excellent semestre que j'ai passé avec vous malgré le Covid

## Résumé

**Contexte** : La pandémie de Covid-19 continue de toucher de nombreux patients à travers le monde. Les effets de cette infection à moyen terme sont mal connus. La majorité des patients décrivent des symptômes persistants > 1 mois après la phase aiguë. L'hypophyse, la thyroïde et la glande surrénale expriment le récepteur ACE-2 qui est la porte d'entrée du SARS-CoV-2, et sont susceptibles d'être atteints. **Objectif** : L'objectif de l'étude est d'évaluer le retentissement du Covid-19 sur les axes corticotrope et thyroïdienne, à distance de la phase aiguë. **Méthode** : 318 patients ayant eu le Covid-19 ont été évalués 3 mois après l'hospitalisation ; ils avaient réalisé un dosage de cortisol de 8h, TSH, FT4 préalablement à la consultation. **Résultats** : le dosage du cortisol de 8h était disponible pour 232 patients. 2 patients présentaient une insuffisance corticotrope. Aucun patient ne présentait d'insuffisance surrénalienne primaire. Le bilan thyroïdien était disponible pour 219 patients. 8 patients avaient un bilan compatible avec une insuffisance thyroïdienne. Un patient présentait à la fois une insuffisance thyroïdienne et corticotrope, à la suite d'une apoplexie hypophysaire survenue au décours de l'infection par le SARS-CoV2. 113 patients présentaient des symptômes persistants à distance de la phase aiguë. **Conclusion** : ces résultats ne mettent pas en évidence d'altération du fonctionnement de l'axe corticotrope. Des perturbations du bilan thyroïdien compatibles avec une insuffisance thyroïdienne sont mises en évidence chez 3% des patients. La persistance de symptômes à distance de l'infection ne peut être attribuée à un dysfonctionnement des axes corticotrope ou thyroïdienne.

Mots clés : SARS-CoV-2, Covid-19, coronavirus, cortisol, insuffisance corticotrope, TSH, thyroïde, insuffisance thyroïdienne, endocrinopathies associées au SARS

## Abstract

**Context:** The long-term consequences of Covid-19 are unknown. Most of the patients experience persisting symptoms more than a month after the acute illness. The pituitary, the thyroid and the adrenal gland express the ACE-2 receptor, which is the cellular receptor used by the virus, and could therefore be affected by the virus. **Objective:** our objective was to evaluate the impact of the SARS-CoV-2 infection on the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis and hypothalamic-pituitary-thyroid-axis. **Methods:** 318 patients were evaluated 112 [100-130] days after hospital admission; they had cortisol and/or TSH + fT4 performed before or during the evaluation. **Results:** basal morning serum cortisol was available for 232 patients. 2 patients had secondary adrenal insufficiency. No patient had primary adrenal insufficiency. TSH and FT4 were available for 219 patients. 8 patients had results compatible with central hypothyroidism. One patient had both central adrenal insufficiency and central hypothyroidism, due to a pituitary apoplexy following Covid-19 infection. 113 patients presented with persistent symptoms. **Conclusion:** these results are not in favour of a dysfunction of the pituitary-adrenal axis. Only 3% of the patients had results in favour of a central hypothyroidism. Persisting symptoms after acute illness are not related to either hypothalamic-thyroid-axis or hypothalamic-adrenal-axis dysfunction.

Keywords: SARS-CoV-2, Covid-19, coronavirus, cortisol, central adrenal insufficiency, TSH, thyroid, central hypothyroidism, SARS-related endocrinopathy

## Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>3</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>8</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>9</b>
<b>Table des illustrations</b> .....	<b>12</b>
<b>Glossaire des abréviations</b> .....	<b>13</b>
<b>I. Introduction</b> .....	<b>15</b>
1. L'infection à SARS-CoV-2 ou Covid-19 .....	15
2. Covid-19 et hypophyse.....	17
3. Covid-19 et fonction cortico-surrénalienne.....	18
4. Covid-19 et fonction thyroïdienne.....	20
5. Syndrome post-covid, similitudes avec les symptômes des déficits en cortisol et en hormones thyroïdiennes .....	20
a. Syndrome post-covid.....	20
b. Symptomatologie de l'insuffisance surrénalienne .....	22
c. Symptomatologie de l'hypothyroïdie .....	22
6. Dépistage et diagnostic de l'insuffisance surrénalienne .....	23
7. Diagnostic de l'insuffisance thyroïdienne.....	23
<b>II. Matériel et méthode</b> .....	<b>25</b>
1. Présentation de l'étude et des objectifs .....	25
2. Considérations éthiques.....	25
3. Population de l'étude .....	25
4. Schéma de l'étude .....	26
5. Données recueillies.....	27
6. Identification des bilans évocateurs d'insuffisance surrénalienne.....	28
7. Identification des bilans évocateurs d'insuffisance thyroïdienne .....	28
8. Identification des patients présentant des symptômes persistants plus de 4 semaines après la phase aiguë du Covid-19.....	28
9. Analyses statistiques .....	29
<b>III. Résultats</b> .....	<b>30</b>
1. Population étudiée .....	30
2. Analyse des caractéristiques de la population étudiée selon la présence ou l'absence de dosage du cortisol de 8h à M3 .....	32
3. Analyse descriptive des valeurs du cortisol de 8h à M3.....	34
4. Comparaison des taux de cortisol de 8h à M3 en fonction de l'administration d'une corticothérapie à la phase aiguë du Covid-19 .....	36
5. Analyse des caractéristiques de la population étudiée selon la présence ou l'absence de dosage de la TSH et T4L à M3 .....	37

<b>6.</b>	<b>Analyse descriptive des bilans thyroïdiens à M3 post-covid .....</b>	<b>39</b>
<b>7.</b>	<b>Description des patients présentant un bilan compatible avec une insuffisance corticotrope et/ou thyroïdienne à M3 .....</b>	<b>41</b>
<b>8.</b>	<b>Prévalence de symptômes persistants post-Covid-19.....</b>	<b>42</b>
<b>IV.</b>	<b><i>Discussion</i> .....</b>	<b>44</b>
<b>V.</b>	<b><i>Conclusion</i>.....</b>	<b>48</b>
<b>VI.</b>	<b><i>Bibliographie</i>.....</b>	<b>49</b>
<b>VII.</b>	<b><i>Annexes</i> .....</b>	<b>54</b>

## Table des illustrations

Tableau 1: Analyse univariée des caractéristiques des patients selon la réalisation ou non d'un dosage du cortisol à M3. ....	32
Tableau 2: Analyse univariée des caractéristiques de la maladie selon la présence ou non d'un dosage du cortisol à M3. ....	33
Tableau 3: Caractéristiques des patients selon la présence ou non d'un dosage de TSH et T4L à la consultation à M3. ....	37
Tableau 4: Caractéristiques du Covid-19 selon la présence ou non d'un dosage de TSH et T4L à M3.....	38
Tableau 5: Caractéristiques des patients présentant une insuffisance corticotrope et/ou thyroïdienne à M3.....	41
Figure 1: Structure du SARS-CoV-2 .....	15
Figure 2 : Mode d'entrée cellulaire et cycle de vie du SARSCoV2 .....	16
Figure 3 : Atteintes endocriniennes et SARS-CoV-2.....	17
Figure 4 : Timeline des symptômes post-covid .....	22
Figure 5 : Organigramme de l'étude .....	31
Figure 6: Histogramme de distribution des valeurs du cortisol à M3 chez les patients ne recevant pas de corticothérapie au long cours.....	34
Figure 7: Courbes de distribution des taux sériques de cortisol en mcg/dL sur l'ensemble de la population et sur la population ne recevant pas de corticothérapie au long cours .....	35
Figure 8: Taux de cortisol de 8h à M3 en fonction de l'administration d'une corticothérapie à la phase aiguë du Covid-19 au sein la population de patients ne recevant pas de corticothérapie au long cours. ....	36
Figure 9 : Distribution des valeurs de TSH chez les patients sans antécédents thyroïdiens connus.....	39
Figure 10: Distribution des valeurs de TSH au sein de l'ensemble de la population et parmi les patients sans pathologie thyroïdienne connue .....	39
Figure 11: Distribution des valeurs de T4L à M3 au sein de l'ensemble de la population et parmi les patients sans antécédent thyroïdien connu .....	40
Figure 12: Prévalence de symptômes persistants au-delà de 4 semaines.....	43
Figure 13: Rythme nyctéméral du cortisol .....	55

## Glossaire des abréviations

- ACE2 : *angiotensin-converting enzyme 2* : enzyme de conversion de l'angiotensine 2
- ACFA : arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire
- ACTH : *Adrenocorticotropic hormone* : hormone adrénocorticotrope
- AGTR1 : récepteur de type 1 de l'angiotensine 2
- ARN : acide ribonucléique
- AVC : accident vasculaire cérébral
- AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
- CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés
- COVID-19 : *coronavirus disease 2019* (maladie liée au SARS-CoV-2)
- CRH : *Corticotropin-releasing hormone* : corticolibérine
- CRP : *C-reactive protein* : protéine C réactive
- GH : *Growth hormone* : hormone de croissance
- HAS : Haute Autorité de Santé
- IC : insuffisance cardiaque
- IMC : indice de masse corporelle
- FSH : *Follicle stimulating hormone* : hormone folliculostimulante
- LH : *Luteinizing hormone* : hormone lutéinisante
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- M3 : consultation systématique réalisée à 3 mois post-covid
- MERS-CoV : *Middle-East respiratory syndrome coronavirus*: Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient
- Protéine S : protéine Spike
- RT-PCR, PCR : *reverse transcription polymerase chain reaction* : réaction de polymérisation en chaîne par transcription inverse
- T3L : triiodo-L-thyronine libre
- T4L : tetra-iodothyronine libre
- TRH : *thyrotropine-releasing hormone*: thyroolibérine
- TSH : *thyroid-stimulating hormone* : thyrotropine
- SARS : *severe acute respiratory syndrome* : syndrome respiratoire aigu sévère
- SARS-CoV-1 : *severe acute respiratory syndrome coronavirus 1* : coronavirus-1 du syndrome respiratoire aigu sévère

SARS-CoV-2 : *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*: coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère

SEQCOV : Étude intitulée Évaluation des séquelles à court terme des patients ayant présenté une pneumonie à SARS-COV-2

# I. Introduction

## 1. L'infection à SARS-CoV-2 ou Covid-19

Depuis décembre 2019, le monde est confronté à l'épidémie de COVID-19, qui est à l'origine d'une crise sanitaire sans précédent. Le premier cas d'infection des voies respiratoires causée par le coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) est décrit dans la ville de Wuhan en Chine (1). Le virus s'est ensuite rapidement propagé à travers le monde et l'épidémie a été déclarée par l'OMS le 11 mars 2020 comme ayant atteint le niveau d'une pandémie (2). Au moment de la rédaction de ce travail, la pandémie de Covid-19 est à l'origine de plus de 4 millions de morts à travers le monde et plus de 110 000 décès en France. Il s'agit de la 3ème épidémie causée par une infection à coronavirus depuis le début du 21<sup>e</sup> siècle après le Syndrome respiratoire aigu sévère, causé par le coronavirus-1 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-1) en 2002, puis le Middle-East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) en 2012 (3).

Le SARS-CoV-2 est un virus encapsulé à acide ribonucléique (ARN). A l'instar du SARS-CoV-1, avec lequel il présente 79% d'homologie (4), le SARS-CoV-2 se lie à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) via la protéine Spike (S) pour entrer dans le cytoplasme de la cellule hôte.

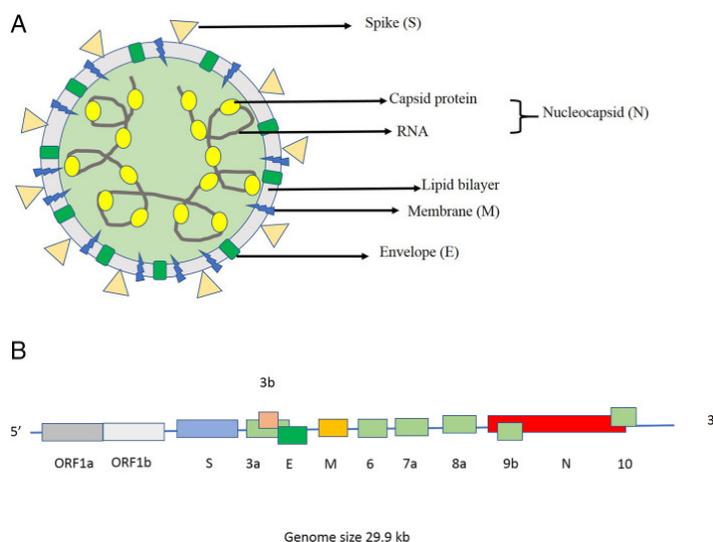


Figure 1: Structure du SARS-CoV-2, Jamwal et coll. (5)

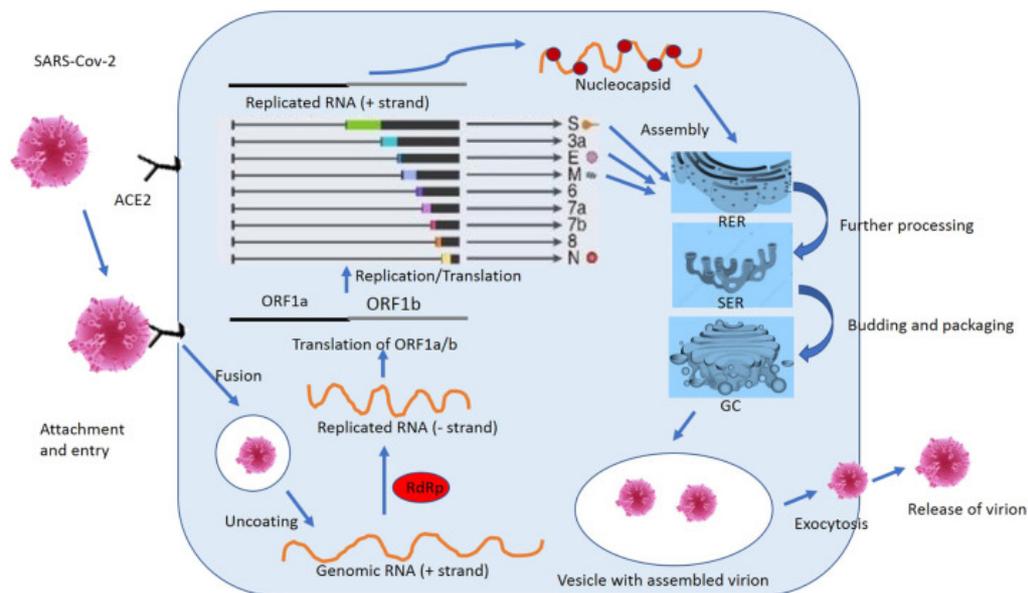


Figure 2 : Mode d'entrée cellulaire et cycle de vie du SARSCoV2. D'après Jamwal et coll. (5)

Le récepteur cellulaire ACE2 est exprimé à la surface de cellules de nombreux tissus de l'organisme, notamment endocriniens. Son expression est principalement décrite au niveau des tissus pulmonaire, intestinal, cardiovasculaire et rénal (6). D'autres études décrivent également sa présence au niveau des tissus hépatique, vésical, testiculaire, thyroïdien, adipeux, surrénalien, hypophysaire et hypothalamique (7)(8). Cela laisse présager la possibilité d'atteintes endocrines.

L'atteinte principale liée au SARS-CoV-2 est pulmonaire. La sévérité de l'infection est variable d'une personne à l'autre, allant d'une infection asymptomatique à un tableau de détresse respiratoire aiguë et de défaillance multi-viscérale pouvant entraîner le décès. Diverses manifestations extra-pulmonaires du Covid-19 sont décrites, notamment gastro-intestinales, cardiaques, neurologiques, vasculaires, rénales, hépatiques, dermatologiques, et endocrinologiques (9). La présence de certaines pathologies endocrines et métaboliques comme un diabète ou une obésité est considérée comme un facteur de risque de développer une forme plus sévère de la maladie.

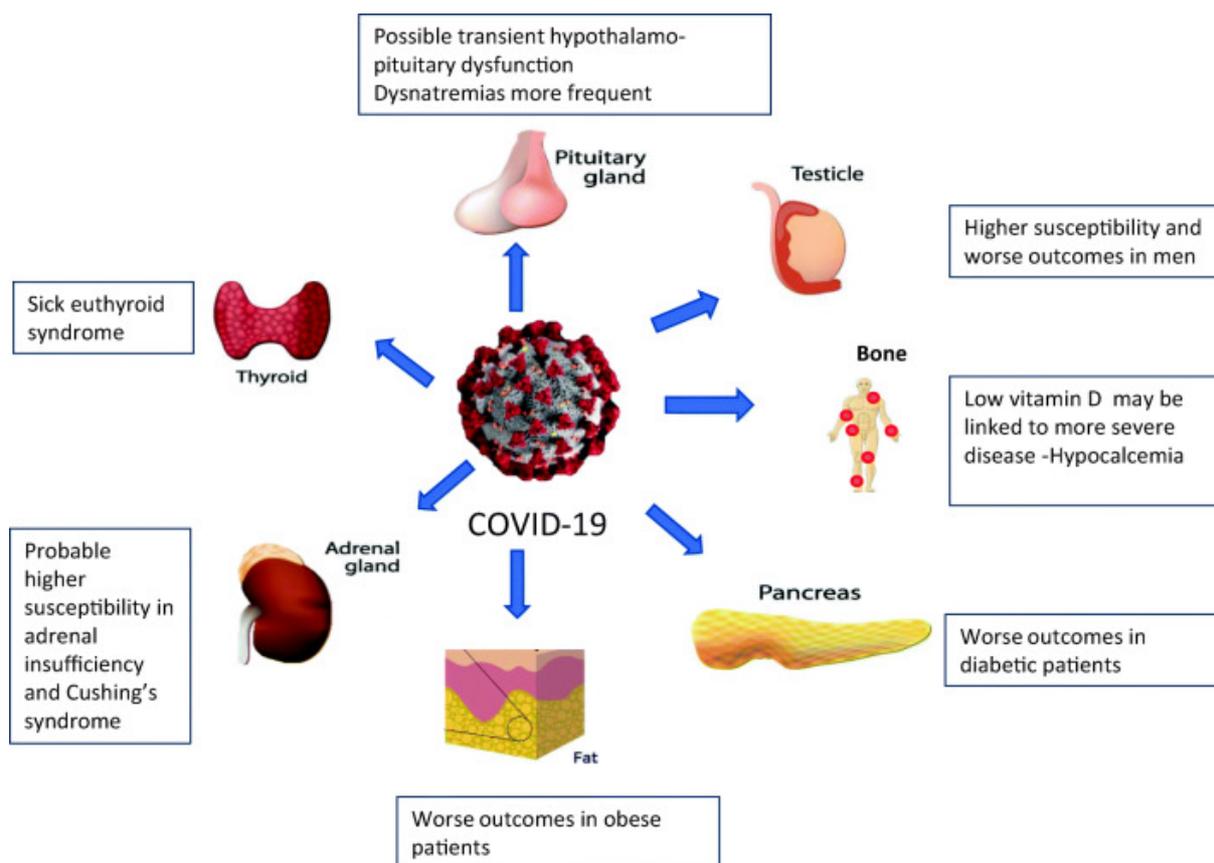


Figure 3 : Atteintes endocriniennes et SARS-CoV-2, d'après Marazuela et coll. (10)

## 2. Covid-19 et hypophyse

A ce jour, l'existence d'une atteinte hypophysaire du Covid-19 n'est pas établie. Néanmoins, plusieurs études augurent de cette possibilité.

Une étude chinoise publiée en 2004 (11) a identifié par immunohistochimie et par une méthode d'hybridation in situ la présence du SARS-CoV-1 dans le tissu hypophysaire de 4 patients décédés du SARS.

L'équipe de Wei Ting Gu et coll. a étudié de façon rétrospective le niveau d'expression de la protéine ACE2 au niveau hypophysaire (12). Ils ont analysé des prélèvements chirurgicaux de 114 adénomes hypophysaires et de 4 hypophyses saines sur autopsie. Il est constaté une expression faible de la protéine ACE2 dans le tissu hypophysaire, alors que l'expression du récepteur de l'angiotensine 2 (angiotensin 2 receptor type 1, AGTR1) est élevée. Par ailleurs, ils ont également comparé les taux de Prolactine, GH, ACTH, FSH, LH, TSH, FT3 et FT4, chez 43 patients atteints du Covid-19 et n'ayant pas reçu de corticothérapie, avec un groupe

contrôle de 45 patients indemnes de Covid-19. Ils constatent que les taux de prolactine et d'ACTH sont plus élevés dans le groupe de patients atteints du Covid-19. Chez les patients présentant une forme sévère de Covid-19 (N=6), le taux d'ACTH était à l'inverse abaissé significativement par rapport aux patients présentant une forme non sévère (N=37). Ils émettent l'hypothèse que cette baisse de l'ACTH chez les patients atteints de Covid-19 sévère pourrait être liée à une atteinte des cellules corticotropes.

L'étude de S. Nampoothiri et coll. (13) met en évidence la présence de la protéine S du SARS-CoV-2 au niveau des nerfs olfactifs et de l'hypothalamus sur un cas autopsique; ce qui amène à penser qu'il peut s'agir d'une voie d'entrée du virus vers l'hypophyse.

De plus, plusieurs cas d'apoplexie hypophysaire dans les suites du covid-19 ont été rapportés dans la littérature (14–19). L'équipe du CHU Amiens-Picardie dans une précédente étude (20) a rapporté la survenue de 7 cas d'apoplexie hypophysaire au décours d'infections à SARS-CoV-2.

### **3. Covid-19 et fonction cortico-surrénalienne**

Plusieurs éléments sont évocateurs d'une atteinte de l'axe hypophyso-corticosurrénalien secondaire à l'infection à SARS-CoV-2.

En 2003, Leow et coll. (21) ont étudié de façon prospective le fonctionnement de l'axe hypophyso-cortico-surrénalien 3 mois après une infection à SARS-CoV-1 dans une cohorte de 61 patients à Singapour. Le diagnostic d'insuffisance surrénalienne a été posé chez 39.3% des patients, il reposait sur la présence d'un cortisol de 8h inférieur à 138nmol/L ou sur une élévation insuffisante (inférieure à 550nmol/L) du cortisol au test au synacthène 250mcg. Parmi eux 83.3% présentaient une insuffisance corticotrope, dont le diagnostic reposait sur un taux d'ACTH inférieur à 50pg/ml en regard d'un taux de cortisol bas. Parmi ces patients, 25% avaient été traités par corticothérapie, les autres n'avaient pas reçu de corticoïdes. La résolution de l'insuffisance surrénalienne était complète chez 62.5% des patients à un an, et partielle dans 25% des cas. Les auteurs avancent l'hypothèse d'une hypophysite causée par le SARS-CoV-1 comme étiologie de ces insuffisances corticotropes.

Wheatland (22) et Pal (23,24) avancent l'hypothèse de similitudes moléculaires entre l'ACTH et certaines séquences d'acide aminées des SARS-CoV-1 et 2, qui pourrait être à l'origine d'une reconnaissance de l'ACTH par les anticorps de l'organisme et aboutir à une baisse du taux d'ACTH et une insuffisance corticotrope relative.

Parmi les cas d'apoplexie hypophysaire au décours du Covid-19 décrits dans la littérature, l'insuffisance corticotrope est l'insuffisance constatée la plus fréquemment (20).

L'insuffisance thyroïdienne est la 2<sup>ème</sup> atteinte la plus fréquente. Parmi les 7 cas d'apoplexie décrits dans l'étude réalisée au CHU d'Amiens, 6 patients présentaient une insuffisance corticotrope au diagnostic.

Ensuite, il a été décrit sur une étude rétrospective de Leyendecker et coll. (25) la présence d'un aspect d'infarctus surrénalien au scanner, sur des coupes thoraciques basses de patients atteints de formes sévères de Covid-19. L'infarctus surrénalien est une pathologie rare qui survient généralement dans des états d'hypercoagulabilité tels que le syndrome des antiphospholipides. Dans cette étude, les scanner réalisés à l'entrée de l'hospitalisation ont été évalués pour 219 patients, 51 d'entre eux (23%) présentaient des images d'infarctus surrénalien, bilatéral dans 88% des cas. Parmi ces patients, 8% présentaient selon les auteurs un hypocortisolisme biologique à la phase aiguë de la maladie. Cependant, la définition de l'hypocortisolisme biologique dans ce travail n'était pas précise, puisqu'elle ne reposait pas sur un dosage du cortisol plasmatique mais sur l'association d'une hyperkaliémie (>5mmol), une hyponatrémie (<130mmol/L) et une glycémie inférieure à 3,9mmol/L.

Par ailleurs, plusieurs séries autopsiques (26–29) font état de lésions surrénaliennes chez des patients décédés de Covid-19. Une étude brésilienne (26) décrit dans une série autopsique de 28 patients atteints du Covid-19, la présence de lésions surrénaliennes chez 12 patients. Parmi ces dernières, ils décrivent 7 cas de lésions nécrotiques, 4 cas de dégénérescence lipidique, 4 cas d'inflammation focale et 2 cas d'hémorragie surrénalienne.

Une étude américaine (29) rapporte également la présence de lésions nécrotiques des artéioles surrénaliennes sur une série autopsique de 5 patients. Une série autopsique russe (27) rapporte la présence d'un infiltrat inflammatoire péri vasculaire au niveau surrénalien composé majoritairement de lymphocytes T et similaire à celui observé au niveau pulmonaire.

Plusieurs cas reports (30–33) ont mis en évidence la survenue de novo de cas d'insuffisance surrénalienne aiguë dans les suites d'une infection à Covid-19. Cependant, la présence d'une insuffisance surrénalienne chronique sous-jacente antérieure ne peut pas être éliminée dans certains cas.

Par ailleurs, depuis juillet 2020 suite aux résultats de l'étude Recovery (34), les glucocorticoïdes sont utilisés à fortes doses (*Cf Annexe 1*) (35) chez les patients oxygéno-requérants. Cela pourrait être à l'origine d'une insuffisance corticotrope iatrogène.

#### **4. Covid-19 et fonction thyroïdienne**

L'étude de Leow et coll. (21) rapporte également la survenue de 3 cas d'insuffisance thyroïdienne, dont 2 cas présentaient aussi une insuffisance corticotrope. Ces insuffisances thyroïdiennes étaient toutes transitoires et le retour à l'état normal était complet 3 à 9 mois après l'arrêt de l'étude.

Une précédente étude réalisée au CHU d'Amiens (36), portant sur 141 patients, évaluait le bilan thyroïdien à 3 mois après une hospitalisation pour Covid-19. Parmi ces 141 patients, 5 présentaient une hypothyroïdie périphérique lors de l'évaluation à 3 mois, ce qui était proche des taux de dysthyroïdie retrouvés dans la population générale. Nous avons souhaité poursuivre cette évaluation sur un plus grand nombre de patients, afin de pouvoir apprécier l'effet du Covid-19 sur la fonction thyroïdienne.

#### **5. Syndrome post-covid, similitudes avec les symptômes des déficits en cortisol et en hormones thyroïdiennes**

##### **a. Syndrome post-covid**

De nombreux patients ayant présenté le Covid-19 font état de symptômes persistants à distance de l'infection. Cette symptomatologie a été décrite sous le terme de syndrome post-covid. Celui-ci est défini selon la Haute Autorité de Santé (HAS) par la persistance d'au moins un des symptômes initiaux au-delà de 4 semaines suivant le début de la phase aiguë de la maladie, ces symptômes n'étant pas expliqués par un autre diagnostic.

Une étude italienne (37) portant sur 143 patients ayant bénéficié d'une consultation systématique 2 mois après la phase aiguë de l'infection rapporte la persistance de symptômes post-covid chez 87% des patients. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont une asthénie (53,1% des patients), une dyspnée (43,4% des patients), des douleurs articulaires (27,3% des patients). Une diminution de la qualité de vie mesurée par le questionnaire EuroQol est notée chez 44,1% des patients de l'étude.

Une étude française (38) portant sur 120 patients décrit également la persistance de symptômes post-covid lors d'une évaluation à 3 mois de l'infection aiguë. Les manifestations les plus fréquentes dans cette étude sont la présence d'une asthénie (55% des patients), d'une dyspnée (42% des patients), de pertes de mémoire (34% des patients), de troubles du sommeil (30,8% des patients) et de difficultés de concentration (28% des patients).

Une autre étude française (39), portant sur 478 patients ayant présenté une infection à SARS-CoV-2, évalue de façon prospective la persistance de symptômes par le biais d'un entretien téléphonique 4 mois après la phase aiguë de l'infection. Parmi ces 478 patients, 244 d'entre eux (51%) rapportaient la persistance d'au moins 1 symptôme qui n'existait pas avant l'infection. L'asthénie était le symptôme le plus fréquent (31%), suivi par des troubles neurocognitifs (21%) et une dyspnée persistante (16%). Parmi les troubles neurocognitifs rapportés, les troubles de la mémoire étaient les plus fréquents, suivis par une bradyphrénie et des difficultés de concentration.

Une étude de cohorte prospective chinoise (40) évaluant 1733 patients 6 mois après la phase aiguë de la maladie met en évidence la persistance d'au moins un symptôme dans 76% des cas; une asthénie et une fatigabilité musculaire sont les symptômes les plus fréquemment constatés.

Ces symptômes sont peu spécifiques et leur mécanisme physiopathologique demeure inconnu. Les déterminants de la survenue de ce syndrome sont à l'heure actuelle encore mal connus. Ces manifestations peuvent faire évoquer le diagnostic d'insuffisance surrénalienne ou d'hypothyroïdie.

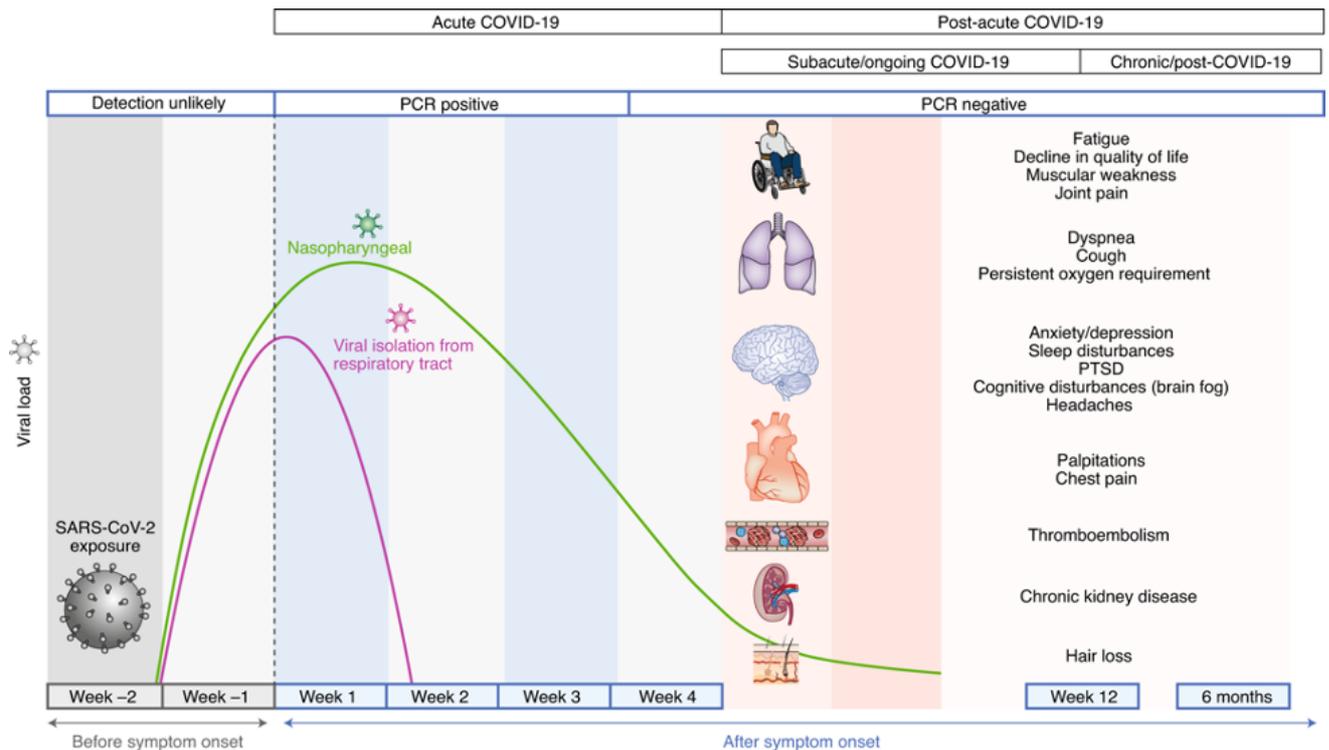


Figure 4 : Timeline des symptômes post-covid d'après Nalbandian et coll. (41)

## b. Symptomatologie de l'insuffisance surrénalienne

Les caractéristiques cliniques de l'insuffisance surrénalienne, décrites initialement en 1855 par Thomas Addison (42), sont peu spécifiques, ce qui peut engendrer un retard diagnostique (43). Le diagnostic d'insuffisance surrénalienne est d'ailleurs fréquemment posé à l'occasion d'une décompensation aiguë. La symptomatologie clinique du déficit en cortisol inclue une asthénie qui s'accroît au fil de la journée, une hypotension orthostatique, une anorexie, un amaigrissement, des troubles digestifs, des douleurs abdominales, des nausées, des douleurs musculaires et articulaires. En cas d'insuffisance surrénalienne primaire, une mélanodermie est observée alors qu'une pâleur cutanée est constatée dans l'insuffisance secondaire.

## c. Symptomatologie de l'hypothyroïdie

Les signes cliniques de l'hypothyroïdie sont peu spécifiques également. On peut observer des signes d'hypométabolisme : asthénie physique, asthénie psychique se manifestant par des troubles de l'attention, des pertes de mémoire, une lenteur d'idéation. Une bradycardie, une

prise de poids, une frilosité peuvent être observés ainsi qu'une anorexie, une constipation, des douleurs articulaires, un syndrome cutanéomuqueux. Les symptômes sont identiques dans l'hypothyroïdie périphérique et centrale, mais ils sont généralement moins marqués en cas d'insuffisance centrale (44).

Le dépistage systématique de l'hypocorticisme et de l'hypothyroïdie ne sont actuellement pas recommandés par l'OMS après une infection par la Covid-19, mais de nombreux éléments orientent vers l'existence possible de ces déficits dans les suites de la maladie.

Nous avons donc souhaité estimer la survenue de ces perturbations dans une cohorte de patients suivis au CHU d'Amiens.

## **6. Dépistage et diagnostic de l'insuffisance surrénalienne**

Le dépistage de l'insuffisance surrénalienne repose sur le dosage sanguin du cortisol de 8h (cf Annexe 2). Une cortisolémie de 8h inférieure à 5mcg/dL signe le diagnostic d'insuffisance surrénalienne. Un taux de cortisol supérieur à 18 mcg/dL n'est pas en faveur d'une insuffisance surrénalienne. Entre ces valeurs, le diagnostic est possible, il est alors indiqué de réaliser un test dynamique (45). Il existe 2 tests dynamiques pour le diagnostic d'insuffisance surrénalienne : l'hypoglycémie insulinique qui est le gold standard mais qui peut être mal tolérée par le patient et présente des contre-indications (patients âgés, antécédents de coronaropathie ou d'accident vasculaire cérébral, comitialité), et le test au Synacthène (1mcg pour le test Low-dose ou 250mcg pour le test classique). L'absence de réponse au test au Synacthène (cortisol<18mcg/dl) signe l'insuffisance surrénale. Le test peut être faussement normal dans les situations d'insuffisance corticotrope récente ou partielle, dans ce cas, en cas de suspicion clinique, l'hypoglycémie insulinique est indiquée.

Le diagnostic du caractère central ou périphérique de l'insuffisance repose sur le dosage de l'ACTH. Un taux d'ACTH bas ou normal en regard d'un taux de cortisol bas signe le caractère central. Dans l'insuffisance surrénalienne primaire, le taux d'ACTH est élevé.

## **7. Diagnostic de l'insuffisance thyroïdienne**

L'insuffisance thyroïdienne est définie par un déficit en hormones thyroïdiennes secondaire à une insuffisance en TSH (cf Annexe 3). Il s'agit d'une pathologie rare, dont la prévalence est estimée à 1/120000 (44). Elle est le plus souvent secondaire à un adénome hypophysaire

ou à son traitement (radiothérapie ou chirurgie hypophysaire). Le diagnostic repose sur la présence d'un taux de T4L bas associée à une TSH inadaptée, pouvant être basse, anormalement normale, ou modérément élevée ( $<10\text{mUI/L}$ ), insuffisante au regard du taux d'hormones périphériques.

## **II. Matériel et méthode**

### **1. Présentation de l'étude et des objectifs**

Il s'agit d'une analyse des données issues de la cohorte prospective intitulée Évaluation des séquelles à court terme des patients ayant présenté une pneumonie à SARS-COV-2 (SEQCOV) incluant les patients hospitalisés au CHU d'Amiens pour une infection à Covid-19.

**L'objectif de la présente étude est d'évaluer le fonctionnement des axes hypothalamo-hypophysio-surrénalien et thyroïdienne 3 mois après une infection Covid-19.**

### **2. Considérations éthiques**

La présente étude est issue du protocole de recherche SEQ-COV-PHYSIO « Physiopathologie et séquelles de l'infection à SARS-CoV-2 : immunopathologie et séquelles entre autres endocriniennes dans l'infection à SARS-COV-2 ». Il s'agit d'une étude prospective dont l'objectif principal était d'évaluer la fonction thyroïdienne (axe thyroïdienne) ainsi que la fonction surrénalienne corticotrope des patients ayant fait une pneumonie à SARS-CoV-2. L'étude a fait l'objet d'un enregistrement à la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation du CHU Amiens-Picardie dans le cadre des protocoles de recherche impliquant la personne humaine de catégorie 2 (Numéro d'enregistrement : PI2020\_843\_0096) et bénéficie de l'approbation de la CNIL. Elle a également été enregistré à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Numéro ID-RCB : 2020-A02129-30) et sur le site clinicaltrials.gov (N° d'identification : NCT04563676) et a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes. Les données recueillies dans les dossiers patients via le logiciel DxCare ont été consignées de façon pseudonymisées sur un fichier Excel figurant dans l'Espace Recherche (Microsoft Share Point) fourni par la Direction des services numériques du CHU Amiens-Picardie. Les patients ont donné leur consentement éclairé pour l'utilisation de leurs données cliniques et biologiques aux fins de l'étude.

### **3. Population de l'étude**

Nous avons constitué une cohorte observationnelle monocentrique, incluant tous les patients adultes survivants après une infection à SARS-CoV-2 confirmée et ayant bénéficié

d'une évaluation lors d'une consultation dans le service de pneumologie du CHU d'Amiens 3 mois après l'hospitalisation pour Covid-19.

Les critères d'inclusion étaient la survenue d'une infection à SARS-CoV-2, et l'âge de plus de 18 ans.

Le diagnostic positif d'infection confirmée à SARS-CoV-2 reposait sur un écouvillon nasopharyngé en réaction de polymérisation en chaîne par transcription inverse (RT-PCR), ou sur une image caractéristique de l'atteinte pulmonaire au scanner thoracique sans injection.

Les patients remplissant les critères d'inclusion ont fourni un consentement éclairé. Ils ont été inclus prospectivement. Ils ont bénéficié d'une consultation de suivi systématique organisée par le service de pneumologie du CHU d'Amiens-Picardie, prévue 3 mois après la sortie d'hospitalisation. Cette consultation était systématiquement proposée à tous les patients hospitalisés au CHU d'Amiens pour Covid-19.

Les critères de non-inclusion dans la cohorte étaient le refus exprimé par le patient ou sa personne de confiance de collecte de ses données et un âge inférieur à 18 ans.

Les données ont été collectées pour les patients inclus ayant réalisé leur consultation de suivi entre le 28/05/2020 et le 01/03/2021.

#### **4. Schéma de l'étude**

Les patients hospitalisés pour Covid-19 étaient convoqués par le secrétariat du service de pneumologie du CHU d'Amiens à une consultation de suivi en moyenne 3 mois après l'hospitalisation (celle-ci sera désignée par l'abréviation M3 dans la suite de l'étude). Cette consultation était réalisée par un médecin pneumologue ou généraliste et comportait :

- L'anamnèse de l'infection à Covid-19 ;
- Les antécédents et le traitement actuel ;
- Un recueil des événements intercurrents survenus depuis leur sortie d'hospitalisation ;
- La présence de symptômes ayant persisté après la phase aiguë de la maladie, leur durée, le fait qu'ils présentent ou non une rupture par rapport à l'état de santé antérieur ;

- Un examen clinique.

Les patients bénéficiaient dans ce cadre d'explorations morphologiques et fonctionnelles au CHU d'Amiens-Picardie, avec une tomodensitométrie pulmonaire, des épreuves fonctionnelles respiratoires et un test de marche.

Les patients recevaient préalablement à la consultation une ordonnance afin de réaliser un bilan sanguin, comprenant un bilan hormonal avec dosage du cortisol et de l'ACTH de 8h, de la T4L, la T3L et la TSH, un ionogramme sanguin, un bilan rénal, un bilan hépatique, une numération formule sanguine.

Ces dosages ont été réalisés et analysés au sein de différents laboratoires de ville de Picardie, et pour certains au sein du laboratoire du CHU Amiens Picardie.

## **5. Données recueillies**

Les données nécessaires à la présente étude ont été extraites des dossiers informatisés des patients de façon rétrospective. Les données collectées incluaient :

- La date d'entrée en hospitalisation ;
- L'hospitalisation en réanimation ou en service conventionnel ;
- Les caractères démographiques (âge, sexe) ;
- La présence ou non d'un antécédent de maladie cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, AOMI, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque), d'un diabète, d'une obésité, d'un cancer, d'une dysthyroïdie ;
- Le dosage de la TSH, de la FT3 et FT4, du cortisol de 8h et de l'ACTH pendant l'hospitalisation lorsqu'ils avaient été réalisés ;
- La prise d'une corticothérapie au long cours pour une pathologie autre que la Covid-19 ;
- La prise d'un traitement par corticoïdes durant et après l'hospitalisation ;
- Le dosage de la TSH, de la FT3, de la FT4, du cortisol de 8h et de l'ACTH en laboratoire de ville 3 mois après l'hospitalisation.
- La persistance de symptômes après la phase aiguë de la maladie, leur nature et leur durée.

## **6. Identification des bilans évocateurs d'insuffisance surrénalienne**

Afin d'évaluer le fonctionnement de l'axe corticotrope, nous avons analysé les cortisol de 8h à M3. Nous avons défini l'insuffisance surrénalienne par un taux de cortisol à 8h inférieur à 5mcg/dL. Nous avons défini le caractère corticotrope de l'insuffisance par un taux d'ACTH bas ou anormalement normal, inférieur à 50pg/ml à 8h.

## **7. Identification des bilans évocateurs d'insuffisance thyroïdienne**

Afin d'évaluer le fonctionnement de l'axe thyroïdienne, nous avons sélectionné tous les dosages de FT4 réalisés à M3 qui étaient inférieurs à la limite basse du laboratoire. Puis, nous avons analysé la TSH des patients qui présentaient un taux de FT4 inférieur à la norme. Nous avons considéré comme compatible avec une insuffisance thyroïdienne les taux de TSH inférieurs à la norme du laboratoire ou se situant dans les valeurs normales du laboratoire, en regard d'un taux de FT4 inférieur à la norme. Nous ne nous sommes pas intéressés à l'hypothyroïdie périphérique, celle-ci ayant fait l'objet d'une précédente étude sur la même cohorte de patients (36).

## **8. Identification des patients présentant des symptômes persistants plus de 4 semaines après la phase aigüe du Covid-19**

Lors de la consultation à M3, la persistance de symptômes après la phase aigüe, leur nature et leur durée était recueillie à l'interrogatoire du patient. Nous avons considéré comme symptômes persistants post-covid la persistance au-delà de 4 semaines de symptômes présentant une rupture avec l'état de santé antérieur. Nous avons inclus les manifestations cliniques suivantes : persistance d'une asthénie, d'une dyspnée, d'une anosmie, d'une agueusie, d'une fatigabilité musculaire, de myalgies, de difficultés de concentration, d'épisodes de manque du mot et de troubles de la mémoire.

## 9. Analyses statistiques

Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients ont été exprimées en nombre (pourcentage) pour les variables qualitatives et en médiane [intervalle interquartile] pour les variables quantitatives.

Les analyses univariées portant sur les variables qualitatives ont été réalisées avec un test de Fisher. Les analyses univariées portant sur les variables quantitatives ont été réalisées avec un test de Wilcoxon.

Tous les tests ont été 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  $p < 0.05$ .

### **III. Résultats**

#### **1. Population étudiée**

Au total, depuis le début de l'étude et jusqu'à la date du 01/03/2021, 318 patients ont bénéficié d'une évaluation à distance de l'hospitalisation. Cette évaluation sera notée M3. Le délai médian entre l'admission à l'hôpital pour Covid-19 et cette évaluation était de 112 jours [100 ;130]. L'organigramme de l'étude est présenté dans la figure 5.

Parmi ces 318 patients, 232 ont bénéficié d'un dosage du cortisol, dont 44 recevaient une corticothérapie au long cours. Les caractéristiques cliniques des patients sont résumées dans le tableau 1.

219 patients ont bénéficié à la fois d'un dosage de la TSH et de la T4L, parmi eux 27 présentaient des antécédents de maladie thyroïdienne. Les caractéristiques cliniques des patients sont résumées dans le tableau 3.

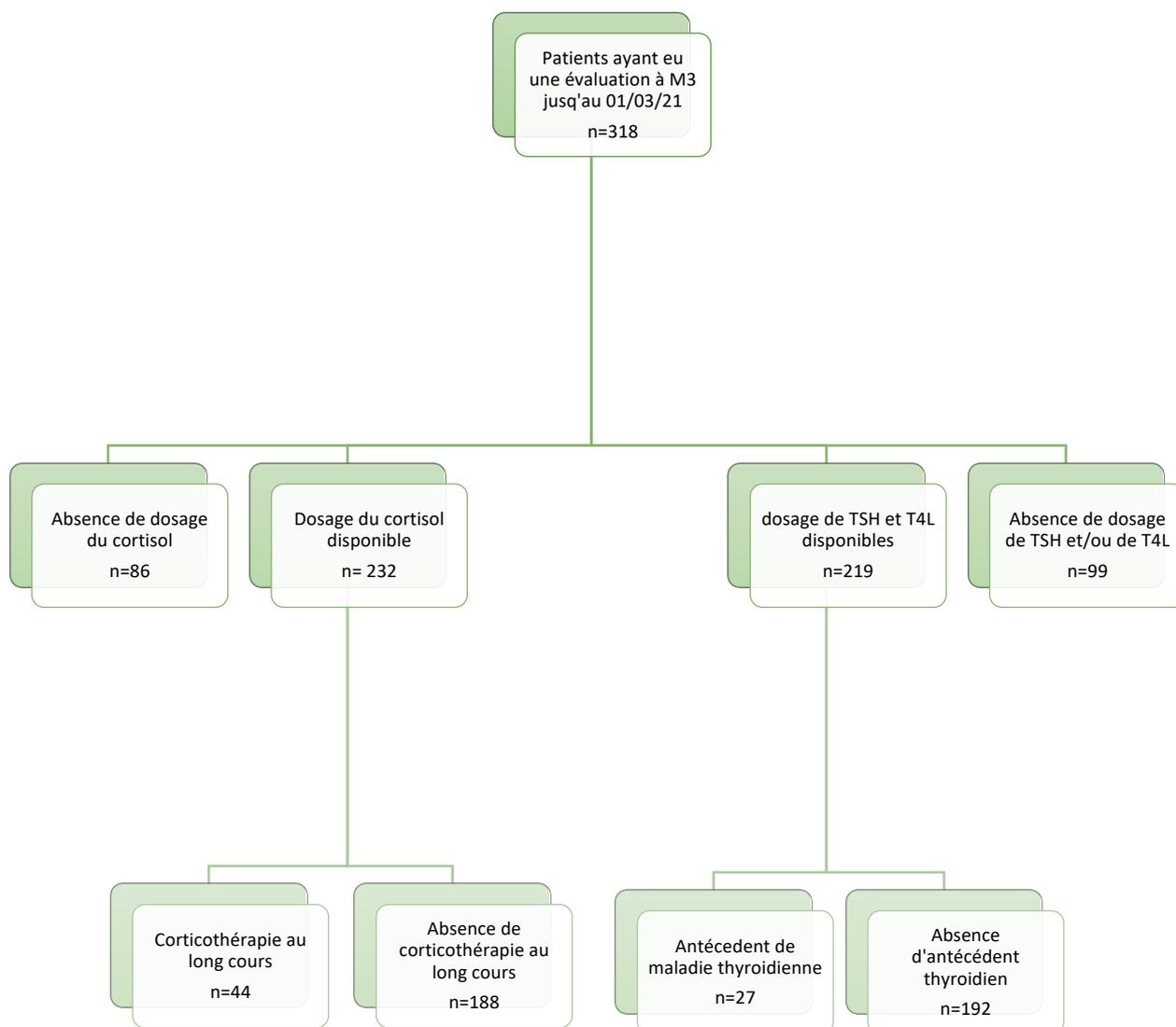


Figure 5 : Organigramme de l'étude. N = nombre de patients

## 2. Analyse des caractéristiques de la population étudiée selon la présence ou l'absence de dosage du cortisol de 8h à M3

Caractéristiques	Cortisol disponible à M3 n=232		Cortisol non disponible à M3 n=86		P value
	Médiane [IQR] ou Nombre (%)	Données manquantes	Médiane [IQR] ou Nombre (%)	Données manquantes	
Age	61 ans [49 - 72]	0	66 [54 -76]	0	0,440
Sexe masculin	127 (54,7%)	0	51 (59,3%)	0	0,524
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,6 [24,3- 32,9]	96	30 [25-33]	47	0,44
Obésité (IMC ≥30kg/m <sup>2</sup> )	74 (31,8%)	113 (48%)	30 (34,8)	44 (51,1%)	0,349
HTA	122 (52,5%)	0	43 (50,0%)	1	0,8
Maladie cardiovasculaire (IDM, AVC, AOMI, ACFA, IC)	38 (16,3%)	1	15 (17,4%)	1	0,611
Diabète	65 (28,0%)	1	24 (27,9%)	1	1
Maladie rénale chronique	17 (7,3%)	70 (30,1%)	6 (6,9%)	39 (45,3%)	0,607
Cancer	32 (13,7%)	1	12 (13,9%)	1	1
Maladie thyroïdienne	31 (13,3%)	0	7 (8,1%)	0	0,245
Corticothérapie au long cours	44 (18,9%)	0	1 (1,1%)	17 (19,7%)	<0,001

Tableau 1: Analyse univariée des caractéristiques des patients selon la réalisation ou non d'un dosage du cortisol à M3.

On remarque qu'il n'y a pas de différence significative entre les patients ayant bénéficié d'un dosage du cortisol à distance, et ceux qui n'en ont pas bénéficié. Notre population est représentative des patients hospitalisés pour Covid-19 au CHU d'Amiens.

Caractéristiques	Cortisol disponible à M3		Cortisol non disponible à M3		P value
	Médiane [IQR] ou Nombre (%)	Données manquantes	Médiane [IQR] ou Nombre (%)	Données manquantes	
<b>Covid confirmé par PCR</b>	219 (94,3%)	0	81 (94,1)	0	1
<b>Hospitalisation en réanimation</b>	72 (31,0%)	0	24 (27,9%)	0	0,68
<b>Durée d'hospitalisation en jours</b>	13 (8,20)	39	12 (7-27,5)	70	0,833
<b>Délais entre admission et évaluation à distance</b>	112 (96,75-146,25)	4	112,5 (100,5-130,25)	62	0,528

Tableau 2: Analyse univariée des caractéristiques de la maladie selon la présence ou non d'un dosage du cortisol à M3.

Il n'y a pas de différence significative entre les patients ayant réalisé un dosage du cortisol à M3 et ceux ne l'ayant pas réalisé, en termes de durée d'hospitalisation et de sévérité de la maladie. La plupart des patients (94%) ont eu un résultat de test PCR positif ce qui permet d'affirmer avec certitude le diagnostic de Covid 19.

### 3. Analyse descriptive des valeurs du cortisol de 8h à M3

La figure 6 illustre la distribution des taux de cortisol de 8h à M3. Celle-ci suit une courbe en cloche. La majorité des valeurs est comprise entre 8 et 25 mcg/dl.

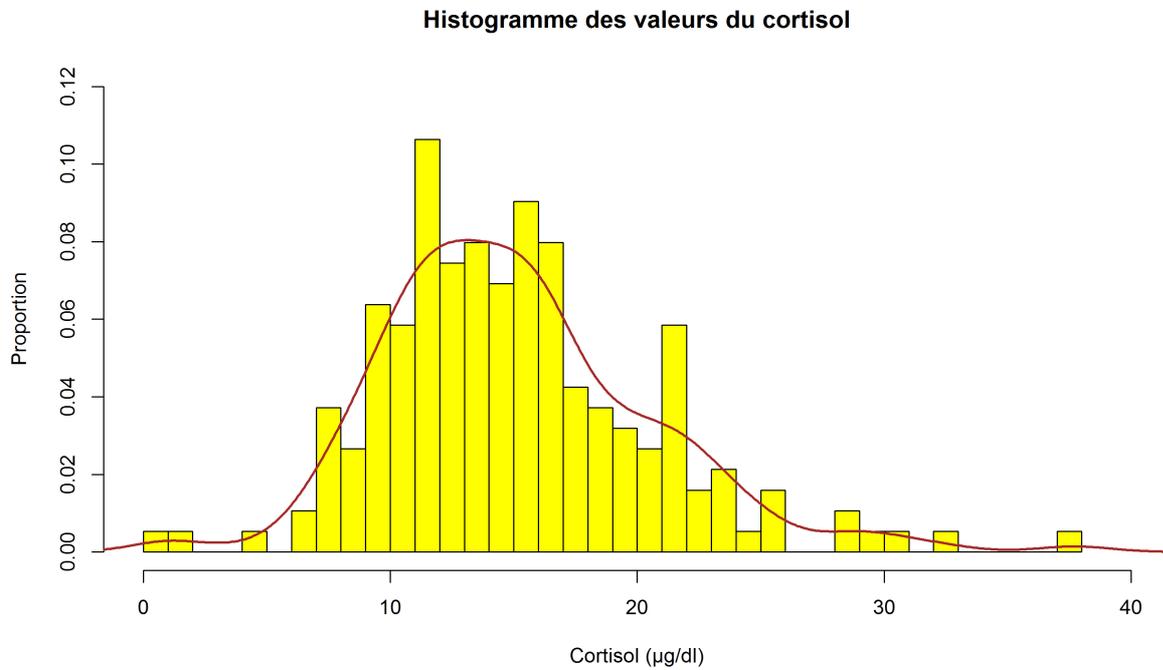


Figure 6: Histogramme de distribution des valeurs du cortisol à M3 chez les patients ne recevant pas de corticothérapie au long cours.

On remarque que les courbes de distribution des taux de cortisol sérique sont globalement similaires sur l'ensemble de la population et chez les patients ne recevant pas de corticothérapie au long cours (Figure 7).

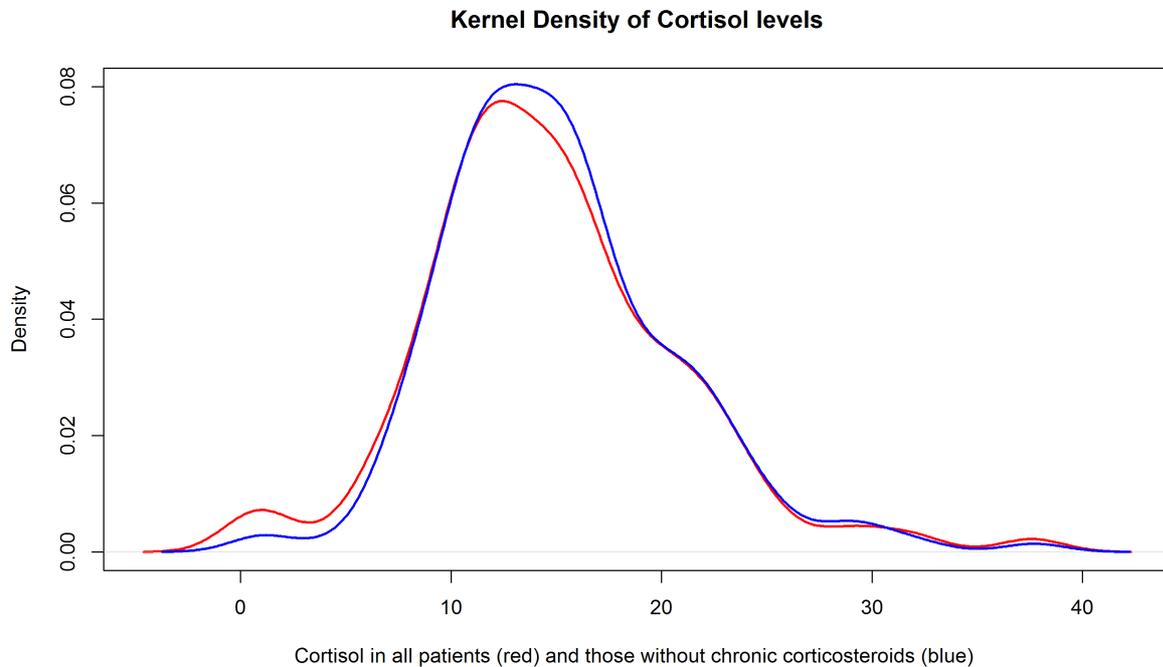


Figure 7: Courbes de distribution des taux sériques de cortisol en mcg/dL sur l'ensemble de la population (courbe rouge) et sur la population ne recevant pas de corticothérapie au long cours (courbe bleu).

Au total, 3 patients ont un taux de cortisol inférieur à 5mcg/dl. Parmi ces 3 patients, l'un d'entre eux a effectué le dosage à 14h, ce qui ne permet pas de conclure à une insuffisance surrénalienne. Les 2 autres patients présentent respectivement un taux de cortisol de 8h à 2,1mcg/dL et 1,4mcg/dL. Les taux d'ACTH sont inadaptés en regard, respectivement à 7,6 et 3,3pg/ml, confirmant l'insuffisance corticotrope. Ces 2 patients ne sont pas traités par corticothérapie au long cours. Ils n'ont pas bénéficié de corticothérapie lors de l'hospitalisation pour Covid-19. Leurs caractéristiques sont détaillées dans le tableau 5.

#### 4. Comparaison des taux de cortisol de 8h à M3 en fonction de l'administration d'une corticothérapie à la phase aiguë du Covid-19

La figure 8, sous forme d'un graphique en boîtes à moustaches, représente la distribution des taux de cortisol basal à M3 en fonction de l'administration ou non d'une corticothérapie à la phase aiguë du Covid-19. On constate qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. La médiane des taux de cortisol pour les patients ayant reçu une corticothérapie est de 13,1mcg/dL [10,1-16,9] ; pour les patients n'ayant pas reçu de corticothérapie elle est de 14,7mcg/dL [11,5-18,3].

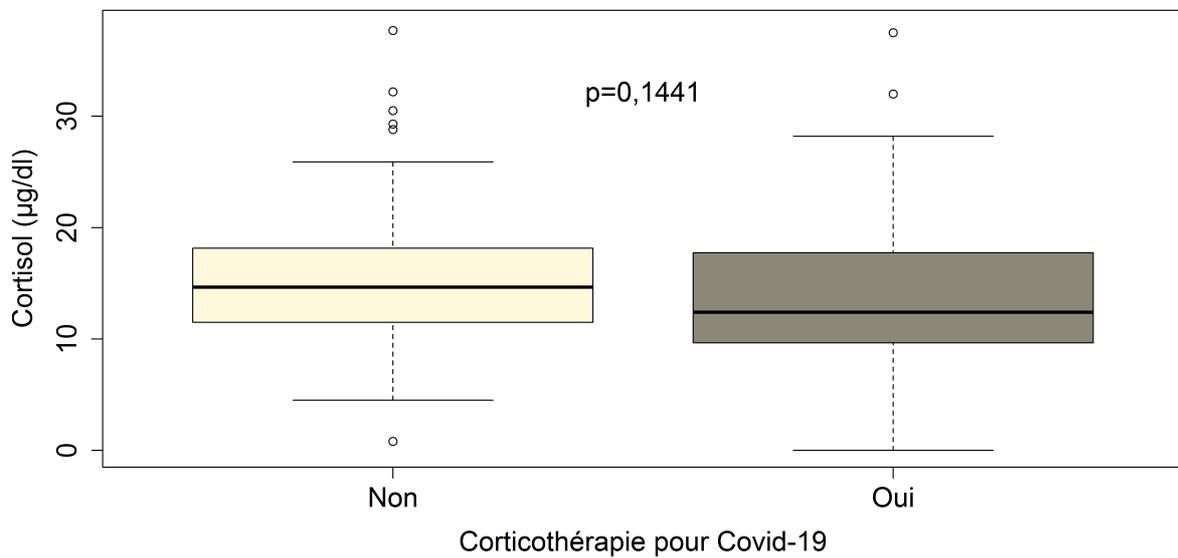


Figure 8: Taux de cortisol de 8h à M3 en fonction de l'administration d'une corticothérapie à la phase aiguë du Covid-19 au sein la population de patients ne recevant pas de corticothérapie au long cours.

## 5. Analyse des caractéristiques de la population étudiée selon la présence ou l'absence de dosage de la TSH et T4L à M3

Le tableau 3 résume les caractéristiques des patients selon qu'ils aient ou non réalisé un dosage de TSH et FT4 à M3. On observe l'absence de différence significative entre les deux groupes.

Caractéristiques	TSH et T4L disponibles à M3, n= 219		TSH et/ou T4L non disponibles à M3, n=99		P value
	Médiane [IQR] ou Nombre (%)	Données manquantes	Médiane [IQR] ou Nombre (%)	Données manquantes	
<b>Age</b>	66 [54-76]	0	62 [50,5-74,5]	0	0,252
<b>Sexe masculin</b>	122 (55,7%)	0	56 (56,5%)	0	0,903
<b>IMC (kg/m2)</b>	29,1 (24,5-33,1)	87	27,8 (24,4-32,1)	56	0,484
<b>Obésité ( IMC <math>\geq</math>30kg/m2 )</b>	74 (33,7%)	100	30 (30,3%)	57	0,349
<b>HTA</b>	118 (53,8%)	1	47 (47,4%)	0	0,333
<b>Maladie cardiovasculaire (IDM, AVC, AOMI, ACFA, IC)</b>	33 (15%)	1	20 (20%)	1	0,257
<b>Diabète</b>	62 (28,3%)	1	27 (27,2%)	1	0,893
<b>Maladie rénale chronique</b>	16 (7,3%)	59	7 (7,0%)	50	0,435
<b>Cancer</b>	30 (13,6%)	1	14 (14%)	1	1
<b>Maladie thyroïdienne</b>	27 (12,3%)	0	11 (11,1%)	0	0,853

Tableau 3: Caractéristiques des patients selon la présence ou non d'un dosage de TSH et T4L à la consultation à M3.

Le tableau 4 expose les caractéristiques de l'infection à SARS-CoV-2 en fonction de la réalisation ou non du bilan thyroïdien à M3. La durée d'hospitalisation, la sévérité de la Covid-19 estimée par l'hospitalisation en réanimation, est sensiblement la même dans les deux groupes. Le délai entre l'admission à l'hôpital et l'évaluation à M3 est significativement plus important dans le groupe ayant bénéficié des dosages de TSH et T4L.

Caractéristiques	TSH et T4L disponibles à M3, n= 219		TSH et/ou T4L non disponibles à M3, n=99		Pvalue
	Médiane [IQR] ou Nombre (%)	Médiane [IQR] ou Nombre (%)	Médiane [IQR] ou Nombre (%)	Données manquantes	
Covid confirmé par PCR	207 (94,5%)	0	93 (93,9%)	0	0,798
Hospitalisation en réanimation	63 (28,7%)	0	33(33,3%)	0	0,43
Durée d'hospitalisation en jours	12,5 [8;19]	59	12 [7;32]	50	0,512
Délais entre admission et évaluation à distance	116 [98;146]	3	99 [93;120]	63	0,004

Tableau 4: Caractéristiques du Covid-19 selon la présence ou non d'un dosage de TSH et T4L à M3.

## 6. Analyse descriptive des bilans thyroïdiens à M3 post-covid

La distribution des taux de TSH, illustrée par les figures 9 et 10, est similaire chez les patients avec et sans maladie thyroïdienne connue. La majorité des valeurs de TSH sont comprises entre 0,5 et 4,5 mUI/L, ce qui correspond à des taux normaux.

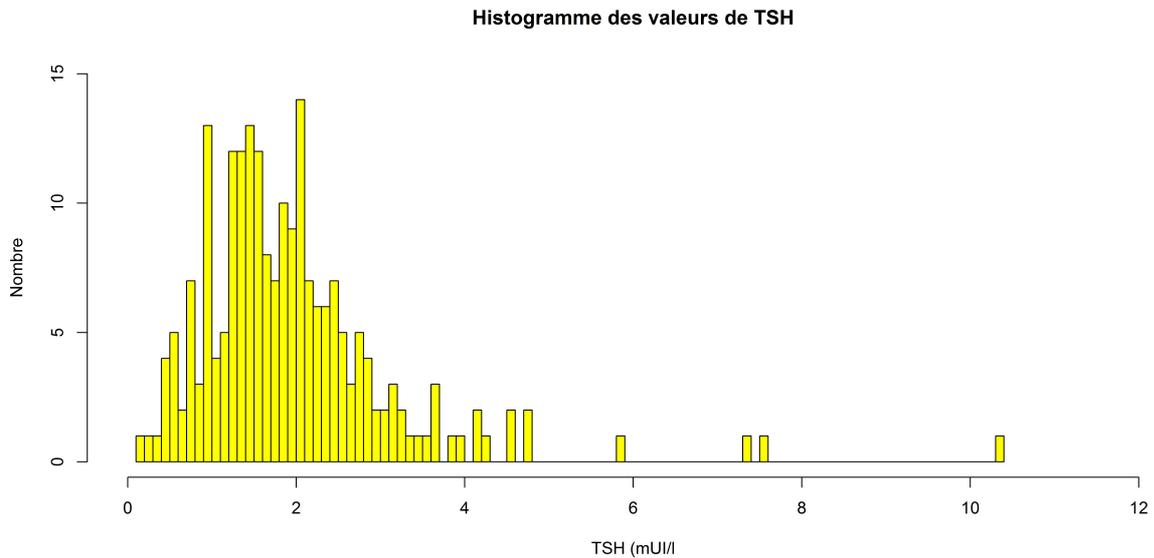


Figure 9 : Distribution des valeurs de TSH chez les patients sans antécédents thyroïdiens connus

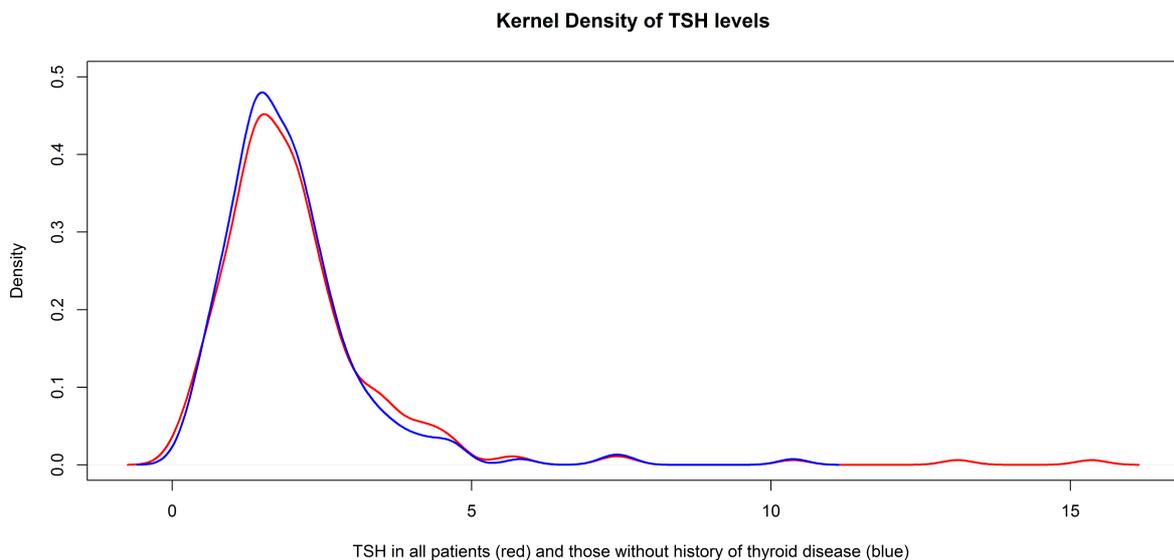


Figure 10: Distribution des valeurs de TSH au sein de l'ensemble de la population (courbe rouge) et parmi les patients sans pathologie thyroïdienne connue (courbe bleue)

La figure 11 illustre la distribution des taux de FT4 sur l'ensemble de la population et chez les patients sans antécédents connus de pathologie thyroïdienne. La distribution est similaire dans les deux groupes.

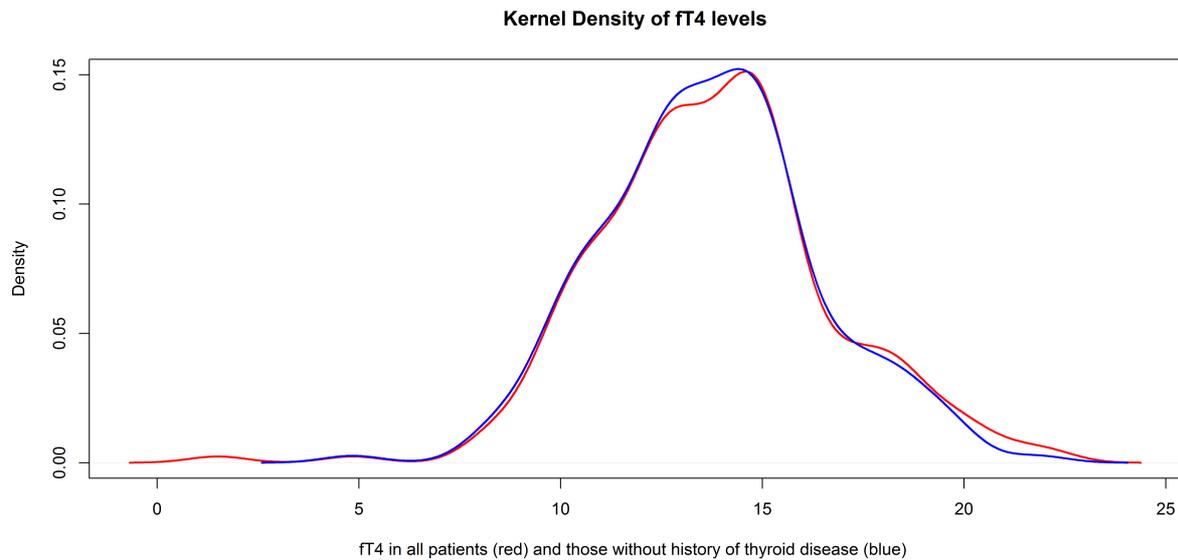


Figure 11: Distribution des valeurs de T4L à M3 au sein de l'ensemble de la population (courbe rouge) et parmi les patients sans antécédent thyroïdien connu (courbe bleue)

Nous avons dénombré 8 patients présentant un bilan thyroïdien à M3 compatible avec une insuffisance thyroïdienne. Ces 8 patients ne présentaient pas d'antécédent thyroïdien connu. Leurs caractéristiques sont décrites dans le tableau 5.

## 7. Description des patients présentant un bilan compatible avec une insuffisance corticotrope et/ou thyroïdienne à M3

Caractéristiques	Patient n°1	Patient n°2	Patient n°3	Patient n°4	Patient n°5	Patient n°6	Patient n°7	Patient n°8	Patient n°9
Sexe	F	F	F	H	F	M	M	F	F
Age en années	59	69	55	42	84	57	76	77	88
Fièvre	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Anosmie	non	non	non	non	non	oui	NC	non	NC
Céphalées	oui	oui	non	non	non	non	NC	non	NC
CRP à l'entrée en mg/L	25	445	20,4	NC	130	141	80	23	32
Oxygénorequérance	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	non	oui
Hypotension	non	oui	non	non	non	oui	non	non	non
IRA	non	oui	non	oui	non	non	non	non	non
Corticothérapie	non	non	non	non	non	non	non	non	non
Hydroxychloroquine	oui	non	non	non	non	oui	non	non	non
Kaleta	non	non	non	oui	oui	non	non	non	non
Réanimation	non	non	non	oui	non	oui	non	non	non
Durée d'hospitalisation en jours	9	11	3	39	9	29	10	3	13
Test PCR	positif	positif	positif	positif	positif	positif	positif	positif	positif
TSH à M3	2,49	0,36	4,11	1,6	2,21	2,3	1,87	3,35	0,74
T4L à M3 (pmol/l)	15,18 (11,45-22,6)	4,5 (11,45-22,6)	7,9 (9,3-17)	11,7 (11,9-21,8)	11,06 (11,45-22,6)	8,4 (9,3-17)	10,9 (12,0-21,9)	9,65 (11,4-22,6)	11,2 (12,0-21,9)
T3L à M3 (pmol/l)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4,0(3,1-6,8)	4,3 (3,5 - 6,6pmol/L)	4,6 (3,1-6,8)
Cortisolémie à 8h à M3 (mcg/dL)	2,1	1,4	12,5	9,7	30,5	10	10,2	15	15,6
ACTH à M3 (pg/ml)	7,6	3,3	NR	NR	NR	NR	25,9	NR	33,2

Tableau 5: Caractéristiques des patients présentant une insuffisance corticotrope et/ou thyroïdienne à M3. NR : non réalisé. NC : non connu. (Norme inférieure – norme supérieure du laboratoire).

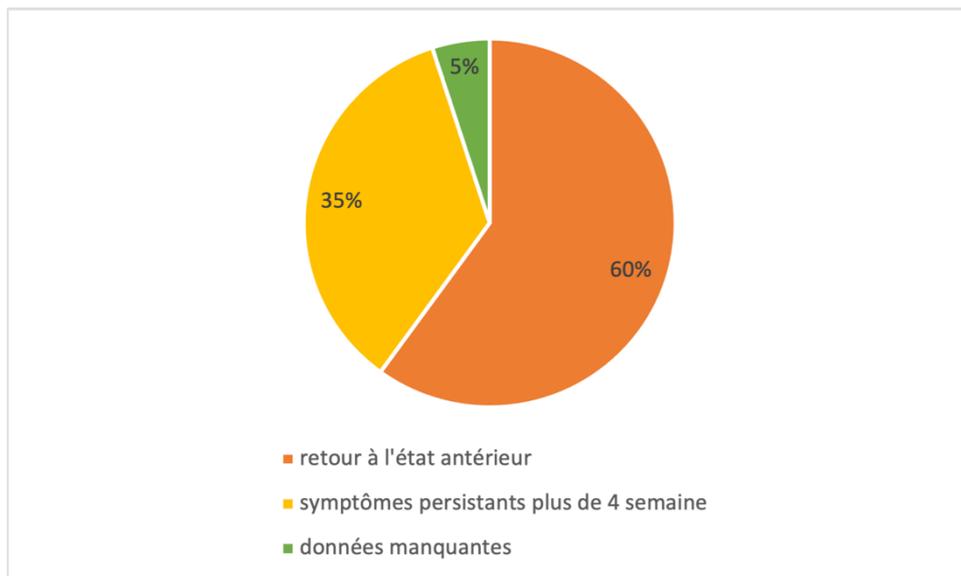
Le tableau 5 résume les caractéristiques des patients présentant un bilan à M3 compatible avec une insuffisance corticotrope ou thyroïdienne.

Nous ne mettons pas en évidence de caractéristique clinique qui soit commune à l'ensemble des patients, en dehors du fait d'avoir présenté une infection Covid-19 et une hyperthermie. Parmi les 9 patients présentant une anomalie du bilan thyroïdienne et/ou corticotrope à M3, seul un patient a présenté une anosmie.

Parmi les 9 patients, l'un (nommé Patient n°2 dans le tableau 5) a présenté un panhypopituitarisme secondaire à l'apoplexie d'un macro-adénome hypophysaire un mois après l'hospitalisation pour Covid-19. Les 8 autres ne présentent pas de pathologie hypophysaire connue.

## **8. Prévalence de symptômes persistants post-Covid-19**

La figure 12 illustre la proportion de patients rapportant des symptômes ayant persisté plus de 4 semaines après la phase aiguë du Covid-19, lors de la consultation à M3. Au total, parmi les 318 patients inclus, 113 (35%) faisaient état de symptômes ayant persisté plus de 4 semaines après la phase aiguë de l'infection, 190 patients (60%) avaient retrouvé leur état antérieur dans les 4 semaines. Les informations étaient manquantes pour 15 patients (5%). Il n'a pas été mis en évidence de relation entre la présence de symptômes persistants post-covid et la survenue d'une insuffisance corticotrope ou thyroïdienne. Parmi les 9 patients présentant un bilan hypophysaire anormal à M3, 4 n'avaient pas rapporté de symptômes persistants après l'hospitalisation, 3 avaient présenté des symptômes persistants : 1 patient décrit une asthénie et une somnolence importantes depuis la Covid-19 (patient n°8 dans le tableau 5), 2 patients ont rapporté une dyspnée (patient n°4 et 6 dans le Tableau 5). L'information n'avait pas été recueillie pour 2 patients.



*Figure 12: Prévalence de symptômes persistants au-delà de 4 semaines*

## IV. Discussion

Dans cette étude portant sur 318 patients hospitalisés au CHU d'Amiens, nous avons analysé les valeurs de cortisol de 8h et de TSH et T4L en moyenne 112 jours après l'admission à l'hôpital pour Covid-19. L'objectif de l'étude étaient d'évaluer le fonctionnement des axes corticotrope et thyroïdienne dans les suites d'une infection Covid19.

L'une des forces de notre étude est le nombre de patients inclus. À notre connaissance au moment de la rédaction de ce travail il s'agit de la plus grosse étude évaluant le fonctionnement hypophysaire post Covid-19.

Nous avons comparé les caractéristiques des patients qui avaient réalisé un dosage du cortisol à M3 avec ceux ne l'ayant pas réalisé, il n'y avait pas de différence significative entre ces deux groupes. On peut donc en conclure que la population étudiée est représentative de la population hospitalisée au CHU d'Amiens-Picardie pour Covid-19 et que la proportion de patients n'ayant pas réalisé les dosages ne constitue pas un biais de recrutement.

Nous n'avons pas exclu de l'étude les patients recevant une corticothérapie au long cours pour une autre pathologie. Cependant, la distribution des valeurs du cortisol de 8h est similaire dans le groupe des patients recevant une corticothérapie au long cours, avec le groupe n'en recevant pas. Parmi les patients présentant une insuffisance corticotrope à M3, aucun ne recevait de corticothérapie au long cours.

Nous n'avons pas exclu de l'étude les patients présentant une pathologie susceptible d'avoir un impact sur le taux de cortisol basal, tels que l'insuffisance rénale terminale, les femmes enceintes, ni recueilli la présence d'autres traitements pouvant influencer le taux de cortisol basal, tels que la présence d'une contraception oestroprogestative, toutefois très peu de femme en âge de procréer ont été incluses dans l'étude. Le fait d'avoir inclus tous les patients permet de ne méconnaître aucun cas d'insuffisance.

Depuis la parution des résultats de l'étude RECOVERY(34), il est indiqué de prescrire de la Dexaméthasone à raison de 6mg/j dès l'apparition d'une oxygénorequérance. Cette corticothérapie pouvait être à l'origine d'une insuffisance corticotrope iatrogène. Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de différence significative en termes de cortisol basal chez les patients ayant reçu une corticothérapie par rapport à ceux qui n'en avaient pas reçu. Les 2

patients présentant une insuffisance corticotrope à M3 n'avaient pas reçu de corticothérapie lors de leur hospitalisation.

Notre étude a recensé 2 patients présentant une insuffisance corticotrope.

Parmi ces 2 patients, l'un (désigné Patient 2 dans le tableau 5) a été décrit dans un travail précédent portant sur 7 cas d'apoplexie hypophysaire survenus après Covid-19. Il présente un pan-hypopituitarisme séquellaire de l'apoplexie (20).

L'autre patient (désigné Patient 1 dans le tableau 5) présente une insuffisance corticotrope isolée. Il n'a à ce jour pas encore bénéficié d'une imagerie hypophysaire.

Aucun de ces 2 patients ne recevait de corticothérapie au long cours. Ils n'avaient pas non plus bénéficié d'une corticothérapie dans le cadre du Covid-19.

Nous n'avons recensé aucun cas d'insuffisance surrénalienne périphérique. Cela conduit à penser que les anomalies morphologiques décrites à l'imagerie lors de l'admission dans l'étude de Leyendecker et al (25) chez 23% des patients n'ont pas de retentissement cliniques durables sur le fonctionnement de la corticosurrénale.

Ces résultats sont concordants avec l'étude de Clarke et al (46), qui évalue de façon prospective l'axe corticotrope à 3 mois chez 70 patients survivants du covid-19 par un dosage du cortisol de 8h et la réalisation d'un test au Synacthène 250mcg. Dans cette étude il n'avait pas été retrouvé de cas d'insuffisance surrénalienne, indépendamment de la sévérité de l'affection et de l'utilisation, ou non, de dexaméthasone.

L'une des limites de notre étude est l'absence de réalisation de test au synacthène chez les patients dont le cortisol de 8h était inférieur à 18 mcg/dl. En effet, si un taux de cortisol inférieur à 5 mcg/dL permet d'affirmer avec certitude le diagnostic d'insuffisance surrénalienne, et si un taux de cortisol supérieur à 18mcg/dL permet de l'exclure selon le consensus de la société française d'endocrinologie (45), on ne peut exclure formellement le diagnostic entre 5 et 18 mcg/dL. Par ailleurs, pour la majorité des patients nous ne disposons pas des taux d'ACTH en regard des taux de cortisol de 8h. De plus, pour l'un des patients le taux de cortisol a été dosé à 14h au lieu de 8h, ce qui ne permet pas de conclure sur l'intégrité de l'axe corticotrope pour ce patient. Très peu de patients ont réalisé des dosages du cortisol

et de l'ACTH lors de l'hospitalisation en phase aiguë, nous n'avons donc pas pu exploiter ces données dans la présente étude.

Concernant l'axe thyroïdienne, nous avons recensé 8 patients présentant un bilan compatible avec une insuffisance thyroïdienne au bilan à M3, à savoir une TSH normale en regard d'une T4L basse.

Le dosage de T3L n'avait pas été réalisé pour 5 de ces patients. Les 3 autres patients présentaient une T3L normale. Un taux de T3L normal n'exclut pas nécessairement le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne : l'étude de Alexopoulou et al (47) portant sur 82 patients présentant une insuffisance thyroïdienne diagnostiquée à l'âge adulte met en évidence un taux de FT3 normal au diagnostic dans 30% des cas. Un bilan thyroïdien de contrôle aurait été nécessaire pour pouvoir conclure avec certitude au diagnostic d'insuffisance thyroïdienne, mais ces dosages n'ont pas pu être réalisés.

Sept de ces patients ne présentaient pas de déficit corticotrope associé. Un des patients présente un panhypopituitarisme secondaire à l'apoplexie d'un adénome hypophysaire, comme mentionné précédemment. Deux patients sur les huit avaient réalisé antérieurement des dosages de TSH qui étaient normaux, cependant ils n'avaient pas bénéficié de dosage des hormones périphériques, on ne peut donc pas conclure sur l'absence de déficit thyroïdienne préalable.

Comparativement, l'étude de Clarke et al (46) qui recueillait également le bilan thyroïdien à 3 mois post-Covid-19 n'a constaté aucun cas d'insuffisance thyroïdienne, mais cette étude portait sur un plus faible nombre de patients car seuls 68 patients étaient analysés. De même, l'étude réalisée précédemment portant sur l'évaluation du bilan thyroïdien à 3 mois sur 141 patients de la cohorte SEQCOV (36) ne retrouvait aucune insuffisance thyroïdienne.

Nous n'avons pas retrouvé de caractéristique commune aux 9 patients présentant un bilan compatible avec une insuffisance corticotrope et/ou thyroïdienne. En termes de sévérité de la maladie, deux d'entre eux ont nécessité une hospitalisation en réanimation, les sept autres ont été pris en charge en service conventionnel. Les prises en charges thérapeutiques étaient différentes selon les patients puisque deux d'entre eux ont bénéficié d'un traitement par Kaletra, et deux autres ont reçu de l'hydroxychloroquine. Il est à noter qu'aucun d'entre eux n'a reçu de corticothérapie. On remarque également que seul un patient a présenté une

anosmie, alors qu'il était suspecté sur la base des données de l'étude de Nampoothiri et al (13) que l'infection du bulbe olfactif était la voie d'entrée du virus vers l'hypothalamus et l'hypophyse.

Par ailleurs, dans notre étude la prévalence d'une symptomatologie persistante plus de 4 semaines après l'infection aiguë est de 35%. Cette prévalence est plus faible que celle constatée dans les études de Garrigues et al (38), Huang et al (40) et Carfi et al (37). Cette prévalence est largement supérieure à la prévalence des bilans biologiques évocateurs d'hypocortisolisme ou d'hypothyroïdie dans l'étude ; il n'a pas été mis en évidence de relation entre la persistance de symptômes et ces anomalies biologiques.

Ces résultats sont en concordance avec l'étude de Clarke et al (46), dans laquelle l'analyse en sous-groupe ne retrouve pas de différence significative en terme de cortisol basal chez les patients présentant une asthénie post-covid, par rapport à ceux qui ne présentaient pas de symptômes post-covid.

Par ailleurs, dans cette étude évaluant le fonctionnement antéhypophysaire et surrénalien post-Covid-19, nous n'avons pas évalué le fonctionnement des axes somatotrope, gonadotrope et lactotrope. Des investigations complémentaires seraient intéressantes en ce sens.

## V. Conclusion

Le retentissement endocrinien du Covid-19 reste un élément peu connu. L'hypothèse principale à l'origine de la présente étude était la survenue d'insuffisances thyroïdienne et corticotrope séquentielles dans les suites de l'infection, via une atteinte directe de l'hypophyse par le virus ou secondairement à la corticothérapie. L'hypothèse secondaire était la survenue d'une insuffisance surrénalienne périphérique par atteinte directe des surrénales.

Nous avons analysé les bilan corticosurrénalien et thyroïdien lors d'une consultation de suivi systématique 3 mois après l'hospitalisation pour Covid-19.

La prévalence d'une insuffisance corticotrope était de 0,8% sur la population étudiée. Aucun des patients présentant une insuffisance corticotrope n'avait été traité par corticothérapie. Il n'a été constaté aucun cas d'insuffisance surrénalienne périphérique. La prévalence d'anomalies biologiques compatibles avec une insuffisance thyroïdienne était de 3% ; un contrôle du bilan thyroïdien est nécessaire pour pouvoir affirmer le diagnostic.

Ces résultats ne vont pas dans le sens d'une origine hypophysaire au syndrome post-covid, et ne sont pas en faveur d'un dépistage systématique de ces atteintes dans les suites de l'infection.

## VI. Bibliographie

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 20 févr 2020 ;382(8):727-33. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
2. Allocution liminaire du Directeur général de l’OMS lors du point presse sur la COVID-19 - 11 mars 2020 [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Guarner J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades. *Am J Clin Pathol*. 9 mars 2020;153(4):420-1.
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* [Internet]. févr 2020 ;395(10224):565-74. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620302518>
5. Jamwal S, Gautam A, Elsworth J, Kumar M, Chawla R, Kumar P. An updated insight into the molecular pathogenesis, secondary complications and potential therapeutics of COVID-19 pandemic. *Life Sci* [Internet]. sept 2020 ;257:118105. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320520308560>
6. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. juin 2004;203(2):631-7.
7. 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*. 28 avr 2020;9(1):45.
8. Han T, Kang J, Li G, Ge J, Gu J. Analysis of 2019-nCoV receptor ACE2 expression in different tissues and its significance study. *Ann Transl Med* [Internet]. sept 2020 ;8(17):1077. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7576005/>
9. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* [Internet]. juill 2020 ;26(7):1017-32. Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3>
10. Marazuela M, Giustina A, Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. *Rev Endocr Metab Disord*. déc 2020;21(4):495-507.
11. 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* [Internet]. juin 2004 ;203(2):622-30. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.1560>
12. Gu WT, Zhou F, Xie WQ, Wang S, Yao H, Liu YT, et al. A potential impact of SARS-CoV-2 on pituitary glands and pituitary neuroendocrine tumors. *Endocrine*. mai 2021;72(2):340-8.
  13. Nampoothiri S, Sauve F, Ternier G, Fernandois D, Coelho C, Imbernon M, et al. The hypothalamus as a hub for SARS-CoV-2 brain infection and pathogenesis. *bioRxiv* [Internet]. 19 juin 2020 ;2020.06.08.139329. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.08.139329v2>
  14. Liew S-Y, Seese R, Shames A, Majumdar K. Apoplexy in a previously undiagnosed pituitary macroadenoma in the setting of recent COVID-19 infection. *BMJ Case Rep* [Internet]. juill 2021 ;14(7):e243607. Disponible sur: <https://casereports.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bcr-2021-243607>
  15. Bordes SJ, Phang-Lyn S, Najera E, Borghei-Razavi H, Adada B. Pituitary Apoplexy Attributed to COVID-19 Infection in the Absence of an Underlying Macroadenoma or Other Identifiable Cause. *Cureus* [Internet]. 12 févr 2021 ; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/52523-pituitary-apoplexy-attributed-to-covid-19-infection-in-the-absence-of-an-underlying-macroadenoma-or-other-identifiable-cause>
  16. LaRoy M, McGuire M. Pituitary apoplexy in the setting of COVID-19 infection. *Am J Emerg Med* [Internet]. sept 2021 ;47:329.e1-329.e2. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675721001534>
  17. Solorio-Pineda S, Almendárez-Sánchez CA, Tafur-Grandett AA, Ramos-Martínez GA, Huato-Reyes R, Ruiz-Flores MI, et al. Pituitary macroadenoma apoplexy in a severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2-positive testing: Causal or casual? *Surg Neurol Int* [Internet]. 25 sept 2020 ;11:304. Disponible sur: <http://surgicalneurologyint.com/surgicalint-articles/pituitary-macroadenoma-apoplexy-in-a-severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-2-positive-testing-causal-or-casual/>
  18. Chan JL, Gregory KD, Smithson SS, Naqvi M, Mamelak AN. Pituitary apoplexy associated with acute COVID-19 infection and pregnancy. *Pituitary* [Internet]. déc 2020 ;23(6):716-20. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s11102-020-01080-w>
  19. Ghosh R, Roy D, Roy D, Mandal A, Dutta A, Naga D, et al. A Rare Case of SARS-CoV-2 Infection Associated With Pituitary Apoplexy Without Comorbidities. *J Endocr Soc*. 1 mars 2021;5(3):bvaa203.
  20. Joe Balmain. Apoplexie hypophysaire dans les suites d'une infection à SARS-CoV-2:

série de cas au CHU d'Amiens, Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine n°2021-79.

21. Leow MK-S, Kwek DS-K, Ng AW-K, Ong K-C, Kaw GJ-L, Lee LS-U. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. août 2005;63(2):197-202. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x>
22. Wheatland R. Molecular mimicry of ACTH in SARS - implications for corticosteroid treatment and prophylaxis. *Med Hypotheses*. 2004;63(5):855-62.
23. Pal R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine*. mai 2020;68(2):251-2.
24. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest*. juill 2020;43(7):1027-31.
25. Leyendecker P, Ritter S, Riou M, Wackenthaler A, Meziani F, Roy C, et al. Acute adrenal infarction as an incidental CT finding and a potential prognosis factor in severe SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort analysis on 219 patients. *Eur Radiol*. févr 2021;31(2):895-900.
26. Freire Santana M, Borba MGS, Baía-da-Silva DC, Val F, Alexandre MAA, Brito-Sousa JD, et al. Case Report: Adrenal Pathology Findings in Severe COVID-19: An Autopsy Study. *Am J Trop Med Hyg*. oct 2020;103(4):1604-7.
27. Zinserling VA, Semenova NY, Markov AG, Rybalchenko OV, Wang J, Rodionov RN, et al. Inflammatory Cell Infiltration of Adrenals in COVID-19. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. sept 2020;52(9):639-41.
28. Hanley B, Naresh KN, Roufosse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*. oct 2020;1(6):e245-53.
29. Iuga AC, Marboe CC, M Yilmaz M, Lefkowitz JH, Gauran C, Lagana SM. Adrenal Vascular Changes in COVID-19 Autopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 1 oct 2020;144(10):1159-60.
30. Chua MWJ, Chua MPW. Delayed Onset of Central Hypocortisolism in a Patient Recovering From COVID-19. *AACE Clin Case Rep* [Internet]. 2021 ;7(1):2-5. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7832765/>
31. Álvarez-Troncoso J, Zapatero Larrauri M, Montero Vega MD, Gil Vallano R, Palmier Peláez E, Martín Rojas-Marcos P, et al. Case Report: COVID-19 with Bilateral Adrenal Hemorrhage. *Am J Trop Med Hyg*. sept 2020;103(3):1156-7.

32. Heidarpour M, Vakhshoori M, Abbasi S, Shafie D, Rezaei N. Adrenal insufficiency in coronavirus disease 2019: a case report. *J Med Case Reports*. 24 août 2020;14(1):134.
33. Hashim M, Athar S, Gaba WH. New onset adrenal insufficiency in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 18 janv 2021;14(1):e237690.
34. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 févr 2021;384(8):693-704.
35. Covid-19 : conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés. 2020.
36. Noémie Scherman. Evaluation à 3 mois du retentissement thyroïdiens de l'infection par le Sars Cov 2, Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en médecine n° 2020-188.
37. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA [Internet]*. 11 août 2020 ;324(6):603. Disponible sur:  
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768351>
38. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. déc 2020;81(6):e4-6.
39. The Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA [Internet]*. 20 avr 2021 ;325(15):1525. Disponible sur:  
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777787>
40. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet Lond Engl [Internet]*. 2021 ;397(10270):220-32. Disponible sur:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833295/>
41. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med [Internet]*. avr 2021 ;27(4):601-15. Disponible sur:  
<https://www.nature.com/articles/s41591-021-01283-z>
42. Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-renal Capsules. 1855.
43. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci*. juin 2010;339(6):525-31.

44. Wardle CA, Fraser WD, Squire CR. Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. *The Lancet* [Internet]. 31 mars 2001;357(9261):1013-4. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600042483>
45. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol* [Internet]. févr 2018 ;79(1):1-22. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003426617309526>
46. Clarke SA, Phylactou M, Patel B, Mills EG, Muzi B, Izzi-Engbeaya C, et al. Normal Adrenal and Thyroid Function in Patients Who Survive COVID-19 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 13 juill 2021;106(8):2208-20.
47. Alexopoulou, Beguin, De Nayer, Maiter. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow up in adult patients. *European journal of endocrinologie*. 150<sup>e</sup> éd. 2004;1-8.
48. Chan S, Debono M. Review: Replication of cortisol circadian rhythm: new advances in hydrocortisone replacement therapy. *Ther Adv Endocrinol Metab* [Internet]. août 2010 ;1(3):129-38. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042018810380214>
49. Persani L, Terzolo M, Asteria C, Orlandi F, Angeli A, Beck-Peccoz P. Circadian variations of thyrotropin bioactivity in normal subjects and patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 1995;80(9):2722-8.

## VII. Annexes

### **Annexe 1 : Recommandations du Haut Conseil de Santé Publique concernant les indications de la corticothérapie chez les patients atteints de Covid-19**

#### LE HCSP RECOMMANDE

- 1) La prescription d'une corticothérapie chez les patients hospitalisés pour Covid-19 avec des symptômes évoluant depuis une semaine :
  - En service de médecine et de réanimation avec ou sans ventilation mécanique ;
  - Avec oxygène-requérance définie par une  $\text{SpaO}_2 \leq 94\%$  en air ambiant (90 % chez l'insuffisant respiratoire) ;
  - D'âge  $\leq 70$  ans ;
  - Après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel et discussion collégiale ; chez les patients d'âge  $> 70$  ans ; chez les femmes enceintes.
  
- 2) La prescription de dexaméthasone, à la posologie de 6 mg/j à dose fixe, pour une durée de 10 jours au maximum :
  - À défaut, en cas de tension d'approvisionnement, de méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j, ou de prednisone à la dose de 40 mg/j pendant 10 jours puis décroissance progressive en trois ou quatre jours ;
  - Ou d'hydrocortisone en dernière intention à la dose de 160 mg/j pendant 10 jours (avec une décroissance possible sur 3 à 4 jours) ;
  - À défaut de données cliniques disponibles sur l'utilisation de la bétaméthasone dans le traitement du Covid-19, le HCSP ne se prononce pas sur la substitution par cette molécule.
  
- 3) Une administration de la corticothérapie par voie orale, chaque fois que cela est possible (absence de troubles digestifs, de troubles de la conscience, de troubles de déglutition), d'emblée ou en relais d'une administration intraveineuse ;
  
- 4) De ne pas prescrire de corticoïdes chez les patients non hospitalisés et chez les patients hospitalisés non oxygène-requérants ;
  
- 5) La réalisation d'études académiques évaluant l'utilisation des corticoïdes chez des patients en ambulatoire atteints de Covid-19.

## Annexe 2 : Physiopathologie de l'axe corticotrope

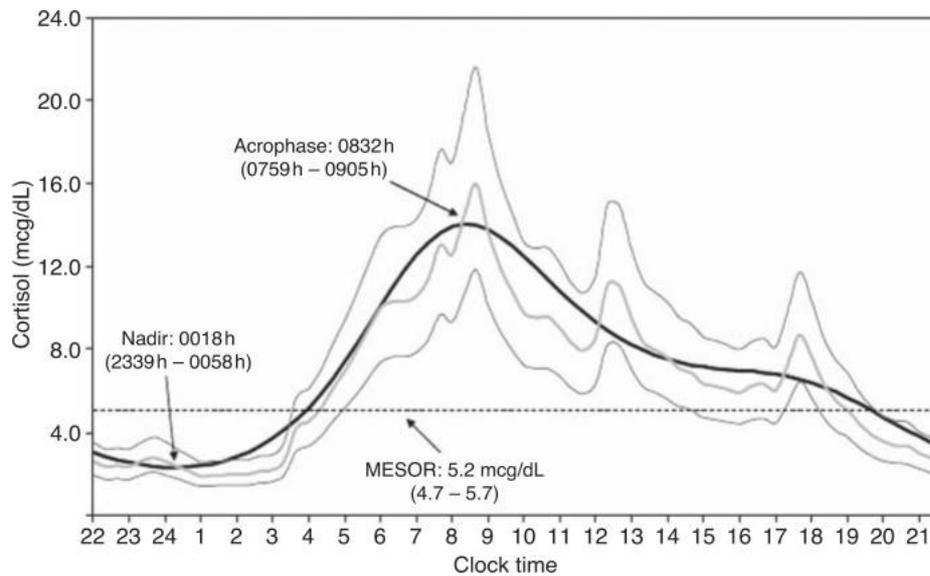


Figure 13: Rythme nyctéméral du cortisol selon Chan et Debono (48)

Le cortisol est sécrété par le cortex surrénalien. L'hormone adrénocorticotrope (ACTH), sécrétée par l'antéhypophyse, stimule la sécrétion de cortisol et le maintien de la trophicité de la corticosurrénale. La sécrétion d'ACTH est stimulée principalement par la corticolibérine (CRH) hypothalamique et également par la vasopressine. La sécrétion hypothalamique de CRH suit un rythme nyctéméral, elle est aussi majorée par le stress. Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de CRH et d'ACTH. La sécrétion du cortisol suit donc un rythme nyctéméral. Le nadir de sécrétion survient à minuit puis la cortisolémie s'élève progressivement à partir de 2h du matin pour atteindre son acmé à 8h du matin, elle diminue ensuite progressivement sur la journée. De ce fait, le dépistage de l'insuffisance surrénalienne repose sur le dosage sanguin du cortisol de 8h.

## Annexe 3 : Physiopathologie de l'axe thyroïdienne

Les principales hormones impliquées dans l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien sont la TRH hypothalamique et la TSH hypophysaire, qui stimulent la sécrétion des hormones thyroïdiennes. La sécrétion de TSH est pulsatile, sa sécrétion est plus élevée la nuit que la journée, alors que le taux des hormones périphériques est stable (49). Les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TSH et de TRH, au niveau hypophysaire et hypothalamique.



## EVALUATION DU RETENTISSEMENT A MOYEN TERME DU COVID-19 SUR LES AXES CORTICOTROPE ET THYREOTROPE

**Contexte :** La pandémie de Covid-19 continue de toucher de nombreux patients à travers le monde. Les effets de cette infection à moyen terme sont mal connus. La majorité des patients décrivent des symptômes persistants > 1mois après la phase aigüe. L'hypophyse, la thyroïde et la glande surrénale expriment le récepteur ACE-2 qui est la porte d'entrée du SARS-CoV-2, et sont susceptibles d'être atteints. **Objectif :** L'objectif de l'étude est d'évaluer le retentissement du Covid-19 sur les axes corticotrope et thyroïdienne, à distance de la phase aigüe. **Méthode :** 318 patients ayant eu le Covid-19 ont été évalués 3 mois après l'hospitalisation ; ils avaient réalisé un dosage de cortisol de 8h, TSH, FT4 préalablement à la consultation. **Résultats :** le dosage du cortisol de 8h était disponible pour 232 patients. 2 patients présentaient une insuffisance corticotrope. Aucun patient ne présentait d'insuffisance surrénalienne primaire. Le bilan thyroïdien était disponible pour 219 patients. 8 patients avaient un bilan compatible avec une insuffisance thyroïdienne. Un patient présentait à la fois une insuffisance thyroïdienne et corticotrope, à la suite d'une apoplexie hypophysaire survenue au décours de l'infection par le SARS-CoV2. 113 patients présentaient des symptômes persistants à distance de la phase aigüe. **Conclusion :** ces résultats ne mettent pas en évidence d'altération du fonctionnement de l'axe corticotrope. Des perturbations du bilan thyroïdien compatibles avec une insuffisance thyroïdienne sont mises en évidence chez 3% des patients. La persistance de symptômes à distance de l'infection ne peut être attribuée à un dysfonctionnement des axes corticotrope ou thyroïdienne.

Mots clés : SARS-CoV-2, Covid-19, coronavirus, cortisol, insuffisance corticotrope, TSH, thyroïde, insuffisance thyroïdienne, endocrinopathies associées au SARS

## EVALUATION OF THE IMPACT OF COVID-19 ON THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS AND THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-THYROID AXIS

**Context:** The long-term consequences of Covid-19 are unknown. Most of the patients experience persisting symptoms more than a month after the acute illness. The pituitary, the thyroid and the adrenal gland express the ACE-2 receptor, which is the cellular receptor used by the virus, and could therefore be affected by the virus. **Objective:** our objective was to evaluate the impact of the SARS-CoV-2 infection on the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis and hypothalamic-pituitary-thyroid-axis. **Methods:** 318 patients were evaluated 112 [100-130] days after hospital admission; they had cortisol and/or TSH + FT4 performed before or during the evaluation. **Results:** basal morning serum cortisol was available for 232 patients. 2 patients had secondary adrenal insufficiency. No patient had primary adrenal insufficiency. TSH and FT4 were available for 219 patients. 8 patients had results compatible with central hypothyroidism. One patient had both central adrenal insufficiency and central hypothyroidism, due to a pituitary apoplexy following Covid-19 infection. 113 patients presented with persistent symptoms. **Conclusion:** these results are not in favour of a dysfunction of the pituitary-adrenal axis. Only 3% of the patients had results in favour of a central hypothyroidism. Persisting symptoms after acute illness are not related to either hypothalamic-thyroid-axis or hypothalamic-adrenal-axis dysfunction.

Keywords: SARS-CoV-2, Covid-19, coronavirus, cortisol, central adrenal insufficiency, TSH, thyroid, central hypothyroidism, SARS-related endocrinopathy