



ROYAUME DU MAROC
Université Mohammed V – Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie
RABAT



Année 2023

N° : MS0582023

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
en : « **ENDOCRINOLOGIE DIABETOLOGIE ET
MALADIES METABOLIQUES** »

Intitulé

**Thyroidite et SARS-CoV-2
(À propos de 39 cas)**

Présenté par :

Docteur Loubna GUISSI

Sous la direction du

Professeur Anas GUERBOUB

REMERCIEMENTS

*Que nos maîtres trouvent dans ce
modeste travail, le témoignage de notre
reconnaissance et de notre grande estime*

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PARTIE THEORIQUE	3
I. Glande thyroïde et covid19	4
1. Généralités	4
2. Physiopathologie des troubles thyroïdiens dans l'infection par le SRAS-CoV-25	
II. Dysfonctionnement thyroïdien et COVID19.....	7
1. Thyrotoxicose et COVID-19.....	8
2. Hypothyroïdie et COVID-19	10
3. Syndrome de basse T3 et COVID-19	10
PATIENTS ET METHODES	12
RESULTATS	14
I. Aspects épidémiologiques	15
II. Caractéristiques cliniques	15
1. Forme clinique de la COVID-19.....	15
2. Délai entre la COVID-19 et la thyroïdite	16
3. Manifestations cliniques	16
III. Données paracliniques	17
1. Exploration biologique.....	17
2. Bilan radiologique.....	18
IV. Type de thyroïdite post-COVID 19	19
V. Aspects thérapeutiques	19
VI. Aspects évolutifs.....	20
DISCUSSION	21
CONCLUSION	26
RESUMES	28
REFERENCES.....	32

INTRODUCTION

Depuis fin 2019, le monde fait face à la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) due à l'infection par le SARS-CoV-2. Ce nouveau coronavirus a été découvert en décembre 2019 à Wuhan, puis il s'est rapidement répandu provoquant une épidémie dans toute la Chine, qui s'est ensuite propagée dans le monde entier, entraînant une pandémie mondiale.

Le SRAS-CoV-2 présente un large spectre de gravité clinique, allant d'une présentation asymptomatique à une mortalité spécifique à la maladie [1].

Il entraîne d'une part des formes légères de type grippal ou pauci-symptomatiques chez la plupart des jeunes patients, mais aussi des dysfonctionnements multi-organiques (syndrome de détresse respiratoire aiguë, choc septique, insuffisance rénale) chez d'autres patients [2].

Les conséquences cliniques du COVID-19 découlent à la fois d'une atteinte directe des cellules par le SRAS-Cov 2 et de la réponse immunitaire " orage cytokinique " [3].

Des données cliniques et épidémiologiques récentes font état d'atteintes variées extra-pulmonaires viscérales (cutanées, neurologiques, cardiovasculaires, ophtalmologiques, etc.) mais aussi endocriniennes (pancréatiques, hypophysaires, etc.), et notamment thyroïdiennes associées au COVID-19 [4].

A ce jour, presque toutes les maladies thyroïdiennes non néoplasiques, c'est-à-dire la maladie de Graves, la thyroïdite de Hashimoto, la thyroïdite subaiguë, indolore et post-partum, ont été signalées comme des complications du COVID-19, et la causalité du virus a été fortement impliquée dans toutes ces maladies [5].

L'objectif de notre travail est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives de la thyroïdite post-COVID19 chez 39 patients.

PARTIE THEORIQUE

I. Glande thyroïde et covid19

1. Généralités

En 2019-2020, le monde entier a connu la pandémie de nouveau coronavirus (SARS-Cov-2) de 2019. La propagation soudaine du SARS-Cov-2, issu d'une transmission zoonotique, est devenue un énorme problème de santé dans le monde entier, notamment en raison de sa contagiosité [3].

Le SARS-Cov-2 est un virus à acide ribonucléique (ARN) enveloppé, simple brin, à sens positif, appartenant à la famille des bêta-coronavirus [6]. Il est actuellement le septième coronavirus connu pouvant infecter l'homme et provoque généralement une infection légère à modérée des voies respiratoires [7].

Le SARS-Cov-2 présente une similarité phylogénétique avec le SARS-CoV-1, le virus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Comme le SARS-CoV-1, le SARS-CoV-2 infecte les tissus humains en pénétrant dans les cellules par le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) [8]. Les protéines de pointe recouvrant le coronavirus se lient aux récepteurs de l'ACE2, régulateurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), qui sont présents à la surface épithéliale des cellules humaines. Le SRAS-CoV-2 recrute une sérine protéase, TMPRSS2, qui facilite l'amorçage des protéines virales et l'entrée dans le cytoplasme [9].

Les gènes du récepteur cellulaire du SARS-Cov-2 (récepteur ACE2) sont exprimés de manière variable dans les organes humains, l'expression la plus élevée se situant dans l'intestin grêle, suivi des testicules, du cœur, de la thyroïde, des reins et des poumons, ce qui rend ces tissus particulièrement sensibles à l'infection [10].

2. Physiopathologie des troubles thyroïdiens dans l'infection par le SRAS-CoV-2

Trois mécanismes possibles peuvent expliquer les troubles thyroïdiens observés chez les patients atteints de COVID-19. Le premier suggère que l'expression élevée du récepteur ACE2 et de la protéase transmembranaire serine 2 dans la thyroïde peut contribuer à l'entrée du SRAS-CoV-2. Le deuxième mécanisme implique l'activation immunitaire systémique en réponse à l'infection par le SRAS-CoV-2 pouvant entraîner des lésions thyroïdiennes [11]. En effet, le SRAS-CoV-2 pourrait affecter indirectement la glande thyroïde, puisque l'hyperactivité des réponses immunitaires Th1/Th17 et la "tempête de cytokines" associées au COVID-19 pourraient déclencher et entretenir l'inflammation de la glande thyroïde [12]. Le troisième mécanisme implique des effets cytotoxiques directs du virus au niveau de l'hypophyse et des effets indirects par l'activation de la production de cytokines pro-inflammatoires entraînant une dysrégulation hypophysaire transitoire sélective qui affecte la fonction thyroïdienne [11]. Il a été observé que certains médiateurs (IL-1 β , TNF α , IL-6 et IFN- γ) peuvent provoquer des altérations à tous les niveaux de l'axe hypophyse-thyroïde : régulation centrale, production d'hormones, transport sanguin, activité des récepteurs et métabolisme périphérique [13].

D'une manière générale, le SRAS-CoV-2 pourrait avoir un double effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (HPT). Le premier est un effet indirect par le biais de la réponse immunitaire systémique causée par l'infection par le SRAS-CoV-2, et le second est un effet viral direct (Figure 1).

NB : La "tempête de cytokines" décrit une réponse immunitaire excessive avec une sécrétion importante de cytokines et de chimiokines inflammatoires dont les niveaux plasmatiques semblent être associés à la gravité du COVID-19 [14].

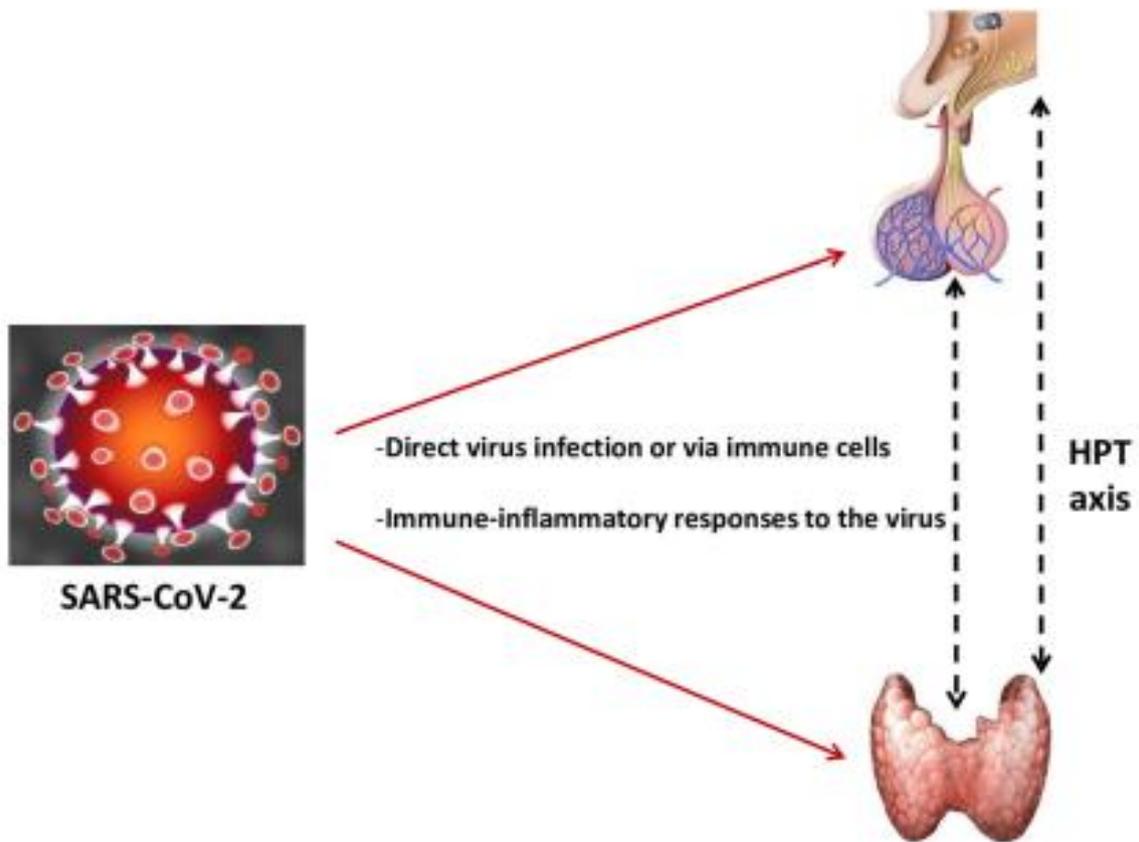


Figure 1 : Schéma représentant les mécanismes potentiels de l'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (HPT) suite à l'infection par le SRAS-CoV-2 [8].

II. Dysfonctionnement thyroïdien et COVID19

Le SRAS-CoV-2 peut induire un dysfonctionnement de la thyroïde qui est généralement réversible [6]. Par ailleurs il est important de noter que les glucocorticoïdes et l'héparine, utilisés dans les cas grave de COVID-19, peuvent affecter la sécrétion et le dosage des hormones thyroïdiennes respectivement, ce qui peut conduire à un diagnostic erroné de dysfonctionnement thyroïdien [6].

Les troubles thyroïdiens liés au COVID-19 comprennent la thyrotoxicose, l'hypothyroïdie, ainsi que le syndrome de basse T3 (Figure 2).

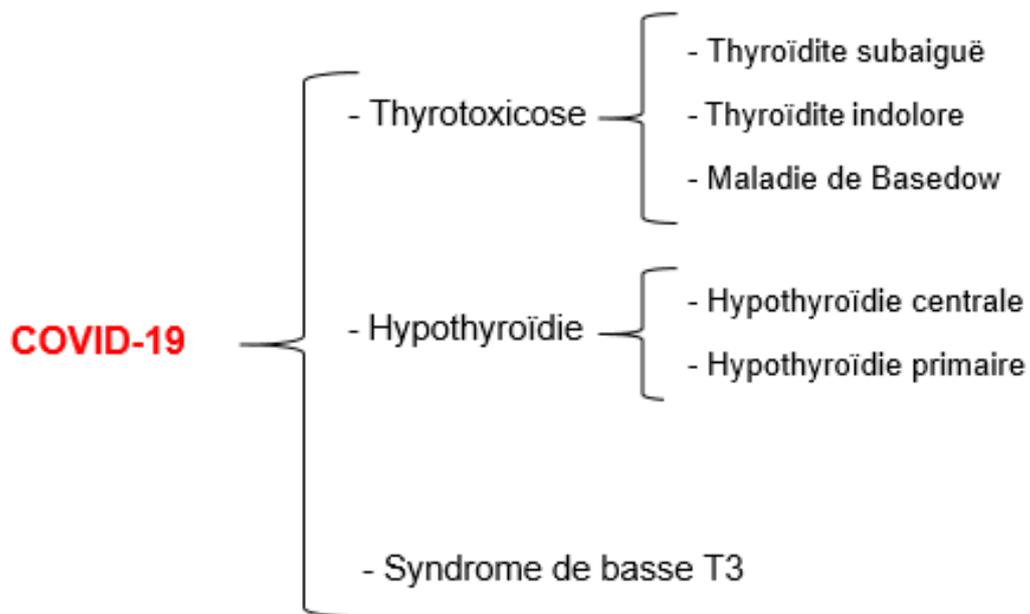


Figure 2 : Troubles thyroïdiens liés au Covid-19 [8].

1. Thyrotoxicose et COVID-19

Au cours de l'infection par le SRAS-CoV-2, la thyrotoxicose peut se compliquer d'épisodes thromboemboliques et de troubles du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire), augmentant la morbidité et la mortalité [4].

La thyrotoxicose peut être secondaire à diverses pathologies :

- La maladie de Basedow (GD) :

Il s'agit d'une pathologie thyroïdienne auto-immune liée à la présence d'anticorps stimulant les récepteurs de la TSH, entraînant une hyperthyroïdie. L'activation d'une réponse auto-immune, quel que soit le contexte [15] et donc y compris pendant l'infection par le COVID-19, peut induire l'apparition ou la rechute de la maladie de Basedow [16].

Outre une prédisposition génétique, la maladie de Basedow serait déclenchée par des facteurs non génétiques, notamment des infections. Les agents infectieux sont capables de précipiter ou d'exacerber l'auto-immunité chez les individus génétiquement prédisposés, par l'activation de la réponse immunitaire impliquant des voies innées et adaptatives [17]. Un certain nombre de cas de troubles auto-immuns chez des patients atteints de COVID-19 ont été rapportés, suggérant que le virus lui-même, ou la réponse du système immunitaire, peut agir comme un déclencheur chez les individus prédisposés [18].

Les antithyroïdiens de synthèse (ATS) constituent le traitement de première intention dans la maladie de Basedow [19]. Ces derniers doivent être prescrits avec prudence. En effet, les signes et les symptômes du COVID-19 ne se distinguent pas de ceux de l'agranulocytose induite par les antithyroïdiens [5]. Une numération sanguine hebdomadaire doit être proposée dès l'initiation du traitement par les antithyroïdiens, pour une détection précoce de la neutropénie et la prévention de l'agranulocytose [4].

- La thyroïdite subaiguë (SAT) :

La thyroïdite subaiguë ou de Quervain est une thyroïdite granulomateuse, survenant généralement pendant ou après un épisode viral chez des patients génétiquement prédisposés (HLA-Bw35, HLA-B67, HLA-Drw8) [20]. Chez les patients COVID-19, elle peut être secondaire à la " tempête de cytokines ", l'élévation de l'interleukine 6 induisant une thyroïdite inflammatoire, ou bien être secondaire à l'infection par le SRAS-CoV-2, qui provoque une thyroïdite destructrice, comme cela est observé au cours d'autres infections virales (cytomégalovirus, entérovirus, coxsackievirus) [4]. La douleur et la sensibilité thyroïdiennes en association à la thyrotoxicose et des taux sériques élevés de protéine C-réactive (CRP) et de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (ESR), ainsi que des zones hypoéchogènes focales dans la glande thyroïde sont caractéristiques de la SAT [5]. La scintigraphie montre que la fixation du radio-isotope au sein de la glande thyroïde est nettement réduite ou absente [2].

Le traitement fait appel à des β -bloquants, de l'aspirine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des corticoïdes (rarement par voie intraveineuse et plus fréquemment par voie orale) à faibles doses (prednisone 25-40 mg) progressivement diminuées sur une moyenne de 3 ou 4 semaines. Chez la plupart des patients, une fonction thyroïdienne normale est observée après un éventuel et transitoire épisode d'hypothyroïdie sub-clinique [2].

- Thyroïdite indolore (PT) et thyroïdite du post-partum (PPT) :

Ces troubles peuvent appartenir à la thyroïdite destructrice et peuvent également être des sous-types de la maladie thyroïdienne auto-immune (MTAI). En général, la majorité des patients atteints de PT et de PPT présente initialement une phase thyrotoxique légère avec une augmentation des taux sériques d'hormones thyroïdiennes et une diminution de la TSH, suivie d'une phase d'hypothyroïdie puis d'une récupération de la fonction thyroïdienne en quelques mois [2].

La PT et la PPT sont des troubles spontanément résolutifs, ne nécessitant donc pas de traitement pharmacologique spécifique [21].

2. Hypothyroïdie et COVID-19

Chez les adultes, l'hypothyroïdie primaire survient le plus souvent à la suite d'une thyroïdite auto-immune ou d'un traitement chirurgical (thyroïdectomie totale) ou radio-isotopique. Une thyroïdite auto-immune peut se développer après la "tempête de cytokines" induite par l'infection par le SARSCoV-2, et peut entraîner une hypothyroïdie primaire [4]. Dans la thyroïdite de Hashimoto, L'hypothyroïdie est due à des lésions des thyrocytes médiées par les cellules T et à une fibrose interstitielle [5].

Des cas d'hypothyroïdie centrale secondaire aux lésions du SRAS-CoV-2 au niveau de l'hypothalamus ou de l'hypophyse ont été rarement décrits [8].

La prise en charge diagnostique et/ou thérapeutique de l'hypothyroïdie au cours de l'infection par le SRAS-CoV-2 ne nécessite pas d'autre considération particulière [4].

3. Syndrome de basse T3 et COVID-19

Certains patients atteints de pathologies graves présentent des taux anormaux d'hormones thyroïdiennes, que l'on appelle le syndrome de basse T3 ou le «nonthyroidal illness syndrome» (NTIS). Les causes courantes sont principalement les infections graves, l'insuffisance hépatique et rénale, les complications diabétiques sévères, les tumeurs malignes et la malnutrition sévère [22]. La relation entre la COVID-19 et le syndrome de basse T3 est principalement attribuable à l'inflammation systémique [6]. Il a été rapporté que le NTIS est significativement associé à la gravité de la COVID-19, notamment à la sévérité des symptômes et à l'élévation des marqueurs inflammatoires [23].

Le NTIS se caractérise initialement par une réduction de la T3 totale et de la FT3 et une augmentation de la T3 inverse (rT3) en l'absence d'une augmentation de la TSH ; une maladie plus grave ou prolongée entraîne des réductions globales de la TSH, de la FT4 et de la FT3 [24].

La suppression de la TSH est très probablement liée aux élévations des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-6, qui sont corrélées négativement avec la TSH. L'augmentation marquée de la sécrétion du cortisol pendant la COVID-19 peuvent être un facteur supplémentaire supprimant la TSH. Une troisième explication possible pourrait être un effet cytotoxique direct du SRAS-CoV-2 sur les cellules thyroïdiennes [25].

Le NTIS semble avoir initialement un rôle compensatoire et protecteur, qui réduit les dépenses métaboliques. Néanmoins, comme d'autres réponses homéostatiques de l'organisme, il peut devenir néfaste et ralentir le processus de guérison. Le traitement du NTIS par les hormones thyroïdiennes est toujours un sujet de discussion car il n'existe pas de preuve concluante de son efficacité [3].

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude bi-centrique prospective à visée descriptive s'étalant sur une période de 2 ans, entre mars 2021 et février 2023, et qui est menée chez 39 patients atteints de thyroïdite post-COVID 19 suivis aux services d'endocrinologie du CHU Ibn Sina de Rabat et de l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat. Ont été inclus dans l'étude les patients ayant développé une thyroïdite post- COVID19. Les patients ayant des antécédents de thyroïdite ou n'ayant pas eu une maladie COVID-19 confirmée ont été exclus de notre étude. Le recueil des données s'est effectué grâce à une fiche d'exploitation qui comporte les caractéristiques épidémiologiques (sexe, âge au moment du diagnostic), cliniques (début après infection COVID 19, manifestations cliniques), paracliniques (CRP, bilans thyroïdien et auto-immun, écho-doppler et scintigraphie thyroïdiennes), thérapeutiques et évolutives (après trois mois du diagnostic de la thyroïdite). Les données ont été analysées et traitées avec le logiciel statistique JAMOVI 1.6, les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart-type ou en médiane \pm quartiles, et les variables qualitatives exprimées en effectif et pourcentage.

RESULTATS

I. Aspects épidémiologiques

Notre étude a porté sur 39 patients suivis pour une thyroïdite post-COVID19. Il s'agissait de 31 femmes et 08 hommes. La prédominance était nettement féminine (79,5%) avec un sex-ratio calculé de 0,26. L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic était de $41 \pm 13,7$ ans, avec des extrêmes allant de 19 à 71 ans.

II. Caractéristiques cliniques

1. Forme clinique de la COVID-19 : (figure 3)

Dans notre série, 18 patients (soit 46%) avaient une infection sévère à SARS-CoV-2 (nécessitant une hospitalisation en réanimation) et 15 patients (soit 39%) ont présenté une forme modérée de la maladie (nécessitant une hospitalisation mais non en service de réanimation). La forme légère de l'infection a concerné 6 patients soit 15% des cas.

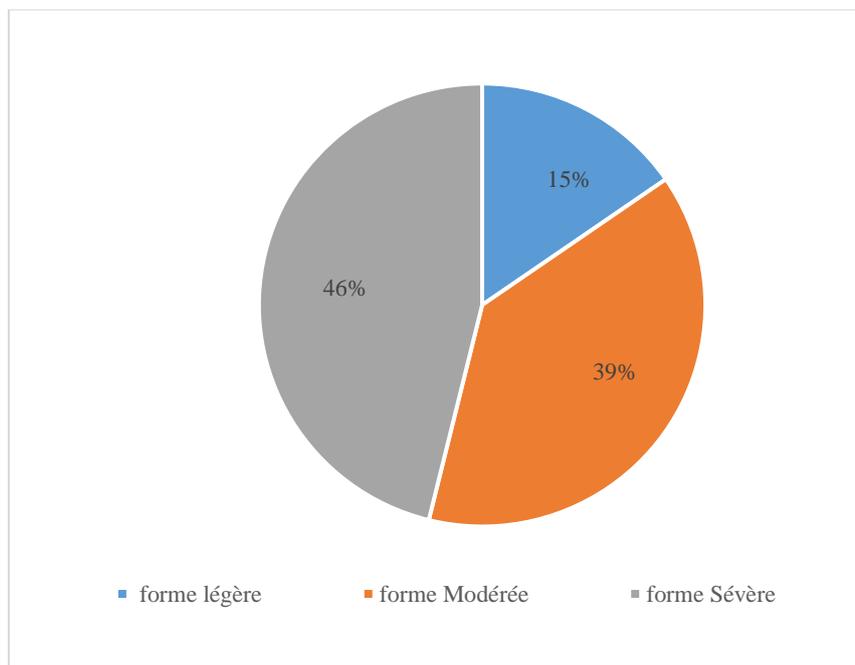


Figure 3 : Forme clinique de la COVID-19 chez nos patients

2. Délai entre la COVID-19 et la thyroïdite

Soixante-quatre pour cent des patients (n=25) ont développé la thyroïdite dans les 3 mois suivant l'infection par le SARS-Cov-2, tandis que trente-six pour cent des patients (n=14) l'ont développé dans les 6 mois suivant la maladie.

3. Manifestations cliniques : (figure 4)

- La douleur cervicale était présente chez 22 patients soit dans 56% des cas.
- La tachycardie prédominait les manifestations de thyrotoxicose et a été notée chez 34 patients (87%). La thermophobie était présente chez 28 patients (72%). L'amaigrissement a été retrouvé chez 20 patients (51%) et a été de moins de 5 kg chez 9 patients (23%), de 5 à 10 kg chez 5 patients (13%) et de plus de 10kg chez 6 patients (15%). Le tremblement des extrémités a été constaté chez 15 patients (38%).
- La présence d'un goitre homogène a été notée chez 12 patients (31%). Une exophtalmie légère a été observée chez 2 patientes (5%).

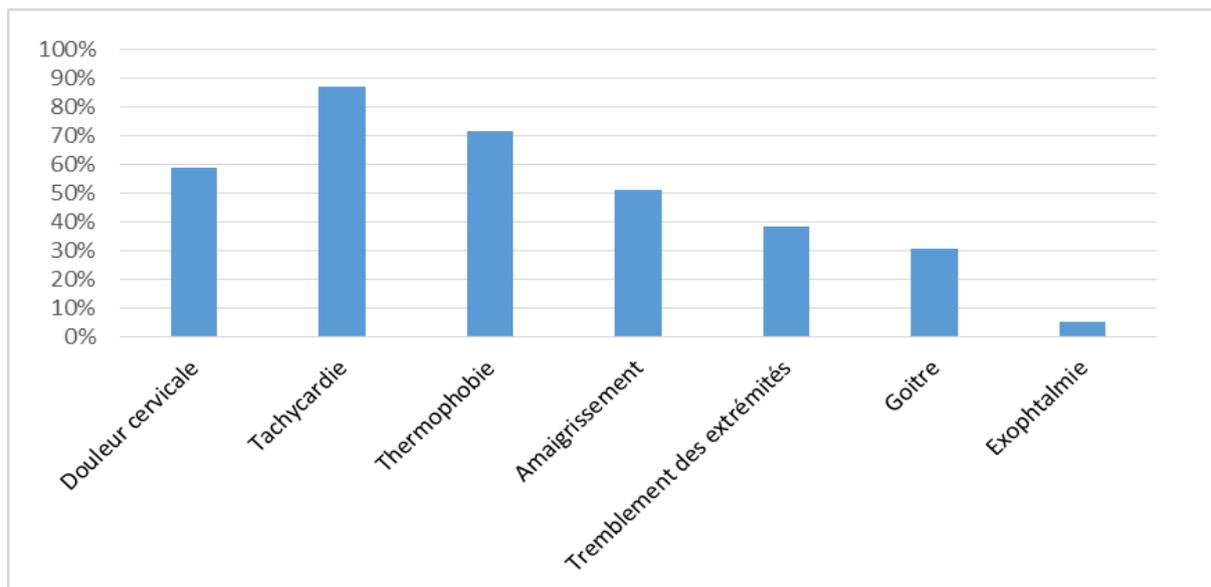


Figure 4 : Diagramme montrant les pourcentages des différentes manifestations cliniques de nos patients

III. Données paracliniques

1. Exploration biologique

➤ Bilan thyroïdien :

Une hyperthyroïdie a été notée chez 38 patients (94.9%). La TSHus était inférieure à 0,01 μ UI/ml chez 31 patients et comprise entre 0,01 et 0,05 μ UI/ml chez 7 patients. La FT4 était élevée chez 37 patients et variait entre 22,13 pmol/l et 84.9 pmol/l (VN : 12-22 pmol/l), avec une moyenne égale à $39,5 \pm 15.6$ pmol/l. Quant à la FT3, elle était élevée chez 24 patients.

Le bilan thyroïdien était normal chez une seule patiente.

➤ Bilan auto-immun :

Les anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) étaient présents chez 21 patients (54%). elles étaient supérieures à 100 UI/ml (VN < 35 UI/ml) chez 15 patients et étaient supérieures à 1000 UI/ml chez 6 patients.

Les anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) étaient présents chez 20 patients (51%).

Les anticorps anti-récepteur de la TSH (TRAK) étaient négatifs (VN < 2.9 UI/l) chez 34 patients (87%). Ils étaient supérieurs à 3 UI/l chez 3 patients et supérieurs à 10 UI/L chez 2 patients.

➤ Protéine C-réactive (CRP) :

Le taux de la CRP était inférieur à 6 mg/l chez 25 patients (64%). Il était compris entre 6 et 20 mg/l chez 10 patients (26%) et était supérieur à 20 mg/l chez 4 patients (10%).

2. Bilan radiologique

➤ Echo-doppler cervical :

L'échographie cervicale a mis en évidence un aspect de thyroïdite chez 49% des patients (n=19), une thyroïdite subaiguë chez 33% des patients (n=13) et un goitre homogène hypoéchogène chez 8% des patients (n=3). Au doppler, une hypervascularisation a été notée dans 69% des cas (n=27).

➤ Scintigraphie cervicale :

La scintigraphie était blanche chez 15 patients (38.5%). Une fixation faible a été notée chez 13 patients (33.3%) et une fixation hétérogène minimale a été constatée chez 6 patients (15.4%). Chez les 5 patients restants (12.8%), la fixation était intense en faveur de maladie de Basedow. (Figure 5)

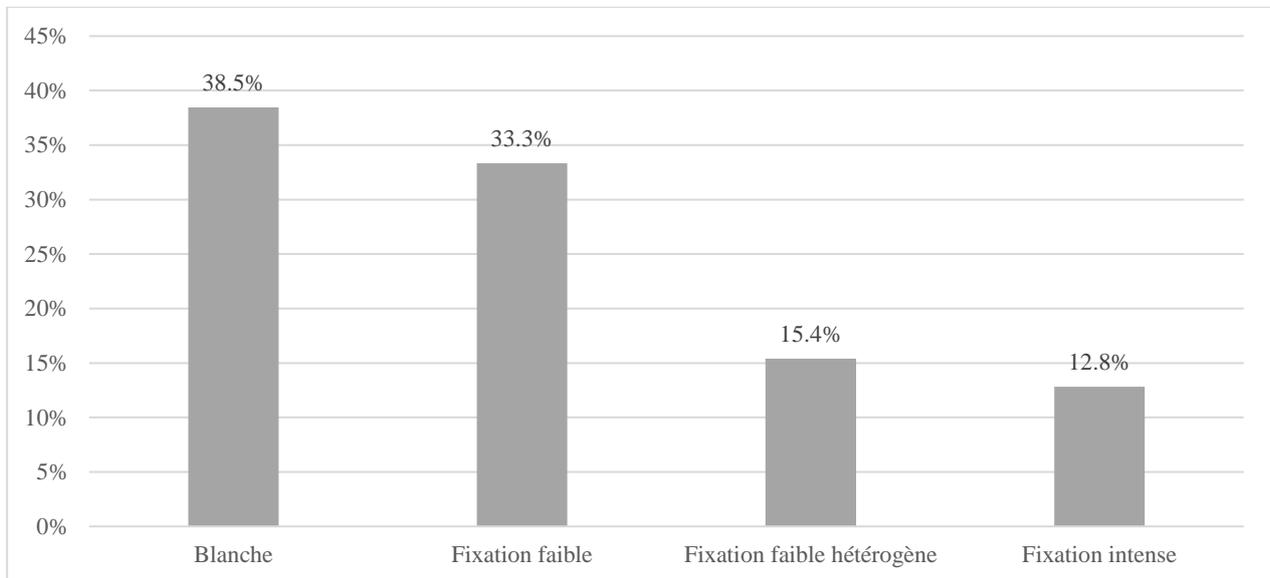


Figure 5 : Résultats de la scintigraphie chez nos patients

IV. Type de thyroïdite post-COVID 19

Au terme de l'évaluation clinique et paraclinique, 3 formes de thyroïdites post-COVID 19 ont été notées. 43,6% des patients ont développés une thyroïdite de De Quervain (n=17) et 43,6% des patients (n=17) ont développés une thyroïdite auto-immune. La maladie de Basedow a concernée 12,8% des patients (n=5).

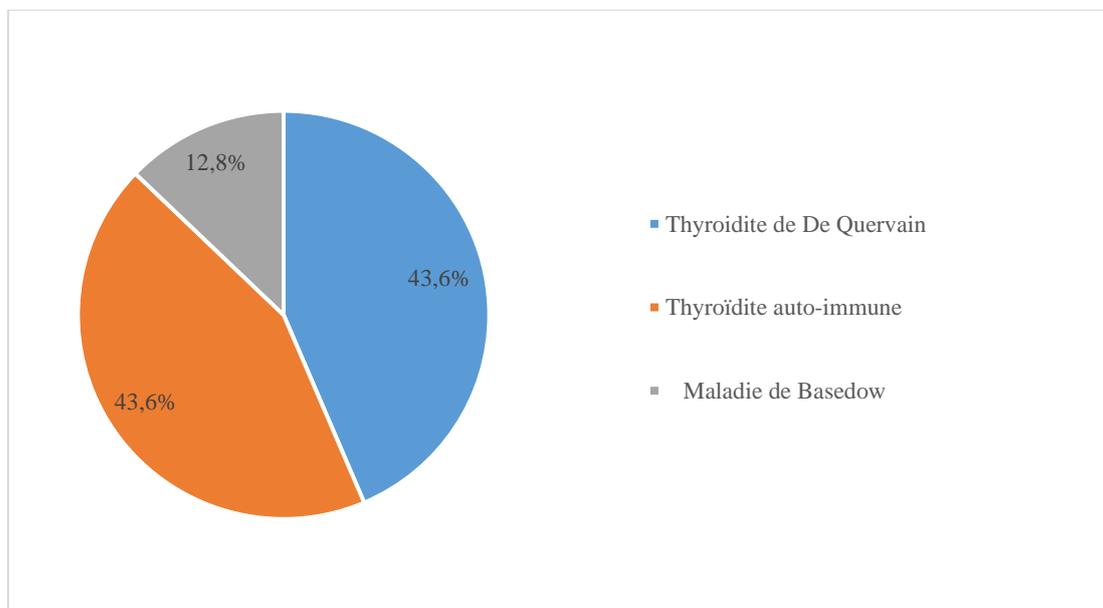


Figure 6 : Types de thyroïdite post-COVID dans notre série

V. Aspects thérapeutiques

Tous nos patients ont été mis sous β -bloquants à base de Propanolol, 20 à 60 mg/j. 28% des patients (n=11) ont été mis sous corticothérapie (Prednisone 40-60 mg/j) progressivement diminuée sur une moyenne de 6 semaines. Par contre, seulement 8% (n=3) des patients qui ont été mis sous AINS. Les ATS ont été prescrits chez 26% des patients (n=10).

VI. Aspects évolutifs

Le bilan thyroïdien a été refait chez tous nos patients après 3 mois du diagnostic de la thyroïdite post-COVID 19.

L'évolution était favorable avec retour à l'euthyroïdie chez 10 patients (26%). Une hyperthyroïdie fruste a été observée chez 10 patients (26%). Huit patients (21%) ont gardé une TSHus basse avec FT4 légèrement élevée entre 22,40 pmol/l et 24,56 pmol/l avec une moyenne de $23,45 \pm 0,73$ pmol/l. Une hypothyroïdie a été notée chez 11 patients (28%).

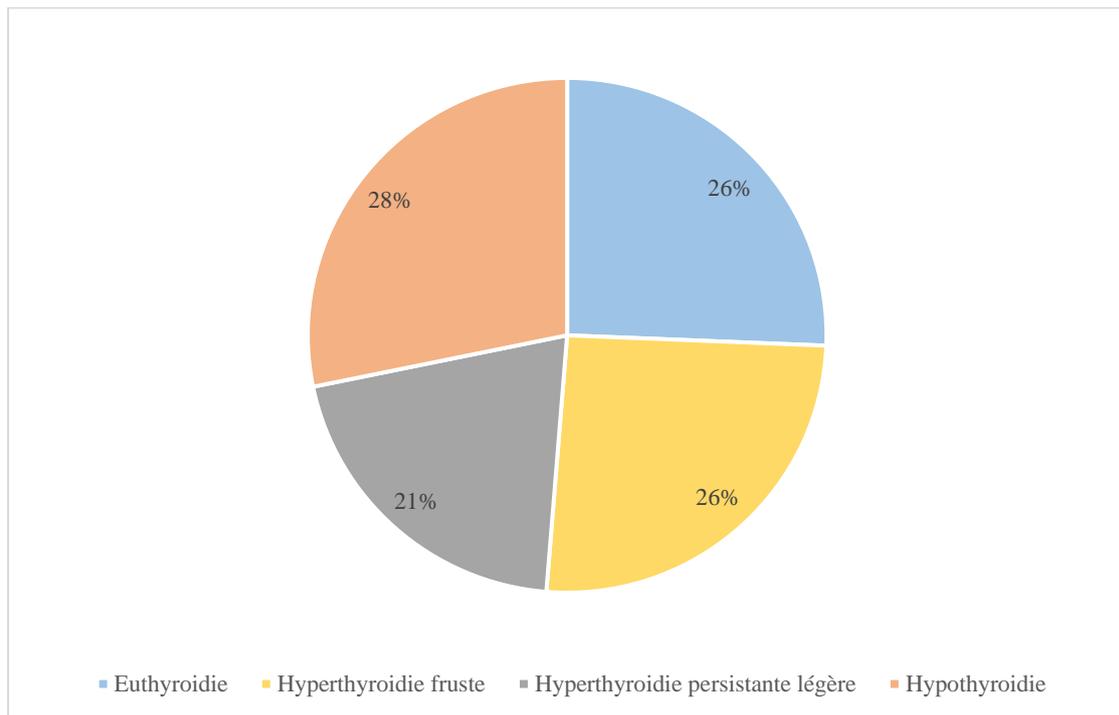


Figure 7 : Diagramme montrant l'évolution à 3 mois du diagnostic de la thyroïdite post-COVID 19 chez nos patients

DISCUSSION

Cette étude permet de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de la thyroïdite post- COVID19.

Nous savons actuellement que le SARS-Cov-2 peut entraîner un dysfonctionnement thyroïdien pendant et après la maladie COVID 19 [6]. Il a été rapporté que les patients atteints d'une forme sévère de la maladie COVID-19 sont plus susceptibles de développer une maladie thyroïdienne [11]. Dans notre étude, 46% des patients ont présenté une forme sévère de la maladie COVID 19.

La thyroïdite post COVID-19 se caractérise par une incidence plus élevée chez les femmes [5,6]. Cependant dans les séries de Muller et al et de Bernard Khoo et al, une prédominance masculine a été observée [21, 25]. Dans notre série, on note une nette prédominance féminine (79.5 %). L'âge moyen de nos patients (41 ans) était inférieur à d'autres séries internationales (60ans, 65ans, 66 ans) [13, 21, 25]. Ceci pourrait être expliqué par la taille de notre échantillon qui est réduite.

D'après les données de la littérature, les symptômes de la thyroïdite apparaissent généralement 16 à 36 jours après la résolution du COVID 19 [26,27]. Dans notre série, 64% des patients ont développé la thyroïdite dans un délai inférieur à 3 mois après l'infection par le SARS-Cov-2.

Les patients peuvent présenter des signes généraux (fièvre, myalgie, asthénie), des signes de thyrotoxicose (palpitations, hypersudation, amaigrissement) et des douleurs dans la région cervicale antérieure irradiant vers la région de la mâchoire ou de l'oreille, à différencier d'un épisode de pharyngite qui est fréquent chez les patients Covid-19. La palpation de la région cervicale antérieure peut identifier une glande thyroïde normale (50%) ou un goitre (50%) de taille variable, sensible ou douloureux, mais l'absence de phénomènes douloureux n'exclut pas le diagnostic [2]. Une revue de la littérature réalisée par Christensen et al. [30] a décrit 17 cas de thyroïdite subaiguë post-COVID 19. La plupart des patients présentaient des signes de thyrotoxicose (tachycardie dans 47% des cas) ou de thyroïdite (douleur cervicale dans 82% des cas). Dans la série de Muller et al, la thyrotoxicose était manifeste tandis que la douleur et la tuméfaction cervicales étaient absentes [21]. Dans notre série, la douleur cervicale était présente dans 56% des cas ainsi que le goitre dans 31% des cas. La tachycardie, la thermophobie et l'amaigrissement étaient présents respectivement chez 87%, 72% et 51% de nos patients. Une

exophtalmie légère a été observée chez 2 patientes (5%). Un cas d'exophtalmie légère a été rapporté par Lanzolla et al chez une patiente ayant développé une maladie de Basedow (MB) deux mois après la COVID 19. Compte tenu du fait que l'exophtalmie est la manifestation extra-thyroïdienne la plus fréquente de la MB, l'association pourrait être causale. Néanmoins, un rôle de l'infection par le SARS-Cov-2 ne peut être exclu étant donné les connaissances croissantes sur le développement de troubles auto-immuns pendant ou après la COVID-19. Récemment, trois cas de MB nouvellement apparue après la COVID-19 ont été observés [28, 29], mais tous sans exophtalmie cliniquement manifeste. Ainsi, l'infection par le SARS-Cov-2 pourrait avoir déclenché une réponse auto-immunitaire contre les antigènes thyroïdiens et oculaires.

Concernant le bilan thyroïdien, Les patients présentent généralement une augmentation des taux sériques de FT3 et FT4 concomitante à une diminution du taux de TSH [5]. Dans une étude rétrospective évaluant la prévalence du dysfonctionnement thyroïdien chez les cas confirmés de COVID-19, la prévalence de la thyrotoxicose et de l'hypothyroïdie a été trouvée dans 20 % et 5 %, respectivement [12]. Dans la série de Baldelli et al, des taux sériques bas de TSH et de FT3 ont été observés mais aucune altération des taux de FT4 n'a été retrouvée [13]. Dans notre étude, la thyrotoxicose (TSH basse avec augmentation FT4 et/ou FT3) a été retrouvée chez 38 patients (94.9%) et le bilan thyroïdien était normal chez une seule patiente.

En règle générale, le diagnostic de thyrotoxicose impose la réalisation d'autres examens complémentaires notamment la recherche d'anticorps antithyroïdiens, l'écho-doppler et la scintigraphie thyroïdienne afin de déterminer la cause sous-jacente de la thyrotoxicose [31]. Pour les anticorps antithyroïdiens tels que les anti-TPO, les anti-Tg et les TRAK, Ils étaient présents respectivement chez 54%, 51% et 13% de nos patients. Ces trois anticorps étaient rarement positifs dans les autres séries internationales [5, 21, 30]. Sur le plan morphologique, l'exploration radiologique de la thyroidite post COVID 19 montre souvent une thyroïde hétérogène et hypoéchogène de vascularisation réduite avec une fixation faible ou absente à la scintigraphie [2, 5, 30]. Des résultats similaires ont été retrouvés chez la majorité de nos patients. Par ailleurs, une hypervascularisation au Doppler a été notée chez 69% de nos patients et une fixation intense à la scintigraphie a été observée chez 12.8 % de nos patients en faveur

d'une maladie de Basedow. Ainsi, dans notre série, la thyrotoxicose était secondaire à une thyroïdite de De Quervain (absence d'anticorps antithyroïdiens) dans 43.6% cas, à une maladie de Basedow (TRAK positifs avec hyperfixation à la scintigraphie) dans 12.8% des cas et à une thyroïdite auto-immune dans 43.6% cas. Selon les données de la littérature, la majorité des cas rapportés secondaires à la thyrotoxicose étaient en rapport avec la thyroïdite subaiguë de De Quervain [5,2, 8]. Muller et al [21] ont rapporté des données concernant les anticorps antithyroïdiens (anti-TPO, anti-Tg, anti-TSHR) chez 9 patients suivis environ 2 mois après une dysfonction thyroïdienne liée au COVID-19. Ils étaient tous négatifs, à l'exception d'un patient chez qui on a diagnostiqué une thyroïdite auto-immune, probablement préexistante et diagnostiquée pendant l'hospitalisation pour la COVID-19. Dans la cohorte de Lui DTW et al [32] incluant 191 patients COVID 19, deux patients avaient des TRAK positifs en rapport avec une maladie de Basedow et un autre patient avait des taux élevés d'anticorps anti-TPO suggérant une thyroïdite auto-immune. Etant donné que les processus auto-immuns (la production d'anticorps) prennent du temps pour se développer et que les anticorps antithyroïdiens des trois patients étaient positifs à l'admission, le dysfonctionnement de la thyroïde de ces 3 patients n'était probablement pas médié par une auto-immunité déclenchée par l'infection au SRAS-CoV-2 [32]. D'autre part, les infections représentent un déclencheur environnemental de maladies thyroïdiennes auto-immunes ultérieures et de dysfonctionnement thyroïdien [33]. Ainsi, des études de suivi de ces patients COVID-19 permettront de déterminer si cela s'applique également aux patients ayant contracté une thyroïdite induite par le SRAS-CoV-2.

Le traitement de la thyroïdite subaiguë post-COVID19 est essentiellement symptomatique et comporte deux volets : la réduction de la douleur et de l'inflammation, par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tel que le naproxène 500 mg, ou des corticoïdes tel que la prednisone 40 mg et le soulagement des symptômes de la thyrotoxicose, par les bêta-bloquants, en particulier le propranolol 0,5-1 mg par voie intraveineuse ou 40-80 mg par voie orale toutes les 6 heures [31]. Pour inhiber la production supplémentaire d'hormones thyroïdiennes, on peut utiliser des antithyroïdiens de synthèse comme le méthimazole, à raison de 20 mg par voie orale toutes les 6 heures, ou le propylthiouracile à raison de 500-1000 mg par voie orale en dose de charge, suivie de 250 mg toutes les 4 heures [31]. Dans la revue de la

littérature réalisée par Christensen et al, le traitement de la thyrotoxicose était principalement symptomatique, utilisant des bêta-bloquants, mais 70 % des patients ont également reçu des corticostéroïdes, initialement à faible dose pendant quelques semaines, tandis que d'autres ont été traités avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens [30]. Dans notre série, Tous nos patients ont été mis sous Propanolol 20 à 60 mg/j. 28% des patients ont été mis sous Prednisone 40 à 60 mg/j et 8% des patients ont été mis sous AINS. Les ATS ont été prescrits chez 26% de nos patients.

Dans le cadre de notre étude, nous avons également évalué l'aspect évolutif après 3 mois du diagnostic de la thyroïdite post-COVID 19. Le retour à l'euthyroïdie a été observé chez 26% de nos patients. Une hyperthyroïdie persistante légère (TSH basse + FT4 légèrement élevée avec une moyenne de $23,45 \pm 0.73$ pmol/l) a été retrouvée dans 21% des cas et une hyperthyroïdie fruste (TSH basse avec FT4 et FT3 normales) dans 26% des cas. Tandis qu'une hypothyroïdie a été notée dans 28% des cas. La plupart des patients retrouve une fonction thyroïdienne normale lors du suivi, plusieurs semaines après l'épisode aigu de thyroïdite [30]. Une hypothyroïdie transitoire se produit souvent dans la phase de récupération de la thyroïdite subaiguë et, plus rarement, une hypothyroïdie permanente peut survenir [34]. En effet, une thyroïdite de Hashimoto peut apparaître dans les mois ou les années qui suivent un épisode de thyroïdite virale subaiguë [35]. Par conséquent, la fonction thyroïdienne doit être évaluée dans la phase aiguë de la maladie COVID 19 et aussi lors du suivi, afin d'instaurer un traitement substitutif par la lévothyroxine si une hypothyroïdie est détectée.

CONCLUSION

Sur la base de la physiopathologie de l'infection par le SARS-Cov-2 sur le système endocrinien, et principalement le fonctionnement de la thyroïde. Il est conseillé de faire une évaluation de la fonction thyroïdienne en phase aiguë pour les patients COVID-19 car ils présentent fréquemment une thyrotoxicose due à une thyroïdite subaiguë liée au SRAS-CoV-2, et pendant la convalescence afin de diagnostiquer et d'adapter le traitement de substitution par lévothyroxine chez les patients souffrant d'hypothyroïdie. Jusqu'à présent, la plupart des rapports de cas de thyroïdite ont été diagnostiqués lorsque les patients présentaient les symptômes typiques de la thyroïdite. Notre étude a permis d'identifier les caractéristiques cliniques et paracliniques potentielles associées à une probabilité accrue de thyroïdite ainsi que son aspect évolutif, ce qui devrait alerter les cliniciens sur l'indication de vérifier la fonction thyroïdienne chez leurs patients pendant la COVID-19 mais aussi au cours du suivi compte tenu de l'incidence plus élevée d'auto-immunité thyroïdienne et d'hypothyroïdie dans les mois ou les années qui suivent une thyroïdite virale subaiguë . Des études prospectives devraient être menées à l'avenir afin d'améliorer notre compréhension épidémiologique et clinique et d'optimiser la gestion des maladies thyroïdiennes chez les patients atteints de COVID-19. Il conviendrait également d'évaluer les relations entre la glande thyroïde et les nouvelles variantes du SRAS-CoV-2, telles que Delta et Omicron, ainsi que les éventuelles différences avec celles de la souche originale du SRAS-CoV-2.

RESUMES

Résumé

Titre : Thyroïdite et SRAS-CoV-2 (À propos de 39 cas)

Auteur : Guissi Loubna

Mots clés : Thyroïdite, COVID-19, Thyrotoxicose

La thyroïdite liée au SARS-Cov-2 est de plus en plus reconnue. Plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature. L'objectif de notre étude est de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs (après un suivi de 3 mois) de la thyroïdite post-COVID19 chez 39 patients suivis aux services d'endocrinologie du CHU Ibn Sina et de l'Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V de Rabat entre 2021 et 2023.

Notre série comprenait 31 femmes et 8 hommes. L'âge moyen des patients était de $41 \pm 13,7$ ans. Le délai entre la COVID 19 et l'apparition de la thyroïdite était inférieur à 3 mois dans 64% des cas, et ne dépassait pas 6 mois chez 36 % des cas.

La douleur cervicale était présente dans 56% des cas, la tachycardie prédominait les manifestations de thyrotoxicose (87% des cas). Un goitre homogène a été retrouvé chez 31% des patients ainsi qu'une exophtalmie légère chez 2 patientes (5%).

Chez 38 patients, la TSH était basse associée à une augmentation de FT4 et/ou de FT3. Le bilan thyroïdien était normal chez une seule patiente. Les anticorps anti-TPO, anti-Tg et les TRAK étaient présents respectivement chez 54%, 51% et 13% des patients. Chez la majorité des patients, un aspect de thyroïdite a été noté à l'échographie ainsi qu'une fixation faible voire absente à la scintigraphie.

Ainsi, on a diagnostiqué une thyroïdite de De Quervain chez 43,6% des patients et une thyroïdite auto-immune chez 43,6% des patients. La maladie de Basedow a concernée 12.8% des patients.

Tous nos patients ont été mis sous β -bloquants, les autres thérapeutiques utilisées étaient les corticoïdes en particulier la prednisone (28% des cas), les AINS (8%) et les ATS (26%).

L'évolution était généralement favorable, 3 mois après le diagnostic de thyroïdite post-COVID19. Une hypothyroïdie a été notée dans 28% des cas.

Abstract

Title: Thyroiditis and SARS-CoV-2 (about 39 cases)

Author: Guissi Loubna

Key words: Thyroiditis, COVID-19, Thyrotoxicosis

SARS-Cov-2 related thyroiditis is increasingly recognized. Several cases have been reported in the literature. The aim of our study is to describe the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic, and outcome (after a 3-month follow-up) aspects of post-COVID-19 thyroiditis in 39 patients followed at the endocrinology departments of Ibn Sina University Hospital and Mohammed V Military Training Hospital in Rabat between 2021 and 2023.

Our series included 31 women and 8 men. The mean age of our patients was 41 ± 13.7 years. The delay between COVID 19 disease and the onset of thyroiditis was less than 3 months in 64% of the cases, and did not exceed 6 months in 36% of the cases.

Neck pain was present in 56% of cases. Tachycardia predominated the manifestations of thyrotoxicosis (87% of cases). A homogeneous goiter was found in 31% of patients and mild exophthalmos was observed in two patients (5%).

In 38 patients, TSH was low associated with increased FT4 and/or FT3 levels. Thyroid function tests were normal in only one patient. Anti-TPO, anti-Tg and TRAK antibodies were present in 54%, 51% and 13% of our patients, respectively. In the majority of our patients, an appearance of thyroiditis was noted on neck ultrasonography as well as a weak or absent fixation on scintigraphy.

Thus, De Quervain's thyroiditis was diagnosed in 43.6% of patients and autoimmune thyroiditis in 43.6% of patients. Graves' disease was diagnosed in 12.8% of patients.

All our patients were treated with β -blockers. The other therapeutic classes used were corticosteroids, in particular prednisone (28% of cases), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (8%) and anti-thyroid drugs (26%).

The evolution was generally favourable, 3 months after the diagnosis of post-COVID 19 thyroiditis. Hypothyroidism was noted in 28% of cases.

ملخص

العنوان: التهاب الغدة الدرقية وفيرس كورونا المستجد (39 حالة)

المؤلفة: لبنى كيسي.

الكلمات الأساسية: التهاب الغدة الدرقية، كوفيد-19، الانسمام الدرقي

يتم التعرف على التهاب الغدة الدرقية المرتبط بسارس-كوف-2 بشكل متزايد. تم الإبلاغ عن العديد من الحالات في الأدبيات. الهدف من دراستنا هو وصف الجوانب الوبائية والسريرية وشبه السريرية والعلاجية والتطورية (بعد متابعة لمدة 3 أشهر) لالتهاب الغدة الدرقية بعد كوفيد-19 لدى 39 مريضا تم متابعتهم في قسيمي طب الغدد الصماء بمستشفى ابن سينا الجامعي ومستشفى محمد الخامس العسكري في الرباط بين عامي 2021 و2023.

ضمت سلسلتنا 31 امرأة و8 رجال. كان متوسط عمر مرضانا 41 ± 13.7 سنة. كانت الفترة بين مرض كوفيد-19 وظهور التهاب الغدة الدرقية أقل من 3 أشهر في 64% من الحالات ولم تتجاوز 6 أشهر في 36% من الحالات.

كانت آلام الرقبة موجودة في 56% من الحالات. ساد تسرع ضربات القلب مظاهر الانسمام الدرقي (87% من الحالات). تم العثور على تضخم متجانس في الغدة الدرقية في 31% من الحالات ولوحظ جحوظ خفيف في اثنين من المرضى (5%).

لدى 38 مريضا، كان مستوى الهرمون المنشط للغدة الدرقية (TSH) منخفضا ومستوى هرمون الثايروكسين (T-4) و/أو ثلاثي يودوثيرونين (T-3) مرتفعا. كانت اختبارات وظائف الغدة الدرقية طبيعية عند مريض واحد فقط. كانت الأجسام المضادة للبيروكسيداز الدرقي (Anti-TPO) و لثايروغلوبولين (Anti-Tg) و لمستقبلات الهرمون المنشط للغدة (TRAK) موجودة في 54% و 51% و 13% من مرضانا على التوالي. عند غالبية مرضانا، لوحظ ظهور التهاب الغدة الدرقية في الموجات فوق الصوتية للرقبة بالإضافة إلى تثبيت ضعيف أو غائب على التصوير الومضاني.

وهكذا، تم تشخيص التهاب الغدة الدرقية لـ De Quervain في 43.6% من الحالات و التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي في 43.6% من الحالات. تم تشخيص داء جريفز في 12.8% من الحالات.

تم علاج جميع مرضانا باستخدام حاصرات بيتا. وكانت الفئات العلاجية الأخرى المستخدمة هي الستيرويدات القشرية ، ولا سيما بريدنيزون (28% من الحالات) ، والعقاقير المضادة للالتهابات غير الستيرويدية (8%) والأدوية المضادة للغدة الدرقية (26%).

كان التطور بشكل عام إيجابيا، بعد 3 أشهر من تشخيص التهاب الغدة الدرقية بعد الإصابة بكوفيد-19. لوحظ قصور الغدة الدرقية في 28% من الحالات.

REFERENCES

- 1- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. China Lancet. 2020;395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- 2- Caron P. Thyroiditis and SARS-CoV-2 pandemic: a review. Endocrine. 2021 May;72(2):326-331. doi: 10.1007/s12020-021-02689-y.
- 3- Baldelli R, Nicastri E, Petrosillo N, et al. Thyroid dysfunction in COVID-19 patients. J Endocrinol Invest. 2021 Dec;44(12):2735-2739. doi: 10.1007/s40618-021-01599-0.
- 4- Caron P, thyroid disorders and sars-cov-2 infection: from pathophysiological mechanism to patient management, *Annales d'Endocrinologie* (2020), doi:<https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.09.001>.
- 5- Inaba H, Aizawa T. Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid - Progress and Perspectives. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Jun 24;12:708333. doi: 10.3389/fendo.2021.708333.
- 6- Lisco, G., De Tullio, A., Jirillo, E. et al. Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical and organizational aspects. J Endocrinol Invest 44, 1801–1814 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01554-z>.
- 7- Corman VM, Lienau J, Witzentrath M. Coronaviren als ursache respiratorischer infektionen. Der Internist (2019) 60(11):1136–45. doi: 10.1007/s00108-019-00671-5.
- 8- Scappaticcio, L., Pitoia, F., Esposito, K. et al. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. Rev Endocr Metab Disord 22, 803–815 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09615-z>.
- 9- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(17):1653-1659.
- 10- Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infect Dis Poverty. 2020;9(1):45.

- 11- Tian Y, Zhao J, Wang T, Wang H, Yao J, Wang S and Mou Y (2022) Thyroid diseases are associated with coronavirus disease 2019 infection. *Front. Endocrinol.* 13:952049. doi: 10.3389/fendo.2022.952049.
- 12- Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: The THYRCOV study. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):381–7. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0335>.
- 13- Baldelli, R., Nicastrì, E., Petrosillo, N. et al. Thyroid dysfunction in COVID-19 patients. *J Endocrinol Invest* 44, 2735–2739 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01599-0>.
- 14- Hu B, Huang S, Yin L (2021) The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* 93(1):250–256.
- 15- Paunkovic N, Paunkovic J, Pavlovic O, Paunovic Z. The significant increase in incidence of Graves' disease in eastern Serbia during the civil war in the former Yugoslavia (1992 to 1995). *Thyroid.* 1998, 8 :37-41.
- 16- Marazuela M, Giustina A, Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020, 9 :1-13.
- 17- Lanzolla, G., Marcocci, C. & Marinò, M. Graves' disease and Graves' orbitopathy following COVID-19. *J Endocrinol Invest* 44, 2011–2012 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01576-7>.
- 18- Jiménez-Blanco S, Pla-Peris B, Marazuela M (2021) Covid-19: a cause of recurrent Graves' hyperthyroidism?". *J Endocrinol Invest* 44:387–388.
- 19- Bartalena L, Chiovato L, Marcocci C, Vitti P, Piantanida E, Tanda ML. Management of Graves' hyperthyroidism and orbitopathy in time of COVID-19 pandemic. *J Endocrinol Invest.* 2020, 43:1149–1151.
- 20- L.B. Sweeney, C. Stewart, D.Y. Gaitonde, Thyroiditis: an integrated approach. *Am. Fam. Physician* 90, 389–396 (2014).

- 21- Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, Covelli D, Mantovani G, Muscatello A, et al. Sars-CoV-2-Related Atypical Thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2020) 8:739–41. doi:10.1016/S2213-8587(20)30266-7.
- 22- Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: A retrospective study. *Thyroid*. 2020. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0363>.
- 23- Allam MM, El-Zawawy HT, Ahmed SM, Aly Abdelhamid M. Thyroid disease and covid-19 infection: Case series. *Clin Case Rep*. 2021 Jun 17;9(6):e04225. doi: 10.1002/ccr3.4225.
- 24- Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid*. 2014;24(10):1456-1465.
- 25- Khoo B, Tan T, Clarke SA, et al. Thyroid Function Before, During, and After COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 23;106(2):e803-e811. doi: 10.1210/clinem/dgaa830.
- 26- Brancatella A et al (2020) Is subacute thyroiditis an underestimated manifestation of SARS-CoV-2 infection? Insights from a case series. *J Clin Endocrinol Metab* 105:1–5.
- 27- Chakraborty U, Ghosh S, Chandra A, Ray AK (2020) Subacute thyroiditis as a presenting manifestation of COVID-19: a report of an exceedingly rare clinical entity. *BMJ Case Rep* 13(12):e239953. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-239953>.
- 28- Jiménez-Blanco S, Pla-Peris B, Marazuela M (2021) Covid-19: a cause of recurrent Graves' hyperthyroidism?". *J Endocrinol Invest* 44:387–388.
- 29- Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A (2020) SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J Endocrinol Invest* 43:1527–1528.
- 30- J. Christensen, K. O'Callaghan, H. Sinclair, K. Hawke, A. Love, K. Hajkowicz, et al. Risk factors, treatment and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review *Intern Med J* (2021), 10.1111/imj.15432.
- 31- Ramsay N, Carizey R, Popa D. Coronavirus Disease 2019-Induced Thyroiditis. *J Emerg Med*. 2021 Oct;61(4):420-423. doi: 10.1016/j.jemermed.2021.01.012. Epub 2021 Jan 15. PMID: 34332823; PMCID: PMC7833333.

- 32- Lui DTW, Lee CH, Chow WS, et al. Thyroid Dysfunction in Relation to Immune Profile, Disease Status, and Outcome in 191 Patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 23;106(2):e926-e935. doi: 10.1210/clinem/dgaa813.
- 33- Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun.* 2009;32(3-4):231-239. doi:10.1016/j.jaut.2009.02.007.
- 34- Alfadda AA, Sallam RM, Elawad GE, Aldhukair H, Alyahya MM. Subacute thyroiditis: clinical presentation and long term outcome. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:794943.
- 35- Geslot, A., Chanson, P., & Caron, P. (2022). Covid-19, the thyroid and the pituitary - The real state of play. *Annales D Endocrinologie*, 83(2), 103–108. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2021.12.004>.