



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

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



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Editorial

Covid-19: The challenges facing endocrinology

Covid-19 : ses défis pour l'endocrinologie



English version

The Covid-19 pandemic has hit the planet like a tidal wave, imperiling the lives of thousands and threatening health systems with collapse. In this issue of the Annals of Endocrinology, Alexandre et al. [1] remind us that the gateway to Sars-CoV-2 is the angiotensin II converting enzyme (ACE2), physiological regulator of the renin-angiotensin system (RAS). Angiotensin II stimulates the secretion of aldosterone via the AT1 receptor of the adrenal gland (glomerulated zone) and has its own vasoconstrictive, pro-fibrosing, pro-inflammatory activity. ACE2 converts angiotensin II-[1–8] to angiotensin-[1–7], which has properties opposite to those of angiotensin II, and is therefore a negative regulator of the RAS. The legitimate question raised by the authors is whether the prescription of converting enzyme inhibitor [1–10] (ACEi) and angiotensin receptor type 1 blockers (ARAI), very widely used in hypertension treatment, may increase the risk of developing severe acute respiratory syndrome in Covid-19-infected patients. It is convincingly explained why, on the basis of the available evidence, scientific societies do not recommend discontinuation of hypertension treatment by ACEi and ARAI in Covid-19+ patients. Therapeutic prospects and the first trials of the use of the soluble form of ACE2 as a virus trap are underway.

Covid-19 challenges the endocrinologist in many ways. Three in particular are worth raising here:

- the relative protection of children, presumed to be healthy carriers, and the lower incidence of death in women (1/3) suggest that the hormonal environment and genetic aspects are factors for surviving Covid-19. We know for example that the TLR7 gene present on the X chromosome is a receptor which influences antiviral response [2]. Paradoxically, as immune response is stronger in women, contributing to greater susceptibility to autoimmune disease, this flaw becomes an advantage over viral infection. In men, who make up more than two-thirds of deaths from Covid-19, risk is higher after 50 years and even more after 70 years. But age is not the only factor; a context of metabolic syndrome with overweight, diabetes and hypertension seems to be strongly associated with this risk. It is important to remember that the decline in testosterone secretion in humans can be explained by 4 factors: age, obesity, associated comorbidities, and smoking [3]. Strangely, the ACE2 protein is expressed in many tissues, including the testicle [4]. These avenues could be explored

to better identify the influence of sex hormones on the ability to resist viral disease;

- a cytokine storm is reported during the respiratory distress phase in 20% of Covid-19+ patients with multi-organ failure and hypotension refractory to standard treatment [5]. How does the adrenal cortex function react in this critical situation? Is there an analogy with what has been well described in septic shock? [6]. We already know that corticosteroids are not useful in the treatment of pulmonary lesions associated with severe respiratory distress, and are indeed deleterious by delaying elimination of the virus. Is there any form of resistance to glucocorticoids?
- the Covid-19 epidemic has served as an opportunity to adopt teleconsultation to respond to the urgent need for continuity of care. This is bound to lead to reimagining a definitive shift to telemedicine in the management of chronic diseases, which is liable to disrupt our practice and teaching and also the entire economic system of health-care.

In this issue of the Annals, a current update on the relationships of diabetes, but also obesity, with the risk of contracting Covid-19 or developing a severe form is presented. This didactic article by Laura Orioli et al. [8], documented by a literature in full effervescence would be very useful for the informed reader or the general practitioner and will enable him to follow the future recommendations to treat the Covid+ diabetic patients.

Endocrinologists and diabetologists, like many other specialists, must prepare for this very immediate deadline.

The reader will find the answers to the questions posed by aging, which is the center of attention of the whole medical community, in the management of thyroid diseases. This consensus statement, coordinated by Philippe Caron, is remarkable, practical and exhaustive. It is based on the extensive clinical experience of its authors.

Version française

La pandémie de Covi19 s'est abattue sur la planète comme une déferlante qui menace la vie de milliers d'individus avec le risque d'explosion des systèmes de santé. Dans ce numéro des Annales d'Endocrinologie, Alexandre et al. [1] nous rappelle que la porte d'entrée du Sars-CoV-2 est l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) régulateur physiologique du système rénine-angiotensine (SRA). L'angiotensine II stimule la sécrétion d'aldostérone via le récepteur AT1 de la surrénale

(zone glomérulée) et possède une activité propre vasoconstrictrice, pro-fibrosante, et pro-inflammatoire. L'ACE2 en convertissant l'angiotensine II [1–8] en angiotensine [1–7], qui a des propriétés opposées à celles de l'angiotensine II, est donc un régulateur négatif du système rénine-angiotensine. La question légitime soulevée par les auteurs est de savoir si la prescription d'inhibiteur de l'enzyme de conversion [1–10] (IEC) et les bloqueurs du récepteur de type 1 à l'angiotensine (ARAI), très largement utilisés dans le traitement de l'hypertension, pourraient augmenter le risque de développer un syndrome respiratoire aigu sévère en cas d'infection au COVID-19. Il est expliqué de façon convaincante pourquoi, sur la base des preuves disponibles, les sociétés savantes ne recommandent pas l'interruption des traitements de l'hypertension artérielle par IEC et ARAI chez les patients Covi19+. Les perspectives thérapeutiques et les premiers essais de l'utilisation de la forme soluble d'ACE2 comme piège de virus sont en cours.

Le Covi-19 interpelle l'endocrinologue par bien des aspects. Trois peuvent être identifiés:

- la relative protection des enfants, présumés porteurs sains, et la moindre incidence de décès chez la femme (1/3) suggèrent que l'environnement hormonal et des facteurs génétiques pourraient compter parmi les facteurs de chance de survivre au Covid-19. On sait par exemple que le gène TLR7 présent sur le chromosome X est un récepteur qui influence la réponse antivirale [2]. Paradoxalement, si la réponse immunitaire est plus forte chez la femme ce qui contribue à une plus grande susceptibilité au développement de maladies auto-immunes, cette aptitude devient un avantage vis à vis de l'infection virale. Chez l'homme qui représente plus de 2/3 des décès lors du Covid-19, le risque est plus élevé à 50 ans et plus encore après 70 ans. Mais l'âge n'est pas le seul facteur, le contexte de syndrome métabolique avec surpoids, diabète et hypertension semble en grande partie associé à ce risque. Il est important de noter que le déclin de la sécrétion de testostérone chez l'homme s'explique par 4 facteurs: l'âge, l'obésité, les comorbidités associées et le tabac [3]. Curieusement la protéine ACE2 est exprimée dans de nombreux tissus dont le testicule [4]. Ces pistes pourraient être explorées pour mieux identifier l'influence des hormones sexuelles sur la capacité de se défendre contre les maladies virales;
- un orage de cytokines a été décrit lors de la phase de détresse respiratoire dans 20 % des patients Covid-19+ avec une défaillance multi-organique et hypotension réfractaire au traitement standard [5]. Comment la fonction corticosurrénale réagit-elle dans cette situation critique? Y-a-t-il une analogie avec ce qui a été bien décrit au cours du choc septique? [6]. On sait déjà que les corticoïdes ne sont pas utiles voir délétères, en retardant l'élimination du virus, dans le traitement des lésions pulmonaires associées au tableau de détresse respiratoire sévères [7]. Existe-t-il une forme de résistance aux glucocorticoïdes?
- l'épidémie de Covid-19 a créé l'opportunité d'adopter les consultations téléphoniques pour répondre à l'urgence de la continuité des soins [9]. Il s'en suivra une réflexion sur la pérennité de l'usage de la télé-médecine dans la prise en charge des maladies chroniques qui bouleverserait à la fois nos pratiques et son enseignement mais aussi tout le système économique de santé. Les endocrinologues et les diabétologues comme beaucoup de spécialistes doivent se préparer à cette échéance immédiate.

Dans ce numéro des Annales, le lecteur trouvera une mise au point d'actualité sur les relations du diabète, mais aussi de l'obésité,

avec le risque de contracter le Covid-19 ou de développer une forme sévère. Cet article didactique et documenté par une littérature en pleine effervescence sera très utile pour le lecteur averti ou le médecin généraliste et lui permettra de suivre les recommandations futures pour traiter les patients diabétiques infectés.

Le lecteur trouvera les réponses aux questions que pose le vieillissement, qui fait l'objet de toute l'attention du corps médical, dans la prise en charge de la pathologie thyroïdienne. Ce consensus coordonné par Philippe Caron est remarquable, pratique et exhaustif. Il repose sur une grande expérience clinique de ses auteurs.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Alexandre J, Cracowski JL, Richard V, Bouhanick B. in name of the working group "drugs and COVID-19" of the "Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique" Renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19 infections. *Annals of Endocrinology* 2020.
- [2] Souyris M, Cenac C, Azar P, Daviaud D, Canivet A, Grunewald S, et al. TLR7 escapes from X chromosome inactivation in immune cells. *Science Immunology* 2018;3(19.), <http://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.aap8855>, pii: eaap8855.
- [3] Wu FC, Tajar A, Pye SR, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2737–45.
- [4] Fan C, Kai L, Yanhong D, Wei L, Jianqing W. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage After 2019-nCoV Infection. *Kidney International* 2020, in press.
- [5] Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033–4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0). Epub 2020 Mar 16.
- [6] Annane D. The role of ACTH and corticosteroids for sepsis and septic shock: an update. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:70. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2016.00070> [eCollection 2016].
- [7] Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395:473–5.
- [8] Orioli L, Michel PH, Thissen J-P, Maiter D, Vandeleene B, Yombi J-C. COVID-19 in diabetic patients: related risks and specifics of management. *Ann Endocrinol* 2020 [Available online 21 April 2020].
- [9] Hollander JE, Sites FD. The transition from reimagining to recreating health care is now. *NEJM Catalyst* 2020.

Michel Pugeat^{a,b,*}

Olivier Chabre^c

Marie-Christine Van Tyghem^d

^a Hospices Civils de Lyon, Fédération d'Endocrinologie, Groupement Hospitalier Est, 69677 Bron, France

^b Université de Lyon, CarMen Laboratory, INSERM U1060, INRA U1397, INSA Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, 69600, Oullins, France

^c Service d'Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition, CHU de Grenoble, Hôpital Albert-Michallon, 38043 Grenoble cedex 9, France

^d Endocrinology, Diabetology, Metabolism Department, Lille University Hospital, 59000 Lille, France

* Corresponding author.

E-mail addresses: michel.pugeat@chu-lyon.fr

(M. Pugeat), OlivierChabre@chu-grenoble.fr

(O. Chabre), mc-vanttyghem@chru-lille.fr

(M.-C. Van Tyghem)