

2018-2019

# THÈSE

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Qualification en CHIRURGIE GÉNÉRALE**

## **LA MALADIE DE BASEDOW : FACTEUR DE RISQUE DE COMPLICATIONS DE LA THYROIDECTOMIE TOTALE ?**

**ROULET Maxime**

Né le 24 Janvier 1989 à Blois (41)

Sous la direction de Mme MUCCI Stéphanie

### Membres du jury

Monsieur le Professeur HAMY Antoine	Président
Madame le Docteur MUCCI Stéphanie	Directeur
Monsieur le Professeur MIRALLIE Eric	Membre
Monsieur le Professeur RODIEN Patrice	Membre
Madame le Docteur CAILLARD Cécile	Membre

Soutenue publiquement le :  
28 Juin 2019



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) ROULET Maxime  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **02/05/2019**

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

---

**Directeur de l'UFR :** Pr Nicolas Lerolle

**Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie :** Pr Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine :**

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine

HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérard	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LEGEAY Samuel	Pharmacologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

## AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

### **PAST**

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Physiologie	Pharmacie

### **ATER**

FOUDI Nabil (M)	Physiologie et communication cellulaire	Pharmacie
HARDONNIERE Kévin	Pharmacologie - Toxicologie	Pharmacie
WAKIM Jamal (Mme)	Biochimie et biomoléculaire	Médecine

### **AHU**

BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LEROUX Gaël	Toxico	Pharmacie
BRIOT Thomas	Pharmacie Galénique	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie

### **CONTRACTUEL**

VIAULT Guillaume	Chimie	Pharmacie
------------------	--------	-----------

# REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à te remercier, Stéphanie, d'avoir accepté de m'accompagner et diriger ce travail de thèse. Celui-ci n'aurait pas été possible sans ton aide précieuse. Merci pour la formation que tu m'as apportée durant tout mon internat, merci de m'avoir à certains moments bousculé, j'en tire aujourd'hui les bénéfices.

Merci à vous, M. HAMY, de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Merci pour tous vos précieux conseils, pour votre aide sans faille. Merci pour tout le savoir que vous m'avez apporté au cours de ma formation. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Merci au Pr MIRALLIE d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse. Merci de m'avoir accueilli dans votre service et de m'avoir fait profiter de votre expertise, merci pour votre bonne humeur.

Merci à toi Cécile d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse. Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et ta bonne humeur durant ces 6 mois à Nantes.

Merci au Pr RODIEN d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse. Veuillez recevoir ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

Merci à vous Mme CASA, pour votre enseignement et vos précieux conseils tant sur le plan professionnel que personnel. Travailler à vos côtés m'a permis d'acquérir une rigueur et une application dans le travail. Merci pour votre bienveillance.

Merci au Pr LERMITE pour tous les conseils tant sur le plan théorique que pratique. Merci pour votre gentillesse.

Merci à toi, Aurélien, pour ton implication dans ma formation, pour tous tes conseils.

Merci tout particulièrement à Paul et Jean-Baptiste, sans qui mon internat n'aurait pas eu la même saveur.



# REMERCIEMENTS

Merci à tous mes co-internes, notamment Alexis mon co-interne de toujours qui est devenu bien plus qu'un collègue de travail. Merci pour toutes ces heures passées ensemble.

Merci Marie pour ta gentillesse et ta solidarité durant ces 5 années d'internat.

Merci à mon coloc Blaise, c'était dur ces 6 premiers mois au CHU mais on s'en est sorti.

Merci Coco d'avoir égayé ces 2 semestres passés ensemble.

Je remercie toute l'équipe du service de chirurgie viscérale du CHU de Nantes pour votre accueil. Je remercie le Pr PICQUET et le Dr DALIGAULT pour leur expertise vasculaire. Je remercie le service le service du Pr PODEVIN et notamment François pour sa bonne humeur. Je remercie tous les chirurgiens qui m'ont formé et accordé leur confiance tout au long de mon internat.

Merci à toute l'équipe de chirurgie viscérale du CHU d'Angers : aux secrétaires, aux infirmières et aides-soignantes du bloc PTO, de l'USC, de l'U20 et de l'U21.

## **Merci à mes amis.**

Merci mon Cisco, mon ami de toujours, merci pour ton soutien depuis toutes ces années. Je n'oublierai jamais toutes ces années de collocation, je n'en serai sûrement pas là sans toi.

Merci Claire, merci pour ta bonne humeur, merci pour tous ces fous rire depuis notre rencontre en P1. Merci d'avoir toujours été là pour moi.

Merci à mes deux autres témoins Fif et Toutoune, merci de m'avoir toujours soutenu, merci de m'avoir fait penser à autre chose.

Merci à tous mes amis de Blois, merci de votre fidélité depuis toutes ces années.

Merci à Bérangère, merci pour ton travail, tu m'as bien facilité la vie.

# REMERCIEMENTS

## **Merci à ma famille.**

Merci à toi Maman, merci pour tout. Sans toi je n'y serai jamais arrivé, merci pour ton soutien sans faille, merci de m'avoir supporté et bien nourri toutes ces années.

Merci à toi Mathieu, merci d'avoir toujours été là pour moi, merci pour ton optimisme.

Merci à mon oncle Laurent, merci de m'avoir soutenu, tu as toujours été un pilier pour moi. Merci à Florence.

Merci à ma belle-sœur Jennifer, mes neveux et nièces Mathéo Manon et Tom.

Merci à mes cousins Cécile et Clément et leur maman Brigitte.

Merci à mes grands-parents.

Merci à ma belle-famille et à Poupette pour votre accueil si chaleureux.

Enfin, merci à toi Lisa, ma future femme, pour ta présence à mes côtés depuis notre rencontre au donjon. Merci pour ton soutien sans faille, ta joie de vivre et ton amour au quotidien. Avec tout mon amour.

## Liste des abréviations

[illegible]

# **Plan**

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

## **RESUME**

## **INTRODUCTION**

## **MÉTHODES**

## **RÉSULTATS**

### **1. Caractéristiques cliniques et démographiques de la population**

### **2. Caractéristiques opératoires**

### **3. Caractéristiques post-opératoires**

3.1. Hypocalcémie post-opératoire

3.2. Paralysie récurrentielle

3.3. Reprise chirurgicale

3.4. Durée d'hospitalisation post-opératoire

## **DISCUSSION ET CONCLUSION**

## **BIBLIOGRAPHIE**

## **LISTE DES TABLEAUX**

## **TABLE DES MATIERES**

## **ANNEXES**

# **GRAVES' DISEASE A RISK FACTOR FOR COMPLICATIONS DURING TOTAL THYROIDECTOMY?**

## **LA MALADIE DE BASEDOW : FACTEUR DE RISQUE DE COMPLICATIONS DE LA THYROIDECTOMIE TOTALE ?**

**Maxime Roulet [1], Marie Bougard [1], Stéphanie Mucci-Hennekinne [1], Patrice Rodien [2], Éric Mirallie [3],  
Antoine Hamy [1]**

**[1] Department of Visceral and Endocrine Surgery, Angers University Hospital - Angers.**

**[2] Department of Endocrinology - Diabetology - Nutrition, Angers University Hospital - Angers.**

**[3] Cancer, digestive and endocrine surgery, University Hospital Nantes - Nantes.**

## **Objectifs**

Étudier et comparer les taux de complications post-opératoires de la thyroïdectomie totale chez les adultes opérés pour maladie de Basedow par rapport à ceux opérés d'une thyroïdectomie totale pour une autre indication.

## **Méthodes**

Une étude prospective a été réalisée de septembre 2010 à août 2017. La calcémie postopératoire, la mobilité laryngée, les hémorragies, les reprises chirurgicales, la durée opératoire et la durée d'hospitalisation ont été étudiées et comparées statistiquement par un test de Chi2 ou de Student.

## **Résultats**

682 patients ont été inclus dans l'étude, 77 ont été opérés pour une maladie de Basedow et 605 pour une autre indication. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les groupes. Seule la durée opératoire était significativement plus longue dans le groupe Basedow ( $p = 0.0089$ ).

## **Discussion**

Il a été prouvé qu'opérer des patients atteints de la maladie de Basedow majore les difficultés opératoires et augmente la fréquence des complications post opératoires. L'absence de différence significative entre les groupes concernant les complications les plus fréquentes de la thyroïdectomie totale (hypoparathyroïdie et paralysie récurrentielle) permet de penser que la chirurgie est une technique sûre et efficace dans la maladie de Basedow.

## **Conclusion**

La thyroïdectomie totale pour maladie de Basedow n'expose pas à une surmorbidity en comparaison avec les autres indications de thyroïdectomie totale.

## INTRODUCTION

La maladie de Basedow (MB) est la première cause d'hyperthyroïdie chez la femme jeune, touchant 2% des femmes en Europe avec un pic de fréquence entre 20 et 40 ans [1]. Elle est plus rare chez l'homme (0,4%) mais souvent plus sévère [1]. Il s'agit d'une maladie auto-immune liée à la présence d'anticorps circulants activant le récepteur de la TSH (TRAK) et donc augmentant la production des hormones thyroïdiennes. Dans sa forme typique et pathognomonique, elle associe des manifestations de thyrotoxicose, un goitre diffus et une orbitopathie. En ce cas, seule la confirmation biologique de thyrotoxicose est nécessaire. Les dosages de T4L et T3L sont généralement très élevés avec une augmentation du rapport T3L/T4L et un taux élevé de TRAK est hautement sensible et spécifique de la maladie de Basedow [2].

Le traitement repose sur un traitement médical par antithyroïdiens de synthèse (ATS), l'administration d'iode radioactif ou la chirurgie. L'efficacité des trois types de traitement semble comparable [3 ;4 ;5], avec un coût moindre des ATS mais un risque de récurrence beaucoup plus élevé.

Le traitement chirurgical consistant en une thyroïdectomie totale est la procédure de choix pour guérir définitivement la maladie de Basedow.

Cependant cette chirurgie comporte des risques élevés [6 ;7] d'hypoparathyroïdie et d'atteinte du nerf récurrent. De plus, le geste est réputé plus difficile techniquement du fait de la taille du goitre et/ou son hypervascularisation [8].

De fait, ces complications peuvent freiner certains endocrinologues à référer les patients à la chirurgie malgré l'efficacité et la rapidité d'action du traitement chirurgical [8].

Le but de notre étude était de comparer les taux de complications post-opératoires de la thyroïdectomie totale par cervicotomie chez les adultes opérés pour maladie de Basedow par rapport à tous les patients opérés d'une thyroïdectomie totale.



## MÉTHODES

Cette étude prospective observationnelle incluait les patients majeurs opérés d'une thyroïdectomie totale par cervicotomie entre septembre 2010 et août 2017 dans le service de chirurgie viscérale et endocrinienne du CHU d'Angers.

Ces patients étaient répartis en deux groupes : le premier étant composé de patients opérés dans le cadre d'une MB (groupe A) et le second pour le reste des indications de thyroïdectomie totale (groupe B).

Étaient exclus tous les patients opérés d'une thyroïdectomie partielle ou opérés d'une thyroïdectomie totale après thyroïdectomie partielle, et les patients dont la thyroïdectomie totale était associée à un autre geste (curage ganglionnaire, parathyroïdectomie) au cours de la même anesthésie générale.

Le critère de jugement principal de notre étude était d'évaluer à court et à moyen terme les complications de la thyroïdectomie totale par cervicotomie chez les adultes opérés pour maladie de Basedow comparativement aux autres indications de thyroïdectomie totale. Cette évaluation s'est basée sur l'incidence des complications post-opératoires cliniques (trouble de la parole, signes d'hypocalcémie, hématome de la loge thyroïdienne, reprise chirurgicale) et paracliniques (hypocalcémie par hypoparathyroïdie, paralysie des cordes vocales à l'examen laryngoscopique) à H4, J2 et à M6 post-opératoire.

Les critères de jugement secondaires étaient : le nombre de parathyroïdes réimplantées, l'impression de difficulté technique du chirurgien, la durée opératoire, la nécessité d'une supplémentation en calcium en cas d'hypocalcémie et la durée d'hospitalisation post-opératoire.

Le recueil des données était réalisé de manière prospective à partir d'une fiche standardisée, réalisée par les chirurgiens du service.

Sur cette fiche étaient notifiés le nom du patient, l'IMC, la durée opératoire, la présence ou non de difficultés techniques per opératoire, la technique de contrôle vasculaire utilisée, le nombre de parathyroïdes vues/réimplantées et de nerfs récurrents vus. En post-opératoire, il était recueilli la calcémie corrigée à H4, à J1 et à J2, la présence ou non d'une symptomatologie liée à l'hypocalcémie, la présence d'un trouble phonatoire, d'une dysphagie ou d'une dyspnée. Il était aussi notifié la présence d'une complication au niveau de la loge thyroïdienne à type d'hématome.

Cette fiche était remplie de manière prospective par l'équipe chirurgicale à chaque sortie de patient.

Toutes les interventions étaient réalisées sous anesthésie générale par des chirurgiens ayant une expérience en chirurgie endocrinienne.

Les techniques opératoires étaient similaires entre les opérateurs : ultraligatures vasculaires, pose de clips métalliques ; dissection capsulaire ; respect des parathyroïdes et de leur vascularisation ; identification et suivi des nerfs laryngés inférieurs (nerf récurrent) jusqu'à leur point de pénétration laryngé. Le neuro-monitoring du nerf laryngé inférieur n'a jamais été utilisé dans cette étude car non disponible dans la structure.

Les caractéristiques cliniques et démographiques de la population ont été analysées : le sexe, l'âge, l'IMC (indice de masse corporelle), les antécédents cervicaux (cervicotomie et radiothérapie cervicale), et la prise d'antiagrégants plaquettaires et d'anticoagulants.

Était considérée comme hypoparathyroïdie précoce une calcémie corrigée strictement inférieure à 2 mmol/L à H4 et/ou J2. La calcémie corrigée (Cac) était calculée par la formule prenant en compte l'albuminémie :  $Cac = Ca \text{ mesurée} - 0,025 \times (\text{albuminémie} - 40)$ . La calcémie était mesurée en mmol/L et l'albuminémie en g/L.

Pour les hypocalcémies légères (Ca entre 2 et 2,2 mmol/L) et asymptomatiques aucune supplémentation calcique n'était réalisée. Cependant dès que la calcémie corrigée était inférieure à 2 mmol/L et/ou que le patient présentait des symptômes à type de paresthésies péri-buccales ou des extrémités, fasciculations ou crampes musculaires, un traitement par carbonate de calcium (3 g/j) était institué associé à un traitement par alfacalcidol (3 mg/j) per os.

L'hypoparathyroïdie définitive était définie par la nécessité d'un traitement vitamino-calcique persistant à 6 mois.

En post-opératoire, seuls les patients présentant une symptomatologie évocatrice de paralysie récurrentielle (dysphonie, dyspnée, troubles de la déglutition) ont bénéficié d'un examen par un ORL avec réalisation d'une laryngoscopie. Les patients dont la voix était jugée normale par le chirurgien n'avaient pas d'examen laryngoscopique.

Tous les patients avec dysphonie ont bénéficié d'un suivi orthophoniste et ORL. Était considérée comme paralysie définitive toute paralysie récurrentielle persistante à 6 mois et documentée par un examen fibroscopique réalisé par un ORL.

Dans le cadre de la prise en charge post-opératoire, tous les patients étaient revus en consultation à 1 mois par leur endocrinologue pour adaptation du traitement substitutif par levothyroxine sodique et une compensation de l'hypocalcémie si l'hypoparathyroïdie persistait. Les patients chez qui il persistait une hypoparathyroïdie tardive étaient revus soit par leur médecin traitant soit par leur endocrinologue.

Un test de comparaison des deux groupes a été effectué pour chaque variable. Pour les variables quantitatives, une vérification de la normalité de la variable et de l'égalité des variances a été effectué et réalisation ensuite d'un test approprié selon le respect de ces hypothèses (test de Student ou test des rangs de Wilcoxon). Pour les variables qualitatives, un test du Chi2 a été effectué après vérification du nombre de sujets attendus supérieur à 5. Si ce n'était pas le cas, un test exact de Fischer était effectué. Le seuil statistique significatif était établi pour une valeur de p inférieure à 5%.

# RÉSULTATS

## 1. Caractéristiques cliniques et démographiques de la population

682 patients ont été inclus dans la population à l'étude entre septembre 2010 et août 2017. Parmi cette population, 77 patients (11,29%) étaient opérés pour une MB (groupe A) et 605 patients (88,71%) étaient opérés pour une autre indication (nodule bénin, goitre multinodulaire, thyroïdite) (groupe B). Les patients du groupe A étaient significativement plus jeunes que les patients du groupe B (40,36 ans vs 53,05 ans ;  $p < 0,0001$ ). La majorité des patients opérés étaient des femmes (78,01%) sans différence significative entre les groupes. Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les groupes concernant l'IMC, les antécédents cervicaux ou la prise d'antiagrégant/anticoagulant pré-opératoire (Tableau I).

Tableau I : Caractéristiques démographiques de la population étudiée en fonction du diagnostic pré-opératoire

<i>Caractéristiques</i>	<i>Total n=682 (%)</i>	<i>Groupe A n=77 (%)</i>	<i>Groupe B n=605 (%)</i>	<i>Valeur du p</i>
Age moyen +- SD	51,60 +- 14,44	40,36 +- 12,71	53,02 +- 14,02	<,0001
Sexe				0,78
Femme	532 (78,01)	61 (79,22)	471 (77,85)	
Homme	150 (21,99)	16 (20,78)	134 (22,15)	
Obésité (IMC>30)	153 (22,43)	17 (22,08)	136 (22,48)	0,93
Antécédent cervical				0,7264
Aucun	670 (98,24)	77 (100)	593 (98,02)	
Chirurgie cervicale	9 (1,32)	0 (0,00)	9 (1,49)	
Radiothérapie cervicale	3 (0,44)	0 (0,00)	3 (0,50)	
Antiagrégant	47 (6,89)	1 (1,30)	46 (7,60)	0,0817
Anticoagulant	25 (3,67)	1 (1,30)	24 (3,97)	0,34

## 2. Caractéristiques opératoires

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes en ce qui concerne le pourcentage de réimplantation de glandes parathyroïdes (groupe A 6,49% vs groupe B 8,76% ;  $p = 0,0935$ ) ni pour l'impression de difficultés per-opératoires pour l'opérateur (groupe A 10,39% vs groupe B 7,44% ;  $p = 0,38$ ). La durée opératoire était significativement plus longue dans le groupe A (101,95 minutes vs 91,55 minutes ;  $p = 0,0089$ ). (Tableau II)

Tableau I : Caractéristiques per-opératoires des patients opérés d'une thyroïdectomie totale

<i>Variable</i>	<i>Total n=682 (%)</i>	<i>Groupe A n=77 (%)</i>	<i>Groupe B n=605 (%)</i>	<i>Valeur du p</i>
Durée opératoire (minutes) +- SD	92,70 +- 32,37	101,95 +- 38,31	91,55 +- 31,39	0,0089
Parathyroïdes réimplantées	58 (8,50)	5 (6,49)	53 (8,76)	0,0935
Difficultés	53 (7,77)	8 (10,39)	45 (7,44)	0,38

### **3. Caractéristiques post-opératoires**

#### **3.1. Hypocalcémie post-opératoire**

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes pour les calcémies à H4 et J2 ( $p = 0,5872$ ) ni pour la nécessité d'une supplémentation calcique précoce (31,17% vs 23,14% ;  $p = 0,1953$ ).

4 patients (5,19%) du groupe A avaient une hypocalcémie définitive à 6 mois versus 10 patients (1,65%) dans le groupe B. Cependant cette différence n'est pas significative entre les 2 groupes ( $p = 0,07$ ).

#### **3.2. Paralysie récurrentielle**

Dans le groupe A, 2 patients (2,60%) avaient une paralysie récurrentielle unilatérale transitoire et 1 patient (1,30%) une paralysie bilatérale versus 21 unilatérale (3,47%) et aucune bilatérale (0,00%) dans le groupe B ( $p = 0,2588$ ).

De plus, 2 patients du groupe A (2,60%) avaient une paralysie récurrentielle définitive versus 3 patients (0,50%) dans le groupe B, sans différence significative entre les deux groupes ( $p = 0,10$ ).

#### **3.3. Reprise chirurgicale**

4 patients (0,59%) ont eu une reprise chirurgicale précoce, 1 dans le groupe A versus 3 dans le groupe B sans différence statistiquement significative (1,30% vs 0,50% ;  $p = 0,38$ ).

#### **3.4. Durée d'hospitalisation post-opératoire**

La durée d'hospitalisation moyenne était de 2,36 jours, 2,35 dans le groupe Basedow et 2,36 dans le groupe contrôle. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes ( $p = 0,81$ ).



Tableau III : Caractéristiques post-opératoires des patients opérés d'une thyroïdectomie totale

<i>Variable</i>	<i>Total n=682 (%)</i>	<i>Groupe A n=77 (%)</i>	<i>Groupe B n=605 (%)</i>	<i>Valeur du p</i>
Hypocalcémie précoce				0,5872
H4	20 (2,93)	3 (3,90)	17 (2,81)	
J2	64 (9,38)	10 (12,99)	54 (8,93)	
Supplémentation calcique précoce	164 (24,05)	24 (31,17)	140 (23,14)	0,1953
Hypocalcémie définitive (6 mois)	14 (2,05)	4 (5,19)	10 (1,65)	0,07
Paralysie récurrentielle transitoire				0,2588
Unilatérale	23 (3,37)	2 (2,60)	21 (3,47)	
Bilatérale	1 (0,15)	1 (1,30)	0 (0,00)	
Paralysie récurrentielle persistante (6 mois)	5 (0,73)	2 (2,60)	3 (0,50)	0,10
Reprise chirurgicale	4 (0,59)	1 (1,30)	3 (0,50)	0,38
Durée d'hospitalisation (jours) +- SD	2,36 +- 1,15	2,35 +- 0,98	2,36 +- 1,17	0,81
Poids thyroïde (g) +- SD	49,65 +- 65,38	44,35 +- 26,01	50,34 +- 68,84	0,30

## DISCUSSION

Dans notre série, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les patients opérés pour maladie de Basedow et les autres, concernant les complications habituelles de la thyroïdectomie totale que sont l'hypoparathyroïdie, la paralysie récurrentielle ou l'hématome post-opératoire.

La thyroïdectomie totale est l'option thérapeutique efficace, radicale et définitive dans le traitement de la maladie de Basedow [9 ;10] mais reste une alternative [11 ;12] après le traitement médical par ATS. Cependant, le traitement par ATS a un taux de rechute entre 51 et 68% [3 ;13]. De son côté, l'IRA thérapie cible l'hypothyroïdie de manière à obtenir l'éradication de l'hyperthyroïdie dans 80 à 90 % des cas, en effet la plupart des auteurs pensent aujourd'hui qu'il est illusoire de vouloir restaurer une fonction thyroïdienne normale par l'iode 131 [1 ;14]. La récurrence après traitement médical par ATS est une indication à un traitement par iode 131 ou par chirurgie, notamment par chirurgie en cas de goitre volumineux, d'élévation importante des hormones thyroïdiennes et/ou du titre des TRAK, ou de goitre avec des nodules cytologiquement suspects [11 ;15 ;16].

La chirurgie comporte des risques péri-opératoires connus [6 ;7], principalement l'hypoparathyroïdie et l'atteinte du nerf récurrent.

De plus, la thyroïdectomie totale pour maladie de Basedow est souvent considérée plus difficile techniquement par les opérateurs en raison d'une inflammation chronique et d'une augmentation de la vascularisation locale [17], ce qui augmenterait les complications et notamment les hématomes post thyroïdectomie. Pour ces raisons, certains endocrinologues freinent à référer les patients à la chirurgie malgré l'efficacité et la rapidité d'action de ce traitement [8].

Néanmoins, les dernières études se référant à ces complications post thyroïdectomie dans le cadre de la maladie de Basedow divergent : certaines démontrent un risque égal aux autres thyroïdectomies [7,18 ;19 ;20] alors que d'autres retrouvent un risque majoré [6 ;8 ;21].

De nombreux chirurgiens considèrent la thyroïdectomie totale pour maladie de Basedow plus difficile techniquement notamment à cause du saignement per-opératoire. Dans notre étude, la durée opératoire était significativement plus longue dans le groupe A ( $p=0,0089$ ) ce qui pourrait faire penser que le chirurgien a rencontré plus de difficultés techniques. Cependant il n'y avait aucune différence significative concernant le poids de la thyroïde entre les groupes ( $p=0,30$ ). De plus nous avons étudié le ressenti des chirurgiens après la chirurgie (échelle de 0 à 5 sur les difficultés per-opératoires) et aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes ( $p=0,38$ ), mais ce critère reste purement subjectif.

Dans notre étude, les patients opérés pour maladie de Basedow avaient un taux de reprise chirurgicale pour hématome de 1,30% contre 0,50% dans le groupe contrôle, sans différence significative ( $p=0,38$ ). Ces résultats diffèrent des autres études récentes [8 ;21] qui mettaient en évidence une différence significative et qui isolaient la maladie de Basedow comme facteur de risque indépendant d'hématome cervical post thyroïdectomie [21].

En outre, malgré ces résultats, les taux de reprise chirurgicale pour hématome post thyroïdectomie dans la population générale sont faibles, inférieur à 1% dans la plupart des études [7 ;8 ;18 ;19], et de 0,59% dans notre série.

L'hypocalcémie post-opératoire reste la complication principale de la thyroïdectomie totale [6 ;22]. Dans la plupart des cas, l'hypocalcémie est transitoire, son taux varie de 1,6 à 50% selon les séries [23]. Dans notre étude, le taux d'hypocalcémie à H4 était de 2,93% et à J2

de 9,38% dans la population totale, sans différence significative entre les groupes ( $p=0,5872$ ). Plusieurs études ont rapporté des taux plus élevés d'hypocalcémie transitoire chez les patients opérés pour une maladie de Basedow [6 ;8 ;24 ;25 ;26], qu'elles expliquent par le renouvellement osseux accru chez les patients hyperthyroïdiens [22]. D'autres, comme les séries de Hallgrimsson[27] ou Biet [18] ne retrouvaient aucune différence biologique, seulement des symptômes plus fréquents dans le groupe Basedow [27].

De plus, le taux de réimplantation des parathyroïdes était de 6,49% dans le groupe Basedow contre 8,76% dans le groupe contrôle, sans différence significative ( $p=0,0935$ ). Rubio [8] rapportait un taux de réimplantation de 6,6% dans sa série. Cette absence de différence entre les groupes pour l'hypocalcémie précoce peut s'expliquer par la supplémentation pré-opératoire en calcium des patients atteints d'une maladie de Basedow [22], en effet ces patients sont préparés à la chirurgie et ses complications.

L'hypocalcémie définitive est définie par la nécessité d'une supplémentation calcique 6 mois après l'intervention chirurgicale. Cet hypoparathyroïdisme définitif nécessite un suivi à vie pour empêcher les complications de l'hypocalcémie chronique [28]. Les différentes séries publiées rapportent des taux d'hypocalcémies définitives de 0 à 13%, il était de 2,7% dans l'étude CATHY [29]. Dans notre série, le taux d'hypocalcémie définitive était de 2.05%, sans différence significative entre les groupes ( $p=0,07$ ). Les thyroïdectomies avec curage ganglionnaire étant exclus de notre étude, il semble logique que notre taux d'hypocalcémie définitive soit plus faible que les autres séries. Il est également difficile de comparer notre taux à la dernière grande série sur le sujet [8], les auteurs n'ayant pas pris en compte les données post hospitalisation comme la calcémie à 6 mois.

La paralysie récurrentielle transitoire par atteinte du nerf laryngé inférieur est une complication redoutée après thyroïdectomie totale. L'incidence de cette complication est de 0 à 7% après thyroïdectomie totale (toutes indications confondues) [29 ;30] et de 0,9 à 4% pour les patients atteints de la maladie de Basedow [7 ;8 ;19 ;20]. Dans notre série, l'incidence globale était de 3,51%, 3,89% dans le groupe Basedow et 3,47% dans le groupe contrôle, sans différence significative entre les groupes ( $p=0,2588$ ). Ce résultat n'est pas retrouvé par Rubio [8] qui retient la maladie de Basedow comme un facteur de risque significatif d'atteinte du nerf laryngé au cours de la thyroïdectomie. Notre pourcentage de paralysie récurrentielle peut être discuté car seuls les patients présentant un trouble phonatoire post opératoire bénéficiaient d'une laryngoscopie diagnostique.

La paralysie récurrentielle définitive globale à 6 mois était dans notre série de 0,73%, sans différence significative entre les groupes (groupe A 2,60% vs groupe B 0,50% ;  $p= 0,10$ ). Ce taux est en accord avec les résultats de la littérature qui se situe autour de 1% [30]. Aucune trachéotomie n'a dû être réalisée pour obstruction des voies aériennes dans notre série ; une seule paralysie récurrentielle bilatérale (0,15%) a été rapportée, elle était dans le groupe Basedow et le patient ne présentait plus qu'une paralysie récurrentielle unilatérale à 6 mois.

La mortalité de notre série est nulle.

L'absence de différence significative entre les groupes concernant les complications les plus fréquentes de la thyroïdectomie totale (hypoparathyroïdie et paralysie récurrentielle) permet de penser que la chirurgie est une technique sûre dans la maladie de Basedow. Cette conclusion est en accord avec de nombreuses études récentes [8 ;18 ;19 ;25 ;31] et peut s'expliquer par une préparation thyroïdienne pré opératoire optimisée et une expérience en chirurgie thyroïdienne approfondie des opérateurs ; en effet, comme le rapporte la dernière conférence de consensus sur la prise en charge de la maladie de Basedow [3], il n'y a pas

d'augmentation de l'incidence des complications dans les centres experts [8 ;32 ;33]. Selon l'American Thyroid Association, l'incidence des complications augmente de 51% dans les centres non experts, défini par une activité inférieure à 25 thyroïdectomies par an [11].

Dans notre série, la durée d'hospitalisation moyenne était de 2,36 jours, 2,35 dans le groupe Basedow et 2,36 dans le groupe contrôle. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes ( $p=0,81$ ). Dans la série de Rubio [8], les patients atteints de la maladie de Basedow avaient une durée moyenne de séjour plus longue que les autres indications (2,7 jours vs 2,2 jours ;  $p < 0,01$ ).

## CONCLUSION

La plupart des chirurgiens pensent qu'opérer des patients atteints de la maladie de Basedow majore les difficultés opératoires et augmente les complications post-opératoires. Dans notre série, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative, entre les patients opérés pour maladie de Basedow et les autres, concernant les complications habituelles de la thyroïdectomie totale. Seule la durée opératoire est allongée, en partie liée à des difficultés techniques et probablement à des précautions supplémentaires mises en œuvre par l'opérateur.

Les dernières études sur le sujet ont prouvées que la chirurgie thyroïdienne pour maladie de Basedow devait être réalisée dans des centres à haut volume d'activités (avec un seuil de 25 thyroïdectomies par an), ce qui permettait de ne pas augmenter l'incidence des complications vis-à-vis des autres indications de chirurgie thyroïdienne.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Borson-Chazot F, Abeillon-du Payrat J, Bournaud C. Traitement des hyperthyroïdies. EMC - Endocrinologie-Nutrition. 2014;11:1-11.
- [2] Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, Bizzaro N. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: Improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis. Autoimmunity Reviews. 2012;12:107-13.
- [3] Corvilain B, Hamy A, Brunaud L, Borson-Chazot F, Orgiazzi J, Bensalem Hachmi L, et al. Treatment of adult Graves' disease. Annales d'Endocrinologie. 2018;79:618-35.
- [4] Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, et al. Comparative Effectiveness of Therapies for Graves' Hyperthyroidism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;98:3671-7.
- [5] Törring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine--a prospective, randomized study. Thyroid Study Group. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1996;81:2986-93.
- [6] Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia: Predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. British Journal of Surgery. 2014;101:307-20.
- [7] Prasai A, Nix PA, Aye M, Atkin S, England RJ. Total thyroidectomy for safe and definitive management of Graves' disease. The Journal of Laryngology & Otology. 2013;127:681-4.



- [8] Rubio GA, Koru-Sengul T, Vaghaiwalla TM, Parikh PP, Farra JC, Lew JI. Postoperative Outcomes in Graves' Disease Patients: Results from the Nationwide Inpatient Sample Database. *Thyroid*. 2017;27:825-31.
- [9] Genovese BM, Noureldine SI, Gleeson EM, Tufano RP, Kandil E. What Is the Best Definitive Treatment for Graves' Disease? A Systematic Review of the Existing Literature. *Annals of Surgical Oncology*. 2013;20:660-7.
- [10] Liu ZW, Masterson L, Fish B, Jani P, Chatterjee K. Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;25:CD010576
- [11] Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease: A Review. *JAMA*. 2015;314:2544.
- [12] Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg*. 1998;228:320-30.
- [13] Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165:899-905.
- [14] Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine Therapy in Benign Thyroid Diseases: Effects, Side Effects, and Factors Affecting Therapeutic Outcome. *Endocrine Reviews*. 2012;33:920-80.
- [15] Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*. 2015;4:149-63.
- [16] Bojic T, Paunovic I, Diklic A, Zivaljevic V, Zoric G, Kalezic N, et al. Total thyroidectomy as a method of choice in the treatment of Graves' disease - analysis of 1432 patients. *BMC Surgery*. 2015;9:15- 39.

- [17] Mok VM, Oltmann SC, Chen H, Sippel RS, Schneider DF. Identifying predictors of a difficult thyroidectomy. *Journal of Surgical Research*. 2014;190:157-63.
- [18] Biet A, Zaatar R, Strunski V, Page C. Complications postopératoires dans la thyroïdectomie totale pour maladie de Basedow : comparaison avec la chirurgie des goîtres non basedowiens. *Annales d'Otolaryngologie et de Chirurgie Cervico-faciale*. 2009;126:190-5.
- [19] Phitayakorn R, Morales-Garcia D, Wanderer J, Lubitz CC, Gaz RD, Stephen AE, et al. Surgery for Graves' disease: a 25-year perspective. *The American Journal of Surgery*. 2013;206:669-73.
- [20] Quérat C, Germain N, Dumollard J-M, Estour B, Peoc'h M, Prades J-M. Surgical management of hyperthyroidism. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2015;132:63-6.
- [21] Campbell MJ, McCoy KL, Shen WT, Carty SE, Lubitz CC, Moalem J, et al. A multi-institutional international study of risk factors for hematoma after thyroidectomy. *Surgery*. 2013;154:1283-91.
- [22] Oltmann SC, Brekke AV, Schneider DF, Schaefer SC, Chen H, Sippel RS. Preventing Postoperative Hypocalcemia in Patients with Graves Disease: A Prospective Study. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22:952-8.
- [23] Lecerf P, Orry D, Perrodeau E, Lhommet C, Charretier C, Mor C, et al. Parathyroid hormone decline 4 hours after total thyroidectomy accurately predicts hypocalcemia. *Surgery*. 2012;152:863-8.
- [24] Pesce CE, Shiue Z, Tsai H-L, Umbricht CB, Tufano RP, Dackiw APB, et al. Postoperative Hypocalcemia After Thyroidectomy for Graves' Disease. *Thyroid*. 2010;20:1279-83.

- [25] Welch KC, McHenry CR. Total Thyroidectomy: Is Morbidity Higher for Graves' Disease than Nontoxic Goiter? *Journal of Surgical Research*. 2011;170:96-9.
- [26] Yip J, Lang BH-H, Lo C-Y. Changing trend in surgical indication and management for Graves' disease. *The American Journal of Surgery*. 2012;203:162-7.
- [27]. Hallgrimsson P, Nordenström E, Bergenfelz A, Almquist M. Hypocalcaemia after total thyroidectomy for Graves' disease and for benign atoxic multinodular goitre. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2012;397:1133-7.
- [28] Bellamy RJ, Kendall-Taylor P. Unrecognized hypocalcaemia diagnosed 36 years after thyroidectomy. *J R Soc Med*. 1995;88:690-1.
- [29] Duclos A, Peix J-L, Colin C, Kraimps J-L, Menegaux F, Pattou F, et al. Influence of experience on performance of individual surgeons in thyroid surgery: prospective cross sectional multicentre study. *BMJ*. 2012;344:8041-8041.
- [30] Hermann M, Alk G, Roka R, Glaser K, Freissmuth M. Laryngeal recurrent nerve injury in surgery for benign thyroid diseases: effect of nerve dissection and impact of individual surgeon in more than 27,000 nerves at risk. *Ann Surg*. 2002;235:261-8.
- [31] Catania A, Guaitoli E, Carbotta G, Bianchini M, Di Matteo FM, Carbotta S, et al. Total thyroidectomy for Graves' disease treatment. *Clin Ter*. 2013;164:193-6.
- [32] Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*. 2011;17:456-520.
- [33] Staniforth JUL, Erdirimanne S, Eslick GD. Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2016;27:118-25.

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I : Caractéristiques démographiques de la population étudiée en fonction du diagnostic pré-opératoire.....	10
Tableau II : Caractéristiques per-opératoires des patients opérés d'une thyroïdectomie totale .....	11
Tableau III : Caractéristiques post-opératoires des patients opérés d'une thyroïdectomie totale .....	13

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>VIII</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
<b>MÉTHODES .....</b>	<b>5</b>
<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>9</b>
<b>1.      Caractéristiques cliniques et démographiques de la population.....</b>	<b>9</b>
<b>2.      Caractéristiques opératoires .....</b>	<b>11</b>
<b>3.      Caractéristiques post-opératoires .....</b>	<b>12</b>
3.1.    Hypocalcémie post-opératoire.....	12
3.2.    Paralysie récurrentielle .....	12
3.3.    Reprise chirurgicale.....	12
3.4.    Durée d'hospitalisation post-opératoire .....	12
<b>DISCUSSION ET CONCLUSION .....</b>	<b>14</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>20</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>24</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>25</b>

# ANNEXES

« English version »

## INTRODUCTION

Graves' disease (GD) is the primary cause of hyperthyroidism among young women, affecting 2% of European women with a frequency peak between the ages of 20 and 40 [1]. It is rarer among men (0.4%) but often more serious [1]. It is an autoimmune disease linked to the presence of circulating antibodies activating the TSH receptor (TRAK) and therefore increasing the production of thyroid hormones. In its typical pathognomonic form, it is associated with manifestations of thyrotoxicosis, a diffuse goiter and orbitopathy. In this case, only a biological confirmation of thyrotoxicosis is necessary. Free T4 and T3 levels are usually very elevated with an increase in free T3/T4 ratio and a considerably elevated TRAK level, typical of Graves' disease [2].

The treatment consists of a medical treatment using antithyroids, radioactive iodine or surgery. These three types of treatment appear similar in their effectiveness [3;4;5], with minimum expenditure on antithyroids but a higher risk of relapse.

Surgical treatment in the form of total thyroidectomy is the best procedure to definitively cure Graves' disease.

However, this surgery comes with a higher risk [6;7] of hyperparathyroidism and recurrent nerve damage. In addition, the procedure is known for being more difficult due to the size and/or hypervascularisation of the goitre [8].

In fact, these complications may prevent some endocrinologists from referring patients to surgery despite the effectiveness and speed of this surgical treatment [8].

The aim of our study was to compare the rate of post-operative complications following total thyroidectomy among adults operated on for Grave's disease compared to those having undergone total thyroidectomy for another indication.

## **METHODS**

This prospective observational study included major patients that had undergone total thyroidectomy surgery by cervicotomy between September 2010 and August 2017.

These patients were split into two groups: the first made up of patients operated on for GD (group A) and the second of patients operated on for other indications of total thyroidectomy (group B).

In the study, we did not include patients who had received a partial thyroidectomy or total thyroidectomy following partial thyroidectomy, patients for which the total thyroidectomy was associated with another procedure (lymph node dissection, parathyroidectomy) carried out during the same administration of general anaesthetic.

The primary evaluation criterion for our study was to evaluate, over a short-term and medium-term period, complications of total thyroidectomy among adults operated on for Grave's disease compared to those having received total thyroidectomy for another indication. This evaluation is based on the occurrence of post-operative complications of a clinical (speech disorder, signs of hypocalcaemia, haematoma of the thyroid capsule, corrective surgery) and paraclinical (hypocalcaemia due to hypoparathyroidism, vocal chord paralysis upon laryngoscopic examination) nature at H4, D2 and 6 months after surgery.

The secondary evaluation criteria were: the number of reimplanted parathyroids, the surgeon's impression of technical difficulty, operating time, necessity of calcium supplements in the case of hypocalcaemia and the duration of post-operative hospitalisation.

Data collection was carried out in a prospective manner using a standardised form put together by the surgeons on duty.

This form includes the name of the patient, their BMI, operating time, the presence or lack thereof of technical difficulties during the operation, method of vascular control used, number of observed/reimplanted parathyroids and recurrent nerves observed. Post-surgery, we recorded serum calcium at H4, D1 and D2, the presence or lack thereof of symptomology associated with hypocalcaemia, the presence of a speech difficulty, dysphagia or shortness of breath. We also recorded the presence of a haematoma-type complication in the thyroid capsule.

The form was filled out prospectively by the operative team following each patient's surgery.

All interventions were carried out under general anaesthetic by surgeons with experience in endocrinology.

The surgical techniques were similar among members of the operative team: vascular ultraligations; use of metal clips; capsular dissection; attention to parathyroids and their vascularisation; identification and monitoring of the inferior laryngeal nerve (recurrent nerve) up to the point of laryngeal penetration. Neuro-monitoring of the inferior laryngeal nerve was not used at any point during this study as access to the structure is not available.



The clinical and demographic characteristics of the population were analysed: sex, age, BMI (Body Mass Index), cervical history (cervicotomy and cervical radiotherapy) and the consumption of antiplatelet agents and anticoagulants.

A serum calcium level strictly inferior to 2 mmol/L at H4 and/or D2 was considered as early hypoparathyroidism. Serum calcium (SCa) was calculated by a formula taking albumin levels into account:  $SCa = \text{measured Ca} - 0.025 \times (\text{albumin} - 40)$ . Calcium was measured in mmol/L and the albumin in g/L.

For patients with mild hypocalcaemia (Ca between 2 and 2.2 mmol/L) or no symptoms, no calcium supplements were given. However, where serum calcium was lower than 2 mmol/L and/or the patient presented symptoms of circumural paresthesia or paresthesia of the extremities, muscle cramps or fasciculations, a calcium carbonate treatment (3g/d) was administered orally along with alfacalcidol (3 mg/d).

Definitive hypoparathyroidism was characterised by the need for a vitamin-calcic treatment over a 6-month period.

Post-surgery, only patients presenting a symptomology suggestive of recurrent paralysis (dysphonia, shortness of breath, problems swallowing) were given an ENT examination with laryngoscopy. Patients whose voices were considered by the surgeon to be normal were not given a laryngoscopy.

All patients with dysphonia were referred to speech therapy and ENT for aftercare. Any recurrent paralysis persisting after 6 months was considered as permanent and was recorded via a fibroscopy carried out by ENT.

As part of post-surgery care, all patients were given a follow-up appointment with their endocrinologist after one month to adapt to levothyroxine sodium substitution treatment and

hypocalcaemia compensation if hypoparathyroidism persists. Patients with persistent late-onset hypoparathyroidism were seen by their GP or by endocrinologist.

A comparative test was carried out between the groups for every variable. For quantitative variables, verification of the variable normalcy and the equality of variance and appropriate test according to these hypotheses (Student test or Wilcoxon signed-rank test). For qualitative variables, a Chi2 test was carried out after verifying that the number of subjects affected was higher than 5. If this was not the case, a Fischer test was carried out. The statistical significance threshold was set at a percentage value of less than 5%.

## **RESULTS**

### **Sociodemographic characteristics of the study population**

682 patients were included in the study population between September 2010 and August 2017. Among this population, 77 patients (11.29%) were operated on for GD (group A) and 605 patients (88.71%) were operated on for another indication (benign nodule, multinodular goitre, thyroiditis) (group B). Patients in group A were significantly younger than patients in group B (40.36 years old vs 53.05 years old;  $p < 0.0001$ ). The majority of patients operated on were women (78.01%) without any significant difference between the groups. There was also no significant difference between the groups in terms of BMI (Body Mass Index), cervical history or consumption of antiplatelet agents/anticoagulants before surgery (Table I).

### **Operative Characteristics**

No significant difference was demonstrated between the two groups concerning percentage of parathyroid gland reimplantation (6.49% in group A vs 8.76% in group B;  $p = 0.0935$ ) nor

concerning the operative team's impression of per-operative difficulties (10.39% in group A vs 7.44% in group B;  $p = 0.38$ ). The operating time was significantly longer in group A (101.95 minutes vs 91.55 minutes;  $p = 0.0089$ ). (Table II)

## **Post-operative characteristics**

### *Post-operative hypocalcaemia*

No significant difference was demonstrated between the two groups concerning calcaemia at H4 and D2 ( $p = 0.5872$ ) nor concerning need for early calcium supplementation (31.17% vs 23.14%;  $p = 0.1953$ ).

Four patients (5.19%) in group A displayed permanent hypocalcaemia after 6 months compared to 10 patients (1.65%) in group B. However, this difference is not significant between the two groups ( $p = 0.07$ ).

### *Recurrent paralysis*

In group A, 2 patients (2.60%) displayed recurrent unilateral paralysis and 1 patient (1.30%) bilateral paralysis versus 21 unilateral (3.47%) and 0 bilateral (0.00%) in group B ( $p = 0.2588$ ).

In group A, 2 patients (2.60%) displayed permanent recurrent paralysis versus 3 patients (0.50%) in group B, without any significant difference between the two groups ( $p = 0.10$ ).

### *Revision Surgery*

Four patients (0.59%) received early revision surgery, 1 in group A versus 3 in group B without any significant statistical difference (1.30% vs 0.50%;  $p = 0.38$ ).

### *Duration of post-operative hospitalisation*

The average duration of hospitalisation was 2.36 days, 2.35 in the Graves' group and 2.36 in the control group. There was no significant difference between the two groups ( $p = 0.81$ ).

## **DISCUSSION**

In our series, there was no evidence for any significant difference between patients operated on for Graves' disease and other patients, concerning the usual complications of total thyroidectomy which are hypoparathyroidism, recurrent paralysis or post-operative haematoma.

Total thyroidectomy is the effective, radical and permanent treatment option for Graves' disease [9;10] but remains an alternative [11;12] following medical treatment using antithyroids. Treatment using antithyroids has a relapse rate of between 51 and 68% [3;13]. Radioactive iodine treatment targets hypothyroidism, eradicating hyperthyroidism in 80 to 90% of cases, in fact, most authors believe that nowadays it is unrealistic to attempt to fully restore normal thyroid function with iodine 131 [1;14]. Relapse after treatment using antithyroids is an indication for treatment using iodine 131 or surgery, particularly the latter in the case of an enlarged goitre, significant difference in thyroid hormone levels and/or TRAb levels, or goitre with cytologically suspicious nodules [11;15;16].

However, surgery comes with known perioperative risks [6;7], primarily of hyperparathyroidism and recurrent nerve damage.

Additionally, total thyroidectomy for the treatment of Graves' disease is often considered more technically difficult for operative teams due to chronic inflammation and an increase in local vascularisation [17] which increases complications, particularly post-thyroidectomy

haematomas. For these reasons, some endocrinologists choose not to refer patients to surgery despite the effectiveness and speed of this surgical treatment [8].

Nevertheless, previous studies referring to these post-thyroidectomy complications in the context of Graves' differ: some have proven a risk equal to other thyroidectomies [7, 18;19;20] while others have found an increase in risk [6;8;21].

Many surgeons consider total thyroidectomy as treatment for Graves' disease to be the most technically difficult due to post-operative bleeding. In our study, the duration of hospitalisation was significantly longer in group A ( $p = 0.0089$ ) which could lead to the idea that the surgeon encountered more technical difficulties. However, there was no significant difference in thyroid weight between the groups ( $p = 0.30$ ). Additionally, we studied the surgeons' opinions post-surgery (on a scale of 0 to 5 of peroperative difficulties) and no significant difference was proven between the groups ( $p = 0.38$ ). However, this criterion remains purely subjective.

In our study, patients operated on for Graves' disease had a revision surgery rate for haematoma of 1.30% compared to 0.50% in the control group, with no significant difference ( $p = 0.38$ ). These results differ from those of recent studies [8;21] which display a significant difference and isolate Graves' disease as an independent risk factor of post-thyroidectomy cervical haematoma [21].

Furthermore, despite a significant difference between the groups, the rate of revision surgery for post-thyroidectomy haematoma in the general population is minimal, lower than 1% in most studies [7;8;18;19] and is at 0.59% in our series.

Post-operative hypocalcaemia remains the principal complication of total thyroidectomy [6;22]. In most cases, the hypocalcaemia is transient, its rate varying from 1.6 to 50% depending on the series [23]. In our study, the rate of hypocalcaemia at H4 was 2.93% at 9.38% on D2 in the total population, without any significant difference between the groups ( $p=0.5872$ ). Several studies have demonstrated higher rates of transient hypocalcaemia among patients operated on for Graves' disease [6;8;24;25;26], which they link to bone turnover in patients diagnosed with hyperthyroidism [22]. Others, such as the Hallgrimsson series [27] or Biet series [18] did not find any biological difference, only more frequent symptoms in the Graves' group [27].

Furthermore, the rate of parathyroid reimplantation is 6.49% in the Graves' group compared to 8.76% in the control group, without any significant difference ( $p = 0.0935$ ). Rubio [8] reported a reimplantation rate of 6.6% in his series. This lack of difference between the two groups in terms of early onset hypocalcaemia can be explained by the post-operative calcium supplementation provided for patients diagnosed with Graves' disease [22], while these patients are in fact fit for surgery and its complications.

Permanent hypocalcaemia is defined by a need for calcium supplementation 6 months after surgery. Permanent hypoparathyroidism requires lifelong medical care to avoid the complications of chronic hypocalcaemia [28]. The various series published report rates of permanent hypocalcaemia of 0 to 13%, and 2.7% in the CATHY study [29]. In our series, the rate of permanent hypocalcaemia was 2.05%, without any significant difference between the groups ( $p = 0.07$ ). As thyroidectomies with lymph node dissection were not included in our study, it seems logical that our rate of permanent hypocalcaemia is lower than that of other series. It is equally difficult to compare our rate with that of the most recent large study on

the subject [8], as the authors did not take post-hospitalisation data into account, such as, for example, calcium level after 6 months.

Transient recurrent paralysis affecting the inferior laryngeal nerve is a feared complication following total thyroidectomy. The occurrence of this complication is at 0 to 7% following total thyroidectomy (all indications) [29;30] and 0.9 to 4% in patients diagnosed with Graves' disease [7;8;19;20]. In our series, the general occurrence was 3.51%, 3.89% in the Graves' group and 3.47% in the control group, without any significant difference between the groups ( $p = 0.2588$ ). This result was not found by Rubio [8] who highlights Graves' disease as a significant risk factor in damaging the laryngeal nerve during thyroidectomy. Our percentage of recurrent paralysis could be debated as only patients presenting post-operative speech difficulties were given a diagnostic laryngoscopy.

The general rate of recurrent paralysis after 6 months was at 0.73% in our series without any significant difference between the groups (2.60% in group A vs 0.50% in group B;  $p = 0.10$ ). This rate is consistent with the results from the literature, which is situated at around 1% [30]. No tracheotomy was required in our series for airway obstruction; only one recurrent bilateral paralysis case (0.15%) was reported. The patient was part of the Graves' group and only displayed unilateral paralysis after 6 months.

Our series contained 0 mortalities.

The absence of significant differences between the groups in terms of the most frequent complications involved in total thyroidectomy (hyperparathyroidism and recurrent paralysis) leads us to the conclusion that surgery is a safe technique in treating Graves' disease. This conclusion is consistent with many recent studies [8;18;19;25;31] and can be explained by an optimised pre-operative thyroid preparation and a more extensive experience in thyroid

surgery among operative teams; in fact, as reported in the most recent conference on the treatment of Graves' disease [3], there has been no increase in complications in specialist centres [8;32;33]. According to the American Thyroid Association, the rate of complications has increased by 51% in non-specialist centres, related to an activity of less than 25 thyroidectomies per year [11].

In our series, the average duration of hospitalisation was 2.36 days, 2.35 in the Graves' group and 2.36 in the control group. There was no significant difference between the two groups ( $p = 0.81$ ). In the Rubio series [8], patients diagnosed with Graves' disease had a longer average stay in hospital than the other indications group (2.7 days vs 2.2 days;  $p < 0.01$ ).

## **CONCLUSION**

Most surgeons believe that operating on patients suffering from Graves' disease leads to an increase in operative difficulties and frequency of post-operative complications. In our series, there was no evidence for any significant difference between patients operated on for Graves' disease and other patients, concerning the usual complications of total thyroidectomy. Only the operative length increased, due in part to technical difficulties and most likely to the supplementary precautions put in place by the operative team.

Recent studies on the subject have proven that thyroid surgery to treat Graves' disease must be performed in centres with a high volume of activity (with a cut-off of 25 thyroidectomies per year), helping to reduce the occurrence of complications concerning other indications for thyroid surgery.





### RÉSUMÉ

#### Objectifs

Etudier et comparer les taux de complications post-opératoires de la thyroïdectomie totale chez les adultes opérés pour maladie de Basedow par rapport à ceux opérés d'une thyroïdectomie totale pour une autre indication.

#### Méthodes

Une étude prospective a été réalisée de septembre 2010 à août 2017. La calcémie postopératoire, la mobilité laryngée, les hémorragies, les reprises chirurgicales, la durée opératoire et la durée d'hospitalisation ont été étudiées et comparées statistiquement par un test de Chi2 ou de Student.

#### Résultats

682 patients ont été inclus dans l'étude, 77 ont été opérés pour une maladie de Basedow et 605 pour une autre indication. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les groupes. Seule la durée opératoire était significativement plus longue dans le groupe Basedow ( $p = 0.0089$ ).

#### Discussion

Il a été prouvé qu'opérer des patients atteints de la maladie de Basedow majore les difficultés opératoires et augmente la fréquence des complications post opératoires. L'absence de différence significative entre les groupes concernant les complications les plus fréquentes de la thyroïdectomie totale (hypoparathyroïdie et paralysie récurrentielle) permet de penser que la chirurgie est une technique sûre et efficace dans la maladie de Basedow.

#### Conclusion

La thyroïdectomie totale pour maladie de Basedow n'expose pas à une surmorbidity en comparaison avec les autres indications de thyroïdectomie totale.

**Mots-clés :** maladie de Basedow / thyroïdectomie / hypoparathyroïdie / paralysie récurrentielle

## GRAVES' DISEASE A RISK FACTOR FOR COMPLICATIONS DURING TOTAL THYROIDECTOMY?

### ABSTRACT

#### Objectives

To study and compare the rate of post-operative complications following total thyroidectomy among adults operated on for Grave's disease compared to those having undergone total thyroidectomy for another indication.

#### Methods

A prospective study was carried out between September 2010 and August 2017. Post-operative calcaemia, laryngeal mobility, haemorrhages, revision surgery, operating time and duration of hospitalisation were statistically studied and compared using a Chi2 or Student test.

#### Results

682 patients were included in the study, of which 77 were operated on for Graves' disease and 605 for another indication. No statistically significant difference was found between the groups. The operating time was significantly longer in the Graves' group ( $p=0.0089$ ).

#### Discussion

It had been proven that operating on patients suffering from Graves' disease leads to an increase in operative difficulties and frequency of post-operative complications. The absence of significant difference between the groups in terms of the most frequent complications involved in total thyroidectomy (hypoparathyroidism and recurrent paralysis) leads us to the conclusion that surgery is a safe and effective technique in treating Graves' disease.

#### Conclusion

Total thyroidectomy for Graves' disease does not demonstrate high morbidity compared with total thyroidectomy for other indications.

**Keywords :** Graves' disease / thyroidectomy / hypoparathyroidism / recurrent paralysis