

**Université de Poitiers**  
**Faculté de Médecine et Pharmacie**

ANNEE 2017

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement

le 12 mai 2017 à Poitiers

par Alexis DEFFAIN

L'hypovitaminose D pré-opératoire est-elle corrélée au risque d'hypocalcémie post-opératoire dans le cadre d'une thyroïdectomie totale ?

**Composition du Jury**

**Président** : Monsieur le Professeur Jean-Louis KRAIMPS

**Membres** : Monsieur le Professeur Michel CARRETIER

Monsieur le Professeur Richard MARECHAUD

**Directeur de Thèse** : Monsieur le Docteur Gianluca DONATINI



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Le Doyen,

Année universitaire 2016 - 2017

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

## Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (surnombre jusqu'en 08/2018)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (surnombre jusqu'en 08/2019)
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en détachement)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (surnombre jusqu'en 08/2018)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (surnombre jusqu'en 08/2018)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (surnombre jusqu'en 08/2017)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre jusqu'en 08/2017)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

**Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur des universités de médecine générale**

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

**Maître de conférences des universités de médecine générale**

- BOUSSAGEON Remy

**Professeur associé des disciplines médicales**

- ROULLET Bernard, radiothérapie

**Professeurs associés de médecine générale**

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

**Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

**Professeurs émérites**

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

**Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCOQ Guy, radiologie et imagerie médicale

## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Kraimps.** Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci à vous pour m'avoir confié ce travail ; merci à vous également pour votre disponibilité en tant qu'enseignant et votre apprentissage chirurgical tout au long de mon cursus. Soyez assuré de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Carretier.** Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail. Merci pour la qualité de la formation que vous et votre service nous procurez à nous tous internes. Soyez assuré de mes sincères remerciements.

**A Monsieur le Professeur Marechaud.** Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail. Soyez assuré de ma grande reconnaissance.

**A Monsieur le Docteur Gianluca Donatini.** Tu m'as fait l'honneur de diriger ma thèse. Je te remercie pour ton accompagnement, ton savoir, ta précision, tes conseils et ton amitié tout au long de ce travail. Sois assuré de ma profonde gratitude.

**A Madame Elise Gand.** Je tiens à vous remercier de votre participation à ce travail et notamment votre aide précieuse pour les statistiques.

**A mes parents Martine et Dominique,** mes soutiens de toujours. Votre affection, vos paroles, votre aide constante et tout le reste m'ont permis de me construire. Merci de votre présence à mes côtés.

**A ma sœur Emilie.** Merci d'être là quand il faut et de toujours avoir l'oreille attentive à mon écoute. Merci de me permettre de savoir que je pourrai toujours compter sur toi. Et merci pour le « Tu viens quand me voir ? »

**A Annie.** Toi qui sans jamais rien demander donne tellement. Merci de ta mesure et de tes conseils avisés et tout simplement de ton appui depuis toutes ces années.

**Au Professeur Claude Guiguen,** mon cousin. Tu m'as toujours encouragé, soutenu, conseillé. Merci de ton accompagnement tout au long de mon cursus.

**A mes oncles, mes tantes, mes cousins.** Merci de la joie que vous me faites à chaque occasion qui nous réunit.

Parce qu'avant la médecine il y a eu l'adolescence et la découverte de la vie, je tiens à remercier **Jeanne, Aïda, Eléonore, Anaëlle, Antoine, Aliosha, Martin, Jocelyn et tous les autres** pour tous ces moments passés ensemble, Smacth et les concerts, la voile, les voyages et évidemment la fête.

**A Paul, Marie-Eve, Pierre M, Nico, Camille, Vincent, Maria, Samy et Aurore, Clément et Christelle, Marielle, Clément et le petit Côme, ainsi que Rose** et tous les autres... Merci pour votre motivation permanente à faire plein de trucs tout le temps de sorte que ces années d'internat ont été remplies de bons moments.

Merci à tous mes co-internes : de la Rochelle : **André et Lucie** et l'invention du suprême, **Pierre M et Nico** et la pause d'après staff ; de Poitiers : **Hélène, Elsa, Paul, David, Cynthia, Simon, Carine**, et aussi une pensée pour le Jésus de l'aile D ; « il est midi ma qué quand même on va manger » ; **Vincent** et l'histoire du premier TR à Rochefort ; de Rennes : **Marina, Caterina** (et leurs ciseaux), **Abdul Maboul, Jean (Marie) Greffe, Betty et Naima** à Rennes. Un mot pour vous car les stages sont marqués par des moments intenses, et que ces rencontres et ces amitiés créées permettent aussi de tenir sur la durée.

Je pense également à ceux qui sont ou ont été mes chefs de clinique, **Clairette et Nono**. Merci pour m'avoir donné la passion de la chirurgie ; **Régis** et sa rigueur légendaire, **Marie Laure** et sa bonne humeur constante, **Anthony** et ses blagues douteuses. **Kathleen, Aude et Heithem** pour ces 6 mois Rennais. Vous avez contribué à mon parcours et êtes devenus autant des formateurs que des amis.

A mes co-locataires car ils restent toujours des personnes qui prennent une place à part : **Aliosha et Antoine**, les frères d'adoption. **Marie Eve** et le « on fume une clope ». **Romain** et ses talents de déménageur. **Hélène**, sa serpillière et ses garçons. **JBB** (vive le champomy !), et **JBA** et son mamane.

A mes co-externes avec qui j'ai préparé l'ECN : **David**, le Docteur avant l'heure et son talent de manager, **Lucie** qui joua sa vie sur une étoile filante, et **Nicolas** (mais où es-tu ?)

Pour leur encadrement et leur apprentissage précieux tout au long de mon cursus, je tiens à remercier les Médecins des différents services qui m'ont accueilli : à Poitiers, merci au **Professeur Faure**, au **Professeur Richer**, au **Docteur Barussaud** et au **Docteur Gauzolino**. A Rennes, lors de mon échange Hugo : merci au **Professeur Boudjema**, au **Professeur Sulpice**, au **Professeur Meunier**, au **Docteur Desfourneaux**. Et ailleurs, dans le Poitou-Charentes, je tiens à remercier particulièrement **le Dr Beya** et sa sympathie communicative ; **le Dr Couderc** son humour sans faille, évidemment sa « JPC » et surtout tout le savoir qu'il m'a apporté, **le Dr Haidar** sa gentillesse et ses talents aux fléchettes, **le Dr Cérati-Robert** et ses expressions colorées « Tu me files une petite compresse et ... » « Ça me fait.... » etc...

A mes amis fanfarons de Rennes et la **Gangrennes** (pas vrai les gars ?), et ceux de Poitiers et de la **FP4** (qui a inventé ce nom déjà ?), puis ceux de la Rochelle et ses **Princes de LR** (je ne sais toujours pas comment on trouve les infos dans cette fanfare). Sans ces moments de folie il serait impossible de mener comme il se doit des études de médecine.

Une très grand merci aussi à toutes les équipes soignantes des services et du bloc qui m'ont accueilli, qui m'ont appris et qui ont fait de ces périodes de stage des moments agréables et enrichissants. Merci aussi car sans toutes ces personnes il n'est pas envisageable de réaliser le travail que nous faisons.

## TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	4
TABLE DES MATIERES .....	7
AVANT PROPOS .....	8
Homéostasie Phosphocalcique .....	8
INTRODUCTION .....	10
MATERIEL ET METHODES .....	11
Analyses statistiques .....	12
RESULTATS.....	12
DISCUSSION .....	16
BIBLIOGRAPHIE.....	19
RESUME .....	22
SERMENT .....	23

### Table des illustrations

TABLES.....	14
Tableau 1 : <i>Descriptif de la population</i> .....	14
Tableau 2 : <i>Répartition des diagnostics dans la population des 368 patients</i> .....	14
Tableau 3 : <i>Lien entre les taux de Vitamine D pré-opératoire et les calcémies post-opératoires</i> .....	15
FIGURE.....	15
Figure 1. <i>Calcémie post-opératoire dans les trois sous-groupes.</i> .....	15

## **AVANT PROPOS (21)**

Afin de comprendre les tenants et aboutissants des différents facteurs pouvant influencer la calcémie en post-opératoire d'une thyroïdectomie totale, il faut revenir un peu sur le métabolisme phosphocalcique.

### **Homéostasie Phosphocalcique**

Le calcium agit de façon très variée au niveau des différents tissus de l'organisme (nerveux, musculaire...), il participe à la coagulation sanguine et entre également en jeu dans de nombreuses réactions enzymatiques. Son action présente une importance telle que sa régulation précise est capitale.

Dans l'organisme on retrouve le calcium à 3 niveaux : l'os, le compartiment extracellulaire et le compartiment intracellulaire. En effet on le retrouve majoritairement situé dans l'os (98%) sous forme d'hydroxyapatite. Au niveau intracellulaire il se lie à la calmoduline, protéine de liaison qui lui permet d'agir à ce niveau.

Au niveau extracellulaire, le calcium existe sous 3 formes : ionisée (50%), liée à l'albumine (40%), liée à des anions (10%). Il est actif uniquement sous forme ionisée.

Le contrôle de la calcémie dépend de la PTH et de la 1,25-dihydroxycholecalciférol ainsi que de la calcitonine. Cette régulation est dépendante du Calcium-Sensing Receptor (CaSR) qui mesure le taux sérique de calcium.

Le CaSR est une protéine transmembranaire qui fixe le calcium sérique induisant ainsi par une modification transformationnelle, une cascade intracellulaire responsable d'une diminution de la sécrétion de PTH et d'une diminution de la multiplication des cellules parathyroïdiennes. C'est la protéine du rétrocontrôle négatif de la PTH. Le CaSR est retrouvé partout dans l'organisme mais est en majorité présent dans le rein et les glandes parathyroïdes.

La PTH agit au niveau du rein, des os et de l'intestin. Au niveau du rein, elle permet la réabsorption active du calcium et l'excrétion du phosphore. Elle permet également de stimuler

la production rénale de 1,25-dihydroxycholecalciférol. Au niveau osseux, son action permet une augmentation sérique du taux de calcium en activant la résorption osseuse par les ostéoclastes.

La vitamine D (cholecalciférol) provient de l'alimentation mais peut également être synthétisée dans l'organisme suite à une bonne exposition solaire. Celle-ci permet la synthèse de la vitamine D à partir de 7-déhydrocholestérol. Le cholecalciférol devient 25-hydroxycholecalciferol au niveau hépatique. Une deuxième hydroxylation permet la production de la 1,25-dihydroxycholecalciferol au niveau rénal. C'est sous cette forme que la vitamine D devient active. Cette transformation est induite par l'action de la PTH. Un taux élevé de calcium ou de phosphore inhibe cette hydroxylation. Les sites d'action de la vitamine D sont les mêmes que ceux de la PTH. Au niveau rénal, elle potentialise l'effet de la PTH, Au niveau osseux, elle favorise la maturation des ostéoclastes et donc la résorption osseuse. Au niveau intestinal, la vitamine D permet une absorption active au niveau duodéal et jéjunal proximal. En effet, elle stimule la formation de la protéine de transport du calcium dans les cellules épithéliales intestinales.

La calcitonine permet de s'opposer à une élévation de calcium sérique. Les cellules C de la thyroïde sont responsables de sa production et celle-ci est régulée par le CaSR de manière inverse à la PTH. La calcitonine inhibe l'action des ostéoclastes, permet la réabsorption du phosphore, l'excrétion du calcium au niveau rénal. Malgré ses actions à ces niveaux, le rôle de la calcitonine est peu important dans le métabolisme phosphocalcique de l'homme.

Devant ce constat que la thyroïdectomie totale présentait comme principale complication une hypocalcémie par hypoparathyroïdie, nous avons évoqué la possibilité d'une action de la 1,25-dihydroxycholecalciferol à ce niveau. En effet, dans le but de savoir si l'action de la vitamine D pouvait pallier à l'hypoparathyroïdie post-opératoire dans l'homéostasie du calcium, nous avons mené cette étude. Nous avons donc recherché une corrélation entre le niveau de vitamine D préopératoire et le risque d'hypocalcémie post-opératoire.

## INTRODUCTION

La thyroïdectomie totale est le traitement de référence des goitres multi-hétéro-nodulaires hypermétaboliques ou symptomatiques (9).

L'hypocalcémie post-opératoire est la complication la plus fréquente dans les thyroïdectomies totales et peut varier selon les séries de 1,6 à 50% (3, 16). Peu de patients sont symptomatiques et l'hypocalcémie se manifeste le plus souvent par des paresthésies péribuccales et des extrémités. Rarement, on observe des symptômes plus sévères : spasme de la main (« main de l'accoucheur »), crise de tétanie, laryngospasmes et arythmie cardiaque. Le plus souvent, il s'agit d'hypocalcémie transitoire régressive dans les 6 mois à 1 an. Cette complication est responsable d'une majoration de la durée d'hospitalisation et de son coût, par la nécessité de soins médicamenteux supplémentaires et représente donc un challenge même pour le plus expérimenté des chirurgiens endocriniens (17).

La manipulation chirurgicale est la première cause d'hypoparathyroïdie post-opératoire. Les facteurs en cause sont multiples : l'expérience du chirurgien, l'étendue de la dissection chirurgicale (notamment dans le cas de curage du compartiment central pour cancer) et une dissection correcte des glandes parathyroïdiennes (résection accidentelle ou dévascularisation) (19).

La vitamine D présente une action importante dans l'homéostasie du calcium sanguin. Elle agit notamment sur l'absorption intestinale et la stimulation de la différenciation ostéoclastique. Sa synthèse en forme active, la 1-25 hydroxyvitamine D<sub>3</sub>, est effectuée au niveau rénal et contrôlée par la PTH (12, 14, 10).

Récemment certaines études ont évoqué le fait que l'hypovitaminose D pré-opératoire pourrait prédire le risque d'hypocalcémie post-opératoire. Cela sur la base qu'un patient déficitaire en vitamine D absorberait moins de calcium au niveau digestif et résorberait moins de calcium au niveau osseux (12, 14, 10). De ce fait, il serait plus dépendant de la réabsorption rénale de calcium (contrôlée par la PTH) et donc plus sujet à développer une hypocalcémie en post-opératoire d'une thyroïdectomie totale (11). Les études conduites jusqu'à ce jour montrent des résultats discordants (11, 8, 5, 18, 1, 13, 7, 6). Dans cette étude, nous tenterons de répondre à cette question : l'hypovitaminose D pré-opératoire est-elle corrélée au risque d'hypocalcémie post-opératoire dans le cadre d'une thyroïdectomie totale ?

## MATERIEL ET METHODES

Depuis janvier 1992, les données de tous les patients ayant bénéficié d'une chirurgie thyroïdienne à l'hôpital de Poitiers sont collectées dans une base de données prospective. Cette étude a été conduite en utilisant les données des patients ayant bénéficié d'une thyroïdectomie totale entre novembre 2012 et novembre 2015. Les critères d'exclusion étaient : la nécessité d'une dissection du compartiment central, une ré-intervention, une lobectomie thyroïdienne, le caractère incomplet des prélèvements pré-opératoires (vitamine D, calcium), l'absence d'identification des 4 parathyroïdes per-opératoire. D'un premier échantillon de 1509 patients nous en avons sélectionné 368 après application des critères d'exclusion. Chaque patient a donc effectué un dosage sanguin de 1-25 hydroxyvitamine D3 pré-opératoire (1 à 2 mois avant la chirurgie au moment de la première consultation chirurgicale). Trois sous-groupes ont été constitués : hypovitaminose D pré-opératoire sévère  $\leq 25$  nmol/L, déficit en vitamine D pré-opératoire de 25 à 50 nmol/L, vitamine D pré-opératoire normale  $> 50$  nmol/L.

L'âge, le sexe, le BMI et le type de pathologie thyroïdienne ont été évalués afin de trouver une éventuelle association avec la vitamine D pré-opératoire et l'hypocalcémie post-opératoire.

La thyroïdectomie totale a été effectuée par voie cervicale classique avec une technique standardisée par des chirurgiens endocriniens experts. Les glandes parathyroïdes ont été repérées systématiquement pour chaque intervention. Dans le cas où la vitalité ne pouvait pas être assurée (dévascularisation accidentelle, exérèse avec la thyroïde, décoloration), celles-ci ont été réimplantées dans le muscle sternocléidomastoïdien homolatérale selon la technique standard (2, 20).

La calcémie a été dosée en pré-opératoire et à J1 de l'intervention. Trois groupes de patients ont été établis à partir des calcémies post-opératoires : hypocalcémie nécessitant un traitement médicamenteux ( $< 2$  mmol/L, groupe 1), hypocalcémie nécessitant une surveillance biologique simple (de 2 à 2,1 mmol/L, groupe 2), calcémie normale ( $> 2.1$  mmol/L, groupe 3). Les traitements correcteurs de la calcémie étaient : 1-alpha vitamine D3, 1 $\mu$ g deux fois par jour associée à calcidose 1g trois fois par jour. En cas d'hypocalcémie sévère symptomatique

(<1.8mmol/l) nous supplémentions les patients en intra-veineux avec 20 cc de gluconate de calcium 10% dans 100 cc de sérum physiologique en 20 min.).

### **Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été réalisées via le logiciel SAS version 9.3 software package (SAS Inc, Cary, NC, USA). Les données qualitatives sont présentées en nombre (pourcentage) et ont été comparées à l'aide d'un test du chi<sup>2</sup> ou de Fisher exact. Les données quantitatives sont présentées en moyenne ( $\pm$  écart-type) ou en médiane (écart interquartile (Q3-Q1)). La corrélation linéaire entre deux variables quantitatives a été testée à l'aide d'un test de Pearson. Le seuil de significativité était de 5 % pour l'ensemble des analyses.

## **RESULTATS**

Au total les résultats de 368 patients ayant bénéficié d'une thyroïdectomie totale entre novembre 2012 et novembre 2015 ont été analysés. L'âge moyen à l'intervention était de 56,2 ans ( $\pm$  14.0) et le sexe ratio (femmes : hommes) était 4,3 : 1. La moyenne ( $\pm$  écart-type) de la vitamine D pré-opératoire, de la calcémie pré-opératoire et de la calcémie post-opératoire était respectivement 47,5 nmol/L ( $\pm$  36,4), 2,40 mmol/L ( $\pm$  0,11), 2,17mmol/L ( $\pm$  0,21) (Tableau 1). Les données anatomopathologiques étaient : 244 goitres multinodulaires (66,3%), 40 carcinomes papillaires (10,9%), 33 goitres multinodulaires toxiques (9,0%), 26 thyroïdites de Hashimoto (7,1%), 21 maladies de Basedow (5,7%) et autres cancers différenciés de la thyroïde (1,0%) (Tableau 2). Chez 2 patients (0,4%), le diagnostic final retrouvait un foyer millimétrique de carcinome médullaire de thyroïde (RET+ mutation confirmée par examen génétique) dans un contexte de goitre multinodulaire. Dans ces cas il n'a pas été réalisé de dissection du compartiment central au moment de la chirurgie initiale au vu du fait que le diagnostic était accidentel et non suspecté en pré-opératoire.

Soixante-six patients (17,9%) présentait une hypocalcémie nécessitant un traitement médicamenteux (Groupe 1). Soixante-quatre patients (17,4%), avait une hypocalcémie nécessitant une surveillance biologique simple de 2 à 2,1 mmol/L (Groupe 2). Deux cent trente-huit (64,7%) patients avaient une calcémie normale (Groupe 3).

Sur les 64 (17%) patients ayant une hypovitaminose D préopératoire sévère ( $\leq 25$  nmol/L), 15 (23%) ont montré une hypocalcémie sévère (groupe 1), 7 (11%) une hypocalcémie nécessitant une surveillance simple (groupe 2) et 42 (66%) une calcémie normale (groupe 3).

Sur les 138 (38%) patients ayant un déficit en vitamine D pré-opératoire de 25 à 50 nmol/L, les patients ont été classés respectivement en 22 (16%) dans le groupe 1, 25 (18%) dans le groupe 2 et 91 (66%) dans le groupe 3.

Parmi les 166 (45%) patients ayant une vitamine D pré-opératoire normale  $>50$  nmol/L, le groupe 1 avait 29 patients (17%), le groupe 2 avait 32 patients (19%) et le groupe 3 avait 105 patients (63%) (Table 3, Figure 1). Parmi les sous-groupes, aucune différence des niveaux de Vitamine D pré-opératoire n'a été retrouvée ( $p=0.4909$ ).

Les données ne montrent pas de corrélation statistique entre la calcémie post-opératoire et la vitamine D pré-opératoire ( $R=-0.001$ ,  $p=0.9849$ ).

Il n'a pas été mis en évidence d'association avec l'âge, le sexe, le BMI ou encore la pathologie thyroïdienne et la vitamine D pré-opératoire ou l'hypocalcémie post-opératoire. Une analyse spécifique a été menée pour les patients atteints de maladie de Basedow (211 patients) et pour les patients obèses (30 patients, moyenne de BMI :  $34,604 \pm 4.38$ ). Le croisement des données pour la maladie de Basedow ne montre pas de corrélation significative avec la vitamine D pré-opératoire ou l'hypocalcémie post-opératoire ( $p=0,69$ ,  $p=0,60$  et  $p=0,97$  respectivement) ; de même que pour les patients obèses ( $p=0,21$ ,  $p=0,14$  and  $p=0,47$  respectivement).

**TABLES.****Tableau 1 : Descriptif de la population**

Variabiles	N	Résultats
Age à l'opération (années)	367	56 ± 14
Sexe homme/femme n (%)	365	68 (19%)/ 297 (81%)
Vitamine D pré-opératoire (nmol/L)	365	47.5 (36)
Calcémie pré-opératoire (mmol/L)	360	2.40 (0.11)
Calcémie post-opératoire (mmol/L)	367	2.17 (0.21)

Les données quantitatives sont présentées en moyenne ±écart type ou médiane (écart interquartile)

**Tableau 2 : Répartition des diagnostics dans la population des 368 patients**

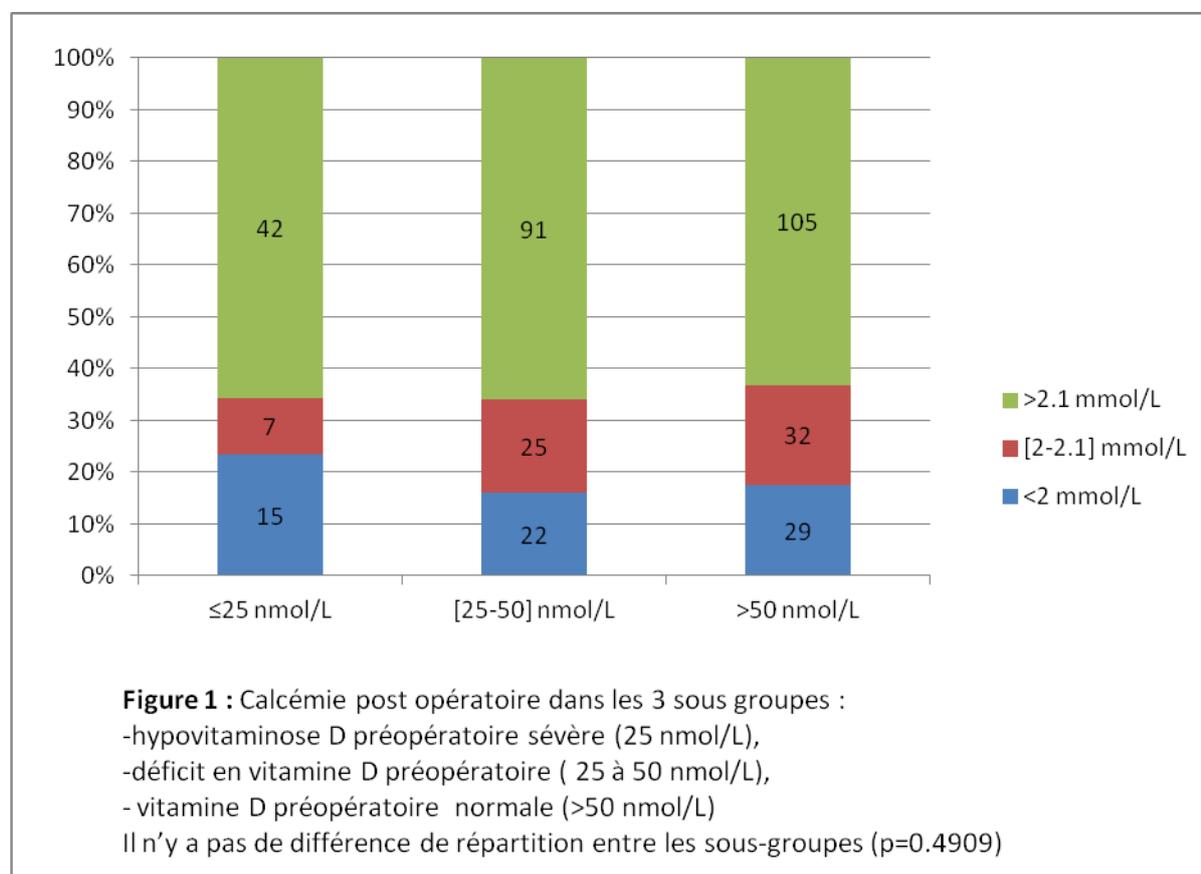
Diagnostic	Nombre (%)
Cancer médullaire	2 (0,5%)
Cancer papillaire	40 (10,9%)
Cancer vésiculaire	2 (0,5%)
Goitre multinodulaire	244 (66,3%)
Goitre multinodulaire toxique	33 (9%)
Maladie de Basedow	21 (5,7%)
Thyroïdite de Hashimoto	26 (7,1%)

**Tableau 3 : Lien entre les taux de Vitamine D pré-opératoire et les calcémies post-opératoires**

Vitamine D	Calcémie post-opératoire			TOTAL
	<2 mmol/L	[2-2.1] mmol/L	>2.1 mmol/L	
≤25 nmol/L	15 (23%)	7 (11%)	42 (66%)	64 (17%)
[25-50] nmol/L	22 (16%)	25 (18%)	91 (66%)	138 (38%)
>50 nmol/L	29 (17%)	32 (19%)	105 (63%)	166 (45%)

## FIGURE

**Figure 1. Calcémie post-opératoire dans les trois sous-groupes.**



## DISCUSSION

L'hypocalcémie post-opératoire dans le cadre d'une thyroïdectomie totale est la complication la plus fréquente (3, 16). En cas de déficit immédiat, cela conduit à une durée d'hospitalisation majorée et en cas de déficit différé un motif de réhospitalisation. De ce fait, de nombreuses études cherchent à en définir les facteurs de risque.

La vitamine D étant responsable de la réabsorption du calcium au niveau intestinal et de la résorption osseuse, donc en cas de déficit elle pouvait constituer un facteur de risque d'hypocalcémie post-opératoire (12, 14, 10). Les études précédentes ont montré des résultats contradictoires concernant la vitamine D (11, 8, 5, 18, 1, 13, 7, 6). Kirby-Bott montre une différence significative en terme d'hypocalcémie post-opératoire entre les patients avec une vitamine D pré-opératoire  $>50$  nmol/l ( $>20$  ng/ml) et ceux  $<25$  nmol/l ( $<10$  ng/ml) (11). Diez montre que la vitamine D était significativement plus haute dans le groupe de patients avec une calcémie post-opératoire normale (médiane 25,4pg/mL ; écart type 4-60) comparé à ceux développant une hypocalcémie post-opératoire (médiane 16,4pg/mL ; écart type 6,3-4-,9) ( $p=0,001$ ). L'hypocalcémie est plus fréquente chez ceux avec une vitamine D  $<30$ ng/mL (39/78) (50%) que ceux avec un niveau normal (5/35 (14,2%) ( $p=0,001$ ). Le déficit en vitamine D est donc pour Diez un facteur de risque d'hypocalcémie après thyroïdectomie totale pour goitre bénin (5). Al-Khatib a analysé 213 patients. Le taux d'hypocalcémie post-opératoire était de 19,7% : le taux d'hypocalcémie parmi les déficitaires sévères en vitamine D ( $<25$ nmol/L), déficitaires ( $<50$ nmol/L), insuffisants ( $<75$ nmol/L) et non-déficitaires ( $\geq 75$ nmol/L) étaient respectivement de 54%, 10%, 2,9% et 3,1%. Une analyse en régression logistique montrait donc que l'hypovitaminose D pré-opératoire sévère ( $<25$ nmol/L) était un facteur prédictif indépendant d'hypocalcémie post-opératoire (Odds ratio 7,3 ; intervalle de confiance 95%, 2,3-22,9 ;  $p=0,001$ ) (1). Erbil montre dans son étude qu'il existe un taux pré-opératoire de vitamine D significativement inférieur chez des sujets hypocalcémiques après thyroïdectomie totale que chez ceux normocalcémiques en post-opératoire. Le risque d'hypocalcémie post-opératoire était 28 fois supérieur pour les patients avec une vitamine D pré-opératoire  $<15$ ng/mL (7). Récemment une méta-analyse réalisée par Erdafe considère le déficit en vitamine D comme un facteur prédictif indépendant de l'hypocalcémie post-opératoire.

Par contre, Falcone dans son étude rétrospective sur 264 patients suggère qu'un déficit en vitamine D pré-opératoire ne prédit pas une hypocalcémie post-opératoire ( $p=0.96$ ) (8). Pour

Lin, il n'y a pas de différence d'incidence d'hypocalcémie post-opératoire ou de réadmission pour ce motif entre les groupes déficitaires et non-déficitaires en vitamine D (13).

Dans notre étude nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre un déficit en vitamine D pré-opératoire et une hypocalcémie post-opératoire. En effet, les patients des différents groupes vitamine D pré-opératoires ne présentaient pas de différence significative concernant les calcémies post-opératoires ( $p=0.4909$ ).

Notre étude, conduite de façon prospective, suggère qu'il n'y a pas plus d'hypocalcémie chez les patients ayant une hypovitaminose D pré-opératoire sévère que chez ceux avec simple déficit en vitamine D pré-opératoire ou encore une vitamine D pré-opératoire normale. Par ailleurs, aucun lien n'est retrouvé entre la vitamine D et la calcémie pré-opératoire non plus. De même l'analyse réalisée pour la maladie de Basedow et l'obésité, fréquemment considérée comme un facteur de risque d'hypocalcémie, ne retrouve pas de corrélation entre la vitamine D pré-opératoire ou l'hypocalcémie post-opératoire.

Nos résultats négatifs peuvent être expliqués par quelques facteurs et notamment les critères d'exclusion très stricts qui réduisent le nombre de patients inclus dans l'étude. Les sous-groupes choisis de façon la plus homogène possible permettent de limiter les biais comme les différences de technique chirurgicale et le manque de données pré-opératoires. Cependant bien que réalisée de façon prospective, il existe des biais dans cette étude. Nous n'avons pas pris en compte certains facteurs pouvant modifier ou influencer le métabolisme phosphocalcique comme la fonction rénale, ou encore les traitements reçus des patients. Dans le protocole d'étude, la protidémie n'était pas dosée systématiquement en préopératoire et c'est la calcémie totale qui était prise en compte et non la calcémie ionisée. De plus, certains groupes étaient trop petits pour pouvoir conclure définitivement à une absence d'association entre un déficit en vitamine D pré-opératoire et une hypocalcémie post-opératoire. Aussi, la magnésémie et le remplissage per-opératoire, qui jouent un rôle dans la calcémie post-opératoire, n'ont pas été pris en compte. En effet le déficit en magnésium joue sur les glandes parathyroïdes en augmentant le risque d'hypocalcémie post-opératoire (4,15). Pour le second point, Cherian montre dans son étude que l'administration de plus de 2500 mL de remplissage durant l'intervention augmente de neuf fois le risque d'hypocalcémie post-opératoire par rapport à ceux ayant reçu moins de 2500 mL ( $p = 0.01$ ) (4). Compte tenu de la limitation liée au nombre de patients, même si à ce jour il s'agit de l'étude la plus large effectuée, il conviendrait de valider ces résultats avec une étude plus étendue, possiblement

multicentrique, qui permettrait de limiter le biais lié à la technique chirurgicale et à la variation géographique de population.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Al-Khatib T, Althubaiti, Althubaiti , Mosli , Alwasiah , Badawood. Severe vitamin D deficiency : a significant predictor of early hypocalcemia after total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Mar;152(3):424-31
2. Athanasopoulos PG, Kyriazi M, Arkadopoulos N, et al. Parathyroid autotransplantation in extensive head and neck resections: case series report. *World J Surg Oncol* 2011;9:149.
3. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Ladenson PW, et al. Management of the nontoxic multinodular goiter: a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:112–7.
4. Cherian AJ, Gowri M, Ramakant P, Paul TV, Abraham DT, Paul MJ. The Role of Magnesium in Post-thyroidectomy Hypocalcemia. *World J Surg.* 2016 Apr;40(4):881-8.
5. Díez , Vera C, Ratia T, Diego L, Mendoza F, Guillamot P, San Román R, Mugüerza JM, Rodríguez A, Medina C, Gómez B, Granell J. Effect of vitamin D deficiency on hypocalcaemia after total thyroidectomy due to benign goiter. *Cir Esp.* 2013 Apr;91(4):250-6.
6. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg* 2014 Mar; 101 (4): 307-20.
7. Erbil Y, Barbaros U, Temel B, Turkoglu U, Issever H, Bozbora A, Özarmagan S, Tezelman S. The impact of age, vitamin D3 level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *Am J Surg.* 2009
8. Falcone TE, Stein DJ, Jumaily JS, Pearce EN, Holick MF, McAneny DB, Jalisi S, Grillone GA, Stone MD, Devaiah AK, Noordzij JP. Correlating pre-operative vitamin d status with post-thyroidectomy hypocalcemia. *Endocr Pract.* 2015 Apr;21(4):348-54.

9. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24:102–32.
10. Hollis BW. Assessment and interpretation of circulating 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in the clinical environment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39:271–86. 16.
11. Kirby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, Cowan M, Fleming B, Palazzo F. Preoperative Vitamin D Deficiency Predicts Postoperative Hypocalcemia After Total Thyroidectomy. *World J Surg.* 2011; 35:324-330.
12. Khan M, Waguespack SG, Hu MI. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. *Endocr Pract.* 2011;17 Suppl. 1:18–25.
13. Lin Y, Ross HL, Raeburn CD, DeWitt PE, Albuja-Cruz M, Jones EL, McIntyre Jr. RC. Vitamin D deficiency does not increase the rate of postoperative hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Surg.*2012.10.001
14. Neaney RP, Weaver CM. Calcium and vitamin D. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:181–94.
15. Nellis JC, Tufano RP, Gourin CG. Association between Magnesium Disorders and Hypocalcemia Following Thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Apr 26.
16. Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al. Hypocalcemia following Thyroid Surgery: Incidence and Prediction of Outcome. *World J Surg.* 1998; 22:718-724.
17. Rios-Zambudio AR, Rodríguez J, Riquelme J, et al. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. *Ann Surg* 2004;240:18 –25.

18. Salinger , Moore. Perioperative indicators of hypocalcemia in total thyroidectomy: the role of vitamin D and parathyroid hormone. *Am J Surg.* 2013 Dec;206(6):876-81.
19. Sciume` C, Geraci G, Pisello F, Facella T, Li Volsi F, Licata A, Modica G. Complications in thyroid surgery : symptomatic post-operative hypoparathyroidism ; incidence, surgical technique, and treatment. *Ann Ital Chir* 2006;77(2):115–122
20. Takeuchi M, Funahashi H, Sato Y, et al. Autotransplantation of parathyroid glands in thyroid carcinoma surgery and their postoperative function. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1989;90: 273–9.197, 439–446
21. Trésalet C., Menegaux F. et al. *Traité de chirurgie endocrinienne.* Edition doin. Paris 2015

## RESUME

**Introduction** L'hypocalcémie est la principale complication post-opératoire d'une thyroïdectomie totale. Certains facteurs peuvent être liés à une augmentation de ce risque. La valeur pré-opératoire de la vitamine D a été évaluée dans quelques études mais les résultats sont contradictoires. Le but de notre étude est d'évaluer l'association entre la valeur de la vitamine D pré-opératoire et l'hypocalcémie post-opératoire d'une thyroïdectomie totale.

**Matériel et méthodes.** Entre Novembre 2012 et Novembre 2015, 368 patients tirés d'un groupe initial de 1509 patients ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale au CHU de Poitiers. Les critères d'exclusion étaient : la nécessité d'une dissection du compartiment central, une ré-intervention, une lobectomie thyroïdienne, le caractère incomplet des prélèvements préopératoires (vitamine D, calcium), l'absence d'identification des 4 parathyroïdes per-opératoire.

**Résultats.** L'âge moyen était de 56,2 ans ( $\pm$  14.0) et le sexe ratio (F:M) de 4,3:1. Soixante-quatre (17%) patients avaient une hypovitaminose D pré-opératoire sévère ( $\leq 25$  nmol/L), 138 (38%) patients avaient un déficit en vitamine D pré-opératoire de 25 à 50 nmol/L, 166 (45%) patients avaient une vitamine D pré-opératoire normale  $>50$  nmol/L. A la suite de la thyroïdectomie totale pour goitre bénin ou pathologie maligne, 66 patients (17,9%) présentaient une hypocalcémie ( $x < 2.0$  mmol/L) nécessitant un traitement médicamenteux (Groupe 1) ; 64 patients (17,4%), avaient une hypocalcémie ( $2 < x < 2.1$  mmol/L) nécessitant une surveillance biologique simple (Groupe 2), et 238 (64,7%) patients avaient une calcémie normale ( $x > 2.1$  mmol/L, Groupe 3). Aucune corrélation statistique entre la valeur de la calcémie post-opératoire et la valeur de la vitamine D pré-opératoire n'a pu être mise en évidence ( $R = -0.001$ ,  $p = 0.9849$ ) ; pas plus que dans les sous-groupes d'âge, de sexe, de type de pathologie thyroïdienne ou d'IMC.

**Conclusion.** Le niveau de vitamine D pré-opératoire n'est pas lié à une augmentation de risques d'hypocalcémie en post-opératoire d'une thyroïdectomie totale.

**MOT CLES :** Vitamine D, Thyroïdectomie totale, calcium



**UNIVERSITE DE POITIERS**  
Faculté de Médecine et de Pharmacie



### SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

