



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 118

# LES THYROÏDITES POST-COVID19 : ETUDE RETROSPECTIVE A PROPOS DE 30 CAS

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2023*

### PAR

**Monsieur Ilyasse GHOUATI**

*Né le 30 Octobre 1997 à Rabat*

*DE L'ECOLE ROYALE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE DE RABAT*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*

## Docteur en Médecine

**Mots Clés** : Thyroïdite; COVID-19; Orage cytokinique

**Membres du Jury :**

**Monsieur Youssef SEKKACH**

Professeur de Médecine Interne

**Monsieur Ahmed Anas GUERBOUB**

Professeur d'Endocrinologie

**Monsieur Mohamed EL QATNI**

Professeur de Médecine Interne

**Madame Wafae AMMOURI**

Professeur de Médecine Interne

**Monsieur Adil RKIOUAK**

Professeur de Médecine Interne

**Président & Rapporteur**

**Co-Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

[سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم]

البقرة، الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

**1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ**  
**1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH**  
**1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK**  
**1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI**  
**1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI**  
**1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI**  
**2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI**

**ORGANISATION DÉCANALE :**

*Doyen*

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

*Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes*

Professeur Brahim LEKEHAL

*Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

*Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

*Secrétaire Général* : Mr. Mohamed KARRA

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

*Chef du Service des Affaires Administratives*

Mr. Abdellah KHALED

*Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats*

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

*Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

Mr. Najib MOUNIR

*Chef du service des Finances*

Mr. Rachid BENNIS

***\*Enseignant militaire***

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

### Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National

### PV Rabat

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

### Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*

Urologie Inspecteur du SSM

**\*Enseignant militaire**

Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Rabat**

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI

**Rabat**

Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub

***\*Enseignant militaire***

Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie **Dir. HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique  
Ne Urologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie **Dir. Hôp.Ar-razi Salé**  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FMP Abulcassis**

Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-ptisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-ptisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale

Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik

Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBABH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*

Pneumo-physiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine interne

Ne Urologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation  
Ne Urologie  
Néphrologie  
Pneumo-physiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie -  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**  
**[Aff Acad. Est.](#)**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)

***\*Enseignant militaire***

Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

***\*Enseignant militaire***

Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale *Dir. de l' ERPPLM*

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Dir. Hôp. Al Ayachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laïla  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saïda\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leïla  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nouridine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame

***\*Enseignant militaire***

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie Clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie Médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-Chimie  
Microbiologie

Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir

### **Rabat**

Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna\*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

### **Mars 2010**

Pr. Karim FILALI \*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar

***\*Enseignant militaire***

Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-Orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-Chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie Pédiatrique

Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie  
Pr. JAHID Ahmed

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSCHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI NIZARE  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JAUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila

Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie

***\*Enseignant militaire***

Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes

#### **Pharmacie**

Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

#### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

#### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

#### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss\*  
Pr. FILALI Karim\*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

***\*Enseignant militaire***

Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine interne  
Pharmacologie ***Directrice du Méd. Phar.***  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique ***Vice-Doyen à la***

Génétique  
Ne Urologie  
Ophtalmologie  
Ne Urologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Anesthésie-Réanimation ***Dir. ERSSM***  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Génycologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine interne  
Généologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENZAOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*  
Hyg.

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Hyg.  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Hyg.  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et  
Chirurgie Générale  
Immunologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

#### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie

***\*Enseignant militaire***

Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Hyg.  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik  
Pr. BOUFETTAL Monsef  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
Pr. BOUKHRIS Jalal\*  
Pr. CHAFRY Bouchaib\*  
Pr. CHAHDI Hafsa\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI Amal\*  
Pr. DOGHMI Nawfal\*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham\*  
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*  
Pr. EL HJOUJI Abderrahman\*  
Pr. EL KAOUI Hakim\*  
Pr. EL WALI Abderrahman\*  
Pr. EN-NAFAA Issam\*  
Pr. HAMAMA Jalal\*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*  
Pr. HJIRA Naouafal\*  
Pr. JIRA Mohamed\*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham\*  
Pr. MAHFOUD Tarik\*  
Pr. MEZIANE Mohammed\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes\*  
Pr. MOUZARI Yassine\*  
Pr. NAOUI Hafida\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Hyg.  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*

Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie  
Radiologie

***\*Enseignant militaire***

Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

**SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim\*  
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula\*  
Pr. ATOUF OUAFI  
Pr. BAKALI Youness  
Pr. BAMOUS Mehdi\*  
Pr. BELBACHIR Siham  
Pr. BELKOUCH Ahmed\*  
Catastrophes  
Pr. BENNIS Azzelarab\*  
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham  
Pr. DOUMIRI Mouhssine  
Pr. EDDERAI Meryem\*  
Pr. EL KTAIBI Abderrahim\*  
Pr. EL MAAROUFI Hicham\*  
Pr. EL OMRI Noual\*  
Pr. ELQATNI Mohamed\*  
Pr. FAHRY Aicha\*  
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina\*  
Pr. IKEN Maryem  
Pr. JAAFARI Abdelhamid\*  
Pr. KHALFI Lahcen\*  
Faciale  
Pr. KHEYI Jamal\*  
Pr. KHIBRI Hajar  
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae  
Pr. LABOUDI Fouad  
Pr. LAHKIM Mohamed\*  
Pr. MEKAOUI Nour  
Pr. MOJEMMI Brahim  
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad  
Pr. SATTE AMAL\*  
Pr. SOUHI Hicham\*  
Pr. TADLAOUI Yasmina\*  
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida\*  
Pr. ZAHID Hafid\*  
Pr. ZAJJARI Yassir\*  
Pr. ZAKARYA Imane\*

Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique  
Oncologie Médicale  
Immunologie  
Chirurgie Générale  
CCV  
Psychiatrie  
Médecine des Urgences et des

Traumatologie-Orthopédie  
Génétique  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Anatomie Pathologique  
Hématologie Clinique  
Médecine interne  
Médecine interne  
Pharmacie Galénique  
Néphrologie  
Parasitologie  
Anesthésie-Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

Cardiologie  
Médecine interne  
Radiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Chimie Analytique  
Neurochirurgie  
Neurologie  
Pneumo-physiologie  
Pharmacie Clinique  
Virologie  
Hématologie  
Néphrologie  
Pharmacognosie

***\*Enseignant militaire***

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Chimique  
Pr. BARKIYOU Malika  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. DAKKA Taoufiq  
*Rech. et de la Coop.*  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. RIDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie  
Biochimie-Chimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie  
  
Histologie-Embryologie  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*  
  
Pharmacologie  
Biologie moléculaire/Biotechnologie  
Chimie Organique  
Chimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik  
Pr. BENZEID Hanane  
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia  
Pr. CHERGUI Abdelhak  
végétales  
Pr. DOUKKALI Anass  
Pr. EL BAKKALI Mustapha  
Pr. EL JASTIMI Jamila  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. LAZRAK Fatima  
Pr. LYAHYAI Jaber  
Pr. OUADGHIRI Mouna  
Pr. RAMLI Youssef  
Pr. SERRAGUI Samira  
Pr. TAZI Ahnini  
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire  
Chimie  
Biochimie-Chimie  
Botanique, Biologie et physiologie  
  
Chimie Analytique  
Physiologie  
Chimie  
Histologie-Embryologie  
Chimie  
Génétique  
Microbiologie et Biologie  
Chimie Organique Pharmaco-Chimie  
Pharmacologie  
Génétique  
Eau, Environnement

*Mise à jour le 21/02/2022*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Affaires Administratives*

*FMPR*

*\*Enseignant militaire*

# *Dédicaces*

*ALLAH*

*Le tout puissant, le clément et le miséricordieux,  
je vous remercie de m' avoir donné la force et l' audace  
pour surmonter toutes les difficultés tout le long  
de ma carrière universitaire, professionnelle, personnelle et familiale.*

*Je dédie cette thèse à :*

*À*

*FEU SA MAJESTÉ LE ROI HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde*

*À*

*SA MAJESTÉ LE ROI MOHAMED VI*

*Chef suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées Royales. Roi  
du MAROC Et garant de son intégrité territoriale*



*Qu'Allah le glorifie et préserve son royaume*

*À*

*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIÈRE*

*MOULAY EL HASSAN*



*Qu'Allah le préserve*

*À*

*SON ALTESSE ROYALE*

*LE PRINCE MOULAY RACHID*



*Qu'Allah le garde*



*A Monsieur le Général de Corps d'Armée*

*Belkhir EL FAROUK*

*Inspecteur Général des Forces Armées Royales et commandant la zone sud*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade  
Mohammed ABBAR  
Inspecteur du Service de Santé Militaire*

*En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération*



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade*  
*El Mehdi ZBIR,*  
*Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instruction*  
*Mohamed V – Rabat*

*En témoignage de notre grand respect*  
*Et notre profonde considération et sincère admiration*



*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Karim FILALI*

*Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération.*

*A L'ECOLE ROYALE DU SERVICE  
DE SANTE MILITAIRE - RABAT*

*Je dédie ce travail à l'ensemble du personnel de l'ERSSM*

*En témoignage de mon grand respect*

*Et ma profonde considération*

*Monsieur le Commandant de groupement élève officiers  
ERSSM Mohamed BOUHAROU*

*et*

*Monsieur L'Adjudant-Chef L. KERBAL .*

*En reconnaissance de leur disponibilité et de leur générosité*

*À l'égard de l'ensemble des élèves officiers médecins.*

*Pour cela, je leurs adresse mes vifs remerciements, pour leur*

*Contribution à la réussite de ce travail.*

*À mes très chers parents :*

*Mon père, le Colonel Major Abdelatif GHOUATI,*

*Papa. J'ai beau réfléchir, mais je n'ai pu trouver des mots suffisants afin d'exprimer mon respect, ma gratitude et mon amour envers toi.*

*Depuis ma tendre enfance, tu as toujours fait preuve d'amour, de bienveillance et d'attention, en œuvrant toujours à avoir, moi et ma sœur, la meilleure des éducations, malgré la distance parfois.*

*Tu es mon modèle, et celui que je voudrais être plus tard.*

*Mon cher papa, j'espère qu'après avoir lu ce travail, tu seras fier de moi, et que tu ressentiras tout l'amour et le respect que j'ai envers toi, et que toutes ces années de sacrifice et d'effort n'étaient pas vains.*

*Merci pour tes conseils, ta tendresse, ton amour, ta patience, et ta présence durant les hauts et les bas de ma vie.*

*Je t'aime, papa.*

***Ma mère, Sanaa LAMZIBRI,***

*Maman, mon second pilier dans la vie.*

*Tu es la meilleure des mamans au monde.*

*Si j'en suis là aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à toi,  
à ta sagesse, à l'éducation que tu m'as inculquée et les prières  
qui m'ont couvertes depuis mon enfance.*

*Depuis toujours, parfois malgré les difficultés,  
tu ne m'as jamais fait sentir un manque, et tu m'as toujours entouré  
d'amour et d'affection.*

*J'espère, en ce jour, être à la hauteur de tes attentes,  
et que tu sois fière de moi.*

*J'aimerais, qu'à travers cette thèse, que tu ressens  
tout l'amour et la gratitude que j'ai envers toi.*

***Je t'aime, maman.***

*À ma sœur, Ines GHOUATI,*

*Je te remercie pour ton support et ton encouragement  
au cours de toute ma carrière.*

*Je te dédie ma modeste thèse, et je te souhaite tout le bonheur  
et la réussite au cours de ta vie personnelle et professionnelle.*

*À ma grand-mère, Kheira Benothmane*

*Je te serais à jamais reconnaissant pour tes prières,  
ta bénédiction et ton amour.*

*Dès mon enfance, tu m'as toujours guidé, et illuminé ma voie.*

*Que Dieu te préserve !*

*À mon oncle Yassine, et à ma tante Bouchra,*

*Je vous remercie très sincèrement pour votre bienveillance et vos conseils.*

*Si j'en suis là aujourd'hui, c'est aussi grâce à vous.*

*Vous avez été toujours là pour moi, même lors des moments difficiles.*

*À toute ma famille maternelle et paternelle,  
À mes oncles Issam, Fouad, Abdellah, H' med, Rachid, Hassan  
À mes tantes Leïla, Hanane, Naima, Rabia, Fatiha  
À mes cousins Salim, Sami, Saad, Yasmine, Marouane, Fayçal,  
Yassine, Rjad, Zaid, Ismail*

*Ce travail est dédié pour vous exprimer ma gratitude  
et ma reconnaissance envers vos encouragements au cours  
de toute ma carrière.*

*À la mémoire de mes grands-parents,  
Je vous dédie ce modeste travail pour vous remercier  
pour tous nos moments vécus ensemble.  
Qu'Allah vous accorde une place dans son paradis.*

*À la mémoire de ma chienne Jessie,*

*Je te dédie cette thèse en reconnaissance  
de toutes les années passées ensemble,  
et j'espère que tu sois dans un meilleur endroit.*

*À mon âme sœur Douaa ELHMAIDI,*

*Ton amitié m'est très précieuse, et je remercie Dieu chaque jour  
de t'avoir mis sur mon chemin.*

*Merci pour ton soutien et ta présence dans les hauts comme dans les bas.*

*C'est grâce à toi que j'ai trouvé le courage de continuer.*

*C'est grâce à toi que je suis devenu ce que je suis aujourd'hui,  
et je t'en serais pour toujours reconnaissant.*

*À mes très chers amis,  
Mehdi MAKHLOUFI, Ines MAHASSINE  
et Othmane ABBASSI*

*Aucun remerciement ne pourrait exprimer les sentiments  
que j'éprouve envers vous.*

*Votre présence dans tous les événements de ma vie, aussi bien  
heureuses que tristes, m'était toujours utile et rassurante.  
Vous êtes pour moi plus que des amis, mais des frères et sœur,  
sur qui je peux toujours compter.*

*Je vous dédie ce modeste travail, et je vous souhaite  
une vie pleine de succès, de santé et de bonheur.*

*À tous mes amis,  
Youssef, Khalil, Achraf, Ziad, Soufiane, Simo,  
Aymane, Jihane, Said, Houssam, Ahmed, Abdellah, Kenza, Abir*

*Merci pour votre soutien et votre amitié qui illumine ma vie.*

*Merci pour tous ces moments inoubliables passés ensemble.*

*Merci d'avoir toujours été là pour moi.*

*Je vous dédie cette thèse, et je vous souhaite un avenir  
plein de prospérité et de joie.*

*À tous mes amis de la Faculté de Médecine  
et de Pharmacie de Rabat*

*À tous ceux qui ont participé de loin ou de près  
à l'élaboration de ce travail...*

*À tous ceux qui ont choisi ce noble métier afin  
de diminuer les souffrances de l'humanité...*

# *Remerciements*

*À notre Maître et Président de Jury,  
Monsieur le Professeur Youssef SEKKACH  
Professeur d'enseignement supérieur et chef de service de Médecine Interne -A-  
à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat*

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de présider  
le jury de ma thèse.*

*Je vous suis très reconnaissant pour votre confiance et votre  
disponibilité au cours de ma préparation pour ce travail.*

*Depuis le début de ma carrière universitaire, je suis impressionné  
par votre compétence, votre humanisme et vos grandes valeurs de professeur.*

*Je vous prie, cher professeur, d'accepter le témoignage  
de ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.*

*À notre Maître et co-rapporteur de thèse,  
Monsieur le Professeur Ahmed Anas GUERBOUB  
Professeur et chef de service d'Endocrinologie à l'Hôpital Militaire  
d'Instruction Mohamed V de Rabat*

*Aucun remerciement ne pourrait exprimer ma gratitude  
envers vous, cher professeur.*

*Je vous suis tellement reconnaissant pour tout le temps  
et les efforts que vous avez fourni pendant la préparation de ma thèse.  
Sans votre soutien et votre disponibilité, ce travail n'aurait pas vu le jour.  
Veuillez accepter, cher professeur, l'expression de mon grand respect  
et de mes profonds remerciements.*

*À notre Maître et Juge de thèse,  
Monsieur le Professeur Mohamed EL QATNI,  
Professeur en Médecine Interne  
à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat*

*Je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements  
pour avoir accepté de faire partie de ce prestigieux jury.*

*Votre compétence et votre rigueur de travail étaient  
toujours pour moi un exemple à suivre.*

*Veillez accepter, cher professeur, l'expression  
de ma profonde admiration.*

*À notre Maître et Juge de thèse,  
Madame le Professeur Wafae AMMOURI,  
Professeur en Médecine Interne  
à l'Hôpital Ibn Sina de Rabat*

*Je suis tellement sensible à l'honneur que vous m'avez procuré  
en acceptant de siéger auprès de ce noble jury.*

*Puisse ce travail être une occasion pour exprimer ma gratitude  
et mon grand respect envers vous.*

*Je vous prie d'accepter, chère Professeur,  
mes plus sincères remerciements.*

*À notre Maître et Juge de thèse,  
Monsieur le Professeur Adil RKIOUAK  
Professeur en Médecine Interne  
à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat*

*Je suis infiniment touché par la gentillesse avec laquelle  
vous avez bien voulu accepter d'être parmi les membres  
du jury de ma thèse.*

*Votre professionnalisme, votre sérieux  
et votre disponibilité méritent toute admiration.  
Veuillez trouver ici, l'expression de mon profond respect.*

## *Liste des abréviations*

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS :**

**ACE2** : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

**ACS** : Aponévrose cervicale superficielle

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

**AIT** : Apical Iodide Transporter

**Anti-Tg** : Anticorps anti-thyroglobuline

**Anti-TPO** : Anticorps anti-thyroperoxydase

**ARN** : Acide ribonucléique

**ATP** : Adénosine Triphosphate

**ATS** : Antithyroïdiens de synthèse

**CIVD** : Coagulation intra-vasculaire disséminée

**COVID-19** : Coronavirus Disease 2019

**CPA** : Cellule présentatrice d'antigène

**CRP** : Protéine C-Réactive

**CUB** : Corps ultimo-branchiaux

**DIT** : Diodotyrosine

**GH** : Hormone de croissance

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène

**HE** : Hémagglutination

**HPV** : Papillomavirus humain

**HT** : Hormones thyroïdiennes

**HTA** : Hypertension artérielle

**IFN** : Interféron

**Ig** : Immunoglobulines

**IL** : Interleukines

**IMC** : Indice de masse corporelle

**LAT** : Transporteurs d'acides aminés de type L

**LDH** : Lactate déshydrogénase

**LTh** : Lymphocytes T helper

**MCT** : Monocarboxylate

**MIT** : Monoiodotyrosine

**NFS** : Numération de la formule sanguine

**OMS** : Organisation Mondiale de Santé

**PAI1** : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1

**PAMP** : Motifs moléculaires associés aux pathogènes

**PAS** : Periodic Acid Schiff

**PRR** : Récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires

**REG** : Réticulum endoplasmique rugueux

**RT-PCR** : Reverse Transcription – Polymerase Chain Reaction

**SA** : Semaines d'aménorrhée

**SARS-Cov-2** : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

**SAT** : Thyroïdite subaiguë

**SDRA** : Syndrome de détresse respiratoire aigu

**SpO2** : Saturation pulsée en oxygène

**SRAA** : Système rénine-angiotensine-aldostérone

**T3L** : Triiodothyronine libre

**T4L** : Tétraiodothyronine libre

**TBG** : Thyroxine binding globulin

**TH** : Thyroïdite d'Hashimoto

**TMPRSS2** : Protéase transmembranaire à sérine 2

**TNF** : Facteur de nécrose tumorale

**TP** : Taux de prothrombine

**TPO** : Thyroperoxydase

**TR** : Récepteurs thyroïdiens

**TRAK** : Anticorps anti-récepteurs de TSH

**TRH** : Hormone thyroïdienne

**TSHus** : Thyroïdostimuline ultrasensible

**USI** : Unité de soins intensifs

**VHB** : Virus de l'Hépatite B

**X** : Nerf vague

## *Liste des figures*

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Formation du tubercule thyroïdien .....	5
<b>Figure 2:</b> Formation du pédicule thyro-glosse .....	6
<b>Figure 3:</b> Formation du tractus thyro-glosse .....	6
<b>Figure 4:</b> Fragmentation du tractus thyro-glosse .....	7
<b>Figure 5:</b> Formation de l'ébauche thyroïdienne principale .....	7
<b>Figure 6:</b> Repérage de la thyroïde à l'échographie anténatale .....	9
<b>Figure 7:</b> Aspects échographiques possibles à l'échographie anténatale .....	9
<b>Figure 8:</b> Courbe de suivi de l'évolution du goitre en fonction du terme de grossesse .....	10
<b>Figure 9:</b> Aspects de la thyroïde fœtale en cas de dysthyroïdie à l'écho-doppler .....	10
<b>Figure 10:</b> Stade pré-vésiculaire de l'histogenèse de la thyroïde .....	12
<b>Figure 11:</b> Stade vésiculaire de l'histogenèse de la thyroïde .....	13
<b>Figure 12:</b> Début de l'activité sécrétoire et apparition de la colloïde .....	13
<b>Figure 13:</b> Configuration externe de la glande thyroïde .....	16
<b>Figure 14:</b> Vascularisation artérielle et innervation de la glande thyroïde .....	19
<b>Figure 15:</b> Drainage veineux et lymphatique de la glande thyroïde .....	20
<b>Figure 16:</b> Vascularisation artérielle et veineuse de la thyroïde .....	22
<b>Figure 17:</b> Coupe transversale passant par C6 montrant les rapports et les moyens de fixité de la thyroïde .....	25
<b>Figure 18:</b> Les rapports ventraux de la glande thyroïde .....	26
<b>Figure 19:</b> Rôle du symport sodium/iodure .....	28
<b>Figure 20:</b> Les étapes de libération des hormones thyroïdiennes .....	29
<b>Figure 21:</b> Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes .....	40
<b>Figure 22:</b> Aspect de la cellule folliculaire de la thyroïde .....	42
<b>Figure 23:</b> Aspect des thyrocytes en fonction de leur activité .....	43

<b>Figure 24:</b> Le follicule thyroïdien au microscope optique .....	44
<b>Figure 25:</b> Constitution du follicule thyroïdien .....	46
<b>Figure 26:</b> Structure schématisée du SARS-Cov-2 .....	49
<b>Figure 27:</b> Structure et réplication du SARS-Cov-2 .....	52
<b>Figure 28:</b> Mécanismes de la coagulopathie du SARS-Cov-2 .....	54
<b>Figure 29:</b> Mécanismes de la réponse immunitaire à SARS-Cov-2 .....	56
<b>Figure 30:</b> RT-PCR pour le diagnostic de COVID-19 [14].....	64
<b>Figure 31:</b> Test rapide antigénique pour le diagnostic de COVID-19 .....	66
<b>Figure 32:</b> Anomalies scanographiques possibles en cas de COVID-19 .....	68
<b>Figure 33:</b> Dernière version du protocole national thérapeutique COVID-19 (Version Janvier 2022) .....	70
<b>Figure 34:</b> Sécrétion des cytokines suite à la pénétration du SARS-Cov-2 aux cellules .....	73
<b>Figure 35:</b> Mécanismes immunopathologiques du SARS-Cov-2 .....	75
<b>Figure 36:</b> Rôles de l'ACE2, TMPRSS2 et de l'intégrine $\alpha\beta3$ .....	76
<b>Figure 37:</b> Rôle de la réponse immunitaire .....	78
<b>Figure 38:</b> Répartition des patients selon la tranche d'âge .....	122
<b>Figure 39:</b> Répartition des patients selon le sexe .....	123
<b>Figure 40:</b> Répartition des patients selon l'IMC .....	124
<b>Figure 41:</b> Répartition des antécédents de notre échantillon .....	126
<b>Figure 42:</b> Répartition de la vaccination chez les patients de notre échantillon.....	127
<b>Figure 43:</b> Répartition des différentes formes cliniques de la COVID-19 chez nos patients.....	128
<b>Figure 44:</b> Répartition des signes cliniques chez les patients de notre échantillon .....	131
<b>Figure 45:</b> Répartition des aspects radiologiques retrouvés à l'échodoppler cervical chez nos patients .....	135

## **LISTES DES TABLEAUX :**

<b>Tableau 1 :</b> Comparaison entre l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie fœtale.....	12
<b>Tableau 2:</b> Nombre de cas des différentes études .....	139
<b>Tableau 3:</b> Moyennes d'âges des différentes études .....	140
<b>Tableau 4:</b> Sex-ratio dans les séries de la littérature .....	140
<b>Tableau 5:</b> Comparaison des signes entre les différentes études .....	142
<b>Tableau 6:</b> Comparaison entre les moyennes de TSH, T3L et T4L dans les différentes études .....	143
<b>Tableau 7:</b> Comparaison du bilan de contrôle entre notre étude et l'étude Anglaise.....	147

# *Sommaire*

# SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	2
<b>II. RAPPELS</b> .....	5
1-Rappel embryologique de la thyroïde : .....	5
1.1-Morphogenèse : .....	5
1.2-Echographie : .....	8
1.3- Histogenèse : .....	12
2-Anatomie de la thyroïde : .....	14
2.1-Configuration : .....	14
2.2-Moyens de fixité : .....	16
2.3-Vaisseaux et nerfs : .....	17
a) Les artères thyroïdiennes : de chaque côté .....	17
b) Les veines thyroïdiennes : .....	19
c) Les lymphatiques de la glande thyroïde : .....	21
d) L'innervation thyroïdienne : .....	21
2.4-Rapports : .....	22
a. Rapports profonds de la thyroïde : .....	22
b. Rapports superficiels de la thyroïde : .....	25
3-Physiologie de la thyroïde : .....	26
3.1-Métabolisme : .....	26
a. Les pools d'iodure : .....	29
b. Captation, concentration et oxydation des iodures : .....	31
c. La synthèse de la thyroglobuline : .....	31
d. Iodation de la thyroglobuline : .....	32
e. Couplage : .....	33
f. Excrétion de T3 et T4 : .....	33
g. Désiodation des MIT et DIT : .....	34
h. Les hormones thyroïdiennes circulantes : .....	34

3.2-Actions physiologiques des hormones thyroïdiennes :.....	35
3.3-Régulation de sécrétion des hormones thyroïdiennes :.....	39
4-Histologie de la thyroïde : .....	41
4.1-Le follicule thyroïdien : .....	41
4.2-Les cellules interstitielles :.....	47
5-La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) :.....	47
5.1-Agent pathogène : .....	48
a. Réservoir du virus :.....	49
b. Mode de transmission :.....	49
c. Durée d'incubation : .....	51
5.2-Physiopathologie :.....	51
a. Toxicité virale directe :.....	53
b. Dommages aux cellules endothéliales et thrombo-inflammation : .....	53
c. La réponse immunitaire à SARS-CoV-2 : .....	55
d. Dysrégulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :.....	56
5.3-Manifestations cliniques de la COVID-19 :.....	57
5.4-Paraclinique : .....	62
a. Diagnostic biologique :.....	62
b. Diagnostic radiologique :.....	67
5.5-Traitement : .....	69
<b>III. PHYSIOPATHOLOGIE .....</b>	<b>72</b>
1-L'orage cytokinique :.....	72
2-Mécanismes moléculaires :.....	74
3-Rôle de l'intégrine $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ :.....	75
4-Rôle de la réponse immunitaire : .....	77
<b>IV. QUELLES SONT LES PREUVES QUI SUGGERENT QUE LA COVID-19 PEUT INDUIRE DES CONSEQUENCES NEFASTES SUR LA FONCTION THYROÏDIENNE ? .....</b>	<b>80</b>
1-Sur le plan clinique :.....	80
2-Sur le plan biologique :.....	81

V. THYROTOXICOSE ET COVID-19 .....	85
1-Preuves sur le rapport entre la COVID-19 et la thyrotoxicose :.....	85
2-Causes de la thyrotoxicose : .....	87
2.1-La maladie de Basedow :.....	87
2.2-Une thyroïdite subaiguë inflammatoire ou destructrice :.....	88
3-Caractéristiques de la thyroïdite post-Covid19 : .....	89
VI. HYPOTHYROÏDIE ET COVID-19 .....	92
1-Études sur le rapport entre l'hypothyroïdie et la COVID-19 : .....	92
2-Sur le plan clinique :.....	94
3-Sur le plan thérapeutique : .....	95
4-Sur le plan évolutif : .....	96
5-Altérations de la fonction thyroïdienne au cours de la COVID-19 :.....	97
VII. THYROÏDITES POST-VACCINATION CONTRE LA COVID19 .....	100
1-Mécanismes physiopathologiques : .....	100
2-Sur le plan clinique et biologique :.....	102
3-Études prouvant la relation entre les thyroïdites et la vaccination contre la COVID-19 :.....	103
4-Évolution et pronostic des thyroïdites post-vaccination :.....	104
VIII. L'EFFET DU TRAITEMENT MEDICAL DE COVID-19 SUR LA FONCTION THYROÏDIENNE .....	108
1-Les traitements immunologiques :.....	108
2-Les traitements antiviraux : .....	109
3-La corticothérapie :.....	109
4-L'anticoagulation :.....	111
IX. LE TRAITEMENT DES THYROÏDITES ENGENDREES PAR LA COVID-19 .....	113
X. LE DEVENIR DES THYROÏDITES LIEES A LA COVID-19.....	116
XI. MATERIELS ET METHODES .....	119
1-Type d'étude :.....	119
2-Population cible : .....	119
2.1-Critères d'inclusion :.....	119

2.2-Critères d'exclusion :	119
3-Méthode utilisée :	120
4-Considération éthique :	120
5-Analyse statistique :	120
<b>XII. RESULTATS</b>	<b>122</b>
1-Caractères généraux épidémiologiques :	122
1.1-Âge :	122
1.2-Sexe :	123
2-Caractères anthropométriques :	124
2.1-Poids :	124
2.2-Taille :	124
2.3-Indice de masse corporelle (IMC) :	124
3-Antécédents :	125
3.1-Antécédents personnels médicaux :	125
a) Antécédents de thyroïdite :	125
b) Hypertension artérielle (HTA) :	125
c) Diabète :	125
d) Dyslipidémie :	125
3.2-Antécédents personnels toxiques :	126
4-COVID-19 :	126
4.1-Vaccination contre la COVID-19 :	126
4.2-Forme clinique de la COVID-19 :	128
4.3-Délai entre la COVID-19 et la dysthyroïdie :	129
5-Présentation clinique :	129
5.1-Tuméfaction cervicale :	129
5.2-Douleur cervicale :	129
5.3-Amaigrissement :	129
5.4-Tremblement des extrémités :	130
5.5-Palpitations :	130
5.6-Thermophobie :	130

5.7-Troubles du transit :	130
5.8-Orbitopathie :	130
5.9-Odynophagie :	131
6-Exploration biologique :	132
6.1-Bilan thyroïdien :	132
6.2-Bilan auto-immun:	133
a) Anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) :	133
b) Anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) :	133
c) Anticorps anti-récepteur de la TSH (TRAK) :	133
6.3-Reste du bilan :	134
a) Protéine C-réactive (CRP) :	134
b) Vitamine D :	134
c) Vitamine B12 :	134
7-Bilan radiologique :	135
7.1-Echo-doppler cervicale :	135
7.2-Scintigraphie cervicale :	136
8-Prise en charge thérapeutique :	136
8.1-Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :	136
8.2-La corticothérapie :	136
8.3-Les antithyroïdiens de synthèse :	136
8.4-Les $\beta$ -bloquants :	136
9-Evolution :	137
9.1-TSHus :	137
9.2-T4L :	137
9.3-T3L :	137

XIII. DISCUSSION.....	139
1-Intérêt de l'étude :.....	139
2-Caractéristiques sociodémographiques : .....	139
2.1-Âge :.....	140
2.2-Sexe :.....	140
3-Antécédents : .....	141
4-Caractéristiques de la thyroïdite : .....	142
5-Exploration biologique : .....	143
5.1-Bilan thyroïdien : .....	143
5.2-Bilan auto-immun: .....	144
5.3-Reste du bilan :.....	144
6-Exploration radiologique : .....	144
7-Prise en charge thérapeutique :.....	145
8-Evolution : .....	146
XIV. CONCLUSION : .....	149
<b>RESUMES.....</b>	<b>151</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>155</b>

# *Introduction*

## I. INTRODUCTION

La COVID-19 est une maladie infectieuse hautement transmissible causée par le SARS-CoV-2 ; virus à ARN simple brin, enveloppé, appartenant à la famille des bêta-coronavirus.

La maladie s'est rapidement propagée, conduisant le directeur général de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), Tedros Adhanom Ghebreyesus, à déclarer que la COVID-19 est devenue une pandémie le 11 mars 2020, lorsque 118 000 cas confirmés à l'échelle mondiale ont été détectés dans 114 pays différents au cours de l'année 2020. [1]

Dans la plupart des cas, l'infection par le SARS-CoV-2 s'accompagne de symptômes légers à modérés, mais une mauvaise évolution clinique a été décrite chez les hommes plus âgés et chez les patients présentant des comorbidités sous-jacentes. [60]

Plusieurs études montrent que la COVID-19 atteint plusieurs organes et systèmes, y compris le système endocrinien, avec un retentissement possible à court et à long terme. [1]

En effet, l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien doit être considéré comme une cible possible du SARS-CoV-2. Ainsi, une lésion directe ou indirecte de l'hypophyse a été décrite comme un facteur déterminant d'une éventuelle hypothyroïdie secondaire (fonctionnelle ou organique). [63]

Par conséquent, on s'attend à ce que certaines dysthyroïdies nouvelles ou récurrentes puissent être attribuées à une infection récente par le SARS-CoV-2, notamment pendant ou après cette infection. De plus, un déséquilibre des hormones thyroïdiennes préexistant ou d'apparition récente, tel que le syndrome de la T3 basse, pourrait être associé à la gravité de l'infection par le SARS-CoV-2. [1]

Actuellement, il existe des preuves contradictoires concernant l'effet de la COVID-19 sur la fonction thyroïdienne. [2]

Plusieurs études ont été menées ayant rapporté des informations utiles, mais malheureusement elles ont des limites. Elles ont inclus des données incomplètes, par exemple en ne mesurant les hormones thyroïdiennes que lorsque la TSH est hors norme, ou bien n'ont pas réussi à exclure des facteurs de confusion tels qu'une corticothérapie intercurrente. Il existe également des connaissances limitées sur la fonction thyroïdienne chez les patients qui se sont rétablis de la COVID-19. Compte tenu de ces résultats contradictoires, d'autres études plus vastes ont été lancées pour comprendre si le dysfonctionnement de la glande thyroïde est une caractéristique fréquente des patients atteints de COVID-19. [2]

L'objectif de notre travail est de mettre la lumière sur la conduite à tenir devant cette pathologie au sein de l'Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, et ce en précisant les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques, évolutifs et pronostiques de la thyroïdite post-COVID19.

# *Rappels*

## II. RAPPELS

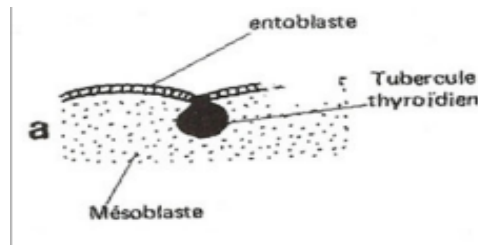
### 1-Rappel embryologique de la thyroïde :

#### 1.1-Morphogenèse :

La première glande endocrine à apparaître chez les mammifères est la glande thyroïde [3]. Elle est d'origine endoblastique et neurentoblastique, et provient de deux ébauches embryonnaires différentes [4] :

→ **Une ébauche médiane** = **L'ébauche thyroïdienne principale** : qui se forme, dès le 17<sup>ème</sup> jour de gestation, à partir de l'intestin pharyngien sur la ligne médiane, et qui est une dérivée endoblastique. [4]

Cette ébauche se forme par une prolifération de cellules endoblastiques au niveau de base de la langue, s'enfonce dans le mésenchyme et formera **le tubercule thyroïdien**. [5]



**Figure 1:** Formation du tubercule thyroïdien [5]

Vers le 19<sup>ème</sup> jour de gestation, **le tubercule thyroïdien** descend en avant de l'intestin pharyngien, et par la suite, se creuse en son centre réalisant, **la poche de Bochdalek**. [4,5]

Chez l'embryon de 21 jours, l'ébauche thyroïdienne migre dans le mésoblaste et reste reliée à l'épithélium pharyngien par un pédicule creux : **le canal thyro-glosse**. [4,5]

L'ébauche thyroïdienne apparaît progressivement bilobée du fait de la prolifération des cellules. [5] La thyroïde, après avoir acquis son aspect bilobé, migre vers sa position définitive, avec allongement du canal thyro-glosse. [4]

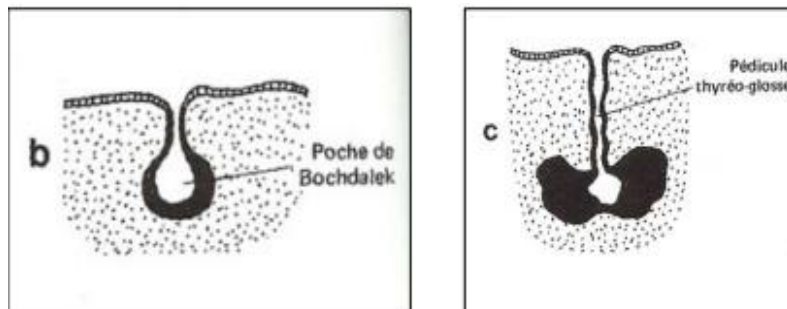


Figure 2: Formation du pédicule thyro-glosse [5]

A la fin de la 4ème semaine, le canal thyro-glosse s'efface et se transforme en cordon fibreux, **le tractus thyro-glosse**. [5]

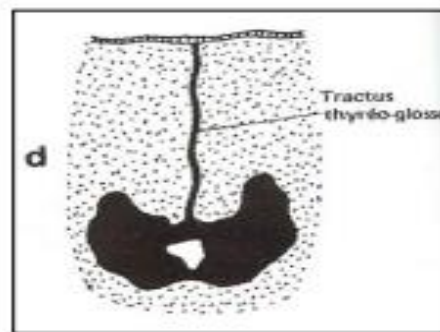
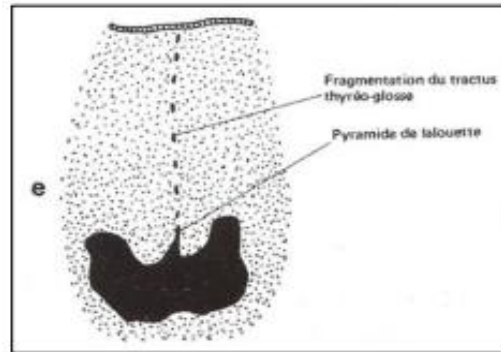


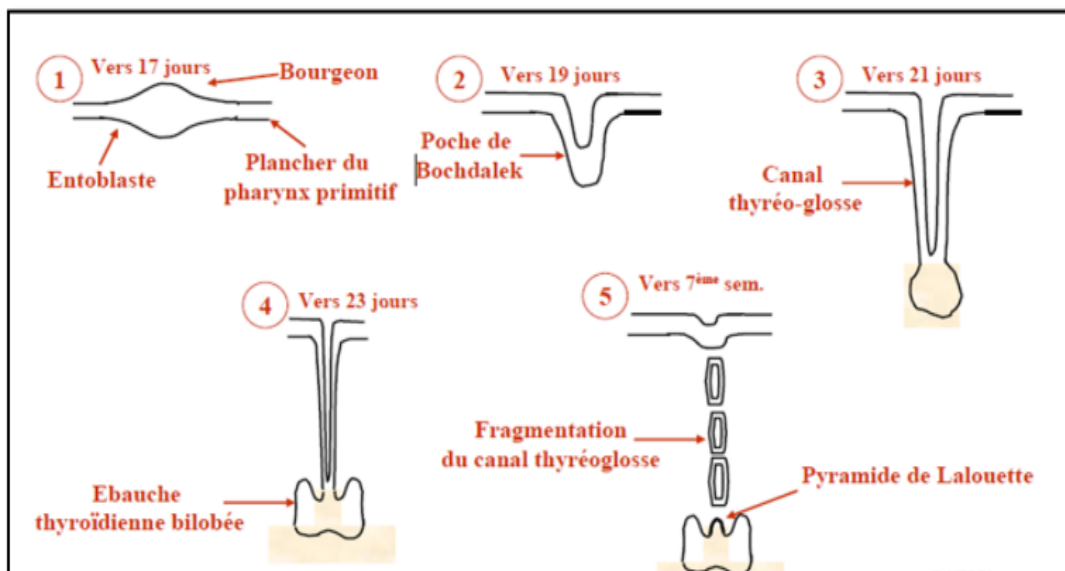
Figure 3: Formation du tractus thyro-glosse [5]

Lors de la 5<sup>ème</sup> semaine de gestation, le tractus thyro-glosse se fragmente puis disparaît, sauf dans sa partie inférieure où il donnera **la pyramide de Lalouette**. [5]



**Figure 4: Fragmentation du tractus thyro-glosse [5]**

La thyroïde atteint sa position anatomique définitive au cours de la 7<sup>ème</sup> semaine de vie intra-utérine, et ce n'est qu'au bout de la 8<sup>ème</sup> semaine, que les premiers vaisseaux apparaissent et assurent la mise en place du réseau capillaire. [3,5]



**Figure 5: Formation de l'ébauche thyroïdienne principale [4]**

→ **Deux ébauches latérales = Les ébauches thyroïdiennes accessoires** : sont représentées par les corps ultimo-branchiaux (CUB) [4], qui se sont développés à partir des quatrième et cinquième poches pharyngiennes. [3]

De chaque côté, le CUB sera colonisé ultérieurement par les cellules de la crête neurale [4], et contribuent à la formation des cellules C de la thyroïde. [3]

Ces ébauches fusionnent avec l'ébauche médiane vers la 8<sup>ème</sup> – 9<sup>ème</sup> semaine de gestation. [3,4]

## 1.2-Echographie :

L'évaluation in-utero du développement morphologique de la thyroïde fœtale repose sur l'échographie thyroïdienne, qui se pratique dès la 20-22<sup>ème</sup> SA. [6]

L'apparition d'un goitre traduit une dysthyroïdie fœtale. [6]

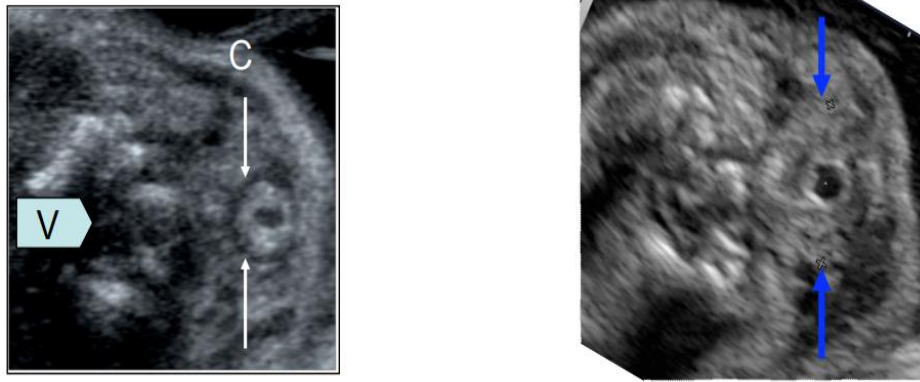
Lors de l'échographie intra-utérine réalisée pour découvrir et mesurer la thyroïde fœtale, il faut que le fœtus soit dans une bonne position et que la thyroïde soit suffisamment volumineuse. [3]

Pour être sûr qu'on est sur la thyroïde à l'échographie, il faut suivre les étapes suivantes : [7]

→ Il faut d'abord se positionner au niveau du cou, en étant perpendiculaire au rachis, tout en visualisant une vertèbre symétrique (V), et la trachée en avant, qui est facile à repérer.

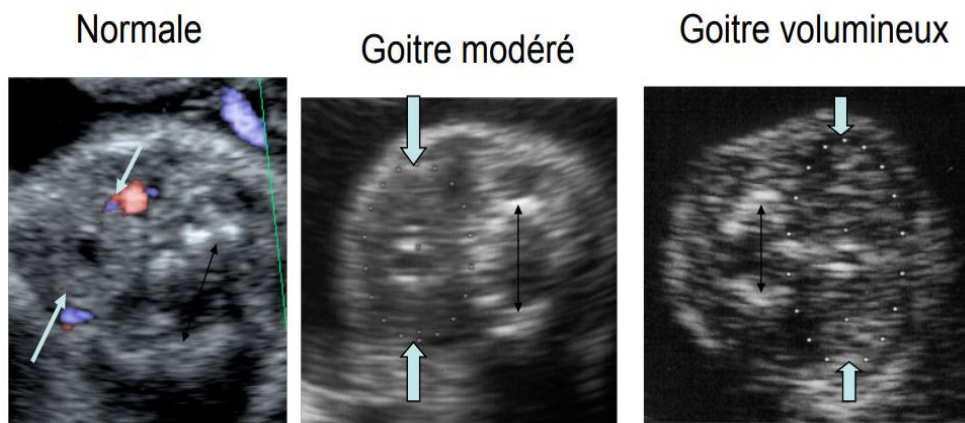
→ Ensuite, on recherche le cricoïde qui est visualisé sous forme de C typique (ligne anéchogène en ellipse en arrière de la trachée)

→ Enfin, on ajuste le plan de coupe en hauteur en descendant: dès que le cricoïde disparaît, et que la trachée devient « ronde », on est sur la thyroïde.



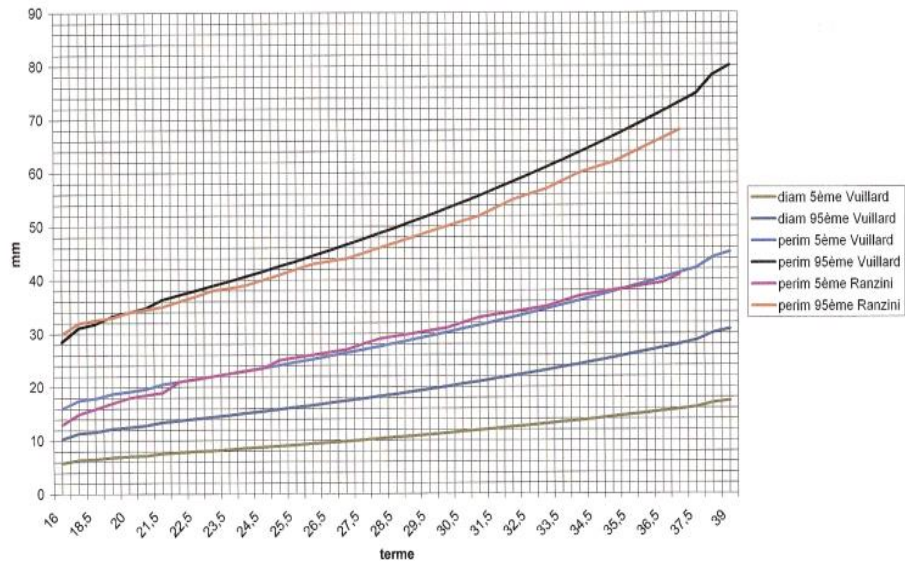
**Figure 6: Repérage de la thyroïde à l'échographie anténatale [7]**

La thyroïde normale ne doit pas dépasser le diamètre vertébral. [7]



**Figure 7: Aspects échographiques possibles à l'échographie anténatale [7]**

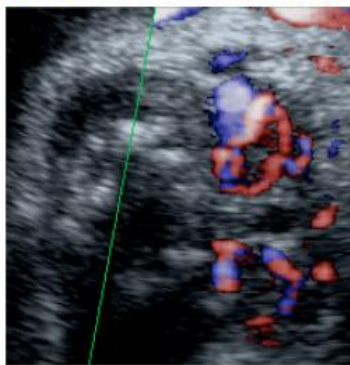
En cas de découverte d'un goitre sur l'échographie, on fait un suivi sur une courbe, tous les 15 jours. [7]



**Figure 8: Courbe de suivi de l'évolution du goitre en fonction du terme de grossesse [7]**

L'étude doppler de la thyroïde se fait uniquement en cas de goitre, en tenant compte du contexte général materno-fœtal, et ne peut être interprétée qu'en l'absence totale du moindre mouvement fœtal, car on peut avoir des faux positifs, en montrant une hypervascularisation globale due aux mouvements incessants de la gorge de l'hypothyroïdien. [7]

**Hypothyroïdie**= flash périphérique seul



**Hyperthyroïdie**= flash total



**Figure 9: Aspects de la thyroïde fœtale en cas de dysthyroïdie à l'écho-doppler [7]**

La surveillance échographique de la thyroïde fœtale n'est pas indiquée lors de toutes les grossesses ; elle se fait uniquement dans l'une des situations suivantes : [7]

- Patientes ayant une maladie de Basedow traitée par les anti-thyroïdiens de synthèse (ATS).
- Patientes ayant une maladie de Basedow avec des anticorps anti-récepteurs à la TSH positifs (TRAK+).
- Patientes ayant les deux critères précédents.
- Patientes déjà traitées pour leur maladie de Basedow par irathérapie ou chirurgicalement, mais qui gardent des TRAK positifs.

Lorsque l'indication du suivi thyroïdien fœtal est posée, il faut suivre l'évolution de cinq critères principaux : [7]

- **Le volume thyroïdien fœtal** : qui doit être mesuré mensuellement en cas de TRAK positifs et/ou de traitement par le propylthiouracile.
- **Etude de la maturation osseuse par la recherche des points de Béclard, Todt et huméral supérieur** :
  - à partir de 25 SA si TRAK positifs (risque d'hyperthyroïdie avec avance de maturation osseuse)
  - dès 32 SA si traitement par les anti-thyroïdiens de synthèse seuls (risque d'hypothyroïdie fœtale)
  - Normalement, le point de Béclard est visible dès 31-32 SA, alors que le point de Todt n'est visible qu'à partir de 35-36 SA.

➤ **Mesure de la fréquence cardiaque fœtale** : sa prise est systématique, par contre, elle n'est modifiée que rarement.

→ **La mobilité fœtale** : On trouve souvent une hyperactivité chez l'hypothyroïdien.

→ **L'étude doppler de la fonction thyroïdienne fœtale.**

	<b>Hyperthyroïdie</b>	<b>Hypothyroïdie</b>
<b>Maturation osseuse</b>	Avancée > 2 semaines	Retard de maturation
<b>Fréquence cardiaque fœtale</b>	Tachycardie	Rythme cardiaque normal
<b>Mobilité fœtale</b>	Normale	Hyperagitation+++
<b>Etude doppler</b>	Vascularisation globale	Vascularisation périphérique

Tableau 1 : Comparaison entre l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie fœtale [7]

### 1.3- Histogenèse :

L'ébauche thyroïdienne se fragmente, dans un premier temps, en cordons cellulaires plus ou moins réguliers séparés par un tissu mésoblastique vascularisé. [5]

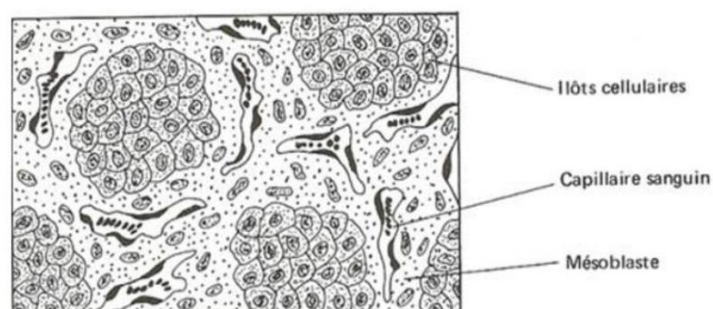
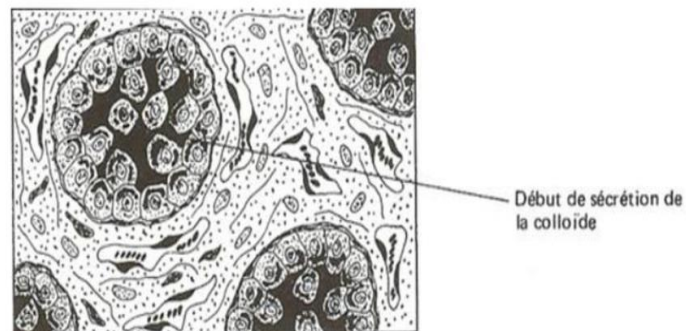


Figure 10: Stade pré-vésiculaire de l'histogenèse de la thyroïde [5]

Ces cordons se divisent, à leur tour, en nodules pleins. [4]

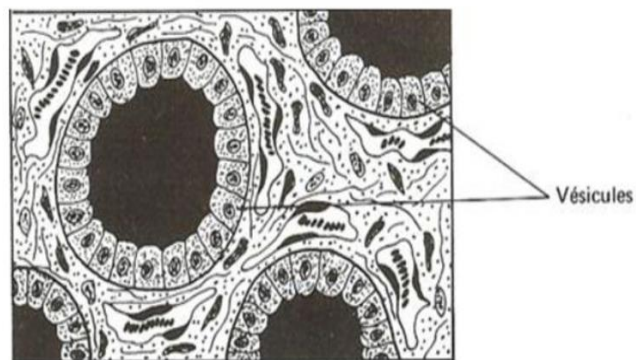
Enfin, des follicules plus ou moins matures se mettent en place, et remplacent les nodules. [3]

Des vésicules sans colloïde apparaissent entre 7 et 11 semaines de gestation (stade précolloïde). [3]



**Figure 11: Stade vésiculaire de l'histogenèse de la thyroïde [3]**

La colloïde apparaît vers la 13<sup>ème</sup> semaine de gestation, et le tissu peut donc concentrer de l'iode, et l'activité sécrétoire de la glande thyroïde commence. [4]



**Figure 12: Début de l'activité sécrétoire et apparition de la colloïde [4]**

Les différents stades peuvent être observés, en même temps, dans une glande thyroïde au cours de son développement (asynchronisme de la folliculogénèse). En effet, la croissance folliculaire se fait simultanément que l'augmentation de la réserve colloïde, et ceci en fonction de la durée de la grossesse. [3]

En microscopie électronique réalisée à l'apparition de la colloïde, on note une dilatation des canalicules provenant du réticulum endoplasmique lisse, ainsi qu'une accumulation d'une substance dense aux électrons dans ces canalicules, qui se déverse ensuite dans la lumière folliculaire. Cette substance reste à l'intérieur du follicule, car les cellules folliculaires empêchent toute diffusion hors du follicule, du fait de leur liaison entre elles par des complexes de jonction. [3]

Le nombre de lysosomes des cellules folliculaires augmente progressivement lors de l'évolution de la thyroïde fœtale. Leur fonction principale est d'assurer la libération des hormones thyroïdiennes à partir de la thyroglobuline internalisée par les phénomènes d'endocytose. [3]

## **2-Anatomie de la thyroïde :**

### **2.1-Configuration :**

La glande thyroïde est située dans la partie antéro-latérale de la loge viscérale du cou, en avant de l'axe laryngo-trachéal et en arrière du plan musculo-aponévrotique de la région sous-hyoïdienne.

Elle revêt grossièrement la forme d'un H ou d'un papillon sur une vue de face. [8]

Elle comprend trois régions distinctes: [9]

→ **L'isthme** : qui recouvre les deuxième et troisième anneaux trachéaux, tout en croisant la face antérieure de la trachée. [9]

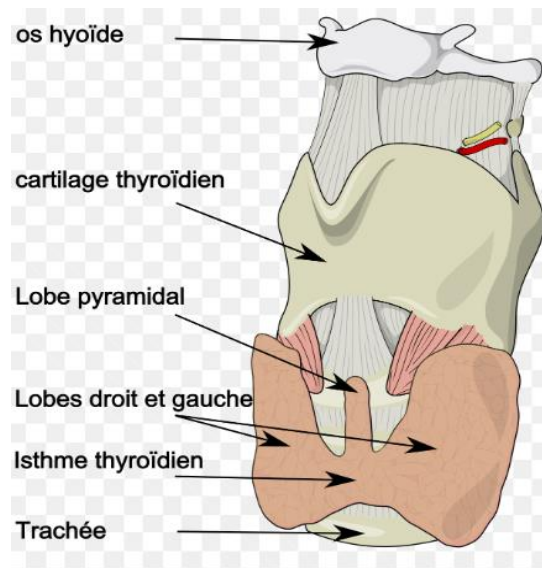
→ **Deux lobes latéraux** : dont chacun s'étend du côté correspondant du cartilage thyroïdien vers le bas, jusqu'au sixième anneau trachéal. Ces lobes sont situés plus en arrière de l'isthme, et sont réunis sur la ligne médiane par ce dernier. [9]

Chaque lobe mesure environ 3 à 4 cm de longueur, 2 cm de largeur et, dans la plupart des cas, quelques millimètres d'épaisseur. L'isthme n'est généralement que de quelques millimètres d'épaisseur et peut atteindre 15 mm de hauteur. [10]

→ **Un lobe pyramidal inconstant** = Pyramide de Lalouette : qui se place sur le bord supérieur de l'isthme, généralement du côté gauche, et qui représente un vestige du canal thyro-glosse, une structure qui se forme au moment de l'embryogenèse de la thyroïde. [9,10]

La glande thyroïde est entourée d'une capsule fibreuse adhérente, et distincte de la gaine viscérale, dont elle est séparée par un plan de clivage utilisable chirurgicalement.

Elle pèse environ 30 grammes. Elle est de consistance ferme mais friable, de couleur rose foncé, et de surface légèrement lobulée. [8]



**Figure 13: Configuration externe de la glande thyroïde [10]**

## **2.2-Moyens de fixité :**

On distingue trois moyens : [8] (*voir figure 17*)

→ **La gaine viscérale du cou** : qui solidarise la glande thyroïde aux autres viscères voisins.

→ **Le ligament médian de Grüber** ou ligament thyro-trachéal médian : qui fixe la face postérieure de l'isthme à la face antérieure de la trachée.

→ **Les 2 ligaments latéraux de Grüber** ou ligaments thyro-trachéaux latéraux : qui fixent les lobes latéraux de la glande thyroïde à la trachée.

## 2.3-Vaisseaux et nerfs :

### a) Les artères thyroïdiennes : de chaque côté : [8,9]

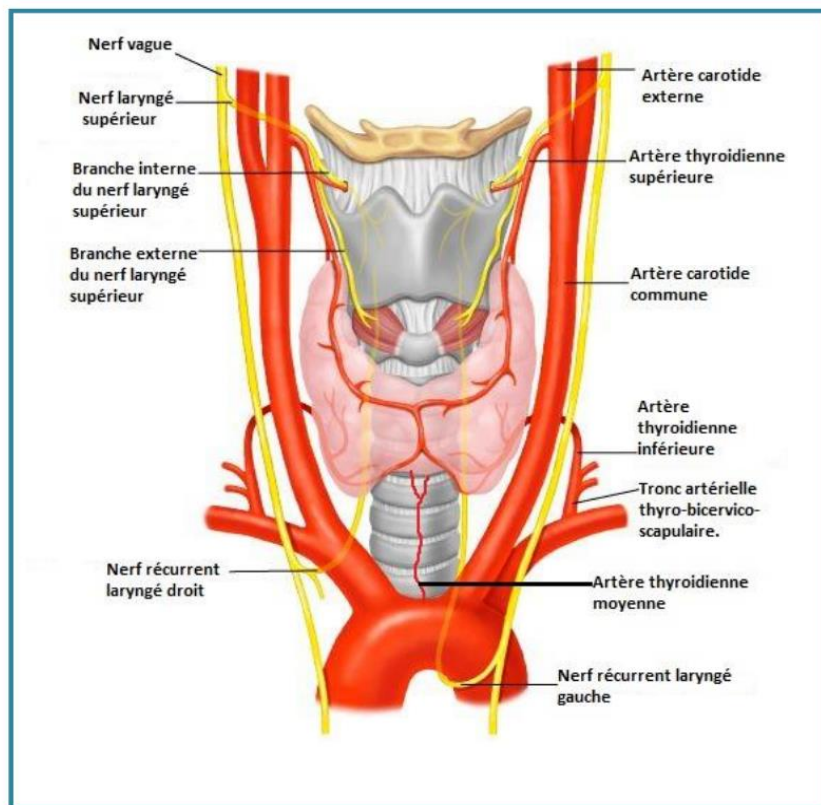
#### ▪-L'artère thyroïdienne supérieure :

- Origine : première branche collatérale de la carotide externe, naît à la hauteur de la grande corne de l'os hyoïde.
- Trajet : descend verticalement le long de l'axe viscéral, donne l'artère laryngée supérieure et inférieure.
- Terminaison : atteint le sommet du lobe thyroïdien où elle se divise en trois branches terminales qui vascularisent les deux tiers supérieurs du lobe thyroïdien :
  - *Une branche médiale* : chemine le long du bord supérieur de l'isthme et forme avec son homologue l'arcade sus-isthmique.
  - *Une branche postérieure*: longe la face postérieure du lobe latéral, puis s'anastomose avec une branche ascendante de l'artère thyroïdienne inférieure.
  - *Une branche latérale* : se divise à la face superficielle du corps thyroïde.

#### ▪-L'artère thyroïdienne inférieure :

- Origine : naît du tronc thyro-cervical ; branche collatérale de l'artère sub-clavière.
- Trajet : monte verticalement dans le creux sus-claviculaire, puis devient transversale en passant en arrière du paquet jugulo-carotidien.

- Terminaison : se termine dans le lobe thyroïdien par 3 branches terminales qui vascularisent son tiers inférieur :
- *Une branche inférieure*: chemine sur le bord inférieur de l'isthme et forme avec son homologue l'arcade sous isthmique.
  - *Une branche médiale*: glisse entre la face médiale du lobe et l'axe trachéo-œsophagien, et s'anastomose avec l'artère laryngée supérieure.
  - *Une branche postérieure*: longe la face dorsale du lobe thyroïdien, puis s'anastomose avec la branche postérieure de l'artère thyroïdienne supérieure.
- **-L'artère thyroïdienne moyenne** : inconstante et impaire
- Origine : provient directement de la crosse aortique ou du tronc artériel brachio-céphalique.
- Trajet et terminaison: monte vers le bord inférieur de l'isthme thyroïdien.



**Figure 14: Vascularisation artérielle et innervation de la glande thyroïde [9]**

### **b) Les veines thyroïdiennes : [8,9]**

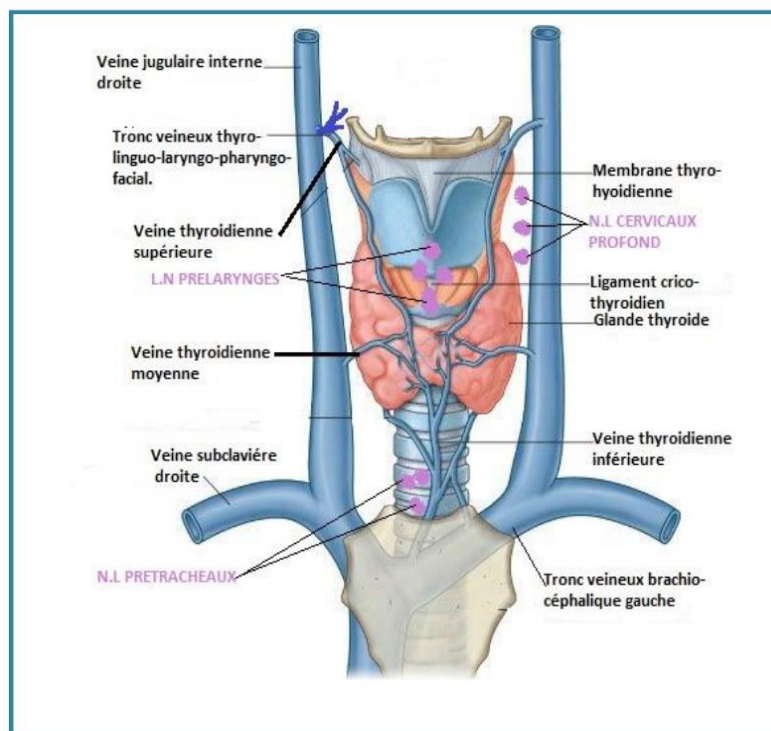
La vascularisation veineuse thyroïdienne n'est pas parfaitement parallèle à la vascularisation artérielle, mises à part les veines thyroïdiennes supérieures.

Elles comprennent :

- **Les veines thyroïdiennes supérieures** : drainent le pôle supérieur de la thyroïde, et se jettent dans la veine jugulaire interne, par l'intermédiaire du tronc veineux thyro-linguo-facial.
- **Les veines thyroïdiennes moyennes** : drainent la face latérale de la thyroïde, et se jettent directement dans la veine jugulaire interne.

- **Les veines thyroïdiennes inférieures** (il y en a souvent plusieurs) : drainent le pôle inférieur de la thyroïde, et se jettent soit dans la veine jugulaire interne, soit dans la veine brachio-céphalique gauche.
- **Les veines thyroïdiennes médianes** : sous-isthmiques, inconstantes, descendent verticalement en avant de la trachée pour se jeter dans la veine brachio-céphalique gauche.

En plus de ces branches nommées, de nombreux petits vaisseaux passent vers la thyroïde à partir du pharynx et de la trachée de sorte que, même lorsque tous les vaisseaux principaux sont ligaturés, la glande continue de saigner lorsqu'elle est coupée au cours d'une thyroïdectomie partielle. [9]



**Figure 15: Drainage veineux et lymphatique de la glande thyroïde [9]**

### c) Les lymphatiques de la glande thyroïde : [8]

Les collecteurs lymphatiques thyroïdiens sont satellites des veines thyroïdiennes, et se divisent en deux groupes : (*voir figure 15*)

- **Un groupe médian** : se draine soit dans les ganglions pré-laryngés en haut, ou pré-trachéaux en bas.
- **Un groupe latéral** : se draine dans la chaîne jugulaire interne.

### d) L'innervation thyroïdienne :

L'innervation de la thyroïde est principalement vasomotrice. [5]

Les fibres nerveuses sympathiques et parasympathiques se trouvent au contact des cellules folliculaires. [5]

- **L'innervation sympathique** : assurée par la chaîne sympathique cervicale.
- **L'innervation parasympathique** : assurée à partir du nerf vague (X) par les nerfs laryngés supérieurs, et les nerfs récurrents.

La chaîne sympathique cervicale et le nerf vague forment deux pédicules : [8] (*voir figure 14*)

- **Un pédicule supérieur**: chemine sur le bord supérieur de la thyroïde et provient du:

→Ganglion cervical supérieur

→Nerf laryngé supérieur

→Nerf laryngé externe

- **Un pédicule inférieur**: aborde la glande, en avant de l'artère thyroïdienne inférieure et provient du:

→Ganglion cervical moyen

→Du nerf récurrent

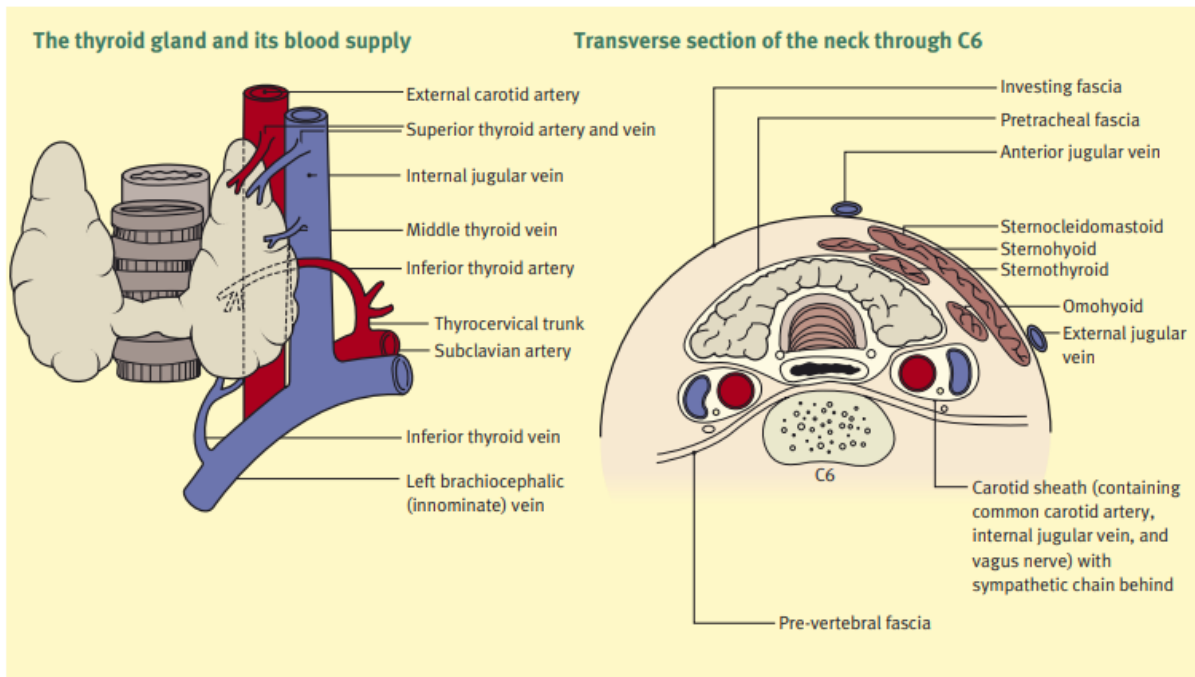


Figure 16: Vascularisation artérielle et veineuse de la thyroïde [9]

## 2.4-Rapports :

### a. Rapports profonds de la thyroïde : [8]

#### **i- L'isthme thyroïdien:**

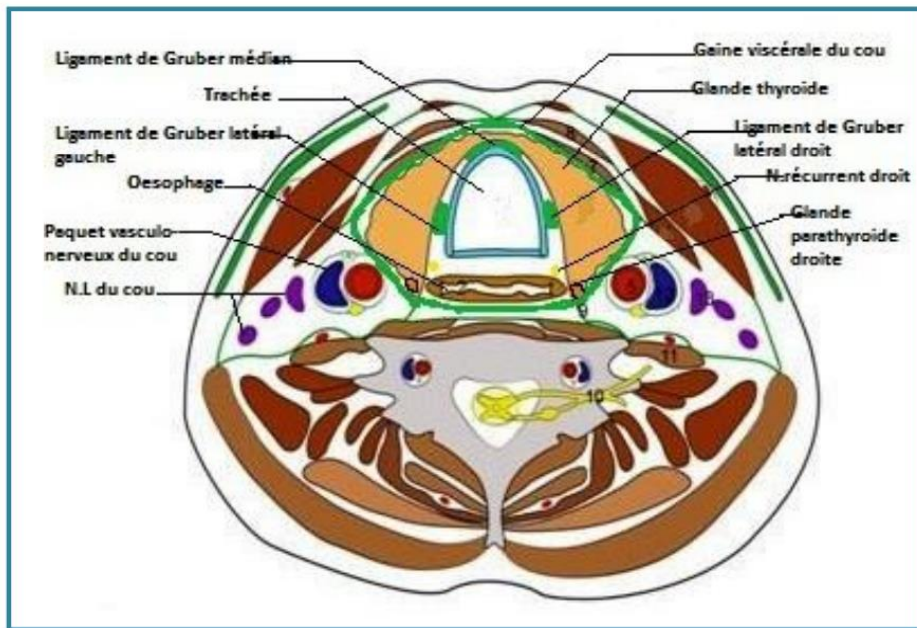
- **La face postérieure** : répond à la face antérieure du 2<sup>ème</sup> anneau trachéal, auquel il est attaché par le ligament médian.

- **La face antérieure** : répond aux muscles sous hyoïdiens engainés par l'aponévrose cervicale moyenne.
- **Le bord supérieur** :
  - En rapport avec la face antérieure du larynx, par l'intermédiaire de la pyramide de Lalouette, qui est située à gauche de la ligne médiane.
  - Il répond également à l'arcade vasculaire, formée par l'anastomose des deux branches des artères thyroïdiennes supérieures.
- **Le bord inférieur** : situé à 2 ou 3 cm de la fourchette sternale.

*ii-Les lobes latéraux*: présentent chacun trois faces, trois bords et deux pôles :

- **La face postérieure** : répond au paquet vasculo-nerveux du cou, constitué par:
  - L'artère carotide commune.
  - La veine jugulaire interne.
  - Le nerf vague (X).
  - Plus en dehors, les ganglions de la chaîne lymphatique jugulo-carotidienne.
- **La face interne** : en rapport avec la face latérale de la trachée (du 1<sup>er</sup> au 5<sup>ème</sup> anneau cartilagineux), ainsi que la face latérale du larynx.
- **La face externe** : répond aux vaisseaux thyroïdiens et aux plans musculo-tégumentaires latéraux.

- **Le bord postéro-interne** : en rapport avec :
  - L'œsophage cervical et la partie inférieure du pharynx.
  - Le nerf récurrent, qui à gauche chemine dans l'angle trachéo-œsophagien.
  - Le bord latéral de l'œsophage, à droite.
  - L'artère thyroïdienne inférieure.
  - Les glandes parathyroïdes.
- **Le bord latéral** : en rapport avec la veine jugulaire interne et la chaîne jugulaire interne.
- **Le bord antérieur** : en rapport avec les faces latérales du cartilage cricoïde et la partie inférieure du cartilage thyroïde.
- **Le pôle supérieur** : mince et effilé, répond aux:
  - Vaisseaux thyroïdiens supérieurs.
  - Le nerf laryngé externe.
  - L'artère laryngée supérieure.
- **Le pôle inférieur** : répond aux vaisseaux thyroïdiens inférieurs et au 6<sup>ème</sup> anneau trachéal.



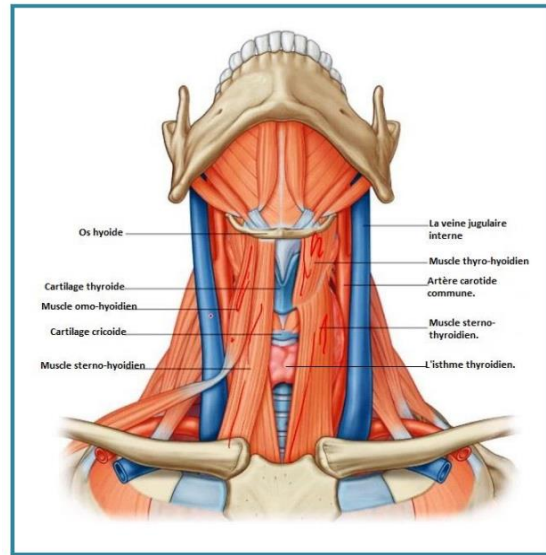
**Figure 17: Coupe transversale passant par C6 montrant les rapports et les moyens de fixité de la thyroïde [8]**

### **b. Rapports superficiels de la thyroïde : [8]**

La paroi antérieure de la glande thyroïde est recouverte par une série de plan celluleux, musculaire et aponévrotique, formée de la profondeur à la superficie par :

- **Le fascia thyroïdien** : mince et transparent, dépendance de la gaine viscérale du cou.
- **L'aponévrose cervicale moyenne** : s'insère en haut sur l'os hyoïde, puis se dédouble en deux feuillets :
  - **Un feuillet profond** : engaine les muscles sterno-thyroïdiens.
  - **Un feuillet superficiel** : engaine les muscles sterno-hyoïdien et omo-hyoïdien.

- **L'aponévrose cervicale superficielle (ACS)** : se dédouble, en avant, pour engainer les muscles sterno-cléido-mastoïdiens (SCM). Entre le bord antérieur des deux muscles SCM, l'ACS contient dans son épaisseur les veines jugulaires antérieures.



**Figure 18: Les rapports ventraux de la glande thyroïde [8]**

### 3-Physiologie de la thyroïde :

#### 3.1-Métabolisme :

La glande thyroïde joue un rôle essentiel dans la régulation de plusieurs fonctions de l'organisme, notamment, le métabolisme du corps humain, la dépense énergétique et le fonctionnement d'organes tels que le cœur et le cerveau. [10]

Elle est responsable de la sécrétion de deux types d'hormones thyroïdiennes, par le biais des cellules folliculaires : [4]

- La tri-iodothyronine (T3).
- La tetra-iodothyronine = thyroxine (T4) = principal produit de la glande thyroïde.

Quant aux cellules parafolliculaires, elles permettent la sécrétion de la calcitonine, hormone hypocalcémisante. [4]

Afin d'être en mesure de synthétiser des quantités adéquates d'hormones thyroïdiennes, les cellules folliculaires thyroïdiennes ont développé des mécanismes pour incorporer, concentrer et stocker l'iode provenant de la circulation, même contre un gradient de concentration. [10]

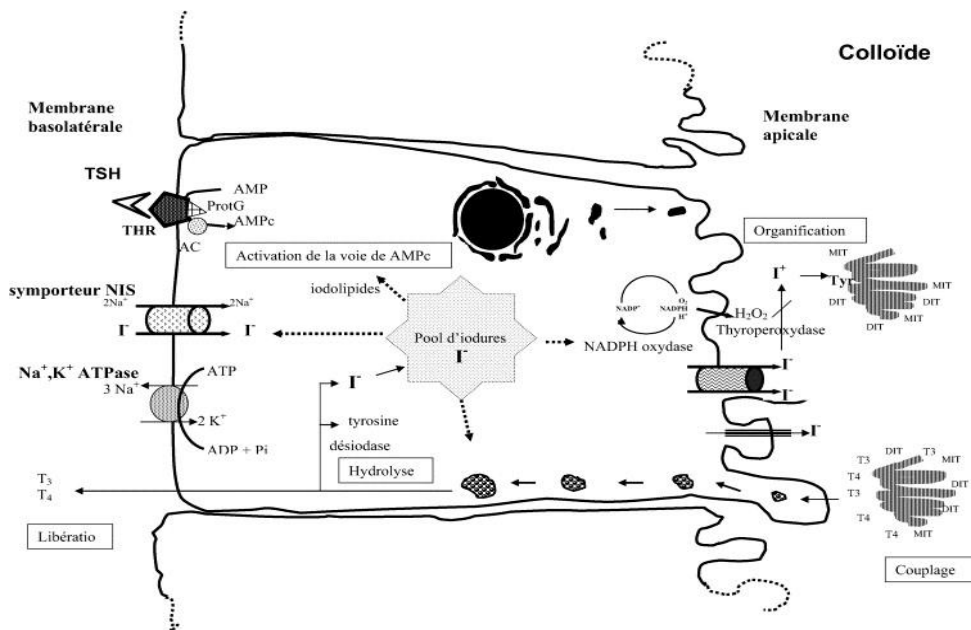
Cela est possible grâce à un transporteur dédié = le symport sodium/iodure, qui est situé sur la membrane basale des cellules folliculaires. Sa fonction est d'assurer le transport actif de l'iodure présent dans la circulation vers l'intérieur des cellules thyroïdiennes, permettant une augmentation de la concentration intracellulaire d'iodure à 20-40 fois plus que celle de l'iodure sérique. [10]

Ce symport peut également être trouvé sur les cellules épithéliales des glandes salivaires. Ceci est important, surtout chez les patients atteints de cancer de la thyroïde et traités par iodothérapie ; cet iode peut se concentrer à l'intérieur de ces glandes, et dans certains cas causer une sialadénite, voire même une xérostomie. [10]

Ce symport a fait l'objet d'une étude récente à propos des cas de cancers thyroïdiens peu différenciés. Ces derniers n'expriment souvent pas le symport sodium-iodure, ou le symport n'est pas présent sur leur membrane basale, donc ne peut pas être fonctionnel.

Pour les traiter, empêchant donc une étape absolument critique pour que l'iode radioactif soit efficace.

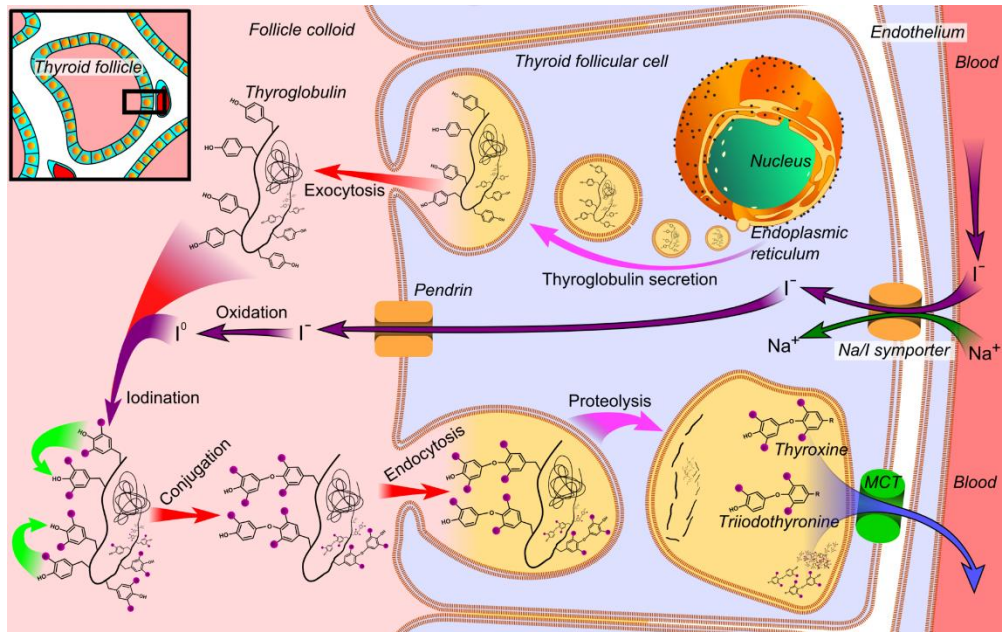
Plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours avec des molécules pharmaceutiques visant des cibles intracellulaires spécifiques (par ex, MEK ou BRAF), dont certains comportent des résultats prometteurs, montrant une augmentation de l'expression ou de la fonctionnalité du symport et une concentration accrue d'iode radioactif dans ces cellules. [10]



**Figure 19: Rôle du symport sodium/iodure [10]**

La synthèse de la tétra-iodothyronine (T4) et de la tri-iodothyronine (T3) nécessite la combinaison de plusieurs facteurs : [4]

- ➔ Formation de la thyroglobuline dans laquelle sont synthétisés les iodotyrosines et les iodothyronines.
- ➔ Captation de l'iode afin de permettre l'iodation de la thyroglobuline.
- ➔ Transport bidirectionnel de la thyroglobuline de la cellule thyroïdienne vers la lumière colloïde et vice versa.



**Figure 20: Les étapes de libération des hormones thyroïdiennes [4]**

### a. Les pools d'iodure :

L'iode joue un rôle central dans le fonctionnement de la glande thyroïde. [10]

Les besoins en iode diffèrent en fonction de l'âge et du contexte (100-150  $\mu\text{g}/\text{j}$  en moyenne, et 300  $\mu\text{g}/\text{j}$  pour la femme enceinte). [4]

Il provient essentiellement de l'alimentation (crustacés, poissons, laitages et sels iodés...), mais également de la désiodation des iodo-tyrosines libérées pendant la dégradation de la thyroglobuline. [4]

La carence en iode est une cause bien connue de goitres et d'hypothyroïdie, ce qui a conduit de nombreux pays à adopter des politiques de supplémentation en iode, comme l'enrichissement du sel. [10]

Cependant, si les patients souffrant de carence en iode reçoivent une grande charge en iode de façon aiguë, leur glande thyroïde peut produire de grandes quantités d'hormones thyroïdiennes, souvent en excès, provoquant une hyperthyroïdie. C'est ce qu'on appelle l'effet « Jod-Basedow ». L'iodation rapide de la thyroglobuline qui contient peu d'iode, le plus souvent dans le cadre d'un nodule "toxique ou chaud" ou d'une maladie de Basedow sous-jacente, en serait la cause potentielle, bien que cela reste à prouver. [10]

D'autre part, la présence de quantités excessives d'iode dans les thyrocytes peut inhiber le processus d'assimilation de l'iode et d'organification (en inhibant le symport sodium/iodure et la thyroperoxydase) et entraîner une hypothyroïdie. C'est ce qu'on appelle le phénomène de "Wolff-Chaikoff". On pense le plus souvent que ce phénomène se produit dans les thyroïdes qui sont suffisantes en iode. [10]

Cependant, cette inhibition est temporaire : le résultat de l'effet Wolff-Chaikoff est l'épuisement de l'iode intracellulaire qui permet la réinitialisation du mécanisme d'organification et la synthèse de nouvelles hormones thyroïdiennes. C'est ce qu'on appelle "l'échappement à l'effet Wolff-Chaikoff". [10]

### **b. Captation, concentration et oxydation des iodures :**

La captation de l'iodure circulant par le thyrocyte se fait selon un mécanisme actif ATP dépendant grâce à trois protéines membranaires, jouant un rôle de transporteur : Le symport sodium/iodure, la pendrine et l'apical iodide transporter « AIT » [4].

L'oxydation de l'iodure (I<sup>-</sup>) signifie son organification en I<sub>2</sub> au niveau de la colloïde, sous l'action de la thyroperoxydase (TPO) qui est une enzyme membranaire, et en présence de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, le tout régulé par la TSH. [4]

Au niveau de la région apicale des thyrocytes, l'I<sub>2</sub> se lie à la thyroglobuline et constitue la thyroglobuline iodée, qui sera, à son tour, stockée dans la colloïde. [4]

### **c. La synthèse de la thyroglobuline :**

La synthèse de la thyroglobuline a été détectée dans la glande thyroïde humaine dès la 5<sup>ème</sup> semaine de gestation. [3]

C'est une glycoprotéine qui est synthétisée par les cellules thyroïdiennes folliculaires. [4]

Sa fraction protéique est formée, à partir des acides aminés (tyrosines) captés activement par les thyrocytes, dans le réticulum endoplasmique rugueux (REG). Ensuite, elle sera transportée et glycosylée dans l'appareil de Golgi. [4]

**N.B :** La thyroglobuline, qui est également présente dans la circulation en temps normal, est souvent la cible du système immunitaire. Jusqu'à 10 % de la population ne présentant aucun signe de dysthyroïdie ont des anticorps anti-thyroglobuline détectables dans leur sang.

Ce phénomène serait lié à la glycosylation importante des résidus de la thyroglobuline. [10]

Cependant, la traduction clinique de ces anticorps reste largement inconnue, bien qu'ils aient été associés à un risque accru d'avortements. [10]

La présence de ces anticorps dans le sérum rend le dosage de la thyroglobuline sérique peu fiable, ce qui est souvent une limitation importante pour certains patients atteints de cancer de la thyroïde. [10]

#### d. Iodation de la thyroglobuline :

Une fois que l'iode pénètre dans les thyrocytes, il est organifié, puis incorporé aux résidus tyrosyl de la thyroglobuline. [10]

Cette opération s'effectue au niveau de la membrane apicale de la cellule thyroïdienne, avec plusieurs enzymes clés jouant un rôle essentiel, comme la thyroperoxydase (TPO) qui nécessite la présence de peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), la pendrine, et peut-être le canal chlorure activé par le calcium, qui a été récemment associé à l'efflux apical d'iode. [10]

La fixation d'un atome d'iode sur la thyroglobuline forme la monoiodotyrosine (MIT), et de deux atomes d'iode forme la diiodotyrosine (DIT). [4]

**N.B :** La thyroperoxydase est la cible du système immunitaire en cas de maladies auto-immunes de la thyroïde, et la détection d'anticorps dirigés contre cette enzyme (anticorps anti-TPO) dans le sérum des patients permet le diagnostic de ces affections. Il est cependant important de noter ici qu'on n'a pas une idée claire si ces anticorps sont la cause ou simplement le résultat de ces affections auto-immunes. [10]

Une mutation de la pendrine, autre enzyme nécessaire à l'organification de l'iode, entraîne une maladie génétique rare appelée maladie de Pendred, qui se manifeste cliniquement par une surdité de perception, un goitre et une hypothyroïdie. [10]

#### **e. Couplage :**

Le couplage des MIT et des DIT se fait sous l'action de la thyroperoxydase, avec éventuellement la formation de triiodothyronine (T3) si couplage de MIT et DIT, et de tetraiodothyronine (T4) si couplage de deux DIT. [4]

Une fois formées, les hormones thyroïdiennes sont stockées au niveau de la colloïde, en tant que partie de la structure de la thyroglobuline. [10]

La thyroïde contient une réserve de 2 à 3 mois en hormones thyroïdiennes, ce qui permet de maintenir un taux constant de ces hormones dans la circulation malgré la variation des apports. [4]

#### **f. Excrétion de T3 et T4 :**

Lorsque les thyrocytes sont stimulées par la TSH, la thyroglobuline pénètre dans la cellule thyroïdienne à partir de la colloïde (pinocytose), où elle est décomposée dans les lysosomes, puis clivée par des endopeptidases, de telle sorte que l'hormone thyroïdienne qui est incorporée dans sa structure d'acides aminés puisse être libérée dans la circulation, principalement sous la forme de lévothyroxine (T4), mais aussi sous forme de triiodothyronine (T3). [10]

Une petite fraction des hormones thyroïdiennes est libérée sous forme de T3 inverse (3-3'-5' iodothyronine), qui est très peu ou pas active. [4]

La libération des hormones peut être bloquée par les antithyroïdiens de synthèse et par les sels de lithium. [4]

#### g. Désiodation des MIT et DIT :

Les T3 et T4 résiduelles sont désiodées dans les cellules thyroïdiennes folliculaires en donnant : [4]

- ➔ **La tyrosine** : constituant de nouveau le stock des acides aminés.
- ➔ **L'iode** : qui peut être soit réutilisé, soit il passe dans la circulation sanguine.

#### h. Les hormones thyroïdiennes circulantes :

La plupart des hormones circulantes sont liées à des protéines plasmatiques, essentiellement la Thyroxine Binding Globulin (TBG). [4]

La petite partie restante reste libre (active) dans la circulation sanguine. [4]

Environ 90 % (75-100 µg/jour) de la production de la glande thyroïde est sous forme de lévothyroxine (T4), et environ 10 % (6 µg/jour) est sous forme de triiodothyronine (T3). [10]

La T3 est la forme la plus active des hormones thyroïdiennes, mais sa demi-vie est courte (24 heures), contrairement à la T4 qui a une demi-vie longue, de 6 jours, et qui est convertie en T3 au niveau périphérique avant son action sur les différents organes et tissus. [4]

### **3.2-Actions physiologiques des hormones thyroïdiennes :**

La thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3) sont les deux principales formes d'hormones thyroïdiennes circulantes. Elles sont, dans la majorité des cas, liées à diverses protéines sériques, dont les trois principales sont la thyroid-binding globuline (TBG), la transthyrétine et l'albumine. [10]

Il a également été démontré que les hormones thyroïdiennes peuvent se lier aux auto-anticorps thyroïdiens et aux lipoprotéines. [10]

Ces protéines porteuses servent à la fois à transporter de grandes quantités d'hormones thyroïdiennes, qui sont facilement disponibles en cas de besoin, ainsi qu'à protéger les différents tissus de l'exposition à des quantités excessives d'hormones thyroïdiennes libres. [10]

Les mutations de ces protéines porteuses peuvent entraîner une altération de la fixation de l'hormone thyroïdienne, ainsi qu'un bilan thyroïdien "anormal".

Il est très important de suspecter et de diagnostiquer ces pathologies à un stade précoce, car les patients sont cliniquement euthyroïdiens et ne nécessitent aucun traitement. [10]

Parmi ces affections, on note la dysalbuminémie familiale hyperthyroxinémique. Cette maladie résulte d'une mutation de l'albumine qui entraîne une augmentation spectaculaire de 60 fois de l'affinité de cette protéine pour l'hormone thyroïdienne.

Les porteurs d'une telle mutation présentent un taux élevé de thyroxine sérique mais une TSH normale et sont cliniquement euthyroïdes. [10]

Avant, on pensait que l'hormone thyroïdienne pénétrait dans les cellules cibles par simple diffusion à travers la membrane cellulaire. Cependant, plusieurs protéines de transport ont été identifiées récemment, notamment le transporteur monocarboxylate 8 (MCT8), MCT10, le polypeptide 1C1 transporteur des anions organiques (OATP1C1), et les transporteurs d'acides aminés de type L LAT1 et LAT2. [10]

L'importance clinique de ces transporteurs a été clairement démontrée, car des syndromes de sensibilité réduite aux hormones thyroïdiennes ont été décrits chez des patients porteurs de mutations dans l'une ces protéines. [10]

Une fois que les hormones thyroïdiennes pénètrent dans les cellules cibles, elles se lient à des récepteurs nucléaires qui ont une affinité élective pour la triiodothyronine (T3). Elles stimulent, ainsi, le métabolisme dans tout l'organisme : [4]

- Grâce à leur action mitochondriale, les hormones thyroïdiennes accélèrent le métabolisme de base, ainsi que la thermogénèse et la consommation d'oxygène du cœur, des muscles squelettiques, du foie, et des reins...
- Elles ont également une action lipolytique et hyperglycémiant.
- → En ce qui concerne le métabolisme protéidique, les hormones thyroïdiennes ont une action anabolisante à concentration physiologique, et catabolisante à concentration excessive.

Les effets des hormones thyroïdiennes sont très complexes, agissant sur les différents organes et fonctions de l'organisme: [4]

- **Croissance staturo-pondérale** : Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance osseuse, en potentialisant l'action de l'hormone de croissance (GH) et en assurant la maturation des cartilages de conjugaison.
- **Maturation du système nerveux central** : Les hormones thyroïdiennes (HT) permettent la maturation des neurones chez les nouveau-nés, et l'excitabilité chez les adultes. La T3 a également une action  $\beta$ -stimulante directe sur l'ensemble des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques.
- Un déficit en HT pendant le premier mois de la grossesse entraîne un crétinisme, ainsi qu'un déficit avant l'âge de 2 ans de vie donnera une déficience mentale définitive.
- **Le système cardio-vasculaire** : Les HT augmentent le rythme et l'excitabilité cardiaque, par leur action stimulante sur les catécholamines.
- **Action stimulante sur le système hématopoïétique.**
- **Action sur la reproduction** par stimulation de l'action des hormones sexuelles.
- **Muscle strié**: Les HT contrôlent la contraction musculaire et le métabolisme de la créatine. Ainsi, l'hyperthyroïdie entraîne une fonte musculaire, alors que l'hypothyroïdie ralentit la contraction.

- **Action sur la fonction rénale :** Les HT augmentent la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal.
- **Développement de la peau et des phanères.**

L'hormone thyroïdienne exerce ses effets périphériques par des voies à la fois génomiques et non génomiques. Avant, on pensait qu'elles agissaient en se liant et en activant des récepteurs nucléaires spécifiques qui, à leur tour, modifient l'expression de gènes cibles (actions génomiques des hormones thyroïdiennes). Deux principaux groupes de récepteurs ont été identifiés jusqu'à présent : les récepteurs thyroïdiens alpha ( $TR\alpha$ ) et bêta ( $TR\beta$ ). [10]

Plusieurs isoformes de ces récepteurs ont également été décrites ( $TR\alpha1$ ,  $TR\alpha2$ ,  $TR\beta1$ ,  $TR\beta2$ ), chacun ayant une expression et des fonctions spécifiques aux tissus. [10]

Le récepteur  $TR\alpha1$  est très largement exprimé mais son expression est particulièrement élevée dans les muscles cardiaques et squelettiques. [10]

Le  $TR\alpha2$  est également largement exprimé. [10]

Le  $TR\beta1$  est principalement exprimé dans le cerveau, le foie et les reins, tandis que la  $TR\beta2$  est limitée à l'hypothalamus et à l'hypophyse. [10]

Parmi les exemples de fonctions spécifiques à une isoforme, on trouve les effets exercés sur le cholestérol plasmatique, qui sont médiés par  $TR\beta1$ , ainsi que les effets cardiovasculaires médiés par l'isoforme  $TR\alpha1$ . [10]

Plusieurs tentatives pour imiter ces fonctions spécifiques ont été entreprises, principalement pour tenter de réduire le taux de cholestérol sérique, qui restent malheureusement avec un succès limité jusqu'à présent. [10]

Des actions non génomiques de l'hormone thyroïdienne ont également été décrites. Celles-ci sont médiées par un certain nombre de récepteurs membranaires différents qui peuvent avoir ou non des ressemblances avec leurs récepteurs nucléaires homologues. [10]

Il a été récemment montré que les effets post-synaptiques induits par l'activation de ces récepteurs membranaires par les hormones thyroïdiennes peuvent inclure une altération directe de l'expression des gènes (y compris les gènes de TR $\alpha$ , TR $\beta$ , et ceux codant pour l'angiogénèse tels que FGF2, MMP2, H1F1A, et COX2), montrant ainsi une activité chevauchante avec les récepteurs nucléaires. [10]

### **3.3-Régulation de sécrétion des hormones thyroïdiennes :**

La thyroïdostimuline (TSH) est le principal régulateur de la fonction thyroïdienne. C'est une hormone peptidique produite par l'antéhypophyse, qui stimule la synthèse et l'excrétion des hormones thyroïdiennes, en agissant sur les cellules thyroïdiennes folliculaires qui possèdent des récepteurs au niveau de leurs membranes latérobasales. [5,10]

La TSH est, à son tour, régulée à la fois par l'hormone thyroïdienne (TRH), qui est produite par l'hypothalamus, et par les hormones thyroïdiennes circulantes. [10]

Elle est, en fait, sensible aux variations du taux sanguin des hormones thyroïdiennes, agissant sur les cellules thyroïdiennes qui sécrètent la TSH, et sur la libération de la TRH. Il s'agit d'une boucle de rétroaction classique, fréquemment décrite dans divers axes endocriniens. [5,10]

Ainsi, les hormones thyroïdiennes inhibent la production de TRH, ce qui entraîne une diminution de la synthèse et de la libération de la TSH par l'hypophyse et, au final, une diminution de la stimulation de la captation de l'iode et de la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes. [10]

Il a été démontré que le dosage de la TSH sérique est la méthode la plus sensible pour évaluer la fonction thyroïdienne et pour diagnostiquer la plupart des dysthyroïdies, notamment l'hypo- et l'hyperthyroïdie. A l'exception des maladies hypophysaires ou hypothalamiques qui représentent des formes plus difficiles de pathologie de l'axe thyroïdien. [10]

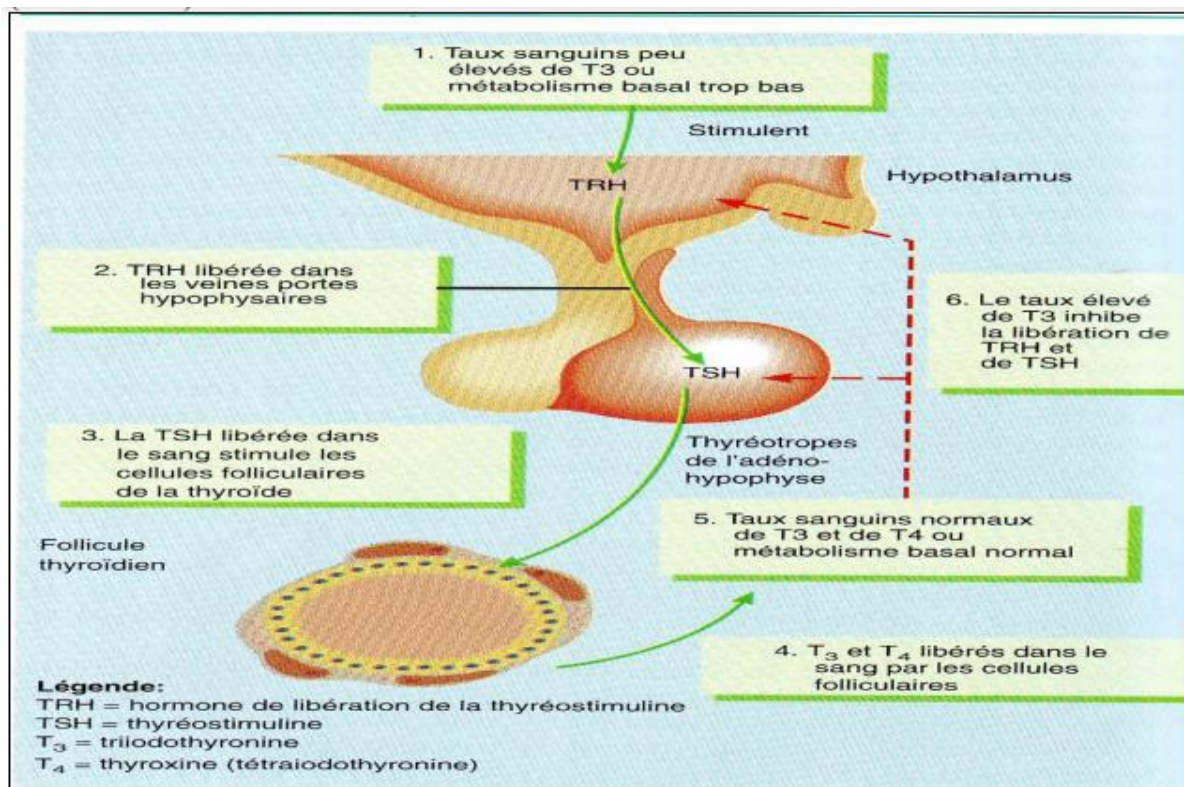


Figure 21: Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes [5]

## 4-Histologie de la thyroïde :

### 4.1-Le follicule thyroïdien :

La glande thyroïde est engainée par une capsule, qui divise le parenchyme glandulaire en **lobules** par des cloisons conjonctives incomplètes. [5]

**Les lobules** thyroïdiens se composent de nombreuses unités typiques appelées **follicules** thyroïdiens (environ 20 à 40 follicules par lobule, pour un ensemble de 3 millions de follicules dans une glande thyroïde adulte). [4,11]

Le follicule thyroïdien représente l'unité structurelle et fonctionnelle de la glande thyroïde. [11]

Les follicules thyroïdiens sont de structure sphérique, de volume variable, et composés de deux parties : une paroi vésiculaire et une cavité centrale. [5]

Leur structure varie selon deux critères : [5]

1. **Leur localisation dans la glande** : Plus les follicules sont périphériques, plus ils sont grands.
2. **Leur activité fonctionnelle** : Plus les follicules sont actifs, plus ils sont de petite taille et tapissés par un épithélium plus haut.

Leur paroi est bordée par un épithélium simple reposant sur une lame basale, constituée de deux variétés cellulaires : [5]

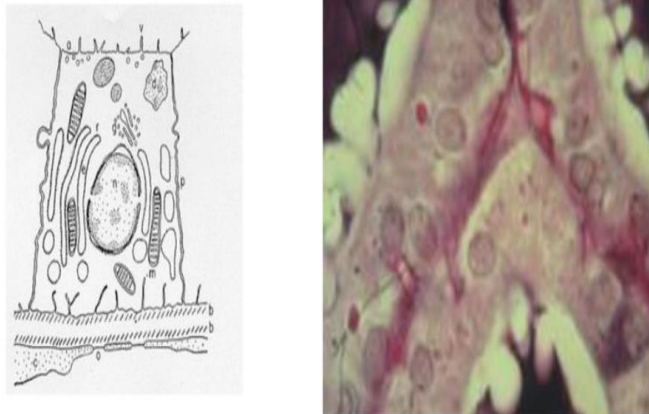
**\*Les cellules folliculaires = Les thyrocytes :**

Elles représentent les cellules principales de l'épithélium glandulaire. [5]

Ces cellules folliculaires sont des dérivés de l'endoderme et assurent la sécrétion des hormones thyroïdiennes. [11]

Ce sont des cellules avec une polarité très marquée, comportant un pôle apical bordant la colloïde, et présentant des microvillosités qui se projettent dans la lumière folliculaire, et un pôle basal en contact étroit avec les capillaires sanguins, via la membrane basale qui les sépare de l'épithélium. [5]

Les cellules folliculaires sont les cellules qui tapissent le follicule thyroïdien. [11]



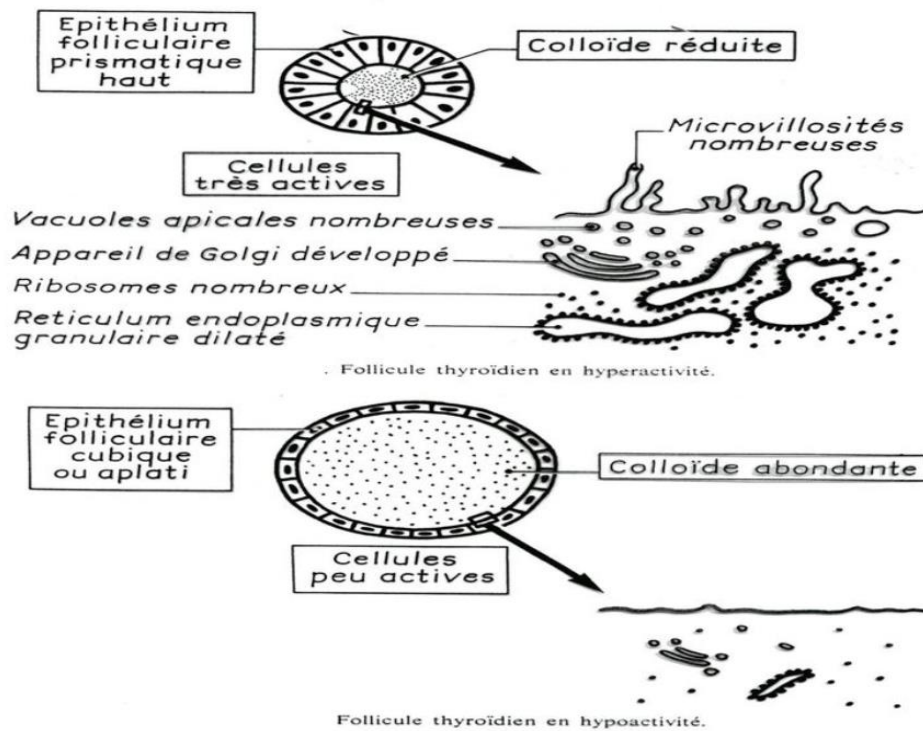
**Figure 22: Aspect de la cellule folliculaire de la thyroïde [11]**

Leur taille varie en fonction de leur activité. [11]

Lorsque les follicules sont au stade de repos (inactifs), les cellules folliculaires diminuent de taille, et deviennent aplaties, avec une colloïde abondante à l'intérieur de la cavité. [11]

Lorsque les follicules sont très actifs, les cellules folliculaires augmentent de taille, et deviennent prismatiques, avec peu de colloïde. [11]

Dans le cas normal des follicules en activité modérée, les cellules sont cubiques, et la cavité est remplie d'une quantité raisonnable de colloïde. Mais il est également possible que différentes cellules présentent différents niveaux d'activité au sein d'un même tissu thyroïdien. [11]



**Figure 23: Aspect des thyrocytes en fonction de leur activité [11]**

**En microscopie optique : [5]**

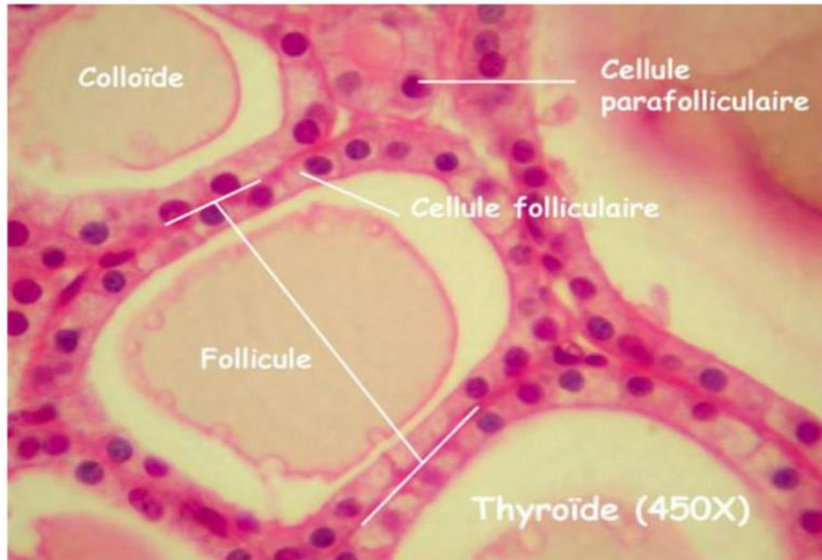
Les cellules folliculaires ont une forme cubique ou prismatique.

Elles comportent :

- Un noyau arrondi situé au centre de la cellule, comportant un ou deux nucléoles.
- Un cytoplasme basophile.

La région apicale de ces cellules renferme des gouttelettes colloïdes PAS+ et des lysosomes.

Leur région supranucléaire comporte des mitochondries, un réticulum endoplasmique granulaire particulièrement développé, des ribosomes abondants, ainsi que des complexes golgiens.



**Figure 24: Le follicule thyroïdien au microscope optique [5]**

### *En microscopie électronique : [5]*

Au pôle apical des thyrocytes, on note la présence de microvillosités courtes et irrégulières, des vacuoles de pinocytose, des complexes de jonction, des microtubules et des microfilaments, ainsi qu'un appareil de Golgi.

Concernant la région péri- et supra-nucléaire, on trouve le noyau qui est situé au niveau du tiers inférieur de la cellule, des ribosomes, des mitochondries, ainsi qu'un réticulum endoplasmique granulaire riche.

Quant à la région basale, elle renferme des replis de la membrane basale, permettant un échange avec les capillaires sanguins.

\***Les cellules para-folliculaires** = Les cellules C = Les cellules à calcitonine : [11]

Ce sont de grandes cellules polyédriques, de coloration pâle, avec des noyaux ovales et excentriques.

Elles sont moins nombreuses et plus claires que les cellules folliculaires.

Elles occupent le tiers moyen des lobes latéraux.

Elles sont largement distribuées entre les cellules folliculaires et leur membrane basale.

Elles se trouvent également entre les cellules folliculaires contiguës mais **ne sont jamais en contact avec la colloïde !!!**

Les cellules C sécrètent une hormone connue sous le nom de calcitonine, qui a une action hypocalcémiante.

La sécrétion de cette hormone est indépendante de l'hypophyse et dépend principalement du niveau de calcium sérique.

#### *En microscopie électronique :*

Observées au microscope électronique, les cellules C sont visiblement remplies de granules sécrétoires denses, de 100 à 200 nm de diamètre, contenant la calcitonine, dont l'action est antagoniste à celle de la parathormone.

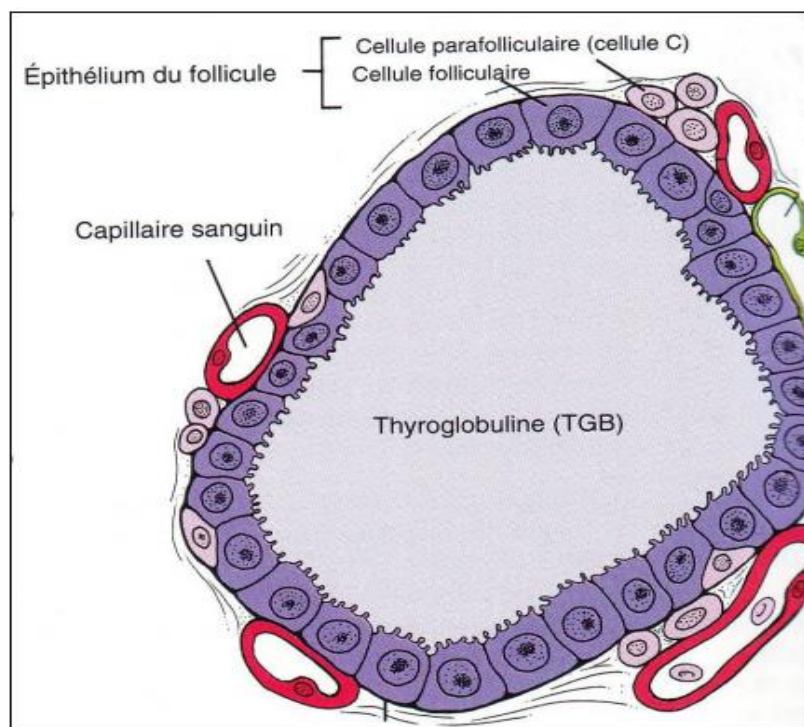
La calcitonine abaisse le calcium sérique en supprimant la résorption osseuse par l'inhibition de l'activité ostéoclastique et la stimulation de l'activité ostéoblastique.

Les follicules thyroïdiens agissent comme des compartiments de stockage remplis d'une substance appelée la colloïde. [11]

La colloïde est constituée de la thyroglobuline (70%), qui est une glycoprotéine sécrétoire acidophile PAS (+), ainsi que de protéines iodées et non iodées (30%).

La colloïde est acidophile dans les vésicules peu actives, et basophile dans les vésicules hyperactives. [5]

Les follicules thyroïdiens sont étroitement maintenus ensemble dans un réseau délicat de fibres réticulaires avec un lit capillaire étendu. [11]



**Figure 25: Constitution du follicule thyroïdien [5]**

#### 4.2-Les cellules interstitielles : [5]

Ces cellules se trouvent entre les follicules thyroïdiens.

Elles peuvent être isolées, nommées dans ce cas : « cellules de Weber », comme elles peuvent se présenter en amas, constituant ainsi « les îlots de Wölfler ».

Leur signification reste inconnue et encore en cours de discussion.

Il s'agit peut-être d'un tissu thyroïdien fœtal de réserve non actif.

#### 5-La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) :

La COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) est une maladie virale due à l'infection par un virus appartenant à la famille des coronaviridae, appelé SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus2), qui est apparu à Wuhan, en Chine en décembre 2019. [13, 14, 22, 32]

Dans ce contexte, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré l'épidémie de Covid-19 comme une pandémie mondiale le 12 mars 2020. [13, 14, 22, 32]

Actuellement (02 janvier 2023), l'OMS a enregistré environ **660.334.084 cas confirmés** et **6.687.592 décès** dans le monde.

Au Maroc, le premier cas positif était déclaré le 02 mars 2020, et le 1er décès le 11 mars 2020.

A la date du 02 janvier 2023, le nombre de patients Marocains atteints de COVID-19 était de **1 271 610** dont **16 295** décédés.

### 5.1-Agent pathogène :

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN classé selon le schéma taxonomique suivant : [14]

- Domaine : Riboviria.
- Ordre : Nidovirales.
- Sous ordre : Cornidovirineae.
- Famille : Coronaviridae.
- Sous famille : Orthocoronavirinae.
- Genre : Béta coronavirus.
- Sous genre : Sarbecovirus.
- Espèce : SARS-CoV.

La sous-famille Orthocoronavirinae comprend quatre genres :  $\alpha$ -coronavirus,  $\beta$ -coronavirus,

$\gamma$ -coronavirus et  $\delta$ -coronavirus. [25]

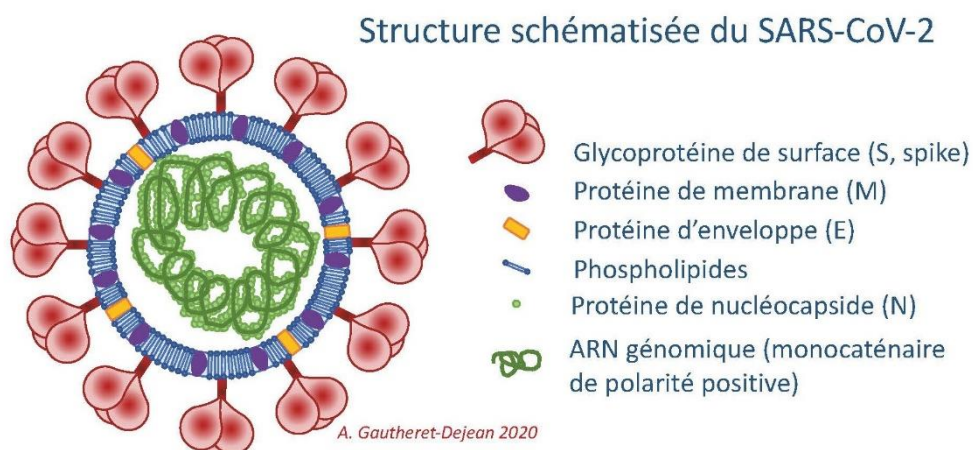
Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des coronavirus, genres  $\beta$ -coronavirus. [14]

Les coronavirus sont des particules enveloppées, pléomorphes ou sphériques, associées à un ARN simple brin positif, non segmenté, ayant une nucléoprotéine, une capsid, une matrice et une protéine S. [13]

Au microscope électronique, les virions des Coronavirus ont de gros peplomères qui le font ressembler à une couronne, d'où le nom corona, qui signifie « couronne ». [25]

Les protéines virales importantes sont la protéine nucléocapside (N), la glycoprotéine membranaire (M) et la glycoprotéine de pointe (S). [13]

Le SARS-CoV-2 diffère des autres coronavirus en codant pour une glycoprotéine supplémentaire qui possède des propriétés d'acétyl estérase et d'hémagglutination (HE). [28]



**Figure 26: Structure schématisée du SARS-Cov-2 [28]**

**a. Réservoir du virus : [24]**

Les origines de plus de 75 % des infections à coronavirus sont considérées comme zoonotique.

**b. Mode de transmission :**

La transmission interhumaine du virus SARS-CoV-2 a été démontrée en février 2020 après qu'une contamination intrafamiliale ait été rapportée : [17]

**•Transmission par voie aérienne : [13]**

Via des gouttelettes émises au cours des efforts de toux mais aussi lors de la parole, elles passent par un contact rapproché (moins d'un mètre) et durable (au moins 15 minutes) avec un sujet contagieux.

### •Transmission par des aérosols : [18]

Elle peut se produire lorsque des gouttelettes respiratoires se mélangent dans l'air, formant des aérosols et peuvent provoquer une infection lors de l'inhalation de fortes doses d'aérosols dans les poumons dans un environnement relativement fermé.

### •Transmission par contact : [19]

Le contact de la muqueuse orale, nasale, et oculaire avec des surfaces contaminées est responsable d'une transmission virale ce qui justifie une bonne hygiène des mains. Le virus peut conserver un pouvoir infectieux pendant quelques heures à plusieurs jours sur des surfaces inertes, cela dépend notamment du type de surface (par exemple : cuivre, carton, acier inoxydable, plastique), de la température et de l'humidité ambiante. Des données expérimentales récentes indiquent que le virus pourrait être présent jusqu'à :

→4 heures sur le cuivre ; 24 heures sur du carton; 48 heures (2 jours) sur de l'acier inoxydable; 72 heures (3 jours) sur du plastique.

### •Transmission verticale : [20]

La transmission verticale du SARS-CoV-2 est possible, et semble se produire dans une minorité de cas d'infection maternelle à la COVID-19 au troisième trimestre (~ 3,2%). Ce taux faible de transmission verticale est dû probablement à la rareté au niveau du placenta des cellules présentant les récepteurs ACE2 et TMPRSS2 nécessaires à l'entrée du virus.

• **Autres voies de transmission : [19]**

L'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit.

La possibilité d'une transmission sexuelle du virus est toujours en cours d'étude.

A noter qu'il existe des porteurs asymptomatiques pouvant le transmettre.

**c. Durée d'incubation :**

C'est l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé Covid-19 et la date d'apparition des signes cliniques. [24]

Le délai d'incubation de la COVID-19 est de 3 à 5 jours en général, il peut toutefois s'étendre jusqu'à 14 jours. Pendant cette période, le sujet peut être contagieux : il peut être porteur du virus avant l'apparition des symptômes. [13]

**5.2-Physiopathologie :**

Les principaux mécanismes qui peuvent jouer un rôle dans la physiopathologie des lésions multi-organes secondaires à l'infection par le SARS-CoV-2 comprennent la toxicité virale directe, les lésions des cellules endothéliales et la thrombo-inflammation, la dérégulation de la réponse immunitaire et la dysrégulation du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA). L'importance relative de ces mécanismes dans la physiopathologie du COVID-19 n'est actuellement pas entièrement comprise. [13]

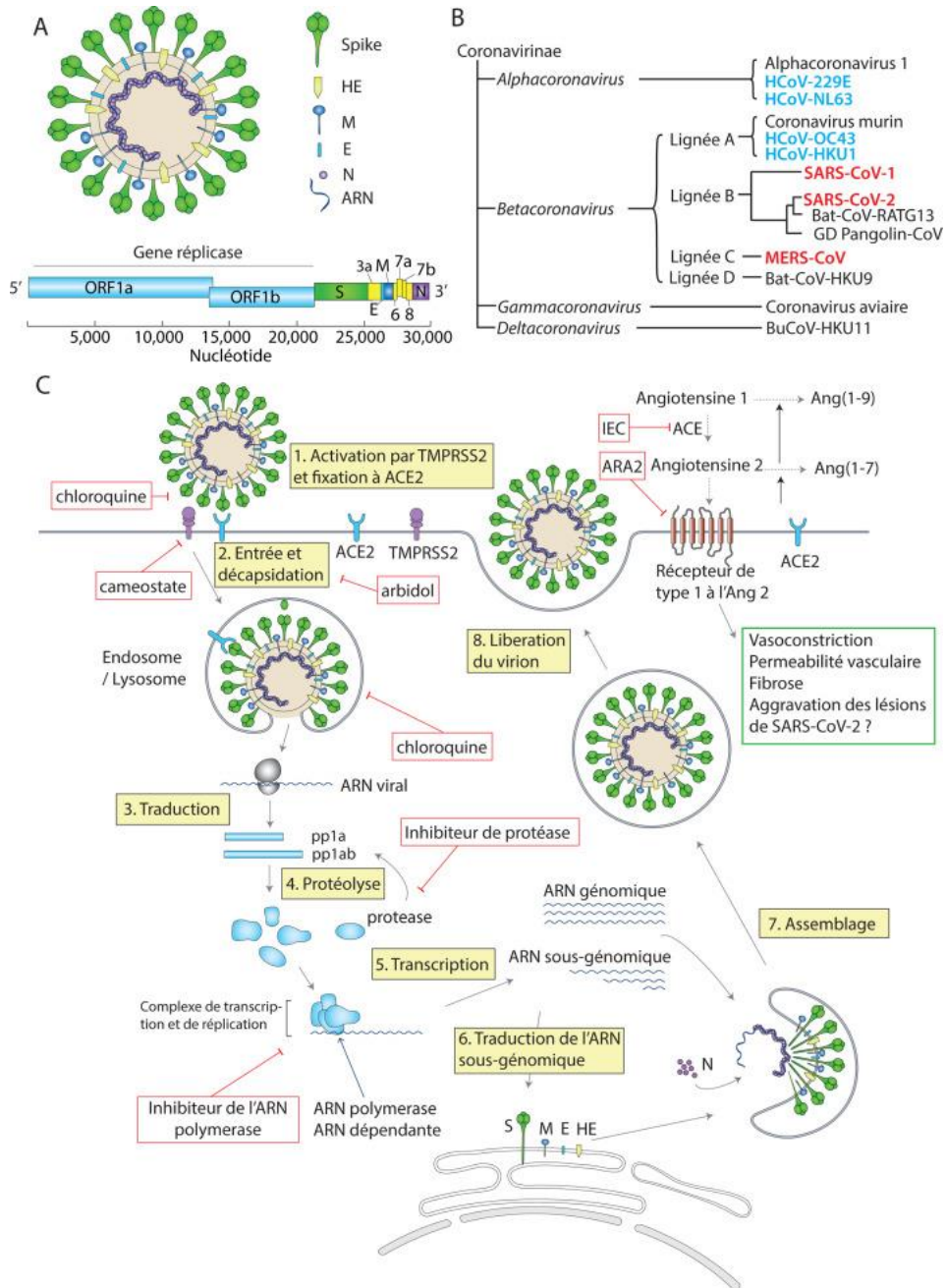


Figure 27: Structure et répliation du SARS-Cov-2 [13]

### **a. Toxicité virale directe :**

Le SARS-CoV-2 a un tropisme pour les voies respiratoires, compte tenu de la forte expression de l'ACE2, son récepteur d'entrée, dans plusieurs types de cellules épithéliales des voies respiratoires, y compris les cellules épithéliales alvéolaires de type II dans le parenchyme pulmonaire.

Plus tard dans l'évolution de la maladie, une réplication virale peut se produire dans les voies respiratoires inférieures, qui se manifeste dans les cas graves comme la pneumonie et le SDRA.

Des études histopathologiques ont rapporté un organotropisme du SARS-CoV-2 au-delà des voies respiratoires, y compris un tropisme rénal, myocardique, neurologique, pharyngien, et gastro-intestinal. Le mécanisme de propagation extra pulmonaire du SARS-CoV-2, qu'il soit hématogène ou non, reste insaisissable. [22]

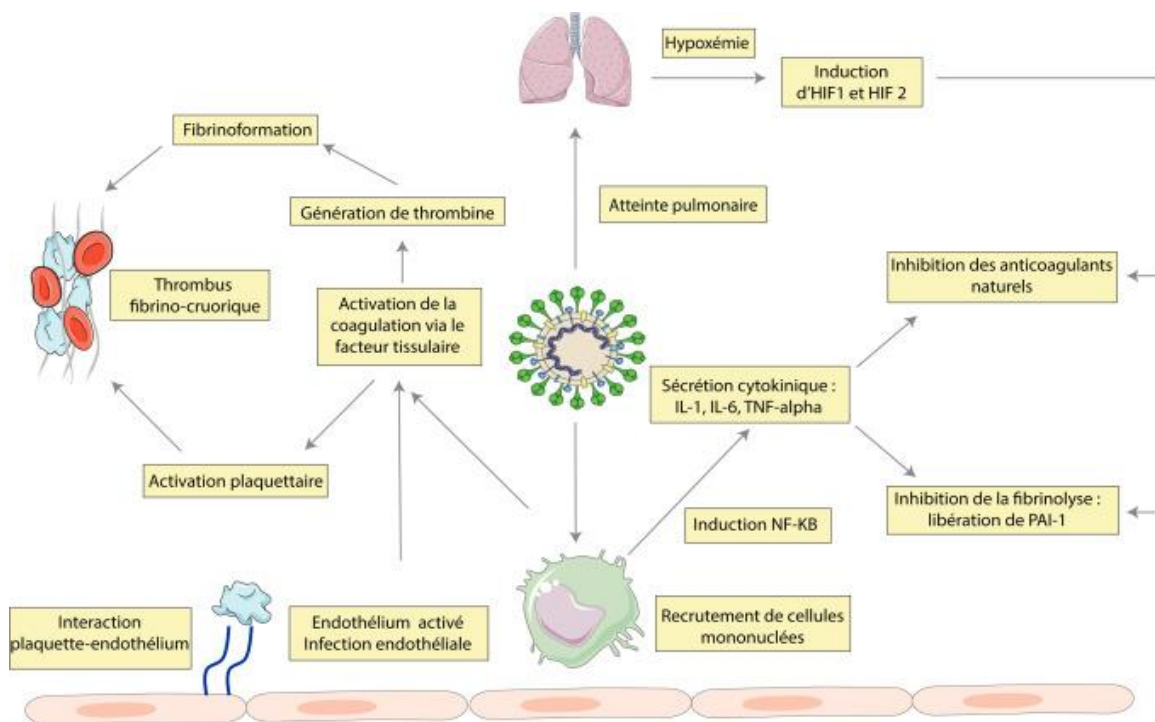
### **b. Dommages aux cellules endothéliales et thrombo-inflammation :**

Les dommages aux cellules endothéliales en vertu de l'entrée médiée par l'ACE2 du SARS-CoV-2 et l'inflammation subséquente et la génération d'un état d'hyper-coagulopathie sont d'autres mécanismes physiopathologiques proposés de la COVID-19. [14]

Les lésions endothéliales d'origine infectieuse (caractérisée par des niveaux élevés de facteur VonWillebrand) retrouvées dans de multiples lits vasculaires (y compris les poumons, les reins, le cœur, l'intestin grêle, et le foie) chez les patients atteints de COVID-19, peuvent déclencher une production excessive de thrombine, inhiber la fibrinolyse qui peut être en partie due à une production élevée de PAI1, inhibiteur de l'activation du plasminogène, et activer les voies

du complément, déclenchant une thrombo-inflammation et aboutissant finalement à un dépôt de micro-thrombus et un dysfonctionnement micro vasculaire. [21]

L'hypercoagulabilité et le syndrome inflammatoire associés au SARS-CoV-2 semblent fréquemment aboutir à une coagulopathie de consommation (CIVD), aggravant ainsi le pronostic des patients. [19]



**Figure 28: Mécanismes de la coagulopathie du SARS-Cov-2 [21]**

### **c. La réponse immunitaire à SARS-CoV-2 :**

L'entrée du virus à l'intérieur de la cellule hôte va déclencher la réponse immunitaire, qui se fait initialement via l'immunité innée à travers les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) : macrophages et cellules dendritiques. [13]

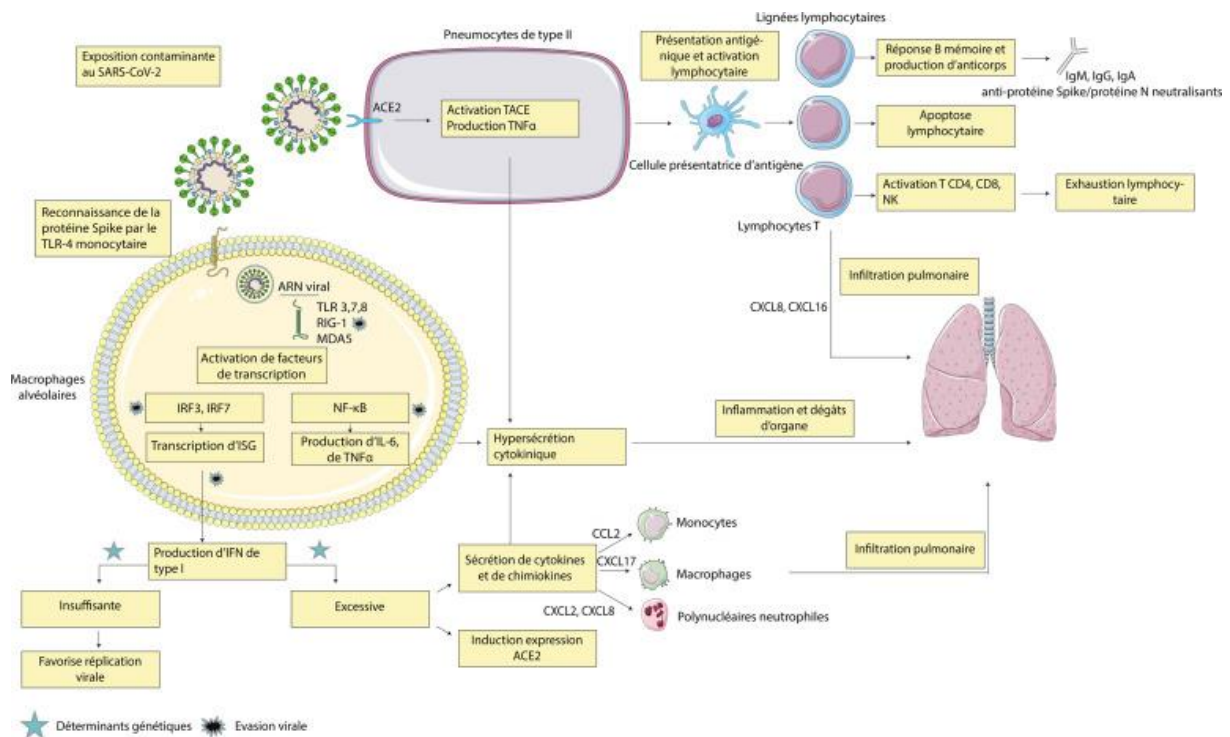
Ces dernières comportent des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR) qui permettent la reconnaissance des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP). L'interaction PRR-PAMP induit une cascade de signalisation pour produire les cellules effectrices du système immunitaire. [13]

L'excès de libération des cytokines pro-inflammatoires (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$  et les chemokines) par les cellules effectrices du système immunitaire va engendrer une hyper inflammation responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). [23]

D'autre part, les CPA activées par les cytokines, expriment l'antigène du SARS-CoV-2 aux lymphocytes pour reconnaître le virus et le détruire. [19]

Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) éliminent les cellules infectées, alors que les lymphocytes T CD4+ stimulent la réponse humorale via les lymphocytes B pour produire des anticorps spécifiques pouvant arrêter la propagation du virus. [19]

L'infection au SARS-CoV-2 va produire 2 types d'Immunoglobulines : des IgM spécifiques qui durent 12 semaines, et des IgG d'une durée plus longue. En plus, l'exposition au virus permet la synthèse des cellules mémoires CD4 et CD8 qui peuvent durer jusqu'à 4 ans. [19]



**Figure 29: Mécanismes de la réponse immunitaire à SARS-Cov-2 [19]**

#### **d. Dysrégulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :**

Le SRAA est composé d'une cascade de peptides régulateurs qui participent aux processus physiologiques clés de l'organisme, y compris l'équilibre hydro-électrolytique, la régulation de la pression artérielle, la perméabilité vasculaire et la croissance tissulaire. [22]

L'ACE2, une aminopeptidase liée à la membrane, est devenue un puissant contre-régulateur de la voie SRAA. [22]

L'ACE2 clive l'angiotensine I en angiotensine 1-9 inactive, et clive l'angiotensine II en angiotensine 1-7, qui possède des propriétés vasodilatatrices, antiprolifératives et antifibrosantes. [22]

Bien que la physiopathologie du SARS-CoV-2 ne se limite pas exclusivement aux voies liées à l'ACE2, ces résultats peuvent avoir des implications sur les manifestations cliniques extra-respiratoires de COVID-19. [22]

### **5.3-Manifestations cliniques de la COVID-19 :**

La COVID-19 peut être asymptomatique ou symptomatique. [19]

Dans le cadre de COVID-19 asymptomatique, il s'agit de la présence de l'ARN viral dans le prélèvement nasopharyngé avec absence de signes cliniques. [19]

Dans le cas de COVID-19 symptomatique, la gravité et l'évolution de la maladie dépendent de l'âge du patient, son état d'immunité et de nutrition ainsi que son état général. [19]

L'infection par le SARS-CoV-2 semble évoluer en trois phases : [22]

- **La phase d'incubation**, suivie
- **D'une phase symptomatique** qui apparaît dans un délai médian de 5 jours après le contage, et qui concernerait 70% des patients infectés.
- **Une phase d'aggravation** des symptômes respiratoires est possible et environ 3.4% des patients développaient un SDRA dans un délai médian de 8 jours après le premier symptôme.

Différentes manifestations cliniques ont été remarquées, allant de formes pauci-symptomatiques ou évoquant une pneumonie, à des formes plus graves (SDRA, voire défaillance multiviscérale). Toutefois des formes avec une symptomatologie digestive, un état confusionnel, et initialement non fébriles sont souvent au premier plan chez les personnes âgées. [12]

La sémiologie clinique de la COVID-19 se présente comme suit : [13, 18, 19]

- **La fièvre** : Elle peut être absente lors de l'admission, parfois accompagnée de frissons.
- **Signes généraux** : notamment l'asthénie et les myalgies. Les patients peuvent également décrire une sensation de faiblesse généralisée, qui peut persister même 6 mois après l'infection par le SARS-Cov-2.
- **Manifestations respiratoires** :

La pneumopathie semble être la manifestation de l'infection la plus fréquente, caractérisée principalement par de la fièvre, une toux généralement sèche, une dyspnée et des infiltrats bilatéraux à l'imagerie thoracique. Il n'y a pas de caractéristiques cliniques spécifiques permettant de distinguer de manière fiable la COVID-19 des autres infections respiratoires virales.

- **Manifestations digestives** : notamment l'anorexie, les nausées, les vomissements et la diarrhée. Des douleurs abdominales ont également été rapportées.
- **Manifestations ORL et endocriniens** : notamment une rhinorrhée et une odynophagie.

L'altération de l'odorat (hyposmie, anosmie et parosmie) ou du goût (dysgueusie) ont été reconnus comme des perturbations chimiosensorielles importantes dans la COVID-19.

Ces troubles de l'odorat peuvent survenir avant, pendant ou après l'apparition des symptômes généraux et ORL.

Une thyroïdite aiguë représente également une complication post COVID-19.

- **Manifestations neuropsychiatriques :**

Les manifestations neurologiques associées à la COVID-19 sont généralement bénignes, principalement des céphalées et des étourdissements.

Une altération de la conscience (sommolence, confusion, coma) peut aussi être présente lors de l'admission des patients à l'hôpital, et est généralement associée à un mauvais pronostic, responsable de complications neurologiques, telles une méningo-encéphalite, un accident vasculaire cérébral, des crises d'épilepsie, ou un syndrome de Guillain-Barré.

Les troubles psychiatriques qui peuvent s'associer à la COVID-19, et qui peuvent parfois persister malgré la résolution de l'infection sont, notamment une insomnie, une anxiété, voire une dépression.

- **Manifestations cutanées :**

Des lésions vésiculeuses semblables à la varicelle, ainsi que des lésions cutanées de nature non spécifique (exanthème, urticaire prurigineux ou non) semblables à celles observées dans d'autres infections virales ont été constatées chez certains patients.

- **Manifestations ophtalmologiques :**

Des atteintes ophtalmologiques à type de conjonctivite ont également été décrites, dont une a été objectivée par RT-PCR sur prélèvement conjonctival. Elles semblent être associées aux formes sévères de la maladie.

Plusieurs formes cliniques de gravité progressive peuvent se voir lors de l'évolution de la COVID-19 : [12, 13, 18]

- **Forme bénigne de la maladie :**

La forme bénigne représente 40% des cas. Elle se traduit par des signes généraux (fièvre, asthénie, et myalgies), des symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures (toux, maux de gorge, éternuements ou rhinorrhées) et des symptômes digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements ou diarrhées).

- **Forme modérée de la maladie :**

Selon l'OMS, 40% des patients présentent une forme modérée de la maladie, définie par la présence de signes cliniques de pneumonie, notamment une fièvre, une toux, une polypnée, mais aucun signe de pneumonie sévère, y compris une SpO<sub>2</sub> qui reste supérieure ou égale à 90 % à l'air ambiant.

L'amélioration clinique des cas modérés se produit généralement environ 10 jours après l'apparition des symptômes, ce qui coïncide avec une réduction de la charge virale respiratoire et l'augmentation des anticorps sériques dirigés contre les protéines N ou S.

Cependant, la détérioration clinique de la forme modérée peut survenir, arrivant jusqu'à l'insuffisance respiratoire, avec une charge virale salivaire et une lymphopénie croissante chez ces patients dont l'état s'aggrave.

- **Forme sévère de la maladie :**

L'OMS rapporte que l'aggravation de l'état clinique des patients est présente chez 15% des personnes atteintes de la COVID-19, et se définit par la présence de signes cliniques de pneumonie plus l'un des signes ou symptômes suivants : fréquence respiratoire > 30 cycles/min ; détresse respiratoire sévère ; ou SpO2 < 90 % à l'air ambiant.

- **Forme critique de la maladie :**

La COVID-19 peut être responsable chez 5% des patients d'un état critique associé à des complications, telles qu'une insuffisance respiratoire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un état septique et un choc septique, une thromboembolie et/ou une défaillance multiviscérale, notamment une insuffisance rénale et cardiaque aiguë.

Les facteurs de risques pour développer une forme grave de la COVID-19 sont : [19, 22]

- **Age avancé** : un âge supérieur à 56 ans.
- **Sexe masculin.**
- **Pathologies cardio-vasculaires sous-jacentes** : hypertension artérielle (HTA) compliquée, antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque.
- **Diabète non équilibré ou compliqué.**

- **Pathologies respiratoires chroniques** susceptibles de décompenser lors d'une infection virale : broncho-pneumopathie obstructive, asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose...
- **Insuffisance rénale chronique dialysée.**
- **Obésité** avec indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 30$ .
- **Cancer évolutif** sous traitement hors l'hormonothérapie.
- Patients atteints de **cirrhose** au stade B du score de Child-Pugh ou plus.
- Personnes avec une **immunodépression** congénitale ou acquise.
- Personnes présentant un **syndrome drépanocytaire majeur** ou ayant un antécédent de **splénectomie**.
- **Un score Quick-Sofa  $> 1$**  ; c'est-à-dire la présence d'au moins deux des trois paramètres suivants : fréquence respiratoire  $\geq 22$  cycles/minute, trouble des fonctions supérieures (confusion, désorientation, score de Glasgow  $< 15$ ), pression artérielle  $\leq 100$  mmHg. Elle est significativement associée à la mortalité.

#### 5.4-Paraclinique :

##### a. Diagnostic biologique :

- **Signes non spécifiques :**

Certains signes biologiques sont très évocateurs de la COVID-19, notamment : [13, 18, 24]

- NFS : une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une lymphopénie.
- TP bas.
- Une cytolyse hépatique.
- Une hyponatrémie.
- Une augmentation des D-Dimères, de la CRP, du LDH, et de la ferritinémie.
- **Signes biologiques de confirmation :**

**\*Reverse Transcription- Polymérase Chain Réaction ou RT-PCR :**

La RT-PCR est une version de la méthode PCR explicitement développée pour la détection de l'ARN. [12]

C'est une technique suffisamment fiable et rapide, permettant des résultats en quelques heures et à haut débit. [12]

La technique RT-PCR est basée sur deux réactions consécutives : [12]

a) La conversion de l'ARN en ADN complémentaire (ADNc) par une enzyme de transcription inverse.

**ET**

b) Une amplification de l'échantillon d'ADNc par réaction en chaîne par polymérase à l'aide d'amorces spécifiques au gène et de sondes d'hydrolyse marquées par fluorescence.

La première étape produit des modèles d'ADN qui seront à utiliser dans la deuxième étape, où le nombre de copies de l'ADN est augmenté à travers des cycles thermiques répétés. [12]

La découverte de la méthode RT-PCR a ouvert la voie à la détection de transcriptions de gènes à l'état de traces, et cette technique a été largement utilisée pour le dépistage des maladies contagieuses dans le monde entier. [14]

La RT-PCR est actuellement l'étalon-or pour la détection du SARS-Cov-2 dans les prélèvements respiratoires, de préférence sur un frottis nasopharyngé, en raison de sa capacité à mesurer directement les parties génomiques virales plutôt que les biomarqueurs secondaires tels que les antigènes ou les anticorps. [14]



**Figure 30: RT-PCR pour le diagnostic de COVID-19 [14]**

### \*Test sérologique :

Si les tests sérologiques ne sont généralement pas utiles pour la prise en charge aiguë, ils peuvent être utilisés pour le diagnostic rétrospectif et l'étude de la séroprévalence pour comprendre l'immunité collective, soit par des tests rapides immuno-chromatographiques ou par des méthodes classiques immuno-enzymatiques. [18, 13]

Les délais médians de séroconversion après l'apparition des symptômes sont de 11 jours pour les anticorps totaux, 12 jours pour les IgM et 14 jours pour les IgG.

Après 14 jours, 56 à 97 % des patients développent des IgM, et 91 à 100 % des patients développent des IgG, sans différence de temps significative entre les réponses IgM et IgG. [13]

Les IgM atteignent un pic environ 3 semaines après l'apparition des symptômes et retombe au niveau de base au 36ème jour. [13]

La durée de la positivité des IgG ou des anticorps neutralisants reste controversée. Certaines études montrent une diminution du titre des anticorps neutralisants dans les 3 mois suivant l'apparition des symptômes, tandis que d'autres ne montrent aucune diminution de ces anticorps. [13]

Le développement d'anticorps contre les protéines S et N est comparable un mois après l'infection. Le titre d'anticorps anti-S ou anti-S RBD peut mieux refléter la protection contre la réinfection. [13]

Le test des anticorps a également été utilisé pour évaluer si le SARS-CoV-2 a circulé dans la population avant l'isolement du virus. [13]

Ces méthodes sont complémentaires à la RT-PCR dans la mesure où elles permettent de diagnostiquer des infections à un stade plus tardif, à un moment où le virus ne serait plus présent au niveau du nasopharynx. [13]

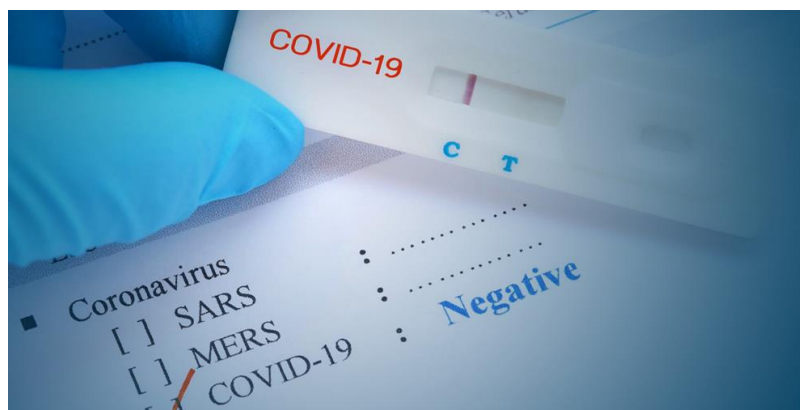
**\*Tests rapides antigéniques : [13]**

La protéine structurale N est abondamment exprimée dans le SARS-CoV-2 et est donc largement utilisée comme cible pour le test antigénique de la COVID-19.

La détection s'effectue par la capture de l'antigène viral dans les spécimens cliniques par des anticorps monoclonaux fixés sur une membrane dans des immunodosages latéraux colorimétriques.

Bien que ce test puisse être fourni dans un cadre ambulatoire ou même non médicalisé, il présente une faible sensibilité par rapport aux tests RT-PCR, en particulier pour les échantillons à faible charge virale.

En général, ils sont négatifs lorsque leurs valeurs Ct sur la RT-PCR quantitative sont supérieures à 25, bien que les valeurs Ct varient selon les tests et les conditions.



**Figure 31: Test rapide antigénique pour le diagnostic de COVID-19 [13]**

## **b. Diagnostic radiologique :**

### **• Radiographie du thorax :**

La radiographie thoracique standard n'est pas indiquée pour explorer les suspicions de pneumonie de COVID-19 car elle n'est pas suffisamment sensible pour la détection des opacités en verre dépoli, et donc présente un taux accru d'erreurs de diagnostic. [12]

De plus, les caractéristiques affichées par les images de la radiographie standard de la COVID-19 ressemblent à des pneumonies provoquées par d'autres infections, ainsi le diagnostic différentiel devient extrêmement difficile pour les radiologues. Pourtant, la radiographie thoracique est plus largement employée que le scanner thoracique car elle est économique, plus rapide et avec une moindre exposition aux radiations pour le patient. [12]

### **• Le scanner thoracique :**

La tomodensitométrie thoracique est une technique non invasive pour la détection du SARS-CoV-2, pouvant aider à détecter l'infection avant même l'apparition des symptômes. [12]

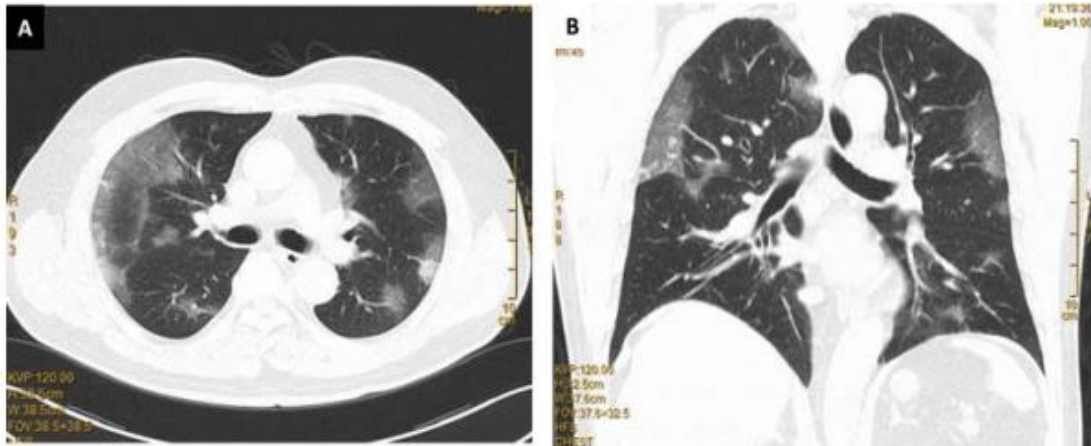
Ainsi, le scanner thoracique aide à détecter des anomalies de l'infection pulmonaire à une phase précoce et facilite les systèmes de surveillance de la santé publique. [12]

Les anomalies scannographiques les plus caractéristiques de la pneumonie COVID-19 sont des plages de verre dépoli (environ 80 % des cas), multifocales, bilatérales, asymétriques.

L'atteinte prédomine classiquement dans les régions périphériques, postérieures et basales.

Il n'y a généralement pas de syndrome micronodulaire, d'excavation, de lignes septales, ni d'adénopathies médiastinales

D'autres signes ont été rapportés comme la présence de fines réticulations, d'épaississement péribronchovasculaire, de dilatations vasculaires péri ou intra lésionnelles ou de signes de distorsion parenchymateuse. [18]



**Figure 32: Anomalies scanographiques possibles en cas de COVID-19 [13]**

La Société Française de Radiologie a proposé une évaluation visuelle de l'extension des lésions, avec plusieurs stades comprenant :

- Atteinte minime (<10 %).
- Atteinte modérée (10-25 %).
- Atteinte importante (26-50 %).
- Atteinte sévère (51 à 75 %).
- Atteinte critique (>75 %).

Des études récentes ont montré que la tomodensitométrie thoracique pourrait être plus sensible que la RT-PCR. [12]

Depuis le 13 Février 2020, les résultats de la tomodensitométrie thoracique ont été suggérés comme un outil majeur pour la confirmation du SARS-CoV-2, en particulier dans les zones d'épidémie grave. [12]

### **5.5-Traitement :**

Plusieurs molécules, dont l'activité anti-coronavirus ou d'autres types de virus avait été démontrée, font aujourd'hui l'objet de nombreux essais cliniques afin de trouver au plus vite une solution thérapeutique contre le COVID-19, afin, en particulier, de désengorger les services de réanimation et ainsi de sauver un maximum de vies. [24]

La figure ci-dessous comporte la dernière mise à jour du protocole national de lutte contre la COVID-19 au Maroc :



## PROTOCOLE NATIONAL THERAPEUTIQUE Covid-19 (y compris pour la femme enceinte et allaitante)

Version janvier 2022

			J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17	J18	J19	J20	J21
<b>EN AMBULATOIRE &amp; EN MEDECINE DE VILLE : PATIENT STABLE NE NECESSITANT PAS D'OXYGENE ET EN DEHORS DE TOUTES COMPLICATIONS</b>																							
<b>TRAITEMENT INITIAL</b>	Traitement de base	HYDROXYCHLOROQUINE 200 mg x 2	ECG et bilan biologique non indispensables																				
		AZITHROMYCINE 500 mg																					
		AZITHROMYCINE 250 mg ZINC 45 mg																					
	Si facteur de risque de gravité	MOLNUPIRAVIR 800mg x 2	C.f Fiche technique pour les indications et les précautions																				
	Traitement adjuvant	VITAMINE C 1000 mg x 2 VITAMINE D 100.000 UI																					
Si alitement, IMC > 30 kg/m2, Cancer actif ou antécédents de MTEV*	ANTICOAGULANTS (Dose préventive)	En une dose de charge  HBPM** (i.e Enoxaparine ou équivalent 100 UI/kg/j en sous cutané)																					
<b>SUIVI MEDICAL</b>																							Par le médecin traitant ou par suivi téléphonique via la cellule de veille COVID
<b>EN MILIEU HOSPITALIER : SPO2 &lt; 92 % ; TROUBLES DE LA CONSCIENCE ; DÉCOMPENSATION D'UNE MALADIE CHRONIQUE ; DÉTRESSE VITALE</b>																							
<b>TRAITEMENT DE LA PHASE INFLAMMATOIRE</b>	OXYGÈNE (L/min) si SpO <sub>2</sub> < 92%	0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10.....> 10 Lunettes d'O2 Masque à haute concentration O2 à haut débit – VNI – Ventilation mécanique																					
	CORTICOIDES (Si besoin en O2 et/ou CRP ≥ 70 mg/L + surveillance glycémie)	Durée de traitement 5 à 10 jours Dexaméthasone 6mg/jour ou Méthylprednisolone 20 mg x 2/jour ou Prednisone 40 mg/jour ou Hydrocortisone 150 mg/jour																					
	ANTIBIOTIQUES (Surinfection bactérienne)	Persistance de la fièvre, crâchats purulents, PNN et Procalcitonine élevés ou absence d'amélioration clinique Amoxicilline - Acide Clavulanique ou Fluoroquinolone anti-pneumococcique (Lévofloxacine)																					
	ANTICOAGULANTS (Dose préventive)	Systématique en hospitalisation (HBPM** ou HNF si ClCr < 15 ml/min) relais par AOD à la sortie pendant 30 jours sauf contre-indication																					
	ANTICOAGULANTS (Dose curative)	Si D-Dimères > 3000 ng/mL, Fibrinogène > 8 g/L, ECMO, CRP > 150 mg/L, Cancer actif ou Antécédents de MTEV																					
	ANTI INTERLEUKINES (Orage cytokinique)	TOCILUZIMAB (perfusion intraveineuse lente / 400 mg (adulte) / 1 seule fois) <b>OU</b> ANAKINRA (100 mg en sous cutané / 1 fois par jour pendant 07 jours)																					

\* Maladie Thrombo-Embomlique Veineuse

\*\* Héparine à Bas Poids Moléculaire

Le traitement se fait au cas par cas selon le terrain et le degré de gravité clinique.

Figure 33: Dernière version du protocole national thérapeutique COVID-19 (Version Janvier 2022) [24]

# *Physiopathologie*

### III. PHYSIOPATHOLOGIE

#### 1-L'orage cytokinique :

Le SARS-CoV-2 peut provoquer une réponse immunitaire impliquant les lymphocytes Th1/Th17, entraînant la libération de cytokines pro-inflammatoires (interleukine 1-6, facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ ), et qui peuvent provoquer un "orage cytokinique". [34]

Durant la phase aiguë, l'augmentation des concentrations d'interleukines, et en particulier de l'interleukine 6, entraîne une thyrotoxicose.

La prévalence de cette dernière est corrélée à l'élévation de l'interleukine 6, la perturbation des désiodases et des protéines de transport des hormones thyroïdiennes, et à l'altération de la sécrétion de TSH par les cellules hypophysaires, entraînant ainsi une altération de la fonction thyroïdienne. [50]

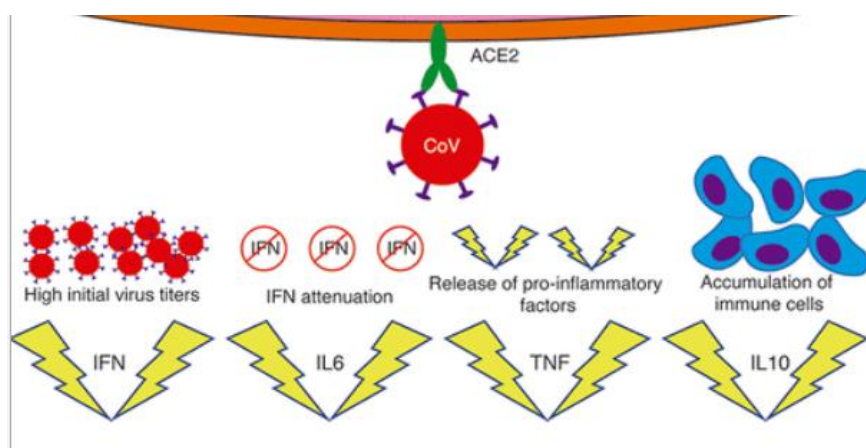
On observe une diminution de la concentration de la T3 libre, en corrélation avec une augmentation de l'interleukine 6, une T4 libre normale ou modérément diminuée et une TSH normale ou diminuée. Ces anomalies sont décrites comme "syndrome de basse T3 " ou "syndrome de maladie euthyroïdienne" (anomalies de la fonction thyroïdienne signalées dans des pathologies non liées à la thyroïde). Ces anomalies sont généralement transitoires et ne nécessitent pas de traitement spécifique. [51]

Au cours du suivi des patients atteints de la COVID-19, il s'est avéré que "l'orage cytokinique" peut provoquer un dérèglement du système immunitaire, entraînant des troubles auto-immuns tels que le syndrome des anti-phospholipides, la thrombocytémie, l'anémie hémolytique, le syndrome de Guillain-Barré et, en termes de troubles thyroïdiens, la maladie de Basedow et, plus rarement, la thyroïdite chronique auto-immune. [55]

Les études d'autopsie réalisées à la suite de la pandémie de SARS-CoV-2 ont mis en évidence une destruction des cellules folliculaires thyroïdiennes, également rapportée sur des preuves histologiques chez des patients ayant subi un événement infectieux lié au SARS-CoV-2. [34]

L'examen histologique de la thyroïde a révélé l'absence d'infiltrats lymphocytaires mais la présence d'apoptose étendue, suggérant une thyroïdite destructrice qui pourrait être le facteur causal de la thyrotoxicose. [59]

En outre, des études récentes ont démontré la présence de l'ARN du SARS-CoV-2 dans le sérum et le plasma de patients atteints de la maladie COVID-19, indiquant des épisodes de virémie. [34]



**Figure 34: Sécrétion des cytokines suite à la pénétration du SARS-Cov-2 aux cellules [34]**

## 2-Mécanismes moléculaires :

Le virus du SARS-CoV-2 utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, une carboxypeptidase membranaire, comme "récepteur" pour pénétrer dans les cellules. Cette enzyme est exprimée sur les cellules folliculaires de la thyroïde et de l'hypophyse, ce qui pourrait expliquer l'incidence des troubles thyroïdiens et hypophysaires signalés lors des épisodes de COVID-19. [34]

L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2) participent essentiellement dans l'internalisation du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes, jouant un rôle important dans la pathogenèse de COVID-19 chez plusieurs espèces, dont l'homme. [1]

Ces récepteurs sont exprimés sur un large éventail de tissus. [50]

Les niveaux les plus élevés d'expression et d'activité de l'ACE2 ont été trouvés dans l'intestin grêle, les reins, le cœur, les glandes salivaires, les testicules et la thyroïde, alors que des niveaux plus faibles ont été observés dans le cerveau, la peau, l'hypophyse et les muscles squelettiques. [55]

Les cellules folliculaires de la thyroïde expriment donc l'ACE2, ce qui rend la glande sensible au SARS-CoV-2 une fois l'infection survenue. [1]

Dans ce contexte clinique, les lésions thyroïdiennes pourraient résulter d'une lésion directe par le virus ou à médiation immunitaire. [57]

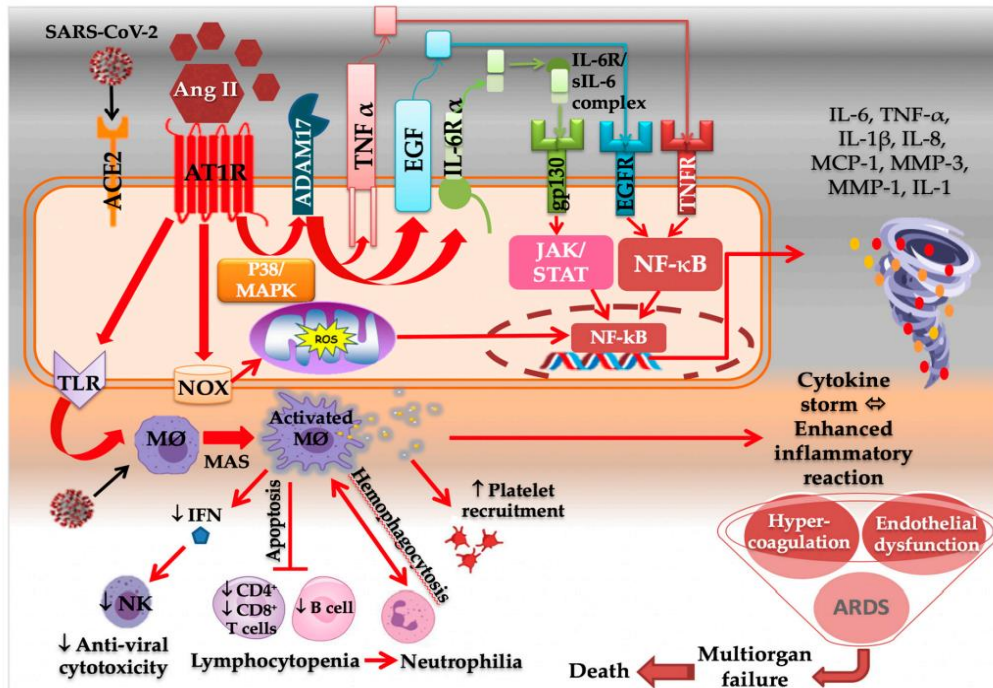


Figure 35: Mécanismes immunopathologiques du SARS-Cov-2 [42]

### 3-Rôle de l'intégrine $\alpha\beta3$ :

L'intégrine  $\alpha\beta3$  est connue pour reconnaître et lier les motifs Arg-Gly-Asp (RGD) et Lys-Gly-Asp (KGD) localisés dans la structure moléculaire à la fois de l'ACE2 et du péplomère de SARS-CoV et de SARS-CoV-2, s'opposant ainsi à la liaison du SARS-CoV-2 à l'ACE2 et en réduisant par conséquent l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes. [1]

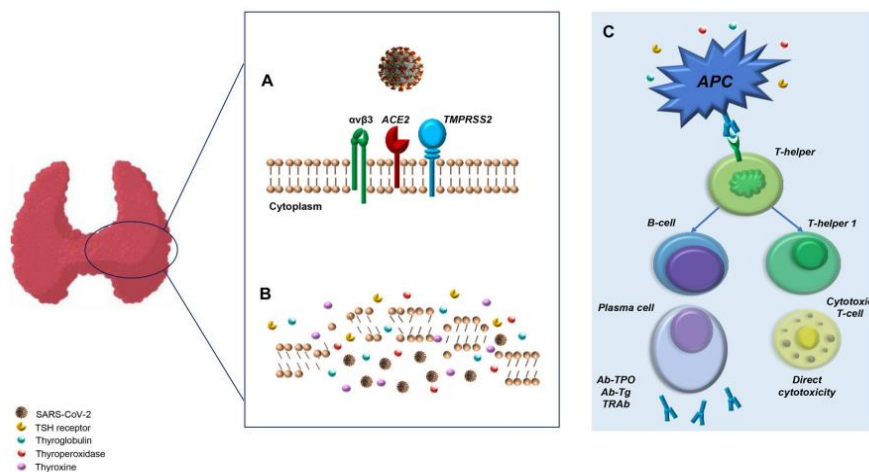
Étant donné que le SARS-CoV-2 peut interagir de manière alternative avec l'intégrine  $\alpha\beta3$ , des hypothèses stipulent que cette liaison pourrait faciliter l'internalisation du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes comme une voie alternative respective à l'ACE2. [58]

Selon ce point de vue, un autre scénario physiopathologique pourrait être envisagé. En effet, les hormones thyroïdiennes peuvent se lier aux récepteurs d'intégrine à la surface des cellules, activant ainsi des voies de signalisation à l'intérieur de la cellule et régulant la transcription de gènes impliqués dans les propriétés anti-apoptotiques, angiogénétiques et, favorisant la prolifération cellulaire. [52]

Il existe des preuves que la lévothyroxine pourrait favoriser la chimiorésistance et la radiorésistance ainsi que la progression de certaines tumeurs malignes de la thyroïde en activant une deuxième voie, notamment via l'intégrine  $\alpha\beta3$ . [1]

En outre, la lévothyroxine peut augmenter l'expression de l'intégrine  $\alpha\beta3$  à la surface des cellules ; par conséquent, la T4 peut favoriser dans une plus large mesure l'internalisation du SARS-CoV-2, ce qui pourrait aggraver le pronostic en cas de COVID-19. [59]

Cependant, cette hypothèse doit être confirmée avant de tirer des conclusions. [1]



**Figure 36: Rôles de l'ACE2, TMPRSS2 et de l'intégrine  $\alpha\beta3$  [1]**

#### 4-Rôle de la réponse immunitaire :

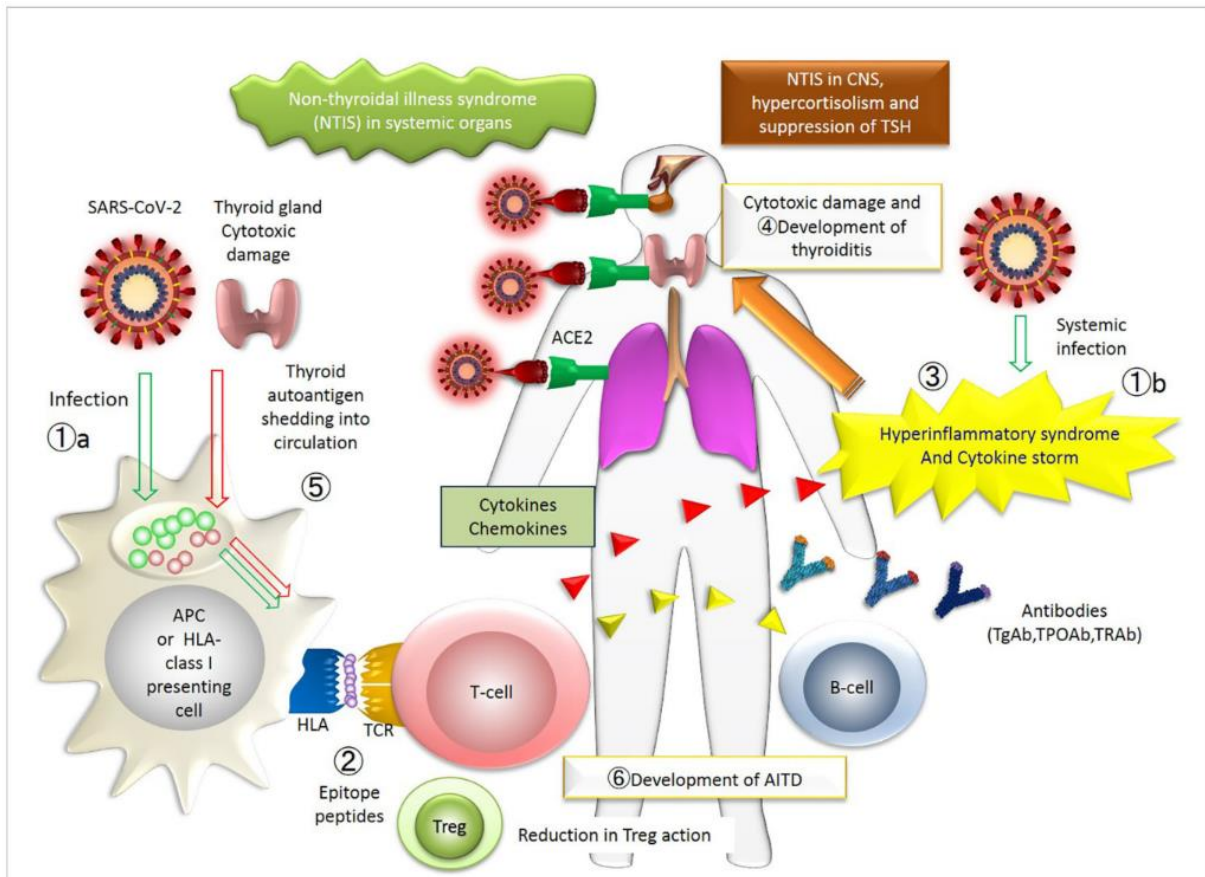
Les voies de la réponse immunitaire dans le cas de COVID-19 ont récemment été revues, montrant un rôle pertinent des lymphocytes T CD4 + et CD8+ en ciblant différents antigènes du SARS-CoV-2 pour contrer l'infection tout en persistant dans la phase de résolution de la maladie. [1]

En outre, une augmentation des lymphocytes T-helper 17 (Th17) et une diminution du rapport entre les régulateurs T et les Th17, liés à des taux sériques élevés d'interleukine 6, peut contribuer à une libération exagérée de cytokines, fréquemment observée chez les patients atteints d'une forme grave de la maladie. [51]

Plusieurs cytokines et chimiokines, telles que l'IL-1  $\beta$ , l'IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, IL-22, le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), l'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF), la chimiokine CXCL10 et la chimiokine ligand 2 (CCL2), pourraient également jouer un rôle dans la pathogenèse de COVID-19, en particulier dans la forme sévère de la maladie. [56]

Compte tenu d'un tel déséquilibre du système immunitaire, les patients atteints de maladies auto-immunes de la thyroïde pourraient subir une évolution clinique plus défavorable de la COVID-19 en raison de niveaux de base plus élevés d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  sériques par rapport aux individus sains. [1]

D'autre part, le SARS-CoV-2 peut rompre l'immunotolérance chez les patients prédisposés, conduisant à l'apparition d'une thyroïdite à médiation immunitaire, exacerbant une maladie thyroïdienne antérieure, ou induisant une récurrence. [57]



**Figure 37: Rôle de la réponse immunitaire [1]**

*Quelles sont les preuves qui suggerent  
que la covid-19 peut induire des consequences  
nefastes sur la fonction thyroïdienne*

## **IV. QUELLES SONT LES PREUVES QUI SUGGERENT QUE LA COVID-19 PEUT INDUIRE DES CONSEQUENCES NEFASTES SUR LA FONCTION THYROÏDIENNE ?**

### **1-Sur le plan clinique :**

Comme cela a été démontré précédemment pour le SARS-CoV, le SARS-CoV-2 peut également entraîner un dysfonctionnement de la thyroïde. [1]

En mars 2020, le premier cas de thyroïdite subaiguë diagnostiqué chez une femme de 18 ans a été décrit. La patiente a été admise à l'hôpital avec des signes et des symptômes typiques d'une thyroïdite virale, 15 jours après un prélèvement oropharyngé positif au SARS-CoV-2, dans le contexte d'une forme légère de COVID-19. [60]

Par la suite, plusieurs autres cas ont été signalés dans le monde entier. [65]

Les symptômes de la thyroïdite subaiguë sont apparus 16 à 36 jours après la résolution de la COVID-19. Une réponse rapide à la prednisone orale se produit généralement, et l'euthyroïdie revient après quelques semaines de traitement. [67]

Un cas de thyroïdite de Hashimoto (TH) avec une hypothyroïdie subclinique chez un Chinois de 45 ans et un coma myxoedémateux chez une femme de 69 ans, ont également été décrits. [70]

L'auto-immunité thyroïdienne était certainement une condition préexistante et non diagnostiquée, mais le SARS-CoV-2 a probablement exacerbé la condition basale chez ces patients. [1]

Une hypothyroïdie persistante, principalement due à la TH, a été décrite dans 7 % des cas de COVID-19. Ces données suggèrent que les coronavirus peuvent potentiellement induire un dysfonctionnement thyroïdien à long terme. [71]

Dans une étude de 191 cas de formes légères à modérées de la COVID-19, une dysthyroïdie a été observée chez environ 15 % de ces patients. [1]

## **2-Sur le plan biologique :**

Par rapport à ceux avec des taux de TSH normaux, les patients ayant des taux de TSH subnormaux (0,21 mUI/L contre 1,2 mUI/L) présentaient une fièvre plus fréquente (89 % contre 59 %, p 0,03) et une valeur seuil du cycle SARS-Cov-2 plus faible lors de l'amplification en chaîne par polymérase (20,9 vs. 26,3, p 0,01), en rapport avec une charge virale plus élevée. [72]

Dans une autre étude rétrospective menée auprès de 50 patients atteints de COVID-19, plus de la moitié d'entre eux (56 %) présentaient des taux de TSH transitoirement subnormaux, et ceux dont les valeurs de TSH étaient plus basses avaient un mauvais pronostic. [1]

La prévalence de l'auto-immunité thyroïdienne semble être similaire ou légèrement supérieure à celle de la population générale. [63]

Étant donné que le mécanisme auto-immun a été associé à l'infection par le SARS-CoV-2, et qu'il a été démontré que les infections virales déclenchent des thyroïdites auto-immunes, on ne sait toujours pas si le dysfonctionnement thyroïdien survenant chez les patients COVID-19 pourrait être lié à une auto-immunité thyroïdienne. [1]

La relation entre la COVID-19 sévère et le « syndrome de basse T3 » est principalement attribuable à une inflammation systémique. [65]

Il faut considérer que des niveaux élevés d'IL-6 sont liés à un mauvais pronostic, notamment en raison de l'importance de l'atteinte respiratoire. [67]

L'IL-6 semble supprimer la production de thyroxine libre (LT4) et de triiodothyronine libre (LT3), et est impliquée dans la pathogenèse du « syndrome de basse T3 ». [68]

Des études ont analysé le dysfonctionnement de la thyroïde chez les patients COVID-19 ou non COVID-19, gravement malades, en comparant les données des patients hospitalisés de 2019 à 2020. Après avoir exclu les dysfonctionnements thyroïdiens de base, les résultats ont montré une concentration sérique de TSH plus faible et des niveaux de protéine C-réactive plus élevés chez les patients COVID-19 (2020) que chez les patients non COVID-19 (2019). En outre, les taux sériques de LT4 étaient plus élevés, et les taux de LT3 étaient similaires chez les individus gravement malades COVID-19 que chez les non-COVID-19, en raison d'un possible chevauchement entre un « syndrome de basse T3 » et une thyrotoxicose, attribuable à une thyroïdite subaiguë indolore (atypique). [70]

Dans une étude rétrospective évaluant la prévalence de la dysthyroïdie chez les cas confirmés de COVID-19, la prévalence de la thyrotoxicose et de l'hypothyroïdie était respectivement de 20 % et 5 %. La thyrotoxicose était associée à une durée d'hospitalisation plus importante et à un taux de mortalité hospitalière plus élevé. [71]

L'IL-6 était inversement proportionnelle aux niveaux de TSH, et par conséquent, la thyrotoxicose a entraîné des concentrations plus élevées d'IL-6. [1]

Inversement, les niveaux de LT3 semblent être inversement liés à la gravité de l'inflammation systémique. [72]

Dans la plupart des cas, les taux de TSH et de LT3 chutent pendant la phase aiguë et restent faibles pendant la convalescence, mais dans une autre étude d'observation longitudinale, recrutant 456 patients (334 ont été admis à l'hôpital pour COVID-19), 86,6 % d'entre eux étaient euthyroïdiens et aucun cas de thyrotoxicose manifeste n'a été observé.

Les concentrations de TSH et de LT4 à l'admission étaient inférieures aux valeurs de base mais normalisées au cours de la convalescence. [66]

Une baisse possible de TSH pourrait être attribuable à une sécrétion hypophysaire émoussée de la thyroïdostimuline, due à une lésion hypophysaire directe ou indirecte liée au SARS-CoV-2. [64]

En effet, ces résultats suggèrent qu'un dysfonctionnement de la thyroïde peut se produire transitoirement, chez les patients COVID-19 et pourrait être lié à la sévérité de l'inflammation systémique. [62]

Des essais spécifiques sont nécessaires pour clarifier les conséquences à long terme de l'infection par le SARS-CoV-2 sur la fonction thyroïdienne. [1]

# *Thyrotoxicose et covid-19*

## **V. THYROTOXICOSE ET COVID-19**

### **1-Preuves sur le rapport entre la COVID-19 et la thyrotoxicose :**

Une association entre la maladie COVID-19 et la thyrotoxicose a été suggérée par plusieurs études. [40]

L'une d'entre elles est l'étude TGYRCOV de Lania et al. (2020) qui a évalué la fonction thyroïdienne par la réalisation d'un bilan thyroïdien et le dosage de l'interleukine-6 (IL-6) sérique chez 287 patients diagnostiqués COVID-19. [40]

Cette étude n'inclut que les participants n'ayant aucun antécédent de trouble thyroïdien ou de manifestation infraclinique. [40]

31 participants avaient développé une thyrotoxicose, tandis que 27 d'entre eux présentaient des symptômes infracliniques de la thyrotoxicose tels que la fibrillation atriale, les accidents thromboemboliques et une élévation du taux de la thyroxine libre. [40]

Cette constatation a été confirmée par une autre étude dans laquelle deux groupes ont été analysés : 78 patients infectés par le SARS-Cov-2 contre 85 personnes dans le groupe témoin, les deux groupes n'ayant pas d'antécédents de maladie thyroïdienne. [40]

Cette étude a évalué la prévalence potentielle de la thyrotoxicose, en tant qu'indicateur de la thyroïdite subaiguë et a permis également la mesure du taux de la protéine C-réactive. [40]

Les résultats ont conclu que les patients sévèrement affectés par la COVID-19 présentent une thyrotoxicose avec de faibles taux sériques de thyroïdostimuline (TSH), dans un contexte probable de thyroïdite subaiguë. [40]

En parallèle, on a constaté que la maladie de Basedow, qui est une affection auto-immune responsable d'un état d'hyperthyroïdie, s'est avérée être induite par l'infection par le SARS-Cov-2. [40]

Une analyse faite par Murugan et Alzahrani (2021) a concerné une étude de cinq cas infectés par le SARS-Cov-2 qui ont développé une maladie de Basedow au cours de l'évolution de leur infection. [40]

Tous les participants étaient des femmes âgées de 21 à 61 ans et étaient évaluées de 30 à 60 jours après leur infection initiale par la COVID-19. [40]

Toutes les participantes ont signalé une maladie thyroïdienne antérieure qui était traitée, et qui était en rémission claire avant l'étude. [40]

Cette étude suggère que la COVID-19 peut exacerber des troubles auto-immuns sous-jacents existants, tandis que les études mentionnées précédemment montrent que la COVID-19 contribue à une auto-immunité nouvelle. [40]

Une autre étude rapporte le développement de la maladie de Basedow chez une patiente très récemment rétabli d'une infection légère par le SARS-CoV-2. [41]

Les bilans thyroïdiens récents étaient normaux et elle ne présentait aucun signe ou symptôme clinique d'hyperthyroïdie avant sa maladie par la COVID-19. [41]

Le fait de savoir si la COVID-19 contribue au développement de la maladie de Basedow ou si son apparition est une coïncidence nécessite des études définitives. [41]

La relation entre la maladie de Basedow et les déclencheurs viraux n'a pas encore été établie de façon concluante malgré des preuves épidémiologiques suggestives. [41]

Des études ont proposé plusieurs mécanismes possibles pour le développement de la maladie de Basedow, tels que l'exposition aux antigènes, le mimétisme moléculaire, la libération de cytokines et la réponse inflammatoire. [41]

Des études ont documenté également des cas de la maladie de Basedow survenant après une thyroïdite subaiguë d'origine virale. [41]

Le SARS-Cov-2 s'est avéré capable de provoquer des dommages importants à la glande thyroïde. [41]

## **2-Causes de la thyrotoxicose :**

La thyrotoxicose peut être secondaire à diverses pathologies : [1]

### **2.1-La maladie de Basedow :**

Il s'agit d'une pathologie thyroïdienne auto-immune liée à la présence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH.

L'activation d'une réponse auto-immune, quel que soit le contexte, et donc y compris l'infection COVID-19, peut induire l'apparition ou la rechute de la maladie de Basedow. [66]

Le risque d'infection par le SARS-CoV-2 n'est pas plus élevé chez les patients atteints de la maladie de Basedow diagnostiquée ou traitée. À l'inverse, chez les personnes âgées atteintes de la maladie de Basedow qui n'est pas bien contrôlée par un traitement médical, une infection grave par le SARS-CoV-2 peut se produire, entraînant une crise thyrotoxisique, augmentant ainsi la mortalité liée à la COVID-19. Cela souligne l'importance de poursuivre le traitement de la maladie de Basedow pendant un épisode de COVID-19. [62]

Les médicaments antithyroïdiens constituent le traitement de première intention de la maladie de Basedow. [63]

Le traitement antithyroïdien peut être compliqué par l'agranulocytose, une complication hématologique rare mais grave, qui peut se manifester par des signes infectieux, et des symptômes similaires à ceux d'un épisode de COVID-19. L'agranulocytose nécessite l'arrêt immédiat des médicaments antithyroïdiens et la réalisation d'un hémogramme complet. [65]

Une numération de la formule sanguine (NFS) hebdomadaire doit être suggérée dès l'initiation du traitement par les antithyroïdiens, pour une détection précoce de la neutropénie et la prévention de l'agranulocytose. [66]

Lors d'épisodes infectieux, et particulièrement l'infection pulmonaire due au SARS-CoV-2, l'agranulocytose peut exacerber les symptômes de COVID-19. [70]

## **2.2-Une thyroïdite subaiguë inflammatoire ou destructrice :**

La survenue de cette thyroïdite chez les patients COVID-19 peut être secondaire à "l'orage cytokinique", avec une élévation de l'interleukine-6 induisant une thyroïdite inflammatoire, ou encore être secondaire à l'infection

par le SARS-CoV-2 même, qui provoque une thyroïdite destructrice, comme on l'a observée au cours d'autres infections virales qui induisent un épisode de thyrotoxicose (cytomégalovirus, entérovirus, coxsackievirus). [1]

Devant des cas rapportés de patients atteints de thyrotoxicose liée à une thyroïdite subaiguë, une étude rétrospective portant sur 287 patients COVID-19 hospitalisés a été réalisée, et a trouvé une incidence plus élevée (20,2%) de thyrotoxicose liée à une thyroïdite inflammatoire (en l'absence d'auto-anticorps antithyroïdiens) et corrélée à la concentration d'interleukine 6. [61]

### **3-Caractéristiques de la thyroïdite post-Covid19 :**

Les caractéristiques cliniques de la thyroïdite au cours de COVID-19 comprennent : une incidence plus élevée chez les femmes, une fréquence accrue de troubles du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire), et des formes cervicales silencieuses. [1]

La lymphopénie est une anomalie hématologique fréquemment rencontrée dans les cas de l'infection par le SARS-CoV-2, et peut diminuer l'infiltration lympho-plasmocytaire de la glande thyroïde, diminuant ainsi la douleur dans la région cervicale antérieure observée chez certains patients. [63]

Sur le plan biologique, la thyrotoxicose peut résulter de la lyse des cellules thyroïdiennes libérant les hormones thyroïdiennes synthétisées, ainsi qu'une diminution de l'activité de la désiodase dans le contexte infectieux COVID-19, responsable d'une diminution de la concentration de T3. [65]

Sur le plan radiologique, l'échographie thyroïdienne montre une thyroïde hypoéchogène, hétérogène non vascularisée, sans fixation à la scintigraphie. [67]

Un traitement par  $\beta$ -bloquants doit être envisagé, en tenant compte de ses indications et des contre-indications cardio-vasculaires. Ainsi qu'une corticothérapie (à une dose initiale  $< 0,5$  mg/kg/jour) doit être initiée, en fonction du contexte infectieux COVID-19. [69]

Le suivi peut être marqué par l'émergence d'une hypothyroïdie transitoire. [1]

En pratique, il est conseillé d'effectuer un bilan thyroïdien chez les patients COVID-19, en particulier chez ceux admis en USI, en raison de l'incidence relativement élevée de la thyrotoxicose induite par le SARS-CoV-2 secondaire à une thyroïdite subaiguë. [70]

# *Hypothyroïdie et covid-19*

## **VI. HYPOTHYROÏDIE ET COVID-19**

### **1-Études sur le rapport entre l'hypothyroïdie et la COVID-19 :**

Chez les patients atteints de COVID-19, deux types de troubles thyroïdiens sont généralement rencontrés : le syndrome de basse T3, et la thyroïdite. [39]

Une étude italienne de Lania et al. en 2020, a porté sur la fonction thyroïdienne de 287 patients COVID (+) hospitalisés. Dans leur cohorte, 20 % de ces patients présentaient une faible concentration plasmatique de la TSH, et 62 % d'entre eux répondaient aux critères de la thyrotoxicose (augmentation de la T4 libre). [66]

En revanche, une hypothyroïdie a été observée chez 5 % des patients. [39]

Les études menées en Chine par Chen et al., Gao et al. et Lui et al. en 2021, rapportent qu'une concentration de T3 libre inférieure à la limite normale a été trouvée chez environ 7 % des patients présentant un COVID léger à modéré, et chez 39 % des patients présentant un COVID sévère ou hospitalisés en unités de soins intensifs. [65]

Lorsque tous les degrés de sévérité ont été combinés, la TSH s'est avérée être inférieure à la normale chez 7 à 56 % des patients hospitalisés à cause de COVID-19. [39]

Par conséquent, la prévalence de la thyroïdite était plus élevée chez les patients COVID-19 que chez les patients admis en soins intensifs pour d'autres pathologies. [69]

C'est notamment le cas lorsque l'infection par le SARS-CoV-2 est sévère, car le même groupe a également observé que seulement 2 % des patients hospitalisés pour la COVID-19 qui n'étaient pas en unité de soins intensifs, présentaient une baisse de la TSH. [39]

Une revue de la littérature réalisée par Christensen et al. publiée en juin 2021, a décrit 17 cas de thyroïdite subaiguë après un épisode de COVID-19. [70]

La plupart des patients étaient des femmes (82 %), avec une moyenne d'âge de 39 ans (18 à 69 ans). [39]

Le délai entre les symptômes respiratoires et le diagnostic de la thyroïdite subaiguë a varié de 5 à 49 jours (moyenne de 26 jours). [72]

Dans 84 % des cas, la thyroïdite a été diagnostiquée au moins 14 jours après l'apparition des symptômes respiratoires. [39]

La plupart des patients présentaient des symptômes de thyrotoxicose (tachycardie dans 47% des cas) ou de thyroïdite (douleur cervicale dans 82% des cas). [70]

La biochimie a montré des valeurs de CRP (protéine C-réactive) comprises entre 4,5 et 176 mg/L (moyenne de 41 mg/L). [39]

La numération de la formule sanguine était normale, ou en faveur d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. [64]

Les anticorps antithyroïdiens étaient généralement négatifs (un seul patient présentait des anticorps anti-thyroglobuline). [39]

L'échographie cervicale des patients a souvent montré une thyroïde augmentée de volume, hétérogène et hypoéchogène avec une vascularisation réduite. [67]

La scintigraphie thyroïdienne réalisée chez ces patients a montré une faible absorption de la thyroïde, indiquant une thyroïdite subaiguë. [39]

La plupart des patients avaient récupéré une fonction thyroïdienne normale, plusieurs semaines après l'épisode aigu de la thyroïdite. [69]

D'autre part, dans l'étude de Brancatella et al. (2021), 87 % des patients restaient hypothyroïdiens dans les 3 mois suivant la thyroïdite liée à l'infection par le SARS-Cov-2. [39]

Cette étude met en évidence le lien probable entre l'infection par le SARS-CoV-2 et la thyroïdite subaiguë. [71]

Entre 2016 et 2019, la thyroïdite subaiguë est survenue généralement en période estivale, alors qu'en 2020, l'incidence de la thyroïdite subaiguë a atteint un pic lors du printemps et à la fin de l'année, ce qui coïncide avec le pic de mortalité lié à la maladie de COVID-19 dans la région. [39]

## **2-Sur le plan clinique :**

Chez les adultes, l'hypothyroïdie primaire est le plus souvent secondaire à une thyroïdite auto-immune, ou bien à un traitement chirurgical (thyroïdectomie totale) ou un traitement par radio-isotopes. L'hypothyroïdie centrale est beaucoup plus rare. [1]

Les études épidémiologiques indiquent que les patients souffrant d'hypothyroïdie n'ont pas un risque plus élevé de développer une infection COVID-19. D'autre part, la thyroïdite auto-immune peut se développer après "l'orage cytokinique" induit par l'infection par le SARS-CoV-2, et peut conduire à une hypothyroïdie primaire. [52]

Inversement, un trouble hypophysaire au cours de l'infection par la COVID-19 peut contribuer à l'insuffisance hypophysaire, entraînant une insuffisance thyroïdienne et corticotrope, nécessitant un traitement de substitution thyroïdien et cortico-surrénalien par la lévothyroxine et l'hydrocortisone. [1]

### **3-Sur le plan thérapeutique :**

La prise en charge diagnostique et/ou thérapeutique de l'hypothyroïdie au cours d'une infection par le SARS-CoV-2 ne nécessite aucune autre considération particulière. [1]

Le traitement d'une hypothyroïdie préexistante doit être poursuivi pendant l'infection par la COVID-19. La dose de la lévothyroxine doit être augmentée de 30 à 50 % en cas de grossesse, et doit être surveillée en fonction des données cliniques et de la concentration de TSH afin de prévenir le développement d'une hypothyroïdie. [1]

Le traitement par l'hydroxychloroquine, seul ou dans le cadre d'une thérapie combinée a été proposé comme option thérapeutique pour certains patients atteints de COVID-19. Il peut altérer le métabolisme de la thyroxine et nécessite donc un contrôle des taux de TSH pour garantir le maintien de l'euthyroïdie. [1]

#### **4-Sur le plan évolutif :**

En pratique, la fonction thyroïdienne doit être évaluée sur le plan clinique et biologique, dans la phase aiguë d'une infection par le SARS-CoV-2 et pendant le suivi, afin d'instaurer un traitement de substitution par la lévothyroxine si une insuffisance thyroïdienne est détectée, et d'interrompre le traitement de substitution dès que ces troubles thyroïdiens disparaissent lors de la convalescence. [1]

Parmi les cas rapportés de thyroïdite au cours de l'infection par la COVID-19, la thyroïdite "destructrice" ou inflammatoire apparaît tôt dans l'évolution de la maladie. [39]

Elle est en corrélation avec la sévérité de l'infection et est cliniquement asymptomatique mais une lymphopénie est présente. [39]

La thyroïdite subaiguë survient plus tard au cours de l'infection, et est associée à des douleurs dans la région cervicale antérieure et à une hyperleucocytose. [39]

Dans l'étude italienne de Lania et al. (2020), 11 % des patients hospitalisés pour la COVID-19 présentaient une thyrotoxicose. [39]

Les niveaux de TSH étaient inversement corrélés à l'âge des patients et à la concentration plasmatique d'IL-6, ce qui implique que la thyroïdite était due à « l'orage cytokinique » induit par l'infection par le SARS-CoV-2. [39]

L'examen histopathologique chez des patients infectés par le SARS-Cov-1 a montré une destruction des cellules folliculaires et parafolliculaires de la thyroïde, avec une apoptose étendue sans infiltrat lymphocytaire. [39]

Des lésions similaires ont également été décrites dans divers organes infectés par le SARS-CoV-2. [39]

Il est donc raisonnable de supposer que, lors de la phase aiguë de l'infection par le SARS-CoV-2, « l'orage cytokinique » est responsable de la thyroïdite résultant de la destruction des cellules folliculaires thyroïdiennes. [39]

### **5-Altérations de la fonction thyroïdienne au cours de la COVID-19 :**

Plusieurs études ont mis en évidence des anomalies du bilan fonctionnel thyroïdien, qui sont fréquentes chez les patients COVID-19, et sont le plus souvent transitoires et n'imposent pas de traitement. [35,1]

Elles montrent une diminution plus importante du taux de la thyroïdostimuline et de la T3 libre dans les formes sévères voire mortelles de la COVID-19, que dans les formes légères et guéries de cette maladie. [35]

Une autre étude rétrospective montre aussi une diminution du taux de ces hormones chez 64 % des patients présentant une atteinte pulmonaire lors de leur infection par le SARS-Cov-2. Ces anomalies du bilan thyroïdien se voient moins fréquemment chez les patients contrôles et ceux ayant une pneumopathie non Covid-19. [35]

Ces anomalies du bilan thyroïdien sont semblables à celles survenant lors des atteintes non thyroïdiennes « syndrome de basse T3 », caractérisées par une diminution de la T3 en rapport avec une diminution de l'activité des désiodases, qui est corrélée à la gravité de la maladie [1], par contre, le taux de T4 reste normal ou légèrement diminué.

Ces altérations des paramètres fonctionnels thyroïdiens peuvent être attribuées au stress cellulaire chronique secondaire à l'hypoxie, à une libération de glucocorticoïdes et à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-6) en rapport avec la maladie COVID-19. [35]

Le SARS-Cov-2 peut également atteindre les cellules hypophysaires, entraînant ainsi une diminution du taux de la TSH libérée. [35]

Une étude sur les survivants du SARS-CoV-2 a signalé que 6,7 % d'entre eux ont développé une hypothyroïdie ; un quart de ces patients présentait une thyroïdite auto-immune périphérique (présence d'auto-anticorps antithyroïdiens), cependant, les trois quarts restants présentaient une insuffisance thyroïdienne centrale, associée à une insuffisance corticotrope dans 66% des cas, ainsi que d'autres troubles hypophysaires qui se sont avérés transitoires lors du suivi à long terme. [1]

Bien que, le 13 mars 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) n'ait pas recommandé un bilan thyroïdien systématique chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19, il semble utile de réaliser un bilan thyroïdien chez les patients admis aux urgences ou à l'unité de soins intensifs (USI), compte tenu de la prévalence des dysthyroïdies, ainsi qu'au cours du suivi pour détecter l'apparition d'une hypothyroïdie dans le contexte d'un trouble hypophysaire et pour diagnostiquer une thyrotoxicose liée à une thyroïdite inflammatoire ou destructrice. [1]

*Thyroidites post-vaccination  
contre la covid19*

## **VII. THYROÏDITES POST-VACCINATION CONTRE LA COVID19**

Vu que la COVID-19 est une maladie multisystémique, le système endocrinien peut également être affecté. Des pathologies liées au pancréas, à l'hypophyse, aux gonades et à la thyroïde peuvent survenir. [36]

Des cas de thyroïdite sub-aiguë « SAT » causée par le SARS-CoV-2 ont été signalés. [36]

Comme les infections virales, les vaccins peuvent aussi déclencher une inflammation de la glande thyroïde. [36]

### **1-Mécanismes physiopathologiques :**

La thyroïdite sub-aiguë, également appelée thyroïdite de De Quervain ou thyroïdite granulomateuse, est la cause la plus fréquente de la thyroïdite douloureuse.

Elle est caractérisée par une inflammation de la glande thyroïde, et survient généralement après une infection virale des voies respiratoires supérieures, le plus souvent vers l'âge de 40-50 ans, avec une nette prédominance féminine. [36]

Dans le cas de la thyroïdite sub-aiguë, la thyroïde est endommagée par l'agent viral lui-même ou par les stimuli antigéniques, résultant des lésions tissulaires engendrées par le virus, en se liant aux molécules HLA-B35 des macrophages et en activant les lymphocytes T cytotoxiques. [36]

Contrairement à la thyroïdite auto-immune, la réaction immunitaire dans la thyroïdite sub-aiguë « SAT » est autolimitée. Cependant, il a été suggéré que la « SAT » pouvait récidiver en cas de réexposition à l'agent déclencheur. Le taux de récurrence dans le suivi à long terme a été rapporté comme étant de 4 % entre 6 et 21 ans et de 1,6 % à la fourchette de  $13,6 \pm 5,6$  ans dans différentes séries. [36]

Le premier cas de thyroïdite subaiguë associée à COVID-19 a été décrit par Brancatella et al. le Mars 2020. [36]

Après cela, de nombreux rapports ou séries de cas ont continué à être rapportés. [36]

Avec l'identification des cas de « SAT » associés au virus COVID-19, on a cherché à savoir comment le virus provoque une thyroïdite sub-aiguë. Il a été démontré que l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE-2) et la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2) jouent un rôle dans l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes. [36]

Devant la découverte de l'expression de l'ACE-2 et de la TMPRSS2 dans les cellules de la glande thyroïde, il a été démontré que la thyroïde peut être l'un des tissus cibles pendant la virémie du SARS-CoV-2. [36]

Des cas de « SAT » observés après l'administration de vaccins contre la grippe et le virus de l'hépatite B ont été rapportés dans la littérature. [36]

On pense que les antigènes viraux du vaccin peuvent déclencher une inflammation de la thyroïde, comme l'agent infectieux. [36]

Le mécanisme de la thyroïdite subaiguë ou du dysfonctionnement thyroïdien post-vaccinaux reste inconnu. [43]

Cependant, les adjuvants contenus dans les vaccins (utilisés principalement pour augmenter la réponse à la vaccination dans la population générale) peuvent jouer un rôle dans la production de diverses réponses auto-immunes et inflammatoires. [43]

Ainsi, une autre étude a déclaré également que le mécanisme du vaccin peut provoquer des réponses immunitaires similaires à celles induites par l'infection par le SARS-Cov-2. [40]

Le risque de réactivité croisée entre la protéine cible du coronavirus produite par le vaccin à ARNm et les antigènes des cellules thyroïdiennes saines a également été mentionné. [43]

Il a été suggéré que la réponse immunitaire contre les antigènes du SARS-CoV-2 après la vaccination peuvent avoir des réactions croisées par le biais d'un mécanisme appelé mimétisme moléculaire qui peut susciter une réactivité auto-immune, ce qui pourrait entraîner des maladies auto-immunes. [40]

Les interactions possibles entre la prédisposition génétique, les antécédents d'autres affections auto-immunes, la présence d'adjuvants et la réactivité croisée entre les protéines de pointe et les antigènes des cellules thyroïdiennes saines sont donc impliquées. [43]

## **2-Sur le plan clinique et biologique :**

Cliniquement, on observe une fièvre modérée, des myalgies diffuses, une pharyngite et des douleurs cervicales irradiant vers les oreilles et la mâchoire, qui peuvent être parfois sévères et persistantes, nécessitant une courte cure de corticoïdes (prednisone). [36,43]

Des symptômes de thyrotoxicose et des signes d'inflammation systémique peuvent également être présents. [36]

En général, l'évolution clinique de la thyroïdite subaiguë est autolimitée, et passe par des phases de thyrotoxicose initiale, puis d'hypothyroïdie et enfin d'une phase de récupération en euthyroïdie, mais peut nécessiter un traitement symptomatique supplémentaire. [40,43]

Les anticorps anti-thyroglobuline et anti-thyroperoxydase sont généralement négatifs. [36]

### **3-Études prouvant la relation entre les thyroïdites et la vaccination contre la COVID-19 :**

Lors d'épidémies précédentes, le développement de thyroïdites chez des patients auparavant en bonne santé a été mis en cause dans les cas de vaccinations contre la grippe, le HPV et le VHB. [40]

Des preuves émergentes ont montré plusieurs cas où des patients auparavant en bonne santé et ne présentant aucun symptôme d'infection virale ont développé des troubles thyroïdiens après la vaccination contre le SARS-CoV-2, la plupart étant des cas de thyroïdite subaiguë et, plus rarement, de maladie de Basedow. [40]

Une étude récente a objectivé 83 cas de dysfonctionnement thyroïdien après la vaccination, les vaccins à base d'ARNm étant les plus fréquents, suivis des vaccins à vecteur viral et des vaccins inactivés. [40]

Sur la base des marques de vaccins, près de la moitié des cas de thyroïdites sub-aiguës ont été attribués aux vaccins Pfizer. [40]

Un rapport de cas détaillant onze patients a montré qu'ils ont ressenti des symptômes de thyroïdite subaiguë 22 jours après la vaccination. [40]

Dans une autre étude, trois patients sans antécédents de maladie thyroïdienne ont présenté une thyrotoxicose 10 à 20 jours après avoir reçu le vaccin ARNm de Pfizer, Bio-NTech ou Moderna. [40]

Une revue de la littérature menée par Jhon et. al a révélé que sur les 22 cas de thyroïdite subaiguë rapportés, 13 patients ont dû recevoir une corticothérapie, alors que les autres cas ont été perdus de vue avec un traitement de soutien. [40]

Dans de rares cas, la maladie de Basedow a été mise en cause après la vaccination contre le SARS-CoV-2, mais le mécanisme physiopathologique sous-jacent demeure inconnu. [40]

Malgré les cas signalant l'apparition de nouveaux troubles auto-immuns après la vaccination contre le SARS-Cov-2, l'orientation future de la recherche devrait envisager la possibilité que la vaccination protège les patients contre la thyroïdite subaiguë et la maladie de Basedow post-COVID-19. [40]

#### **4-Évolution et pronostic des thyroïdites post-vaccination :**

Le vaccin assure une protection par le biais d'anticorps anti-SARS-CoV-2, déclenchant des réponses immunitaires adaptatives et en stimulant une réaction hyperinflammatoire. [40]

La vaccination contre le SARS-CoV-2 induit une réponse immunitaire efficace et forte qui permet de réduire le risque de maladie grave lié à la COVID-19. [40]

De plus, la vaccination contre le SARS-CoV-2 s'est avérée efficace pour protéger les enfants du syndrome inflammatoire multisystémique lié au coronavirus. [40]

Les individus post-vaccination ont tendance à exprimer des taux élevés d'interféron (IFN) de type 1 et d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV [40].

Par conséquent, les cas de poussées auto-immunes pourraient être considérés comme de simples effets secondaires des taux élevés de cytokines inflammatoires qui se résorberaient transitoirement avec le temps. [40]

Cela pourrait expliquer pourquoi les patients qui ont développé une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie après la vaccination n'ont pas eu de complications graves et leurs symptômes étaient soulagés par des soins de soutien ou par corticothérapie. [40]

Quoi qu'il en soit, on ignore encore largement si l'apparition de troubles thyroïdiens auto-immuns est en rapport avec la vaccination contre le SARS-CoV-2 ou une simple coïncidence. [40]

En effet, la thyroïdite subaiguë survenant après l'administration du vaccin COVID-19 est un phénomène rare et probablement sous-déclaré. [43]

À l'heure actuelle, il n'existe pas de preuves de l'effet protecteur de la vaccination contre le SARS-CoV-2 contre les troubles auto-immuns de la thyroïde. Cependant, les études futures devraient se concentrer sur la possibilité que le vaccin prévienne les poussées auto-immunes et les dysthyroïdies après une infection par le SARS-Cov-2. [40]

Afin de bien chercher les avantages immunitaires potentiels de la vaccination contre le SARS-CoV-2 contre les dysthyroïdies, d'autres études longitudinales devraient comparer les taux de dysthyroïdies en fonction de l'état de vaccination contre le SARS-CoV-2 et tirer une conclusion fondée sur les résultats. [40]

*L'effet du traitement  
médical de covid-19  
sur la fonction thyroïdienne*

## **VIII. L'EFFET DU TRAITEMENT MEDICAL DE COVID-19 SUR LA FONCTION THYROÏDIENNE**

Les principes du traitement de COVID-19 restent le ciblage de la réponse du virus et de l'hôte en utilisant différentes stratégies, telles que les antiviraux, les anticorps monoclonaux, les agents anti-inflammatoires et les thérapies immuno-modulatrices ciblées. [73]

En fonction de la gravité de la maladie, différentes approches thérapeutiques sont nécessaires pour réduire la durée de la transmissibilité et la gravité des symptômes. [75]

A titre d'exemple, une assistance circulatoire et ventilatoire et une anticoagulation peuvent être nécessaires pour les formes sévères. [74]

### **1-Les traitements immunologiques :**

Du fait du rôle critique de l'IL-6 dans les lésions pulmonaires sévères dans COVID-19, les anticorps monoclonaux humanisés ciblant la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-6 pourraient avoir un rôle thérapeutique. Par exemple, le tocilizumab a réduit le risque de ventilation mécanique chez les patients hospitalisés avec COVID-19, même si le taux de mortalité reste élevé dans ce contexte. [76]

Le baricitinib est un inhibiteur des protéines JAK (Janus kinases), qui supprime la production d'IFN de type 1 par les cellules dendritiques et d'IL-6 par les lymphocytes B. [1]

Dans un essai randomisé, contrôlé par placebo, les patients sous Baricitinib ont récupéré plus rapidement. [77]

Le Baricitinib n'a pas provoqué d'effets indésirables sur la thyroïde; cependant, il n'est pas certain que l'apparition éventuelle d'une auto-immunité thyroïdienne soit attribuable à un état auto-immun sous-jacent plutôt qu'à une conséquence du traitement. [74]

## **2-Les traitements antiviraux :**

Certaines thérapies antivirales ont été approuvées pour une utilisation d'urgence contre le SARS-CoV-2 compte tenu de leurs mécanismes d'action, notamment l'interférence avec l'internalisation virale (par ex, Umifenovir) ; l'inhibition de l'ARN-polymérase (Ribavirine, Remdesivir) ; l'inhibition des protéases, y compris la protéase de type p3-chymotrypsine (par exemple, Favipiravir; Lopinavir/Ritonavir; Sofosbuvir/daclatasvir). [1]

Ces médicaments ont démontré qu'ils réduisaient la durée d'hospitalisation, et accélèrent le temps de récupération de la maladie, en particulier dans les cas modérés; cependant, leur efficacité dans les cas graves pourrait être très différente selon les résultats de différents essais. [78]

Le lopinavir et le ritonavir peuvent accélérer le métabolisme de la lévothyroxine, diminuant ainsi son effet thérapeutique. [77]

## **3-La corticothérapie :**

La dexaméthasone à 6 mg/jour (pendant dix jours consécutifs) administrée par voie orale ou intraveineuse en complément du traitement standard, a permis de réduire le taux de mortalité au 28ème jour à 17 %, de manière plus évidente chez les patients nécessitant une ventilation mécanique invasive (- 36 %) et chez ceux sous oxygénothérapie (- 18 %). [82]

Les données cumulées suggèrent que les corticostéroïdes peuvent être bénéfiques lorsqu'ils sont administrés dans les formes sévères. [80]

Les glucocorticoïdes interfèrent avec le métabolisme des hormones thyroïdiennes à plusieurs niveaux, par exemple en bloquant la conversion périphérique de la T4, et altèrent la sécrétion de TSH de manière dose-dépendante. [78]

Dans une observation, une dose unique de 8 mg de dexaméthasone administrée par voie intraveineuse a réduit les taux de TSH et de LT3, 8 à 47 heures après l'administration. [79]

Un régime à forte dose de dexaméthasone (8 mg/jour pendant 3 jours consécutifs) a diminué le taux de base de la T3 sérique sans inhiber la réponse de la T3 à la stimulation de la TSH. [82]

D'autre part, le métabolisme des glucocorticoïdes peut être augmenté dans l'hyperthyroïdie et réduit dans l'hypothyroïdie, et les niveaux de thyroxine circulants peuvent affecter le transport et la biodisponibilité du cortisol, étant inversement liée aux concentrations de la protéine de liaison au cortisol. [1]

En outre, l'hyperthyroïdie favorise la synthèse et la sécrétion d'albumine, et le contraire est observé dans l'hypothyroïdie. Considérant que l'albumine régule la distribution et la biodisponibilité de la dexaméthasone, les dysfonctionnements thyroïdiens peuvent affecter la pharmacocinétique de la dexaméthasone en influençant cette variable. [81]

#### 4-L'anticoagulation :

A ce jour, le mécanisme de la coagulopathie de COVID-19 est bien connu et représente une combinaison d'une consommation plaquettaire, d'une coagulation intravasculaire de bas grade, d'une microangiopathie thrombotique, d'un dysfonctionnement endothélial et d'une inflammation systémique. [1]

La coagulopathie s'est avérée être le résultat à la fois de l'inflammation systémique, et du mécanisme spécifique du SARS-CoV-2 par l'intermédiaire de l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, les lésions et le dysfonctionnement endothéliaux, et l'induction de l'auto-immunité. L'héparine de faible poids moléculaire pourrait jouer un rôle dans la thromboprophylaxie, en particulier dans les formes sévères, même si des études supplémentaires sont nécessaires pour clarifier ce sujet. [81]

En dehors de l'effet anticoagulant, l'héparine de bas poids moléculaire peut induire d'autres effets, tels que l'inhibition directe de l'entrée du virus dans les cellules hôtes en interagissant avec le péplôme du SARS-CoV-2, l'inhibition de l'activité de l'héparanase, limitant ainsi la fuite vasculaire, la neutralisation de l'effet biologique des cytokines, et l'interférence avec le trafic des leucocytes. [1]

L'héparine fractionnée et non fractionnée détache l'hormone thyroïdienne des protéines de liaison, affectant ainsi la mesure de la LT4 et de la LT3 à l'aide de différentes techniques de dosage, telles que la dialyse à l'équilibre, l'ultracentrifugation et l'immunodosage direct. [80]

Par conséquent, les hormones thyroïdiennes doivent être interprétées avec précaution chez les patients sous héparine de faible moléculaire pour éviter les erreurs de diagnostic. [1]

*Le traitement des thyroïdites  
engendrées par la COVID-19*

## **IX. LE TRAITEMENT DES THYROÏDITES ENGENDREES PAR LA COVID-19**

La prise en charge thérapeutique de la thyroïdite subaiguë post-COVID19 est essentiellement symptomatique. [46]

Le praticien doit s'assurer d'abord que le patient est stable sur le plan hémodynamique, et qu'il n'est pas cliniquement en crise thyrotoxique. [44]

Ainsi, le traitement de la thyroïdite comporte deux volets : [44]

- La réduction de la douleur et de l'inflammation.
- Le soulagement des symptômes de la thyrotoxicose, tels que des palpitations, de l'anxiété ou des tremblements. [46]

Pour traiter la douleur et l'inflammation, le traitement consiste généralement en des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tel que le naproxène 500 mg, ou des corticoïdes tel que la prednisone 40 mg. [44]

Les corticoïdes peuvent être utilisés en cas d'échec de la réponse aux AINS, ou en cas de douleurs modérées à sévères et de symptômes thyrotoxiques. [45]

Cependant, pour traiter les symptômes d'hyperthyroïdie, les bêta-bloquants, particulièrement le propranolol dosé à 0,5-1 mg par voie intraveineuse ou 40-80 mg par voie orale toutes les 6 h, sont le premier choix pour inhiber les effets adrénergiques de l'excès d'hormones thyroïdiennes. [44]

Pour inhiber la production supplémentaire d'hormones thyroïdiennes, on peut utiliser des thioamides 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, bien que le premier soit contre-indiqué pendant la grossesse en raison de ses effets tératogènes. [44]

La lévothyroxine peut être employée pendant la phase d'hypothyroïdie, mais elle doit être arrêtée après 3-6 mois avec un contrôle de la fonction thyroïdienne. [45]

Cependant, une surveillance attentive des symptômes et de la fonction thyroïdienne est nécessaire malgré le traitement médical initié. [45]

*Le devenir des thyroïdites  
liées à la covid-19*

## **X. LE DEVENIR DES THYROÏDITES LIEES A LA COVID-19**

Le pronostic de la thyroïdite subaiguë post-COVID19 est généralement très bon. [44]

La plupart des patients atteints de thyroïdite subaiguë douloureuse classique peuvent s'attendre à une résolution complète de la douleur en 1 à 3 mois, et 95 % d'entre eux retrouvent une fonction thyroïdienne normale en 12 à 18 mois. [44]

Si le virus SARS-CoV-2 se comporte de la même manière que d'autres virus connus provoquant des thyroïdites, nous pensons que la thyroïdite induite par la COVID-19 aura un pronostic similaire. [44]

Le temps permettra aux cliniciens de mieux décrire les autres séquelles de la thyroïdite induite par la COVID-19, mais le traitement de la thyrotoxicose dans le cadre des urgences ne devrait pas changer. [44]

Les praticiens peuvent laisser sortir les patients dont les symptômes de la thyroïdite s'améliorent avec le traitement, en prenant des précautions strictes pour le contrôle, afin qu'ils soient suivis par leur endocrinologue pour un nouveau bilan thyroïdien de contrôle. [44]

Finalement, et comme cela a été décrit précédemment, l'évolution de la fonction thyroïdienne dans le temps chez les patients ayant présenté une thyroïdite subaiguë post-COVID19 semble favorable. [39]

Les patients ayant développé une thyroïdite présentent une hypothyroïdie dans un quart à un tiers des cas. [39]

Une hypothyroïdie auto-immune ou une thyroïdite de Hashimoto peuvent apparaître dans les mois ou les années qui suivent un épisode de thyroïdite virale subaiguë. Il serait donc intéressant de continuer à suivre la fonction thyroïdienne chez ces patients. [39]

Clarke et al. (2021), ont analysé la fonction thyroïdienne chez 68 patients sans antécédents de maladie thyroïdienne, qui ont présenté une infection par le SARS-CoV-2 nécessitant ou non une hospitalisation standard ou des soins intensifs, au moins trois mois après l'infection, et qui présentaient une faiblesse et une fatigue persistantes. Tous les patients présentaient des paramètres thyroïdiens normaux, indépendamment de leurs symptômes. [39]

# *Matériels et méthodes*

## **XI. MATERIELS ET METHODES**

### **1-Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive, réalisée au service d'Endocrinologie à l'Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.

### **2-Population cible :**

Cette étude a été menée chez tous les patients suivis pour une thyroïdite post-COVID19, au sein du service d'Endocrinologie de l'Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, soit 30 cas, de la période allant de Juin 2021 à Juin 2022.

#### **2.1-Critères d'inclusion :**

Notre étude inclut tous les patients ayant développé une thyroïdite post-COVID19, et qui sont suivis au service d'Endocrinologie de l'Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V, et qui ont un dossier complet.

#### **2.2-Critères d'exclusion :**

Notre étude exclut les cas suivants :

- Les patients ayant des antécédents de thyroïdite
- Les patients présentant une thyroïdite sans avoir un antécédent de la COVID-19 (autre cause de thyroïdite avérée)
- Les patients n'ayant pas eu une maladie COVID-19 confirmée
- Les patients ayant un bilan thyroïdien normal
- Les patients chez qui le diagnostic de thyroïdite post-COVID19 est fort probable, mais qui sont en cours d'exploration.

### **3-Méthode utilisée :**

Les données sociodémographiques, anthropométriques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives ont été établies grâce à une fiche d'exploitation et à partir des dossiers des malades, et des consultations du service d'Endocrinologie de l'Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.

### **4-Considération éthique :**

Les règles générales d'éthique en rapport avec le respect de la confidentialité des patients, ainsi que la protection de leurs données, a été respecté lors du recueil des données pour notre étude.

### **5-Analyse statistique :**

La saisie de nos données a été effectuée grâce au logiciel Microsoft Office Word 2016.

Quant à l'analyse statistique, elle a été réalisée grâce au logiciel Microsoft Office Excel 2016.

Les résultats sont exprimés en valeur absolue et en pourcentage pour les variables qualitatives, en moyenne, écart-type et en extrême pour les variables quantitatives.

# *Résultats*

## XII. RESULTATS

Notre étude inclut 30 patients suivis pour une thyroïdite post-COVID19, au sein du service d'Endocrinologie à l'Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, au cours de la période allant de Juin 2021 au Juin 2022.

### 1- Caractères généraux épidémiologiques :

#### 1.1-Âge :

L'âge moyen de nos patients était de 40,8 ans au moment du diagnostic, avec des extrêmes variant entre 19 et 71 ans, et le maximum des cas était situé entre 20 et 40 ans, soit 53,33%.

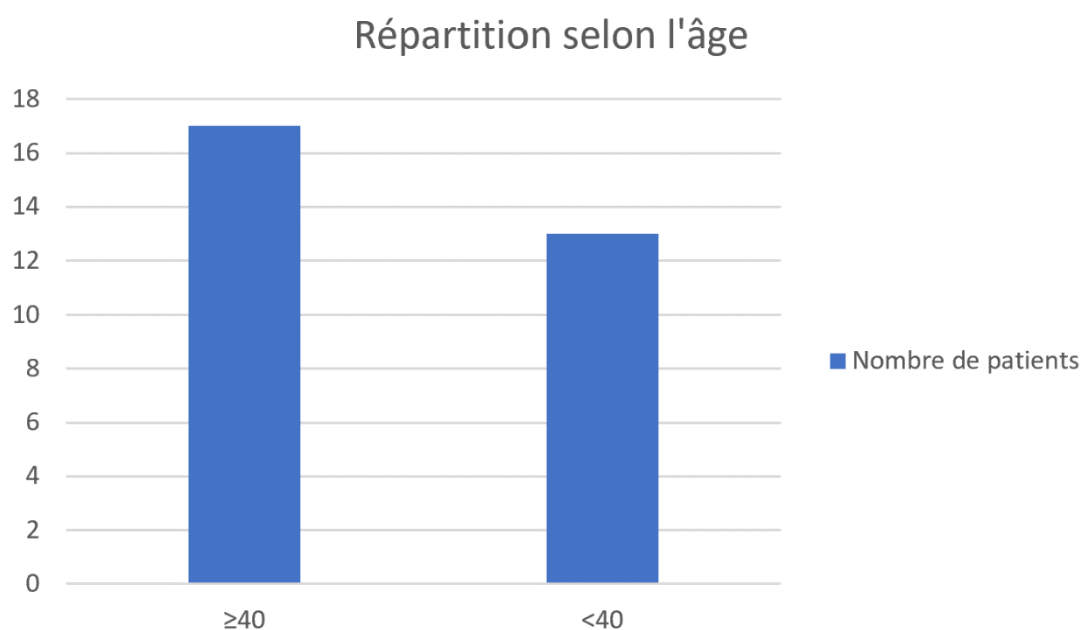


Figure 38: Répartition des patients selon la tranche d'âge

## 1.2-Sexe :

Dans notre série de cas, on note une prédominance féminine avec 80% de femmes et 20% d'hommes, avec un sex-ratio calculé de 0,25.

### RÉPARTITION SELON LE SEXE

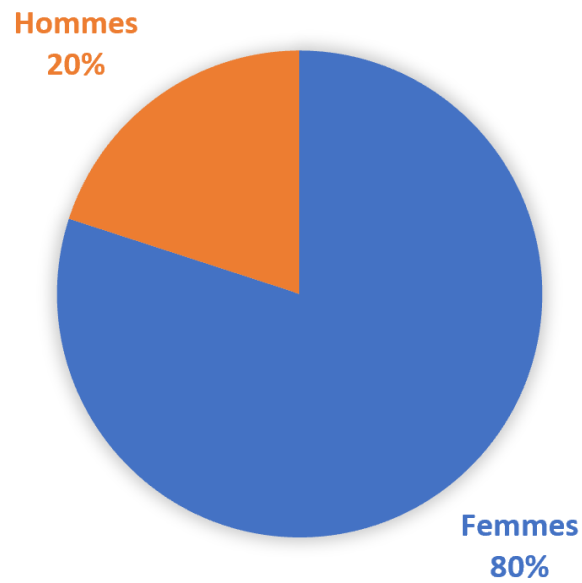


Figure 39: Répartition des patients selon le sexe

## 2- Caractères anthropométriques :

### 2.1-Poids :

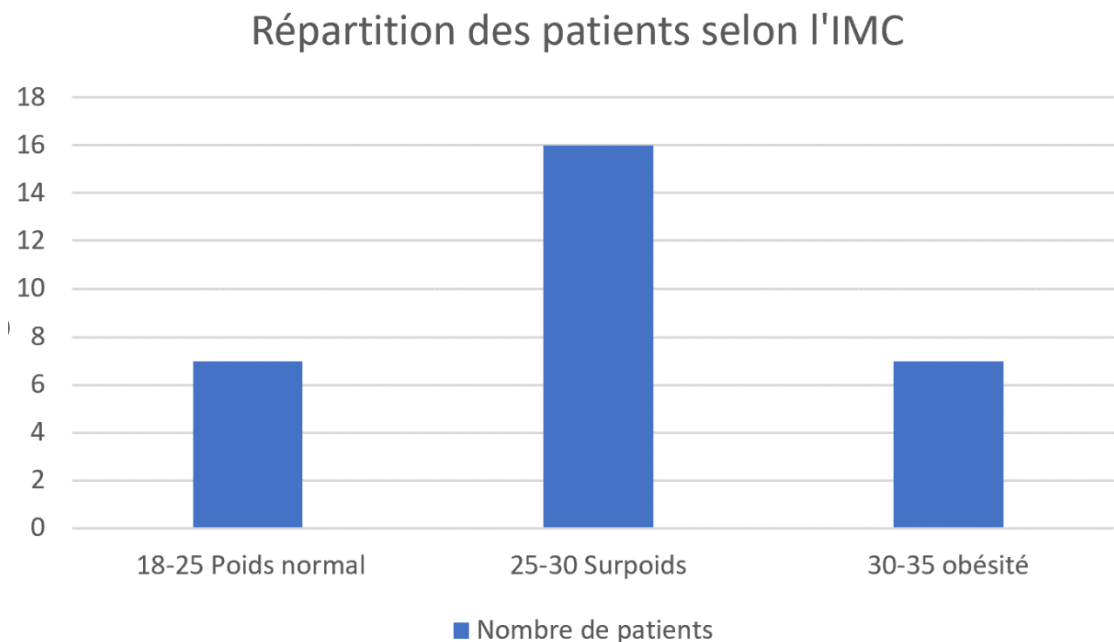
Le poids moyen de nos patients est estimé à 74 kg avec des extrêmes allant de 54 à 107 kg.

### 2.2-Taille :

La taille moyenne de nos patients était de 163 cm avec des extrêmes allant de 148 à 187 cm.

### 2.3-Indice de masse corporelle (IMC) :

L'IMC moyen de nos patients était de 28 kg/m<sup>2</sup> avec des extrêmes allant de 21,830 à 34,543 kg/m<sup>2</sup>. Cinquante-trois pourcent de nos patients soit 16 cas étaient en surpoids, tandis que 23% des patients soit 7 cas étaient obèses au moment du diagnostic.



**Figure 40: Répartition des patients selon l'IMC**

### **3-Antécédents :**

#### **3.1-Antécédents personnels médicaux :**

##### **a) Antécédents de thyroïdite :**

Aucun patient de notre série de cas (n=0) ne présentait un antécédent de thyroïdite.

##### **b) Hypertension artérielle (HTA) :**

Vingt-trois pourcent des patients de notre échantillon (n=7) étaient hypertendus.

##### **c) Diabète :**

Vingt-six pourcent des patients (n=8) étaient diabétiques ; cinq patients présentaient un diabète type 2, tandis que trois patients souffraient d'un diabète type 1.

##### **d) Dyslipidémie :**

Vingt-six pourcent des patients de notre échantillon (n=8) présentaient une dyslipidémie.

### 3.2-Antécédents personnels toxiques :

Aucun patient de notre échantillon (n=0) n'était ni tabagique ni alcoolique.

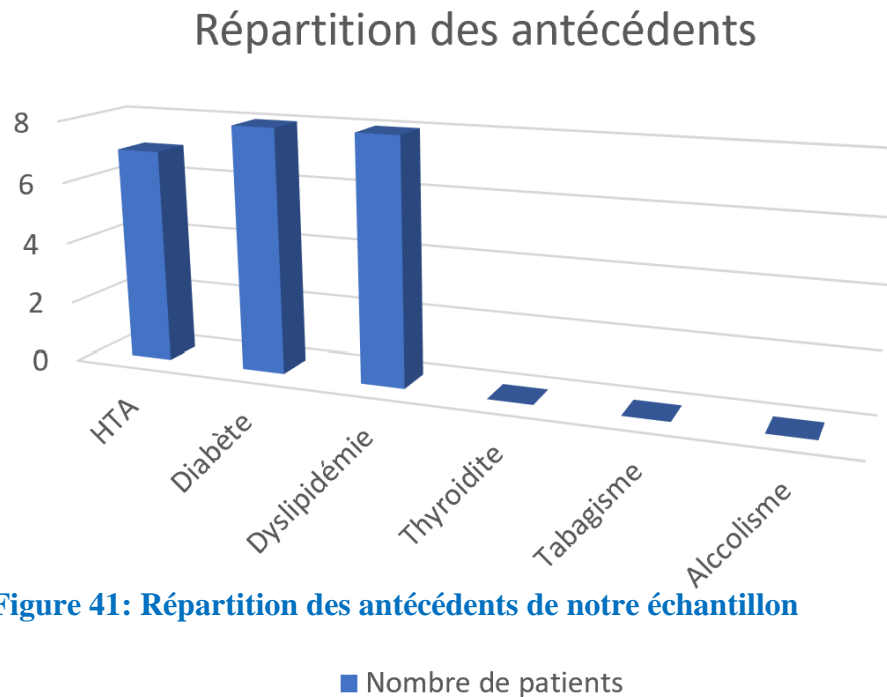


Figure 41: Répartition des antécédents de notre échantillon

## 4-COVID-19 :

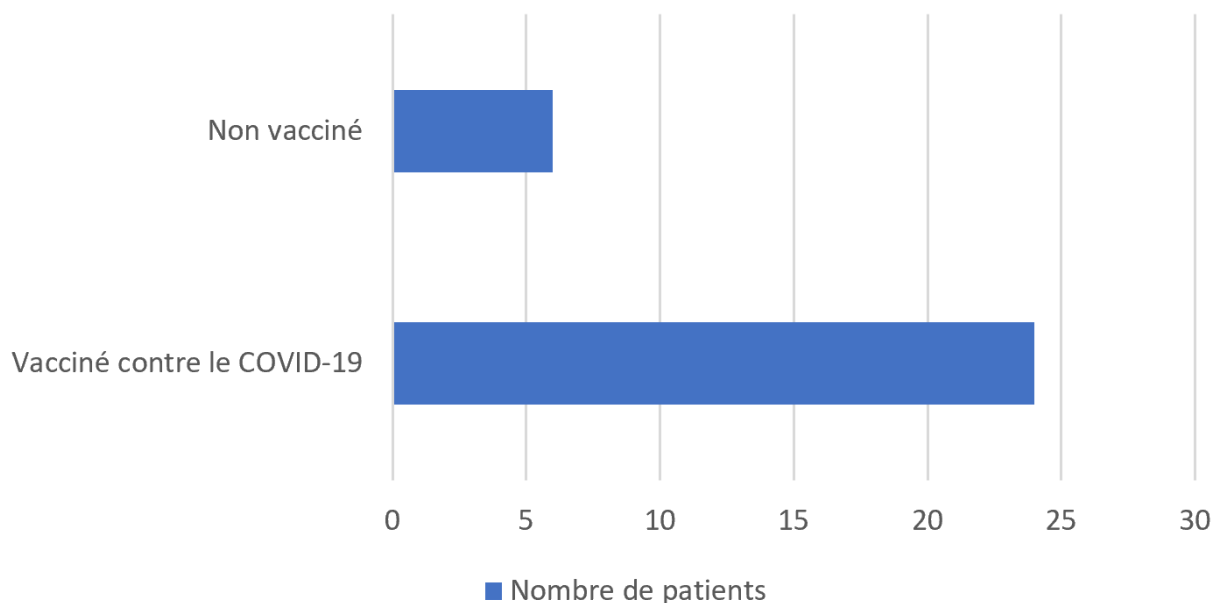
### 4.1-Vaccination contre la COVID-19 :

Parmi les patients de notre échantillon, 80% (n=24) étaient vaccinés contre la COVID-19. Quarante-trois pourcent de ces patients (n=13) ont reçu les trois doses du vaccin, trente-trois pourcent d'entre eux (n=10) n'ont reçu que deux doses, tandis que trois pourcent (n=1) n'ont bénéficié que d'une seule dose du vaccin.

Concernant les types du vaccin qu'ont reçu les patients de notre échantillon, on distingue :

- Pour la première dose, cinquante-trois pourcent des patients de notre série (n=16) ont reçu le vaccin Sinopharm, vingt-trois pourcent (n=7) ont bénéficié du vaccin d'Astrazeneca, alors que trois pourcent (n=1) ont reçu le vaccin Johnson & Johnson.
- Pour la deuxième dose, cinquante-trois pourcent des patients de notre série (n=16) ont reçu le vaccin Sinopharm, tandis que vingt-trois pourcent (n=7) ont bénéficié du vaccin d'Astrazeneca.
- Pour la troisième dose, vingt-trois pourcent (n=7) ont bénéficié du vaccin Pfizer, alors que vingt pourcent (n=6) ont reçu le vaccin Sinopharm.

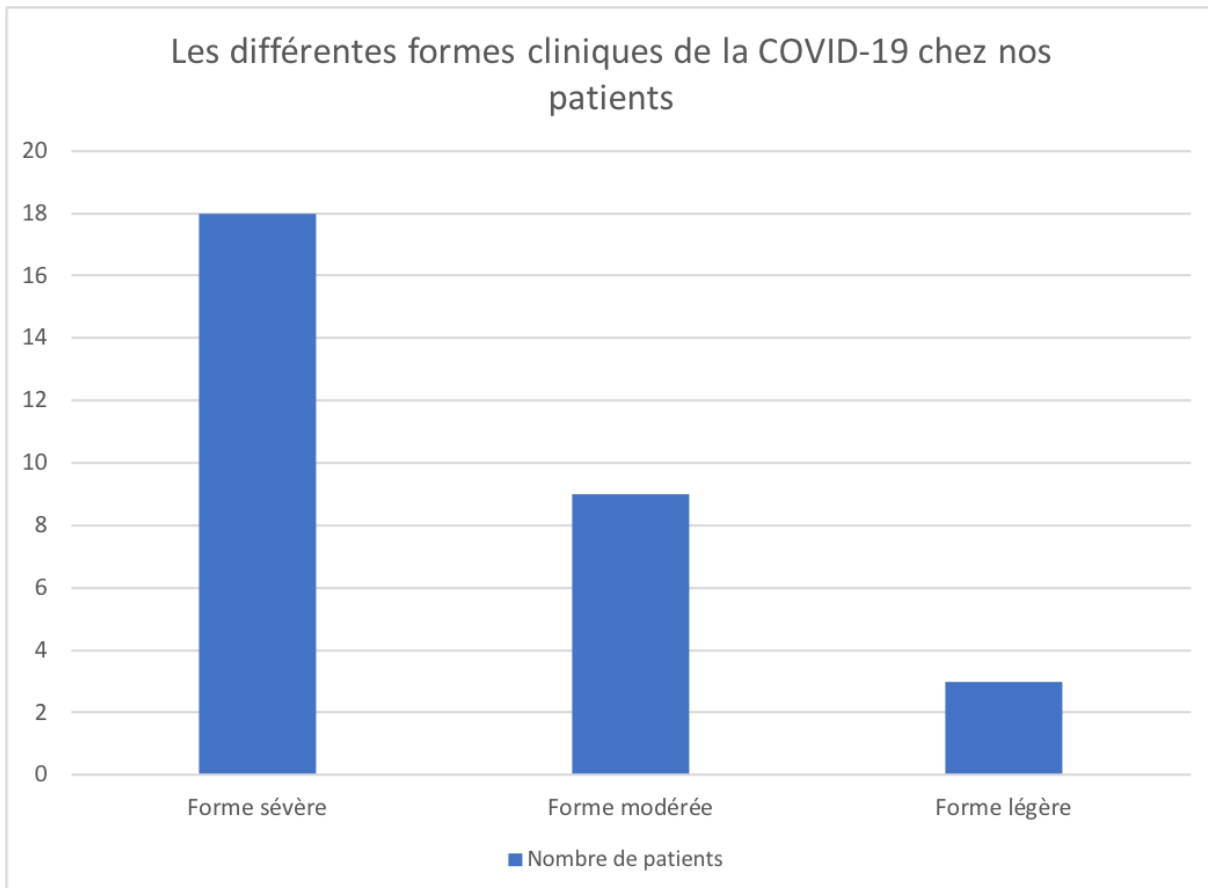
### Répartition de la vaccination chez nos patients



**Figure 42: Répartition de la vaccination chez les patients de notre échantillon**

## 4.2-Forme clinique de la COVID-19 :

Soixante pourcent des patients de notre série (n=18) ont présenté une forme sévère de l'infection par le SARS-Cov-2, trente pourcent (n=9) ont développé une forme modérée de la maladie, alors que dix pourcent des patients (n=3) n'ont présenté qu'une forme légère de l'infection.



**Figure 43: Répartition des différentes formes cliniques de la COVID-19 chez nos patients**

### **4.3-Délai entre la COVID-19 et la dysthyroïdie :**

Le délai entre l'infection par le SARS-Cov-2 et le diagnostic de la dysthyroïdie était inférieur à 3 mois dans 56,7% des cas (n=17), tandis qu'il ne dépassait pas 6 mois chez 43,3% des patients de notre échantillon (n=13).

### **5-Présentation clinique :**

Différents symptômes ont été retrouvés lors de l'étude de notre série de cas, notamment :

#### **5.1-Tuméfaction cervicale :**

Ce symptôme était présent chez 26,7% de nos patients (n=8).

#### **5.2-Douleur cervicale :**

La douleur était absente chez 43,3% de nos patients (n=13), légère chez 16,7% des patients (n=5), modérée chez 23,3% des patients (n=7), alors qu'elle était sévère chez 16,7% de nos patients (n=5).

Cette douleur irradiait chez 43,3% des patients de notre échantillon (n=13).

#### **5.3-Amaigrissement :**

Quarante-sept pourcent des patients (n=14) ne se plaignaient pas d'amaigrissement.

Vingt-trois pourcent de nos patients (n=7) ont constaté un amaigrissement de moins de 5 kg, treize pourcent (n=4) ont observé un amaigrissement de 5 à 10 kg, tandis que 16,7% des patients (n=5) ont eu un amaigrissement de plus de 10kg.

#### **5.4-Tremblement des extrémités :**

Parmi les patients de notre échantillon, 40% (n=12) souffraient de ce symptôme.

#### **5.5-Palpitations :**

Ce symptôme était absent chez 13,3% des patients (n=4).

#### **5.6-Thermophobie :**

Quatre-vingt pourcent des patients (n=24) se plaignaient d'une thermophobie.

#### **5.7-Troubles du transit :**

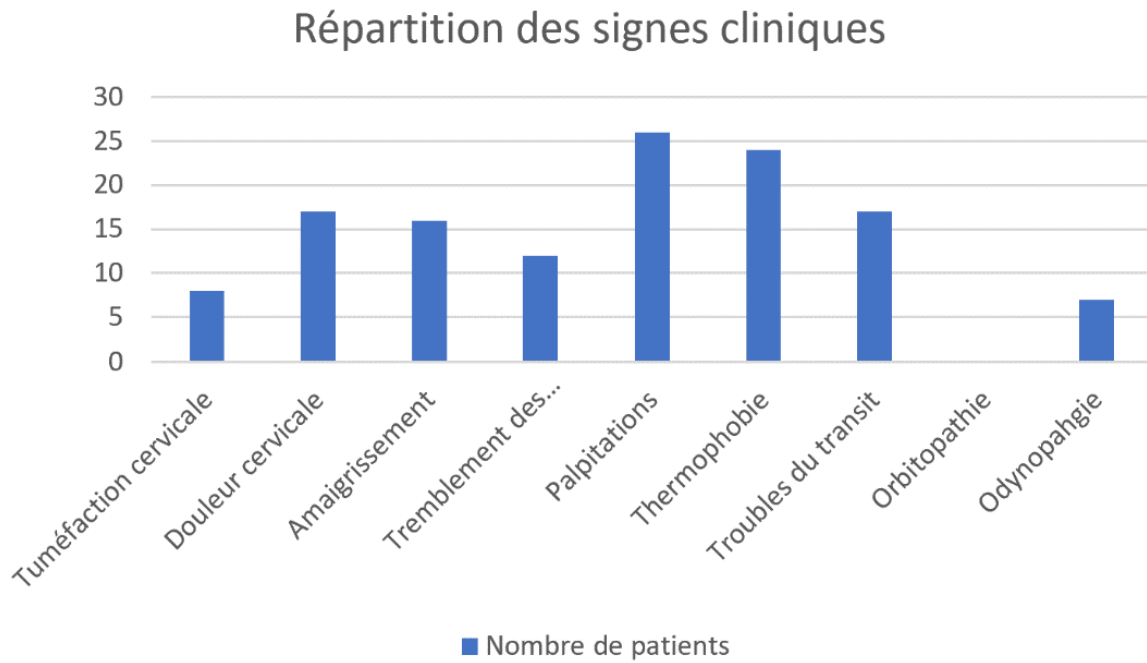
Les troubles du transit étaient parmi les motifs de consultation chez 56,7% des patients (n=17).

#### **5.8-Orbitopathie :**

Aucun patient de notre échantillon (n=0) ne présentait ce symptôme.

### 5.9-Odynophagie :

Vingt-trois pourcent des patients (n=7) souffraient d'une odynophagie.



**Figure 44:** Répartition des signes cliniques chez les patients de notre échantillon

## 6-Exploration biologique :

### 6.1-Bilan thyroïdien :

La TSHus était effondrée chez tous nos patients (n=30), sachant que la fourchette de la TSHus normale qu'on a considéré lors de notre étude variait entre 0,5 et 5  $\mu\text{UI/ml}$  définissant un état d'euthyroidie, donc on parle d'hyperthyroidie si la TSHus  $< 0,5 \mu\text{UI/ml}$ , et d'hypothyroidie si la TSHus est supérieure à 5  $\mu\text{UI/ml}$ .

Elle était inférieure à 0,01  $\mu\text{UI/ml}$  chez 93,3% des patients de notre échantillon (n=28).

Concernant les deux autres patients restants, la TSHus était égale à 0,02  $\mu\text{UI/ml}$  chez l'un (3,3%), et égale à 0,018  $\mu\text{UI/ml}$  chez l'autre (3,3%).

La T4L était élevée chez tous les patients de notre échantillon (n=30). On a considéré, lors de notre étude, que la valeur normale de la T4L variait entre 12 et 22  $\text{pmol/l}$ .

La T4L de nos patients variait entre 21,97  $\text{pmol/l}$  et 55,20  $\text{pmol/l}$ , avec une moyenne égale à 33,83  $\text{pmol/l}$ .

Quant à la T3L, elle était normale chez 30% de nos patients (n=9), alors qu'elle était élevée chez 70% des patients (n=21), sachant que le fourchette normale sur laquelle on s'est basé lors de notre étude était comprise entre 3 et 9  $\text{pmol/l}$ .

La T3L de nos patients variait entre 5,13  $\text{pmol/l}$  et 30,02  $\text{pmol/l}$ , avec une moyenne égale à 17,28  $\text{pmol/l}$ .

## **6.2-Bilan auto-immun:**

### **a) Anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) :**

Lors de notre étude, on a considéré que la valeur normale des anti-TPO doit être inférieure à 34 UI/ml.

Ces anticorps étaient absents chez 36,7% des patients de notre série (n=11).

Par contre, elles étaient supérieures à 100 UI/ml chez 30% des patients (n=9), elles dépassaient 400 UI/ml dans 16,7% des cas (n=5), et étaient supérieures à 1000 UI/ml chez 16,7% des patients de notre échantillon (n=5).

### **b) Anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) :**

Notre étude a pris comme référence pour la valeur normale des anti-Tg, un taux inférieur à 35 UI/ml.

Parmi les patients de notre échantillon, 33,3% (n=10) ne possédaient pas ces anticorps.

Dans 23,3% des cas (n=7), ces anticorps étaient supérieurs à 10 UI/ml.

Ils dépassaient également 25 UI/ml dans 23,3% des cas (n=7).

Leur taux était supérieur à 50 UI/ml chez 20% de nos patients (n=5).

### **c) Anticorps anti-récepteur de la TSH (TRAK) :**

Lors de notre étude, on a considéré que la valeur normale des TRAK doit être inférieure à 1,5 UI/l.

Ces anticorps étaient inférieurs à 2,9 UI/l dans 90% des cas (n=27).

Chez les trois autres patients, leur taux était égal à 3,2 UI/l (3,3%), 4,3 UI/l (3,3%) et 4,7 UI/l (3,3%).

### **6.3-Reste du bilan :**

#### **a) Protéine C-réactive (CRP) :**

Le taux de la CRP était inférieur à 5 mg/l chez 63,3% des patients de notre échantillon (n=19).

Il était compris entre 5 et 9,9 mg/l chez 13,3% des patients (n=4).

Treize pourcents des patients (n=4) avait un taux de CRP entre 10 et 14,9 mg/l.

Un patient (3,3%) avait une CRP à 17,4 mg/l.

Les deux patients restants (6,6%) présentaient un taux de CRP supérieur à 20 mg/l.

#### **b) Vitamine D :**

Vingt pourcents de nos patients (n=6) souffraient d'une carence en vitamine D, soixante pourcents (n=18) avaient un taux insuffisant en vitamine D, tandis que 20% des patients (n=6) avaient un taux optimal en vitamine D.

#### **c) Vitamine B12 :**

Parmi les patients de notre échantillon, seulement 23,3% (n=7) présentaient un taux bas en vitamine B12.

Le reste de notre échantillon (n=23) n'avait pas d'anomalie en vitamine B12.

## 7-Bilan radiologique :

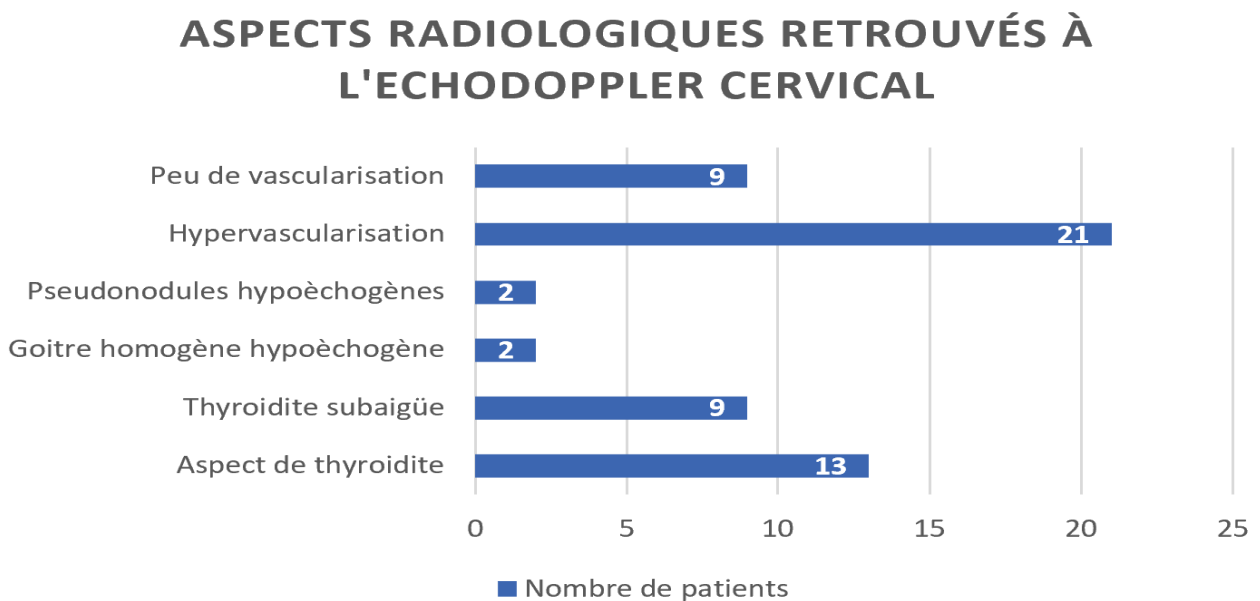
### 7.1-Echo-doppler cervicale :

Un aspect de thyroïdite a été constaté chez 43,3% des patients (n=13).

Une thyroïdite subaiguë a été vue chez 30% des patients (n=9).

Dans 6,7% des cas (n=2), l'échographie cervicale a mis en évidence un goitre homogène hypoéchogène, et parfois des pseudonodules hypoéchogènes (6,7%).

Au doppler, on a noté une hypervascularisation dans 70% des cas (n=21), contrairement aux 30% restants des patients (n=9) où la thyroïde était peu vascularisée.



**Figure 45: Répartition des aspects radiologiques retrouvés à l'échodoppler cervical chez nos patients**

## **7.2-Scintigraphie cervicale :**

La scintigraphie était blanche chez 46,7% des patients (n=14).

Chez 33,3% des patients soit 10 cas, la fixation était basse, alors qu'elle était basse hétérogène dans 10% des cas (n=3).

La scintigraphie a objectivé une fixation intense chez 10% cas (n=3).

## **8-Prise en charge thérapeutique :**

Les patients de notre échantillon ont été mis sous différents traitements.

### **8.1-Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :**

Seulement 10% de nos patients (n=3) qui ont pris des AINS comme traitement.

### **8.2-La corticothérapie :**

Parmi les patients de notre échantillon, 90% (n=27) n'ont pas été mis sous corticoïdes.

### **8.3-Les antithyroïdiens de synthèse :**

Vingt-sept pourcent des patients (n=8) ont reçu une cure de 20 mg/j de Carbimazole.

### **8.4-Les $\beta$ -bloquants :**

Tous les patients de notre série (n=30) ont été mis sous  $\beta$ -bloquants.

Trente-trois pourcent des patients (n=10) ont reçu 20mg/j de Propanolol, 33,3% (n=10) ont été mis sous 30 mg/j de Propanolol.

Vingt-trois pourcent des patients (n=7) ont reçu une dose de 40 mg/j, tandis que 10% de nos patients (n=3) ont été mis sous 60 mg/j de Propanolol.

## **9-Evolution :**

Le bilan thyroïdien a été refait chez tous nos patients après trois mois d'évolution et de traitement.

### **9.1-TSHus :**

La TSHus est restée inférieure à 0,01  $\mu\text{UI/ml}$  dans 26,7% des cas (n=8).

Elle est devenue comprise entre 0,01 et 0,5  $\mu\text{UI/ml}$  chez 30% des patients (n=9), et entre 0,5 et 4  $\mu\text{UI/ml}$  chez 13,3% des patients (n=4).

La TSHus dépassait 4  $\mu\text{UI/ml}$  chez 30% des patients de notre échantillon (n=9).

### **9.2-T4L :**

Les taux de la T4L de contrôle de nos patients ont diminué considérablement par rapport aux chiffres initiaux.

Leur taux variait entre 8,90  $\text{pmol/l}$  et 24,56  $\text{pmol/l}$ , avec une moyenne égale à 16,24  $\text{pmol/l}$ .

### **9.3-T3L :**

La T3L a été également abaissée chez les patients de notre échantillon.

Les chiffres de contrôle étaient compris entre 2,30  $\text{pmol/l}$  et 13,51  $\text{pmol/l}$ , avec une moyenne égale à 5,65  $\text{pmol/l}$ .

# *Discussion*

## XIII. DISCUSSION

### 1-Intérêt de l'étude :

L'objectif de notre étude est de mettre la lumière sur la conduite à tenir devant cette pathologie au sein de l'Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, et ce en précisant les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques, évolutifs et pronostiques de la thyroïdite post-COVID19, et de les comparer à la littérature, afin d'établir une base de données et d'améliorer son diagnostic et sa prise en charge.

### 2-Caractéristiques sociodémographiques :

Nous avons essayé de comparer les patients de notre échantillon (30 cas) aux profils des patients d'autres études faites aux quatre coins de notre planète, une faite en Asie (Japon) [47], une en Europe (Italie) [48], une en Grande Bretagne [2], et une en Amérique [49].

Le nombre de patients pour chaque étude était respectivement de 13 cas pour la série Japonaise [47], 46 cas pour la série Italienne [48], 334 cas étudiés en Angleterre [2], et 3703 cas aux Etats Unis [49].

**Tableau 2: Nombre de cas des différentes études**

<b>Auteur</b>	<b>Pays d'étude</b>	<b>Année d'étude</b>	<b>Nombre de cas</b>
Inaba H et Aizawa T	Tohoku, Japon	2021	13
A.Lania	Rome, Italie	2020	46
Bernard K et Tricia T	London, UK	2021	334
G.Lisco	New York, USA	2021	3703
<b>Notre étude</b>	<b>Rabat, Maroc</b>	<b>2022</b>	<b>30</b>

## 2.1-Âge :

**Tableau 3: Moyennes d'âges des différentes études**

<b>Auteur</b>	<b>Pays d'étude</b>	<b>Année d'étude</b>	<b>Moyenne d'âge</b>
Inaba H et Aizawa T	Tohoku, Japon	2021	48,4 ans
A.Lania	Rome, Italie	2020	60,8 ans
Bernard K et Tricia T	London, UK	2021	66,1 ans
G.Lisco	New York, USA	2021	65 ans
<b>Notre étude</b>	<b>Rabat, Maroc</b>	<b>2022</b>	<b>40,8 ans</b>

La moyenne d'âge des patients de notre échantillon était de 40,8 ans.

Ce résultat est relativement inférieur à la série japonaise [47], et largement inférieure aux autres séries [48, 49, 2].

## 2.2-Sexe :

**Tableau 4: Sex-ratio dans les séries de la littérature**

<b>Auteur</b>	<b>Pays d'étude</b>	<b>Année d'étude</b>	<b>Sex-Ratio</b>
Inaba H et Aizawa T	Tohoku, Japon	2021	0,18
A.Lania	Rome, Italie	2020	2,28
Bernard K et Tricia T	London, UK	2021	1,09
G.Lisco	New York, USA	2021	0,44
<b>Notre étude</b>	<b>Rabat, Maroc</b>	<b>2022</b>	<b>0,25</b>

Dans notre série de cas, on note une nette prédominance féminine avec 80% de femmes et 20% d'hommes, avec un sex-ratio calculé de 0,25.

Des résultats similaires ont été objectivés dans les séries Japonaise [47] et Américaine [49], avec une prédominance féminine à 85% et 69% respectivement.

Une prédominance masculine a été décelée dans les deux séries Italienne (69%) [48] et Anglaise (60,8%) [2].

### 3-Antécédents :

Aucun patient de notre série de cas ne présentait un antécédent de thyroïdite.

En effet, la présence d'un antécédent thyroïdien représentait un critère d'exclusion pour notre étude ; ce qui a été le cas aussi pour les autres études [47, 48, 2] auxquelles nous comparons notre série de cas, sauf la série Américaine, où 6,8% avaient une hypothyroïdie préexistante.

Concernant les comorbidités de nos patients, 23% étaient hypertendus, 26% souffraient de diabète, 26% des patients présentaient une dyslipidémie, et 23% étaient obèses au moment du diagnostic.

Pour la série Américaine [49], 68% des patients présentaient plus de deux comorbidités, dont l'hypertension artérielle, le diabète et l'obésité.

Quant à la série Anglaise [2], 39,5% des patients étaient diabétiques, alors que 48,5% souffraient d'une hypertension artérielle.

Dans notre série de cas, le délai entre l'infection par le SARS-Cov-2 et le diagnostic de la dysthyroïdie était inférieur à 3 mois dans 56,7% des cas, tandis qu'il ne dépassait pas 6 mois chez 43,3% des patients.

Quant à la série Japonaise [47], la thyroïdite a été rapportée dans la durée comprise entre 7 semaines avant le diagnostic de l'infection et 7 semaines après.

Pour les séries restantes, le délai entre l'infection et la thyroïdite était de quelques semaines pour la série Italienne [48], et de 13 à 36 jours pour la série Anglaise [2].

#### 4-Caractéristiques de la thyroïdite :

Chez les patients de notre échantillon, les symptômes retrouvés étaient une thermophobie (80%), des palpitations (86,7%), un tremblement des extrémités (40%), un amaigrissement (53%), une odyndophagie (23%), et un trouble du transit (56,7%).

Pour les signes physiques, une tuméfaction cervicale a été objectivée chez 26,7% de nos patients, ainsi qu'une douleur cervicale dans 56,7% des cas.

Pour la série Japonaise [47], la douleur cervicale était présente, ainsi que les signes de thyrotoxicose, tels que les palpitations, le tremblement des extrémités et le trouble du transit.

La douleur cervicale était absente dans la série Italienne [48], tandis que les signes de thyrotoxicose étaient présents, et une tuméfaction cervicale a été retrouvée chez 50% des patients.

**Tableau 5: Comparaison des signes entre les différentes études**

	<b>Inaba H et Aizawa T</b>	<b>A.Lania</b>	<b>Notre étude</b>
<b>Douleur cervicale</b>	Présente	Absente	56,7%
<b>Tuméfaction cervicale</b>	-	50%	26,7%
<b>Palpitations</b>	Présentes	Présentes	86,7%
<b>Tremblement des extrémités</b>	Présent	Présent	40%
<b>Troubles du transit</b>	Présents	Présents	56,7%

## 5-Exploration biologique :

### 5.1-Bilan thyroïdien :

La TSHus était effondrée chez tous nos patients. Elle était inférieure à 0,01  $\mu$ UI/ml dans 93,3% des cas.

Concernant les deux autres patients restants, la TSHus était égale à 0,02  $\mu$ UI/ml chez l'un (3,3%), et égale à 0,018  $\mu$ UI/ml chez l'autre (3,3%), avec une moyenne à 0,01  $\mu$ UI/ml.

La T4L était élevée chez tous les patients de notre série. Elle variait entre 21,97 pmol/l et 55,20 pmol/l, avec une moyenne égale à 33,83 pmol/l.

Quant à la T3L, elle était normale chez 30% de nos patients, alors qu'elle était élevée chez 70% des patients. Elle variait entre 5,13 pmol/l et 30,02 pmol/l, avec une moyenne égale à 17,28 pmol/l.

Dans l'étude Japonaise [47], tous les patients avaient une TSH diminuée, et un taux élevé de T3L et T4L.

En Italie [48], 21,7% des patients présentaient une TSH basse, avec une moyenne de 1,23  $\mu$ UI/ml. Quant à la T3L, 43% avaient un taux faible, avec une moyenne de 8,8 pmol/l.

Pour l'étude anglaise [2], 13,5% des patients présentaient une dysthyroïdie, dont 0,6% avaient une hypothyroïdie manifeste, mais pas d'hyperthyroïdie manifeste, avec une moyenne de TSH à 1,03  $\mu$ UI/ml, et une T4L moyenne à 12,6 pmol/l.

**Tableau 6: Comparaison entre les moyennes de TSH, T3L et T4L dans les différentes études**

	<b>A.Lania</b>	<b>Bernard K et Tricia T</b>	<b>Notre étude</b>
TSH moyenne ( $\mu$ UI/ml)	1,23	1,03	<b>0,01</b>
T3L moyenne (pmol/l)	8,8	-	<b>17,28</b>
T4L moyenne (pmol/l)	-	12,6	<b>33,83</b>

## **5.2-Bilan auto-immun:**

Dans notre série de cas, les anticorps anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline, étaient présents respectivement chez 63,3% et 66,7% des patients.

Quant aux anticorps anti-récepteur de la TSH (TRAK), ils étaient inférieurs à 2,9 UI/l dans 90% des cas, et supérieures ou égales à 3,2 UI/l dans 10% des cas.

Dans, la série Japonaise [47] et Italienne [48], les trois anticorps étaient rarement positifs.

## **5.3-Reste du bilan :**

Dans notre étude, le taux de la protéine C-réactive (CRP) était inférieur à 5 mg/l chez 63,3% des patients.

Pour l'étude Japonaise [47], la CRP était augmentée chez tous les patients de la série, ainsi que pour l'étude Italienne [48] et Anglaise [2] où la moyenne de la CRP était égale respectivement à 96 et 115 mg/l.

## **6-Exploration radiologique :**

Dans notre étude, l'écho-doppler cervicale a objectivé un aspect de thyroïdite dans 43,3% des cas, de thyroïdite subaiguë dans 30% des cas, un goitre homogène hypoéchogène dans 6,7% des cas, parfois des pseudonodules hypoéchogènes (6,7%).

Au doppler, on a noté une hypervascularisation dans 70% des cas, contrairement aux 30% restants des patients où la thyroïde était peu vascularisée.

Pour la scintigraphie cervicale, elle était blanche chez 46,7% des patients, la fixation était basse ou basse hétérogène respectivement dans 33,3% et 10% des cas.

Tandis qu'elle a objectivé une fixation intense chez 10% patients.

Pour la série Japonaise [47], l'échographie cervicale a objectivé une zone hypoéchogène focale ou diffuse chez la majorité des patients, sans hypervascularisation au doppler, sauf pour un seul cas. La scintigraphie, pour elle, a montré une diminution de la fixation chez tous les patients de la série.

Concernant l'étude Italienne [48], l'échographie cervicale a montré un goitre hétérogène avec des zones hypoéchogènes diffuses bilatérales, sans hypervascularisation au doppler chez tous les patients. La fixation était nettement diminuée, voire absente à la scintigraphie.

### **7-Prise en charge thérapeutique :**

Les patients de notre série d'études ont pris différents traitements ; 10% ont été mis sous AINS, et 10% sous corticoïdes.

Tous les patients de notre série ont été mis sous  $\beta$ -bloquants (Propranolol), dosés à 20mg/j dans 33,3% des cas, à 30 mg/j chez 33,3% des patients, à 40 mg/j dans 23,4% des cas, et à 60 mg/j chez 10% des patients.

Une dose de 20 mg/j de Carbimazole a été reçue chez 27% des patients de notre série.

Les données des autres études ne concernaient que la corticothérapie.

Pour l'étude Japonaise [47], tous les patients ont reçu une dose de 16 à 40 mg/j de Prednisolone, suivie d'une diminution progressive dans les 4 à 6 semaines.

Quant à l'étude Italienne [48], la corticothérapie a été administrée surtout par voie orale, rarement par voie intraveineuse, dosée à 25-40 mg/j de Prednisone sur 3 à 4 semaines.

Pour la série Américaine [49], des patients ont été mis sous 6mg/j de corticoïdes pendant 10 jours par voie orale ou intraveineuse, d'autres ont reçu une dose unique de 8 mg de Dexaméthasone par voie intraveineuse, alors que des patients ont bénéficié d'un régime à forte dose de Dexaméthasone (8 mg/j pendant 3 jours).

En ce qui concerne la série Anglaise [2], aucun patient n'a reçu de corticothérapie.

## **8-Evolution :**

Le bilan thyroïdien a été refait chez tous les patients de notre série après trois mois d'évolution et de traitement.

On a noté une légère augmentation du taux de TSH, vu qu'elle ne restait inférieure à 0,01  $\mu$ UI/ml que dans 26,7% des cas, avec un taux entre 0,01 et 0,5  $\mu$ UI/ml chez 30% des patients, entre 0,5 et 4  $\mu$ UI/ml dans 13,3% des cas, et dépassait 4  $\mu$ UI/ml chez 30% des patients de notre échantillon.

Les taux de la T4L de contrôle de nos patients ont diminué considérablement par rapport aux chiffres initiaux, avec une moyenne à 16,24 pmol/l.

La T3L a été également abaissée chez les patients de notre échantillon, moyennant un chiffre à 5,65 pmol/l.

Pour la série Italienne [48], un bilan de contrôle a été réalisé après 55 jours de suivi, où une euthyroïdie a été rétablie chez 75% des patients, alors que 25% ont développé une hypothyroïdie.

Quant à la série Américaine [49], ils ont remarqué une baisse de TSH et de T3 8 à 47 heures après l'administration de la dose unique de Dexaméthasone en intraveineux, ainsi que le régime à forte dose de Dexaméthasone qui a fait diminuer nettement la T3. Globalement, la réponse à la corticothérapie était bonne, avec un retour à l'euthyroïdie.

Concernant l'étude Anglaise [2], le bilan de contrôle a été réalisé après 79 jours en moyenne, où ils ont constaté qu'une euthyroïdie a été rétablie dans 85% des cas.

**Tableau 7: Comparaison du bilan de contrôle entre notre étude et l'étude Anglaise**

	<b>Bernard K et Tricia T</b>	<b>Notre étude</b>
<b>TSH moy (μUI/ml) de contrôle</b>	1,45	-
<b>T3L moy (pmol/l) de contrôle</b>	-	5,65
<b>T4L moy (pmol/l) de contrôle</b>	12,61	16,24

# *Conclusion*

## **XIV. CONCLUSION :**

Au terme de notre travail à propos de 30 cas, il semble important de souligner l'utilité de la réalisation du bilan thyroïdien chez les patients hospitalisés pour COVID-19 pour un meilleur diagnostic et une prise en charge adéquate de la thyroïdite post-COVID19, ce qui nécessite la coopération entre les endocrinologues, les urgentistes et les réanimateurs.

Il s'est avéré que le virus SARS-Cov-2 affecte le système endocrinien, et principalement le fonctionnement de la thyroïde.

Sur le plan physiopathologique, l'atteinte de la thyroïde pourrait être expliquée d'une part par l'orage cytokinique, et d'autre par le rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et de la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2) dans l'internalisation du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes comportant leurs récepteurs, donc principalement les cellules folliculaires de la thyroïde.

Ainsi, les énormes progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la dysfonction thyroïdienne causée par l'infection par le SARS-CoV-2 ont permis de mieux caractériser le lien entre la COVID-19 et les maladies thyroïdiennes.

Les données recueillies à ce jour suggèrent que, bien que la majorité des patients sont euthyroïdiens, la thyroïdite subaiguë, qui peut parfois se présenter de façon atypique silencieuse, ainsi que d'autres maladies thyroïdiennes auto-immunes peuvent survenir à la suite d'une infection par le SARS-Cov-2.

Par conséquent, une évaluation fréquente et approfondie du profil thyroïdien chez les patients positifs à la COVID-19 admis aux urgences ou à l'unité de soins intensifs, ainsi que pendant le suivi, serait utile car elle permettra de détecter l'apparition d'une hypothyroïdie ou d'une thyrotoxicose liée à une thyroïdite inflammatoire ou destructrice, et elle facilitera également la planification d'un traitement approprié.

Peu d'études à long terme ont été réalisées, mais les données actuelles suggèrent qu'avec un traitement médical et principalement la corticothérapie, un état d'euthyroïdie est rétabli lors de l'évolution de la maladie.

# *Résumés*

## Résumé

**Titre : Les thyroïdites post-covid19 : Etude rétrospective à propos de 30 cas**

**Auteur : Ilyasse GHOUATI**

**Directeur de thèse : Youssef SEKKACH**

**Mots-clés : Thyroïdite; COVID-19; Orage cytokinique**

L'atteinte du système endocrinien, et plus particulièrement de la thyroïde, par le virus SARS-Cov-2 a été avérée possible, vu que la COVID-19 est une maladie multisystémique.

Plusieurs cas de thyroïdite subaiguë causée par le SARS-Cov-2 ont été signalés récemment ; le premier cas a été décrit par Brancatella et al. en Mars 2020.

La compréhension des mécanismes physiopathologiques a permis de bien caractériser le lien pathogénique entre l'infection par le SARS-Cov-2 et l'atteinte thyroïdienne.

La causalité du virus a été justifiée d'une part par l'orage cytokinique qui peut entraîner des dérèglements immunitaires, et d'autre part par le rôle important de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et de la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2) dans l'internalisation du SARS-CoV-2 dans les cellules folliculaires de la thyroïde, vu que ces dernières expriment à leur surface les récepteurs correspondants.

Il faut souligner l'importance de la réalisation d'un bilan thyroïdien, aussi bien à l'admission que lors du suivi des patients COVID-19 positifs, vu son rôle primordial dans le diagnostic des thyroïdites post-COVID19, et la planification d'un traitement adapté.

En effet, un état d'euthyroïdie se rétablit dans la majorité des cas, après un traitement médical bien conduit, reposant essentiellement sur la corticothérapie.

Ce travail a pour objectif de mettre la lumière sur cette pathologie toujours méconnue, analyser ses particularités épidémiologiques et détailler les modalités de prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Cette étude a été menée chez l'ensemble des patients suivis pour thyroïdite post-COVID19 au sein du service d'Endocrinologie à l'Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, sur une série de 30 cas.

Notre série comprenait 24 femmes et 6 hommes. La moyenne d'âge de nos patients était de 40,8 ans (extrêmes 19 et 71 ans). Aucun patient n'avait un antécédent de thyroïdite au moment du diagnostic.

Le délai entre l'infection par le SARS-Cov-2 et l'apparition de la thyroïdite était inférieur à 3 mois dans 56,7% des cas, et ne dépassait pas 6 mois chez 43,3% des patients.

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés étaient les palpitations (86,7%), suivi de la thermophobie (80%) et du trouble de transit (56,7%), puis l'amaigrissement (53%) et le tremblement des extrémités (40%).

La douleur cervicale était présente dans 56,7% des cas, ainsi que la tuméfaction cervicale dans 26,7% des cas.

Le diagnostic a été évoqué devant le taux effondré de la TSHus qui était inférieur à 0,01  $\mu\text{UI/ml}$  dans 93,3% des cas, ainsi que le taux élevé de la T4L (33,83  $\text{pmol/l}$  en moyenne) et de la T3L (17,28  $\text{pmol/l}$ ).

Le caractère auto-immun de la thyroïdite a été recherché par le dosage des anticorps anti-thyroperoxydase (positifs dans 63,3% des cas), des anticorps anti-thyroglobuline (positifs dans 66,7% des cas), et anticorps anti-récepteur de la TSH.

L'échographie cervicale a objectivé un aspect de thyroïdite chez 13 patients, une thyroïdite subaiguë chez 9 patients, un goitre homogène hypoéchogène chez 2 patients, et des pseudonodules hypoéchogènes chez 2 patients.

La scintigraphie cervicale montrait une fixation basse chez 10 patients.

L'évolution était généralement favorable, 3 mois après le diagnostic et le traitement de la thyroïdite post-COVID19, avec une augmentation du taux de la TSHus par rapport aux chiffres initiaux, et une diminution de la valeur des hormones thyroïdiennes (T4L moy = 16,24  $\text{pmol/l}$ , T3L moy = 5,65  $\text{pmol/l}$ )

## **Abstract**

**Title: Post-covid19 thyroiditis : Retrospective study of 30 cases**

**Author : Ilyasse GHOUATI**

**Advisor : Youssef SEKKACH**

**Keywords: Thyroiditis; COVID-19; Cytokine storm**

The thyroid damage by SARS-Cov-2 virus has been shown to be possible, as COVID-19 is a multisystem disease.

Several cases of subacute thyroiditis caused by SARS-Cov-2 have been reported recently; the first case was described by Brancatella et al. in March 2020.

Understanding of the pathophysiological mechanisms has allowed the pathogenic link between SARS-Cov-2 infection and thyroid damage to be well characterized.

The causality of the virus has been justified by the cytokine storm that can lead to immune dysregulation, and by the important role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) in the internalization of SARS-CoV-2 into thyroid follicular cells, since the latter express the corresponding receptors on their surface.

It is necessary to emphasize the importance of performing thyroid tests, both at admission and during follow-up of COVID-19 positive patients, as it is crucial for the diagnosis of post-COVID19 thyroiditis and for planning an appropriate treatment.

Indeed, a state of euthyroidism is restored in the majority of cases, after a well conducted treatment, essentially based on corticosteroid therapy.

The aim of this study is to shed light on this still unknown pathology, to analyze its epidemiological characteristics, and to detail the diagnostic and therapeutic management methods.

This study was conducted on all patients followed for post-COVID thyroiditis in the Endocrinology Department at the Mohammed V Military Training Hospital in Rabat, on a series of 30 cases.

Our series included 24 women and 6 men. The average age of our patients was 40.8 years (range 19 and 71 years). No patient had a history of thyroiditis at the time of diagnosis.

The delay between the infection with SARS-Cov-2 and the onset of thyroiditis was less than 3 months in 56.7% of the cases, and did not exceed 6 months in 43.3% of the patients.

The most frequent symptoms were palpitations (86.7%), followed by thermophobia (80%) and transit disorder (56.7%), then weight loss (53%) and tremor of the extremities (40%).

Neck pain was present in 56.7% of cases, as well as neck swelling in 26.7% of cases.

The diagnosis was evoked by the collapsed TSHus level which was lower than 0.01  $\mu$ IU/ml in 93.3% of cases, as well as the elevated T4L (average 33.83 pmol/l) and T3L ( average 17.28 pmol/l).

The autoimmune character of the thyroiditis was investigated by the research of anti-thyroperoxidase antibodies (positive in 63.3% of cases), anti-thyroglobulin antibodies (positive in 66.7% of cases), and TSH receptor antibodies.

Cervical ultrasound showed thyroiditis in 13 patients, subacute thyroiditis in 9 patients, hypoechoic homogeneous goiter in 2 patients, and hypoechoic pseudonodules in 2 patients.

Cervical scintigraphy showed low fixation in 10 patients.

After 3 months of the diagnosis and treatment of post-COVID19 thyroiditis, the evolution was generally favorable, with an increase in TSHus level compared to the initial figures, and a decrease in thyroid hormone values (T4L mean = 16.24 pmol/l, T3L mean = 5.65 pmol/l)

## ملخص

العنوان: التهاب الغدة الدرقية الناجم عن فيروس كوفيد – 19: دراسة بأثر رجعي بصدد 30 حالة

المؤلف: إلياس غواطي

مدير الأطروحة: يوسف السكاش

الكلمات المفتاحية: . التهاب الغدة الدرقية؛ كوفيد - 19؛ العاصفة الخلوية

وقد تم الإبلاغ مؤخرا عن عدة حالات من التهاب الغدة الدرقية الناجم عن فيروس كورونا. إذ قد وصف برانكاتيلا وآخرون الحالة الأولى في مارس 2020.

أتاح فهم الآليات الفيزيولوجية المرضية وصف الصلة التي تربط بين العدوى و التهاب الغدة الدرقية.

تم تبرير هذه العلاقة السببية، من ناحية بالعاصفة الخلوية التي يمكن أن تؤدي إلى اضطرابات مناعية، ومن ناحية أخرى بالدور المهم لإنزيم الأنجيوتنسين 2 وغشاء البروتياز في استيعاب الفيروس داخل خلايا الغدة الدرقية، لأن هذه الأخيرة تعبر عن مستقبلات الإنزيمات.

يجب التأكيد على أهمية فحص الغدة الدرقية عند الأشخاص المصابين بفيروس كورونا، نظرا لدورها الأساسي في تشخيص التهاب الغدة الدرقية، والتخطيط للعلاج المناسب.

يتعافى التهاب الغدة الدرقية في غالب الحالات بعد علاج طبي جيد، الذي يعتمد بشكل أساسي على العلاج بالكورتيكوستيرويد.

الهدف من هذا العمل هو تسليط الضوء على هذا المرض الذي لا يزال غير معروف، وتحليل خصوصياته الوبائية وتفصيل طرائق التشخيص والإدارة العلاجية.

أجريت هذه الدراسة على سلسلة من 30 مريض مصاب بالتهاب الغدة الدرقية الناجمة عن فيروس كوفيد، والذين تمت مراقبتهم في مستشفى محمد الخامس للتدريب العسكري بالرباط.

ضمت سلسلتنا 24 امرأة و 6 رجال.

كان متوسط عمر مرضانا 40.8 عاماً (أقصى الأعمار بين 19 و 71 عاماً).

لم يصب أي شخص من قبل بالتهاب الغدة الدرقية

كان الوقت بين الإصابة و التهاب الغدة الدرقية أقل من 3 أشهر في 56,7% من الحالات، و لم يتجاوز 6 أشهر في 43,3% من المرضى.

كانت الأعراض الأكثر شيوعاً هي الخفقان (86.7%)، يليه رهاب الحرارة (80%) واضطراب الهضم (56.7%)، يليه فقدان الوزن (53%) و ارتعاش الأطراف (40%).

كانت آلام العنق موجودة في 56.7% من الحالات، أما انتفاخ العنق فكان حاضرا في 26.7% من الحالات.

تم استحضار التشخيص أمام انخفاض معدل TSH الذي كان أقل من 0,01 ميكرو وحدة بالملييلتر في 93,3% من الحالات، بالإضافة إلى ارتفاع معدل T3 الذي كان يساوي 17,28 بيكومول باللتر، وارتفاع معدل T4 الذي كان في المتوسط 33,83 بيكومول باللتر.

تم البحث عن طابع المناعة الذاتية لالتهاب الغدة الدرقية من خلال فحص الأجسام المضادة للثيروبيروكسيداز (موجبة في 63.3% من الحالات)، والأجسام المضادة للثيروغلوبولين (موجبة في 66.7% من الحالات)، والأجسام المضادة لمستقبلات TSH.

أظهرت الموجات فوق الصوتية للعنق التهابا للغدة الدرقية عند 13 مرضى، و التهاب الغدة تحت الحاد عند 9 مرضى. لقد أظهرت أيضا غدة متجانسة عند مريضين، وعقيدات بالغدة عند مريضين آخرين.

أظهر مسح الجاليوم للغدة الدرقية انخفاضا في الامتصاص عند 10 مرضى.

بعد ثلاث أشهر من تشخيص وعلاج التهاب الغدة الدرقية الناتجة عن فيروس كورونا، لاحظنا أن العلاج سار بوتيرة جيدة، مع زيادة في معدل TSH مقارنة بالمعدلات الأولى، وانخفاض في قيمة هرمونات الغدة الدرقية، إذ أصبح معدل T3 يساوي 5,65 بيكومول باللتر، أما معدل T4 فأصبح يساوي 16,24 بيكومول باللتر.

# *Références*

- [1] Lisco, G., De Tullio, A., Jirillo, E., Giagulli, V. A., De Pergola, G., Guastamacchia, E., & Triggiani, V. (2021). Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical and organizational aspects. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(9), 1801–1814. doi:10.1007/s40618-021-01554-z ++++++
- [2] Khoo, B., Tan, T., Clarke, S. A., Mills, E. G., Patel, B., Modi, M., ... Dhillo, W. S. (2020). Thyroid Function Before, During, and After COVID-19. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(2), e803–e811. doi:10.1210/clinem/dgaa830
- [3] Stéphanie Charpentier Jellimann. Développement morphologique et fonctionnel de la thyroïde fœtale humaine greffée chez la souris nude. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2002. fahal-01739153f
- [4] <http://medecine.univ-batna2.dz/sites/default/files/medecine/files/thyroide.pdf>
- [5] Université Oran 1 Ahmed Benbella , Faculté de Médecine, Département de médecine, Service d'Histologie-Embryologie, Pr Ag Belarbi-Amar N
- [6] Fagot Eléonore<sup>1</sup>, Hiéronimus Sylvie<sup>1</sup>, Wagner-Mahler Kathy<sup>2</sup>, Trastour Cynthia<sup>3</sup>, Panaïa-Ferrari Patricia, Brucker-Davis Françoise<sup>1</sup>, Services d'Endocrinologie<sup>1</sup>, Pédiatrie<sup>2</sup>, Hormonologie, Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal<sup>3</sup>, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, France  
[https://www.cfef.org/boite\\_a\\_ouils/images/thyroidevuillard.pdf](https://www.cfef.org/boite_a_ouils/images/thyroidevuillard.pdf)
- [7] [https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers\\_produits/fichier\\_produit\\_2213.pdf](https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2213.pdf)

- [8] Ellis, H. (2007). Anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surgery (Oxford)*, 25(11), 467–468. doi:10.1016/j.mpsur.2007.09.011
- [9] Stathatos, N. (2019). Anatomy and Physiology of the Thyroid Gland. *The Thyroid and Its Diseases*, 3–12. doi:10.1007/978-3-319-72102-6\_1
- [10] Histology, Thyroid Gland, Yusuf S. Khan; Aisha Farhana.
- [11]
- [12] Pradhan, M., Shah, K., Alexander, A., Ajazuddin, Minz, S., Singh, M. R., Chauhan, N. S. (2021). COVID-19: clinical presentation and detection methods. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 1951291. doi:10.1080/15321819.2021.1951291
- [13] To, K. K.-W., Sridhar, S., Chiu, K. H.-Y., Hung, D. L.-L., Li, X., Hung, I. F.-N., ... Yuen, K.-Y. (2021). Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerging Microbes & Infections*, 10(1), 507–535. doi:10.1080/22221751.2021.1898291
- [14] Hoque, M. N., Chaudhury, A., Akanda, M. A. M., Hossain, M. A. & Islam, M. T. Genomic diversity and evolution, diagnosis, prevention, and therapeutics of the pandemic COVID-19 disease. *PeerJ* 8, e9689 (2020).
- [15] S. Kannan, P. S. S. Ali, A. Sheeza, et K. Hemalatha, « COVID-19 (Novel Coronavirus 2019)- recent trends », *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 24, no 4, p. 2006-2011, 2020.
- [16] Jasper Fuk-Woo Chan, Shuofeng Yuan, Kin-Hang Kok, Kelvin Kai-Wang To, Hin Chu, Jin Yang. A familial cluster of pneumonia associated with

- the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet* 395, 514–523 (2020).
- [17] Geller C, Varbanov M, Duval RE. Human Coronaviruses: Insights into Environmental Resistance and Its Influence on the Development of New Antiseptic Strategies. *Viruses*. 12 nov 2012;4(11):3044- 68.
- [18] Shen K-L, Yang Y-H, Jiang R-M, Wang T-Y, Zhao D-C, Jiang Y, et al. Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement (condensed version of the second edition). *World J Pediatr*. 24 avr 2020;1- 8.
- [19] Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19. 291.
- [20] Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 7 mars 2020;395(10226):809- 15.
- [21] Ning Tang, Huan Bai, Xing Chen, Jiale Gong, Dengju Li, Ziyong Sun. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 18, 1094–1099 (2020).
- [22] Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. mars 2020 ;9
- [23] Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. avr 2020;92(4):424- 32.

- [24] Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu R-H. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1753- 66.
- [25] Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* Avr 2020;10(2):102- 8.
- [26] Chen J, Lau YF, Lamirande EW, Paddock CD, Bartlett JH, Zaki SR, et al. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol.* févr 2010;84(3):1289- 301.
- [27] Jr CAJ, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ, Jr CAJ, Travers P, et al. *Immunobiology.* 5th éd. Garland Science; 2001.
- [28] Fan Y-Y, Huang Z-T, Li L, Wu M-H, Yu T, Koup RA, et al. Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection. *Arch Virol.* 2009;154(7):1093- 9.
- [29] W. Guan, Z. Ni, Yu Hu, W. Liang, C. Ou, J. He. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 382, 1708–1720 (2020).
- [30] Pavan K. Bhatraju, Bijan J. Ghassemieh, Michelle Nichols, Richard Kim, Keith R. Jerome , Arun K.Nalla. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N. Engl. J. Med.* 382, 2012–2022 (2020).

- [31] Sy, B. & Jy, H. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. 3 (2020).
- [32] Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 395, 1054–1062 (2020).
- [33] Yüce, M., Filiztekin, E., & Özkaya, K. G. (2020). COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics*, 112752. doi:10.1016/j.bios.2020.112752
- [34] 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>  
+++++
- [35] Solange Grunenwald : Service d’endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition, hôpital Larrey, CHU de Toulouse. [https://www.sfendocrino.org/\\_newsletters/newsletter\\_thyroide\\_14.html](https://www.sfendocrino.org/_newsletters/newsletter_thyroide_14.html)
- [36] Melisa Şahin Tekin, Suzan Şaylısoy & Göknur Yorulmaz (2021): Subacute thyroiditis following COVID-19 vaccination in a 67-year-old male patient: a case report, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, DOI: 10.1080/21645515.2021.1947102

- [37] Fachreza Aryo Damara, Galih Ricci Muchamad, Rizkania Ikhsani, Hendro, Anisa Hana Syafiyah, Muhammad Hasan Bashari, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Dr Hasan Sadikin Hospital, Bandung, Indonesia, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Kariadi General Hospital, Semarang, Indonesia, Department Biomedical Sciences, Division of Pharmacology and Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Dr. Hasan Sadikin Hospital, Bandung, Indonesia
- [38] Karen Feghali, Jacqueline Atallah, Catalina Norman, St. Elizabeth's Medical Center, Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA.
- [39] Covid-19, the thyroid and the pituitary — The real state of play : Aurore Geslot, Philippe Chanson, Philippe Caron, Service d'endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition, pôle cardio-vasculaire et métabolique, CHU Larrey, 24, chemin de Pouvoirville, TSA 30030,31059 Toulouse cedex, France. Université Paris-Saclay, Inserm, physiologie et physiopathologie endocriniennes, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, hôpital Bicêtre, service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction, centre de référence des maladies rares de l'hypophyse HYPO, Le Kremlin-Bicêtre, France.
- [40] Mehta A, Andrew Awuah W, Yarlagadda R, Kalmanovich J, Huang H, Kundu M, Nansubuga EP, Lopes L, Ghosh B, Hasan MM, Investigating thyroid dysfunction in the context of COVID-19 infection, *Annals of Medicine and Surgery* (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104806>.

- [41] Graves' Thyrotoxicosis Following SARS-CoV-2 Infection : Asaf Harris, MD 1, Mazen Al Mushref, MD 2  
1 : Spectrum Health/Michigan State University Internal Medicine, Grand Rapids, Michigan  
2 : Spectrum Health Medical Group Diabetes and Endocrinology, Grand Rapids, Michigan
- [42] Angiotensin II Type I Receptor (AT1R): The Gate towards COVID-19-Associated Diseases, MDPI, Molecules.
- [43] Oyibo S O (June 29, 2021) Subacute Thyroiditis After Receiving the Adenovirus-Vectored Vaccine for Coronavirus Disease (COVID-19). *Cureus* 13(6): e16045.
- [44] Coronavirus Disease 2019-Induced Thyroiditis, Nicolas Ramsay, MD,\* Rene Carizey, DO, and Daniel Popa, MD, PhD, doi: 10.1016/j.jemermed.2021.01.012
- [45] Subacute thyroiditis post viral vector vaccine for COVID-19, Caoimhe Casey and Tom Higgins, doi: 10.1530/EDM-21-0193
- [46] A Case of Post-COVID-19 Subacute Thyroiditis, Monitoring Editor: Alexander Muacevic and John R Adler, Maham A Mehmood, Monica Bapna, and Mahnoor Arshad, doi: 10.7759/cureus.12301
- [47] Inaba H and Aizawa T (2021), Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid - Progress and Perspectives. *Front. Endocrinol.* 12:708333. doi: 10.3389/fendo.2021.708333

- [48] Thyroid dysfunction in COVID-19 patients : R. Baldelli, E. Nicastri, N. Petrosillo, L. Marchioni, A. Gubbiotti, I. Sperduti, P. Di Giacinto, L. Rizza, F. Rota, M. Franco, A. Lania, G. Aimaretti, G. Ippolito, P. Zuppi
- [49] Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical and organizational aspects : G. Lisco, A. De Tullio, E. Jirillo, V. A. Giagulli, G. De Pergola, E. Guastamacchia, V. Triggiani
- [50] Lam SD, Bordin N, Waman VP, Scholes HM, Ashford P, Sen N, van Dorp L, Rauer C, Dawson NL, Pang CSM, Abbasian, M, Sillitoe I, Edwards SJL, Fraternali F, Lees JG, Santini JM, Orengo CA (2020) SARS-CoV-2 spike protein predicted to form complexes with host receptor protein orthologues from a broad range of mammals. *Sci Rep* 10:16471. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71936-5>
- [51] Han T, Kang J, Li G, Ge J, Gu J (2020) Analysis of 2019-nCoV receptor ACE2 expression in diferent tissues and its signficance study. *Ann Transl Med* 8:1077–1077
- [52] Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F (2020) Endocrine signficance of SARS-CoV-2’s reliance on ACE2. *Endocrinology* 161:1–7
- [53] Rotondi M et al (2020) Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 6:1–6. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01436-w>
- [54] Gorini F, Bianchi F, Iervasi G (2020) Covid-19 and thyroid: Progress and prospects. *Int J Environ Res Public Health* 17:1–5

- [55] Luan J, Lu Y, Gao S, Zhang L (2020) A potential inhibitory role for integrin in the receptor targeting of SARS-CoV-2. *J Infect* 81:318–356
- [56] Sigrist CJ, Bridge A, Le Mercier P (2020) A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. *Antiviral Res* 177:104759
- [57] Davis PJ, Mousa SA, Lin H-Y (2020) Nongenomic actions of thyroid hormone: the integrin component. *Physiol Rev* 101:319–352. <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2019>
- [58] Schmohl KA et al (2019) Integrin  $\alpha\beta3$ -mediated effects of thyroid hormones on mesenchymal stem cells in tumor angiogenesis. *Thyroid* 29:1843–1857
- [59] Davis PJ, Lin HY, Hercbergs A, Mousa SA (2020) Actions of l-thyroxine (T4) and tetraiodothyroacetic acid (tetrac) on gene expression in thyroid cancer cells. *Genes* 11:1–9
- [60] Agarwal S, Agarwal SK (2020) Endocrine changes in SARSCoV-2 patients and lessons from SARS-CoV. *Postgrad Med J* 96:412–416
- [61] Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F (2020) Subacute thyroiditis after sars-COV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab* 105(7): dgaa276. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa276>
- [62] Campos-Barrera E, Alvarez-Cisneros T, Davalos-Fuentes M (2020) Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *Case Rep Endocrinol*:8891539
- [63] Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S, Cherng BPZ (2020) Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep* 13:e237336

- [64] Asfuroglu Kalkan E, Ates I (2020) A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection. *J Endocrinol Invest* 43:1173–1174
- [65] 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
- [66] 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>
- [67] Ippolito S, Dentali F, Tanda ML (2020) SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest* 43:1171–1172
- [68] Ruggeri RM, Campennì A, Siracusa M, Frazzetto G, Gullo D (2020) Subacute thyroiditis in a patient infected with SARSCOV-2: an endocrine complication linked to the COVID19 pandemic. *Hormones* 16:1–3. <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00230-w>
- [69] Tee LY, Hajanto S, Rosario BH (2020) COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J*. <https://doi.org/10.11622/smedj.2020106>
- [70] Dixit NM, Truong KP, Rabadia SV, Li D, Srivastava PK, Mosafari T, Calfon Press MA, Donangelo I, Kelesidis T (2020) Sudden cardiac arrest in a patient with myxedema coma and COVID-19. *J Endocr Soc* 4(10):bvaa130. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa130>

- [71] Caron P (2020) Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management. *Ann Endocrinol (Paris)* 81:507–510
- [72] Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, Law CY, Leung EKH, To KKW, Tan KCB, Woo YC, Lam CW
- [73] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC (2020) Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 324:782–793
- [74] <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>. Accessed 15.02.2021.
- [75] <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeuticmanagement/>. Accessed 15.02.2021.
- [76] Medical Association A (2020) An EUA for bamlanivimab—A monoclonal Antibody for COVID-19. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.24415>
- [77] <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-oncasirivimab-plus-imdevimab-eua/>. Accessed 01.19.2021.
- [78] Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>
- [79] Prescott HC, Rice TW (2020) Corticosteroids in COVID19 ARDS: evidence and hope during the pandemic. *JAMA* 324:1292–1295
- [80] Burr WA et al (1976) Effect of a single dose of dexamethasone on serum concentrations of thyroid hormones. *Lancet* 308:58–61

- [81] Samuels MH (2000) Effects of variations in physiological cortisol levels on thyrotropin secretion in subjects with adrenal insufficiency: a clinical research center study1. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1388–1393
- [82] Elston MS et al (2013) Duration of cortisol suppression following a single dose of dexamethasone in healthy volunteers: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Anaesth IntensCare* 41:596–601
- [83] Vigneri R et al (1975) Effect of dexamethasone on thyroid hormone response to TSH. *Metabolism* 24:1209–1213

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

## قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بأجمعهم الذي يستحقونه.
- وأبأن أأمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جعل علاصحة مريض هدي في الأول.
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأبأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم:

سنة: 2023

118

# التهاب الغدة الدرقية الناجم عن فيروس كوفيد - 19: دراسة بأثر رجعي بصدد 30 حالة

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

### من طرف

السيد إلياس غواطي

المزاد في 30 أكتوبر 1997 بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

### لنيل شهادة

## دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: التهاب الغدة الدرقية؛ كوفيد - 19؛ العاصفة الخلية

### أعضاء لجنة التحكيم:

السيد يوسف السكاش

أستاذ في الطب الباطني

السيد أحمد أنس كربوب

أستاذ في طب الغدد الصماء

السيد محمد القطني

أستاذ في الطب الباطني

السيدة وفاء العموري

أستاذة في الطب الباطني

السيد عادل الرقيوق

أستاذ في الطب الباطني

رئيس و مشرف

عضو

عضو

عضوة

عضو