

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



**CORRELATION ENTRE LE NIVEAU DE VITAMINE D
PREOPERATOIRE ET LE RISQUE D'HYPOCALCEMIE
POST-THYROÏDECTOMIE TOTALE
ETUDE PROSPECTIVE A PROPOS DE 113 CAS**

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur BENALI ABDEOUAHAD
né le 11 Mai 1980 à Taourirt

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE**

Sous la direction de :
Professeur EL AMINE EL ALAMI MOHAMED NOUR-DINE

Juin 2013

TABLE DES MATIÈSRE

INTRODUCTION	3
RAPPEL ANATOMIQUE.....	6
I- La thyroïde	7
1. La vascularisation artérielle du corps thyroïde	7
2. Les veines thyroïdiennes	9
3. Rapports superficiels de la thyroïde	9
4. Rapports profonds	10
II- Les nerfs laryngés	11
1. Le nerf récurrent	11
2. Nerf laryngé supérieur.....	14
III- Anatomie des parathyroïdes	16
1. Topographie et rapports	17
2. Vascularisation des parathyroïdes.....	19
3. Drainage veineux	21
IV- Modifications liées à la pathologie	22
RAPPEL PHYSIOLOGIQUE, Vitamine D : métabolisme et rôle biologique	23
I-Métabolisme de la vitamine D	24
1. Biosynthèse de la vitamine	24
2. Catabolisme de la vitamine	26
3. Régulation de la synthèse de la vitamine D	26
4. Régulation du catabolisme	27
II-Rôles biologiques de la vitamine D	27
III-Maladies associées au métabolisme de la vitamine D	28
IV-Évaluation du statut vitaminique D	28
1. Les valeurs de référence de 25OHD	29

2. Définition de l'hypo-vitaminose D et ses limites	31
PATIENTS ET METHODES	33
Bilan Préopératoire	35
Le suivi postopératoire	36
L'analyse statistique	37
RESULTATS	39
I-Caractéristiques de la population	40
II-L'indication de la thyroïdectomie	40
III-Données biologiques	40
1. Vitamine D préopératoire	40
2. Calcémie préopératoire	41
IV-Résultats anatomopathologiques.....	42
V-Complications postopératoires	42
VI-L'hypocalcémie postopératoire	43
VII-Durée d'hospitalisation	44
VIII-Différence de la valeur de vitamine D entre les deux groupes des patients: normocalcémiques et hypocalcémiques	46
IX-Calcémie postopératoire selon le niveau de Vitamine D	47
1. Corrélation calcémie postopératoire / vitamine D.....	47
2. Calcémie postopératoire selon les 4 groupes de vitamine D	49
DISCUSSION	54
CONCLUSION	66
REFERENCES	68

INTRODUCTION

L'hypocalcémie est une complication fréquente de la chirurgie thyroïdienne. Dans la plupart des cas, cette hypocalcémie est transitoire et récupère spontanément.

Jusqu'à la publication récente d'audits nationaux de la Suède et du Royaume-Uni en 2009 [1], l'incidence de cette complication a été toujours sous-estimée. En fait, l'hypocalcémie postopératoire affecte jusqu'à 50% des patients après une thyroïdectomie totale. L'hypoparathyroïdie permanente est également beaucoup plus élevée que le repère de 2% fréquemment cité par les centres spécialisés [1].

L'hypocalcémie après thyroïdectomie totale, même temporaire, a une incidence financière non négligeable. Elle peut conduire à une prolongation de la durée d'hospitalisation, à une médication supplémentaire, à la répétition des tests sanguins et à des consultations externes surajoutées. Sans oublier l'allongement de la phase de convalescence et l'arrêt professionnel du patient.

Le plus souvent, l'hypocalcémie transitoire est secondaire au traumatisme ou à la dévascularisation des parathyroïdes lors de l'acte chirurgical. D'autres facteurs tels que l'hémodilution péri-opératoire, la libération de calcitonine au cours de la manipulation de la thyroïde, ou la résolution de l'ostéodystrophie chez les patients hyperthyroïdiens peuvent également contribuer à la diminution transitoire de la calcémie au décours d'une thyroïdectomie [2].

Récemment, plusieurs études ont été effectuées à la recherche des répercussions sur la santé de la carence en vitamine D. Ces études ont été motivées par la découverte de l'omniprésence des récepteurs de la 1-25(OH)₂ D dans le corps humain [3]. En effet, la carence en vitamine D peut être associée à plusieurs pathologies, comme l'ostéoporose, les néoplasies, les anomalies du métabolisme des lipides, le diabète et les cardiopathies. Cette carence a été récemment révélée comme un facteur de risque indépendant de l'hypocalcémie transitoire après

thyroïdectomie totale en cas de maladie de Basedow [4] et en cas de goitre multinodulaire bénin [5]. Cependant, jusqu'à maintenant, la relation de cause à effet entre l'hypovitaminose D et l'hypocalcémie post-thyroïdectomie totale n'est pas admise d'une façon universelle. La démonstration de ce lien, quelque soit l'indication de la thyroïdectomie totale, pourrait nous aider à prévoir un facteur de risque facilement corrigible avant l'intervention.

L'objectif de notre étude est double:

- *le premier est d'étudier la relation entre le taux de vitamine D préopératoire et l'hypocalcémie postopératoire chez les patients ayant bénéficié d'une thyroïdectomie totale quelque soit la pathologie thyroïdienne.*
- *le second est de déterminer le seuil de la vitamine D au dessous duquel le risque d'hypocalcémie postopératoire serait augmenté de façon significative.*

RAPPEL
ANATOMIQUE

La chirurgie du corps thyroïde ne peut se concevoir actuellement, sans la connaissance parfaite de l'anatomie de la loge thyroïdienne et notamment les rapports de la glande thyroïde avec les glandes parathyroïdes et les nerfs récurrents. La loge thyroïdienne est située dans la région sous hyoïdienne médiane, contient essentiellement : le corps thyroïde, les glandes parathyroïdes et les nerfs laryngés et entre en rapport en postérieur et latéralement avec l'axe aéro-digestif et les axes vasculo-nerveux du cou.

I. La thyroïde (Figure 1)

La thyroïde a la forme d'un papillon. Les lobes latéraux sont réunis par un isthme large et mince donnant à l'ensemble un aspect en H avec un lobe droit plus volumineux que le gauche [6]. La pyramide de La louette qui naît le plus souvent soit de l'isthme, soit du lobe gauche est inconstante. La coloration de la thyroïde est rose, de consistance molle, avec une surface légèrement mamelonnée. Son volume est variable en fonction de l'âge. Son poids normal est de 25 à 30 g [7].

L'isthme est en regard des deuxième et troisième anneaux trachéaux, les lobes répondent pour moitié à la trachée et pour moitié au larynx, les pôles supérieurs affleurent le bord postérieur du cartilage thyroïdien, l'inférieur répond au cinquième, voire au sixième anneau trachéal sur une tête en hyper-extension.

1. La vascularisation artérielle du corps thyroïde :

La vascularisation artérielle est assurée par les artères thyroïdiennes supérieures et inférieures ; l'artère thyroïdienne moyenne est inconstante [7].

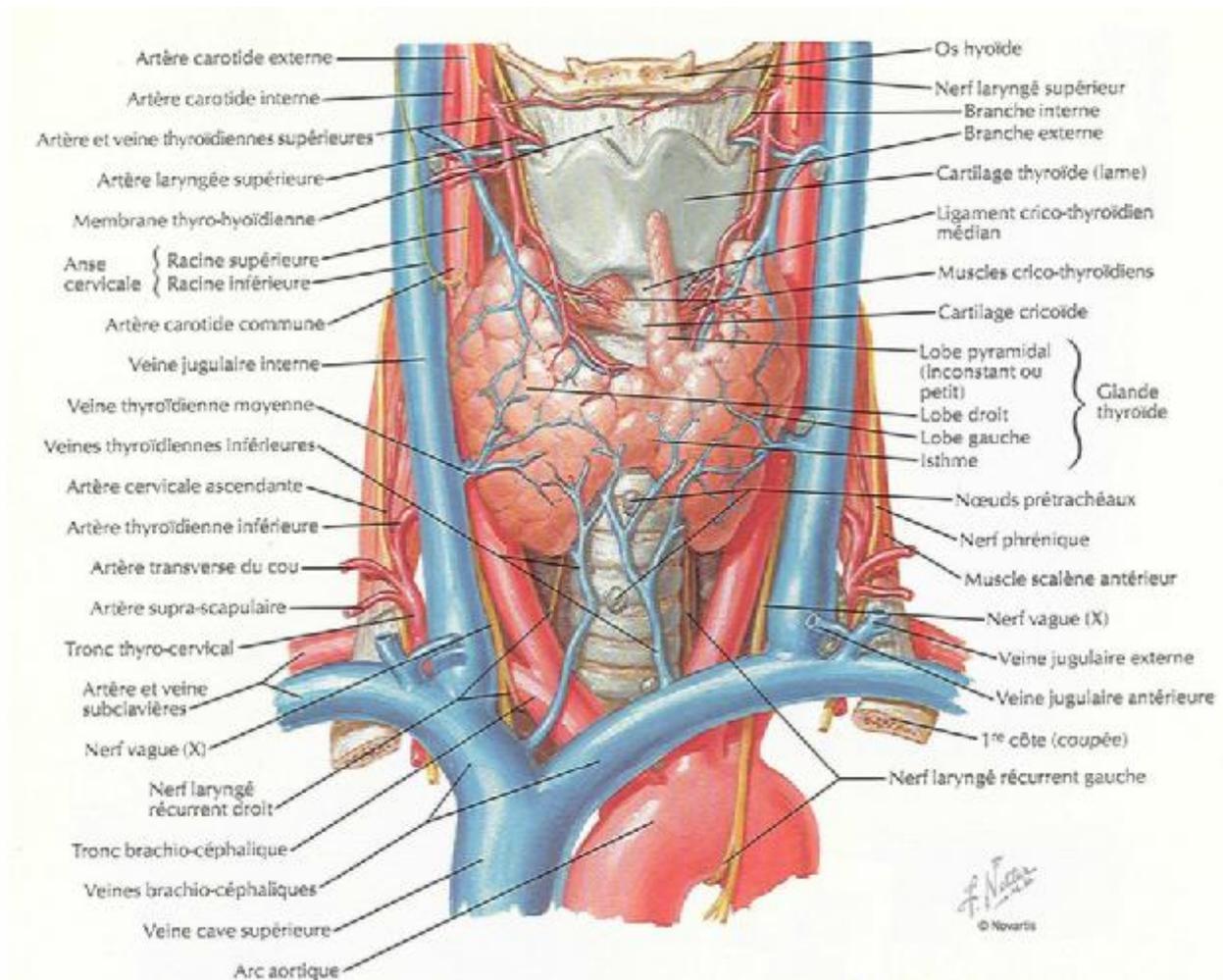


Figure 1 : Glande thyroïde : vue antérieure [8]

- *L'artère thyroïdienne supérieure*, la plus volumineuse, née de la carotide externe, aborde le pôle supérieur du lobe latéral et se divise, soit au contact de la glande, soit à distance, en trois branches : interne, postérieure et externe.
- *L'artère thyroïdienne inférieure*, branche la plus interne du tronc bicervicoscapulaire, née de l'artère sous-clavière, se divise à la face postérieure du pôle inférieur du lobe latéral en trois branches : inférieure, postérieure et interne.
- *L'artère thyroïdienne moyenne*, dite de Neubauer, inconstante, naît de la crosse aortique ou du tronc artériel brachio-céphalique et se termine dans l'isthme.

- Par leurs anastomoses sus-, sous-isthmique et postérieures, ces artères constituent un véritable cercle artériel périthyroïdien.

Les artères thyroïdiennes participent également à la vascularisation des parathyroïdes [7 ; 9].

2. Les veines thyroïdiennes :

Les veines thyroïdiennes forment à la surface du corps thyroïde le plexus thyroïdien. Ce réseau se déverse par:

- *La veine thyroïdienne supérieure* qui se jette directement dans la veine jugulaire interne, ou par l'intermédiaire du tronc thyro-linguo-pharyngo-facial.
- *La ou les veines thyroïdiennes inférieures* destinées à la partie basse de la veine jugulaire interne.
- *La veine thyroïdienne moyenne*, inconstante, se jette dans la veine jugulaire interne.

Les veines thyroïdiennes inférieures, qui collectent la partie inférieure et interne des lobes inférieurs et de l'isthme, forment plusieurs troncs anastomosés entre eux se jetant dans le tronc veineux brachio-céphalique gauche [7].

3. Rapports superficiels de la thyroïde

Représentés par la peau de la face antérieure du cou est doublée d'un tissu cellulo-graisseux et le muscle peaucier du cou, au dessous de ce dernier apparaissent les veines jugulaires antérieures qui sont comprises dans l'aponévrose cervicale superficielle. Lors de la thyroïdectomie, ces trois plans sont incisés sur une longueur variant de 5 à 10 cm. Le lambeau supérieur est libéré à la surface des veines jugulaires antérieures et remonté au-delà du bord supérieur du cartilage

thyroïde. L'aponévrose cervicale superficielle doit être respectée, pour éviter les adhérences postopératoires qui peuvent provoquer des plissures cutanées lors de la déglutition. A la face profonde de cette aponévrose, on trouve : les muscles sterno-cléido-mastoïdiens, les muscles sterno-hyoïdiens unis sur la ligne médiane par la ligne blanche. En arrière de ce dernier on découvre le muscle sterno-thyroïdien. La ligne blanche est appelée ainsi car avasculaire, mais en réalité elle est croisée par les veines anastomotiques des deux jugulaires antérieures qu'il faut lier préalablement [9].

4. Rapports profonds

Ils sont constitués essentiellement par :

L'axe aéro-digestif : le corps thyroïde se moule sur les faces antérieure et latérale de cet axe, constitué par le larynx et la trachée en avant et l'œsophage en arrière. L'isthme est fixé au deuxième anneau trachéal par le ligament de Grüber médian. La face profonde de la partie isthmique inférieure est séparée de la trachée par le plexus isthmique à l'origine des veines thyroïdiennes médianes [9]. Les lobes latéraux entrent en rapport avec l'axe aéro-digestif par leur face postéro-interne et leur bord postérieur.

Axe vasculo-nerveux latéral du cou : il entre en rapport avec la face postéro-externe des lobes latéraux et est formé au niveau du corps thyroïde par [9] : (Figure 2)

- l'artère carotide primitive en dedans.
- la veine jugulaire interne en dehors.
- la chaîne lymphatique jugulo-carotidienne située sur la face antéroexterne de la veine.

- le nerf pneumogastrique placé dans l'angle dièdre postérieur formé par la carotide et la jugulaire.
- l'anse du nerf grand hypoglosse.

II. Les nerfs laryngés

Ils sont utiles à connaître non seulement pour éviter leur blessure au cours des exérèses thyroïdiennes, mais encore pour expliquer leur atteinte au cours des processus tumoraux.

1. Le nerf récurrent :

Le récurrent gauche naît du nerf vague dans le thorax sous la crosse de l'aorte, à droite, il naît dans la région carotidienne et sous-clavière. Il se dirige en haut et en dedans pour rejoindre l'angle trachéo-œsophagien. Le récurrent innerve tous les muscles du larynx, sauf le crico-thyroïdien [10]. Les fibres du nerf récurrent sont fragiles, mais peuvent donner lors des traumatismes modérés une paralysie isolée du crico-aryténoïdien, avec dyspnée, et en cas de traumatisme plus sévère, une paralysie des muscles constricteurs, avec troubles phonatoires.

Afin de diminuer le risque d'atteinte récurrentielle lors des thyroïdectomies, quelques règles opératoires doivent être respectées.

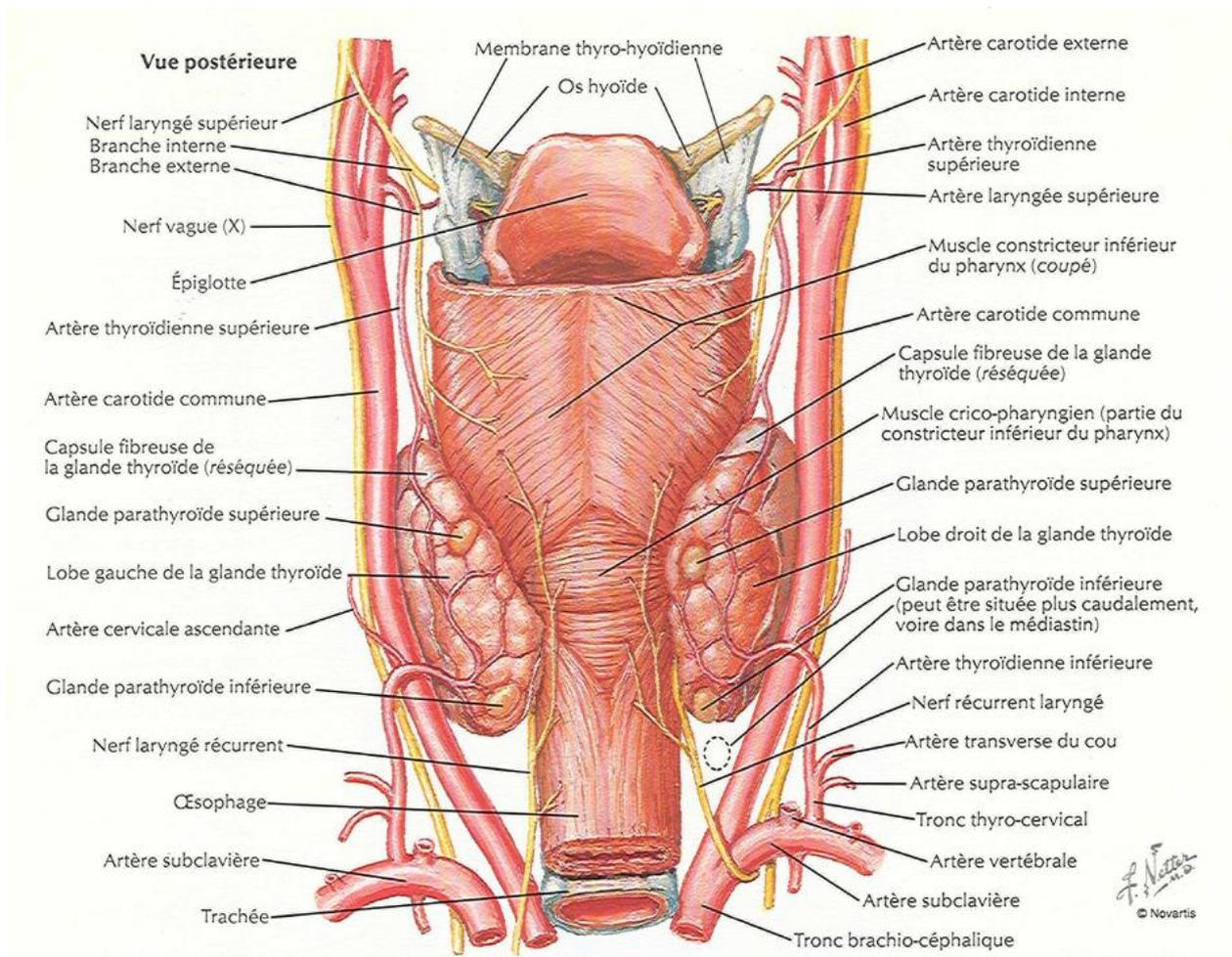


Figure 2 : Vue postérieure montrant les rapports du corps thyroïde [8]

En premier lieu, repérer les nerfs récurrents de façon systématique : commencer la dissection par une ligature première des branches des vaisseaux thyroïdiens supérieurs, permettant à la fois de préserver la branche postérieure du nerf laryngé externe et de faciliter l'extériorisation du lobe thyroïdien. La recherche du nerf récurrent débute au mieux dans la partie basse du cou, au niveau de son émergence du médiastin supérieur, sans lier aucun vaisseau avant d'avoir vu le nerf. Ce dernier doit être vu car la palpation est insuffisante et peut être faussement interprétée [11].

Pour d'autres auteurs Le nerf récurrent est au mieux découvert plus haut à la partie médiane du pôle inférieur de la thyroïde car, plus le nerf récurrent est

identifié bas dans le cou et disséqué vers le haut, plus le chirurgien prend de risques de léser la vascularisation centripète de la parathyroïde inférieure [9].

Dans 0,5 à 1 % des cas environ [12], le nerf droit a un trajet non récurrent et donc horizontal, émergeant directement du nerf pneumogastrique droit. Dans ces cas, il est associé à une artère rétro-œsophagienne ou, plus rarement, intertrachéo-œsophagienne et il peut être utile de chercher cette variation anatomique artérielle si le récurrent droit n'est pas vu à sa place habituelle. Le nerf laryngé inférieur « non récurrent » n'existe pas à gauche en dehors des exceptionnels situs inversus [12]. Rappelons aussi que classiquement, la disposition du nerf récurrent par rapport à la branche antérieure de l'artère thyroïdienne inférieure est décrite en avant de celle-ci à droite et en arrière de cette branche à gauche, en pratique cette anatomie n'est pas retrouvée dans un nombre de cas considérable. En effet, d'innombrables travaux anatomiques et chirurgicaux ont tenté de préciser l'anatomie des nerfs récurrents et leurs rapports avec les artères thyroïdiennes inférieures [13 ; 14] (figure 3).

Le dédoublement du nerf, cas de figure anatomiquement rare, peut faire prendre l'une des branches pour le tronc lui-même et négliger l'autre. Il faut se souvenir que le tronc récurrentiel possède un calibre non négligeable [9]. C'est à la partie terminale de son trajet extralaryngé que le nerf récurrent contracte des rapports intimes avec la glande. Il est alors situé juste au-dessous de la zone d'adhérence glandulaire à la trachée : c'est le classique ligament de Gruber et Sappey ou lame thyrotrachéale transverse.

Contrastant avec les variations anatomiques du trajet du nerf récurrent, la pénétration du nerf récurrent dans le larynx constitue un repère fiable. La pénétration laryngée du nerf se fait sous l'arcade inférieure du constricteur inférieur et en arrière de la corne inférieure du cartilage thyroïde [9].

La coagulation monopolaire à proximité du nerf (moins de 1 cm) peut induire des lésions de brûlure ou d'ischémie irréversibles. Il faut actuellement préférer aux coagulations intempestives les ligatures appuyées au petit fil (5/0) monobrin résorbable à proximité du nerf.

2. Nerf laryngé supérieur :

C'est un nerf mixte, lui aussi originaire du vague, dont il émerge au niveau du creux sous-parotidien postérieur. Il descend obliquement en bas et en avant, le long de la paroi pharyngée jusqu'à la grande corne de l'hyoïde, derrière laquelle il se divise en deux branches :

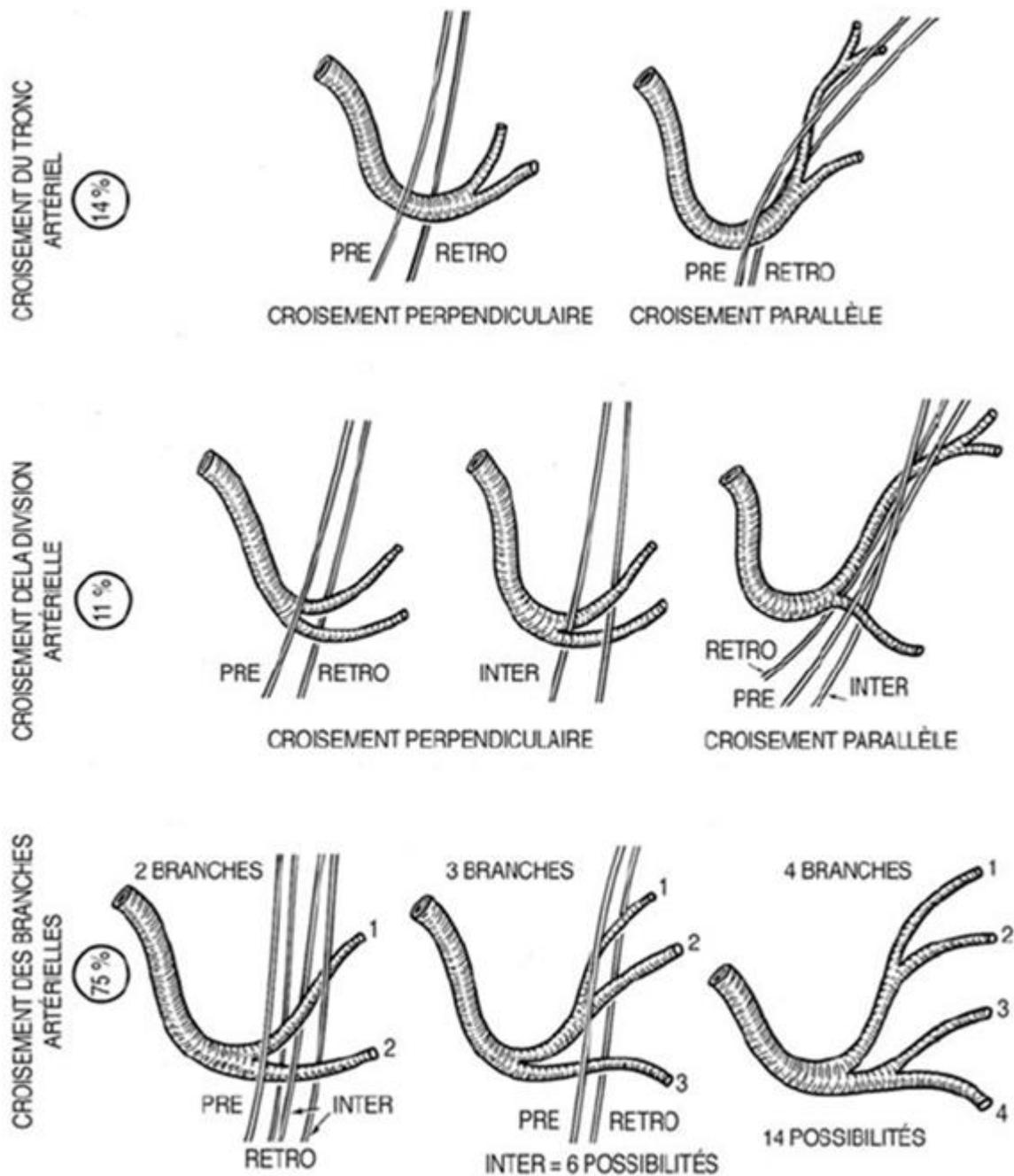


Figure 3: Croisement de l'artère thyroïdienne inférieure et du nerf récurrent [9]

- Nerf laryngé externe: descend le long de l'insertion du muscle constricteur inférieur du pharynx, va innerver le crico-thyroïdien, puis perfore la membrane cricothyroïdienne, pour aller apporter la sensibilité de la muqueuse du ventricule, de la corde et de l'étage sous-glottique.

- Rameau laryngé supérieur proprement dit ou rameau interne: descend le long de l'artère laryngée supérieure et la suit à travers la membrane thyroïdienne. Il donne la sensibilité de la muqueuse pharyngée, depuis la base de langue jusqu'au sinus piriforme, ainsi qu'à la muqueuse laryngée sus-glottique.

III. Anatomie des parathyroïdes

Les parathyroïdes sont des glandes endocrines situées dans la région cervicale, de part et d'autre de l'axe viscéral, aux bords postéro-internes des lobes thyroïdiens.

À l'état normal elles mesurent de 4 à 6 mm de long, 2 à 4 mm de large et 1 à 2 mm d'épaisseur. Le poids moyen d'une parathyroïde normale variant entre 25 et 40 mg. Au-delà de 60 mg la glande est considérée comme pathologique. Elles sont habituellement au nombre de quatre mais ce nombre est variable pour certains auteurs : trois glandes dans 3 à 6 % des cas, cinq dans 2,5 à 17 % des cas [15]; pour d'autres, le nombre de 4 glandes est assez constant et selon Grisoli [16], les variantes observées ne sont que des défauts de dissection.

La plupart des auteurs considèrent les glandes surnuméraires comme des parathyroïdes accessoires, de rôle physiologique discutable [15].

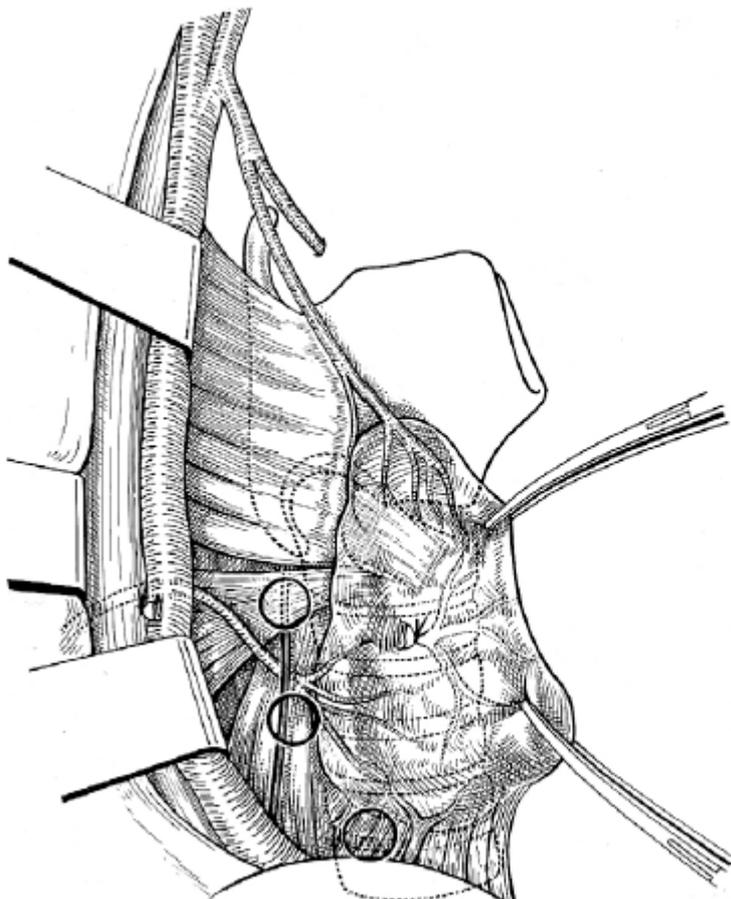
Leur forme est également variable, souvent ovale, sphérique ou aplatie, elles peuvent être oblongues, bi- ou multilobées ; leur couleur est classiquement ocre jaune chamois, différente de la graisse, laissant parfois apparaître la vascularisation sous-capsulaire en nervure de feuille. La densité tissulaire du parenchyme parathyroïdien est supérieure à celle de la graisse et du tissu thymique ou ganglionnaire permettant, en cas de doute péropératoire, d'orienter le chirurgien sur la nature du prélèvement par un simple test de flottaison.

1- Topographie et rapports [16] (Figure 4)

Les auteurs français, à la suite de Lorin (1921), de Welti (1933) et de Grisoli (1945) situent les parathyroïdes par rapport au bord postérieur du corps thyroïde divisé en trois segments : un segment supérieur oblique en bas et en arrière, un segment moyen vertical et un segment inférieur oblique en bas et en avant. Cependant seules les parathyroïdes supérieures, plus postérieures et plus internes, sont habituellement en rapport avec ce repère. Les parathyroïdes inférieures sont soit plus basses, soit plus externes, soit plus antérieures. Il paraît donc logique de dissocier l'étude de la situation des parathyroïdes supérieures et inférieures.

a) Parathyroïdes supérieures :

Les glandes sont souvent attachées de près, par un pédicule court, au bord postérieur du lobe, ou profondément enchâssées dans une fissure du parenchyme, à proximité de ce bord. Elles sont



EMC *Figure 4: position anatomique des glandes parathyroïdes [9]*

généralement situées dans une zone relativement limitée, centrée sur la jonction des tiers supérieur et moyen du bord postéro-interne du lobe thyroïdien, en situation postérieure par rapport au nerf récurrent, juste au-dessus de la branche la plus craniale de l'artère thyroïdienne inférieure (ATI). Des parathyroïdes supérieures indépendantes du bord postérieur de la thyroïde sont rares [16].

La localisation des parathyroïdes supérieures est le plus souvent symétrique [15].

En pratique, les parathyroïdes supérieures sont retrouvées :

- en position moyenne dans 75 % des cas, à la hauteur du deuxième anneau trachéal dans les branches de division de l'ATI, au niveau du croisement avec le nerf récurrent ;
- en position haute dans 25 % des cas, en rapport avec la petite corne du cartilage thyroïde, le muscle cricopharyngien, et la zone de pénétration récurrentielle.

b) Parathyroïdes inférieures :

La situation des parathyroïdes inférieures est moins fixe que celle des parathyroïdes supérieures. Elles sont dans l'ensemble plus antérieures et plus latérales que les parathyroïdes supérieures, en général indépendantes du lobe thyroïdien, enchâssées dans le tissu cellulo-graisseux qui entoure son pôle inférieur. Dans 8,6 % des cas la parathyroïde inférieure a été trouvée placée sur la face externe du lobe thyroïdien [15]. Elles sont alors étroitement unies à la capsule et au corps thyroïde par un pédicule très court. Ces parathyroïdes que l'on peut appeler parathyroïdes « murales » courent un risque d'exérèse accidentelle lors de la lobectomie.

En pratique : les parathyroïdes inférieures ont une aire de dispersion plus importante que les parathyroïdes supérieures, au-dessous de l'ATI, en position prérécurrentielle, leur répartition entre les deux côtés est souvent asymétrique. Elles sont retrouvées :

- En position basse, dans la majorité des cas, c'est-à-dire, au niveau des quatrième et cinquième anneaux trachéaux, à la limite du pôle inférieur du lobe thyroïdien, ou au sommet de la loge thymique ;
- En position moyenne, dans 20 % des cas, entre les branches de division de l'ATI.

2- Vascularisation des parathyroïdes

Si la connaissance de la situation et du nombre des parathyroïdes est importante lorsqu'on envisage leur découverte opératoire, l'étude de leur vascularisation devient primordiale lorsqu'on pense à leur préservation au cours de la chirurgie thyroïdienne.

a) Vascularisation artérielle :

De façon synthétique et dans une optique chirurgicale, elle présente les particularités suivantes:

Nombre d'artères vascularisant la parathyroïde [16] : Classiquement, la vascularisation parathyroïdienne était assurée par une artère unique non divisée. Cependant d'autres études ont montré que cette anatomie d'une artère unique est simple c'est-à-dire conforme à la description classique, n'est pas constante (52,1% des cas pour JB Flament), chez certains patients, elle peut bifurquer ou trifurquer avant sa pénétration dans la glande. De même, 2 artères distinctes voire 3 artères ou 4 artères ont été décrites dans certaines publications.

Longueur des artères parathyroïdiennes [16] : Habituellement comprise entre 8 et 12 mm. Lorsque les artères sont longues, elles sont le plus souvent flexueuses et leur longueur ne préjuge pas toujours de la distance séparant la parathyroïde de l'origine à son pédicule. Lorsque le pédicule est court (1 à 3 mm) il plaque la parathyroïde sur son vaisseau, rendant sa mobilisation et sa dissection délicate. Les pédicules formés par 2 artères ou plus sont généralement courts. D'une façon générale, les pédicules des parathyroïdes supérieures sont plus courts que ceux des parathyroïdes inférieures (il faut certainement rapprocher ce fait de l'embryologie et de la migration que subissent les parathyroïdes inférieures).

D'autre part si un pédicule long permet la mobilisation de la parathyroïde par rapport au lobe thyroïdien, cela ne préjuge en rien du risque de lésion pédiculaire lors de la lobectomie. Il faut en effet pouvoir mobiliser l'origine du pédicule. Il était décrit, des parathyroïdes médiastinales dont le pédicule, qui mesurait 40 mm, aurait été irrémédiablement lésé lors d'une lobectomie. Ainsi il est admis que la longueur du pédicule n'est pas un élément suffisant pour apprécier le risque de dévascularisation parathyroïdienne au cours de la chirurgie thyroïdienne.

Origine des artères parathyroïdiennes [15-16] : Les parathyroïdes supérieures sont vascularisées par l'artère thyroïdienne inférieure dans 80% des cas, par l'artère thyroïdienne supérieure dans 15,3 % des cas, plus rarement par une anastomose courant entre les deux systèmes le long du bord postérieur du lobe thyroïdien et exceptionnellement par une artère issue d'une thyroïdienne moyenne. Lorsque l'artère thyroïdienne supérieure vascularise la parathyroïde supérieure, elle le fait presque toujours à partir de sa branche postérieure. Cependant, il nous paraissait intéressant d'insister sur l'asymétrie que nous avons trouvé dans la littérature entre le coté droit et le coté gauche.

Les parathyroïdes inférieures, pour la majorité des auteurs, sont vascularisées dans 100 % des cas par la thyroïdienne inférieure. Flament et al. n'ont trouvé une telle disposition que dans 90,3 % des cas. Dans les autres cas cette vascularisation a été assurée par la thyroïdienne supérieure, plus rarement par une anastomose entre les deux systèmes. C'est la situation qu'on trouve en cas d'agénésie de l'artère thyroïdienne inférieure observée chez 1 à 6% des sujets et qui serait plus fréquente chez la femme selon Adachi. La parathyroïde inférieure en situation basse peut être vascularisée par une branche venant de la crosse de l'aorte (artère thyroïdienne moyenne), du tronc artériel brachiocéphalique ou de l'artère mammaire interne homolatérale.

3- Drainage veineux [9]

Les parathyroïdes supérieures se drainent vers les veines thyroïdiennes moyennes, ou vers le corps thyroïde. Les parathyroïdes inférieures se drainent le plus souvent dans les veines thyroïdiennes inférieures

IV. Modifications liées à la pathologie

La pathologie thyroïdienne entraîne souvent des modifications anatomiques, liées dans la plupart des cas à l'augmentation hétérogène du volume thyroïdien, mais aussi aux mécanismes physiopathologiques. Sur le plan chirurgical, on retiendra que la profondeur du nerf récurrent varie avec la taille du corps thyroïde, surtout s'il est déformé par des nodules [9]. Le nerf laryngé externe répond à la face interne du pôle supérieur dans les hypertrophies thyroïdiennes. Les veines thyroïdiennes moyennes prennent dans les hypertrophies une direction antéropostérieure après avoir cheminé plaquées contre la glande.

En cas de pathologie thyroïdienne invasive la face profonde des muscles sous-hyoïdiens peut être adhérente aux lobes thyroïdiens. Dans ces cas précis, on ne dissèque pas les muscles sous-hyoïdiens de la glande thyroïde. Ils sont sectionnés au-dessus et en dessous des zones d'adhérence et sont réséqués en monobloc avec la glande thyroïde [9].

RAPPEL
PHYSIOLOGIQUE

Vitamine D : métabolisme et rôle biologique

La vitamine D, considérée comme une véritable hormone, est essentielle au maintien de l'homéostasie phosphocalcique de l'organisme. Sa biosynthèse, tout comme sa dégradation, sont assurées par des enzymes de type cytochromes. La régulation de ces enzymes fait intervenir des hormones qui répondent à des variations de l'homéostasie calcique. La découverte récente de son rôle physiologique dans la neuroprotection, l'immunité, la différenciation et la prolifération cellulaires justifie un intérêt grandissant pour cette hormone. Ainsi, une meilleure compréhension des différents acteurs impliqués dans son métabolisme, sa régulation et son rôle biologique nous paraît une étape indispensable avant d'entamer notre propre étude.

I- Métabolisme de la vitamine D [17-18]

Le terme de « vitamine D » recouvre deux composés : l'ergocalciférol, ou vitamine D₂, est présent dans l'alimentation d'origine végétale. Le cholécalciférol, ou vitamine D₃, est produit par la peau sous l'action des rayons ultraviolets mais on le trouve également dans des aliments d'origine animale.

En fait, les principaux dérivés proviennent de la vitamine D₃ d'origine endogène puisque la concentration d'ergocalciférol dans l'alimentation reste relativement trop faible.

1- Biosynthèse de la vitamine D₃ [17]

Cette biosynthèse (*Figure 5*) est initiée principalement dans la peau où les rayons UVB réagissent avec le 7-déhydrocholestérol pour produire la pré-vitamine D₃, qui est isomérisée en cholécalciférol (ou vitamine D₃). Son activation est

catalysée par des enzymes (CYP) localisées dans les cellules hépatiques et rénales. La première étape est une hydroxylation en position 25 qui conduit à la formation de 25-hydroxyvitamine D₃ (25(OH)D₃), forme de réserve de la vitamine D₃, et dont la demi-vie plasmatique est de deux à trois semaines.

La 25(OH)D₃ est ensuite prise en charge par la protéine plasmatique DBP (*vitamin D binding protein*) afin d'être véhiculée jusqu'au rein où il y aura la seconde étape d'hydroxylation qui est en position 1 et qui conduit à la formation de 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (1,25(OH)₂D₃), forme biologiquement active, dont la demi-vie plasmatique est d'environ quatre heures.

Une fois synthétisée, la vitamine D₃ active diffuse dans l'organisme et agit sur ses organes cibles tels que l'intestin, l'os, les reins et les parathyroïdes.

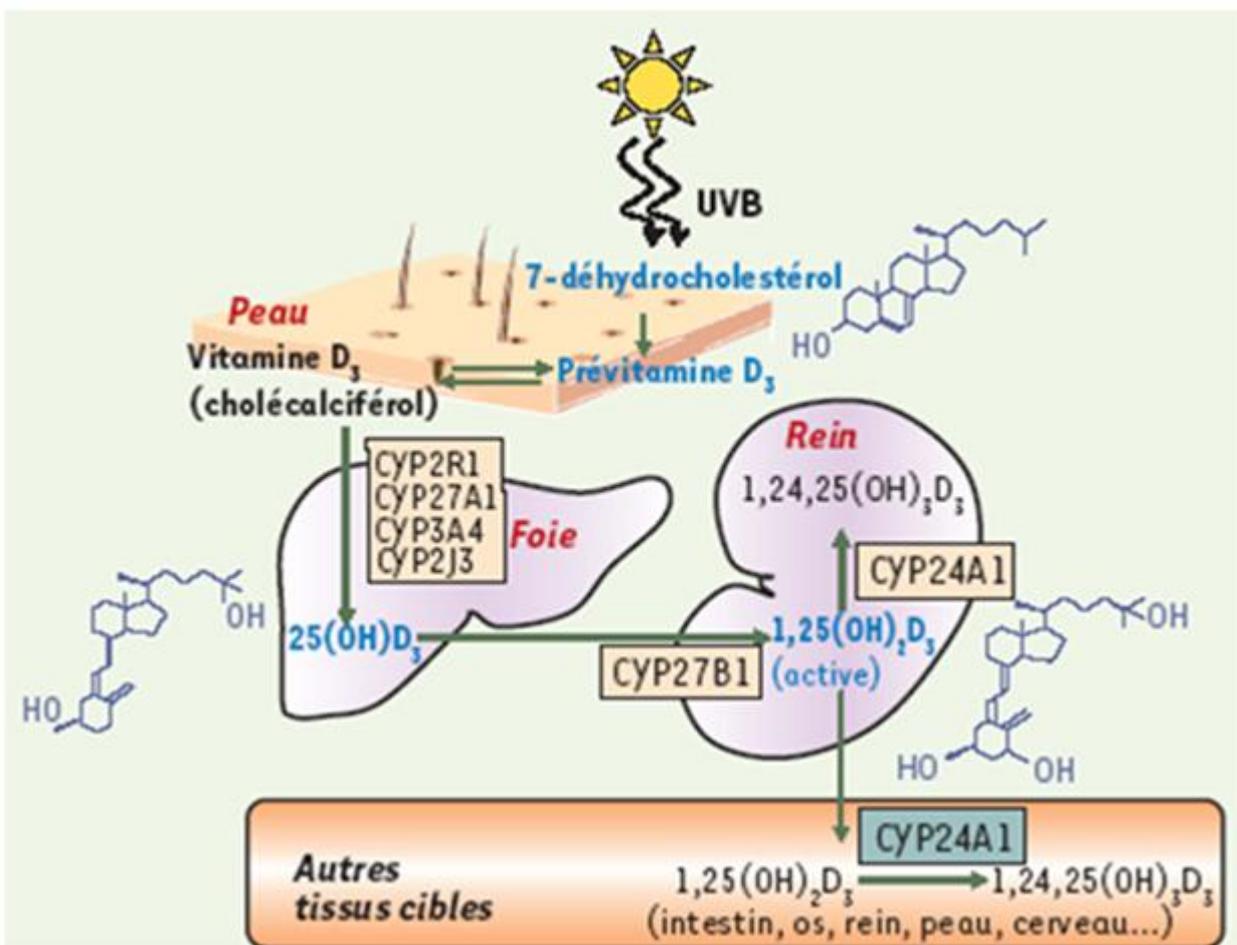


Figure 5 : Schéma du métabolisme de la vitamine D₃. [17]

2- Catabolisme de la vitamine D3

La concentration circulante en vitamine D active dépend également de son catabolisme réalisé dans des cellules cibles. La CYP24A1 catalyse la conversion de 1,25(OH)₂D₃ en 1,24,25-trihydroxyvitamine D₃ (1,24,25(OH)₃D₃), première étape dans la voie de dégradation de la vitamine D pour aboutir à une forme inactive. Contrairement à sa synthèse (qui se passe essentiellement au niveau du foie et du rein), le catabolisme de la vitamine D est ubiquitaire, ainsi le taux de vitamine D₃ active est contrôlé à l'échelle de l'organisme.

3- Régulation de la synthèse de la vitamine D

La concentration circulante de 25(OH) D₃ est peu régulée. En effet, plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée, est grande, plus la production de 25(OH) D₃ est importante.

Dans le rein, l'activité de l'enzyme responsable de la production de l'hormone active, est étroitement régulée. La PTH libérée par les glandes parathyroïdes lors d'une hypocalcémie exerce un contrôle positif. À l'inverse, une hypercalcémie et/ou *une augmentation de la concentration plasmatique en 1,25(OH)₂ D₃ inhibent la libération de PTH.*

Cette hydroxylation rénale est stimulée aussi par une hypophosphatémie ou par de faibles apports alimentaires en calcium. Dans certaines pathologies comme les granulomatoses (la sarcoïdose en particulier), cette hydroxylation n'est pas régulée et les macrophages produisent et sécrètent de la 1,25(OH)₂D qui peut être responsable d'une hypercalcémie et d'une hypercalciurie.

4- Régulation du catabolisme

La dégradation de la vitamine D3 dépend, dans les reins, de la régulation de la CYP24A1 (l'enzyme qui catalyse la conversion de 1,25(OH)₂ D3 en 1,24,25-trihydroxyvitamine D3). la PTH modulent l'activité et l'expression de cette enzyme.

Il est démontré aussi que les médicaments anti-épileptiques ou anti-convulsifs, de même que les corticostéroïdes, peuvent conduire à une carence en vitamine D en agissant sur son catabolisme.

Ainsi, lorsque ce type de médicament est prescrit à long terme, comme c'est le cas pour les personnes épileptiques ou souffrant d'arthrite, un apport supplémentaire en vitamine D peut s'avérer nécessaire.

II- Rôles biologiques de la vitamine D [19]

La 1,25(OH)₂ D3 est une hormone hypercalcémiante. Elle agit essentiellement à trois niveaux :

(1) Intestinal : elle permet une absorption intestinale accrue du calcium alimentaire et secondairement celle des phosphates. Cette hormone augmente la synthèse du transporteur de calcium (CaT1) qui est le mode d'action majeur pour l'absorption intestinale du calcium. A côté de ce processus actif il faut rappeler l'existence d'un processus passif de l'absorption intestinale du calcium, ce processus passif est prépondérant lorsque les apports calciques sont élevés. Il est non saturable, c'est à dire que, même si les apports calciques sont élevés (comme dans le syndrome dit « des buveurs de lait » ou milk alkali syndrom), une fraction (5 à 10 %) de la quantité du calcium de la diète est absorbée, pouvant ainsi être responsable d'une hypercalcémie.

(2) Osseux : en réponse à une hypocalcémie, la vitamine D active de façon directe la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes.

(3) Rénal : l'hormone augmente la réabsorption tubulaire du calcium par action directe sur le canal épithélial calcique.

III- Maladies associées au métabolisme de la vitamine D [19-21]

Les maladies liées au statut vitaminique D sont très souvent le résultat d'une carence en vitamine D : le rachitisme chez le jeune en croissance ; l'ostéomalacie chez les adultes ; l'ostéoporose chez la personne âgée...

À côté de ces états de carence, de déficit ou d'insuffisance en vitamine D, un apport excessif (intoxication) peut entraîner une hypervitaminose qui provoque une hypercalcémie par augmentation de l'absorption intestinale et de la résorption osseuse. Cette hypercalcémie peut conduire à des atteintes rénales (lithiases et néphrocalcinoses). Les cas d'hypervitaminose endogène sont rares sauf dans certaines maladies telles que les granulomatoses qui se caractérisent par une production non contrôlée de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

IV- Évaluation du statut vitaminique D [20- 21]

Même si la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ est unanimement reconnue comme le métabolite actif de la vitamine D, plusieurs études suggèrent d'importantes fonctions physiologiques pour la 25OHD . D'une part, elle est le substrat pour la formation de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, et d'autre part elle semble avoir une activité directe sur l'absorption intestinale du calcium, 200 à 1 000 fois plus faible (suivant les études) que celle de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, mais avec des concentrations circulantes 500 à 1 000 fois plus élevées. De plus, les parathyroïdes sont elles-mêmes capables de transformer localement la 25OH D en

1,25(OH)₂D qui pourrait alors moduler la sécrétion de PTH. La conséquence de cela est qu'un déficit modéré en vitamine D (appelé de plus en plus souvent une insuffisance en vitamine D) entraînera une diminution de l'absorption intestinale du calcium et une tendance hypocalcémique, elle-même compensée par une élévation de la PTH. Cette hyperparathyroïdie secondaire va stimuler la 1-alpha hydroxylase, augmentant la concentration sérique de 1,25(OH)₂D. Ce qui explique le fait que dans une insuffisance en vitamine D, la 1,25(OH)₂D sérique pourrait être normale, élevée ou basse. La mesure de la 1,25(OH)₂D n'est donc pas appropriée pour évaluer le statut vitaminique D. C'est la 25OHD, représentant le stock de vitamine D de l'organisme, qui doit être dosée pour savoir si un patient a ou non une insuffisance en vitamine D.

1- Les valeurs de référence de 25OHD [22 ; 23]

Le problème des valeurs de référence de la 25OHD a donné lieu à de nombreuses discussions ces dernières années. Lorsqu'on établit les valeurs de référence pour une variable biologique, on la mesure en général chez un grand nombre de sujets en bonne santé, représentatifs de la population de référence, et on calcule un intervalle de référence (correspondant par exemple à 95 % de la population). Si on pratique de cette méthode pour la 25OHD, et même en supposant que la même technique de dosage soit utilisée partout, les valeurs de référence dépendront de la population étudiée et en particulier de la saison pendant laquelle les échantillons sanguins ont été recueillis, de la latitude et de l'altitude du lieu où les sujets résident, ainsi que de leur âge et de la pigmentation de leur peau.

Il est plutôt recommandé aujourd'hui de déterminer, dans une population en bonne santé apparente, les concentrations de 25OHD au-dessous et/ou au-dessus desquelles il peut exister des effets néfastes pour la santé. Cette méthode est

appelée dans la littérature : «*health-based reference values*». C'est ce qu'on va essayer d'illustrer à l'aide des exemples suivants.

a) L'étude de la relation entre les concentrations sériques de 25OHD et de PTH :

De nombreuses études ont évalué la relation entre les concentrations de 25OHD et les concentrations de PTH dans des populations apparemment en bonne santé en cherchant à définir la concentration de 25OHD au-dessous de laquelle la PTH peut augmenter. L'immense majorité de ces études a constaté une relation statistique négative entre ces deux paramètres (la concentration de PTH baisse lorsque celle de 25OHD augmente). Cette relation n'était toutefois en général pas linéaire : la PTH diminuait jusqu'à ce que la 25OHD atteigne une valeur seuil au-dessus de laquelle la PTH est « en plateau ». Les valeurs seuil rapportées variaient grossièrement entre 16 et 44 ng/mL.

Malabanan [23] et al. ont donné de la vitamine D (50 000 U par semaine pendant 8 semaines, soit 400 000 U sur une période de 2 mois) et du calcium (1 000-1 500 mg/jour) à 35 patients âgés de 49 à 83 ans dont la 25OHD sérique de base était comprise entre 10 et 25 ng/mL . Après ces 8 semaines, la PTH sérique avait diminué significativement chez les sujets dont la 25OHD de base était < 20 ng/mL mais pas chez ceux (n = 7) dont la 25OHD était supérieure à 20 ng/mL. Les auteurs ont conclu qu'une 25OHD sérique supérieure à 20 ng/mL au moins était nécessaire pour obtenir une concentration de PTH optimale.

b) La concentration de 25OHD et l'absorption intestinale du calcium :

Les études faites dans ce sens, suggèrent que l'absorption intestinale du calcium augmente lorsque la 25OHD augmente de 12 à 32 ng/mL environ, puis qu'elle n'est plus significativement modifiée au-delà de cette valeur.

c) La relation entre les concentrations de 25OHD et la fréquence de certaines maladies [15] :

- Il n'y a pas de rachitisme/ ostéomalacie lorsque la 25OHD est > 5-10 ng/ml.
- Concernant les cancers, diabète, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde, tuberculose, HTA, «événements » cardiovasculaires... de nombreuses études suggèrent que les sujets ayant des niveaux de 25OHD supérieurs à 30 ng/ml ont un risque relatif inférieur à ceux dans le quantile inférieur.
- La réduction du risque de fractures est significativement corrélée à un niveau de la 25OHD > 30 à 40 ng/ml.
- La réduction du risque de cancer : à partir d'une valeur de base de 28,4 ng/ml,
- La réduction de l'hyperpression artérielle : à partir de 25,9 ng/mL

2- Définition de l'hypo-vitaminose D et ses limites [21 ; 22 ; 23 ; 24]

Le statut vitaminique D est le plus communément mesuré par le dosage de la 25(OH) D, mesurant les 2 sources D2 et D3 de la vitamine D. Le seuil à partir duquel une hypovitaminose D est établie est variable selon les auteurs ; en 1982 un groupe expert a retenu aux Etats-Unis la valeur de 10 ng/ml. D'autres auteurs ont par la suite introduit le terme d'insuffisance en vitamine D pour des valeurs comprises entre 10 et 20 ng/ml, retenant ainsi le seuil minimum de 20 ng/ml, comme concentration qui restaurerait les valeurs de PTH chez les sujets âgés à des valeurs observées chez des adultes jeunes. Enfin, Dawson-Hugues et al. ont montré que la courbe de régression PTH *versus* 25 (OH) D devenait minimale pour des valeurs de

25 (OH) D supérieures à 40 ng/ml, ce qui laisserait suggérer que le seuil de 40 ng/ml serait souhaitable.

La grande variabilité dans le seuil utilisé pour définir l'hypovitaminose D (10, 12, 15, 20 ou même 30 ng/ml) pourrait être expliquée par le fait que les études soient réalisées sur des populations d'âge différent ou ayant un apport calcique variable.

Enfin, différentes techniques de dosage de la 25(OH) D sont utilisées : chromatographiques par chromatographie à haute performance liquide (HPLC), radioimmunologiques ou par compétition. En effet, la méthode HPLC donne des valeurs de 25(OH) D de 80 % inférieures à celles retrouvées avec la méthode par compétition; alors que les méthodes radioimmunologiques (la plus communément utilisée) donnent des valeurs intermédiaires.

Les valeurs de référence retenues par la plupart des auteurs, sont cohérentes avec la proposition faite en 2005 par des experts réunis lors d'une table ronde. Ces auteurs ont défini l'insuffisance en vitamine D par des concentrations de 25OHD < 30 ng/mL. Cependant, selon cette définition, l'insuffisance en vitamine D est très fréquente, puisque 50 à presque 100 % des individus ne recevant pas de supplémentation ont une concentration sérique de 25OHD < 30 ng/ml.

PATIENTS ET METHODES

Cette étude a été basée sur le suivi de tous les patients ayant bénéficié d'une thyroïdectomie totale quelque soit la pathologie thyroïdienne. Les données ont été recueillies d'une manière prospective et multicentrique entre octobre 2011 et décembre 2012 au sein des services d'ORL et chirurgie cervico-faciale du CHU de Fès au Maroc et CHU de Mont-Godinne (MG) en Belgique.

Ils étaient inclus dans ce travail :

- tous les patients des deux sexes, sans notion de limite d'âge, opérés d'une thyroïdectomie totale initiale quelque soit l'indication,
- les réinterventions pour totalisation de la thyroïdectomie sur lobe ou moignons thyroïdiens restants (suspicion de malignité ou récurrence de goitre nodulaire sur le lobe restant). Même si le geste initial avait été réalisé dans un autre centre.

Ils étaient exclus de cette étude :

- les patients ayant bénéficié d'une simple lobectomie thyroïdienne,
- les patients ayant une pathologie parathyroïdienne nécessitant ou pas un geste chirurgical,
- les patients qui présentaient des signes ou symptômes indiquant une maladie métabolique des os,
- les patients qui prenaient des médicaments, tels que le calcium par voie orale, suppléments en vitamine D, agents anti-résorption, l'hormonothérapie substitutive pour les femmes ménopausées, les agents anabolisants, les diurétiques thiazidiques, ou les antiépileptiques connus pour affecter le métabolisme du calcium sérique.

Tous les patients concernés de cette étude, ont bénéficié d'une information complète par rapport au but de ce travail et ont donné leur consentement en vue de la participation et l'exploration de leurs dossiers. Les informations habituelles

concernant la thyroïdectomie totale, avec description des risques et séquelles éventuels, sont discutées avec les patients dans le cadre de la prise en charge habituelle des deux services.

Le plan d'étude a été examiné et approuvé par notre comité d'éthique institutionnel.

Bilan Préopératoire

En plus du bilan préopératoire habituel (Echographie cervicale, fonction thyroïdienne, phosphate, laryngoscopie indirecte) tous nos patients ont bénéficié d'un dosage de vitamine D et d'une calcémie corrigée. Ce bilan est réalisé généralement le jour de l'admission des patients ou la veille de l'intervention.

- *La calcémie corrigée* est exprimée en mg par décilitre

Un facteur de conversion de 0,1 X entre mg/l et mg/dl peut être utilisé.

- *Les niveaux de vitamine D* sont exprimés en nanogrammes par millilitre.

Un facteur de conversion de 2,5 X entre nanogrammes par millilitre et nanomoles par litre peut être utilisé.

- *Le dosage de vitamine D* a été réalisé au niveau des deux CHU par le même *Systèmes (ARCHITECT* avec kit diagnostic : *Abbott*) utilisant la *Méthode* de dosage immunologique microparticulaire par *chimiluminescence (CMIA)*.

La gamme de référence pour la vitamine D varient énormément selon les laboratoires et selon les pathologies étudiées. Dans les institutions où cette étude a été menée, les plages de références sont les mêmes (voir tableau 1).

Technique chirurgicale

Toutes les thyroïdectomies ont été pratiquées par des chirurgiens expérimentés. La procédure standard était une thyroïdectomie totale réalisée en utilisant une technique de dissection extracapsulaire, avec identification et préservations des nerfs récurrents dans tous les cas. L'utilisation du *monitoring*

péropératoire du nerf récurrent (NIM) était systématique au CHU de MG. Au CHU Fès, on le réservait pour les sujets à risque (reprise chirurgicale, cas tumoral ou patients ayant une paralysie récurrentielle avant la chirurgie).

Nous avons l'habitude d'utiliser la pince bipolaire pour la coagulation sélective des branches de l'artère thyroïdienne inférieure.

Le repérage et la préservation des glandes parathyroïdes étaient des impératifs pour tous nos chirurgiens. En cas de parathyroïdectomie accidentelle, les glandes ont été autotransplantées dans le même temps opératoire au sein du muscle stérno-cléido-mastoïdien homolatéral.

Le suivi postopératoire

A 12 heures de l'intervention, tous les patients ont bénéficié d'une calcémie corrigée.

L'hypocalcémie a été définie comme une concentration de calcium sérique inférieure à 8 mg/dl.

Les patient présentant une hypocalcémie post-thyroïdectomie ont bénéficié des dosages quotidiens de calcium sérique et de protidémie jusqu'à l'obtention de valeurs normales.

Tous les patients asymptomatiques avec une hypocalcémie biologique, ont été mis sous calcium per-os à raison de 3 à 6 g / jour. Les patients ayant eu une hypocalcémie symptomatique ont été traités par du calcium administré par voie parentérale et orale associé au 1,25-dihydroxy-vitamine D3 (CalcitVitamineD®). Les patients symptomatiques ont été gardés hospitalisés jusqu'à la disparition des symptômes puis suivis régulièrement en consultation jusqu'au sevrage du traitement en calcium et en vitamine D.

La durée d'hospitalisation correspondait à la durée du séjour postopératoire, et nous avons négligé les jours écoulés avant l'intervention. Elle a été mesurée en jour.

L'analyse statistique

Les données ont été analysées en divisant les patients en deux groupes selon la calcémie postopératoire :

§ les patients avec une calcémie normale (normocalcémiques)

§ les patients ayant développé une hypocalcémie postopératoire (hypocalcémiques)

Nous avons d'abord comparé les valeurs de vitamine D entre ces deux groupes.

Ensuite, les patients ont été séparés en 4 groupes selon leurs niveaux de la vitamine D préopératoire (Tableau 1). Les limites de ces groupes ont été déterminées selon les valeurs de référence au sein de nos institutions et des données publiées sur la signification clinique de la carence en vitamine D.

Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm SD (déviation standard). La comparaison des variables continues de distribution normale a été réalisée en utilisant le *t test de student non apparié*. Nous avons employé le test du *khi-carré* pour comparer l'incidence de l'hypocalcémie entre les différents groupes. Les résultats ont été considérés comme statistiquement significatifs lorsque la valeur 2-tailed *P* était inférieure à 0.05 ($P < 0,05$).

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel IBM© *SPSS Statistics 20.0*.

Tableau 1 : les groupes de patients selon leur niveau de vitamine D

Les groupes	Valeur de Vitamine .D en ng/ml	Signification clinique
<i>Groupe 1</i>	<i><10</i>	<i>Carence</i>
<i>Groupe 2</i>	<i>≥10 et <20</i>	<i>Déficit</i>
<i>Groupe 3</i>	<i>≥20 et <30</i>	<i>Insuffisance</i>
<i>Groupe 4</i>	<i>≥30</i>	<i>Normal (souhaitable)</i>

RESULTATS

I- Caractéristiques de la population

Durant cette période de 15 mois, 113 patients ont bénéficié dans nos services d'une thyroïdectomie totale ou quasi-totale : 73 patients au CHU de Fès et 40 patients au CHU de Mont-Godinne. Il s'agissait de 14 hommes et 99 femmes d'âge moyen de 50 ans \pm 11,7 (*range* 21- 74).

II- L'indication de la thyroïdectomie

La principale indication de la chirurgie était les goitres multinodulaires non toxiques (Tableau 2).

Tableau 2 : les indications chirurgicales

<i>Indication</i>	<i>Nombre</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>-Goitre multinodulaire</i>	<i>94</i>	<i>83,2%</i>
<i>-Goitre Toxique</i>		
<i>-Malignité (suspicion de malignité ou totalisation pour cancer)</i>	<i>13</i>	<i>11,5%</i>
	<i>6</i>	<i>5,3%</i>

III- Données biologiques

1- Vitamine D préopératoire

Quatre-vingt-douze pour cent de nos patients avaient une insuffisance en vitamine D.

La distribution des patients selon les quatre groupes est représentée sur le tableau 3.

Tableau 3 : Répartition de l'effectif selon les groupes de la vitamine D

Groupes	Nombre	Pourcentage
Groupe 1	8	7,1%
Groupe2	78	69%
Groupe3	18	15,9%
Groupe4	9	8%

Nous avons constaté que les niveaux préopératoires de la vitamine D étaient significativement plus faibles chez les femmes par rapport aux patients de sexe masculin (*diagramme 1*).

($16,17 \pm 6,8 \text{ ng/ml}$ pour les femmes vs $24,2 \pm 10 \text{ ng/mL}$ pour les hommes ; $P < 0.001$)

2- Calcémie préopératoire

La calcémie corrigée préopératoire était normale chez tous les patients (*moyen $9,01 \text{ mg/dl} \pm 0,6$*). Il n'y avait pas de différence significative entre les calcémies préopératoires des patients des différents centres hospitaliers (*$9,2 \text{ mg/dl} \pm 0,7$ pour MG VS $8,9 \pm 0,9$ pour Fès*).

Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre le taux de la vitamine D et le niveau de la calcémie préopératoire.

IV- Résultats anatomopathologiques

L'étude histologique des pièces opératoires a objectivé un carcinome thyroïdien dans 10,6% des cas dont 86% étaient des carcinomes papillaires. La forme histologique la plus fréquente était l'adénome thyroïdien bénin (Tableau 4).

V- Complications postopératoires

Aucune atteinte récurrentielle n'a été enregistrée au niveau des deux CHU durant la période de notre étude.

Deux patientes (1,8%) ont été réopérées en raison de saignement avec hématome compressif.

Diagram.1: niveaux de 25OHD sérique selon le sexe

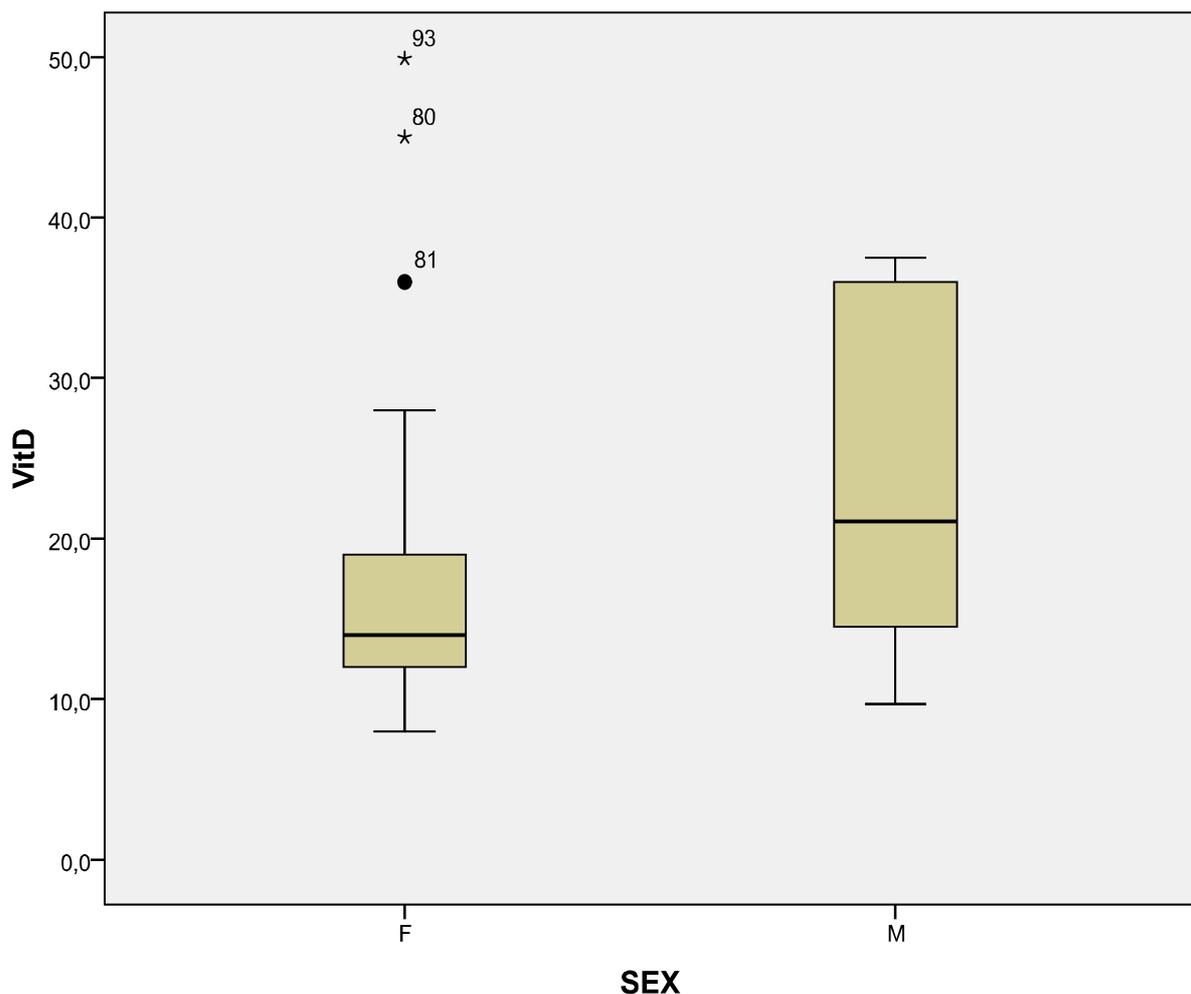


Tableau 4 : Les données histologiques

Anapath.	Nombre	Pourcentage
Bénigne (GMN bénin et Adénome bénin)	94	83,2%
Maladie de Basedow	5	4,4%
Thyroidite	2	1,8%
Maligne	12	10,6%

Trente trois patients (29,2%) ont développé une hypocalcémie après la thyroïdectomie totale. Elle était transitoire dans 100% des cas.

VI- L'hypocalcémie postopératoire

Parmi les 113 patients colligés, 20 à Fès et 13 à MG, ont eu une calcémie corrigée postopératoire inférieure à 8mg/dl (Tableau 5). Il n'y avait pas de différence significative entre l'incidence de l'hypocalcémie entre les deux CHU (Khi-carré ; $\chi = 0,32$; $P > 0,5$).

Tableau 5 : L'hypocalcémie postopératoire transitoire selon les CHU

	CHU de FES	CHU de MG	Total
Nombre	20	13	33
Pourcentage	27,4%	32,5%	29,2%

Nous avons constaté que le risque d'hypocalcémie était plus important chez les femmes ($P < 0,05$) (Tableau 6). Par contre, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe hypocalcémique et le groupe normocalcémique concernant :

- l'âge des patients

- les valeurs de la calcémie préopératoire
- la présence ou non d'une hyperthyroïdie
- la présence ou non de malignité

Tableau 6 : Comparaison de : âge, sexe, calcémie préopératoire, toxicité thyroïdienne et malignité entre les deux groupes de calcémie postopératoire. (*khi-carré ; **T-test)

	Patients hypocalcémiques n = 33	Patients normocalcémiques n = 80	P
Age (Moyen)	46,8 (± 12,2)	48,5 (± 11,7)	NS**
Femme/homme	32/1	5,1/1	P < 0,05
Calcémie préop (mg/dl)	8,6 (± 0,45)	9 (± 0,5)	NS**
Goitre toxique	12,1%	11,2%	NS*
Malignité	12%	10%	NS*

VII- Durée d'hospitalisation

1- Durée d'hospitalisation selon le centre hospitalier : (tableau 7).

Il n'y avait pas de différence significative quant à la durée d'hospitalisation entre les deux CHU

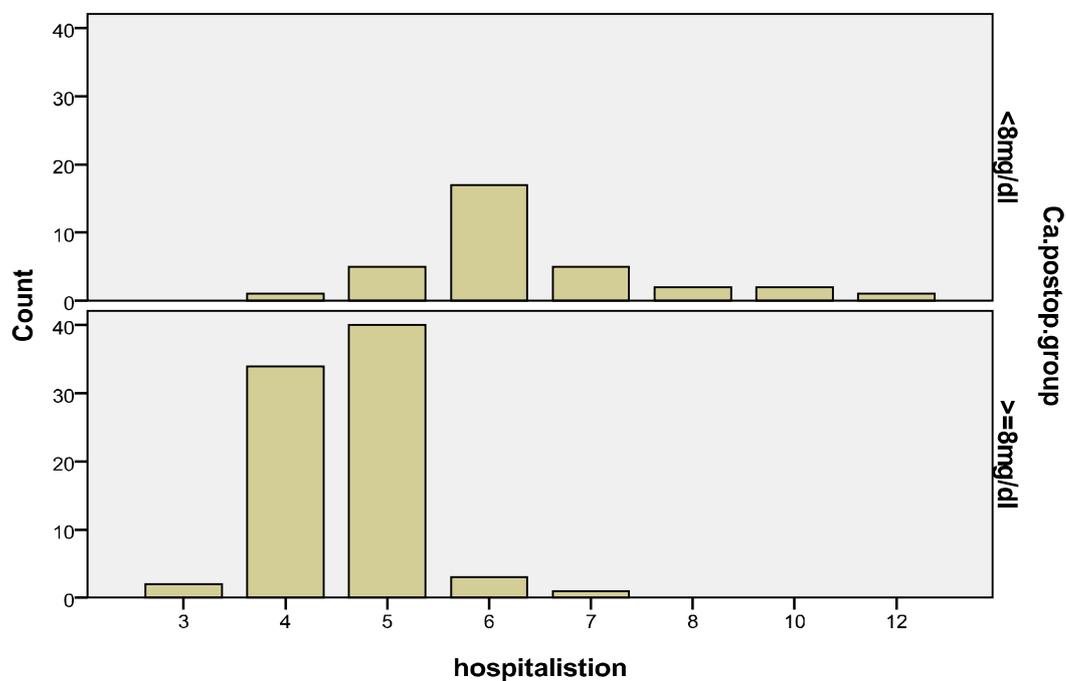
Tableau 8 : Durée d'hospitalisation selon les CHU, exprimée en : Median (Min-Max)

	Fès	Mont-Godinne
Médiane d'hospitalisation	5 jours (4-12)	5 jours (3-7)

2- Durée d'hospitalisation selon la calcémie postopératoire : (diagramme 2)

La durée d'hospitalisation a été significativement prolongée chez les patients ayant développé une hypocalcémie postopératoire (6,5 jours \pm 1,5) par rapport aux patients normocalcémiques (4,5 jours \pm 0,5) : *t test*, $t = 6,56$; $P < 0,01$.

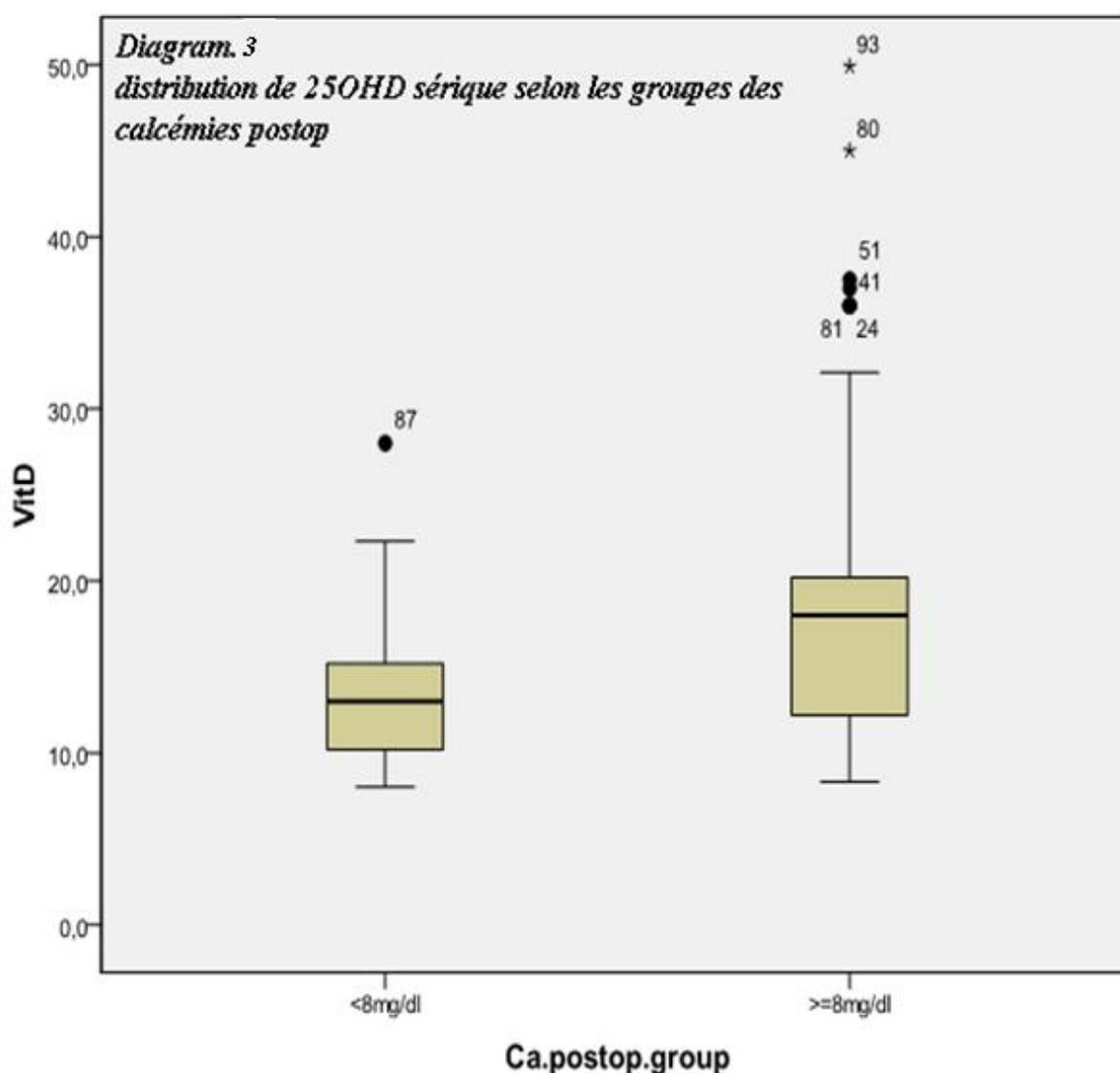
Diagram. 2: Distribution de la durée d'hospitalisation selon la calcémie postop.



VIII- Différence de la valeur de vitamine D entre les deux groupes des patients : normocalcémiques et hypocalcémiques

La moyenne de vitamine D dans le groupe des patients hypocalcémiques a été inférieure à la moyenne dans le groupe des patients normocalcémiques ($13,5 \pm 4,3$ VS $18,7 \pm 8,3$) (diagramme 3).

Pour démontrer cette différence, nous nous sommes basés sur le test de « *t de student pour échantillons indépendants* ». Les résultats du test étaient les suivants :



- Le *t* calculé = 4,3
- *P* = 0,007

- La taille de l'effet : La valeur « *effect size* » a indiqué la présence d'effet de *moyenne taille* pour le niveau de vitamine D (*effect size* = 0,6).

La différence entre les valeurs de vitamine D des patients normocalcémiques et les patients hypocalcémiques était significative.

IX- Calcémie postopératoire selon le niveau de Vitamine D

1- Corrélacion calcémie postopératoire / vitamine D :

Nous avons réalisé un « test de corrélation » entre le niveau de vitamine D et la calcémie postopératoire afin de savoir s'il existait une relation linéaire significative entre ces deux variables.

Sur le *scattergram* de la calcémie postopératoire selon le niveau de vitamine D (diagramme 4), les points avaient tendance à s'agglomérer autour d'une droite et qu'en ce sens, il s'agissait d'une *relation linéaire positive*.

L'étude de la corrélation :

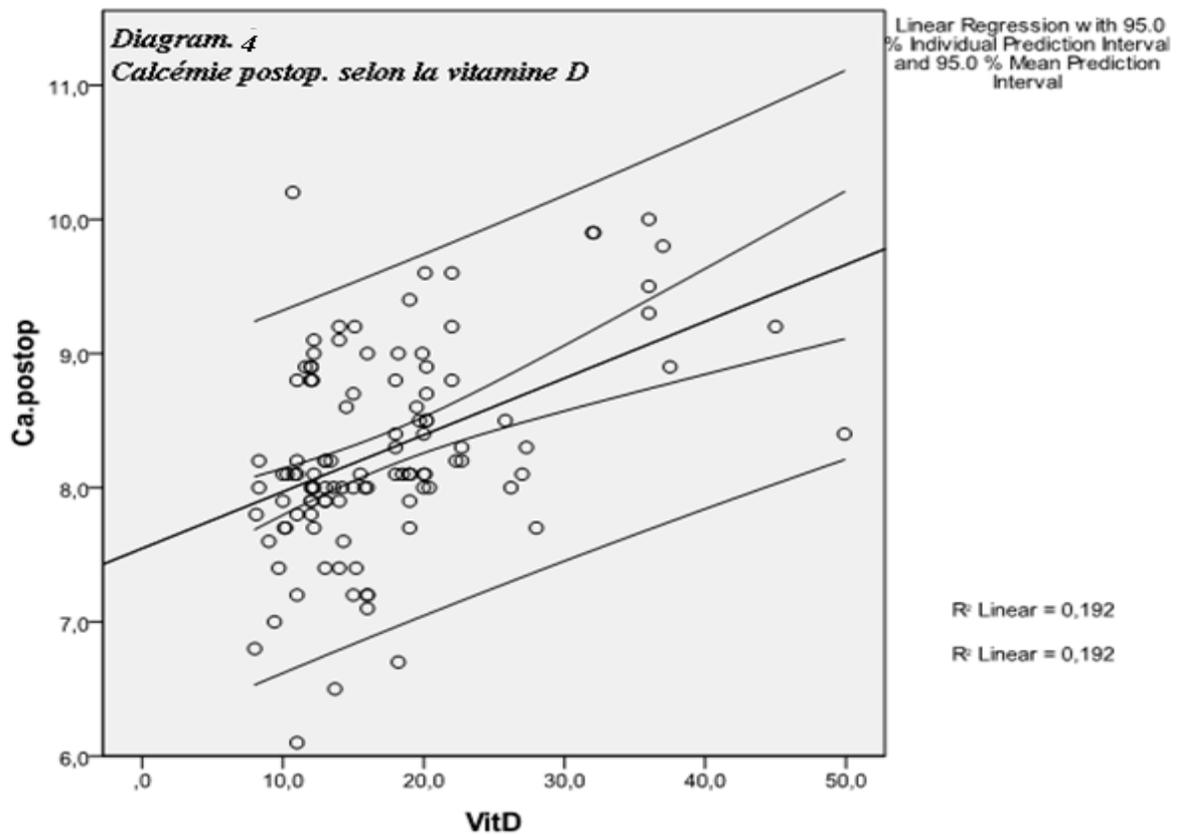
Le résultat obtenu par "SPSS" est représenté sur le tableau (7).

Nous avons remarqué que la corrélation était significative ($P < 0,001$).

Nous pouvons admettre qu'il existe effectivement une relation entre le taux de vitamine D et la calcémie postopératoire.

La force de la relation (la taille d'effet) :

En examinant la valeur du coefficient « $r = 0,44$ », nous pouvons dire que l'effet de la relation entre ces deux variables est de taille moyenne et que l'association est modérée.



Correlations

		Ca.postop	VitD
Ca.postop	Pearson	1	,439**
	Correlation		
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	112	112
VitD	Pearson	,439**	1
	Correlation		
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	112	113

Correlations

		Ca.postop	VitD
Ca.postop	Pearson	1	,439**
	Correlation		
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	112	112
VitD	Pearson	,439**	1
	Correlation		
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	112	113

***.* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tableau 7: test de corrélation vitamine D/calcémie postop.

2- Calcémie postopératoire selon les 4 groupes de vitamine D

Il y avait une différence remarquable d'incidence de l'hypocalcémie postopératoire entre les quatre groupes de vitamine D (Groupe 1 : 75% vs. Groupe 2 : 32% vs. Groupe 3 : 11,1% vs. Groupe 4 : 0%) (Tableau 8 et diagramme 5). La démonstration de cette différence par un test statistique n'était pas réalisable de manière fiable à cause du faible effectif du groupe 1 et du groupe 4. Pour résoudre ce problème, nous avons procédé au regroupement des groupes 1 et 2 d'une part et des groupes 3 et 4 d'autre part, ce qui nous a conduits à une comparaison entre deux groupes : patients avec un taux sérique de la 25-OHD supérieur ou égale à 20ng/ml et patients avec un niveau inférieur à 20ng/ml.

Par la suite, nous avons comparé le risque d'hypocalcémie post-thyroïdectomie totale chez les patients ayant un niveau de vitamine D supérieur à 14 ng/ml par rapport aux patients avec un taux de vitamine D inférieur à 14 ng/ml.

Analyse de Risque :

Le tableau (9) expose et compare les résultats selon les deux groupages :

Le *khi-carré test* nous a montré que :

- l'hypocalcémie était plus fréquente chez les patients avec une 25-OHD sérique < 14ng/ml par rapport au reste des patients ($\chi = 7,3 ; P = 0,008$).
- un risque d'hypocalcémie post-Thyroïdectomie totale accru a été significativement associé a des taux de vitamine D inférieurs à 20ng/ml ($\chi = 6,7 ; P = 0,009$) diagrammes (6a et 6b).

L'*Odds Ratio* a montré qu'un niveau de vitamine D < 20 ng/ml (ou < 14 ng/ml) est un facteur de risque de l'hypocalcémie postopératoire (Tableau 9).

Tableau 8 : Distribution hypocalcémie postopératoire selon les groupes de la vitamine D

Groupes	Effectif du groupe	Pourcentage d'hypocalcémie
<i>Groupe 1</i>	<i>8</i>	<i>75%</i>
<i>Groupe2</i>	<i>78</i>	<i>32%</i>
<i>Groupe3</i>	<i>18</i>	<i>11,1%</i>
<i>Groupe4</i>	<i>9</i>	<i>0%</i>

Diagram. 5: Scattergram of post-operative calcium by Vitamin D group
FES and MONT-GODINNE patients

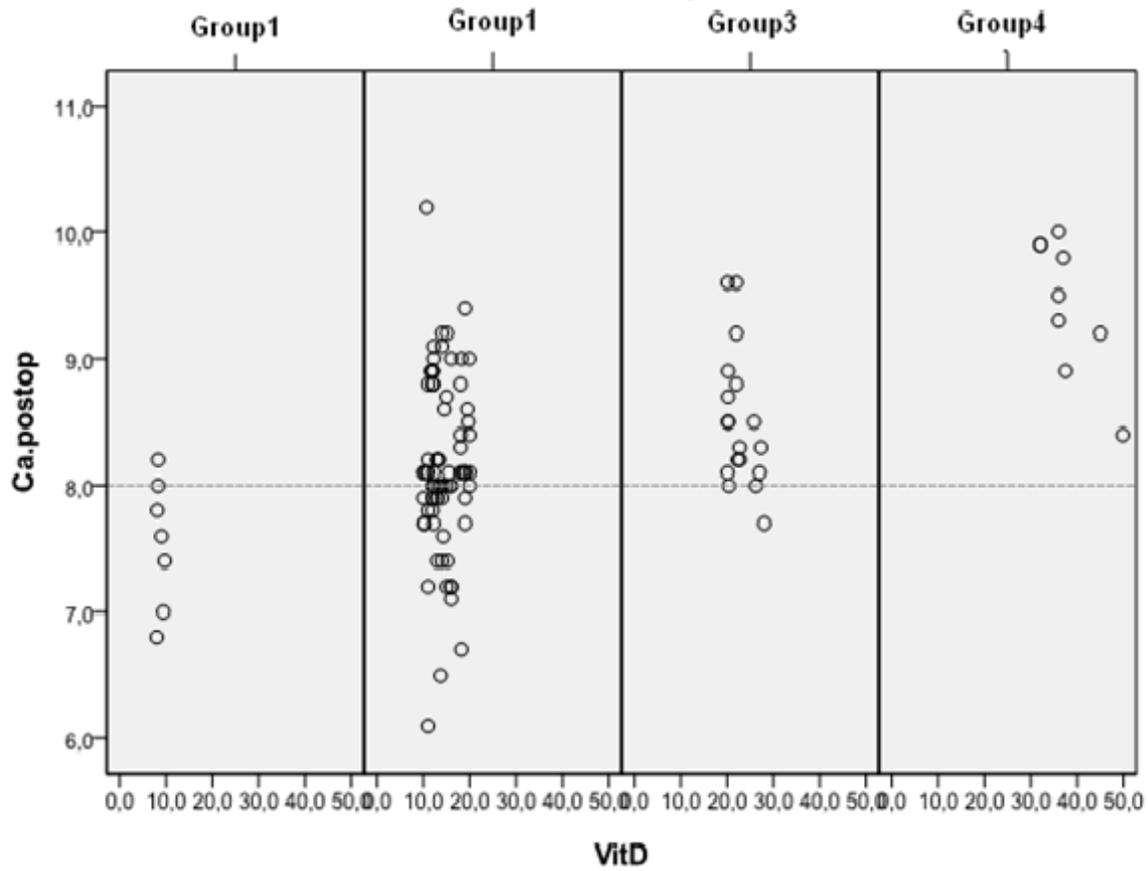
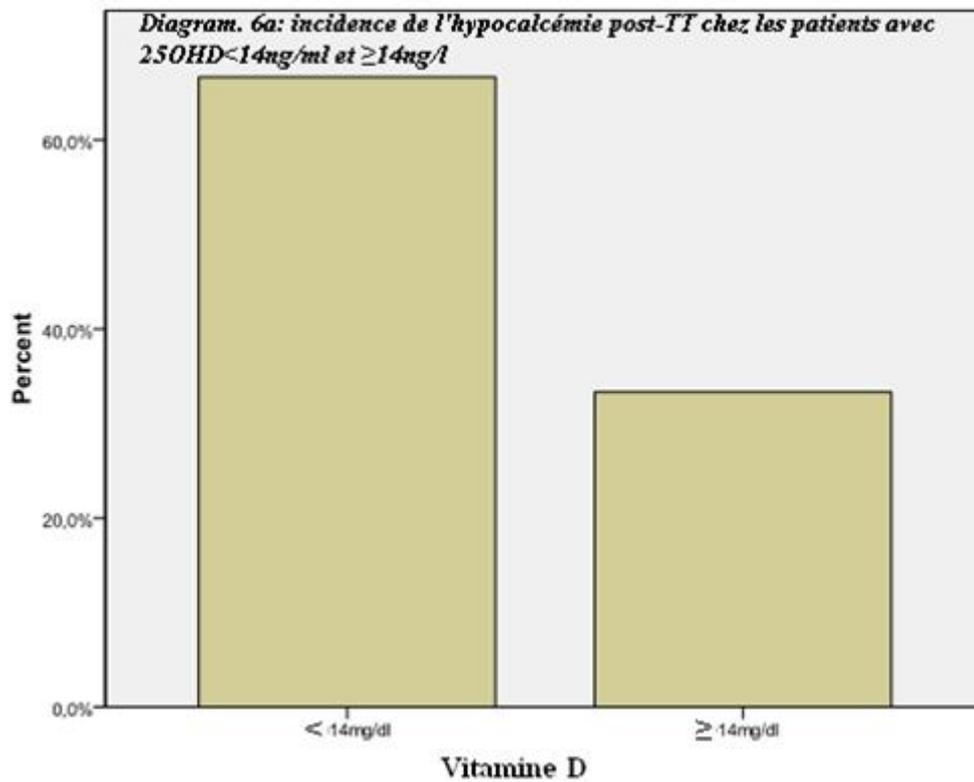
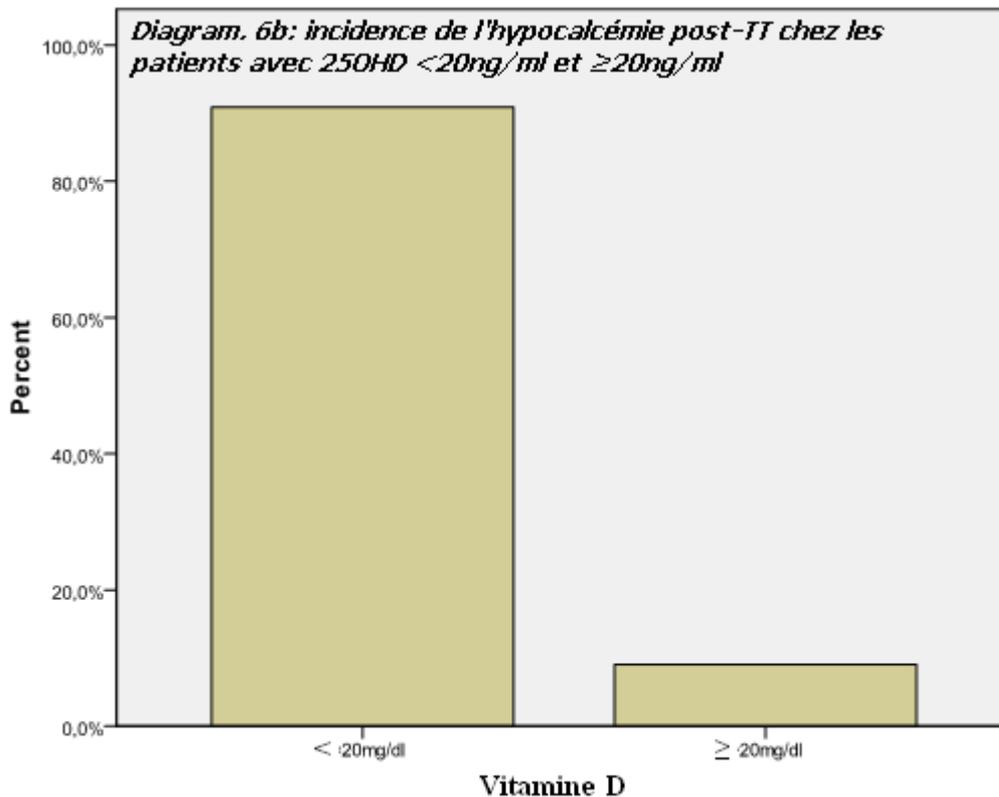


Diagram. 6a: incidence de l'hypocalcémie post-TT chez les patients avec
25OHD < 14ng/ml et ≥ 14 ng/l





Risque Relatif a objectivé que :

- les sujets avec un taux sérique de la 25-OHD <14ng/ml, avaient un risque relatif de développer une hypocalcémie post-thyroidectomie totale 2,3 fois plus important que le reste des patients (≥ 14ng/ml)
- les patients ayant un niveau de vitamine D <20 ng/ml, avaient un risque relatif de développer une hypocalcémie 3,5 fois plus important par rapport aux patient avec un niveau de vitamine D supérieur ou égale à 20ng/ml.

Table 9: Unadjusted association between low vitamin D levels and diagnosed hypocalcemia in FES and MG patients.

Risk factor (exposur)	% diagnosed hypocalcemia in exposed group	% diagnosed hypocalcemia in non exposed group*	Unadjusted odds ratio and 95% CI	Chi-square	P value	Relatif Risk (RR)
Vit.D <20ng/ml	35,7%	10,3%	4,8(1,5 - 17,2)	6,7	0,009	3,5
Vit.D < 14ng/ml	41,5%	18,3%	3,1(1,3 - 7,4)	7,3	0,008	2,3

*patients with vitamin D $\geq 20\text{ng/ml}$ and patients with vitamin .D $\geq 14\text{ng/ml}$

DISCUSSION

Il n'existe pas de définition généralement reconnue de l'hypocalcémie post-thyroidectomie totale. Dans notre série, nous nous sommes basés sur une méthode biologique pour définir l'hypocalcémie postopératoire et nous avons retenu la valeur d'une calcémie corrigée égale à 8mg/dl comme limite inférieure d'une calcémie normale. Cette valeur a été utilisée par d'autres auteurs pour définir l'hypocalcémie post-thyroidectomie totale [25, 26]. Plusieurs auteurs ne tiennent pas compte des manifestations cliniques isolées pour définir l'hypocalcémie, car, selon leur expérience, il n'y a pas de parallélisme entre les résultats biologiques et les signes cliniques [27, 28]. Par exemple, Netterville a trouvé que le signe de Chvostek était positif chez 15% de la population témoin normocalcémique [29].

Il est admis que la vitamine D joue un rôle essentiel dans la régulation de la calcémie et la PTH. Cela nous a induit à émettre l'hypothèse que l'hypovitaminose D préopératoire pourrait être un facteur important qui influe sur le risque d'hypocalcémie post-thyroidectomie totale. Par conséquent, le dépistage préopératoire de ce déficit pourrait nous permettre à détecter les patients susceptibles de développer une hypocalcémie transitoire.

Au meilleur de notre connaissance, notre travail est l'un des rares études prospectives qui mettent l'accent sur ce sujet.

Dans cette étude prospective portant sur une série de 113 thyroidectomies totales, nous avons étudié la corrélation entre la valeur de la 25-OHD préopératoire et le risque d'hypocalcémie postopératoire après thyroidectomie totale, pour toute pathologie thyroïdienne confondue.

Nous avons comparé les niveaux de vitamine D entre les patients qui ont présenté une hypocalcémie post-thyroidectomie totale et les patients qui ont gardé une calcémie normale.

Ensuite nous avons étudié le risque relatif de développer une hypocalcémie post-thyroidectomie totale selon le niveau de vitamine D.

Nous avons constaté que les taux sériques préopératoires de la 25-OHD étaient significativement diminués chez les patients ayant présenté une hypocalcémie postopératoire transitoire. L'hypocalcémie post-thyroidectomie totale était peu fréquente chez les patients avec un statut vitaminique D correcte.

La calcémie préopératoire, la nature de la pathologie thyroïdienne et l'âge n'ont eu aucune incidence sur l'hypocalcémie postopératoire chez les cas qu'on a étudiés.

Plusieurs études ont montré que l'hypovitaminose D est un facteur significatif de l'hypocalcémie post-thyroidectomie totale. Erbil [5], Palazzo [3] et Yamashita [30] ont tous conclu que le déficit en vitamine D est un facteur prédictif de l'hypocalcémie transitoire après une thyroidectomie totale.

Cependant, Chia [31] et Lang [32] n'ont trouvé aucune relation significative entre un faible taux de la 25-OHD préopératoire et l'hypocalcémie post-thyroidectomie totale.

Erbil et al. [5] ont rapporté les résultats de 130 patients atteints de goitre multi-nodulaire non toxique ayant bénéficié d'une thyroidectomie totale. Ils ont objectivé que le taux sérique de la 25-OHD est un facteur prédictif indépendant de la survenue d'hypocalcémie transitoire après thyroidectomie totale. Ils ont signalé qu'il est même plus fiable que le *12 h PTH*.

L'hypocalcémie postopératoire transitoire est l'une des complications les plus fréquentes après TT [33 ; 34]. Dans la littérature, l'incidence de l'hypoparathyroïdie variait de 1,6% à plus de 50% [35 - 38]. Dans notre étude, cette complication a été recensée dans 29,2% des cas.

L'hypocalcémie après thyroïdectomie totale est liée à plusieurs facteurs ; les plus importants sont les blessures, la dévascularisation et l'excision involontaire des glandes parathyroïdes. Par conséquent, l'expérience du chirurgien joue un rôle primordial [2 ; 39 ; 40]. Ainsi, la technique chirurgicale capsulaire et la ligature proximale de l'artère thyroïdienne inférieure sont maintenant bien retenues comme facteurs de risque d'hypocalcémie temporaire et de la perte permanente de la fonction parathyroïdienne en raison de dévascularisation des glandes parathyroïdes [26, 37].

La question de savoir combien de parathyroïdes doivent être préservées afin de maintenir une calcémie normale n'est toujours pas résolue. La plupart des auteurs pensent qu'une glande unique qui fonctionne correctement est suffisante pour restaurer l'activité parathyroïdienne normale de l'organisme. D'autres supposent que l'intégrité d'au moins trois glandes est nécessaire [37 ; 41-43].

L'âge avancé est rapporté comme étant un facteur de risque d'hypocalcémie post-thyroïdectomie [26 ; 38]. Le vieillissement est aussi associé à des altérations du métabolisme de vitamine D. Des études ont montré une dégradation avec l'âge de l'activité 1-alpha hydroxylase des reins ainsi qu'une diminution de l'accumulation cutanée du 7-déhydrocholestérol. Ce dernier, serait converti en prévitamine D3 par un rayonnement ultraviolet [44 ; 45].

Dans la présente étude, la différence d'âge entre les patients ayant présenté une hypocalcémie postopératoire et les patients normocalcémiques n'était pas significative ($46,8 (\pm 12,2)$ vs $48,5 (\pm 11,7)$; $p > 0,05$).

Nous avons constaté qu'il y avait plus de femmes dans le groupe des patients hypocalcémiques que dans le groupes normocalcémiques (sex-ratio : $32/1$ VS $5,1/1$; $p < 0,05$). Cette différence peut être secondaire à la fréquence élevée de carence en vitamine D remarquée chez les femmes. Erbil [5] a trouvé que les niveaux

préopératoires de la 25-OHD chez les femmes étaient significativement plus faibles par rapport aux patients de sexe masculin ($23,3 \pm 10,8$ ng / mL vs $46,8 \pm 7,9$ ng / mL, $p < 0.001$).

La présence de malignité a été retenue par certains auteurs comme facteur de risque d'hypocalcémie postopératoire [46 ; 47]. Dans notre étude, aucune relation significative n'a été mise en évidence entre la nature histologique du goitre et la calcémie post-thyroidectomie totale.

L'hypocalcémie postopératoire est particulièrement fréquente après chirurgie pour hyperthyroïdie. La diminution de la calcémie apparaît alors après la 24^{ème} heure et atteint généralement son nadir avant le 3^{ème} jour [48].

Dans une étude portant sur un groupe de femmes atteintes de maladies de Basedow, Yamashita [30] a démontré que l'hypocalcémie postopératoire était plus fréquente chez les patientes qui avaient un taux de vitamine D < 10 ng/mL. En 2011, Erbil a publié des résultats similaires [4].

Ce phénomène peut être expliqué par une ischémie transitoire ou une sidération des glandes parathyroïdes. En effet, dans la maladie de Basedow, le caractère épaissi et inflammatoire de la capsule thyroïdienne et des fascias engendre bien souvent des difficultés de dissection et des manipulations prolongées des glandes parathyroïdes. Mais la physiopathologie la plus probable de cette hypocalcémie est la résolution de l'ostéodystrophie chez les patients hyperthyroïdiens [49]. Le traitement préopératoire de l'hyperthyroïdie ne diminue que partiellement la résorption osseuse et n'évite pas l'hypocalcémie postopératoire [39].

Dans la présente étude, le nombre des patients opérés pour maladie de Basedow était limité. En rassemblant les cas de goitre nodulaire toxique et les cas de maladie de Basedow, nous avons pu construire un échantillon statistiquement

exploitable. La comparaison de ce groupe au reste des patients, n'a pas montré une association significative entre l'hyperthyroïdie et l'hypocalcémie postopératoire. Notre résultat correspond à celui de Chiang et al [47]. Ces auteurs n'ont pas objectivé de différence significative concernant la calcémie après thyroïdectomie bilatérale pour Basedow ou non Basedow.

L'hypocalcémie temporaire n'est pas sans conséquence. Elle prolonge souvent l'hospitalisation afin de dépister et de traiter une crise de tétanie [3, 26].

Dans notre étude, la durée d'hospitalisation était significativement prolongée en cas d'hypocalcémie post-thyroïdectomie totale.

Certains auteurs proposent de mettre systématiquement les patients sous calcium par voie orale et/ou du calcitriol après une TT pour éviter une hypocalcémie symptomatique et réduire la durée du séjour à l'hôpital [5, 50, 51].

La thyroïdectomie totale est devenue la méthode de choix pour la pathologie thyroïdienne à la fois maligne et bénigne. En parallèle, il y a eu beaucoup d'intérêt pour l'identification des facteurs prédictifs précoces de la survenue d'hypocalcémie après thyroïdectomie totale.

Le rôle prédictif du niveau de PTH postopératoire sur l'hypocalcémie post-thyroïdectomie totale a été étudié en profondeur. Un taux bas de PTH sérique, postopératoire immédiat ou à 12H de l'intervention, semble être en corrélation avec un risque accru d'hypocalcémie [52]. Dans notre série, nous n'avons pas étudié ce paramètre, mais selon la littérature, les résultats ne sont pas uniformes. Il était démontré que ce test est incapable de prédire de façon fiable le risque d'hypocalcémie post-thyroïdectomie totale. Dans son étude prospective portant sur une série de 2 035 thyroïdectomies totales, Jafari [2] a rapporté qu'un taux de *PTH précoce* inférieur à la normale voire indétectable n'a été associé avec une évolution défavorable que dans moins de 40% des cas. En effet, les patients ayant un

hypoparathyroïdisme ne développent pas forcément une hypocalcémie postopératoire et vice-versa [53, 54].

Erbil et al. [5] ont conclu que l'hypovitaminose D préopératoire a une valeur prédictive de l'hypocalcémie post-thyroïdectomie totale plus fiable que celle de la *PTH précoce*.

Le statut vitaminique D : Dans notre étude, uniquement 8% des patients avaient une valeur de vitamine D supérieure à 30 ng/ml et 76,1% étaient en déficit (< 20 ng/ml).

De nombreuses études ont pu mettre en évidence l'ampleur du déficit en vitamine D dans plusieurs pays de monde entier. Ce déficit est fréquent dans les pays Européens [19 ; 55]. Il est plus particulièrement observé chez les sujets âgés [20], mais existe aussi chez les sujets sains d'âge moyen ou chez les sujets végétariens [56]. Il est moins souvent observé aux Etats-Unis grâce à la supplémentation en vitamine D dans l'alimentation américaine. De manière surprenante, ce déficit a été observé selon l'étude *Euronut-Seneca* [57] plus fréquemment dans certains pays méditerranéens bien ensoleillés comme la Grèce, l'Italie et l'Espagne que dans certains pays nordiques comme la Norvège (70% en Grèce VS 16% en Norvège). Plus récemment, dans la population adolescente masculine française d'une banlieue parisienne [58], les valeurs moyennes de la 25-OHD sérique ont été trouvées effondrées (9 ng/ml). Une étude libanaise publiée en 2001, a montré des résultats alarmants puisque 84% de la population féminine avait un taux de vitamine D inférieur à 12 ng/ml et 41% un taux inférieur à 5 ng/ml [20].

La vitamine D joue un rôle essentiel dans l'homéostasie calcique mais aussi pour tout le fonctionnement de l'organisme.

La plage de référence normale pour la vitamine D dans notre institution est de 30 à 100 ng/ml.

Cependant, ces valeurs de référence ne correspondent pas aux niveaux de vitamine D au dessous desquels certaines pathologies ont un risque relatif accru. Par exemple, le seuil à partir duquel le risque de rachitisme est augmenté, correspond à 10ng/ml, (25ng/ml pour l'hypertension artérielle et 30 ng/ml pour les fractures non vertébrales) [18].

Pour déterminer le niveau de la 25-OHD au dessous duquel l'incidence de l'hypocalcémie post-thyroïdectomie totale est significativement accrue, nous avons alloué les patients à des groupes selon leur statut vitaminique D. La définition de ces groupes était basée sur les valeurs retenues comme références par les laboratoires de nos institutions et les données de la littérature concernant le sujet. Cela nous a amené à faire deux comparaisons selon les deux seuils : « 20 ng/ml » et « 14 ng/ml ». Nous avons comparé les patients ayant un niveau de la vitamine D inférieur à 20 ng/ml aux patients avec un taux supérieure ou égal à 20ng/ml. Une deuxième analyse statistique a été réalisée en séparant les patients selon la valeur de 14ng/ml. Ces valeurs de 14 ng/ml et 20 ng/ml ont été aussi testées par Palazzo et al. dans leur travail publié en 2010 [3]. Le tableau (10) fournit une comparaison directe des deux études.

Dans notre série, les patients avec un taux sérique de 25-OHD<14ng/ml, avaient un risque de développer une hypocalcémie postopératoire deux fois plus élevé que le reste des patients (RR = 2,3). Ce risque relatif était supérieur à 3 chez les sujets ayant un niveau de la 25-OHD inférieur à 20 ng/ml (par rapport aux patients \geq 20ng/ml ; RR = 3,5). En comparant nos résultats à ceux de Palazzo [3], on constate que notre étude a montré une liaison plus forte entre l'hypovitaminose D et le risque d'hypocalcémie post-thyroïdectomie totale (RR=2 pour Palazzo VS RR=3,5 dans notre étude).

L'étude de Erbil [26] publiée en 2009 et concernant 200 thyroïdectomie totale, a montré que les calcémies postopératoires chez les patients avec un niveau de vitamine D inférieur à 15 ng/mL étaient significativement inférieures à celles des patients avec un taux sérique de la 25-OHD supérieurs à 15 ng/mL ($6,9 \pm 0,2$ mg /dl vs $8.5 \pm .5$ mg /dl respectivement, $P < 0.01$). Tous les patients avec un taux sérique de la 25-OHD inférieur à 15 ng/ml (33 patients) et 16 patients parmi 167 (9,5%) avec un taux supérieur ou égal à 15 ng/ml ont développé une hypocalcémie

Tableau 10 : Le Risque Relatif (RR) de l'hypocalcémie selon les niveaux de la 25-OHD. Comparaison entre nos résultats et l'étude de Palazzo.

Etudes	Nombre de cas	Niveau de vitamine D testé	Odds Ratio	OR 95% IC*	RR	P**
Notre étude	113	<14ng/ml	3,1	1,3 – 7,4	2,3	0,008
Fès/MG		<20ng/ml	4,8	1,5 - 17,2	3,5	0,009
Palazzo et al. 2010	166	<14ng/ml	2.3	1.15–4.73	1.86	0.022
		<20ng/ml	2.5	1.02–6.14	2.04	0.049

* *Confidence interval (intervalle de confiance)*

** *par le test de khi-carré : comparaison du groupe des patients exposés au risque (25-OHD inf. à 14 ou 20) et les patients non exposés (25OHD sup. à 14 ou 20 ng/ml).*

post-thyroïdectomie totale. L'incidence de l'hypocalcémie postopératoire était significativement plus élevée en cas de déficit en vitamine D ($P < 0.001$).

L'équipe de Lang [32] a comparé les calcémies postopératoires chez les patients avec un taux sérique de la 25-OHD < 15 ng/ml et les patients ≥ 15 ng/ml. Aucune différence significative n'a été objectivée ($P = 0,61$). Les taux préopératoires de la vitamine D n'étaient pas significativement différents entre les patients normocalcémiques et les patients hypocalcémiques (13,1 ng/ml VS 12,5 ng/ml respectivement, $P = 0.175$).

Aucun de nos patients du groupe 4 n'a développé une hypocalcémie post-thyroïdectomie totale. L'incidence de l'hypocalcémie postopératoire était significativement plus élevée en cas de déficit en vitamine D ($P < 0.001$). Nous n'avons pas pu démontrer la significativité statistique de cette constatation en raison d'une insuffisance d'effectif des patients avec un niveau de la 25-OHD supérieur à 30 ng/ml dans notre série (erreur statistique de type 2). Nous croyons que les patients ayant un taux sérique de vitamine D préopératoire supérieur à 30 ng/ml pourraient compenser l'hypocalcémie temporaire postopératoire due à une blessure parathyroïdienne, sans manifestations clinique ni biologique de l'hypocalcémie. Cette hypothèse a déjà été émise par d'autres auteurs [5, 3].

Erbil [5] a montré un risque d'hypocalcémie postopératoire 15 fois plus élevé chez les sujets ayant un taux sérique de la 25-OHD inférieur à 25 ng/ml par rapport aux patients dont la 25OHD était supérieure à 25 ng/ml.

Les résultats de l'analyse du *Risque Relatif (RR)* d'hypocalcémie survenant à différents niveaux de vitamine D suggèrent une relation dose-dépendante. Il semble que la valeur 20ng/ml offre une meilleure sécurité contre l'hypocalcémie post-chirurgicale. Cette conclusion est confirmée par l'étude de Palazzo [3] et peut être soutenue par une étude prospective de Malabanan et al [23] qui a démontré qu'un

niveau de la 25-OHD sérique supérieur à 20 ng/ml était nécessaire pour obtenir une concentration de PTH correcte.

Explication physiopathologique :

Ce travail a été réalisé pour détecter l'impact du niveau de la vitamine D sur la calcémie postopératoire après thyroïdectomie totale. Nous avons démontré qu'une valeur basse préopératoire de vitamine D était significativement associée à un risque accru d'hypocalcémie postopératoire.

En effet, la régulation de la sécrétion de PTH par les glandes parathyroïdes est un mécanisme complexe qui ne dépend pas uniquement des niveaux de calcium et de phosphate. La vitamine D est un régulateur important à la fois de la sécrétion de PTH et de la prolifération des cellules parathyroïdiennes [59]. Les glandes parathyroïde ont des récepteurs de la vitamine D « VDR » et du calcium « CSR » (calcium-sensing receptors) qui fonctionnent en tandem comme un système de *feedback* négative sur la libération de PTH [60].

L'activation de l'un des deux récepteurs conduit à une inhibition de la sécrétion de l'ARNm PTH. En cas d'hypovitaminose D, il y a moins de VDR exprimés sur les membranes cellulaires des glandes parathyroïdes. Ce qui va induire une augmentation du taux de PTH [61].

Les patients atteints de carence en vitamine D absorbent moins de calcium au niveau de l'intestin, ce qui les rend plus dépendants de la résorption osseuse et de la réabsorption du calcium au niveau du néphron. Ces deux mécanismes sont sous le contrôle de la PTH.

Il a été démontré dans la littérature que l'hypertrophie des glandes parathyroïdes peut être induite par la carence en vitamine D [62]. Ces données soutiennent l'idée que l'augmentation de l'activité des glandes parathyroïdes compense les faibles niveaux de vitamine D.

Ainsi, l'homéostasie de la calcémie chez ces sujets, nécessite des taux de PTH plus élevés (par rapport à la population normale). Par conséquent, tout traumatisme de la glande parathyroïde, telle que la manipulation chirurgicale, réduit « temporairement » la sécrétion de PTH et prédispose ces patients au risque d'hypocalcémie « transitoire » post-thyroidectomie totale [61]. Le déficit en vitamine D n'augmente pas le risque de l'hypocalcémie permanente après une thyroidectomie totale [3].

Selon certains auteurs, il est important de rechercher et de corriger la carence en vitamine D avant l'intervention chirurgicale [3]. Cependant, jusqu'à maintenant il n'y a pas encore de consensus pour la substitution en vitamine D (indications, posologie, effets secondaire...) [63]. Palazzo et al. [3] ont proposé de substituer les patients ayant un niveau de vitamine D inférieur à 14 ng/ml. Roh et al. [64] ainsi que d'autres auteurs [26], ont suggéré une supplémentation systématique en vitamine D chez les patients ayant un taux préopératoire de la 25-OHD inférieur à 15 ng/ml pour éviter une hypocalcémie postopératoire.

Vu les données actuelles de la littérature [3] et les résultats de la présente étude, il nous semble que le niveau de « 20 ng/ml » est un objectif raisonnable à atteindre avant une chirurgie de thyroidectomie totale, puisqu'il offre probablement la protection optimale contre la survenue de l'hypocalcémie postopératoire. Dans notre étude, les patients ayant un niveau de la 25-OHD supérieur ou égal à 20 ng/ml étaient les moins exposés au risque d'hypocalcémie post-thyroidectomie totale.

CONCLUSION

Cette étude montre que la carence en vitamine D est un facteur de risque important de l'hypocalcémie transitoire post-thyroïdectomie totale et semble être indépendant des autres facteurs de risque connus.

Compte tenu des données actuelles de la littérature et des résultats de notre étude, un niveau de vitamine D supérieur 20 ng/ml semble offrir une protection optimale contre la survenue de l'hypocalcémie transitoire post-thyroïdectomie totale.

Les effets de la supplémentation préopératoire en vitamine D sur la fréquence de l'hypocalcémie post-thyroïdectomie totale, ainsi que ses indications et ses modalités, doivent être clarifiés par d'autres études prospectives.

REFERENCES

1. BAETS (2009) In: Scott-Coombes D (eds) British association of endocrine and thyroid surgeons third national audit report. Dendrite Clinical Systems.
2. Jafari M. , Pattou F, B. Soudan ,. Proye C. et al.
Étude prospective des facteurs prédictifs précoces de la survenue d'hypocalcémie définitive après thyroïdectomie bilatérale
Annales de Chirurgie 127 (2002) 612–618
3. Kirkby-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;35:324–30.
4. Erbil Y., M.D., Nese Colak Ozbey, M.D., Serkan Sari, M.D.,
Determinants of postoperative hypocalcemia in vitamin D-deficient Graves' patients after total thyroidectomy
The American Journal of Surgery (2011) 201, 685–691.
5. Erbil Y, Bozbora A, Ozbey N, et al.
Predictive value of age and serum parathormone and vitamin D3 levels for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter.
Arch Surg. 2007;142:1182–7.
6. Shindo M, Wu J
Recurrent laryngeal nerve anatomy during thyroidectomy revisited.
Otolaryngol Head Neck Surg,2005.131(2): p. 514-519.
7. Ellis H
Anatomy of the thyroid and parathyroid glands.
Surg,2007.25(11): p. 467-468.

8. NETTER FRANK H., M.D. :
Atlas d'anatomie humaine,
Editeur : Maloine; ISBN : 2-224-02593-9. 1999. Planches : 68 ; 69.

9. Tran Ba Huy P, Kania R
Thyroidectomie.
Encycl Med Chir Chir,2004.1: p.187-210.

10. Baujat B, Delbove H
Immobilité laryngée post-thyroidectomie.
Ann chir, 2001.126 : p.104-10.

11. Lubrano D., N. Levy-Chazal, Y. Araya, C. Avisse
La recherche du nerf laryngé inférieur ou récurrent lors d'une lobectomie
thyroïdienne
Ann Chir 2002 ; 127 : p.68-72.

12. Trésallet C., J.-P. Chigot, F. Menegaux
How to prevent recurrent nerve palsy during thyroid surgery?
Annales de chirurgie 131 (2006) p.149-153

13. Beldi G, Kinsbergen T, Schlumpf R.
Evaluation of intraoperative recurrent nerve monitoring in thyroid surgery.
World J Surg 2004;28:589-91.

14. Gray SW, Skandalakis JE, Akin Jr JT.
Embryological considerations of thyroid surgery: developmental anatomy of the
thyroid, parathyroids and the recurrent laryngeal nerve.
Am Surg 1976;42:621-628.

15. Gillot J. C. ; Cannoni M. ; Charpentier P. ; Zanaret M. ; Triglia J. M. ; Derome P. ;
Surgical anatomy of the parathyroid glands. Practical implications
Annales d'oto-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale
1995, vol. 112, n°3, p. 91-97.
16. Flament JB, Delattre JF et Pluot M.
Vascularisation artérielle des glandes parathyroïdes. Incidence en chirurgie
thyroïdienne
J Chir (Paris). 1982 Nov;119(11):633-41.
17. Tissandié E., Guéguen Y., Lobaccaro J., Aigueperse J, Souidi M.
Vitamine D :métabolisme, régulation et maladies associées
Medecine/Sciences 2006 ; 22 : 1095-100
18. Marie Courbebaisse A, Jean-Claude Souberbielle
Phosphocalcic Metabolism: Regulation And Explorations
Nephrologie & Thérapeutique 7 (2011) 118-138
19. Cavalier E., Souberbielle J.
An update on the classical and non classical effects on vitamin D; evaluation of
the patient's status
Médecine Nucléaire 33 (2009) 7-16
20. Brouwer-Brolsma EM, Bischoff-Ferrari HA, Bouillon R, Feskens EJ, Gallagher CJ,
Hypponen E, Llewellyn DJ, Stoecklin E, Dierkes J, Kies AK, Kok FJ, Lamberg-
Allardt C, Moser U, Pilz S, Saris WH, van Schoor NM, Weber P, Witkamp R,
Zittermann A, de Groot LC.
Vitamin D: do we get enough? : A discussion between vitamin D experts in
order to make a step towards the harmonisation of dietary reference intakes for
vitamin D across Europe
Osteoporos Int. 2012 Dec 11.
21. Gannagé-Yared MH,
L'hypovitaminose D, problème mondial majeur de la santé publique.
Press. Med. 2001 ; 30 : 653-8 Masson Pais.

22. Jean-Claude Souberbiellea, Dominique Priéa, Marie Courbebaisse, Gérard Friedlandera, Pascal Houillierb, Gérard Maruanib, Etienne Cavaliere, Catherine Cormierd
Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D
Revue Francophone Des Laboratoires - Juillet-Août 2009 - N°414.
23. Malabanan A, Veronikis IE, Holick M.
Redefining vitamin D insufficiency.
Lancet 1998;351:805-6.
24. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S.
Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population.
Osteoporos Int 1997;7:439-43.
25. Pattou F, Combemale F, Fabre S et al (1998) Hypocalcemia
Following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome.
World J Surg 22:718-724
26. Erbil Y, Barbaros U, Temel B, et al.
The impact of age, vitamin D level, and incidental parathyroidectomy on
postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy.
Am J Surg. 2009;197:439-46.
27. Henry JF, Denizot A, Audiffrett J.
autotransplantation parathyroïdienne de necessite en chirurgie thyroïdienne.
Ann chir 1990 ; 44 :378-81.
28. Megherbi MT, Graba A, Abid L , Oulmane D, saidani M, Benebadji R.
Complications et séquelles de la chirurgie thyroïdienne bénigne.
J Chir 1992;129:41-6.
29. Lang BH, Lo CY. Vitamin D3
Deficiency is associated with late onset hypocalcemia after minimally invasive
parathyroidectomy in a vitamin D borderline area.
World J Surg. 2010;34:1350-5.

30. Yamashita H, Noguchi S, Murakami T et al (2001)
Predictive risk factors for postoperative tetany in female patients with Graves' disease.
J Am Coll Surg 192:465–468
31. Chia SH, Weisman RA, Tieu D, Kelly C, Dillmann WH, Orloff LA.
Prospective study of perioperative factors predicting hypocalcemia after thyroid and parathyroid surgery.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;132:41–5.
32. Brian Hung-Hin Lang,
Do Low Preoperative Vitamin D Levels Reduce the Accuracy of Quick Parathyroid Hormone in Predicting Postthyroidectomy Hypocalcemia
Ann Surg Oncol June 2012 ; DOI 10.1245/s10434-012-2666-y
33. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, et al.
Morbidity of thyroid surgery.
Am J Surg 1998;176:71–5.
34. Bhattacharyya N, Fried MP.
Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:389 –92.
35. De Roy van Zuidewijn DB, Songun I, Kievit J, Van de Velde CJ.
Complications of thyroid surgery.
Ann Surg Oncol 1995;2:56–60.
36. Sianesi M, Del Rio P, Arcuri MF, Cataldo S, Robuschi G.
Hypocalcemia after thyroidectomy: analysis on 804 treated patients.
Ann Ital Chir 2006;77:295–8.

37. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al.
Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany.
World J Surg 2000;24: 1335–41.
38. Abboud B, Sargi Z, Akkam M, Sleilaty F.
Risk Factors for Postthyroidectomy Hypocalcemia
J Am Coll Surg. 2002 Oct;195(4):456–61.
39. Lachkhem, H. Ouertani, D. Belhassen, A. Chorfa, S. Touati, S. Gritli
Hypocalcémie Post-Thyroidectomie
J Tun ORL 2008, 21 : pp.19–36
40. Thomusch O, Machens A, Sekulla C et al (2003)
The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients.
Surgery 133:180–185
41. Reeve T, Thompson NW.
Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient.
World J Surg 2000;24:971–5.
42. Gourgiotis S, Moustafellos P, Dimopoulos N, et al.
Inadvertent parathyroidectomy during thyroid surgery: the incidence of a complication of thyroidectomy.
Arch Surg 2006;391:557– 60.
43. Lin DT, Patel SG, Shaha AR, et al.
Incidence of inadvertent parathyroid removal during thyroidectomy.
Laryngoscope 2002;112:608 –11.

44. 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.
45. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN.
Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives.
Endocr Rev 2003; 24:102-32.
46. Biet, R. Zaatar, V. Strunski, C. Page
Complications postopératoires dans la thyroïdectomie totale pour maladie de Basedow : comparaison avec la chirurgie des goitres non basedowiens
Annales d'oto-laryngologie et chirurgie cervico-faciale 126 (2009) 190 – 195.
47. Chiang FY, Lin JC, Wu CW, Lee KW, Lu SP, Kuo WR, et al.
Morbidity after total thyroidectomy for benign thyroid disease: comparison of Graves' disease and non-Graves' disease.
Kaohsiung J Med Sci 2006; 22:554-9.
48. See ACH, Soo KC.
Hypocalcaemia following thyroidectomy for thyrotoxicosis.
Br J Surg 1997;84:95-7.
49. Michie W, Duncan T, Hamer-Hogdges DW, Bewsher PD, Stowers JM, Pegg CAS, et al.
Mechanism of hypocalcaemia after thyroidectomy for thyrotoxicosis.
Lancet 1971;1:508-13.
50. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, et al.
Is routine supplementation therapy (calcium and vitamin D) useful after total thyroidectomy? *Surgery*. 2002;132 (6):1109-1112.
51. Del Rio P, Arcuri MF, Ferreri G, Sommaruga L, Sianesi M.
The utility of serum PTH assessment 24 hours after total thyroidectomy.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;132(4):584-586.

52. Lo CY, Luk JM, Tam SC
Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during thyroidectomy.
Ann Surg (2002) 236: 564–569
53. Cahill RA, Harty R, Cotter S et al
Parathormone response to thyroid surgery.
Am J Surg (2006) 191:453–459
54. Lam A, Kerr PD
Parathyroid hormone: an early predictor of postthyroidectomy hypocalcemia.
Laryngoscope (2003) 113:2196–2200
55. Gannagé-Yared MH, Chedid R, Halaby G
Vitamin D status in Lebanese university students
J Med Liban. 2010 Oct-Dec;58(4):191–4.
56. Lamberg-Allardt C
Low serum 25-hydroxyvitamin D concentration and secondary hyperparathyroidism in middle age white strict vegetarians
Am. J. Clin. Nutr. 1993; 58: 684–9
57. Dirren HM.
EURONUT-SENECA: a European study of nutrition and health in the elderly.
Nutr Rev. 1994 Aug;52(8 Pt 2):S38–43. No abstract available
58. Guillemant J, Taupin P, Le HT, Taright N, Allemandou A, Pérès G, Guillemant S
Vitamin D status during puberty in French healthy male adolescents
Osteoporos Int. 1999;10(3):222–5.

59. Nygren P, Larsson R, Johansson H et al
1,25 (OH)₂D₃ inhibits hormone secretion and proliferation but not functional dedifferentiation of cultured bovine parathyroid cells.
Calcif Tissue Int (1988) 43:213–218
60. Carrillo-Lopez N, Fernandez-Martin JL, Cannata-Andia JB
The role of calcium, calcitriol and their receptors in parathyroid regulation.
Nefrologia (2009) 29:103–108
61. Garfia B, Canadillas S, Canalejo A et al
Regulation of parathyroid vitamin D receptor expression by extracellular calcium.
J Am Soc Nephrol (2002) 13:2945
62. Kirkby-Bott J, El-Khatib Z, Caiazzo R et al
Vitamin D₃ deficiency causes asymmetrical parathyroid hyperplasia.
Langenbecks (2010) Arch Surg 395:474
63. Weaver S, Doherty DB, Jimenez C et al
Peer-reviewed, evidence-based analysis of vitamin D and primary hyperparathyroidism.
World J Surg (2009) 33:2292–2302
64. Roh JL, Park CI.
Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy.
Am J Surg. 2006; 192:675–8.