



Facteurs prédictifs des hypocalcémies post-thyroïdectomies totales

Predictive factors for post-total thyroidectomy hypocalcaemia

Chiraz Halwani¹, Senda Turki², Khémaies Akkari¹

1- *Hôpital militaire de Tunis. Faculté de médecine de Tunis*

2- *Hôpital des Forces de Sécurité Intérieure-La Marsa. Faculté de médecine de Tunis.*

RÉSUMÉ

Introduction : L'hypocalcémie post thyroïdectomie totale est une complication fréquente et grave de la chirurgie thyroïdienne. Les facteurs permettant de prédire son risque justifiant la prescription d'un traitement préventif sont à déterminer.

But du travail : identifier les facteurs prédictifs d'hypocalcémie secondaire à une thyroïdectomie totale.

Méthodes : Etude rétrospective colligeant 260 patients opérés d'une thyroïdectomie totale au service ORL de l'hôpital militaire de Tunis sur une période de 5 ans. Une étude statistique a été réalisée à la recherche de facteurs prédictifs d'hypocalcémie.

Résultats : Il s'agit de 85% de femmes avec un âge moyen à 49 ans. L'incidence de l'hypocalcémie post opératoire était de 31,9%. L'hypoparathyroïdie était définitive dans 1,1% des cas. L'analyse statistique univariée a permis d'identifier les facteurs suivants : présence d'une tuméfaction cervicale, apparition progressive de la masse, taille du nodule thyroïdien supérieure à 4 cm, calcémie préopératoire < 2,25 mmol/L, thyroïdectomie en un temps opératoire, aspect histologique de thyroïdite et exérèse accidentelle d'une glande parathyroïde. Les facteurs retenus à l'étude multivariée étaient : durée d'évolution supérieure à 6 mois, taille du nodule > 4 cm, calcémie préopératoire < 2,25 mmol/L et aspect en faveur d'une thyroïdite.

Conclusion : La survenue d'une hypocalcémie après thyroïdectomie totale est liée à des facteurs intrinsèques de la thyroïde, une calcémie préopératoire basse et à des lésions peropératoires des parathyroïdes. Sa prévention comporterait : une supplémentation des patients en hyperthyroïdie ou dont la calcémie préopératoire est basse, une identification systématique des glandes parathyroïdes et leur réimplantation en cas de dévascularisation.

Mot clés : Thyroïdectomie, Hypoparathyroïdie, Hypocalcémie, Chirurgie

SUMMARY

Introduction: Post total thyroidectomy hypocalcemia is a frequent and serious complication of thyroid surgery. Predictive Factors of its risk, justifying the prescription of preventive treatment are to be determined. Aim of the work: to identify the predictive factors of hypocalcemia secondary to total thyroidectomy.

Methods: We report a retrospective study involving 260 patients operated with total thyroidectomy at the ENT department of the military hospital of Tunis over a period of 5 years. A statistical study was carried out to find out predictors of hypocalcemia.

Results: Our patients were women in 85% of cases with an average age of 49 years. The incidence of postoperative hypocalcemia was 31.9%. Hypoparathyroidism was definitive in 1.1% of cases. Univariate statistical analysis identified the following factors: presence of cervical swelling at the initial physical exam, gradual onset of mass, thyroid nodule size greater than 4 cm, preoperative calcium level <2.25 mmol/L, one-shot thyroidectomy operating time, histological appearance of thyroiditis and accidental excision of a parathyroid gland. The factors retained in the multivariate study were: gradual onset of mass, nodule size > 4 cm, preoperative calcium level <2.25 mmol/L and histological appearance of thyroiditis.

Conclusion: Post total thyroidectomy hypocalcemia is linked to intrinsic factors of the thyroid, preoperative calcium level, preoperative and intraoperative parathyroid lesions. Its prevention would include: supplementation of patients with hyperthyroidism or with low preoperative calcium levels, systematic identification of the parathyroid glands and their reimplantation in cases of devascularization.

Keywords: Thyroidectomy, Hypoparathyroidism, Hypocalcemia, Surgery

Correspondance

Chiraz Halwani

Hôpital militaire de Tunis

E-mail : chiraz.halwani@fmt.utm.tn

INTRODUCTION

L'hypocalcémie post thyroïdectomie totale est une complication fréquente de la chirurgie thyroïdienne (1). Elle est responsable d'une altération de la qualité de vie des patients et d'un retentissement économique par la prolongation du séjour hospitalier, la nécessité de répétition des bilans sanguins et le coût de la supplémentation calcique. Ses mécanismes sont variés et l'hypoparathyroïdie en est l'étiologie la plus fréquente et la plus redoutable. Bien que dans la plupart des cas transitoire, l'hypoparathyroïdie est parfois définitive (patients définitivement hypocalcémiques, dépendants d'apports exogènes de calcium et de vitamine D). Le but de notre travail était de déterminer les facteurs prédictifs d'hypocalcémie chez les patients opérés de thyroïdectomie totale.

MÉTHODES

Notre étude est Nous avons mené une étude rétrospective, analytique portant sur 260 patients opérés d'une thyroïdectomie totale au service d'otorhinolaryngologie et de chirurgie maxillofaciale de l'hôpital militaire de Tunis sur une période de 5 ans (du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2018). Nous avons exclu les patients qui présentaient une pathologie parathyroïdienne associée. La recherche de signes d'hypocalcémie a été faite à l'interrogatoire dès les premières heures postopératoires, l'examen physique et les dosages biologiques de la calcémie totale effectués, les premier (J1), deuxième (J2) et troisième (J3) jours postopératoires. Nous avons considéré qu'il y avait hypocalcémie si la calcémie totale mesurée était inférieure à 2 mmol/l. Nous n'avons pas calculé la calcémie corrigée (albuminémie non dosée de façon systématique en cours d'hospitalisation). Les données ont été saisies et analysées par un logiciel SPSS version 23. Afin d'identifier les facteurs prédictifs d'hypocalcémie, nous avons conduit une analyse multivariée avec régression logistique et calcul pour chaque facteur directement lié à l'événement, d'un Odds ratio ajusté, faisant ressortir le rôle propre du facteur. Pour tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS

L'âge moyen de nos patients était de 49 ans, avec des extrêmes allant de 20 à 83 ans. Notre population était composée de 221 femmes et 39 hommes soit une prédominance féminine nette avec un sex-ratio H/F de 1/5. Nos patients étaient dans 81,9% des cas sans antécédents pathologiques. Trente-quatre patients (13%) étaient suivis pour une thyroïdite, dont 31 (11,9%) présentaient une hyperthyroïdie sous traitement antithyroïdien, et trois (1,1%) étaient traités pour une hypothyroïdie. Le motif de consultation le plus fréquent était la présence d'une tuméfaction cervicale (90,8%) dont l'apparition a été progressive (période supérieure à 6mois) dans 65% des cas. A l'examen, les patients étaient en euthyroïdie clinique dans 89,6% des cas, et dans 72,7% des cas, la taille de la masse palpée variait entre 2 et 4 cm. La chirurgie a consisté en une thyroïdectomie totale dans tous les cas, pratiquée en un seul temps dans 84,6% des cas, et en deux temps dans 5% des cas. Elle a été complétée par un curage ganglionnaire central ou latéral dans 9,4% des cas. L'exérèse en cours d'intervention d'une glande parathyroïde a eu lieu dans 1,5 % des cas : elle a été, soit accidentelle et de découverte per-opératoire, immédiatement suivie d'une réimplantation de la glande, soit de découverte sur pièce d'anatomopathologie définitive dans les cas de parathyroïde de position intra thyroïdienne. Le résultat anatomopathologique de la tumeur thyroïdienne était en faveur de la bénignité dans 76,9% des cas. Dans les suites de la chirurgie, 83 patients (31,9 %) ont présenté une hypocalcémie post opératoire. Cette hypocalcémie a été constatée dans tous les cas dès les deux premiers jours : le premier jour postopératoire (J1) dans 63,9 % des cas et le deuxième (J2) dans 36,1 % des cas. Chez les patients hypocalcémiques, la calcémie a varié de 1,99 à 1,64 mmol/l le premier jour, et de 1,96 à 1,51mmol/l le deuxième jour. L'hypocalcémie a été révélée par des signes cliniques dans 37 cas (14,2%) : sous forme de crise de tétanie chez deux patients (0,8%). Elle a été constatée seulement à la biologie dans 46 cas (17,7%).

Une supplémentation par du calcium et de la vitamine D active a été administrée dans 94% des cas, même en l'absence de signes d'hypocalcémie.

La sortie des patients a été autorisée à J3 post-opératoire en l'absence de complications chez 201 patients (77,3%). Dans 59 cas (22,7%), l'hypocalcémie a été responsable de la prolongation du séjour hospitalier d'une durée variable

Tableau 1. Résultats de l'étude univariée

Paramètre étudié	G1	G2	P	ORb*	IC95%
Âge supérieur à 50 ans	71,7%	28,3%	0,2	0,7	[0,4-1,2]
Sexe féminin	68,8%	31,2%	0,6	0,8	[0,4-1,7]
Présence d'antécédents pathologiques	70,2%	29,8%	0,34	-	-
Présence d'une tuméfaction cervicale à l'examen initial	65,7%	34,3%	0,009	5,7	[1,3-25,1]
Apparition progressive de la masse cervicale	65,4%	34,6%	0,001	2,8	[1,5-5,1]
Présence de signes de compression	64,4%	30,6%	0,98	-	-
Présence de signes de dysthyroïdie	40%	60%	0,86	1,1	[0,5-2,5]
Masse thyroïdienne de taille supérieure à 4cm	67,7%	32,3%	0,059	1,7	[0,9-3]
Présence de ganglions à l'examen cervical	68,8%	31,3%	0,59	0,85	[0,4-1,8]
Calcémie préopératoire comprise entre 2 et 2,25 mmol/L	50,5%	49,5%	<0,001	3,9	[2,3- 6,8]
Thyroïdectomie totale en un seul temps	66,5%	33,5%	0,037	1,5	[1,4-1,7]
Curage ganglionnaire	63%	37%	0,54	1,3	[0,6-6,8]
Exérèse accidentelle de glandes parathyroïdes	42,8%	57,2%	0,011	1,5	[1,3-1,8]
Diagnostic de thyroïdite sur pièce de résection	30,9%	69,1%	<0,001	9,7	[5,2-18,2]

*Odds ratio brut.

G1 : «Absence d'hypocalcémie post-opératoire»

G2 : «survenue d'une hypocalcémie post-opératoire»

de 5 à 10 jours après l'intervention. À 6 six mois de suivi, le chiffre de calcémie s'est normalisé dans 30,8 % des cas et une hypocalcémie définitive a été diagnostiquée dans 1,1 % des cas.

A l'analyse univariée, une relation statistiquement significative a été retrouvée entre l'événement « survenue d'hypocalcémie postopératoire » et les variables suivantes: présence d'une tuméfaction cervicale, apparition progressive de la masse sur une durée supérieure à 6 mois, caractère plongeant du goitre ou taille importante de la masse (supérieure à 4cm), calcémie préopératoire comprise entre 2 et 2,25 mmol/L, thyroïdectomie totale d'emblée (versus en deux temps), diagnostic histologique de thyroïdite sur la pièce de résection et exérèse accidentelle d'une ou de plusieurs glandes parathyroïdes (tableau 1). Après étude multivariée avec régression logistique, les facteurs prédictifs directs relevés sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2. Résultats de l'étude multivariée

Variable	P	ORa*	IC 95%
Durée d'évolution des symptômes supérieure à 6 mois	0,043	2,3	[1-5,3]
Présence de goitre à caractère plongeant ou nodule de taille > 4 cm	0,056	2,1	[0,9-4,5]
la calcémie préopératoire inférieure à 2,25 mmol/L	<0,001	4,1	[2,1-8,3]
L'aspect histologique en faveur d'une thyroïdite	0,001	13,5	[6,3-28,8]

*odds ratio ajusté.

DISCUSSION

L'incidence de l'hypocalcémie postopératoire dans notre série était de 31,9% ce qui correspond à peu près à un malade sur trois. Cette hypocalcémie a été constatée dans tous les cas dès les premiers jours post-opératoires. L'hypocalcémie s'est manifestée par des signes cliniques dans 14,2% des cas dont deux présentaient une crise de tétanie (0,8%). Elle était asymptomatique et constatée seulement à la biologie dans 17,7%. Parmi les patients ayant présenté une hypocalcémie postopératoire, 94 % ont reçu une supplémentation par du calcium et de la vitamine D active même en l'absence de signes cliniques. L'hypocalcémie était responsable d'une prolongation du séjour hospitalier dans 22,7% des cas, pour une durée variable entre 5 à 10 jours après intervention. Une hypoparathyroïdie définitive était diagnostiquée dans 1,1 %. Une relation statistiquement significative a été retrouvée entre l'événement « survenue d'hypocalcémie postopératoire » et la présence d'une tuméfaction cervicale comme signe fonctionnel, l'apparition progressive de la masse sur une durée supérieure à 6 mois, le caractère plongeant du goitre ou la taille importante de la masse supérieure à 4 cm, une calcémie préopératoire comprise entre 2 et 2,25 mmol /L ($p=10^{-3}$), la thyroïdectomie totale en un seul temps en la comparant avec celle pratiquée en deux temps, le diagnostic histologique de thyroïdite, l'exérèse accidentelle d'une ou de plusieurs glandes parathyroïde avec ou sans réimplantation. A l'étude multivariée les facteurs qui ont été retenus étaient : la durée d'évolution des symptômes supérieure à 6 mois, la présence de goitre à caractère plongeant ou nodule de taille, la calcémie préopératoire inférieure à 2,25 mmol /L et l'aspect histologique en faveur d'une thyroïdite.

Il y avait un certain nombre de points forts dans notre travail, les dossiers médicaux bien documentés ont permis un recueil de données complet, l'étude était de type analytique avec étude de plusieurs paramètres, la revue de littérature sur le sujet était assez riche puisqu'un bon nombre d'auteurs dans le monde ont traité du sujet. Toutefois est indispensable de signaler quelques limites, il n'y a pas eu de dosage de la calcémie corrigée, le chiffre des patients hypocalcémiques serait un peu majoré. Le dosage de la parathormone, la phosphorémie et de la vitamine D n'ont pas été fait. Ces dosages ne sont pas de pratique courante dans notre service comme dans beaucoup d'autres services d'ORL, et n'étaient pas

indispensables. Notre étude n'a pas fait la différence entre l'hypocalcémie secondaire à l'hypoparathyroïdie et l'hypocalcémie post opératoire qui serait secondaire à l'hypoalbuminémie secondaire à l'hémodilution iatrogène péri-opératoire ou à la libération de calcitonine lors de la manipulation de la thyroïde.

Le risque d'hypocalcémie postopératoire, transitoire ou définitive, est majoré par plusieurs facteurs. Il est utile de les identifier pour prévenir cette complication grave.

Parmi les facteurs intrinsèques qui ont été rapportés dans la littérature, on retrouve l'âge supérieur à 50 ans et le sexe féminin des patients (2-4) cette donnée n'a pas été confirmée dans notre étude.

La durée d'évolution de la tuméfaction cervicale supérieure à 6 mois, était dans notre série un facteur prédictif d'hypocalcémie après chirurgie. L'explication proposée à cette constatation est que dans les goitres anciens, des adhérences peuvent se développer et les phénomènes inflammatoires sont importants surtout si un des nodules a été ponctionné : ce qui retentit sur la qualité de la dissection et sur le repérage des parathyroïdes (5,6).

La taille importante de la masse était aussi parmi les facteurs prédictifs d'hypocalcémie dans notre travail ($OR=2$). En effet, plus la masse thyroïdienne est importante plus la dissection est traumatique, et moins le repérage des parathyroïdes est aisé (7,8). La situation sous-capsulaire fréquente en cas de goitre volumineux ou plus rarement la situation intra-thyroïdienne des parathyroïdes, rend non repérables les parathyroïdes en peropératoire et augmente le taux de para thyroïdectomies involontaires qui peut varier de 6% à 21% (6). Cette donnée n'a pas été retenue par Sousa qui a conclu qu'il n'existait pas de relation entre le volume thyroïdien et l'hypocalcémie postopératoire (9).

La thyroïdite a été considérée comme un facteur prédictif d'hypocalcémie dans plusieurs études. L'étiologie la plus probable chez ces patients est l'accrétion osseuse du calcium lors de la réparation des lésions osseuses de l'hyperthyroïdie « hungry bone syndrom » (10-11). Nos résultats concordent avec les données de la littérature, l'aspect histologique en faveur d'une thyroïdite était le facteur le plus puissant avec un risque 13 fois plus élevé.

Une calcémie préopératoire à la limite inférieure de la normale était un autre facteur retrouvé dans notre série concordant avec plusieurs auteurs (12,13) Tredici et al

ont montré qu'une différence importante entre la calcémie préopératoire et la calcémie à j1 post opératoire ($\geq 1,1$ mg/dl) est un facteur prédictif d'hypocalcémie d'où la nécessité d'une supplémentation calcique systématique (14).

De nombreux auteurs ont utilisé des dosages de la parathormone (PTH) comme facteur prédictif d'hypocalcémie post opératoire. Le dosage qui paraît le plus utile au vue de la littérature est celui de la PTH dosée quatre heures après intervention.

La thyroïdectomie totale en un seul temps est un autre facteur retrouvé dans notre série. On suppose qu'un délai entre la première et la deuxième chirurgie, permet la réparation des atteintes résultantes lors de la première intervention ainsi que la revascularisation des parathyroïdes réimplantées (15). Ce délai de revascularisation des parathyroïdes serait de 4 semaines (16).

Le curage ganglionnaire n'est pas un facteur prédictif d'hypocalcémie dans notre étude ($p=0,54$) bien que les parathyroïdes soient exposées à un plus grand risque au cours de ce geste complémentaire. Ce résultat ne concorde pas avec ceux de la littérature (17,18).

Le taux de para thyroïdectomies involontaires varie selon les auteurs de 6% à 21% (5), avec un risque majeur d'hypocalcémie définitive. Cho et al, ont montré que même après transplantation des parathyroïdes, le risque d'hypocalcémie persiste (19). Dans notre étude, ce taux était de 1,5% et ressort comme facteur prédictif concordant avec les résultats de la littérature (20,21). En revanche, l'étude faite par Lin et al a montré que le taux de parathyroïdectomies involontaires n'est pas forcément corrélé au risque d'hypocalcémie post thyroïdectomie totale qu'elle soit transitoire ou définitive (22).

CONCLUSION

Les facteurs prédictifs d'hypocalcémie post-thyroïdectomie totale identifiés par notre étude comportent : la durée prolongée d'évolution des goitres, la taille du nodule > 4 cm, la calcémie préopératoire $< 2,25$ mmol/L et l'histologie en faveur de thyroïdite. Vue la gravité potentielle de cette complication et le coût de soins qu'elle génère, certaines précautions sont à prendre, en présence de ces facteurs, afin de la prévenir au mieux. Ces précautions sont : une supplémentation des patients en hyperthyroïdie ou dont la calcémie préopératoire est basse, une identification

systématique des glandes parathyroïdes et leur réimplantation en cas de dévascularisation.

REFERENCES

1. Gross ND. Postoperative hypocalcemia-the difference a definition makes. *Head Neck* 2010;32(3):283-4.
2. Coimbra C, Francisco M, Pedro O, Leandro R, Mário GA, Artur C. Hypoparathyroidism following thyroidectomy: predictive. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2017;68(2):106-11.
3. Păduraru DN, Ion D, Carsote M, Andronic O, Bolocan A. Post-thyroidectomy hypocalcemia risk factors and management. *Chirurgia* 2019;114(5):564-70.
4. Filho EBY, Machry RV, Mesquita R, Scheffel RS, Maia AL. The timing of parathyroid hormone measurement defines the cut-off values to accurately predict postoperative hypocalcemia: a prospective study. *Endocrine* 2018;61(2):224-31.
5. Christou N, Mathonnet M. Quelles sont les complications après thyroïdectomie totale? *J Visc Surg* 2013;150(4):276-84.
6. Wang X, Tengfei X, Tao W, Jingqiang Z. Completion thyroidectomy and total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer: comparison and prediction of postoperative hypoparathyroidism: hypoparathyroidism following CT versus TT. *J Surg Oncol* 2016;113(5):522-5.
7. Philips R, Nulty P, Seim N, Tan Y, Brock G, Essig G. Predicting transient hypocalcemia in patients with unplanned parathyroidectomy after thyroidectomy. *Am J Otolaryngol* 2019;40(4):504-8.
8. Vasileiadis I, Charitoudis G, Vasileiadis D, Kykalos S, Karatzas T. Clinicopathological characteristics of incidental parathyroidectomy after total thyroidectomy: the effect on hypocalcemia. A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2018;55(7):167-74.
9. Sousa AA, José PS, João MA, Gustavo MM, Jomar RC, Paulo SR. Fatores preditores para hipocalcemia pós-tireoidectomia. *Rev Col Bras Cir* 2012;39(6):476-82.
10. Karunakaran P, Chandrasekaran M, Srinivasan R, Suresh VR. Is hungry bone syndrome a cause of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy in thyrotoxicosis?. *Surgery* 2018;163(2):367-72.
11. Dembinski TC, Yatscoff RW, Blandford DE. Thyrotoxicosis and hungry bone syndrome a cause of post treatment hypocalcemia. *Clin Biochem* 1994;27(1):69-74.
12. Edafe O, Prasad P, Harisson B, Balasubramanian S. Incidence and predictors of postthyroidectomy hypocalcaemia in a tertiary endocrine surgical unit. *Ann R Coll Surg Engl* 2014;96(3):219-23.
13. Duclos A, Peix JL, Colin C, Kraimps JL, Menegaux F, Pattou F, et al. Influence of experience on performance of individual surgeons in thyroid surgery: prospective cross sectional multicentre study. *BMJ* 2012;344:d8041.

14. Tredici P, Grosso E, Gibelli B, Massaro MA, Arrigoni C, Tradati N. Identification of patients at high risk for hypocalcemia after total thyroidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2011;31(3):144-8.
15. Lang BH, Ng SH, Lau LL, Cowling BJ, Wong KP, Wan KY. A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Thyroid* 2013;23(9):1087-98.
16. Baldassarre RL, Chang DC, Brumund KT, Bouvet M. Predictors of hypocalcemia after thyroidectomy: results from the nationwide inpatient sample. *ISRN Surg* 2012;2012:838614.
17. Jin J, Sandoval V, Lawless ME, Sehgal AR, McHenry CR. Disparity in the management of graves' disease observed at an urban county hospital: a decade-long experience. *Am J Surg* 2012;204(2):199-202.
18. Montagne S, Brunaud L, Bresler L, Ayav A, Tortuyaux JM, Boissel P. Comment prévenir la morbidité chirurgicale de la thyroïdectomie totale pour goître multinodulaire euthyroïdien? *Ann Chir* 2002;127(6):449-55
19. Cho JN, Park WS, Min YM. Predictors and risk factors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Int J Surg* 2016;34(10):47-52.
20. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008;359:391-403. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0803050>.
21. Sellami M, Achour I, Ben Said A, Kessentini A, Charfeddine I, Ghorbel A. La thyroïdectomie totale : étude de la morbidité spécifique. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2014;131 Suppl 4:A14.
22. Lin DT, Patel SG, Shaha AR, Singh B, Shah JP. Incidence of inadvertent parathyroid removal during thyroidectomy. *The Laryngoscope* 2002;112:608-11.