

*Maladies chroniques
et traumatismes*

Maladies thyroïdiennes dans la cohorte SU.VI.MAX

Estimation de leur incidence et des facteurs
de risque associés, 1994-2002

Sommaire

Abréviations	2	6. Analyses statistiques	25
Résumé	3		
1. Introduction	4	7. Incidence des maladies thyroïdiennes biologiques	26
1.1 Données épidémiologiques sur les maladies thyroïdiennes	4	7.1 Caractéristiques de la cohorte	26
1.2 Facteurs de risque des maladies thyroïdiennes bénignes	10	7.2 Estimation de l'incidence	27
		7.3 Facteurs associés à la survenue d'une dysthyroïdie biologique	28
2. Objectifs	12	7.4 Facteurs associés à la survenue d'une hypothyroïdie	31
2.1 Objectif principal	12		
2.2 Objectifs secondaires	12	8. Incidence des anomalies morphostructurales thyroïdiennes	32
3. Contexte de l'étude : cohorte d'observation dans le cadre de l'essai SU.VI.MAX	12	8.1 Caractéristiques de la cohorte	32
3.1 Présentation de l'essai SU.VI.MAX	12	8.2 Estimation de l'incidence	33
3.2 Suivi des sujets et étapes de recueil des données	13	8.3 Facteurs associés à la survenue d'une anomalie morphostructurale thyroïdienne	35
3.3 Recueil des données relatives à la thyroïde	13	8.4 Facteurs associés à la survenue d'un nodule	37
3.4 Base informatique de saisie des événements	15	9. Discussion	39
3.5 Traitement et analyses des données (principes généraux)	15	9.1 Incidence des dysthyroïdies et facteurs associés	39
4. Identification de la cohorte de sujets pour le calcul de l'incidence ("cohorte saine")	15	9.2 Incidence des événements morphologiques et facteurs associés	41
		9.3 Limites de l'étude	42
5. Définition des événements thyroïdiens incidents	23	9.4 Conclusion	42
5.1 Typologie clinique des cas	23	Références	43
5.2 Définition des cas incidents	23	Index des tableaux et figures	48
		Annexes	50

Maladies thyroïdiennes dans la cohorte SU.VI.MAX

Estimation de leur incidence et des facteurs
de risque associés, 1994-2002

Rédaction

Carla Estaquio (Usen – InVS; Université Paris 13, Cnam – CRNH, Île-de-France), Katia Castetbon (Usen – InVS; Université Paris 13, Cnam – CRNH, Île-de-France), Pierre Valeix (UMR U557 Inserm, U1125 Inra Université Paris 13, Cnam – CRNH, Île-de-France et Usen – InVS; Université Paris 13, Cnam – CRNH, Île-de-France)

Groupe de travail

Dr Marie-Christine Boutron-Ruault (Inserm, ERI 20, Institut Gustave Roussy), Katia Castetbon (Usen – InVS; Université Paris 13, Cnam – CRNH, Île-de-France), Dr Laurence Chérié-Challine (DMCT, InVS), Carla Estaquio (Usen – InVS; Université Paris 13, Cnam – CRNH, Île-de-France), Pr Serge Hercberg (Usen – InVS; Université Paris 13, Cnam – CRNH, Île-de-France et UMR U557 Inserm/ U1125 Inra/Cnam/Université Paris 13/CRNH, Île-de-France), Dr Laurence Leenhardt (Service de médecine nucléaire, Hôpital Pitié-Salpêtrière et DMCT – InVS), Dr Marguerite Legrand (Centre médical de Forcilles), Pr Élisabeth Modigliani (Service d'endocrinologie et médecine interne, Hôpital Avicenne), Pierre Valeix (UMR U557, Inserm/U1125 Inra/Cnam/Université Paris 13/CRNH, Île-de-France et Usen – InVS; Université Paris 13, Cnam – CRNH, Île-de-France)

Remerciements

Aux personnes ayant permis de traiter les données

Christine Demailly, Céline Druet, Dorothée Grange (UMR U557 Inserm/U1125 Inra/Cnam/Université Paris 13/CRNH, Île-de-France)

Ainsi qu'aux relecteurs

Dr Anne Doussin (DMCT – InVS), Pr Jacques Orgiazzi (Service d'endocrinologie, Centre hospitalier Lyon-Sud)

Abréviations

Afssa	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
Anti-TPO	Anticorps anti-thyroperoxydase
CES	Centre d'examen de santé
CIM-10	Classification internationale des maladies
DanThyr	Danish Investigation of Iodine Intake and Thyroid Diseases
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de confiance
InVS	Institut de veille sanitaire
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds-ratio
PCS	Profession et catégorie socioprofessionnelle
SAS	Statistical Analysis System
SCN	Thiocyanate
SU.VI.MAX	Supplémentation en vitamines et minéraux anti-oxydants
SWAN	Study of Women's Health Across the Nation
T3L	Triiodothyronine libre
T4L	Thyroxine libre
THS	Traitement hormonal substitutif
TSH	Thyréostimuline

L'incidence du cancer de la thyroïde augmente depuis les années soixante-dix en France. L'Institut de veille sanitaire a été chargé d'identifier les facteurs de risque de cette pathologie pouvant expliquer cette augmentation. Les pathologies thyroïdiennes de nature biologique (hypothyroïdies et hyperthyroïdies) et morphologiques (nodules et goîtres) comptent parmi les facteurs de risque présumés du cancer de la thyroïde. Au vu de l'augmentation observée de l'incidence de ce cancer, l'incidence des pathologies thyroïdiennes et leurs facteurs de risque ont été étudiés grâce aux données recueillies dans le cadre de la cohorte "Supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants" (SU.VI.MAX).

L'étude SU.VI.MAX est un essai randomisé en double aveugle vs placebo, sur une cohorte de 12 741 sujets (femmes : 35-60 ans, hommes : 45-60 ans) testant l'efficacité d'une supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants à doses nutritionnelles, sur la prévention primaire des cancers, des maladies cardiovasculaires et la mortalité. Les bilans biologiques et cliniques réalisés dans le cadre de l'étude SU.VI.MAX ou dans le cadre de consultations en ville, ont permis d'identifier les sujets sains de toute pathologie thyroïdienne à l'inclusion. Les analyses d'incidence des dysthyroïdies biologiques ont été séparées de celles des événements morphologiques, la date d'origine d'observation des sujets étant différente entre ces deux types d'événements (dosages de thyroïdostimuline et de thyroxine libre en 1994-1995, palpation thyroïdienne en 1995-1996). Les analyses ont été réalisées de façon séparée par sexe et, chez les femmes, en deux groupes d'âge (35-44 ans et 45-60 ans à l'inclusion). Les facteurs de risque ont été analysés pour leur association avec la survenue d'un événement thyroïdien par des analyses de survie. La variable du groupe de supplémentation (placebo ou antioxydants) a été forcée dans les modèles.

L'examen des 5 166 sujets ne présentant aucune dysthyroïdie en début de suivi, a conduit à identifier 95 cas incidents d'hyper- et d'hypothyroïdies après un suivi de 7,5 ans en moyenne. L'incidence

des dysthyroïdies a été estimée à 2 % (hommes 45-60 ans : 0,5 % ; femmes 35-44 ans : 2,3 % ; femmes 45-60 ans : 3,6 %). Aucun facteur de risque n'a été identifié chez les hommes, alors que les femmes les plus âgées (45-60 ans) (Odds-ratio (OR)=1,72 ; intervalle de confiance (IC) à 95 % : 1,10-2,69 vs 35-44 ans) et, dans une moindre mesure, celles qui résidaient dans la région Nord-Est (vs Nord-Ouest) (OR=1,81 ; IC 95 % : 0,93-3,56) étaient à risque de connaître ce type d'événement au cours du suivi. Les facteurs de risque d'une hypothyroïdie, chez les femmes, sont l'âge et une consommation d'alcool supérieure à 15 g/jour, ainsi que, dans une moindre mesure, la région de résidence, le diplôme et la gestité. Concernant les événements morphologiques, 160 cas "incidents" sur les 3 995 sujets sains de ce type d'événement à l'inclusion, ont été identifiés. Après 7 années de suivi en moyenne, l'incidence cumulée était estimée à 4,6 % (hommes 45-60 ans : 2,2 % ; femmes 35-44 ans : 4,9 % ; femmes 45-60 ans : 7,4 %). L'incidence estimée pour les nodules était de 3,9 % (hommes 45-60 ans : 2,0 % ; femmes 35-44 ans : 3,7 % ; femmes 45-60 ans : 6,7 %), et 0,6 % pour les goîtres. Un niveau élevé de thiocyanate, marqueur d'un tabagisme actif ou passif (OR=0,51 ; IC 95 % : 0,29-0,89), et la prise d'un contraceptif (OR=0,46 ; IC 95 % : 0,23-0,91) étaient des facteurs protecteurs chez les femmes. Chez les hommes, un niveau élevé de thiocyanate (OR=2,05 ; IC 95 % : 1,16-3,62) était positivement associé à l'incidence, tandis qu'un niveau d'iode urinaire élevé semblait plutôt protecteur (OR=0,52 ; IC 95 % : 0,27-1,01).

L'incidence et les facteurs associés aux dysthyroïdies biologiques sont cohérents avec les données d'études conduites dans d'autres pays. Peu d'études relatives aux événements thyroïdiens morphologiques ont été conduites au niveau international et les facteurs de risque décrits dans notre population mériteront des investigations complémentaires. Ces données, non disponibles jusqu'à présent en France, sont utiles pour l'identification d'éventuels excès de risques d'affections thyroïdiennes localement.

1. Introduction

À la suite d'une demande de la Direction générale de la santé en avril 2001, l'Institut de veille sanitaire (InVS) a été chargé de mettre en place des études épidémiologiques afin d'identifier les raisons de l'augmentation du cancer de la thyroïde en France et de répertorier les facteurs de risque de cette maladie (y compris l'accident de Tchernobyl). L'InVS a depuis publié quatre rapports : les deux premiers concernaient les recommandations pour la mise en place d'un dispositif de surveillance épidémiologique nationale des cancers thyroïdiens [1] et l'évaluation des conséquences sanitaires de l'accident de Tchernobyl en France [2]. Une synthèse des différentes études épidémiologiques sur les cancers thyroïdiens en France a été réalisée en 2006 [3]. La dernière en date concerne une étude d'incidence du cancer de la thyroïde en Corse [4]. Seuls les cancers de la thyroïde font l'objet d'une surveillance épidémiologique permanente grâce aux registres (11 registres généraux départementaux métropolitains, un registre spécifique "Champagne-Ardenne" des cancers thyroïdiens des départements de la Marne et des Ardennes), contrairement, par exemple, au Danemark qui a développé, parallèlement à l'introduction du sel enrichi en iode, le système de surveillance des dysthyroïdies-DanThyr (Danish Investigation of Iodine Intake and Thyroid Diseases) [5,6].

Le cancer de la thyroïde est peu fréquent ; il représente en France environ 1 % des cancers incidents dans la population générale [7-9]. Son incidence, comme celle d'autres cancers, augmente en France et dans la plupart des pays industrialisés (Canada, Suède, États-Unis, Norvège, Grande-Bretagne) depuis les années soixante-dix¹. Cette augmentation serait essentiellement due à de meilleures pratiques de diagnostic précoce (échographies thyroïdiennes, cytoponction), voire d'intensification des pratiques chirurgicales (thyroïdectomie) [1,10-12]² plus qu'à l'accident nucléaire de Tchernobyl (avril 1986), souvent suspecté par le grand public³. Au-delà de l'évolution des pratiques cliniques, les facteurs de risque des cancers thyroïdiens peuvent également être impliqués dans l'augmentation de ces cancers, mais peu d'études permettent de les décrire de façon prospective en France.

Les maladies thyroïdiennes "bénignes" (goitre, nodules, dysthyroïdie, etc.) ont été identifiées comme l'un des facteurs de risque possibles des cancers thyroïdiens. Une association entre l'apparition d'un cancer et les dysthyroïdies biologiques (hyperthyroïdie, hypothyroïdie, thyroïdite auto-immune) n'est cependant pas retrouvée dans toutes les études. Une méta-analyse [13] rapporte un odds ratio (OR) de 1,4 (intervalle de confiance (IC) 95 % : 1,0-2,1) pour l'association entre hyperthyroïdie et cancer ; aucune relation significative n'a été retrouvée en ce qui concerne l'hypothyroïdie (OR=0,9 ; IC 95 % : 0,7-1,3). Les études

épidémiologiques disponibles souffrent cependant d'une limite méthodologique liée à l'absence de recherche systématique des cancers chez les sujets inclus, notamment s'ils ne présentent pas de maladies thyroïdiennes autres. Les cancers de la thyroïde sont, dans la pratique, de plus en plus souvent découverts de façon fortuite [1]. La présence d'un goitre et/ou de nodules thyroïdiens est, quant à elle, fortement associée au risque de découverte d'un cancer dans les études épidémiologiques. Dans cette même méta-analyse [13], les risques de cancer chez les sujets ayant un antécédent de goitre sont multipliés par 5,9 (IC 95 % : 4,2-8,1) chez les femmes, et par 38,3 (IC 95 % : 5,0-291,2) chez les hommes. De nombreuses études cas-témoins ont estimé des OR>5 [14-17]. D'autres facteurs de risque, tels que l'exposition aux rayonnements ionisants, ont également été décrits dans la littérature (annexe 1).

L'analyse de l'incidence de ces facteurs de risque nécessitait de pouvoir accéder à des données de population récentes ayant trait à la pathologie thyroïdienne et bien documentées en matière de caractéristiques sociodémographiques et de modes de vie (alimentation, tabac, alcool, etc.). L'Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle⁴ ayant accès aux données de l'Unité de recherche en épidémiologie nutritionnelle⁵ et en particulier, à celles de la cohorte Supplémentation en vitamines et minéraux anti-oxydants (SU.VI.MAX), a analysé, de façon rétrospective, l'incidence de la pathologie thyroïdienne parmi les volontaires de cette cohorte. L'étude SU.VI.MAX est un essai contre-placebo destiné à évaluer l'impact sur la morbidité d'un apport quotidien supplémentaire en minéraux et vitamines anti-oxydants avec un suivi de huit ans (1994-2002) [18] sur une population de 12 741 sujets, constituée à l'inclusion de femmes entre 35 et 60 ans et d'hommes entre 45 et 60 ans. Cette étude fournit une banque de données importante sur les maladies thyroïdiennes au cours du suivi [19-23]. Les données collectées et validées de cancers incidents de la thyroïde dans l'étude SU.VI.MAX ne permettaient pas, du fait de leur faible nombre, de mesurer l'incidence des cancers thyroïdiens à l'issue des huit ans de suivi, ni d'étudier leurs facteurs de risque éventuels. La fréquence des maladies thyroïdiennes enregistrées chez les volontaires durant les huit ans de suivi de l'étude permettait, quant à elle, de réaliser les analyses présentées ici.

1.1 DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR LES MALADIES THYROÏDIENNES

1.1.1 Prévalences

La plupart des études de prévalence des maladies thyroïdiennes se sont intéressées aux femmes d'âge moyen, et aux personnes âgées en

¹ Entre 1980 et 2000, l'incidence des cancers de la thyroïde est passée de 1,2 à 2,2 pour 100 000 chez les hommes et de 2,7 à 7,5 pour 100 000 chez les femmes [7,8].

² Dans le registre de la Marne et des Ardennes (registre spécifique des cancers thyroïdiens), la proportion des microcancers (≤ 1 cm) auparavant non détectés a, par exemple, considérablement augmenté.

³ D'après le rapport de Verger et al. [2], il n'y aurait pas d'effet Tchernobyl. L'incidence du cancer de la thyroïde commence à augmenter en France avant 1986, et les régions connaissant les plus fortes augmentations d'incidence (Ouest de la France) sont celles qui ont été les moins exposées aux retombées du nuage radioactif.

⁴ Unité mixte de l'InVS, de l'Université Paris 13 et du Conservatoire national des arts et métiers (Cnam).

⁵ Unité mixte de recherche : UMR U557 Inserm/U1125 Inra/EA3200 Cnam/Université Paris 13/CRNH Île-de-France.

population générale. Les études citées dans les paragraphes suivants et leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau 1. Aucun consensus international n'existe quant aux seuils biologiques définissant les dysthyroïdies franches et sub-cliniques. Aussi avons-nous fait le choix de ne pas présenter dans la suite du texte les différents seuils utilisés dans ces études. Le dosage de thyroïdostimuline (TSH) est le premier test

utilisé dans le diagnostic de dysfonctionnement thyroïdien. La sensibilité fonctionnelle dépend de la "génération" du dosage utilisé ("sensible", "supersensible", "ultrasensible"). Ce dosage peut être complété par des dosages de la fraction libre des hormones thyroïdiennes, thyroxine libre (T4L), triiodothyronine libre (T3L), qui ont supplanté celui des hormones totales.

| TABLEAU 1 |

Caractéristiques des principales études transversales portant sur les maladies thyroïdiennes

Auteurs [référence]	Cohorte	Pays/Nation	Période de recrutement	Sélection des sujets	Nombre de sujets initial	Type de recueil
Tunbridge <i>et al.</i> [24]	Whickham	Grande-Bretagne	1972-1974	Liste électorale. Choix aléatoire tous les 6 noms	2 779 sujets (1 285 hommes 1 494 femmes)	Questionnaire Prise de sang Iode urinaire Palpation
Knudsen <i>et al.</i> [25]	DanThyr (2 régions à statuts en iode différents)	Danemark	1997-1998	Tirage au sort	4 649	Questionnaire Palpation Échographie
Canaris <i>et al.</i> [26]	Colorado	États-Unis	1995	Volontariat	>25 000	Questionnaire Dosage
Björø <i>et al.</i> [27]	HUNT	Norvège	1995-1997	Volontariat sur une ville	30 557 hommes 34 803 femmes	Questionnaire Dosage
Hollowell <i>et al.</i> [28]	NHANES III	États-Unis	1988-1994	Tirage au sort représentatif national	>17 000	Questionnaire Dosage
Völzke <i>et al.</i> [29]	SHIP	Allemagne Poméranie	1997-2001	Tirage au sort	3 941	Questionnaire Dosage Iode urinaire Échographie
Hoogendoorn <i>et al.</i> [30]	Nimègue	Pays-Bas	2002-2003	Tirage au sort	6 434	Questionnaire Dosage
Yang <i>et al.</i> [31]	3 régions de statuts en iode différents	Chine	1991-1995	Vivant dans l'une des régions depuis plus de 10 ans	3 761 >14 ans 75 % de femmes	Questionnaire Prise de sang Iode urinaire Palpation Échographie

1.1.1.1 Goitre

L'examen clinique de la thyroïde et les critères définissant les divers stades de goitre perçus à la palpation ont été précisés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1960 et révisés en 1994 [32]. L'examen échographique de la thyroïde permet de calculer un volume thyroïdien total [33]⁶. Un goitre est défini par un volume total de la thyroïde supérieur ou égal à 18 ml chez les femmes et 25 ml chez les hommes, d'après les données échographiques [34]. La prévalence de goitre à la palpation est estimée à 12,6 % dans la population mondiale [35]. La fréquence de goitre augmente avec l'âge et affecte plus particulièrement les femmes. Dans l'étude réalisée à Whickham (Grande-Bretagne) [24], la prévalence de goitre était estimée, d'après les données de palpation, à 15,5 % dans la population (8,6 % de goitres palpables mais non visibles et 6,9 % de goitres palpables et visibles). Dans cette population, 12,1 % des femmes et 4,5 % des hommes présentaient un goitre palpable mais non visible, et respectivement 12,3 % et 0,9 % un goitre palpable et visible.

Dans l'étude SU.VI.MAX [20], la prévalence globale de goitre à la palpation est estimée à 12,8 %, dont 13,9 % chez les femmes de 35 à 60 ans et 11,3 % chez les hommes entre 45 et 60 ans.

1.1.1.2 Nodules

La méthode de référence pour l'estimation de la prévalence des nodules est basée sur des séries de coupes anatomiques à l'autopsie [36,37].

La prévalence des nodules augmente avec l'âge et les femmes ont une prévalence plus élevée que les hommes (qu'elle soit estimée par palpation ou par échographie). La prévalence de nodules dans la population générale est de 3 à 5 % par palpation, de 30 à 40 % à l'échographie, alors que dans les séries de pièces autopsiées, elle est estimée entre 40 et 50 %. Dans l'étude réalisée à Whickham en 1977 en Grande-Bretagne [24], la prévalence des nodules diagnostiqués par palpation a été estimée à 5,3 % chez les femmes et 0,8 % chez les hommes (prévalence globale : 3,2 %), avec une augmentation après

⁶ L'échographie thyroïdienne permet de visualiser les contours de la thyroïde et d'en calculer le volume (ml) d'après la mesure de l'épaisseur (mm), la largeur (mm) et la hauteur (mm) de chaque lobe. Chaque lobe étant assimilé à un corps ovoïde, son volume est calculé selon la formule suivante : Volume = épaisseur × largeur × hauteur × π/6.

45 ans. Dans l'étude de Framingham (États-Unis) en 1968 [38], la prévalence des nodules par palpation a été estimée, dans la population globale, à 4,2 %.

Dans la cohorte SU.VI.MAX, parmi un sous-échantillon aléatoire de 3 599 sujets ayant eu une échographie thyroïdienne [21] en 1995-1996, 14,5 % des sujets (16,8 % des femmes entre 35-60 ans et 11,0 % des hommes entre 45-60 ans) présentaient une thyroïde multinodulaire ou une pathologie nodulaire (nodules uniques ou multiples d'un diamètre ≥ 3 mm).

Deux études ont comparé dans une même population, les prévalences des nodules à la palpation et à l'examen échographique [39,40]. Elles étaient respectivement de 5,1 % et 21,0 % à la palpation, et de 27,3 % et 67,0 % à l'examen échographique.

1.1.1.3 Hypothyroïdie

Une hypothyroïdie d'origine thyroïdienne est déterminée par des concentrations plasmatiques de TSH élevées et de T4L basses [41]. Des hypothyroïdies infracliniques (asymptomatiques) sont aussi définies par une TSH élevée associée à un taux de T4L normal. L'hypothyroïdie est une affection assez fréquente dans la population adulte. Une synthèse des études de prévalence est présentée dans le tableau 2.

1.1.1.4 Hyperthyroïdie

Une hyperthyroïdie est définie par des concentrations de TSH basses et de T4L ou de T3L élevées [42]. Comme pour l'hypothyroïdie, on peut définir des hyperthyroïdies infracliniques (asymptomatiques) avec une TSH basse et des taux de T4L et T3L normaux. Le tableau 3 synthétise les résultats des principales études de prévalence.

Synthèse des études de prévalence de l'hypothyroïdie (n >1 000 sujets)

Cohorte (référence)	Seuils de définition ou appellation clinique	Prévalence (%)		
		Hommes	Femmes	Population étudiée
Whickham (Grande-Bretagne) 18 ans et + [24]	TSH>6 mU/l	2,8	7,5	5,3
	Unsuspected overt hypothyroidism	0	3,0	
	Overt hypothyroidism	0,1	1,9	
	Known overt hypothyroidism	0,1	1,4	
Suède 39-60 ans [43]	Unsuspected overt hypothyroidism	-	0,6	
Suède 60 ans et + [44]	Unsuspected overt hypothyroidism	-	0,6	
Suède 44-66 ans [45]	Unsuspected overt hypothyroidism	-	0	
Framingham (États-Unis) 60 ans et + [46]	TSH>10 mU/l	2,3	5,9	4,4
	High TSH level	5,7	13,6	10,3
Japon 40 ans et + [47]	Overt hypothyroidism	0,4	0,7	
	High TSH level	3,6	6,2	5,0
Suède 50-72 ans [48]	Previously unknown overt and mild hypothyroidism	-	1,3	
	Spontaneous hypothyroidism	-	3,3	
Grande-Bretagne 60 ans et + [49]	High TSH level	3,0	11,6	7,9
Suivi Whickham, (Grande-Bretagne) 40 ans et + [50]	Overt hypothyroidism	1,3	9,3	
	Spontaneous hypothyroidism		7,7	
	TSH>5,2 mU/l			5,3
	TSH>10 mU/l			1,8
	High TSH level			5,3
Colorado ¹ (États-Unis) 18 ans et + [26]	Subclinical hypothyroidism			8,5
	TSH>5,1 mU/l			0,4
	High TSH level			8,9
HUNT (Norvège) 20 ans et + [27]	TSH>10 mU/l	0,37	0,90	
	TSH≥4,5 mU/l	0,9	4,8	
	4<TSH<10 mU/l	3,7	5,1	
NHANES III (États-Unis) 12 ans et + [28]	Subclinical hypothyroidism			3,9
	TSH>4,5 mU/l			4,1
Poméranie (Allemagne) 20 ans et + [29]	Overt hypothyroidism			0,7
	Subclinical hypothyroidism			0,5
Nimègue (Pays-Bas) 18 ans et + [30]	Overt hypothyroidism	0,2	0,6	0,4
	Subclinical hypothyroidism	3,0	4,9	4,0
Chine 14 ans et + [31]	Overt hypothyroidism ²			0,3
				0,9
				2,0
	Subclinical hypothyroidism ²			0,9
				2,9
				6,1

NB : les nomenclatures des articles définissant l'hypothyroïdie ont été conservées.

¹ Sujets ne prenant aucun médicament "thyroïdien".

² Selon les trois régions de l'étude qui diffèrent par leurs statuts en iode : médiane iode urinaire respectivement de 84 µg/l, 243 µg/l et 651 µg/l.

Synthèse des études de prévalence de l'hyperthyroïdie (n>1 000 sujets)

Cohorte (référence)	Seuils de définition ou appellation clinique	Prévalence (%)		
		Hommes	Femmes	Population étudiée
Whickham (Grande-Bretagne) 18 ans et + [24]	Unsuspected overt hyperthyroidism	0	0,5	0,5
	Overt hypothyroidism	0,2	2,8	
	Known overt hyperthyroidism	0,2	2,3	
Suède 39-60 ans [43]	Unsuspected overt hyperthyroidism	-	0,6	
Suède 60 ans et + [44]	Unsuspected overt hyperthyroidism	-	1,9	
Suède 44-66 ans [45]	Unsuspected overt hyperthyroidism	-	0,6	
Japon 40 ans et + [47]	Unsuspected overt hyperthyroidism	0,1	0,2	
Grande-Bretagne 60 ans et + [49]	Low TSH level	5,5	6,3	6,0
Suède 50-72 ans [48]	Previously unknown hyperthyroidism	-	0,2	
	Overt hyperthyroidism		2,5	
États-Unis 60 ans et + [51]	Low TSH level			3,9
Suivi Whickham (Grande-Bretagne) 40 ans et + [50]	Overt hyperthyroidism	0,2	3,9	
	Low TSH<0,17 mU/l			3,1
	TSH<0,01 mU/l			1,2
	Low TSH level			4,3
HUNT (Norvège) 20 ans et + [27]	TSH<0,05 ou TSH≤0,05 mU/l	0,09	0,46	
	TSH>0,05 et <0,2 mU/l	0,11	0,33	
	TSH<0,2 mU/l	0,6	2,5	
Colorado ¹ (États-Unis) 18 ans et + [26]	Subclinical hyperthyroidism			0,9
	TSH≤0,01 mU/l			0,1
	Low TSH level			1,0
NHANES III (États-Unis) 12 ans et + [28]	Subclinical hyperthyroidism			0,2
	TSH<0,1 mU/l			0,4
Poméranie (Allemagne) 20 ans et + [29]	Overt hyperthyroidism			0,4
	Subclinical hyperthyroidism			1,8
Nimègue (Pays-Bas) 18 ans et + [30]	Overt hyperthyroidism	0,2	0,6	0,4
	Subclinical hyperthyroidism	0,4	1,2	0,8
Chine 14 ans et + [31]	Overt hyperthyroidism ²			1,6
				2,0
				1,2
	Subclinical hyperthyroidism ²			3,7
				3,9
				1,1

NB : les nomenclatures des articles définissant les hyperthyroïdies ont été conservées.

¹ Sujets ne prenant aucun médicament "thyroïdien".

² Selon les trois régions de l'étude qui diffèrent par leurs statuts en iode : médiane iode urinaire respectivement de 84µg/l, 243µg/l et 651µg/l.

1.1.2 Incidences

Peu d'études (tableau 4) se sont intéressées à l'estimation de l'incidence des maladies thyroïdiennes en population, en raison de la nécessité d'une durée de suivi de cohortes longue et des difficultés de diagnostic.

| TABLEAU 4 |

Caractéristiques des principales études longitudinales portant sur les maladies thyroïdiennes

Auteurs (référence)	Cohorte	Pays/Nation	Période de suivi	Sélection des sujets	Nombre de sujets initial	Type de recueil
Mogensen <i>et al.</i> [52]	Funen	Danemark	1972-1974 (3 ans)	Registre hospitalier	450 000 sujets	Questionnaire Bilan biologique
Barker <i>et al.</i> [53]	12 villes	Grande-Bretagne	1982 (1 an)	Registres hospitaliers	1 641 949 sujets	Bilan biologique
Haraldsson <i>et al.</i> [54]	Nationale	Islande	1980-1982 (3 ans)	Registre national	229 114 sujets (115 476 hommes 113 638 femmes)	Questionnaire Bilan biologique
Berglund <i>et al.</i> [55]	Malmö	Suède	1970-1974 (5 ans)	Registre hospitalier	257 764 sujets (124 733 hommes 133 031 femmes)	Questionnaire Bilan biologique
Vanderpump <i>et al.</i> [50]	Whickham	Grande-Bretagne	1974-1994 (20 ans)	Liste électorale. Choix aléatoire tous les 6 noms	2 779 sujets (1 285 hommes 1 494 femmes)	Questionnaire Prise de sang Urine Palpation
Deckart <i>et al.</i> [56]	Berlin	Allemagne	1975-1983 1988-1989	Registre hospitalier (traitements antithyroïdiens)	1,2 million	Questionnaire Bilan biologique
Mostbeck <i>et al.</i> [57]	14 centres 19 centres	Autriche	1987-1995 1992-1995	54 % de la population nat. 69 % de la population nat.	4,23 millions 5,24 millions	Questionnaire Bilan biologique
Pedersen <i>et al.</i> [58]	Aalborg Copenhague	Danemark	1997-1998 (2 ans)	Registre hospitalier	310 127 225 707	Questionnaire Bilan biologique
Carlé <i>et al.</i> [59]	Aalborg Copenhague	Danemark	1997-2000 (4 ans)	Registre hospitalier	311 102 227 632	Questionnaire Bilan biologique
Flynn <i>et al.</i> [60]	Tayside	Écosse	1993-1997 (5 ans)	Registre hospitalier	369 885	Questionnaire Bilan biologique
Yang <i>et al.</i> [31]	3 régions à statuts en iode différents	Chine	1999-2004 (5 ans)	Vivant dans l'une des régions depuis plus de 10 ans	3 018 >14 ans (75 % de femmes)	Questionnaire Bilan biologique Urine Palpation Échographie

1.1.2.1 Goitre

Aucune étude n'a évalué de façon rigoureuse l'incidence du goitre à l'issue d'un suivi de population mettant en œuvre l'échographie thyroïdienne comme méthode d'évaluation du volume thyroïdien.

1.1.2.2 Nodules

L'étude réalisée à Framingham (États-Unis) [38] est l'une des rares à avoir étudié l'incidence des nodules par la technique de la palpation. Les sujets ne présentant aucune maladie thyroïdienne à l'inclusion ont été suivis tous les deux ans pendant 15 ans. Une incidence annuelle de 0,09 % (0,11 % chez les femmes, 0,06 % chez les hommes) a été rapportée. Aucune étude en population générale utilisant l'échographie de façon prospective n'a été publiée à notre connaissance.

1.1.2.3 Hypothyroïdie

Quatre études se sont intéressées à l'incidence de l'hypothyroïdie. En Suède, dans une étude portant sur 320 femmes âgées de 70 à 79 ans, l'incidence de l'hypothyroïdie spontanée a été estimée à 2,4/1 000 par an [61]. En Grande-Bretagne (Whickham) sur une population âgée de plus de 40 ans, l'incidence de l'hypothyroïdie franche chez les femmes est de 4,1/1 000 par an (IC 95 % : 3,3-5,0), dont 3,5 d'hypothyroïdies spontanées pour 1 000 cas par an (IC 95 % : 2,8-4,5), et chez les hommes, de 0,6/1 000 par an (IC 95 % : 0,3-1,2) [50]. En Écosse, après un suivi de 4 ans (1993-1997), l'incidence de l'hypothyroïdie a été estimée chez les femmes (tous âges confondus) à 4,98/1 000 par an (IC 95 % : 4,81-5,17), et chez les hommes à 0,88/1 000 par an (IC 95 % : 0,80-0,96) [60]. Au Danemark, entre 40-49 et 50-59 ans, les incidences annuelles de l'hypothyroïdie sont respectivement de 0,29/1 000 et 0,56/1 000 chez les femmes résidant à Aalborg, et de 0,30/1 000 et 0,86/1 000 chez celles de Copenhague [58].

L'incidence de l'hypothyroïdie chez les hommes aux mêmes âges dans ces deux dernières populations, est pratiquement nulle. Toutefois, ces études ne sont pas comparables car les individus étudiés sont assez différents en termes d'âge d'inclusion : personnes âgées pour la première [61] ; personnes âgées de plus de 40 ans pour la seconde [50], et tous âges confondus pour les deux dernières (population générale [58] et données d'un registre [60]).

Deux études danoises ont successivement estimé l'incidence des hypothyroïdies franches en relation avec le statut en iode des populations [58,59]. Dans la première étude qui porte sur une période de deux ans, dans la population d'Aalborg exposée à une déficience modérée en iode (médiane de concentration de l'iode urinaire 45 µg/l, [62 µg/24h]), une incidence globale a été estimée à 26,5/100 000 par

an (hommes : 9,4/100 000 ; femmes : 43,5/100 000) alors que dans celle de Copenhague exposée à une déficience légère (61 µg/l, [93 µg/24h]), elle s'élevait à 40,1/100 000 par an (hommes : 17,3/100 000 ; femmes : 60,6/100 000) [58]. Dans la seconde étude portant sur les mêmes populations suivies sur une période complémentaire de quatre ans, les incidences globales de l'hypothyroïdie franche dans les deux régions sont respectivement de 29/100 000 et 40,6/100 000 par an [59].

1.1.2.4 Hyperthyroïdie

Des études plus nombreuses ont été réalisées sur l'incidence des hyperthyroïdies franches (tableau 5) ; elles rapportent des incidences assez homogènes. Ainsi, chez les femmes, l'incidence des hyperthyroïdies est de l'ordre de 0,4 à 0,8/1 000 par an, tandis que chez les hommes, elle est estimée à moins de 0,1/1 000 par an.

| TABLEAU 5 |

Principales études rapportant des incidences d'hyperthyroïdies franches

Auteurs	Pays/Nation	Hyperthyroïdies franches		
		Femmes	Hommes	Tous
Mogensen <i>et al.</i> [52]	Danemark	0,47/1 000 par an	0,087/1 000 par an	
Barker <i>et al.</i> [53]	Grande-Bretagne	0,36/1 000 par an	0,092/1 000 par an	
Haraldsson <i>et al.</i> [54]	Islande	0,38/1 000 par an	0,089/1 000 par an	
Berglund <i>et al.</i> [55]	Suède	0,41/1 000 par an	0,101/1 000 par an	
Vanderpump <i>et al.</i> [50]	Grande-Bretagne	0,80/1 000 par an	Non mesurable	
Deckart <i>et al.</i> [56]	Allemagne			0,16/1 000 par an (avant enrichissement du sel) 0,47/1 000 par an (après enrichissement du sel)
Mostbeck <i>et al.</i> [57]	Autriche			0,41/1 000 par an
Pedersen <i>et al.</i> [58]	Danemark :			
	- déficit modéré en iode	1,49/1 000 par an	0,36/1 000 par an	0,93/1 000 par an
	- déficit léger en iode	1,02/1 000 par an	0,27/1 000 par an	0,65/1 000 par an
Flynn <i>et al.</i> [60]	Écosse	0,77/1 000 par an	0,14/1 000 par an	

1.2 FACTEURS DE RISQUE DES MALADIES THYROÏDIENNES BÉNIGNES

L'âge et le sexe sont des facteurs d'ajustement pris en compte classiquement dans les études.

1.2.1 Iode

De nombreux facteurs environnementaux, dont la déficience en iode, sont associés au risque de maladies thyroïdiennes [62]. Le statut en iode est également associé aux autres facteurs de risque qui seront décrits par la suite (facteur de confusion). Les apports nutritionnels conseillés en iode publiés par l'Afssa (Agence française de sécurité sanitaire des aliments) sont de 150 µg par jour chez l'adulte [63], ce qui correspond au niveau d'une population à une médiane d'excrétion en iode urinaire ≥ 100 µg/l. Au niveau d'une population, la médiane des concentrations en iode urinaire est considérée comme un bon reflet de l'apport alimentaire en iode dès lors que l'effectif de l'échantillon est suffisant pour stabiliser la variance liée à l'état d'hydratation des sujets. La médiane des concentrations en iode urinaire permet donc d'évaluer le niveau d'adéquation des apports alimentaires en iode dans une population (tableau 6) [64].

| TABLEAU 6 |

Critères de l'OMS définissant l'adéquation des apports alimentaires en iode à partir de la médiane des concentrations en iode urinaire

Médiane des concentrations en iode urinaire (µg/l)	Indicateur d'adéquation de l'apport alimentaire
<20	Apports insuffisants : déficience sévère
20-49	Apports insuffisants : déficience modérée
50-99	Apports insuffisants : déficience légère
100-199	Apports couvrant les besoins
200-299	Apports supérieurs aux besoins
>300	Apports en excès

1.2.1.1 Statut en iode et goitre

Dans le cadre de l'étude comparant deux régions du Danemark de statuts en iode différents (médianes respectives des concentrations en iode urinaire de 61 et 45 µg/l), une échographie et une palpation (selon les critères de l'OMS) ont été réalisées chez chaque sujet, la palpation étant réalisée en aveugle du résultat de l'échographie [25]. Dans la région considérée comme à risque léger de déficit en iode,

la fréquence de goitre palpable (non visible) était moindre (9,8 %) que dans celle modérément déficitaire en iode (14,6 %). De même, pour les variations des volumes moyens thyroïdiens à l'échographie (11,9 ml vs 13,6 ml) et de goitres définis par rapport aux seuils de 18 ml pour les femmes et de 25 ml pour les hommes (15,0 % vs 22,6 %).

Dans l'étude de Pescopagano (population du sud de l'Italie soumise à une déficience modérée en iode, médiane d'excrétion urinaire 55 µg/l) [65], la prévalence de goitre à l'échographie (seuils de 18 ml pour les hommes et de 13 ml pour les femmes) chez les adultes (≥15 ans) est de 59,8 %, sans différence selon le sexe.

La relation entre l'âge et le risque de goitre semble dépendante du statut en iode de la population étudiée. Par exemple, dans les zones de déficit léger en iode, les volumes thyroïdiens augmentent vers 40 ans, alors que dans celles sans risque de déficit en iode, les volumes ont tendance à diminuer à partir de cet âge [25,66].

1.2.1.2 Statut en iode et nodules

Aucun lien significatif entre la fréquence de la pathologie nodulaire (goitre multinodulaire ou nodules) et les concentrations en iode urinaire des différentes régions géographiques n'a été observé dans la cohorte SU.VI.MAX [21]. Dans l'étude comparant au Danemark deux zones à risques différents de déficience en iode [25], la prévalence des nodules à l'examen échographique (30 %) était identique dans les deux régions. Cependant, les nodules dans la zone à risque de déficit modéré étaient plus souvent palpables et de diamètre plus élevé que ceux de la zone de déficit léger. Les études d'Aghini *et al.* [65] (étude de Pescopagano, déficience modérée en iode) et de Knudsen *et al.* (deux régions à risque de déficit léger à modéré) [66] ont mis en évidence des prévalences respectives de goitre nodulaire et de nodules (≥10 mm) de 17 et 32 %.

Ces études ne montrent pas de relation entre le statut iodé et la pathologie nodulaire, ceci pouvant être dû à la différence de signification de ces deux indicateurs : un nodule témoigne d'un processus évolutif de très long terme, alors que la mesure de la concentration urinaire en iode est une mesure instantanée de l'apport en iode faiblement associée à la durée et à l'intensité de l'exposition à la déficience en iode.

1.2.1.3 Statut en iode et dysthyroïdies

L'étude danoise [67] montrait que, chez les sujets âgés de plus de 40 ans, l'hypothyroïdie franche était plus fréquente dans la région avec un déficit léger en iode que dans la région avec une déficience modérée. Par ailleurs, les prévalences d'hyperthyroïdie étaient globalement comparables dans ces deux régions, mais au-delà de 40 ans,

elle était plus fréquente chez ceux résidant dans la zone à déficit modéré par rapport à ceux exposés à un déficit léger. Au final, d'après cette étude, les fréquences d'hyperthyroïdies franches étaient toujours plus élevées que celles d'hypothyroïdies franches, dans les zones à déficit en iode qu'il soit léger ou modéré. À Copenhague, dans une population d'adultes (41-71 ans) ayant un statut en iode à la limite de la normale (103 µg/l) [68], la prévalence des dysthyroïdies a été estimée à 2,9 % au total, la majorité des sujets concernés présentant une hypothyroïdie franche ou subclinique. Dans l'étude italienne (région à risque de déficit en iode modéré) [65], 2,9 % des adultes (≥15 ans) présentaient une hyperthyroïdie franche, et 3,8 % une hypothyroïdie franche, sans différence liée au sexe. Ces résultats sont repris dans le tableau 7. Enfin, il est communément admis dans la littérature qu'une région à risque de déficit en iode présente plus d'hyperthyroïdies que d'hypothyroïdies, alors que la situation s'inverse dans une région où l'apport en iode est excessif [69].

1.2.2 Tabac et alcool

La pratique tabagique ou l'exposition passive au tabac entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques et urinaire de l'anion thiocyanate (SCN). Le SCN est un inhibiteur compétitif de l'iode au niveau de la pompe à iodure et constitue de ce fait un facteur "goitrigène" puissant. Certains aliments (chou, moutarde, manioc, etc.) sont riches en précurseur de SCN et sont de ce fait considérés comme potentiellement goitrigènes, leur consommation entraînant une augmentation des concentrations biologiques de SCN. Cependant, le tabagisme aurait également un effet thyro-stimulant direct, diminuant ainsi le niveau de TSH chez les fumeurs.

Plusieurs études ont montré qu'effectivement les volumes thyroïdiens étaient plus élevés chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs [20,70-72], et que le risque de thyroïdes multinodulaires augmentait (OR=1,90 ; IC 95 % : 1,40-2,50) [73]. Dans la cohorte DanThyr [72], les anciens fumeurs ont des volumes thyroïdiens très proches de ceux des non-fumeurs, alors que dans la cohorte SU.VI.MAX, les volumes thyroïdiens des anciens fumeurs sont intermédiaires entre les fumeurs actuels (volume thyroïdien plus important) et les non-fumeurs (volume thyroïdien plus faible) [20,22]. Le nombre d'années depuis l'arrêt de la pratique tabagique n'influence pas les résultats [72]. Dans les zones à risque de déficit en iode, des goitres et des volumes thyroïdiens élevés ont été observés plus fréquemment chez les fumeurs que chez les non-fumeurs [74]. Enfin, la TSH dans l'étude nationale américaine NHANES III [75] et dans l'étude DanThyr [73] est plus basse chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs.

| TABLEAU 7 |

	Hyperthyroïdie (%)		Hypothyroïdie (%)		
	Franche	Sub-clinique	Franche	Franche spontanée	Sub-clinique
Risque de déficit en iode					
Normal bas [68]	0,6	1,3	0,3		0,7
Léger [67]	0,4	3,8	0,2		4,5
Léger à modéré [65]	2,9			0,2	3,8
Modéré [67]	0,8	4,8	0,6		3,3

Concernant la consommation d'alcool, dans la cohorte DanThyr [76], les personnes ayant une consommation élevée d'alcool avaient des volumes thyroïdiens et une prévalence de goitre plus faibles que ceux qui n'en consommaient jamais ou occasionnellement. Ces sujets présentaient également plus fréquemment des nodules uniques que les autres sujets qui présentaient, de manière non significative dans cette étude, une thyroïde multinodulaire. Ces résultats avaient déjà été rapportés dans une étude portant sur des sujets alcooliques [77]. Dans l'étude SU.VI.MAX, la consommation d'alcool n'est pas liée au volume thyroïdien chez les femmes [22].

Aucune de ces études ne prend en compte comme facteurs d'ajustement les variations des apports alimentaires induites par la pratique tabagique et la consommation d'alcool.

1.2.3 Grossesse, contraception orale et traitement hormonal substitutif (THS)

Le suivi échographique de la thyroïde de femmes enceintes a mis en évidence une augmentation de la taille des nodules thyroïdiens préexistants, ainsi que l'apparition de nouveaux nodules [78,79].

Le nombre de grossesses dans un environnement déficient en iode semble conduire à l'apparition d'un goitre [80,81]. Ces modifications ont été mises en relation avec l'augmentation des œstrogènes durant la grossesse qui affecterait la thyroïde et le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Elles expliqueraient en partie l'augmentation du risque de pathologie thyroïdienne liée au sexe féminin. Une supplémentation en iode au cours de la grossesse entraîne une moindre augmentation du volume thyroïdien [82].

Dans l'étude SU.VI.MAX, le volume thyroïdien est plus faible chez les femmes sous contraception orale œstroprogestative que chez celles sans contraception hormonale [20]. Le même résultat a été retrouvé dans la cohorte DanThyr [83] ainsi qu'une tendance, non significative, de réduction du risque de nodules chez les femmes sous contraception hormonale par rapport à celles qui n'en ont pas. La TSH était plus élevée chez les femmes prenant une contraception orale œstroprogestative ainsi que chez celles qui suivent un traitement hormonal substitutif. Aucune association n'est retrouvée concernant le statut ménopausique dans l'étude SU.VI.MAX [22] de même que dans la cohorte SWAN [84].

Le tableau 8 résume les principaux résultats trouvés dans la littérature pour les facteurs de risque des maladies thyroïdiennes bénignes.

| TABLEAU 8 |

Récapitulatif des principaux résultats pour les facteurs de risque des maladies thyroïdiennes

	TSH	Volume thyroïdien	Goitre	Thyroïde multinodulaire
Fumeurs	↓	↑	↑	↑
Consommation élevée d'alcool		↓	↓	↓
Prise d'une contraception orale œstroprogestative	↑	↓		↓
Prise d'un traitement hormonal substitutif	↑			

↓ : facteur de protection.

↑ : facteur de risque.

2. Objectifs

2.1 OBJECTIF PRINCIPAL

Ce projet avait comme objectif principal de décrire l'incidence des maladies thyroïdiennes à partir des données recueillies chez les femmes et les hommes de la cohorte SU.VI.MAX entre 1994 et 2002.

2.2 OBJECTIFS SECONDAIRES

Identifier les facteurs associés à la survenue d'une maladie thyroïdienne au cours du suivi.

Les maladies thyroïdiennes, hormis les cancers thyroïdiens, n'étaient pas un critère de jugement de l'essai SU.VI.MAX et n'étaient donc pas définies dans le protocole de l'essai. Pour répondre aux objectifs ci-dessus, un groupe de travail comprenant des épidémiologistes, des endocrinologues cliniciens, des chercheurs en nutrition et des statisticiens a donc mis au point une stratégie d'identification et de définition des événements thyroïdiens.

3. Contexte de l'étude : cohorte d'observation dans le cadre de l'essai SU.VI.MAX

3.1 PRÉSENTATION DE L'ESSAI SU.VI.MAX

L'étude SU.VI.MAX est un essai contrôlé contre placebo et en double aveugle dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité d'une supplémentation à doses nutritionnelles en vitamines et minéraux anti-oxydants (bêta carotène, vitamine C, vitamine E, sélénium et zinc) en prévention primaire des maladies cardiovasculaires et des cancers dans la population générale adulte [18]. L'étude SU.VI.MAX a reçu un avis favorable du Comité consultatif de protection des personnes pour la recherche biomédicale (CCPPRB n° 706, Hôpital Cochin, Paris) et de la Commission nationale informatique et libertés (Cnil n° 334641). Les sujets recevaient une note d'information et signaient un consentement éclairé en début d'étude.

- être âgé de 35 à 60 ans pour les femmes et de 45 à 60 ans pour les hommes;
- être exempt de toute maladie pouvant compromettre le suivi pendant 8 ans;
- ne pas prendre de compléments alimentaires contenant un des minéraux ou vitamines évalués dans l'essai;
- ne pas manifester de réticence à recevoir un placebo;
- ne pas exprimer de motivations ambiguës ou de comportements obsessionnels relatifs à l'alimentation ou à la santé.

3.2 SUIVI DES SUJETS ET ÉTAPES DE RECUEIL DES DONNÉES

Dans le cadre de l'essai SU.VI.MAX, des examens, cliniques ou biologiques en alternance, ont été réalisés annuellement tout au long du suivi. Ces examens avaient lieu soit dans des Centres d'examen de santé (CES) de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés impliqués dans l'étude, soit dans les unités mobiles SU.VI.MAX (véhicules spécialement équipés permettant de réaliser dans chaque ville-étape, tous les examens cliniques ou biologiques nécessaires). Par ailleurs, différents questionnaires ont été remplis par

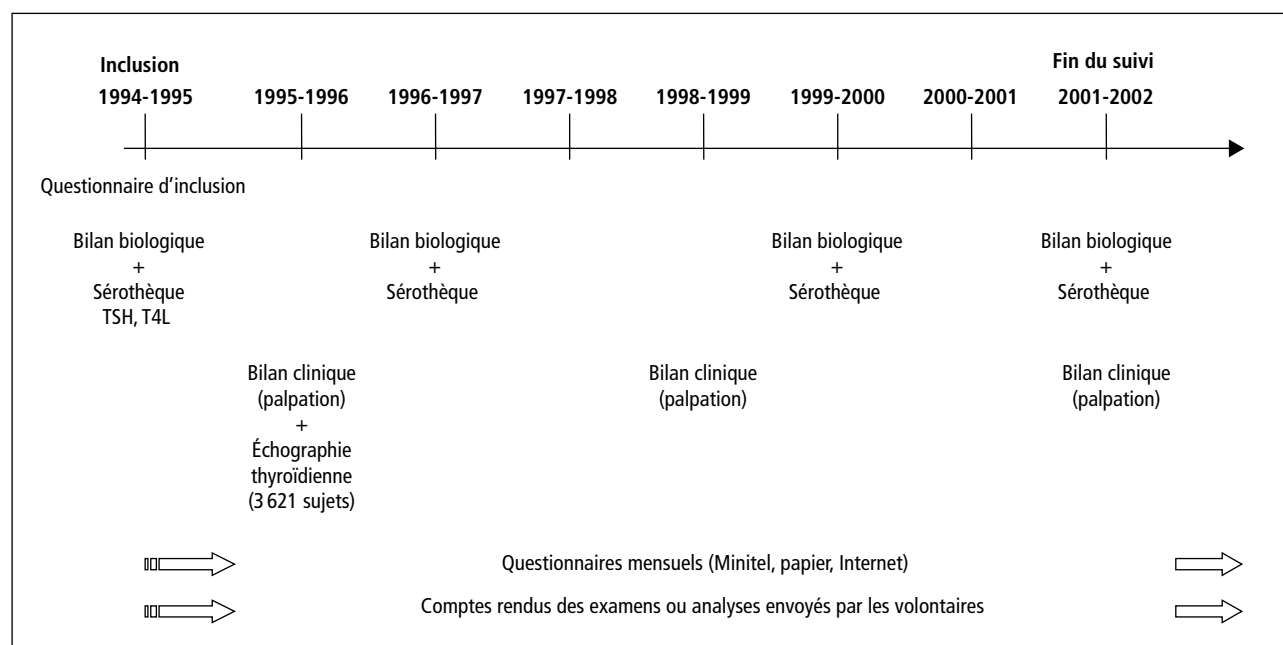
3.3 RECUEIL DES DONNÉES RELATIVES À LA THYROÏDE

Parmi les données recueillies dans le cadre des examens annuels de l'étude SU.VI.MAX, certaines concernent plus particulièrement la présente étude (figure 1 et tableau 9). Le bilan hormonal thyroïdien réalisé lors du bilan biologique d'inclusion (1994-1995) ; les comptes rendus de palpation de la thyroïde pratiquée systématiquement lors des examens cliniques de l'étude ; enfin, les questionnaires mensuels ainsi que les comptes rendus d'examen envoyés par les sujets permettent de compléter ces informations régulièrement au cours du suivi.

Certaines informations utilisées dans cette étude étaient notées "en clair" dans les différentes sources disponibles. Elles ont fait l'objet d'un codage standardisé *a posteriori* à l'occasion de cette étude.

La figure 1 présente chronologiquement le recueil des données relatives à la thyroïde dans l'étude SU.VI.MAX.

Examens cliniques et biologiques, questionnaires et autres données recueillies dans le cadre de l'essai SU.VI.MAX (1994-2002) concernant la thyroïde



Données recueillies dans le cadre de l'essai SU.VI.MAX et utilisées pour l'étude sur l'incidence des maladies thyroïdiennes

Questionnaire ou examen	Années	Type de données
Questionnaire d'inclusion	1994-1995	Âge, sexe, alcool, tabac, profession et catégorie socioprofessionnelle (PCS), pour les femmes : statut ménopausique, nombre d'enfants Antécédents de maladie thyroïdienne Prise de médicaments thyroïdiens (hormones, anti-thyroïdiens)
Examen biologique	1994-1995	TSH, T4L, thiocyanate et iode urinaire
Examen clinique	1995-1996	Palpation, interrogation sur événements de santé passés, échographie (sous-échantillon)
	1998-1999	Palpation, interrogation sur événements de santé passés
	2001-2002	
Questionnaire récapitulatif	1998	Événements de santé survenus dans les 3 années précédentes
	1999	
	2000	Événements de santé survenus dans l'année précédente
	2001	
Questionnaire mensuel	Tout le suivi	Consultations médecins (dont endocrinologues) Résultats d'examens : échographie, scintigraphie, radiologie, analyses biologiques (TSH, T4L, T3L, anticorps anti-TPO), etc. Prise de médicaments thyroïdiens (hormones, anti-thyroïdiens)
Comptes rendus d'examens	Tout le suivi	Résultats d'examens : échographie, scintigraphie, radiologie, analyses biologiques (TSH, T4L, T3L, anticorps anti-TPO), etc. Prise de médicaments thyroïdiens (hormones, anti-thyroïdiens) éventuellement signalée dans ces comptes rendus

3.3.1 Données biologiques du bilan d'inclusion (1994-1995)

À l'inclusion, un prélèvement de 35 ml de sang veineux a été réalisé sur tube Vacutainer® dans 6 tubes : 3 tubes de 7 ml contenant de l'héparinate de sodium, 2 tubes de 7 ml "spécial oligoéléments", et 1 tube d'acide éthylène diamine tétra acétique de 2 ml. Le traitement des échantillons était assuré sur place, dans les laboratoires des unités mobiles SU.VI.MAX ou des différents CES. Les échantillons ont été conservés à +4 °C à l'abri de la lumière avant centrifugation (qui avait lieu dans les 30 minutes suivant le prélèvement, sauf pour le tube "oligoéléments" qui devait rester à température ambiante pendant une heure). Les aliquots ont été préparés dans les 20 minutes qui suivaient la fin de la centrifugation. Ensuite, les échantillons pour la constitution de la biothèque ont été conservés à -20 °C ou -80 °C et des paillettes ont été conservées dans l'azote liquide à -196 °C [18,86]. Les analyses biologiques concernant la thyroïde ont été réalisées dans un même laboratoire.

Sur sérum, les dosages de TSH et de T4L ont été réalisés en *duplica* sur un automate MAGIA® 8000 (Biotrol Diagnostic Company, Chennevières-lès-Louvres, France) par technique immunoenzymatique colorimétrique. Le dosage de la TSH ultra-sensible a été réalisé par une méthode Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) avec 2 anticorps monoclonaux différents (limite de détection : 0,02 mUI/l ; seuil de référence : 0,12-6,1 mUI/l). La T4L a été mesurée par une méthode ELISA compétitive utilisant un anticorps monoclonal marqué (limite de détection : 2 ng/l ; seuil de référence : 7-17 ng/l).

La concentration en iode dans les échantillons d'urine du matin a été mesurée après minéralisation acide, sur un automate (Technicon

AutoAnalyser II) par spectrophotométrie (réaction de Sandell-Kolthoff). Dans le même échantillon urinaire, la concentration en thiocyanate a été estimée sur un automate à flux continu [20].

Les autres examens biologiques réalisés au cours des huit ans de suivi (1996-1997, 1999-2000, 2001-2002) dans SU.VI.MAX ne sont pas utilisés pour cette étude, aucun bilan thyroïdien complémentaire n'étant disponible.

3.3.2 Examens cliniques dans le cadre de l'étude SU.VI.MAX (1995-1996, 1998-1999, 2001-2002)

Les sujets étaient examinés le matin, à jeun, dans les unités mobiles de l'étude SU.VI.MAX ou dans les CES participant à l'étude. Une palpation a été pratiquée par le médecin réalisant l'examen. Il reportait ses observations dans un questionnaire avec des détails indiqués en clair. Par ailleurs, à cette occasion, il faisait un bilan des événements de santé connus par le sujet depuis l'inclusion, ou entre deux examens annuels de l'essai SU.VI.MAX. Il était alors également possible que les sujets fassent référence à des événements antérieurs à l'inclusion dans l'étude. L'examen clinique 1995-1996 était le seul à avoir été saisi et vérifié au moment de ces analyses. Pour les autres examens cliniques, ces informations étaient notées en clair et ont donc été codées pour cette étude.

Concernant la palpation thyroïdienne réalisée lors des différents examens cliniques SU.VI.MAX, seuls les examens réalisés en 1995-1996 et 2001-2002 ont été standardisés, c'est-à-dire que les médecins codaient le volume perçu à la palpation selon les critères OMS [32].

3.3.3 Échographie thyroïdienne dans le cadre de l'étude SU.VI.MAX (1995-1996)

Pour un sous-échantillon de sujets répartis aléatoirement dans 30 villes (n=3 621), des échographies de la thyroïde ont été réalisées par un opérateur unique et expérimenté avec un appareil unique (Siemens Sonoline® SI-400, sonde linéaire de 7,5 MHz). Les sujets étaient en décubitus dorsal, le cou recouvert d'un gel couplant et maintenu en hyperextension par un coussin. Les images échographiques ont été conservées, les observations étant reportées sur un questionnaire standardisé (annexe 2), décrivant la morphologie thyroïdienne et les éventuelles anomalies de structure détectées. À cette occasion, ont été également reportés la prise de médicaments thyroïdiens antérieure ou en cours ou pouvant perturber la fonction thyroïdienne (hormones thyroïdiennes, spécialités à base d'iode, anti-thyroïdiens), et les antécédents personnels et familiaux (interventions, nodules, goitre).

3.3.4 Informations complémentaires (hors bilans effectués au cours de SU.VI.MAX)

3.3.4.1 Comptes rendus d'examens réalisés en dehors des examens de l'essai SU.VI.MAX (1994-2002)

Les sujets étaient incités à transmettre dès que possible une copie de tout examen complémentaire pratiqué à la suite d'un examen SU.VI.MAX ou dans le cadre d'une consultation avec tout autre médecin.

3.3.4.2 Questionnaires mensuels (1994-2002)

Les sujets étaient incités à envoyer chaque mois des informations sur leur état de santé, notamment sur les consultations réalisées dans le mois passé, les hospitalisations, la prise de traitements ou tout autre événement en relation avec leur santé. Ces informations ont été transmises soit sur support papier, soit par Minitel ou Internet.

3.3.4.3 Questionnaires récapitulatifs annuels (1998, 1999, 2000, 2001, 2002)

À partir de 1998, des questionnaires récapitulatifs sur l'état de santé des sujets leur étaient envoyés chaque année, différentes thématiques y étaient abordées, y compris les maladies thyroïdiennes. Il leur était demandé de décrire les problèmes de santé qu'ils avaient connus durant la période couverte par le questionnaire et d'en fournir une date.

3.4 BASE INFORMATIQUE DE SAISIE DES ÉVÉNEMENTS

Parallèlement à la lecture de chaque dossier, une base informatique a été créée pour la saisie des informations issues des différentes transmissions mensuelles, des données des examens cliniques, des questionnaires et des comptes rendus d'examen de chaque sujet chaque fois qu'une information était relative à un événement thyroïdien potentiel.

En effet, certaines sources d'informations n'existaient pas sous forme informatisées (transmission d'événements santé sur papier, examens cliniques 1998-1999 et 2001-2002, comptes rendus d'examens).

D'autres sources disponibles (Minitel, conclusions cliniques 1995-1996) n'étaient pas directement exploitables sous leur format informatique existant. Ces données, étant des données déclaratives, souvent saisies en clair, nécessitaient un codage. Le questionnaire d'inclusion (caractéristiques sociodémographiques et de modes de vie), le bilan biologique (hormones thyroïdiennes, iode et thiocyanate urinaires) à l'inclusion ainsi que le masque de saisie des médecins pour l'examen clinique 1995-1996 étaient disponibles sous format SAS® (Statistical Analysis System) et ont été, une fois la base créée, fusionnés avec cette dernière.

La base de saisie des événements biologiques ou morphostructuraux incidents a été conçue sous le logiciel Access®. Une liste d'items a été prédéfinie pour standardiser et faciliter la saisie (annexe 3). Les comptes rendus d'examens envoyés spontanément par les sujets (biologie, échographie, scintigraphie) pendant les huit ans ont été codés, une fois vérifiés par deux médecins. Il est important de noter que lorsqu'un examen biologique est parvenu sans les normes utilisées par le laboratoire où a été effectuée le dosage, la présence ou non d'une dysthyroïdie a été validée selon les seuils définis pour cette étude. Une double saisie a été effectuée.

3.5 TRAITEMENT ET ANALYSES DES DONNÉES (PRINCIPES GÉNÉRAUX)

La diversité des sources d'informations relatives à la pathologie thyroïdienne tant par leur nature que par leur contenu, imposait de procéder, pour chaque étape du travail à réaliser, de façon la plus standardisée possible. Ceci a été l'objet des réunions régulières du groupe de travail.

Plusieurs points du traitement et de l'analyse des données ont fait l'objet de décisions lors de ces réunions, notamment :

- l'identification des sujets à inclure pour le calcul de l'incidence, c'est-à-dire **exempts de toute maladie ou anomalie thyroïdienne au début du suivi** (ci-après appelés "cohorte saine") ;
- la **définition des dysthyroïdies biologiques** (nécessaire en raison de l'absence de consensus international satisfaisant), à partir d'un échantillon de référence constitué des sujets indemnes de toute anomalie à l'échographie thyroïdienne ;
- la **définition des événements thyroïdiens** qu'ils soient **prévalents ou incidents** à prendre en compte, leur classification et l'estimation de leur date de survenue.

4. Identification de la cohorte de sujets pour le calcul de l'incidence ("cohorte saine")

Les données utilisées pour l'identification des événements thyroïdiens en cours ou antérieurs à l'inclusion sont celles recueillies à l'inclusion, complétées par des données recueillies au cours du suivi lorsqu'elles permettaient de définir le moment de survenue de l'événement. Les cas prévalents ont donc été identifiés grâce aux données provenant des sources d'information suivantes (tableau 9) :

- questionnaires d'inclusion de 1994-1995 ;
- examens biologiques de 1994-1995 ;
- premiers questionnaires mensuels (Minitel, papier) ;

- informations recueillies au moment des examens cliniques ou lors d'envoi de résultats d'examens complémentaires permettant d'identifier des événements survenus avant l'inclusion grâce à l'indication d'une date par les sujets ou par le compte rendu.

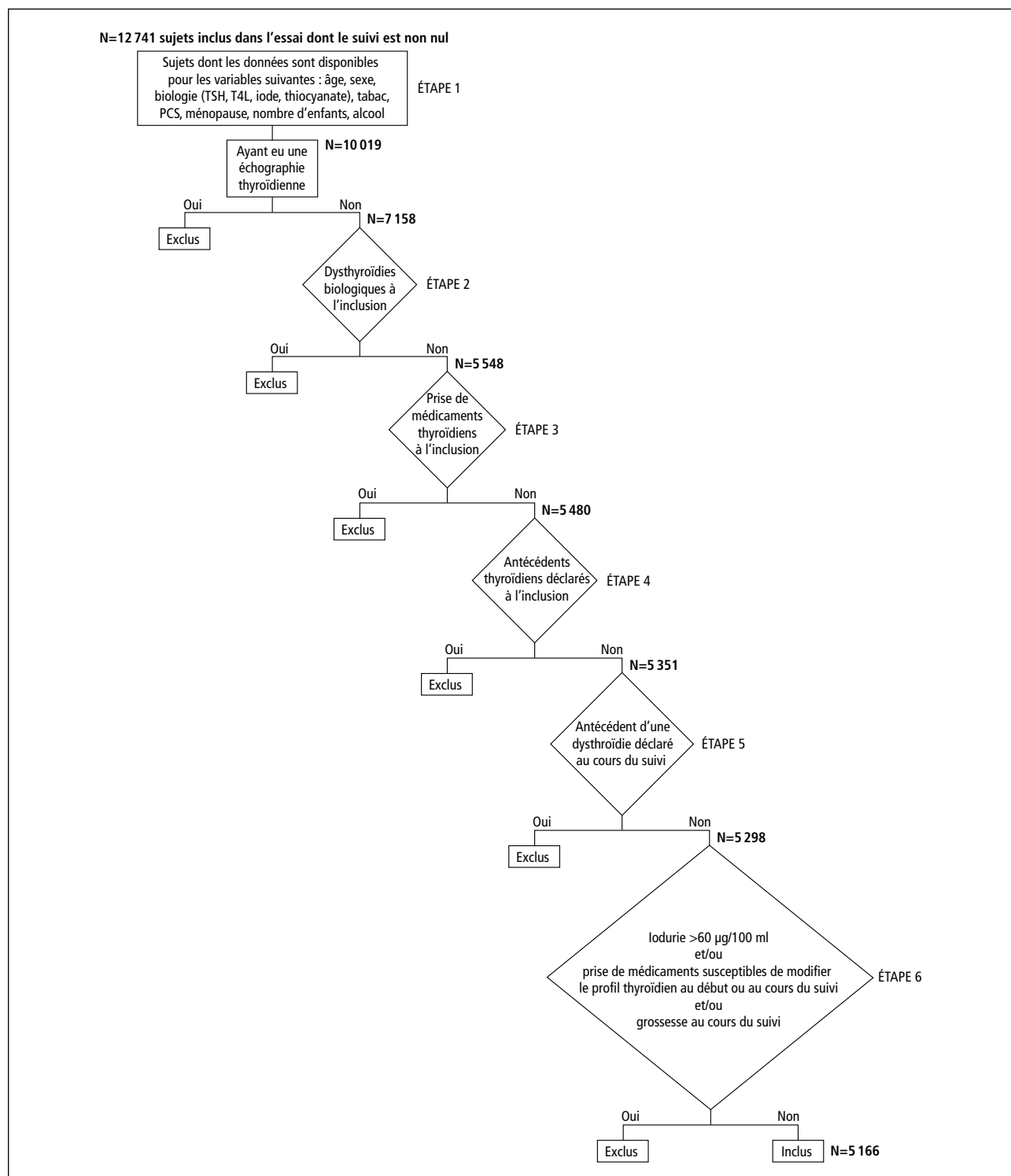
d'observation des sujets étant différente entre ces deux types d'événement (dosages de TSH et de T4L en 1994-1995 pour les dysthyroïdies biologiques, palpation thyroïdienne en 1995-1996 pour les événements morphostructuraux).

Deux arbres de décision ont été mis au point afin d'identifier le plus efficacement possible les sujets à exclure du calcul de l'incidence ("cohorte saine"). **Les analyses d'incidence des dysthyroïdies biologiques** (figure 2) **ont été séparées de celles des événements morphostructuraux** (goitre, nodules) (figure 3), **la date d'origine**

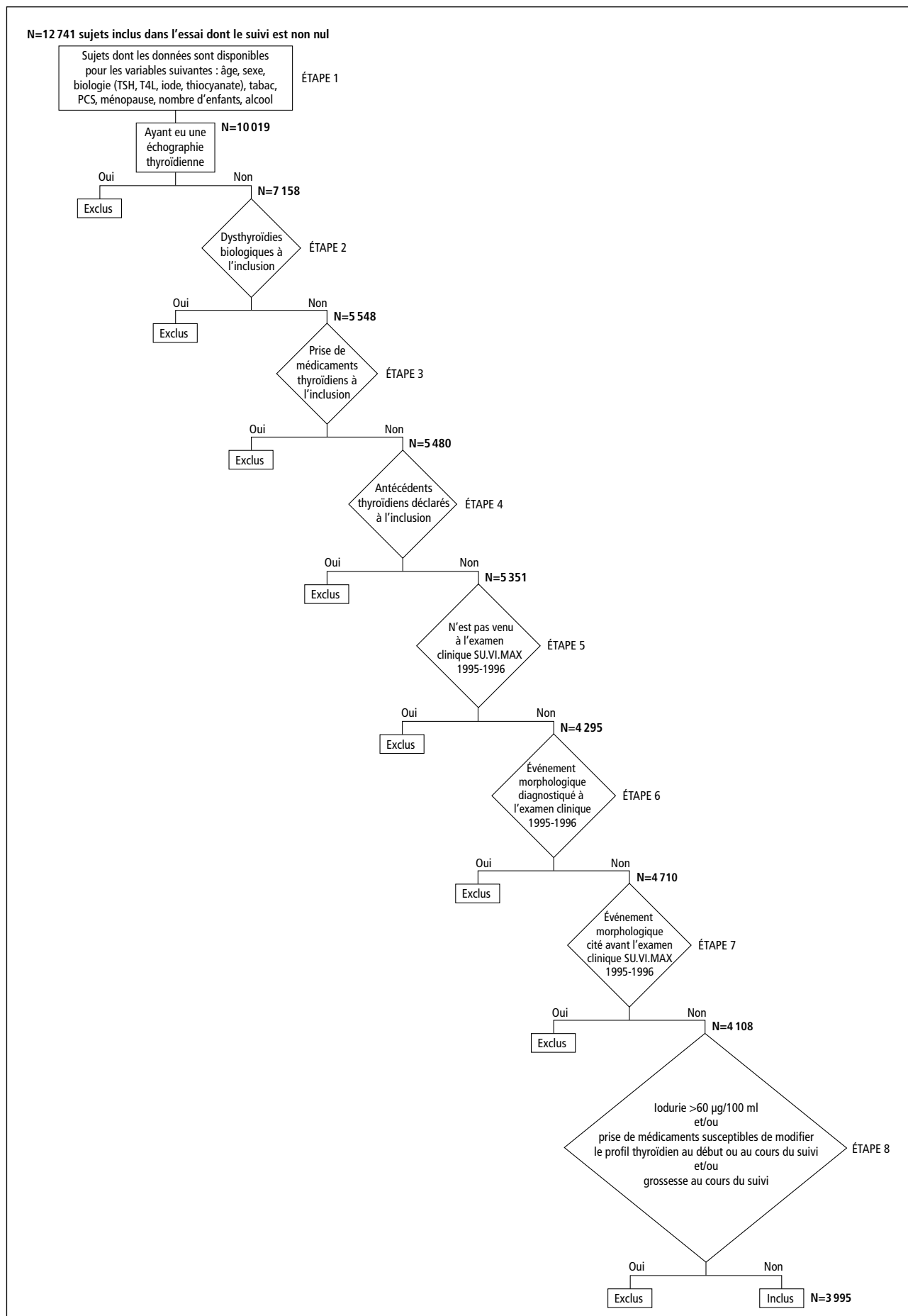
Le premier critère de sélection des sujets a été défini sur la base d'un indicateur biologique, objectif et fiable, alors que les autres critères disponibles étaient basés sur les déclarations des sujets de l'étude. Les exclusions ont été brièvement documentées à partir des informations disponibles.

| FIGURE 2 |

Étapes de décision pour la constitution de la "cohorte saine" – Estimation de l'incidence des maladies thyroïdiennes biologiques dans la cohorte SU.VI.MAX



Étapes de décision pour la constitution de la "cohorte saine" – Estimation de l'incidence des événements morphostructuraux dans la cohorte SU.VI.MAX



Définition des dysthyroïdies biologiques

En l'absence de consensus international pour la définition des dysthyroïdies biologiques, le groupe de travail a donc mis au point une stratégie d'identification afin de :

- définir les critères biologiques de normalité associés aux seuils d'euthyroïdie et de dysthyroïdies biologiques dans la population constituée des volontaires SU.VI.MAX;
- décrire les caractéristiques des sujets exclus du calcul d'incidence, en particulier en raison d'une dysthyroïdie biologique à l'inclusion, de la prise d'un traitement thyroïdien ou d'un antécédent clinique.

Afin de définir les critères biologiques de normalité, la décision a été prise d'utiliser les distributions de valeurs de TSH et de T4L dans le sous-échantillon de sujets exempts de signes échographiques d'anomalie thyroïdienne. Cette démarche était possible grâce à une échographie réalisée en 1995-1996 dans un sous-échantillon de sujets

examinés dans 30 villes aléatoirement sélectionnées (description section 3.3.2.2). En effet, l'échographie (1995-1996) et le dosage des hormones thyroïdiennes à l'inclusion (1994-1995) permettaient d'avoir chez le même sujet, dans un intervalle de temps proche, ces deux informations complémentaires.

Parmi les 3 621 sujets ayant subi une échographie thyroïdienne en 1995-1996, deux ont été exclus en raison d'une héliogénésie. Parmi les 3 619 sujets restants (2 157 femmes et 1 462 hommes), 3 218 (1 952 femmes et 1 266 hommes) avaient, en 1994-1995, un bilan biologique (iode et thiocyanate urinaires) et hormonal thyroïdien (TSH, T4L) complet. Une exclusion hiérarchisée des sujets a été faite selon les anomalies présentes à l'échographie thyroïdienne, au bilan sanguin (iodurie et thiocyanate) et sur les données déclarées (tableau 10). Au final, 2 338 sujets ont été retenus pour l'analyse de leur distribution de TSH et de T4L.

| TABLEAU 10 |

Constitution de l'échantillon de référence pour la définition des dysthyroïdies

Étapes d'exclusion pour obtenir une population de référence	Sujets à exclure	Sujets à inclure		
		Total	Femmes	Hommes
Sujets avec données disponibles		3 218	1 952	1 266
Chirurgie (thyroïdectomie totale ou partielle)	-85	3 133	1 877	1 256
Goîtres ¹	-153	2 980	1 802	1 178
Thyroïde hypo- ou hyper-échogène	-248	2 732	1 587	1 145
Thyroïde multinodulaire	-28	2 704	1 568	1 136
Nodules confirmés (diamètre ≥3 mm)	-29	2 675	1 543	1 132
Nodules découverts (diamètre ≥3 mm)	-269	2 406	1 367	1 039
Iode urinaire >60 µg/100 ml ²	-17	2 389	1 357	1 032
Thiocyanate urinaire >5 mg/100 ml	-1	2 388	1 357	1 031
Traitements thyroïdiens lors de l'échographie ³	-12	2 376	1 346	1 030
Antécédents déclarés	-33	2 343	1 318	1 025
Femmes enceintes au moment du prélèvement biologique	-5	2 338	1 313	1 025
Analyses distribution TSH et T4L		2 338	1 313	1 025
%		100	56,2	43,8

¹ Volume thyroïdien total ≥18 ml pour les femmes, ≥25 ml pour les hommes.

² Afin d'éliminer tout risque de contamination par des produits iodés.

³ Afin d'éliminer tout résultat dû à une interférence médicamenteuse.

Les distributions de TSH et T4L ont été analysées séparément chez les hommes et les femmes, et de façon différenciée chez les femmes, entre 35-44 ans et 45-60 ans, en raison des critères d'inclusion dans l'essai SU.VI.MAX. Elles sont présentées à titre d'information

dans les tableaux 11 et 12. Les distributions de TSH sont plus étendues pour les valeurs les plus élevées chez les femmes de 45-60 ans par rapport aux hommes du même âge, celles des femmes de 35-44 ans étant intermédiaires.

| TABLEAU 11 |

Distribution des valeurs de TSH (mUI/l) selon l'âge et le sexe

Percentiles	Hommes	Femmes	
	45-60 ans (n=1 025)	35-44 ans (n=572)	45-60 ans (n=741)
2,5 ^e	0,28	0,29	0,27
5 ^e	0,45	0,45	0,54
10 ^e	0,66	0,77	0,87
50 ^e	1,63	1,79	1,98
90 ^e	3,18	3,67	4,11
95 ^e	4,05	4,78	5,04
97,5 ^e	4,54	5,21	6,94

Les distributions de T4L sont comparables entre les groupes, celles des femmes jeunes étant légèrement décalées vers des valeurs plus élevées par rapport aux hommes et aux femmes plus âgées.

| TABLEAU 12 |

Distribution des valeurs de T4L (ng/l) selon l'âge et le sexe*

Percentiles	Hommes	Femmes	
	45-60 ans (n=975)	35-44 ans (n=544)	45-60 ans (n=705)
2,5 ^e	7,85	7,85	8,20
5 ^e	8,25	8,45	8,55
10 ^e	8,75	9,05	9,00
50 ^e	10,70	11,00	10,85
90 ^e	12,45	13,05	12,70
95 ^e	13,10	13,75	13,30
97,5 ^e	13,60	14,90	13,65

* Pour les sujets dont la TSH est comprise entre le 2,5^e et le 97,5^e percentile.

La nomenclature retenue est un consensus entre des choix statistiques arbitraires (2,5^e; 5^e; 95^e et 97,5^e percentiles) et la pratique clinique (tableau 13). Différents niveaux d'hyperthyroïdie (1 à 3), d'euthyroïdie (1 à 4) encadrant l'euthyroïdie stricte, et d'hypothyroïdie (1 à 3) ont été analysés pour évaluer leur concordance avec d'autres références utilisées dans d'autres études.

| TABLEAU 13 |

Nomenclature des dysthyroïdies

TSH<2,5 ^e		
et T4L≥95 ^e	→	Hyperthyroïdie 1
et T4L<95 ^e	→	Hyperthyroïdie 2
2,5 ^e ≤TSH<5 ^e		
et T4L≥95 ^e	→	Hyperthyroïdie 3
et T4L<95 ^e	→	Euthyroïdie 1
5 ^e ≤TSH<95 ^e		
et T4L≥95 ^e	→	Euthyroïdie 2
et 5 ^e ≤T4L<95 ^e	→	Euthyroïdie stricte
et T4L<5 ^e	→	Euthyroïdie 3
95 ^e ≤TSH<97,5 ^e		
et T4L≥5 ^e	→	Euthyroïdie 4
et T4L<5 ^e	→	Hypothyroïdie 3
97,5 ^e ≤TSH		
et T4L≥5 ^e	→	Hypothyroïdie 2
et T4L<5 ^e	→	Hypothyroïdie 1

Les valeurs de TSH et de T4L utilisées pour la définition des dysthyroïdies dans l'étude sont présentées dans le tableau 14.

| TABLEAU 14 |

Valeurs des seuils pour la définition des dysthyroïdies biologiques retenue pour l'étude

	Hommes		Femmes			
	45-60 ans		35-44 ans		45-60 ans	
	TSH (mUI/l)	T4L (ng/l)	TSH (mUI/l)	T4L (ng/l)	TSH (mUI/l)	T4L (ng/l)
Hyperthyroïdies						
1	<0,28	≥13,10	<0,29	≥13,75	<0,27	≥13,3
2	<0,28	<13,10	<0,29	<13,75	<0,27	<13,3
3	[0,28-0,45[	≥13,10	[0,29-0,45[	≥13,75	[0,27-0,54[	≥13,3
Euthyroïdies						
1	[0,28-0,45[	<13,10	[0,29-0,45[	<13,75	[0,27-0,54[	<13,3
2	[0,45-4,05[	≥13,10	[0,45-4,78[	≥13,75	[0,54-5,04[	≥13,3
Euthyroïdie stricte	[0,45-4,05[	[8,25-13,10[	[0,45-4,78[	[8,45-13,75[	[0,54-5,04[	[8,55-13,3[
3	[0,45-4,05[	<8,25	[0,45-4,78[	<8,45	[0,54-5,04[	<8,55
4	[4,05-4,54[	≥8,25	[4,78-5,21[	≥8,45	[5,04-6,94[	≥8,55
Hypothyroïdies						
3	[4,05-4,54[	<8,25	[4,78-5,21[	<8,45	[5,04-6,94[	<8,55
2	≥4,54	≥8,25	≥5,21	≥8,45	≥6,94	≥8,55
1	≥4,54	<8,25	≥5,21	<8,45	≥6,94	<8,55

4.1 ÉTAPE 1 : DONNÉES DE BASE DISPONIBLES POUR LES SUJETS À INCLURE DANS LA "COHORTE SAINÉ"

Le nombre de sujets inclus dans l'essai SU.VI.MAX pour lesquels une durée de suivi non nulle était disponible était de 12 741 (figures 2 et 3). Parmi ceux-ci, 11 165 sujets (4 307 hommes et 6 858 femmes) avaient des données complètes pour le sexe, l'âge, le bilan hormonal thyroïdien (TSH et T4L), l'iode et le thiocyanate urinaires et, chez les femmes, leur statut ménopausique. De plus, ils présentaient tous une concentration urinaire en thiocyanate inférieure à 5 mg/100 ml. Par ailleurs, 10 019 sujets avaient également des données complètes pour la PCS, la consommation d'alcool et de tabac et, pour les femmes, le nombre d'enfants. Enfin, le sous-échantillon des **sujets ayant subi une échographie thyroïdienne en 1995-1996 a été exclu de l'échantillon**, car :

- les seuils biologiques de référence ont été définis sur cette population ;
- l'échographie thyroïdienne apportait un complément d'information non disponible pour tous les sujets.

L'échantillon après exclusion comporte 7 158 sujets dont le statut thyroïdien (hyper-, hypo-, euthyroïdie) a été défini à partir des seuils de référence choisis ici.

4.2 ÉTAPE 2 : DYSTHYROÏDIES BIOLOGIQUES À L'INCLUSION

4.2.1 Prévalences des dysthyroïdies à l'inclusion

Selon la nomenclature utilisée dans le cadre de ce projet (tableau 14), 5,3 % des hommes entre 45-60 ans, 4,6 % des femmes de 35-44 ans et 5,1 % des femmes de 45-60 ans présentaient une hyperthyroïdie (hyperthyroïdie 1, 2 et 3) (tableau 15). Par ailleurs, 3,0 % des hommes, 3,8 % des femmes de 35-44 ans et 2,9 % des femmes de 45-60 ans présentaient une hypothyroïdie (hypothyroïdie 1, 2 et 3). En outre, 7,8 % des hommes, 6,1 % des femmes de 35-44 ans et 8,7 % des femmes de 45-60 ans présentaient des valeurs de TSH et T4L pouvant être considérées comme normales mais à la limite de l'hyperthyroïdie (euthyroïdie 1, 2). De la même façon, 6,0 % des hommes, 5,7 % des femmes de 35-44 ans et 8,1 % des femmes de 45-60 ans étaient à la limite de l'hypothyroïdie (euthyroïdie 3 et 4).

Les sujets euthyroïdiens stricts étaient pour 61,1 % d'entre eux des femmes, contre 59,5 % des sujets hyperthyroïdiens et 63,4 % des hypothyroïdiens. Par ailleurs, 60,3 % des sujets euthyroïdiens 1 et 2 étaient des femmes ; c'était le cas pour 65,4 % des sujets

euthyroïdiens 3 et 4. L'âge moyen ($\pm$ écart-type) chez les sujets euthyroïdiens stricts était de 48,5 ans ($\pm 6,4$) contre 49,0 ans ($\pm 6,4$) chez les sujets hyperthyroïdiens et 48,7 ans ($\pm 6,9$) chez les sujets hypothyroïdiens. Ces moyennes étaient de 49,2 ans ($\pm 6,4$) chez les sujets euthyroïdiens 1 et 2, et de 49,1 ans ($\pm 6,3$) chez les sujets euthyroïdiens 3 et 4.

L'ensemble de ces sujets (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie) ont été considérés comme ayant une dysthyroïdie à l'inclusion d'un point de vue biologique et exclus des analyses ultérieures. Les sujets aux limites inférieures et supérieures de l'euthyroïdie stricte (euthyroïdiens 1, 2 et 3, 4) ont de même été exclus de la "cohorte saine", car même si leurs dosages biologiques sont proches de la normalité (selon notre nomenclature), ils sont en termes probabilistes particulièrement à risque d'évoluer rapidement vers un profil anormal d'un point de vue biologique. La "cohorte saine" est donc composée des sujets euthyroïdiens stricts.

4.2.2 Description des sujets présentant une dysthyroïdie biologique à l'inclusion

Parmi les sujets classés comme hyperthyroïdiens, 31,4 % avaient déclaré présenter un antécédent de maladie thyroïdienne à l'inclusion, ou bien une information de cette nature avait été recueillie dans les premières transmissions mensuelles ; parmi ceux classés comme hypothyroïdiens, 26,0 % avaient également déclaré un antécédent ou fourni une information cohérente avec cette évaluation biologique. Enfin, 16,7 % des euthyroïdiens 1 et 2, et 15,4 % des sujets euthyroïdiens 3 et 4 pouvaient être identifiés comme ayant eu un tel antécédent sur la base des questionnaires. Au final, entre 70 et 75 % des dysthyroïdies identifiées n'étaient donc pas connues des sujets, ou en tout cas, ils n'en avaient pas fait mention. Ce résultat n'est pas étonnant parce que :

- les seuils de référence utilisés dans cette étude sont différents de ceux utilisés dans les laboratoires ;
- en l'absence de signes évocateurs spécifiques (fatigue, prise de poids rapide, etc.), il est surtout possible, pour un grand nombre d'entre eux, qu'aucun bilan thyroïdien n'ait été réalisé, notamment chez les hommes ;
- il est également envisageable que des sujets aient sous-déclaré des antécédents à l'inclusion, dans la crainte de ne pas être inclus dans l'essai. Ce dernier élément a pu entrer en ligne de compte de façon plus marginale, car les maladies thyroïdiennes ne faisaient pas partie des événements cliniques pris en compte, ni dans les critères d'inclusion, ni dans les critères de jugement de l'efficacité de la supplémentation quotidienne.

Présentation détaillée des dysthyroïdies biologiques à l'inclusion selon la nomenclature et les seuils internes à l'étude

	Hommes		Femmes			
	45-60 ans (n=2 770)		35-44 ans (n=1 913)		45-60 ans (n=2 475)	
	n	%	n	%	n	%
Hyperthyroïdie 1	12	0,4	14	0,7	33	1,3
Hyperthyroïdie 2	125	4,5	71	3,7	89	3,6
Hyperthyroïdie 3	10	0,4	4	0,2	5	0,2
Euthyroïdie 1	92	3,3	49	2,6	86	3,5
Euthyroïdie 2	126	4,5	67	3,5	129	5,2
Euthyroïdie stricte	2 159	77,9	1 526	79,8	1 863	75,3
Euthyroïdie 3	135	4,9	96	5,0	119	4,8
Euthyroïdie 4	29	1,1	13	0,7	82	3,3
Hypothyroïdie 3	7	0,3	3	0,2	14	0,6
Hypothyroïdie 2	64	2,3	58	3,0	41	1,7
Hypothyroïdie 1	11	0,4	12	0,6	14	0,6

4.3 ÉTAPE 3 : PRISE DE MÉDICAMENTS "THYROÏDIENS" À L'INCLUSION

Grâce au questionnaire d'inclusion, nous avons pu identifier chez les sujets exempts de dysthyroïdies, ceux qui prenaient des médicaments "thyroïdiens" étant donné que leur prise pouvait avoir normalisé le bilan biologique. La liste de ces médicaments est présentée en annexe 4.

À l'inclusion, 68 sujets ont déclaré prendre ces médicaments : Levothyrox® : 62 (91,1 %), L-thyroxine® : 4 (5,9 %), Triacana® : 1 (1,5 %), Néo-Mercazole® : 1 (1,5 %). Parmi eux, 88,2 % étaient des femmes (contre 60,7 % chez les sujets n'en ayant pas déclaré) ; ces sujets étaient âgés en moyenne de 49,0 ans (± 6) (contre 48,5 ans ($\pm 6,4$) chez les sujets n'en ayant pas déclaré).

4.4 ÉTAPE 4 : DÉCLARATION D'UN ANTÉCÉDENT DE MALADIE THYROÏDIENNE À L'INCLUSION

Parmi les sujets euthyroïdiens stricts et n'ayant pas déclaré prendre de médicaments "thyroïdiens" à l'inclusion, 129 ont déclaré avoir connu une maladie thyroïdienne avant leur inclusion dans l'essai SU.VI.MAX. En outre, 89,9 % d'entre eux étaient des femmes (contre 60,0 % chez les sujets n'ayant pas déclaré d'antécédent), et ils étaient âgés en moyenne de 49,1 ans ($\pm 6,3$) (contre 48,5 ans ($\pm 6,4$) chez les sujets n'en ayant pas déclaré).

Au total, 5 351 sujets sont inclus à l'issue de l'étape 4 dans les deux "cohortes saines".

Les étapes suivantes de l'arbre de décision sont décrites en fonction du type d'événement (dysthyroïdies ou événements ayant trait à la morphologie ou à la structure de la thyroïde).

Rappel : les 4 premières étapes décrites ci-dessus pour la sélection des sujets à inclure dans les "cohortes saines" sont communes aux deux cohortes (événements biologiques et événements morphostructuraux).

Les étapes décrites ci-dessous concernent la sélection de la "cohorte saine" pour le calcul de l'incidence des dysthyroïdies (sections 4.5 et 4.6). La cohorte constituée pour l'estimation de l'incidence des événements morphostructuraux est décrite aux sections 4.7, 4.8 et 4.9.

4.5 ESTIMATION DE L'INCIDENCE DES DYSTHYROÏDIES – ÉTAPE 5 : ANTÉCÉDENT D'UNE DYSTHYROÏDIE DÉCLARÉE AU COURS DU SUIVI

Le nombre de sujets inclus dans la cohorte d'estimation de l'incidence des dysthyroïdies était de 5 298 sujets après élimination des 53 sujets qui ont déclaré au cours du suivi une dysthyroïdie. Il s'agissait donc de sujets euthyroïdiens stricts, ne prenant pas de médicament thyroïdien à l'inclusion et n'ayant pas déclaré, à l'inclusion ou au cours du suivi, une dysthyroïdie antérieure à l'inclusion.

4.6 ESTIMATION DE L'INCIDENCE DES DYSTHYROÏDIES – ÉTAPE 6 : SUJETS À RISQUE

Il a été également décidé par le groupe de travail d'identifier puis d'éliminer l'ensemble des sujets considérés comme particulièrement à risque car présentant à l'inclusion une concentration urinaire en iode supérieure à 60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ et/ou prenant des médicaments susceptibles de modifier le profil thyroïdien au début ou au cours du suivi.

(annexe 5) et/ou ayant eu une grossesse en cours de suivi. Ainsi, 132 sujets à risque ont été éliminés : 7 prenaient des médicaments susceptibles de modifier le profil thyroïdien, 61 grossesses ont été déclarées au cours du suivi, 61 personnes présentaient un niveau d'iode supérieure à 60 µg/100 ml et 3 personnes présentaient à la fois une iodurie élevée et une prise de médicaments susceptibles de modifier le profil thyroïdien.

4.7 ESTIMATION DE L'INCIDENCE DES ÉVÉNEMENTS MORPHOSTRUCTURAUX – ÉTAPE 5 : SUJETS NE S'ÉTANT PAS PRÉSENTÉS À L'EXAMEN CLINIQUE SU.VI.MAX 1995-1996

La réalisation de l'examen clinique en 1995-1996 était une condition nécessaire pour s'assurer de l'absence d'anomalie morphologique (goitre) ou de structure (nodule) chez les sujets au début de la période d'estimation de l'incidence des événements morphostructuraux. Les 1 056 volontaires SU.VI.MAX qui ne se sont pas présentés lors du premier examen clinique ont donc été exclus lors de la constitution de la "cohorte saine" pour l'estimation des événements morphostructuraux.

4.8 ESTIMATION DE L'INCIDENCE DES ÉVÉNEMENTS MORPHOSTRUCTURAUX – ÉTAPE 6 : ANOMALIE MORPHOLOGIQUE OU DE STRUCTURE DIAGNOSTIQUÉE À L'EXAMEN CLINIQUE SU.VI.MAX 1995-1996

Les 125 sujets dont la conclusion de l'examen thyroïdien par palpation était positive lors du premier examen clinique SU.VI.MAX en 1995-1996 ont été exclus (goitre palpable IA, nodules, etc.).

4.9 ESTIMATION DE L'INCIDENCE DES ÉVÉNEMENTS MORPHOSTRUCTURAUX – ÉTAPE 7 : ANOMALIE MORPHOLOGIQUE OU DE STRUCTURE CITÉE AVANT L'EXAMEN CLINIQUE SU.VI.MAX 1995-1996

Le recueil des informations a permis d'identifier 62 sujets ayant déclaré au cours du suivi un événement morphostructural. Ils ont été exclus de la cohorte d'estimation de l'incidence des événements morphostructuraux.

4.10 ESTIMATION DE L'INCIDENCE DES ÉVÉNEMENTS MORPHOSTRUCTURAUX – ÉTAPE 8 : SUJETS À RISQUE

Comme pour l'estimation de l'incidence des dysthyroïdies, il a été décidé d'identifier puis d'éliminer l'ensemble des **sujets** considérés comme particulièrement **à risque** car présentant à l'inclusion une concentration urinaire en iode supérieure à 60 µg/100 ml et/ou prenant des médicaments susceptibles de modifier le profil thyroïdien au début

ou au cours du suivi (annexe 5) et/ou ayant eu une grossesse en cours de suivi. Ainsi, 113 sujets à risque ont été éliminés : 10 prenaient des médicaments susceptibles de modifier le profil thyroïdien, 57 grossesses ont été déclarées au cours du suivi, 46 personnes présentaient une iodurie supérieure à 60 µg/100 ml.

Au total, 5 166 sujets (2 098 hommes et 3 068 femmes) ont pu être inclus dans la cohorte d'estimation de l'incidence des dysthyroïdies (figure 2) et 3 995 sujets (1 704 hommes et 2 291 femmes), dans la cohorte d'estimation de l'incidence des événements morphologiques (figure 3).

5. Définition des événements thyroïdiens incidents

5.1 TYPOLOGIE CLINIQUE DES CAS

L'examen de la Classification internationale des maladies (CIM-10) (annexe 6) a permis d'identifier les groupes d'affections pouvant être considérés dans cette étude. Les groupes E.03, E.04, E.05 et E.06 sont concernés, certains cas pouvant être classés simultanément dans deux groupes. Les cancers de la thyroïde ont été ajoutés car ils sont habituellement classés dans un autre groupe que les groupes E (affections de la glande thyroïde). Dans cette étude, les cancers de la thyroïde ont été classés dans le sous-groupe E.04.1 (nodule).

Une typologie des cas selon différents degrés de certitude a été finalisée d'après l'examen des 200 premiers dossiers qui comprenaient potentiellement un événement thyroïdien. Trois grands groupes ont ainsi été identifiés, au sein desquels des sous-groupes ont été définis (tableaux 16-18).

Tous les sujets pour lesquels seule une information ponctuelle dans le temps était disponible sans aucune précision, ou qui avaient été classés *a priori* dans les groupes 1.2, 2 ou 3.1, ont été contactés par téléphone ou par courrier. Les sujets pour lesquels un suivi régulier était disponible, mais dont il n'était pas possible de déterminer avec précision la date de survenue de l'événement, ont aussi été contactés. Les sujets ne souhaitant plus être contactés par l'équipe de l'étude SU.VI.MAX ou pour lesquels le numéro de téléphone n'était plus valide après vérification sur l'annuaire sont restés classés dans le groupe de classement initial.

5.2 DÉFINITION DES CAS INCIDENTS

Ont été considérés comme **cas incidents** dans les "cohortes saines" :

- toute dysthyroïdie probante et/ou confirmée, signalée entre 1994-1995 (date d'inclusion dans l'étude SU.VI.MAX) et la date de point de l'étude fixée à septembre 2002 ;
- toute anomalie de la thyroïde, morphologique ou de structure, survenant après le premier examen clinique SU.VI.MAX (1995-1996) et la date de point de l'étude fixée à septembre 2002.

Le descriptif détaillé des événements a été réalisé sur la totalité des événements, en précisant s'il s'agissait d'un premier événement ou non.

L'estimation de l'incidence a été réalisée sur la base du délai de survenue du premier événement.

Groupe 1 : événements incidents pour lesquels les informations sont suffisamment probantes et/ou confirmées par une information complémentaire pour en affirmer la présence

	Nature de l'information hiérarchisée	Contenu de l'information
Groupe 1.1 : événement orientant vers une dysthyroïdie et/ou une thyroïde goitreuse et/ou nodulaire		
1.1.1 Dysthyroïdies	Bilan biologique Échographie, scintigraphie Traitements médicamenteux	TSH élevée ou basse ¹ Hypoéchogène Prise d'antithyroïdiens, Levothyrox® si information complémentaire
1.1.2 Thyroïdes goitreuses et/ou nodulaires	Clinique Examen clinique/interrogatoire Échographie, scintigraphie Palpation standardisée ² Gestes chirurgicaux Consultation (dont endocrinologue)	Exophtalmie Nodule(s), hypertrophie, volume de la thyroïde élevé, kyste Goitre homogène stade II (visible), goitre irrégulier, goitre diffus, goitre non toxique, nodule Lobectomie, thyroïdectomie partielle ou totale (avec information complémentaire disponible, exemple : nodule(s), goitre)
Groupe 1.2 : événement non classable		
	Traitements médicamenteux Gestes chirurgicaux Problèmes thyroïdiens (sans autre précision) Antécédent ou suivi dysthyroïdie (sans précision de date)	Levothyrox® si aucune information complémentaire disponible Thyroïdectomie partielle ou totale si aucune information complémentaire disponible

¹ La définition d'une dysthyroïdie repose sur les références du laboratoire ayant réalisé l'analyse lorsqu'elles sont fournies ; si ce n'est pas le cas, les seuils internes définis dans cette étude sont utilisés pour la définition des hyperthyroïdies et hypothyroïdies (tableau 14).

² D'une façon générale, la conclusion de la palpation est très dépendante de l'opérateur. L'équipe de médecins de l'étude SU.VI.MAX a changé au cours du suivi. N'ont donc été prises en compte que les conclusions des palpations codées : goitre homogène stade II (visible), goitres irréguliers, nodules. Ces trois conclusions seront considérées comme des événements thyroïdiens selon les définitions présentées ci-dessous pour les examens cliniques de 1995-1996 et de 2001-2002. Pour l'examen clinique réalisé en 1998-1999, la palpation n'a pas été codée selon les critères de l'OMS. Ont été codifiés pour cet examen les événements thyroïdiens (diagnostiqués ou déclarés lors de l'examen) suivants : les nodules, les goitres (diffus, non toxique, etc.), les dysthyroïdies, les antécédents médicaux et les prescriptions médicamenteuses.

Groupe 2 : événements incidents pour lesquels les informations sont peu nombreuses ou contradictoires

	Nature de l'information hiérarchisée	Contenu de l'information
Groupe 2.1 : événement peu probant ou soupçon d'événement non confirmé par manque d'information ultérieure ou d'information ultérieure du même ordre		
2.1.1 Événement peu probant	Palpation	Thyroïde palpable (examen clinique SU.VI.MAX 1995-1996 ou 2001-2002), goitre homogène stade IA (1995-1996 ou 2001-2002), goitre homogène stade IB (1995-1996 ou 2001-2002), goitre homogène sans taille spécifiée (1995-1996, 1998 ou 2001-2002)
2.1.2 Soupçon d'événement	Consultation (dont endocrinologue) Palpation Prescription d'examens sans résultat (selon le suivi) Conclusion d'examen (clinique ou consultation)	Soupçon de goitre, soupçon de nodule, soupçon à la palpation (1995-1996/2001-2002) Soupçon de dysthyroïdie, prescription d'un bilan hormonal ou d'une échographie, soupçon problème thyroïdien
Groupe 2.2 : événement non confirmé par information ultérieure a priori contradictoire		
	Palpation	Nodule ou goitre irrégulier, goitre homogène stade II, goitre diffus, goitre non toxique, etc. Puis, à l'examen clinique SU.VI.MAX suivant, la palpation est normale ou "stade inférieur" à la palpation suivante

Groupe 3 : absence d'événement thyroïdien incident

Nature de l'information hiérarchisée	Contenu de l'information
Groupe 3.1 : non événement probable	
Palpation	Thyroïde modérément palpable Thyroïde codée 1 (1998-1999), thyroïde codée 2 (1998-1999), thyroïde palpable (1998-1999), soupçon goitre (1998-1999), soupçon nodule (1998-1999), soupçon à la palpation (1998-1999)
Palpation aux examens cliniques SU.VI.MAX	Soupçon goitre (1995-1996), soupçon hyperthyroïdie (1995-1996), soupçon problème thyroïdien (1995-1996) puis examen clinique en 2001-2002 normal
Groupe 3.2 : non événement certain	Examens (biologiques, échographie, etc.) dont les conclusions montrent qu'il n'y a pas de problèmes thyroïdiens
Groupe 3.3 : événements prévalents	Indication(s) dans les transmissions (ou après contact téléphonique) que les problèmes thyroïdiens existaient avant l'entrée dans la cohorte SU.VI.MAX

6. Analyses statistiques

Les analyses ont été réalisées sur SAS® version 9. Après la description des sujets inclus dans la "cohorte saine" (caractéristiques sociodémographiques, modes de vie, anthropométrie, etc.), l'incidence des événements thyroïdiens a été estimée par une analyse de survie ajustée sur l'âge (en classes d'âge chez les femmes et en continu chez les hommes⁷) et stratifiée sur le sexe.

Les facteurs associés ont été également analysés ; pour cela, certaines variables ont été recodées soit pour disposer d'effectifs suffisants, soit pour transformer une variable continue en une variable en classes.

Les caractéristiques sociodémographiques et de modes de vie sont toutes issues du questionnaire d'inclusion de l'étude (1994-1995). Il en est de même pour la biologie. La PCS a été codée en 4 classes, au lieu des 9 initialement présentes dans le questionnaire d'inclusion :

- sans activité (retraités, autres personnes sans activité professionnelle, chômeurs ayant déjà travaillé) ;
- agriculteurs et artisans ;
- employés et ouvriers ;
- cadres et professions intermédiaires.

Le niveau d'études a été codé en deux classes : niveau inférieur ou égal au brevet vs niveau supérieur au brevet étant donnée la génération de la population concernée. La variable "statut tabagique" a été regroupée en deux classes : non fumeur vs fumeur ancien ou actuel.

La distribution géographique des volontaires a été réduite à 5 grands ensembles régionaux : Nord-Ouest (Nord-Pas de Calais, Picardie, Haute-Normandie, Basse-Normandie, Bretagne), Sud-Ouest (Pays de la Loire, Centre, Aquitaine, Midi-Pyrénées), Île-de-France, Nord-Est (Champagne-Ardenne, Lorraine, Alsace, Franche-Comté, Bourgogne), Sud-Est (Rhône-Alpes, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Corse, Languedoc-Roussillon) (annexe 7). Ces cinq grandes régions géographiques correspondent à des ensembles cohérents au regard des apports en iode évalués à partir de la mesure de la concentration en iode urinaire des volontaires SU.VI.MAX [19]. Le statut en iode est normal

à sub-normal dans la région Nord-Ouest, légèrement déficitaire dans la région Sud-Ouest, modérément déficitaire dans les régions Nord-Est et Sud-Est. La région Île-de-France (Paris inclus) est intermédiaire entre l'Ouest et l'Est de la France.

La consommation d'alcool (g/jour) a été évaluée à partir de l'auto-questionnaire soumis aux volontaires à l'inclusion. Les fréquences de consommation de vin, de bière et de cidre par jour, et d'apéritifs ou de digestifs par semaine, ont été converties en quantité d'alcool consommée quotidiennement à partir des équations établies par Lasfargues *et al.* [87]. Les consommations journalières d'alcool ont été converties en classes d'amplitude différente selon le sexe : [0-15] et ≥ 15 g/jour chez les femmes, [0-20] et ≥ 20 g/jour chez les hommes.

La variable relative à la gestité a été créée en 3 classes (0, 1-2, ≥ 3) en regroupant le nombre d'enfants et le nombre de fausses couches ou avortements spontanés, le nombre d'interruptions volontaires de grossesse n'étant pas disponible dans cette étude. La prise d'un contraceptif œstroprogestatif, le statut ménopausique et la prise d'un THS sont codés en variable dichotomique (oui/non).

Les facteurs testés pour leur association avec l'incidence des maladies thyroïdiennes dans les analyses étaient : iode urinaire, SCN urinaire, PCS, consommation d'alcool, statut tabagique, diplôme le plus élevé obtenu, région géographique. Pour les femmes, le statut ménopausique, la gestité et la prise d'un contraceptif œstroprogestatif ou d'un THS ont également été analysés.

Les facteurs de risque décrits précédemment ont été analysés pour leur association avec la survenue d'un événement thyroïdien par un test du log-rank.

Les analyses ont été réalisées chez les hommes de 45-60 ans, et en séparant les femmes de 35-44 et celles de 45-60 ans.

Pour les analyses multivariées utilisant des modèles de Cox, les variables conservées dans le modèle sont celles qui avaient un seuil de signification inférieur ou égal à 20 % en analyse univariée, une fois que l'hypothèse

⁷ Du fait des caractéristiques d'inclusion, les tranches d'âge chez les hommes sont assez réduites.

des risques proportionnels avait été vérifiée. Au cas où l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas valide, la variable concernée est prise en compte dans le modèle en y ajoutant un terme de stratification.

La région Nord-Ouest considérée comme exempte de risque de déficience en iode a été prise comme référence dans les modèles univariés et le cas échéant, dans les analyses multivariées.

Dans le cas particulier où les variables "SCN urinaire" et "statut tabagique" étaient à conserver dans le modèle multivarié, 2 modèles distinguant ces 2 variables ont été étudiées⁸.

Étant donné que les sujets de la cohorte SU.VI.MAX ont reçu soit un apport quotidien en minéraux et anti-oxydants soit un placebo, cette variable a été prise en compte dans tous les modèles multivariés (par stratification).

7. Incidence des maladies thyroïdiennes biologiques

7.1 CARACTÉRISTIQUES DE LA COHORTE

Les femmes non incluses (tableau 19) étaient plus âgées ($p<0,0001$), plus souvent ménopausées ($p<0,0001$), sans activité professionnelle ($p=0,02$) et avaient une concentration de TSH à l'inclusion de l'essai plus élevée ($p<0,0001$) que celles incluses dans nos analyses.

Concernant les hommes qui n'ont pas été inclus, outre les mêmes conclusions que pour les femmes non incluses, le niveau de T4L à l'inclusion était plus élevé ($p=0,02$).

| TABLEAU 19 |

Caractéristiques de la cohorte pour le calcul de l'incidence des dysthyroïdies biologiques

	Femmes		p	Hommes		p
	Non incluses (n=4 645)	Incluses (n=3 068)		Non inclus (n=2 930)	Inclus (n=2 098)	
Moyennes (± ET)						
Âge à l'inclusion (ans)	47,3±6,7	46,5±6,4	<0,0001	51,9±4,7	51,6±4,7	0,03
TSH (µUI/ml)	2,4±3	2,1±1	<0,0001	1,9±2,4	1,7±0,8	0,0006
T4L (ng/l)	11±2,2	10,9±1,2	0,34	10,8±2,1	10,6±1,2	0,02
SCN urinaire (mg/100ml)	0,74±0,5	0,75±0,5	0,60	0,81±0,5	0,81±0,5	0,86
Iode urinaire (µg/100ml)*	8,3	8,3		8,5	8,6	
Pourcentages (%)						
Profession et catégorie socioprofessionnelle						
Agriculteurs, artisans, commerçants, chefs d'entreprise	4,0	4,5	0,02	7,9	9,0	0,002
Cadres et professions intellectuelles supérieures et professions intermédiaires	49,9	52,8		60,1	62,0	
Employés et ouvriers	20,2	19,5		11,0	12,1	
Retraités, autres personnes sans activité professionnelle, chômeurs ayant déjà travaillé	26,0	23,2		21,0	16,9	
Diplôme le plus élevé obtenu						
Inférieur ou égal au brevet	36,4	34,6	0,11	36,0	37,0	0,49
Supérieur au brevet	63,6	65,4		64,0	63,0	
Gestité						
0	10,3	10,7	0,48			
1 ou 2	42,2	43,2				
≥3	47,5	46,1				
Ménopause						
Non	69,7	74,4	<0,0001			
Oui	30,3	25,6				
Statut tabagique						
Non fumeurs	55,4	53,6	0,13	34,0	34,2	0,88
Fumeurs (anciens ou actuels)	44,6	46,4		66,0	65,8	
Consommation d'alcool						
Femmes/Hommes						
0-15/0-20 (g/jour)	76,7	76,9	0,80	31,6	31,7	0,95
>15/>20 (g/jour)	23,3	23,1		68,4	68,3	

* Médiane des concentrations urinaires.

⁸ La concentration urinaire de SCN est essentiellement associée au tabagisme ou à son exposition passive; cependant les variables SCN et les classes de tabac ne sont pas strictement identiques: l'une est quantitative et instantanée, alors que l'autre est de nature qualitative et définit un statut dont la qualification est stable.

7.2 ESTIMATION DE L'INCIDENCE

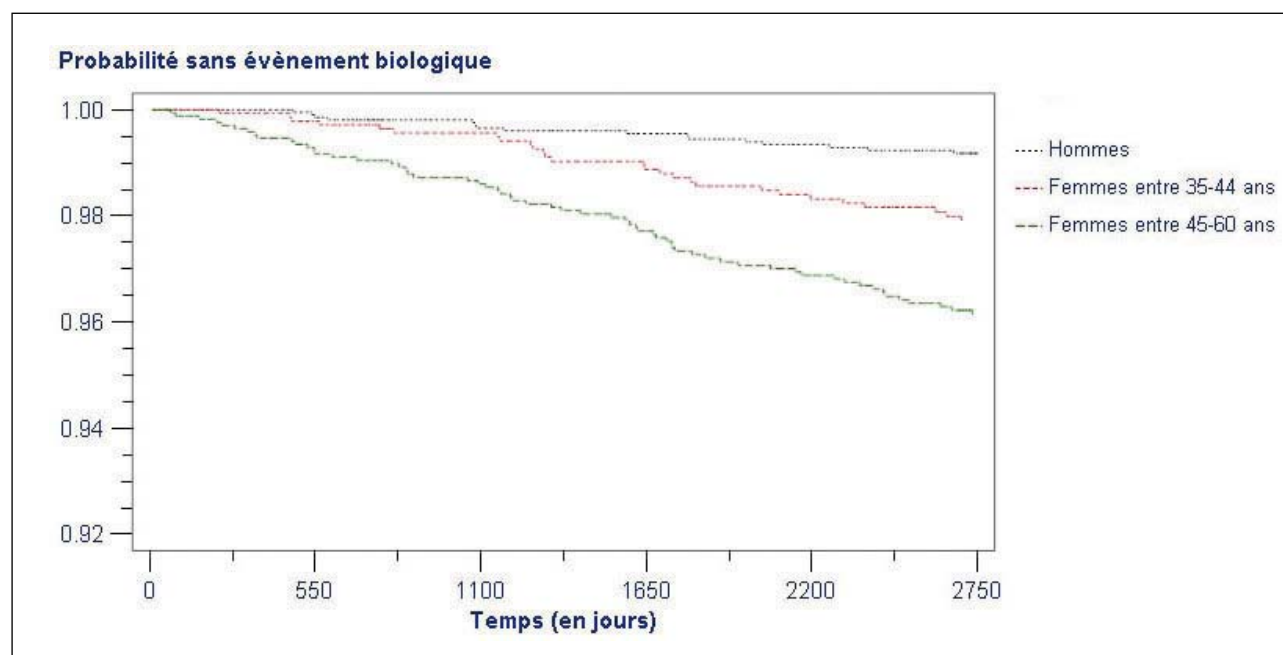
Rappel : a été considérée comme cas incident, toute dysthyroïdie probante et/ou confirmée, signalée entre 1994-1995 (date d'inclusion dans l'étude SU.VI.MAX) et la date de point de l'étude fixée à septembre 2002.

Le calcul de l'incidence a été réalisé pour les événements du groupe 1.1.1 (tableau 16-groupe 1, événements probants et/ou confirmés) : 95 cas incidents de dysthyroïdie ont été identifiés (hommes : n=11 ; femmes 35-44 ans : n=28 ; femmes 45-60 ans : n=56) entre 1994-2002 chez les 5 166 sujets inclus dans la "cohorte saine" dysthyroïdie. L'incidence cumulée à 7,5 années (suivi moyen de l'étude SU.VI.MAX) a été estimée à 2,0 %. L'incidence était de 0,5 % chez les hommes, de 2,3 % chez les femmes âgées de 35 à 44 ans lors de leur entrée dans l'essai, et de 3,6 % chez celles âgées de 45 à 60 ans à l'inclusion (figure 4).

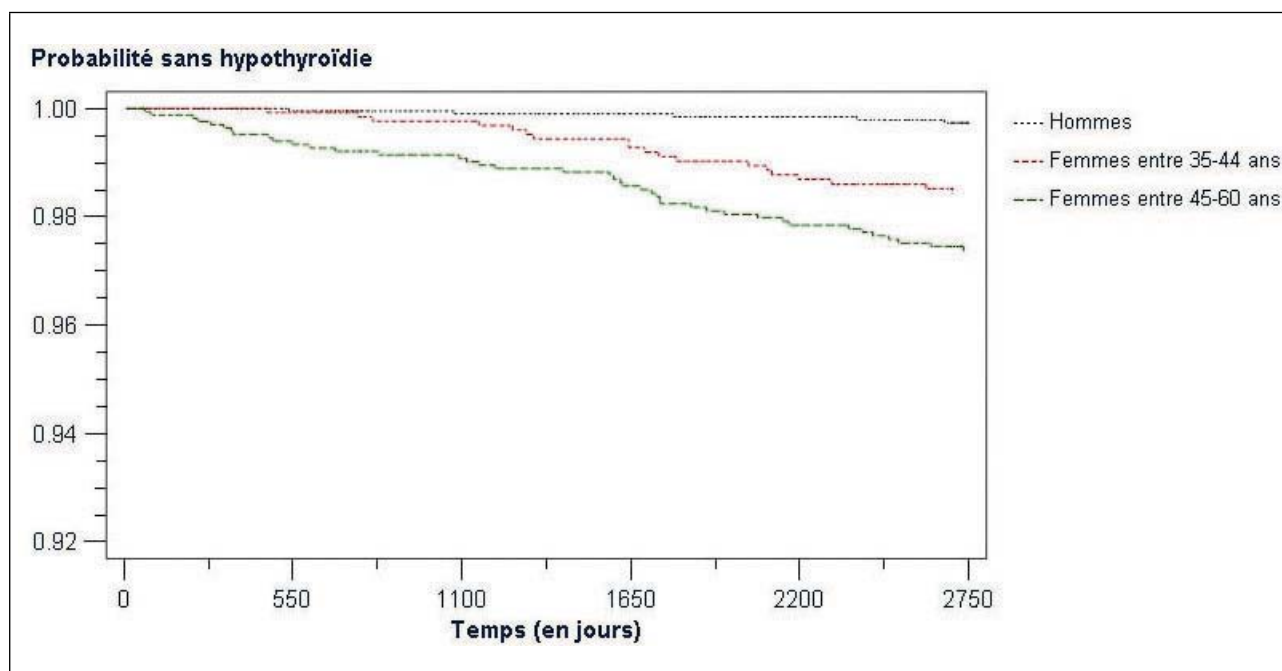
Les 95 cas incidents comprenaient 66 cas d'hypothyroïdie (hommes : 6 ; femmes 35-44 ans : 19 ; femmes 45-60 ans : 41), 16 cas d'hyperthyroïdie (hommes : 3 ; femmes 35-44 ans : 8 ; femmes 45-60 ans : 5) et 13 cas de thyroïdite (hommes : 2 ; femmes 35-44 ans : 1 ; femmes 45-60 ans : 10). L'incidence cumulée d'hypothyroïdie à 7,5 années s'élevait à 1,3 % (hommes : 0,3 % ; femmes 35-44 ans : 1,4 % ; femmes 45-60 ans : 2,4 %) (figure 5). L'estimation de l'incidence cumulée était de 0,34 % pour l'hyperthyroïdie et de 0,30 % pour les thyroïdites. Le nombre de sujets par sexe et par tranches d'âge étant très faible pour ces deux derniers types d'événements, aucun calcul d'incidence par groupe n'a été effectué. Au sein de la cohorte SU.VI.MAX chez les adultes âgés de 35 à 60 ans indemnes de problèmes thyroïdiens à l'inclusion dans l'essai, **l'incidence annuelle moyenne pour les dysthyroïdies biologiques est de 267 cas pour 100 000 (70/100 000 pour les hommes (45-60 ans), 403/100 000 pour les femmes (35-60 ans)** (tableau 20).

| FIGURE 4 |

Probabilité de survie sans événement thyroïdien biologique au cours des 7,5 ans de suivi dans la cohorte SU.VI.MAX



Probabilité de survie sans hypothyroïdie au cours des 7,5 ans de suivi dans la cohorte SU.VI.MAX



Incidence des maladies thyroïdiennes biologiques pour 100 000 par année de suivi dans la cohorte SU.VI.MAX

Année de suivi	Total/année pour 100 000	Hommes/année pour 100 000	Femmes/année pour 100 000
1994-1995	194	0	335
1995-1996	226	99	305
1996-1997	231	103	319
1997-1998	297	0	501
1998-1999	412	106	620
1999-2000	220	54	330
2000-2001	260	108	370
2001-2002	160	55	240
Incidence moyenne (suivi 7,5 ans)	267	70	403

7.3 FACTEURS ASSOCIÉS À LA SURVENUE D'UNE DYSTHYROÏDIE BIOLOGIQUE

Chez les hommes (tableau 21), les analyses univariées ont permis de retenir les variables suivantes pour les analyses multivariées : l'âge à l'inclusion ($p=0,13$), le niveau de SCN urinaire ($p=0,18$). Aucun de ces facteurs n'est associé de façon significative à la survenue des dysthyroïdies chez les hommes d'après l'analyse multivariée réalisée.

Chez les femmes, les analyses univariées (tableau 22) ont permis de retenir les variables suivantes pour les analyses multivariées : la classe d'âge ($p=0,05$), le niveau de SCN urinaire ($p=0,05$), la consommation journalière d'alcool ($p=0,04$) et la région de résidence ($p=0,07$). Chez les femmes de 45-60 ans, le risque de survenue d'une dysthyroïdie au cours du suivi était plus élevé que chez celles de 35-44 ans ($p=0,02$).

**Estimation des facteurs associés à la survenue de dysthyroïdies chez les hommes (45-60 ans)
dans la cohorte SU.VI.MAX-modèle de Cox**

	Analyses univariées			Analyse multivariée Modèle avec le SCN		
	HR	IC à 95 %	p	HR	IC à 95 %	p
Âge à l'inclusion	1,10	[0,97-1,25]	0,13	1,09	[0,96-1,24]	0,17
Iode urinaire (transformation logarithmique)	0,62	[0,21-1,80]	0,38			
SCN urinaire	0,24	[0,03-1,88]	0,18	0,26	[0,03-2,09]	0,20
Groupe d'appartenance de l'essai						
Placebo	1		0,71			
Supplémentation	0,80	[0,24-2,62]				
Tabac						
Non fumeur	1		0,22			
Fumeur (ancien ou actuel)	0,48	[0,15-1,57]				
Alcool (g/jour)						
0-20	1		0,36			
>20	2,06	[0,44-9,53]				
Profession et catégorie socioprofessionnelle						
Retraités, autres personnes sans activité professionnelle, chômeurs ayant déjà travaillé	1		0,89			
Agriculteurs, artisans, commerçants, chefs d'entreprise	-					
Cadres et professions intellectuelles supérieures et professions intermédiaires	0,61	[0,16-2,35]				
Employés et ouvriers	0,50	[0,05-4,79]				
Diplôme le plus élevé						
Inférieur ou égal au brevet	1		0,49			
Supérieur au brevet	1,59	[0,42-6,01]				
Région						
Nord-Ouest	1		0,80			
Sud-Ouest	1,51	[0,14-16,62]				
Île-de-France	2,14	[0,24-19,14]				
Nord-Est	-	-				
Sud-Est	3,52	[0,38-33,03]				

* Rappel : les variables SCN urinaire et le tabac ne sont pas analysées dans le même modèle (cf. analyses statistiques).

Le risque de survenue d'une dysthyroïdie chez les femmes résidant dans la région Nord-Est était plus élevé comparativement aux femmes vivant dans le Nord-Ouest (tableau 22) mais de façon non significative ($p=0,07$).

| TABLEAU 22 |

Estimation des facteurs associés à la survenue de dysthyroïdies chez les femmes (35-60 ans) dans la cohorte SU.VI.MAX-modèle de Cox

	Analyses univariées			Analyse multivariée		
	HR	IC à 95 %	p	HR	IC à 95 %	p
Classe d'âge						
35-44 ans	1		0,05	1		0,02
45-60 ans	1,59	[1,01-2,50]		1,72	[1,10-2,69]	
Iode urinaire (transformation logarithmique)	0,82	[0,59-1,14]	0,23			
SCN urinaire	0,55	[0,31-0,99]	0,05	0,65	[0,38-1,12]	0,12
Groupe d'appartenance de l'essai				Stratification		
Placebo	1		0,57			
Supplémentation	0,88	[0,58-1,36]				
Tabac						
Non fumeur	1		0,89			
Fumeur (ancien ou actuel)	0,97	[0,63-1,49]				
Alcool (g/jour)						
0-15	1		0,04	1		0,38
>15	1,60	[1,01-2,53]		1,15	[0,84-1,57]	
Profession et catégorie socioprofessionnelle						
Retraités, autres personnes sans activité professionnelle, chômeurs ayant déjà travaillé	1		0,64			
Agriculteurs, artisans, commerçants, chefs d'entreprise	1,75	[0,64-4,82]				
Cadres et professions intellectuelles supérieures et professions intermédiaires	1,39	[0,78-2,48]				
Employés et ouvriers	1,36	[0,68-2,73]				
Diplôme le plus élevé						
Inférieur ou égal au brevet	1		0,35			
Supérieur au brevet	1,25	[0,78-2,00]				
Région						
Nord-Ouest	1		0,07	1		0,07
Sud-Ouest	0,97	[0,51-1,85]		0,97	[0,52-1,83]	
Île-de-France	0,77	[0,41-1,47]		0,76	[0,41-1,43]	
Nord-Est	1,81	[0,90-3,61]		1,81	[0,93-3,56]	
Sud-Est	0,65	[0,29-1,46]		0,74	[0,35-1,58]	
Ménopause				Stratification		
Non	1		0,23			
Oui	0,72	[0,42-1,23]				
Gestité						
0	1		0,44			
1-2	1,08	[0,54-2,16]				
≥3	0,81	[0,40-1,63]				
Prise de contraceptif oral						
Non	1		0,80			
Oui	0,80	[0,41-1,56]				

7.4 FACTEURS ASSOCIÉS À LA SURVENUE D'UNE HYPOTHYROÏDIE

Seule la survenue d'une hypothyroïdie chez les femmes a pu être étudiée (tableau 23), le nombre de sujets masculins présentant cette maladie étant trop faible pour réaliser des analyses statistiques.

| TABLEAU 23 |

Estimation des facteurs associés à la survenue d'une hypothyroïdie chez les femmes (35-60 ans) dans la cohorte SU.VI.MAX-modèle de Cox

	Analyses univariées			Analyse multivariée		
	HR	IC à 95 %	p	HR	IC à 95 %	p
Classe d'âge						
35-44 ans	1		0,05	1		0,03
45-60 ans	1,71	[0,99-2,95]		1,88	[1,08-3,30]	
Iode urinaire (transformation logarithmique)	0,95	[0,64-1,42]	0,81			
SCN urinaire	0,56	[0,28-1,12]	0,11	0,60	[0,29-1,21]	0,15
Groupe d'appartenance de l'essai				Stratification		
Placebo	1		0,53			
Supplémentation	0,85	[0,51-4,41]				
Tabac						
Non fumeur	1		0,53			
Fumeur (ancien ou actuel)	1,18	[0,71-1,95]				
Alcool (g/jour)						
0-15	1		0,01	1		0,01
>15	1,96	[1,16-3,31]		1,99	[1,17-3,38]	
Profession et catégorie socioprofessionnelle				Stratification		
Retraités, autres personnes sans activité professionnelle, chômeurs ayant déjà travaillé	1		0,18			
Agriculteurs, artisans, commerçants, chefs d'entreprise	3,31	[1,08-10,11]				
Cadres et professions intellectuelles supérieures et professions intermédiaires	1,82	[0,84-3,95]				
Employés et ouvriers	2,11	[0,88-5,02]				
Diplôme le plus élevé						
Inférieur ou égal au brevet	1		0,20	1		0,08
Supérieur au brevet	1,46	[0,82-2,58]		1,81	[0,93-3,52]	
Région						
Nord-Ouest	1		0,09	1		0,08
Sud-Ouest	0,73	[0,33-1,63]		1,27	[0,61-2,64]	
Île-de-France	0,89	[0,43-1,83]		0,84	[0,40-1,75]	
Nord-Est	1,80	[0,81-4,00]		2,02	[0,97-4,20]	
Sud-Est	0,48	[0,17-1,35]		0,54	[0,20-1,44]	
Ménopause						
Non	1		0,29			
Oui	0,71	[0,38-1,34]				
Gestité						
0	1		0,07	1		0,10
1-2	0,81	[0,40-1,66]		0,80	[0,39-1,65]	
≥3	0,46	[0,21-0,99]		0,47	[0,22-1,03]	
Prise de contraceptif oral						
Non	1		0,33			
Oui	0,66	[0,28-1,53]				

Les analyses univariées ont permis de retenir les variables suivantes pour les analyses multivariées : la classe d'âge ($p=0,05$), le niveau de SCN urinaire ($p=0,11$), la consommation journalière d'alcool ($p=0,04$), la PCS ($p=0,18$), le niveau d'études ($p=0,20$), la région de résidence ($p=0,09$) et le nombre d'enfants ($p=0,07$). Chez les femmes de 45 à 60 ans à l'inclusion, le risque de survenue d'une hypothyroïdie était

au cours du suivi plus élevé que chez celles de 35-44 ans ($p=0,03$) ; de même si leur consommation d'alcool était supérieure à 15 g/jour à l'inclusion ($p=0,01$). En ce qui concerne les tendances, les femmes qui avaient un niveau d'éducation supérieur au brevet présentaient un risque d'hypothyroïdie plus élevé ($p=0,08$). Plus les femmes avaient d'enfants (particulièrement celles ayant 3 enfants), moins elles avaient

tendance à présenter une dysthyroïdie au cours du suivi (p=0,10). Les femmes habitant dans la région Nord-Est avaient de façon non significative leur risque augmenté par rapport aux femmes habitant dans le Nord-Ouest (p global=0,08).

concentration de TSH moins élevée à l’inclusion dans la cohorte que les femmes non incluses (p<0,0001). Les hommes inclus dans la cohorte d’incidence (tableau 24) avaient un niveau de TSH à l’inclusion inférieur à celui des hommes qui n’ont pas été inclus (p=0,008). Parmi les hommes inclus, les cadres étaient plus représentés (p=0,05).

8. Incidence des anomalies morphostructurales thyroïdiennes

Rappel : a été considérée comme cas incident, toute anomalie morphologique ou de structure de la thyroïde probante et/ou confirmée survenant entre le premier examen clinique SU.VI.MAX (1995-1996) et la date de point de l’étude SU.VI.MAX fixée à septembre 2002.

8.1 CARACTÉRISTIQUES DE LA COHORTE

Les femmes incluses dans le calcul de l’incidence des anomalies morphostructurales thyroïdiennes (tableau 24) avaient une

TABLEAU 24						
Caractéristiques de la cohorte pour le calcul de l’incidence des événements morphostructuraux						
	Femmes			Hommes		
	Non incluses (n=5 422)	Incluses (n=2 291)	p	Non inclus (n=3 324)	Inclus (n=1 704)	p
Moyennes (± ET)						
Âge à l’inclusion (ans)	47,0±6,6	46,9±6,4	0,65	51,8±4,7	51,8±4,7	0,95
TSH (µUI/ml)	2,4±2,8	2,1±1,0	<0,0001	1,8±2,2	1,7±0,8	0,008
T4L (ng/l)	11,0±2,1	10,9±1,2	0,42	10,7±1,9	10,6±1,2	0,09
SCN urinaire (mg/100ml)	0,75±0,5	0,74±0,5	0,27	0,82±0,5	0,81±0,5	0,19
Iode urinaire (µg/100ml)*	8,3	8,3		8,5	8,6	
Pourcentages (%)						
Profession et catégorie socioprofessionnelle						
Agriculteurs, artisans, commerçants, chefs d’entreprise	4,2	4,1	0,52	8,2	8,7	0,05
Cadres et professions intellectuelles supérieures et professions intermédiaires	50,6	52,2		60,1	62,5	
Employés et ouvriers	19,9	19,9		11,4	11,7	
Retraités, autres personnes sans activité professionnelle, chômeurs ayant déjà travaillé	25,3	23,8		20,4	17,1	
Diplôme le plus élevé obtenu						
Inférieur ou égal au brevet	36,3	34,3	0,09	36,2	36,8	0,67
Supérieur au brevet	63,7	65,7		63,8	63,2	
Gestité						
0	10,2	10,9	0,15			
1 ou 2	42,1	43,9				
≥3	47,7	45,2				
Statut ménopausique						
Non	71,2	72,6	0,23			
Oui	28,8	27,4				
Statut tabagique						
Non fumeurs	54,1	55,8	0,19	33,4	35,3	0,18
Fumeurs (anciens ou actuels)	45,9	44,2		66,6	64,7	
Consommation d’alcool						
Femmes/Hommes						
0-15/0-20 (g/jour)	76,4	77,5	0,33	31,3	32,2	0,51
>15/>20 (g/jour)	23,6	22,5		68,7	67,8	

* Médiane des concentrations urinaires.

8.2 ESTIMATION DE L'INCIDENCE

L'estimation de l'incidence a porté sur les événements des groupes 1.1.2 (tableau 16-groupe 1, événements probants et/ou confirmés). Au final, parmi les 3 995 sujets inclus dans la "cohorte saine" concernée, 160 sujets ont présenté un événement morphologique ou structural (goitre, structure uni- ou multinodulaire) au cours du suivi (hommes : 33 ; femmes 35-44 ans : 44 ; femmes 45-60 ans : 83). L'incidence cumulée à 7 ans est estimée à 4,6 %, avec 2,2 % chez les hommes, 4,9 % chez les femmes âgées, lors de leur entrée dans l'essai, de 35 à 44 ans et 7,4 % chez celles âgées de 45 à 60 ans (figure 6).

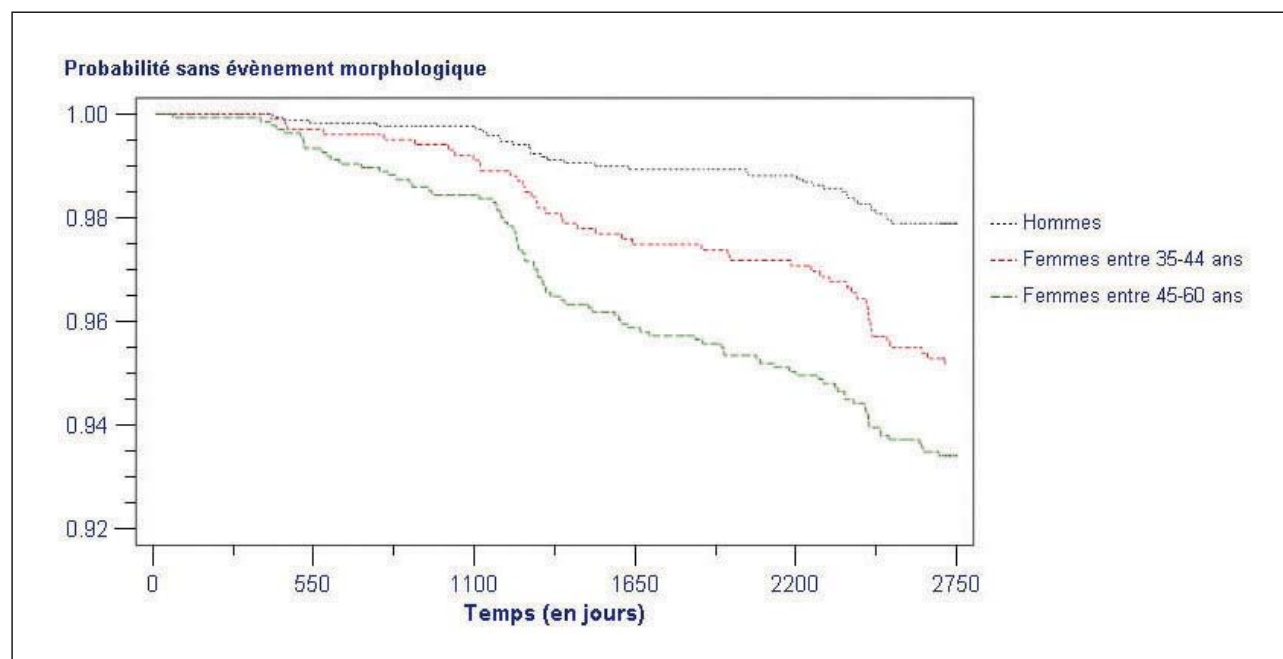
Parmi les 160 sujets concernés, 24 présentaient un goitre simple (hommes : 4 ; femmes 35-44 ans : 11 ; femmes 45-60 ans : 9), 129 un

ou plusieurs nodules et 7 présentaient à la fois un goitre et des nodules (hommes : 29 ; femmes 35-44 ans : 33 ; femmes 45-60 ans : 74). L'incidence cumulée des nodules à 7 ans de suivi moyen est estimée à 3,9 % : 2,0 % chez les hommes, 3,7 % chez les femmes âgées lors de leur entrée dans l'essai de 35 à 44 ans et chez celles âgées de 45 à 60 ans, 6,7 % (figure 7). L'estimation de l'incidence cumulée du goitre est de 0,6 %.

Au sein de la cohorte SU.VI.MAX chez les adultes âgés de 35 à 60 ans indemnes de problèmes thyroïdien à l'inclusion dans l'essai, **l'incidence annuelle moyenne pour les événements morphostructuraux est de 651 cas pour 100 000 (317/100 000 pour les hommes (45-60 ans), 906/100 000 pour les femmes (35-60 ans))** (tableau 25).

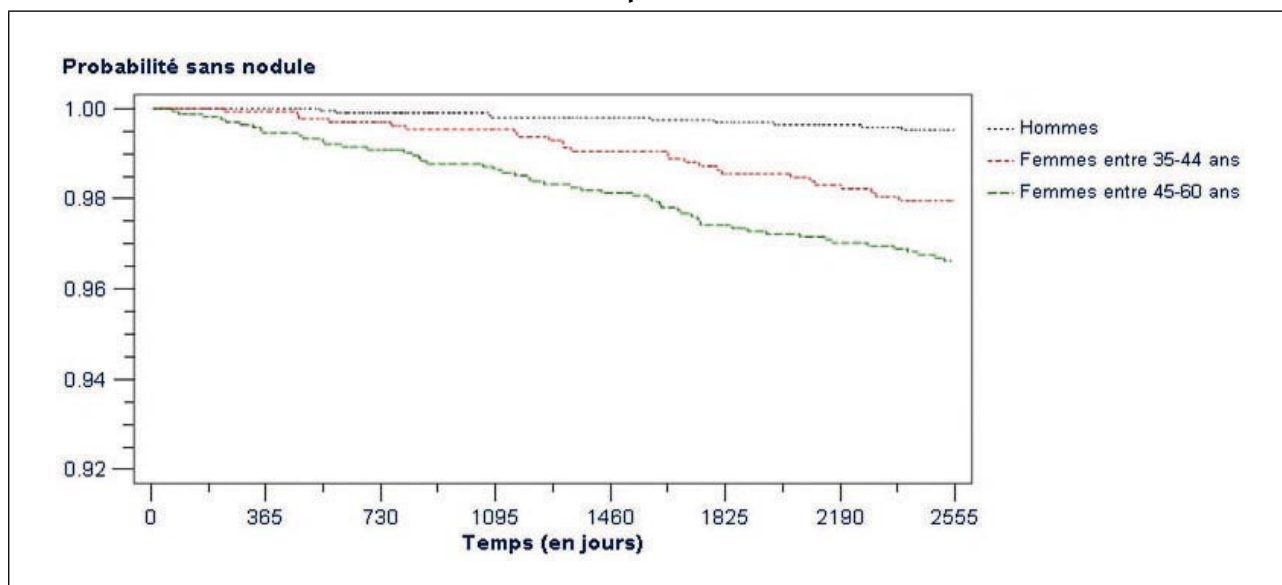
| FIGURE 6 |

Probabilité de survie sans événement thyroïdien morphostructural au cours des sept ans de suivi dans la cohorte SU.VI.MAX



| FIGURE 7 |

Probabilité de survie sans nodule au cours des sept ans de suivi dans la cohorte SU.VI.MAX



| TABLEAU 25 |

Incidence des anomalies morphostructurales thyroïdiennes pour 100 000 par année de suivi dans la cohorte SU.VI.MAX

Année de suivi	Total/année pour 100 000	Hommes/année pour 100 000	Femmes/année pour 100 000
1995-1996	577	176	876
1996-1997	256	60	404
1997-1998	1 237	605	1 700
1998-1999	310	122	450
1999-2000	290	187	370
2000-2001	1 250	750	1 610
2001-2002	640	320	930
Incidence moyenne (suivi de 7 ans)	651	317	906

8.3 FACTEURS ASSOCIÉS À LA SURVENUE D'UNE ANOMALIE MORPHOSTRUCTURALE THYROÏDIENNE

Chez les hommes (tableau 26), les analyses univariées ont permis de retenir pour l'analyse multivariée : les concentrations en iode ($p=0,20$) et en SCN urinaires ($p=0,08$). Dans l'analyse multivariée, ces facteurs sont associés significativement au risque de survenue d'anomalies morphostructurales au cours du suivi : un niveau de SCN urinaire élevé à l'inclusion favorisait la survenue d'une anomalie

morphostructurale thyroïdienne au cours du suivi ($p=0,01$), alors que plus le niveau d'iode urinaire était élevé, moins le sujet avait de risque de connaître un tel événement au cours du suivi ($p=0,05$). Chez les femmes (tableau 27), les analyses univariées ont permis de retenir pour l'analyse multivariée : le niveau de SCN urinaire à l'inclusion ($p=0,01$), la prise d'un contraceptif oral ($p=0,02$) ainsi que la région de résidence ($p=0,19$). Pour les femmes (tableau 27), la prise d'un contraceptif oral ($p=0,03$) et un niveau de SCN élevé à l'inclusion ($p=0,02$) étaient associés à une diminution du risque de survenue d'une anomalie morphostructurale thyroïdienne au cours du suivi.

| TABLEAU 26 |

Estimation des facteurs associés à la survenue des événements morphostructuraux chez les hommes (45-60 ans) dans la cohorte SU.VI.MAX-modèle de Cox

	Analyses univariées			Analyse multivariée		
	HR	IC à 95 %	p	HR	IC à 95 %	p
Âge à l'examen clinique SU.VI.MAX 1995-1996	0,99	[0,92-1,06]	0,69			
Iode urinaire (transformation logarithmique)	0,67	[0,36-1,23]	0,20	0,52	[0,27-1,01]	0,05
SCN urinaire	1,67	[0,94-2,97]	0,08	2,05	[1,16-3,62]	0,01
Groupe d'appartenance de l'essai				Stratification		
Placebo	1		0,79			
Supplémentation	0,91	[0,46-1,81]				
Tabac						
Non fumeur	1		0,25			
Fumeur (ancien ou actuel)	0,67	[0,34-1,32]				
Alcool (g/jour)						
0-20	1		0,82			
>20	1,09	[0,52-2,29]				
Profession et catégorie socioprofessionnelle						
Retraités, autres personnes sans activité professionnelle, chômeurs ayant déjà travaillé	1		0,50			
Agriculteurs, artisans, commerçants, chefs d'entreprise	1,33	[0,22-7,93]				
Cadres et professions intellectuelles supérieures et professions intermédiaires	2,25	[0,68-7,44]				
Employés et ouvriers	1,47	[0,30-7,27]				
Diplôme le plus élevé						
Inférieur ou égal au brevet	1		0,76			
Supérieur au brevet	0,90	[0,45-1,81]				
Région						
Nord-Ouest	1		0,61			
Sud-Ouest	2,53	[0,70-9,20]				
Île-de-France	1,72	[0,47-6,24]				
Nord-Est	1,73	[0,35-8,61]				
Sud-Est	2,54	[0,65-9,88]				

Estimation des facteurs associés à la survenue des événements morphostructuraux chez les femmes (35-60 ans) dans la cohorte SU.VI.MAX-modèle de Cox

	Analyses univariées			Analyse multivariée		
	HR	IC à 95 %	p	HR	IC à 95 %	p
Classe d'âge à l'examen clinique SU.VI.MAX 1995-1996						
35-44 ans	1		0,31			
45-60 ans	1,22	[0,83-1,77]				
Iode urinaire (transformation logarithmique)	0,97	[0,74-1,27]	0,81			
SCN urinaire	0,53	[0,32-0,86]	0,01	0,51	[0,29-0,89]	0,02
Groupe d'appartenance de l'essai				Stratification		
Placebo	1		0,30			
Supplémentation	0,83	[0,59-1,18]				
Tabac						
Non fumeur	1		0,28			
Fumeur (ancien ou actuel)	1,21	[0,85-1,71]				
Alcool (g/jour)						
0-15	1		0,46			
>15	0,85	[0,55-1,31]				
Profession et catégorie socioprofessionnelle						
Retraités, autres personnes sans activité professionnelle, chômeurs ayant déjà travaillé	1		0,81			
Agriculteurs, artisans, commerçants, chefs d'entreprise	0,91	[0,36-2,34]				
Cadres et professions intellectuelles supérieures et professions intermédiaires	0,97	[0,64-1,48]				
Employés et ouvriers	0,78	[0,45-1,35]				
Diplôme le plus élevé						
Inférieur ou égal au brevet	1		0,54			
Supérieur au brevet	1,13	[0,77-1,64]				
Région						
Nord-Ouest	1		0,19	1		0,22
Sud-Ouest	1,65	[0,94-2,91]		1,92	[1,01-3,70]	
Île-de-France	0,99	[0,56-1,76]		1,24	[0,63-2,43]	
Nord-Est	1,23	[0,59-2,58]		1,57	[0,70-3,50]	
Sud-Est	1,34	[0,71-2,55]		1,76	[0,86-3,62]	
Ménopause						
Non	1		0,99			
Oui	1,00	[0,68-1,47]				
Gestité						
0	1		0,81			
1-2	1,11	[0,62-1,98]				
≥3	0,98	[0,55-1,77]				
Prise de contraceptif oral						
Non	1		0,02	1		0,03
Oui	0,45	[0,23-0,90]		0,46	[0,23-0,91]	

8.4 FACTEURS ASSOCIÉS À LA SURVENUE D'UN NODULE

Chez les hommes (tableau 28), les analyses univariées ont permis de retenir les variables suivantes : la concentration en iode urinaire ($p=0,16$) ainsi que le statut tabagique ($p=0,16$). En analyse multivariée, aucun de ces deux facteurs n'est statistiquement associé à la survenue d'un nodule chez les hommes.

TABLEAU 28

Estimation des facteurs associés à la survenue d'un nodule chez les hommes (45-60 ans) dans la cohorte SU.VI.MAX-modèle de Cox

	Analyses univariées			Analyse multivariée		
	HR	IC à 95 %	p	HR	IC à 95 %	p
Âge à l'examen clinique SU.VI.MAX 1995-1996	1,00	[0,92-1,08]	0,90			
Iode urinaire (transformation logarithmique)	0,63	[0,33-1,21]	0,16	0,62	[0,32-1,17]	0,14
SCN urinaire	1,39	[0,71-2,75]	0,34			
Groupe d'appartenance de l'essai				Stratification		
Placebo	1		0,52			
Supplémentation	0,79	[0,38-1,64]				
Tabac						
Non fumeur	1		0,16	1		0,14
Fumeur (ancien ou actuel)	0,60	[0,29-1,23]		0,58	[0,28-1,2]	
Alcool (g/jour)						
0-20	1		0,90			
>20	1,05	[0,48-2,31]				
Profession et catégorie socioprofessionnelle						
Retraités, autres personnes sans activité professionnelle, chômeurs ayant déjà travaillé	1		0,74			
Agriculteurs, artisans, commerçants, chefs d'entreprise	1,33	[0,22-7,94]				
Cadres et professions intellectuelles supérieures et professions intermédiaires	1,89	[0,56-6,32]				
Employés et ouvriers	1,47	[0,30-7,27]				
Diplôme le plus élevé						
Inférieur ou égal au brevet	1		0,61			
Supérieur au brevet	0,83	[0,40-1,73]				
Région						
Nord-Ouest	1		0,64			
Sud-Ouest	2,01	[0,53-7,59]				
Île-de-France	1,54	[0,42-5,68]				
Nord-Est	1,14	[0,19-6,86]				
Sud-Est	2,52	[0,65-9,80]				

Chez les femmes (tableau 29), les analyses univariées ont permis de retenir pour l'analyse multivariée : la classe d'âge ($p=0,09$), le niveau de SCN urinaire à l'inclusion ($p=0,03$), le statut tabagique ($p=0,08$), la prise d'un contraceptif oral ($p=0,01$) ainsi que la région de résidence ($p=0,19$).

Rappel : deux analyses ont été faites pour distinguer SCN urinaire et statut tabagique (voir section 5.3).

Le modèle incluant le SCN urinaire (tableau 29) montre que les femmes âgées de 45 à 60 ans à l'examen clinique 1995-1996 étaient plus

à risque de développer un nodule au cours du suivi que les plus jeunes mais de façon non significative ($p=0,11$). La prise d'un contraceptif oral ($p=0,02$), et dans une moindre mesure, un niveau élevé de SCN urinaire à l'inclusion ($p=0,06$) auraient plutôt tendance à protéger les femmes de l'apparition d'un nodule.

Le modèle incluant le statut tabagique (tableau 29) montre que les femmes âgées de 45 et 60 ans à l'examen clinique 1995-1996 étaient plus à risque de développer un nodule ($p=0,05$) ; de même si elles fumaient ($p=0,05$). La prise d'un contraceptif oral protégerait les femmes de l'apparition d'un nodule ($p=0,03$).

Estimation des facteurs associés à la survenue d'un nodule chez les femmes (35-60 ans) dans la cohorte SU.VI.MAX-modèle de Cox

	Analyses univariées			Analyse multivariée avec le SCN*			Analyse multivariée avec le tabac*		
	HR	IC à 95 %	p	HR	IC à 95 %	p	HR	IC à 95 %	p
Classe d'âge à l'examen clinique									
SU.VI.MAX 1995-1996									
35-44 ans	1		0,09	1		0,11	1		0,05
45-60 ans	1,45	[0,95-2,23]		1,45	[0,92-2,29]		1,59	[1,01-2,51]	
Iode urinaire (transformation logarithmique)									
	0,96	[0,71-1,30]	0,80						
SCN urinaire									
	0,54	[0,32-0,93]	0,03	0,56	[0,31-1,01]	0,06			
Groupe d'appartenance de l'essai									
Placebo	1		0,36	Stratification			Stratification		
Supplémentation	0,84	[0,57-1,22]							
Tabac									
Non fumeur	1		0,08				1		0,05
Fumeur (ancien ou actuel)	1,40	[0,96-2,04]					1,51	[1-2,28]	
Alcool (g/jour)									
0-15	1		0,83						
>15	0,95	[0,60-1,51]							
Profession et catégorie socioprofessionnelle									
Retraités, autres personnes sans activité professionnelle, chômeurs ayant déjà travaillé	1		0,87						
Agriculteurs, artisans, commerçants, chefs d'entreprise	0,87	[0,30-2,48]							
Cadres et professions intellectuelles supérieures et professions intermédiaires	0,97	[0,62-1,53]							
Employés et ouvriers	0,79	[0,44-1,44]							
Diplôme le plus élevé									
Inférieur ou égal au brevet	1		0,63						
Supérieur au brevet	1,11	[0,74-1,66]							
Région									
Nord-Ouest	1		0,19	1		0,25	1		0,14
Sud-Ouest	1,63	[0,89-2,98]		1,87	[0,94-3,72]		1,95	[0,99-3,88]	
Île-de-France	0,96	[0,52-1,78]		1,15	[0,56-2,34]		1,07	[0,53-2,18]	
Nord-Est	0,91	[0,39-2,16]		1,11	[0,45-2,77]		1,17	[0,47-2,92]	
Sud-Est	1,21	[0,60-2,43]		1,50	[0,69-3,24]		1,50	[0,69-3,24]	
Ménopause									
Non	1		0,92						
Oui	1,02	[0,67-1,56]							
Gestité									
0	1		0,80						
1-2	1,10	[0,59-2,06]							
≥3	0,96	[0,51-1,81]							
Prise de contraceptif oral									
Non	1		0,01	1		0,02	1		0,03
Oui	0,35	[0,15-0,80]		0,38	[0,17-0,88]		0,39	[0,17-0,90]	

* Les variables SCN urinaire et le tabac ne sont pas analysées dans le même modèle (cf. analyses statistiques).

9. Discussion

La qualité des données recueillies dans la cohorte SU.VI.MAX, grâce à un suivi permanent des sujets a permis d'estimer de façon rétrospective, l'incidence des maladies thyroïdiennes, bien que celles-ci ne s'inscrivaient pas parmi les objectifs principaux de l'étude. Un important travail de codage et de validation a été réalisé pour répondre à notre objectif. Cette étude se distingue également des études antérieures par la prise en compte d'un nombre important de facteurs de confusion potentiels.

Le choix des seuils retenus dans notre étude (euthyroïdies strictes) afin de sélectionner des cohortes sans événements thyroïdiens (biologiques ou morphologiques) est assez strict par rapport aux valeurs de référence habituelles. Mais il paraissait indispensable d'identifier la population la plus saine possible en vue de l'estimation de l'incidence, étant donné que les problèmes thyroïdiens n'étaient pas un critère de jugement dans l'étude SU.VI.MAX. Le fait d'éliminer peu de sujets au-delà de cette étape dans l'arbre de décision montre que ce critère biologique était valable.

La détection d'un goitre ou d'un nodule dépend de la réalisation d'une palpation thyroïdienne, ce qui explique, en partie, les fréquentes "découvertes" d'événements morpho-structuraux lors des examens cliniques SU.VI.MAX. De plus, les sujets ayant un nodule bénin ou un goitre simple et qui ne prennent pas nécessairement un traitement associé, ne se considèrent pas comme "malades" ; dans le cadre de la cohorte SU.VI.MAX, ces individus avaient tendance à oublier de déclarer ce problème de santé et ne le révélaient que lorsqu'une question précise sur la thyroïde leur était posée (en pratique au cours des examens cliniques SU.VI.MAX).

9.1 INCIDENCE DES DYSTHYROÏDIES ET FACTEURS ASSOCIÉS

Relativement peu d'études estimant l'incidence des dysthyroïdies ont été trouvées dans la littérature. Les études recensées montrent que les femmes sont plus affectées par les maladies thyroïdiennes que les hommes, et plus particulièrement après 45 ans, puisque les taux d'incidence sont beaucoup plus élevés dans cette tranche d'âge (tableaux 30 et 31). Nos analyses montrent également que l'incidence des dysthyroïdies était relativement élevée chez les femmes de la cohorte SU.VI.MAX : 2,3 % des femmes de 35-45 ans à l'inclusion et 3,6 % des femmes âgées de 45-60 ans à l'inclusion ont présenté une dysthyroïdie durant la période de suivi (7,5 années en moyenne), contre seulement 0,5 % des hommes. Les dysthyroïdies étaient, à tous les âges, à nette prédominance féminine et concernaient les hommes essentiellement à partir de 60 ans [87]. Il est par ailleurs fait mention dans la littérature qu'un sujet qui présente un niveau initial de TSH bas ou élevé, mais sans être considéré comme anormal (selon les seuils définis par le laboratoire du kit de dosage), est plus à risque de développer une dysthyroïdie au cours du temps qu'un sujet présentant un niveau de TSH le classant comme "euthyroïdien strict". Dans notre étude, ces sujets, considérés comme particulièrement à risque, n'ont pas été inclus volontairement dans l'estimation de l'incidence.

L'hypothyroïdie est la pathologie thyroïdienne la plus fréquemment retrouvée dans la cohorte des "événements biologiques". Les taux annuels d'incidence de l'hypothyroïdie chez les femmes de la cohorte SU.VI.MAX ont été estimés à 3,1/1 000 et chez les hommes inférieurs à 0,2/1 000. Parmi les études menées dans des populations européennes qui fournissent des données d'incidence de l'hypothyroïdie [50,58,60,61], trois ont porté sur des sujets ayant des âges comparables aux sujets inclus dans la cohorte SU.VI.MAX [50,58,60]. Au Danemark, entre 40-49 et 50-59 ans, les incidences annuelles de l'hypothyroïdie étaient, entre 1997 et 1998, respectivement de 0,29/1 000 et 0,56 /1 000 chez les femmes résidant à Aalborg, et de 0,30/1 000 et 0,86/1 000 chez celles de Copenhague [58]. En Grande-Bretagne, dans la population de Whickham âgée de plus de 40 ans, l'incidence de l'hypothyroïdie franche a été estimée à 4,1/1 000 par an (dont 3,5 d'hypothyroïdie spontanée /1 000 par an) chez les femmes, et à 0,6/1 000 par an chez les hommes entre 1974 et 1994 [50]. L'incidence de l'hypothyroïdie chez les hommes aux mêmes âges dans ces deux dernières populations, était pratiquement nulle. En Écosse (Tayside) après un suivi de 4 ans dans les années 1993-1997, l'incidence annuelle globale de l'hypothyroïdie a été estimée chez les femmes (tous âges confondus) à 4,98 /1 000, et chez les hommes, à 0,88 /1 000 [60]. Entre 40-49 et 50-59 ans, les incidences annuelles de l'hypothyroïdie étaient respectivement de 6,07 /1 000 et de 7,78 /1 000 pour les femmes et de 0,64 /1 000 et de 1,19 /1 000 pour les hommes. Les incidences de l'hypothyroïdie observées dans la cohorte SU.VI.MAX (1994-2002) sont donc cohérentes avec celles mesurées, au cours des années quatre-vingt-dix, dans les populations d'Europe occidentale. La très forte incidence mesurée dans les populations d'origine celtique (comme en Écosse) comparée à la population danoise ne semble pouvoir s'expliquer ni par les méthodes de suivi qui sont proches, ni par des différences de statuts en iode ; l'hypothèse d'une sensibilité d'origine génétique a été soulevée [89].

L'hyperthyroïdie est également une affection à nette prédominance féminine affectant des sujets plutôt jeunes dans le cas de l'hyperthyroïdie basedowienne, ou, au contraire, des sujets âgés lorsqu'elle est associée à un goitre ou à un/plusieurs nodules toxiques. Dans notre étude, sur les 16 cas d'hyperthyroïdie déclarés, 13 sont des femmes. L'incidence annuelle, estimée à 0,46/1 000, est cohérente avec celles estimées d'après d'autres études sur la population féminine. Les résultats des études d'incidence des hyperthyroïdies franches montrent des incidences assez homogènes (tableau 4). Chez les femmes, l'incidence des hyperthyroïdies était de l'ordre de 0,4 à 1,5/1 000 par an, tandis que chez les hommes, elle était le plus souvent estimée à moins de 0,1/1 000 par an. En Écosse (Tayside), les incidences globales de l'hyperthyroïdie chez les femmes et les hommes ne progressaient que très faiblement après 40 ans et culminaient au-delà de 70 ans [60]. Dans les populations danoises d'Aalborg et de Copenhague, l'incidence de l'hyperthyroïdie était supérieure à celle de l'hypothyroïdie ; elle augmentait très fortement chez les femmes et les hommes dès 40 ans et dépassait 2/1 000 chez les femmes après 60 ans [58]. Le faible nombre d'hyperthyroïdies constaté dans notre population semble donc normal en regard de la structure d'âge de notre échantillon [88]. Dans la cohorte féminine SU.VI.MAX âgée de 35 à 60 ans, le risque de survenue d'une hypothyroïdie apparaît donc comme largement prédominant par rapport au risque de survenue d'une hyperthyroïdie.

Nos analyses ne font pas apparaître chez les hommes de facteurs de risque associés à une dysthyroïdie (tableau 30). Chez les femmes, le seul facteur de risque significatif d'une dysthyroïdie est l'âge, tandis que les facteurs de risque d'une hypothyroïdie sont l'âge et la consommation d'alcool, ainsi que, dans une moindre mesure, la région de résidence, le diplôme et la gestité (tableau 30). Dans les études recensées, l'âge est le facteur de risque des dysfonctionnements thyroïdiens le plus communément observé. Généralement, les dysthyroïdies apparaissent essentiellement à partir de 40 ans chez les femmes, plus tardivement chez les hommes. Le risque d'hypothyroïdie est mesurable dès le plus jeune âge (<10 ans), puis augmente ensuite de façon linéaire [58] voire exponentielle selon d'autres données [60]. Le risque d'hyperthyroïdie est quant à lui pratiquement nul avant 20 ans chez les femmes, ainsi qu'avant 30 ans chez les hommes.

Concernant l'incidence de l'hypothyroïdie, des **différences régionales** à la limite de la signification ($p=0,08$) sont observées dans notre étude (tableau 22). Les femmes du quart Nord-Est de la France (région à risque de déficit en iode [19]) seraient deux fois plus exposées à un risque d'hypothyroïdie que celles vivant dans le Nord-Ouest (région à statut en iode normal à sub-normal considérée dans notre étude comme région de référence [19]). Quoique non significatifs, nos résultats seraient en contradiction sur ce point, avec la littérature décrivant les populations européennes. En effet, dans les populations des pays industrialisés, celles soumises à un environnement déficitaires en iode seraient moins à risque d'hypothyroïdie par rapport aux zones où l'apport est élevé voir excessif [69]. Ces conclusions se retrouvent par exemple, dans les deux cohortes danoises de l'étude DanThyr, les auteurs observant une incidence plus élevée des hypothyroïdies dans l'échantillon correspondant à la région ayant le statut en iode le plus élevé [59].

Une **consommation régulière d'alcool** supérieure à 15 g/jour doublerait chez les femmes entre 35-60 ans, le risque de survenue d'une hypothyroïdie. L'action de l'alcool sur la thyroïde et/ou sur le métabolisme des hormones thyroïdiennes n'est bien documentée que dans des groupes de personnes ayant des consommations excessives d'alcool. Au niveau populationnel, Knudsen *et al.* [76] avaient montré que le risque de dysthyroïdie était plus élevé chez les personnes ayant une consommation élevée d'alcool comparées à celles qui n'en consomment pas ou qu'occasionnellement, une explication étant que leur taux initial

de TSH était plus élevé. Dans notre étude, nous retrouvons un résultat allant dans le même sens (tableau 30), le niveau de TSH (ajusté sur l'âge et le tabac) étant statistiquement supérieur chez les femmes ayant une consommation d'alcool supérieure à 15 g/jour par rapport à celui des femmes consommant moins d'alcool ($p=0,0001$).

De nombreux travaux font apparaître une relation entre **pathologies thyroïdiennes** (goitre, dysthyroïdies biologiques, cancer) et **facteurs reproductifs**. Dans notre étude (tableau 30), une réduction du risque d'hypothyroïdie est observée chez les femmes ayant eu au moins trois enfants, de façon non significative toutefois. L'hypothèse d'un rôle protecteur du nombre de grossesses peut être soulignée par le fait que les femmes nullipares (comparées à celles ayant trois grossesses ou plus) incluses dans la "cohorte saine", ont à l'inclusion des niveaux de TSH (ajustés sur l'âge) significativement supérieurs (2,18 vs 2,02 μ UI/ml, $p=0,009$), ceci ayant été déjà rapporté précédemment [81]. Quant aux autres facteurs reproductifs inclus dans le modèle, aucun n'était significativement associé à l'incidence des hypothyroïdies.

La **pratique tabagique** était, dans notre étude, indépendante du risque de dysthyroïdie (tableau 30). Dans l'étude NHANES III [75] et les cohortes DanThyr [72,73] et HUNT [90], les concentrations de TSH (et les titres d'anticorps anti-TPO) étaient plus faibles chez les fumeurs que chez les non fumeurs ($p<0,0001$), traduisant une moindre agression auto-immune au niveau thyroïdien et, potentiellement, un moindre risque de développement d'hypothyroïdie d'origine auto-immune. La concentration urinaire de SCN est, en majeure partie, associée au tabagisme actif ou passif [91]. Les niveaux initiaux de SCN urinaire étaient, dans notre étude, de 0,82 mg/100 ml chez les fumeurs et de 0,70 chez les non fumeurs ($p<0,0001$). Lorsque ces résultats ont été analysés par sexe, ces différences significatives persistaient aussi bien chez les hommes (fumeurs vs non fumeurs : 0,85 mg/100 ml vs 0,72 mg/100 ml) que chez les femmes (0,82 mg/100 ml vs 0,69 mg/100 ml). Les concentrations élevées de SCN urinaire dans notre échantillon n'étaient pas associées de façon significative aussi bien chez les hommes ($p<0,20$) que chez les femmes ($p<0,12$), au risque de dysthyroïdie (tableau 30). Cette absence d'association statistiquement significative peut être expliquée par les effectifs relativement faibles de fumeurs, une tendance à une réduction du risque de dysthyroïdie, en particulier chez les femmes, étant cependant observée.

| TABLEAU 30 |

Récapitulatif des principaux résultats pour les événements biologiques (analyse multivariée)

	Événements biologiques		Hypothyroïdie
	Hommes	Femmes	Femmes
Âge à l'inclusion (augmentation)	NS		
Classe d'âge (45-60 vs 35-44)		HR $\geq$ 1	HR>1
SCN urinaire (augmentation)	NS	NS	NS
Alcool (>15 g/jour)		NS	HR $\geq$ 1
Tabac	NS		
Gestité ($\geq$ 3 vs nullipares)			HR $\geq$ 1
Diplôme (>brevet vs $\leq$ brevet)			HR<1
Région (Nord-Est vs Nord-Ouest)		HR>1	HR>1

HR<1 : facteur protecteur tendance (seuil à 10 %).

HR $\leq$ 1 : facteur protecteur significatif (seuil à 5 %).

HR>1 : facteur délétère tendance (seuil à 10 %).

HR $\geq$ 1 : facteur délétère significatif (seuil à 5 %).

NS : non significatif.

Dans notre étude, un **niveau de diplôme supérieur** au brevet a tendance à être associé à la survenue d’une hypothyroïdie au cours du suivi chez les femmes (tableau 30 ; $p=0,08$). Cette relation, quoique non significative, pourrait s’expliquer par les associations complexes reliant niveau d’études, alcool et tabac. De fait, plus les personnes sont diplômées, moins elles fument (relation classique en épidémiologie et retrouvée dans notre population), et plus elles seraient exposées au risque d’évolution vers une hypothyroïdie, le niveau de TSH étant plus élevé chez les non fumeurs [92].

9.2 INCIDENCE DES ÉVÉNEMENTS MORPHOLOGIQUES ET FACTEURS ASSOCIÉS

Dans notre étude, l’incidence moyenne, observée sur les 7 années de suivi (1995/96-2002), des événements affectant la morphologie thyroïdienne était de 651 cas pour 100 000. Au cours du suivi, 4,9 % des femmes entre 35-45 ans, 7,4 % de celles âgées de 45-60 ans et 2,2 % des hommes ont présenté une anomalie morphologique de la thyroïde. La faible incidence de goitre observée dans notre population (0,6 %) est sans doute due au fait que la France se trouve dans une zone de déficience légère à modérée en iode [19]. De plus, la survenue d’un goitre dans de telles zones serait plus fréquente entre 30 et 40 ans [25] donc antérieurement à l’âge au début du suivi des cas incidents dans la cohorte SU.VI.MAX.

L’incidence annuelle des **nodules thyroïdiens** était de 0,56 % (0,78 % chez les femmes vs 0,28 % chez les hommes) dans la cohorte SU.VI.MAX. Cette incidence est plus élevée que dans l’étude de Framingham (Massachusetts) [38]. En effet, dans cette étude, parmi 5 127 sujets de 30-59 ans à l’inclusion, l’incidence des nodules thyroïdiens, diagnostiqués uniquement par la palpation, était de 0,09 % (0,11 % chez les femmes et 0,06 % chez les hommes) à l’issue d’un suivi moyen de 15 ans (1948-1965). L’incidence constatée dans notre population semble plus élevée ; toutefois, la palpation n’a pas été utilisée comme unique critère pour identifier les sujets ayant un ou

plusieurs nodule(s) dans notre étude, ce qui permet de comprendre cette différence. En effet, les conclusions de comptes-rendus d’échographies thyroïdiennes faites en ville par les volontaires et transmises ensuite au centre coordinateur de l’étude ont aussi été utilisées.

Le statut en iode, le taux en SCN urinaire et, chez les femmes, la contraception orale étaient des facteurs associés aux risques de survenue d’anomalies morphologiques (tableau 31). De plus, l’âge chez les femmes, (lorsque le modèle était ajusté sur le tabagisme) était identifié comme un facteur de risque de nodules, ce qui est connu dans la littérature [25,65,66]. La déficience des apports en iode constitue le facteur le plus largement décrit parmi les facteurs environnementaux classiquement associés à un risque de survenue d’anomalie morphologique thyroïdienne. Dans notre étude, une augmentation de la concentration en iode urinaire chez les hommes apparaît comme associée à un moindre risque d’anomalie morphostructurale ($p=0,05$) (tableau 31), mais ce résultat n’a pas été retrouvé chez les femmes.

Plusieurs études ont montré une augmentation du volume de la thyroïde chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs [20,70-72], ces sujets étant plus à risque de développer un goitre au cours du temps. Dans notre étude, la **pratique tabagique** (ancienne ou actuelle) n’était pas associée de façon significative, à un risque d’anomalie morphostructurale chez les hommes, alors qu’elle constituait un facteur de risque significatif d’apparition de nodules chez les femmes (tableau 31). Parmi les multiples composés associés au tabac, l’anion SCN constitue le facteur goitrigène essentiel [93]. Dans notre étude, le risque d’anomalie morphostructurale chez les hommes était accru de façon significative ($p=0,01$) par l’augmentation de la concentration en SCN urinaire (tableau 31). Ce résultat est en accord avec une étude antérieure réalisée dans un sous-échantillon de volontaires SU.VI.MAX, qui montrait une augmentation significative du volume thyroïdien, mesuré par échographie, associée à la concentration en SCN urinaire, indépendamment de la concentration en iode urinaire [20]. Une étude récente réalisée en Allemagne a également montré qu’une augmentation en taux de l’anion SCN constitue un facteur de risque dans le développement d’un goitre [94].

| TABLEAU 31 |

Récapitulatif des principaux résultats pour les événements morphostructuraux (analyse multivariée)

	Événements morphostructuraux		Nodule		
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes (avec modèle SCN)	Femmes (avec modèle tabac)
Classe d’âge à l’examen clinique (45-60 vs 35-44)				NS	HR≥1
Iode urinaire (augmentation)	HR≤1		NS		
SCN urinaire (augmentation)	HR≥1	HR≤1		HR<1	
Prise de contraceptif oral (oui vs non)		HR≤1		HR≤1	HR≤1
Tabac (fumeurs vs non fumeurs)			NS		HR≥1
Région (Sud-Ouest vs Nord-Ouest)		NS		NS	NS

HR<1 : facteur protecteur tendance (seuil à 10 %).
 HR≤1 : facteur protecteur significatif (seuil à 5 %).
 HR>1 : facteur délétère tendance (seuil à 10 %).
 HR≥1 : facteur délétère significatif (seuil à 5 %).
 NS : non significatif.

Chez les femmes, à l'inverse, un niveau élevé de **SCN urinaire** serait protecteur d'un risque d'apparition d'un goitre ou d'un nodule au cours du suivi (tableau 31). Cette réduction du risque, en particulier de nodule, se maintenait après exclusion des fumeuses ($p=0,04$). Cette association est *a priori* contraire à l'action goitrigène et au rôle inhibiteur de l'anion SCN sur la pompe à iode. Toutefois, une concentration élevée de SCN dans les urines est également un marqueur d'une consommation fréquente d'aliments tels que les crucifères (ou le manioc dans d'autres pays) [95,96]. Cette consommation s'accompagne généralement d'apports globalement élevés en végétaux, qui eux-mêmes ont un effet potentiellement protecteur sur la fonction thyroïdienne, comme cela a été évoqué récemment concernant le cancer de la thyroïde [97].

Enfin, dans la cohorte de femmes participant à l'étude SU.VI.MAX, la prise d'un **contraceptif oral** était associée à un moindre risque d'apparition de nodules (tableau 31 : $p=0,02$ dans le modèle ajusté sur le SCN et $p=0,03$ dans le modèle ajusté sur le tabac). Dans une précédente étude, le volume thyroïdien mesuré à l'échographie chez les femmes de 35-45 ans de l'étude SU.VI.MAX prenant des stéroïdes oraux était inférieur à celui mesuré chez celles sans contraception orale (8,5 vs 9,4 ml, $p<0,0009$) [20]. Au Danemark, Knudsen *et al.* [83] avaient trouvé une association inverse non significative entre la prise d'un contraceptif oral et la présence de nodules de diamètre ≥ 10 mm à l'échographie. Une étude antérieure [98] n'observait aucune association significative entre l'utilisation passée de contraceptifs oraux et la présence de nodules thyroïdiens. Cette tendance observée pour les utilisatrices d'un contraceptif oral pourrait être expliquée par l'effet à court terme des stéroïdes oraux sur le volume thyroïdien et le risque de goitre, alors que la formation de nodules (nodulogénèse) correspondrait à un mécanisme physiopathologique plus lent [83].

9.3 LIMITES DE L'ÉTUDE

Il aurait été intéressant de disposer de plusieurs bilans hormonaux thyroïdiens au cours du temps pour ne pas sous-estimer l'incidence des événements biologiques. En effet, nos estimations de l'incidence des dysthyroïdies sont conditionnées par la réalisation de dosages sur prescription médicale en ville et par la transmission régulière de ces informations au cours des 8 ans de suivi. Malgré plusieurs prélèvements biologiques pendant le suivi des sujets de la cohorte (1994-1995/1996-1997/2001-2002), les dosages de TSH et de T4L ne sont en effet disponibles qu'à l'inclusion.

Bien que notre étude se distingue des études antérieures par la prise en compte d'un nombre important de facteurs de confusion potentiels, il aurait été également intéressant d'étudier, chez les femmes, d'autres facteurs tels que l'âge lors des premières règles, l'âge à la première grossesse, les avortements (spontanés ou non), le type de contraceptif (âge de la femme lors de la première prise, durée), l'âge à la ménopause, la ménopause chirurgicale ou non, le type de traitement substitutif, etc. Ceci permettrait d'avoir une meilleure prise en compte de l'exposition aux hormones stéroïdiennes, mais ces informations n'étaient pas disponibles dans la cohorte.

Le tabagisme n'est caractérisé dans notre étude qu'en non fumeurs, anciens fumeurs et fumeurs actuels ; aucune information concernant le nombre de paquets/année, l'âge au commencement ainsi que la date d'arrêt pour les anciens fumeurs n'a été recueillie, ce qui constitue une limite de ces analyses.

9.4 CONCLUSION

Cette étude permet de souligner que les maladies thyroïdiennes sont fréquentes dans la population générale et propose des données de référence sur leur incidence dans la population adulte entre 35-60 ans chez les femmes et 45-60 ans chez les hommes. La pathologie thyroïdienne représente donc une fraction importante de la morbidité générale, en particulier dans la population féminine. Outre sa charge financière pour les systèmes de santé, elle constitue un facteur de risque de cancers thyroïdiens, comme cela a été démontré dans une méta-analyse [13]. Les résultats de cette étude soulignent également l'association de certains facteurs de risque de survenue d'anomalies biologiques ou morphologiques dans la population générale adulte. Une modification de ces facteurs, accessibles à la prévention, comme une amélioration de la couverture des besoins en iode telle que préconisée par l'Afssa [99], la réduction de la pratique tabagique (Plan Cancer) [100], ou de la consommation d'alcool, pourraient contribuer à réduire de façon significative l'incidence de la morbidité thyroïdienne dans la population générale.

Un suivi supplémentaire de 5 ans de la cohorte initiale est prévu dans le cadre de l'étude SU.VI.MAX-2 et des informations sur les maladies thyroïdiennes y compris biologiques ont été collectées à cette occasion. Le suivi total sera donc de 12 ans. Il permettra d'estimer l'incidence des cancers thyroïdiens et d'analyser d'autres facteurs de risque potentiels, compte tenu de certains de nos résultats discordants avec la littérature.

Références

- [1] Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L. Recommandations pour la mise en place d'un dispositif de surveillance épidémiologique nationale des cancers thyroïdiens. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, octobre 2002, 212 p. Disponible sur : www.invs.sante.fr/publications/2003/thyroide_2002/rap_thyroide_p001_104.pdf
www.invs.sante.fr/publications/2003/thyroide_2002/rap_thyroide_p105_212.pdf
- [2] Verger P, Chérié-Challine L. Évaluation des conséquences sanitaires de l'accident Tchernobyl en France. Dispositif de surveillance épidémiologique, état des connaissances, évaluation des risques et perspectives. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2000, 76 p. Disponible sur : www.invs.sante.fr/publications/rap_tchernobyl_1101/rapport_tchernoby.pdf
- [3] Chérié-Challine L. Surveillance sanitaire en France en lien avec l'accident de Tchernobyl. Bilan actualisé sur les cancers thyroïdiens et études épidémiologiques en cours en 2006. Saint-Maurice (Fra), Institut de veille sanitaire, 2006, 75 p. Disponible sur : www.invs.sante.fr/publications/2006/tchernobyl/rapport_tchernobyl.pdf
- [4] Lasalle JL. Évaluation de l'incidence du cancer de la thyroïde en Corse à partir des données hospitalières, de l'assurance maladie et des laboratoires d'anatomopathologie. Période 1998-2001. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2007, 52 p. Disponible sur : www.invs.sante.fr/publications/2007/cancer_thyroide_corse/cancer_thyroide_corse.pdf
- [5] Pedersen IB, Laurberg P, Arnfred T, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H *et al.* Surveyance of disease frequency in a population by linkage to diagnostic laboratory databases. A system for monitoring the incidences of hyper- and hypothyroidism as part of the Danish iodine supplementation program. *Comput Methods Programs Biomed* 2002;67(3):209-16.
- [6] Laurberg P, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Knudsen N, Pedersen IB *et al.* The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. *Eur J Endocrinol* 2006;155(2):219-28.
- [7] Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev epidemiol sante publique* 2003;51(1 Pt 1):3-30.
- [8] Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, Schvartz C. Incidence des cancers thyroïdiens chez l'adulte en France : analyse à partir des données des registres des cancers. *Bull Epidemiol Hebd* 2003;35:165-7. www.invs.sante.fr/beh/2003/35/beh_35_2003.pdf.
- [9] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev epidemiol sante publique* 2008;56(3):159-75.
- [10] Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L. Increased incidence of thyroid carcinoma in France: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid* 2004;14(12):1056-60.
- [11] Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte DB, Marechaud R, Niccoli-Sire P *et al.* Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol* 2004;150(2):133-9.
- [12] Sassolas G, Hafdi-Nejjari Z, Remontet L, Bossard N, Belot A, Berger-Dutrieux N *et al.* Thyroid cancer: Is the incidence rise abating? *Eur J Endocrinol* 2009;160(1):71-9.
- [13] Franceschi S, Preston-Martin S, Dal Maso L, Negri E, La Vecchia C, Mack WJ *et al.* A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. *Cancer Causes Control* 1999;10(6):583-95.
- [14] Preston-Martin S, Bernstein L, Pike MC, Maldonado AA, Henderson BE. Thyroid cancer among young women related to prior thyroid disease and pregnancy history. *Br J Cancer* 1987;55(2):191-5.
- [15] Ron E, Kleinerman RA, Boice JD Jr, LiVolsi VA, Flannery JT, Fraumeni JF. A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987;79(1):1-12.
- [16] Levi F, Franceschi S, La Vecchia C, Negri E, Gulie C, Duruz G *et al.* Previous thyroid disease and risk of thyroid cancer in Switzerland. *Eur J Cancer* 1991;27(1):85-8.
- [17] D'Avanzo B, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Talamini R. History of thyroid diseases and subsequent thyroid cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4(3):193-9.

- [18] Hercberg S, Preziosi P, Briancon S, Galan P, Triol I, Malvy D *et al.* A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.VI.MAX study-design, methods, and participant characteristics. *Supplementation en vitamines et minéraux antioxydants. Control Clin Trials* 1998;19(4):336-51.
- [19] Valeix P, Zarebska M, Preziosi P, Galan P, Pelletier B, Hercberg S. Iodine deficiency in France. *Lancet* 1999;353(9166):1766-7.
- [20] Barrere X, Valeix P, Preziosi P, Bensimon M, Pelletier B, Galan P *et al.* Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52(3):273-8.
- [21] Valeix P, Zarebska M, Bensimon M, Cousty C, Bertrais S, Galan P *et al.* [Ultrasonic assessment of thyroid nodules, and iodine status of French adults participating in the SU.VI.MAX study]. *Ann Endocrinol (Paris)* 2001;62(6):499-506.
- [22] Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, Bensimon M, Boutron-Ruault MC, Arnaud J *et al.* Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol* 2003;148(3):309-15.
- [23] Valeix P, Dos Santos C, Castetbon K, Bertrais S, Cousty C, Hercberg S. Statut thyroïdien et fréquences des dysthyroïdies chez les adultes inclus dans l'étude SU.VI.MAX en 1994-1995. *Ann Endocrinol (Paris)* 2004;65(6):477-86.
- [24] Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F *et al.* The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7(6):481-93.
- [25] Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H. Goitre prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53(4):479-85.
- [26] Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160(4):526-34.
- [27] Bjoro T, Holmen J, Kruger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T *et al.* Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 2000;143(5):639-47.
- [28] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA *et al.* Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):489-99.
- [29] Volzke H, Ludemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A *et al.* The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2003;13(8):803-10.
- [30] Hoogendoorn EH, Hermus AR, de Vegt F, Ross HA, Verbeek AL, Kiemeny LA *et al.* Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Clin Chem* 2006;52(1):104-11.
- [31] Yang F, Teng W, Shan Z, Guan H, Li Y, Jin Y *et al.* Epidemiological survey on the relationship between different iodine intakes and the prevalence of hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002;146(5):613-8.
- [32] Peterson S, Sanga A, Eklof H, Bunga B, Taube A, Gebre-Medhin M *et al.* Classification of thyroid size by palpation and ultrasonography in field surveys. *Lancet* 2000;355(9198):106-10.
- [33] Gutekunst R, Smolarek H, Hasenpusch U, Stubbe P, Friedrich HJ, Wood WG *et al.* Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;112(4):494-501.
- [34] Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1981;106(41):1338-40.
- [35] World Health Organization (WHO). Progress towards the elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD). WHO/NHD/99.4, Geneva, World Health Organization, 1999.
- [36] Hull OH. Critical analysis of two hundred twenty-one thyroid glands; study of thyroid glands obtained at necropsy in Colorado. *AMA Arch Pathol* 1955;59(3):291-311.
- [37] Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955;15:1270-80.

- [38] Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968;69(3):537-40.
- [39] Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991;181(3):683-7.
- [40] Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994;154(16):1838-40.
- [41] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Diagnostic et surveillance biologiques de l'hypothyroïdie de l'adulte. 1998.
- [42] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte. 2000.
- [43] Kagedal B, Manson JC, Norr A, Sorbo B, Tegler L. Screening for thyroid disorders in middle-aged women by computer-assisted evaluation of a thyroid hormone panel. *Scand J Clin Lab Invest* 1981;41(4):403-8.
- [44] Falkenberg M, Kagedal B, Norr A. Screening of an elderly female population for hypo- and hyperthyroidism by use of a thyroid hormone panel. *Acta Med Scand* 1983;214(5):361-5.
- [45] Nystrom E, Bengtsson C, Lindquist O, Lindberg S, Lindstedt G, Lundberg PA. Serum triiodothyronine and hyperthyroidism in a population sample of women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;20(1):31-42.
- [46] Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1985;145(8):1386-8.
- [47] Okamura K, Ueda K, Sone H, Ikenoue H, Hasuo Y, Sato K *et al.* A sensitive thyroid stimulating hormone assay for screening of thyroid functional disorder in elderly Japanese. *J Am Geriatr Soc* 1989;37(4):317-22.
- [48] Petersen K, Lindstedt G, Lundberg PA, Bengtsson C, Lapidus L, Nystrom E. Thyroid disease in middle-aged and elderly Swedish women: thyroid-related hormones, thyroid dysfunction and goitre in relation to age and smoking. *J Intern Med* 1991;229(5):407-13.
- [49] Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34(1):77-83.
- [50] Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F *et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(1):55-68.
- [51] Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PW, Hershman JM. Low serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1991;151(1):165-8.
- [52] Mogensen EF, Green A. The epidemiology of thyrotoxicosis in Denmark. Incidence and geographical variation in the Funen region 1972-1974. *Acta Med Scand* 1980;208(3):183-6.
- [53] Barker DJ, Phillips DI. Current incidence of thyrotoxicosis and past prevalence of goitre in 12 British towns. *Lancet* 1984;2(8402):567-70.
- [54] Haraldsson A, Gudmundsson ST, Larusson G, Sigurdsson G. Thyrotoxicosis in Iceland 1980-1982. An epidemiological survey. *Acta Med Scand* 1985;217(3):253-8.
- [55] Berglund J, Christensen SB, Hallengren B. Total and age-specific incidence of Graves' thyrotoxicosis, toxic nodular goitre and solitary toxic adenoma in Malmo 1970-74. *J Intern Med* 1990;227(2):137-41.
- [56] Deckart H, Deckart E, Behringer F, Kuhne H, Adam B, Apitz H *et al.* [Incidence of autonomy and immune hyperthyroidism before and following preventive use of iodized salt in the Berlin-Brandenburg area]. *Acta Med Austriaca* 1990;17 Suppl 1:39-41.
- [57] Mostbeck A, Galvan G, Bauer P, Eber O, Atefie K, Dam K *et al.* The incidence of hyperthyroidism in Austria from 1987 to 1995 before and after an increase in salt iodization in 1990. *Eur J Nucl Med* 1998;25(4):367-74.
- [58] Pedersen IB, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10):4462-9.

- [59] Carle A, Laurberg P, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L *et al.* Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. *Eur J Endocrinol* 2006;154(1):21-8.
- [60] Flynn RW, MacDonald TM, Morris AD, Jung RT, Leese GP. The thyroid epidemiology, audit, and research study: thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3879-84.
- [61] Sundbeck G, Lundberg PA, Lindstedt G, Jagenburg R, Eden S. Incidence and prevalence of thyroid disease in elderly women: results from the longitudinal population study of elderly people in Gothenburg, Sweden. *Age Ageing* 1991;20(4):291-8.
- [62] Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994;4(1):107-28.
- [63] Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa). Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 2001.
- [64] World Health Organization (WHO). Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. WHO/NHD/01.1, Geneva, World Health Organization; 2001.
- [65] Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F *et al.* The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):561-6.
- [66] Knudsen N, Perrild H, Christiansen E, Rasmussen S, Dige-Petersen H, Jorgensen T. Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 2000;142(3):224-30.
- [67] Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H. Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status. *Eur J Endocrinol* 2000;143(4):485-91.
- [68] Knudsen N, Jorgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51(3):361-7.
- [69] Laurberg P, Bulow P, I, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid* 2001;11(5):457-69.
- [70] Hegedus L, Karstrup S, Veiergang D, Jacobsen B, Skovsted L, Feldt-Rasmussen U. High frequency of goitre in cigarette smokers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22(3):287-92.
- [71] Ericsson UB, Lindgarde F. Effects of cigarette smoking on thyroid function and the prevalence of goitre, thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. *J Intern Med* 1991;229(1):67-71.
- [72] Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jorgensen T. Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. *Arch Intern Med* 2002;162(4):439-43.
- [73] Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Perrild H, Ovesen L, Jorgensen T. High occurrence of thyroid multinodularity and low occurrence of subclinical hypothyroidism among tobacco smokers in a large population study. *J Endocrinol* 2002;175(3):571-6.
- [74] Bertelsen JB, Hegedus L. Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid* 1994;4(3):327-31.
- [75] Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW. Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(12):6077-86.
- [76] Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Perrild H, Ovesen L, Jorgensen T. Alcohol consumption is associated with reduced prevalence of goitre and solitary thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(1):41-6.
- [77] Hegedus L, Rasmussen N, Ravn V, Kastrup J, Krosgaard K, Aldershvile J. Independent effects of liver disease and chronic alcoholism on thyroid function and size: the possibility of a toxic effect of alcohol on the thyroid gland. *Metabolism* 1988;37(3):229-33.
- [78] Struve CW, Haupt S, Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. *Thyroid* 1993;3(1):7-9.
- [79] Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):1010-4.

- [80] Rotondi M, Amato G, Biondi B, Mazziotti G, Del Buono A, Rotonda NM *et al.* Parity as a thyroid size-determining factor in areas with moderate iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(12):4534-7.
- [81] Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jorgensen T. Parity is associated with increased thyroid volume solely among smokers in an area with moderate to mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 2002;146(1):39-43.
- [82] Pedersen KM, Laurberg P, Iversen E, Knudsen PR, Gregersen HE, Rasmussen OS *et al.* Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function by iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(4):1078-83.
- [83] Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Perrild H, Ovesen L, Jorgensen T. Low goitre prevalence among users of oral contraceptives in a population sample of 3,712 women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(1):71-6.
- [84] Sowers M, Luborsky J, Perdue C, Araujo KL, Goldman MB, Harlow SD. Thyroid stimulating hormone (TSH) concentrations and menopausal status in women at the mid-life: SWAN. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58(3):340-7.
- [85] Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D *et al.* The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;164(21):2335-42.
- [86] Galan P, Favier A, Preziosi P, Bertrais S, Arnault N, Hercberg S. [The bank of biological material in the SU.VI.MAX study]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51(1 Pt 2):147-50.
- [87] Lasfargues G, Vol S, Le Clesiau H, Bedouet M, Hagel L, Constans T *et al.* [Validity of a short self-administered dietary questionnaire compared with a dietetic interview]. *Presse Med* 1990;19(20):953-7.
- [88] Modigliani E, Cohen R, Legrand M. *Pathologie thyroïdienne en pratique courante*. Doin Editeurs; 1998.
- [89] Laurberg P. Global or Gaelic epidemic of hypothyroidism? *Lancet* 2005;365(9461):738-40.
- [90] Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TI, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007;167(13):1428-32.
- [91] Karakaya A, Tuncel N, Alptuna G, Kocer Z, Erbay G. Influence of cigarette smoking on thyroid hormone levels. *Hum Toxicol* 1987;6(6):507-9.
- [92] Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jorgensen T. Low socio-economic status and familial occurrence of goitre are associated with a high prevalence of goitre. *Eur J Epidemiol* 2003;18(2):175-81.
- [93] Fukayama H, Nasu M, Murakami S, Sugawara M. Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;127(6):520-5.
- [94] Brauer VF, Below H, Kramer A, Fuhrer D, Paschke R. The role of thiocyanate in the etiology of goiter in an industrial metropolitan area. *Eur J Endocrinol* 2006;154(2):229-35.
- [95] Grubb CD, Abel S. Glucosinolate metabolism and its control. *Trends Plant Sci* 2006;11(2):89-100.
- [96] Shapiro TA, Fahey JW, Wade KL, Stephenson KK, Talalay P. Chemoprotective glucosinolates and isothiocyanates of broccoli sprouts: metabolism and excretion in humans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(5):501-8.
- [97] Dal Maso L, Bosetti C, La Vecchia C, Franceschi S. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control* 2009;20(1):75-86.
- [98] Wong FL, Ron E, Gierlowski T, Schneider AB. Benign thyroid tumors: general risk factors and their effects on radiation risk estimation. *Am J Epidemiol* 1996;144(8):728-33.
- [99] Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa). Évaluation de l'impact nutritionnel de l'introduction de composés iodés dans les produits agroalimentaires. 2005. www.afssa.fr/Ftp/Afssa/28424-28427.pdf
- [100] Mission interministérielle pour la lutte contre le Cancer. Plan Cancer: 2003-2007. www.e-cancer.fr/v1/fichiers/public/plancancerbase.pdf

Index des tableaux et figures

Tableau 1	Caractéristiques des principales études transversales portant sur les maladies thyroïdiennes	5
Tableau 2	Synthèse des études de prévalence de l'hypothyroïdie (n >1 000 sujets)	7
Tableau 3	Synthèse des études de prévalence de l'hyperthyroïdie (n >1 000 sujets)	8
Tableau 4	Caractéristiques des principales études longitudinales portant sur les maladies thyroïdiennes	9
Tableau 5	Principales études rapportant des incidences d'hyperthyroïdies franches	10
Tableau 6	Critères de l'OMS définissant l'adéquation des apports alimentaires en iode à partir de la médiane des concentrations en iode urinaire	10
Tableau 7	Fréquences des dysthyroïdies selon différents niveaux de risque de déficit en iode	11
Tableau 8	Récapitulatif des principaux résultats pour les facteurs de risque des maladies thyroïdiennes	12
Tableau 9	Données recueillies dans le cadre de l'essai SU.VI.MAX et utilisées pour l'étude sur l'incidence des maladies thyroïdiennes	14
Tableau 10	Constitution de l'échantillon de référence pour la définition des dysthyroïdies	18
Tableau 11	Distribution des valeurs de TSH (mUI/l) selon l'âge et le sexe	19
Tableau 12	Distribution des valeurs de T4L (ng/l) selon l'âge et le sexe	19
Tableau 13	Nomenclature des dysthyroïdies	20
Tableau 14	Valeurs des seuils pour la définition des dysthyroïdies biologiques retenue pour l'étude	20
Tableau 15	Présentation détaillée des dysthyroïdies biologiques à l'inclusion selon la nomenclature et les seuils internes à l'étude	22
Tableau 16	Groupe 1 : événements incidents pour lesquels les informations sont suffisamment probantes et/ou confirmées par une information complémentaire pour en affirmer la présence	24
Tableau 17	Groupe 2 : événements incidents pour lesquels les informations sont peu nombreuses ou contradictoires	24
Tableau 18	Groupe 3 : absence d'événement thyroïdien incident	25
Tableau 19	Caractéristiques de la cohorte pour le calcul de l'incidence des dysthyroïdies biologiques	26
Tableau 20	Incidence des maladies thyroïdiennes biologiques pour 100 000 par année de suivi dans la cohorte SU.VI.MAX	28
Tableau 21	Estimation des facteurs associés à la survenue de dysthyroïdies chez les hommes (45-60 ans) dans la cohorte SU.VI.MAX-modèle de Cox	29
Tableau 22	Estimation des facteurs associés à la survenue de dysthyroïdies chez les femmes (35-60 ans) dans la cohorte SU.VI.MAX-modèle de Cox	30
Tableau 23	Estimation des facteurs associés à la survenue d'une hypothyroïdie chez les femmes (35-60 ans) dans la cohorte SU.VI.MAX-modèle de Cox	31
Tableau 24	Caractéristiques de la cohorte pour le calcul de l'incidence des événements morphostructuraux	32
Tableau 25	Incidence des anomalies morphostructurales thyroïdiennes pour 100 000 par année de suivi dans la cohorte SU.VI.MAX	34
Tableau 26	Estimation des facteurs associés à la survenue des événements morphostructuraux chez les hommes (45-60 ans) dans la cohorte SU.VI.MAX-modèle de Cox	35
Tableau 27	Estimation des facteurs associés à la survenue des événements morphostructuraux chez les femmes (35-60 ans) dans la cohorte SU.VI.MAX-modèle de Cox	36
Tableau 28	Estimation des facteurs associés à la survenue d'un nodule chez les hommes (45-60 ans) dans la cohorte SU.VI.MAX-modèle de Cox	37
Tableau 29	Estimation des facteurs associés à la survenue d'un nodule chez les femmes (35-60 ans) dans la cohorte SU.VI.MAX-modèle de Cox	38
Tableau 30	Récapitulatif des principaux résultats pour les événements biologiques (analyse multivariée)	40
Tableau 31	Récapitulatif des principaux résultats pour les événements morphostructuraux (analyse multivariée)	41

Figure 1	Examens cliniques et biologiques, questionnaires et autres données recueillies dans le cadre de l'essai SU.VI.MAX (1994-2002) concernant la thyroïde	13
Figure 2	Étapes de décision pour la constitution de la "cohorte saine" – Estimation de l'incidence des maladies thyroïdiennes biologiques dans la cohorte SU.VI.MAX	16
Figure 3	Étapes de décision pour la constitution de la "cohorte saine" – Estimation de l'incidence des événements morphostructuraux dans la cohorte SU.VI.MAX	17
Figure 4	Probabilité de survie sans événement thyroïdien biologique au cours des 7,5 ans de suivi dans la cohorte SU.VI.MAX	27
Figure 5	Probabilité de survie sans hypothyroïdie au cours des 7,5 ans de suivi dans la cohorte SU.VI.MAX	28
Figure 6	Probabilité de survie sans événement thyroïdien morphostructural au cours des sept ans de suivi dans la cohorte SU.VI.MAX	33
Figure 7	Probabilité de survie sans nodule au cours des sept ans de suivi dans la cohorte SU.VI.MAX	34

Annexe 1 – Données épidémiologiques sur le cancer de la thyroïde

L'exposition aux rayonnements ionisants reste le facteur de risque le plus étudié. L'exposition à ces rayons durant l'enfance constitue un facteur de risque important retrouvé dans toutes les études [1,2]. Environ 3 à 4 % des sujets ayant un cancer de la thyroïde déclarent avoir eu un antécédent familial de cancer thyroïdien [3,4]. Le cancer de la thyroïde a une incidence 2 à 3 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes, ce qui laisse supposer que des facteurs reproductifs ou hormonaux pourraient intervenir [5]. Chez les femmes, l'âge tardif d'apparition des premières règles, le nombre de grossesses, ainsi qu'une ménopause précoce pourraient également augmenter le risque de cancer thyroïdien [6-10]. La contraception orale ou un traitement hormonal substitutif n'augmenterait pas le risque de cancer [8,11]. Certains facteurs nutritionnels sont cités dans la littérature comme des facteurs protecteurs. En effet, des associations significatives ont été rapportées dans certaines études entre le risque de cancer et le statut en iode [12], la prévalence des cancers de la thyroïde étant plus faible dans les régions à bas niveau d'iode. Cette relation n'a pas été retrouvée dans une étude danoise récente [13]. Une consommation fréquente d'aliments comme les crucifères (ou le manioc dans d'autres pays) qui s'accompagne généralement d'apports globalement élevés en végétaux (qui eux-mêmes ont un effet potentiellement protecteur sur la fonction thyroïdienne) est également évoquée concernant le cancer de la thyroïde [14-16]. La consommation de poisson dans les régions à faible niveau d'apport en iode se retrouve également dans la littérature [17]. L'anthropométrie (poids, taille, indice de masse corporelle) apparaît en revanche comme modérément associée [5,18,19]. Le tabac est, dans la plupart des études, retrouvé comme un facteur protecteur [20].

[1] De Vathaire F *et al.* Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. *Arch Intern Med* 1999;159:2713-9.

[2] Moysich KB, Menezes RJ, Michalek AM. Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review. *Lancet Oncol* 2002;3:269-79.

[3] Mack WJ *et al.* Lifestyle and other risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females. *Ann Epidemiol* 2002;12:395-401.

[4] Galanti MR *et al.* Parental cancer and risk of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 1997;75:451-6.

[5] Iribarren C *et al.* Cohort study of thyroid cancer in a San Francisco Bay area population. *Int J Cancer* 2001;93:745-50.

[6] Kolonel LN *et al.* An epidemiologic study of thyroid cancer in Hawaii. *Cancer Causes Control* 1990;1:223-34.

[7] Negri E *et al.* A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors. *Cancer Causes Control* 1999;10:143-55.

[8] La Vecchia C *et al.* A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. III. Oral contraceptives, menopausal replacement therapy and other female hormones. *Cancer Causes Control* 1999;10:157-66.

[9] Sakoda LC, Horn-Ross PL. Reproductive and menstrual history and papillary thyroid cancer risk: the San Francisco Bay Area thyroid cancer study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:51-7.

[10] Truong T *et al.* Role of goiter and of menstrual and reproductive factors in thyroid cancer: a population-based case-control study in New Caledonia (South Pacific), a very high incidence area. *Am J Epidemiol* 2005;161:1056-65.

[11] Mack WJ *et al.* Reproductive and hormonal risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:991-7.

[12] Gilliland FD *et al.* Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997;79:564-73.

[13] Sehestedt T *et al.* Iodine intake and incidence of thyroid cancer in Denmark. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:229-33.

[14] Bosetti C *et al.* A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. VII. Cruciferous and other vegetables (International). *Cancer Causes Control* 2002;13:765-75.

[15] World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer. A global perspective. Washington DC: AICR, 2007.

[16] Dal ML *et al.* Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control* 2008.

[17] Bosetti C *et al.* A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. VI. Fish and shellfish consumption. *Cancer Causes Control* 2001;12:375-82.

[18] Dal Maso L *et al.* A pooled analysis of thyroid cancer studies. V. Anthropometric factors. *Cancer Causes Control* 2000;11:137-44.

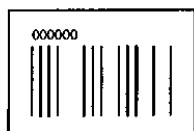
[19] Engeland A *et al.* Body size and thyroid cancer in two million Norwegian men and women. *Br J Cancer* 2006;95:366-70.

[20] Mack WJ *et al.* A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. *Cancer Causes Control* 2003;14:773-85.

Annexe 2 – Questionnaire rempli lors de l'échographie SU.VI.MAX (1995-1996)



Echographie thyroïdienne



Ville-étape: _____

I. Renseignements cliniques

Sterno-cléido-mastoïdien (cm):

Périmètre cou (cm):

ATCD familiaux de pathologies thyroïdiennes :
(indiquez le nombre de personnes concernées)

Père ☐

Mère ☐

Grand-père ☐

Grand-mère ☐

Oncle(s) ☐

Tante(s) ☐

Soeur(s) ☐

Frère(s) ☐

Fils ☐

Fille(s) ☐

ATCD personnels de pathologies thyroïdiennes:

ATCD chirurgicaux de la thyroïde (date, histologie,...):

Traitements hormonaux thyroïdiens (spécialités, posologie):

II. Examen

		Lobe droit	Lobe gauche	Isthme
1. Dimensions				
	Hauteur:			
	Largeur:			
	Epaisseur:			
2. Dimensions (sonde 7.5 Mhz)				
	Agrand. 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐			
	< longueur de la sonde	☐	☐	
	= longueur de la sonde	☐	☐	
	> longueur de la sonde	☐	☐	
3. Echostructure (comparaison avec les glandes sous-maxillaires)				
	Hypoéchogène	☐	☐	☐
	Isoéchogène	☐	☐	☐
	Hyperéchogène	☐	☐	☐
4. Type d'échostructure				
	Homogène	☐	☐	☐
	Hétérogène	☐	☐	☐

SU.VI.MAX 1995 - P.Valeix, X. Belin, M. Schlumberger, M.-J. Delisle

Code barre

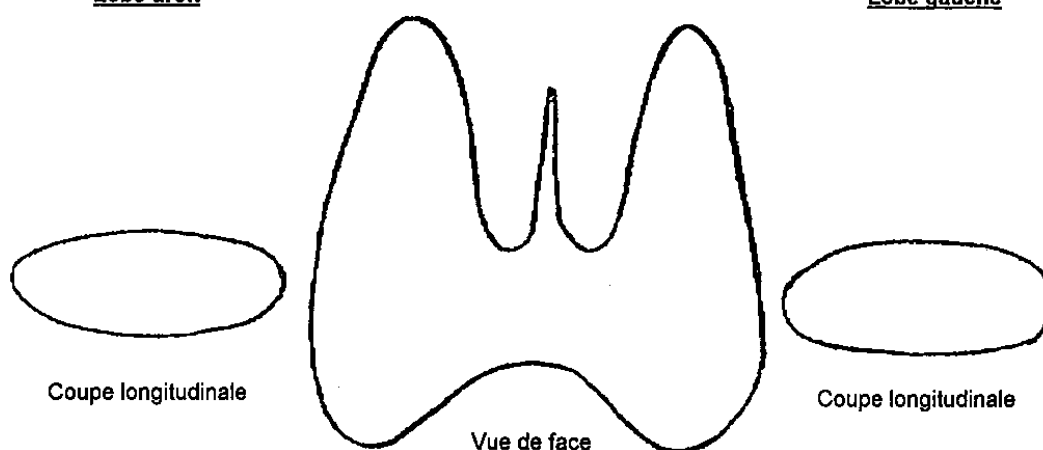
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

- 5. Présence de nodules:**
- | | | |
|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Aucun | ☐ | passez à la question 7 |
| Un | ☐ | } passez à la question 5a |
| Deux | ☐ | |
| Trois..... | ☐ | |
| Paucinodulaire (4-5) | ☐ | } passez à la question 6 |
| Multinodulaire (> 5)..... | ☐ | |

5a. Localisation: positionnez le ou les nodules sur le schéma en les numérotant:

Lobe droit

Lobe gauche



		Nodule 1	Nodule 2	Nodule 3
5b. Siège	Lobe droit	☐	☐	☐
	Isthme	☐	☐	☐
	Lobe gauche	☐	☐	☐
5c. Structure	homogène	☐	☐	☐
	hétérogène	☐	☐	☐
5d. Contour	régulier	☐	☐	☐
	irrégulier	☐	☐	☐
5e. Diamètre	D. longitudinal			
	D. face			
5f. Echostructure	Solide hyperéchogène	☐	☐	☐
	Solide isoéchogène	☐	☐	☐
	Solide hypoéchogène	☐	☐	☐
	Kystique	☐	☐	☐
	Mixte (< 50 % solide)	☐	☐	☐
	Calcification	☐	☐	☐

6. Présence de ganglions jugulocarotidiens (associés à un ou des nodules):Oui ☐ Non ☐

7. Présence d'autres anomalies:

- Adénopathie(s) ☐
- Kyste(s) (thyroglosses, branchiaux) ☐
- Adénome parathyroïdien ☐
- Autre: ☐

8. Conclusions:

Pas d'examen complémentaire nécessaire ☐

Examens complémentaires nécessaires ☐

Annexe 3 – Masque Access® de saisie des événements

démarrage - [info]

Fichier Edition Affichage Insertion Format Enregistrements Outils Fenêtre ? Tapez une question

Tahoma 10 G I S

Numéro 100001 Date d'inclusion 09/03/1995 Date de dernières nouvelles 06/11/2002 sexe 2

transmissions minitel ? oui Nb de transmissions minitel 1ère année 4 / 12

transmissions papier ? oui Nb de transmissions papier 1ère année 0 / 12

Type de questionnaire	dt_clin	datequest	infos en clair	Conclusion clinique	type d'information	examthyr	thyrmal	medictyr	Médicaments interférant	datrecap	inforecap	datevnt	atcd
Examen	22/03/1996	22/03/1996											
Examen	22/03/1996	22/03/1996		conclusion									
Examen	30/01/2001	30/01/2001		conclusion	Examen	Palpation							

homogene: non irregulier: non numberd: .

taille: . noduled: non numberg: .

noduleg: non examen: 22/03/1996

typo: .

typoa: .

CIM10: .

CIM10A: .

Enr : 1 sur 3

Enr : 1 sur 5351

Mode Formulaire

NUM

démarrer

FR 13:26

Annexe 4 – Liste des médicaments thyroïdiens pris en compte pour l'exclusion des cas prévalents

Hormones thyroïdiennes

1. **Levothyrox®** (T4) (lévothyroxine sodique)
 - Comprimés sécables : **25 µg**
 - Comprimés sécables : **50 µg**
 - Comprimés sécables : **75 µg**
 - Comprimés sécables : **100 µg**
 - Comprimés sécables : **150 µg**
2. **L-Thyroxine Roche®** (T4)
 - Comprimés sécables : **100 µg**
 - Solution buvable : **5 µg/goutte**
 - Solution injectable (IM/IV) (Pharmacie hospitalière)
3. **Cynomel®** (T3) (L-triiodothyronine)
 - Comprimés sécables : **25 µg**
4. **Euthyral®** (LT4+LT3)
 - Comprimés sécables : **20 (T3)-100 (T4)**
5. **Téatrois®** (tiratricol) (acide triiodoacétique)
 - Comprimés : **0,35 mg**

6. **Triacana®** (tiratricol) (acide triiodoacétique)
 - Comprimés : **0,35 mg**
 - Crème

7. **Lugol** (solution de Lugol)
 - Préparation de Lugol à 5 % (gouttes)

Antithyroïdiens de synthèse

1. **Basdène®** (benzylthiouracile)
 - Comprimés : **25 mg**
2. **Néo-mercazole®** (carbimazole)
 - Comprimés sécables : **5 mg**
 - Comprimés sécables : **20 mg**
3. **PTU** (propylthio-uracile) (Pharmacie hospitalière)
 - Comprimés sécables : **50 mg**

Annexe 5 – Liste des médicaments perturbant le profil thyroïdien

β-bloquants

1. **Avlocardyl®** (propranolol)
 - Comprimés sécables: **40 mg**
 - Gélules LP: **160 mg**

Principaux corticoïdes

2. **Cortancyl®** (prednisone)
 - Comprimés sécables: **1 mg**
 - Comprimés sécables: **5 mg**
 - Comprimés sécables: **20 mg**
3. **Solupred®** (prednisolone)
 - Comprimés sécables: **5 mg**
 - Comprimés sécables: **20 mg**
4. **Betnesol®** (bétaméthasone)
 - Comprimés sécables: **0,5 mg**

Antiparkinsoniens

1. **Modopar®** (lévodopa, bensérazide)
 - Gélules: **62,5 mg (50/12,5)**
 - Gélules: **125 mg (100/25)**
 - Gélules: **250 mg (200/50)**
 - Gélules LP: **125 mg (100/25)**
 - Comprimés sécables: **125 mg (100/25)**
2. **Sinemet®** (carbidopa, lévodopa)
 - Comprimés sécables: **100 mg (10/100)**
 - Comprimés sécables: **250 mg (25/250)**
 - Comprimés LP: **25/100 (25/100)**
 - Comprimés LP: **50/200 (50/200)**

Médicaments interférant avec les hormones thyroïdiennes

1. **Téralithe®** (carbonate de lithium)
 - Comprimés sécables: **250 mg**
 - Comprimés sécables LP: **400 mg**
2. **Neurolithium®** (lithium métal)
 - Ampoule buvable: **5 ml (34,35 mg)**
 - Ampoule buvable: **10 ml (68,7 mg)**
3. **Lithium®** (oligothérapie)
 - Granion de lithium (citrate de lithium): ampoule buvable: **1 mg**
 - Oligogranul lithium (gluconate de lithium): comprimé: **54,9 µg**
 - Oligosol lithium (gluconate de lithium): ampoule buvable: **279,6 µg**
 - Oligostim lithium (gluconate de lithium): comprimé: **3 µg**
 - Microsol lithium (bromure de lithium): ampoule buvable: **40 µg**

Principaux médicaments sources d'iode

1. **Cordarone®** (chlorhydrate d'amiodarone)
 - Comprimés sécables: **200 mg**
 - Ampoules (IV): **150 mg**
2. **Corbionax®** (chlorhydrate d'amiodarone)
 - Comprimés sécables: **200 mg**
3. **Vésadol®** (buzépidé métiodure)
 - Comprimé: **3 mg**
4. **Nitrol®** (iode, solution alcoolique)
 - Flacon de 10 ml: **34,31 mg**

Principaux traitements amaigrissants sources d'iode

1. **Elusanes Fucus®** (poudre de Fucus)
 - Gélule: **400 mg (12 à 600 µgI)**
2. **Algues Fucus®** (Fucus extrait sec)
 - Gélule: **84,5 mg**
3. **Actisane Minceur®** (poudre de Fucus)
 - Sachet dosette: **2 g**
4. **Aminsane®** (extrait de Fucus)
 - Comprimé: **120 mg**
5. **Dragées Fuca®** (extrait de Fucus)
 - Comprimé: **50 mg**
6. **Dellova®** (extrait de Fucus)
 - Comprimé: **25 mg (50 à 75 µgI)**
7. **Promincil®** (extrait de Fucus)
 - Gélule: **27 mg (24,3 à 29,7 µgI)**
8. **Obéflorine Tisane®** (Fucus 40 %)
 - Sachet

Annexe 6 – Classification internationale des maladies (CIM-10)

Affections de la glande thyroïde (E00-E07)

E00 Syndrome d'insuffisance thyroïdienne congénitale

Comprend: maladies endémiques dues à une insuffisance en iode de l'environnement soit directe, soit résultant d'une insuffisance thyroïdienne maternelle. Certaines de ces maladies ne correspondent pas à une hypothyroïdie en cours mais sont la conséquence d'une sécrétion anormale de l'hormone thyroïdienne au cours du développement du fœtus. Le goitre endémique peut y être associé. Utiliser, au besoin, un code supplémentaire (F70-F79) pour identifier le retard mental associé.

À l'exclusion de: hypothyroïdie par carence inapparente en iode (E02).

E00.0 Syndrome d'insuffisance thyroïdienne congénitale de type neurologique

Crétinisme endémique, de type neurologique

E00.1 Syndrome d'insuffisance thyroïdienne congénitale de type myxœdémateux

Crétinisme endémique (de):

- hypothyroïdien;
- type myxœdémateux.

E00.2 Syndrome d'insuffisance thyroïdienne congénitale de type mixte

Crétinisme endémique, de type mixte.

E00.9 Syndrome d'insuffisance thyroïdienne congénitale, sans précision

Crétinisme endémique SAI.

Hypothyroïdie par insuffisance congénitale en iode SAI.

E01 Affections thyroïdiennes et apparentées liées à une carence en iode

À l'exclusion de: hypothyroïdie par carence inapparente en iode (E02).

Syndrome d'insuffisance thyroïdienne congénitale (E00.-).

E01.0 Goitre diffus (endémique) lié à une carence en iode

E01.1 Goitre multinodulaire (endémique) lié à une carence en iode

Goitre nodulaire lié à une carence en iode.

E01.2 Goitre (endémique) lié à une carence en iode, sans précision

Goitre endémique SAI.

E01.8 Autres affections thyroïdiennes et apparentées liées à une carence en iode

Hypothyroïdie par carence acquise en iode SAI.

E02 Hypothyroïdie par carence inapparente en iode

E03 Autres hypothyroïdies

À l'exclusion d'hypothyroïdie:

- après un acte à visée diagnostique et thérapeutique (E89.0);
- liée à une carence en iode (E00-E02).

E03.0 Hypothyroïdie congénitale, avec goitre diffus

Goitre congénital (non toxique):

- SAI;
- parenchymateux.

À l'exclusion de: goitre congénital transitoire avec fonction normale (P72.0).

E03.1 Hypothyroïdie congénitale, sans goitre

Aplasie de la thyroïde (avec myxœdème).

Atrophie congénitale de la thyroïde.

Hypothyroïdie congénitale SAI.

E03.2 Hypothyroïdie due à des médicaments et à d'autres produits exogènes

E03.3 Hypothyroïdie post-infectieuse

E03.4 Atrophie de la thyroïde (acquise)

À l'exclusion de: atrophie congénitale de la thyroïde (E03.1).

E03.5 Coma myxœdémateux

E03.8 Autres hypothyroïdies précisées

E03.9 Hypothyroïdie, sans précision

Myxœdème SAI.

E04 Autres goitres non toxiques

À l'exclusion de goitre congénital:

- SAI (E03.0);
- diffus (E03.0);
- parenchymateux (E03.0);
- goitre lié à une carence en iode (E00-E02).

E04.0 Goitre diffus non toxique

Goitre, non toxique:

- diffus (colloïde);
- simple.

E04.1 Nodule thyroïdien simple non toxique

Goitre uninodulaire non toxique.

Nodule:

- colloïde (kystique) (thyroïdien);
- thyroïdien (kystique) SAI.

E04.2 Goitre multinodulaire non toxique

Goitre :

- kystique SAI ;
- multinodulaire (kystique) SAI.

E04.8 Autres goitres non toxiques précisés

E04.9 Goitre non toxique, sans précision

Goitre :

- SAI ;
- nodulaire (non toxique) SAI.

E05 Thyroétoxicose [hyperthyroïdie]

À l'exclusion de : thyroétoxicose néonatale (P72.1) thyroïdite chronique avec thyroétoxicose transitoire (E06.2).

E05.0 Thyroétoxicose avec goitre diffus

Goitre :

- exophtalmique ou toxique SAI ;
- toxique diffus.

Maladie de Basedow.

E05.1 Thyroétoxicose avec nodule thyroïdien simple

Thyroétoxicose avec goitre uninodulaire toxique.

E05.2 Thyroétoxicose avec goitre multinodulaire toxique

Goitre nodulaire toxique SAI.

E05.3 Thyroétoxicose due à des nodules thyroïdiens ectopiques

E05.4 Thyroétoxicose factice

E05.5 Crise aiguë thyroétoxicque

E05.8 Autres thyroétoxicoses

Hyperproduction de thyrotrophine.

E05.9 Thyroétoxicose, sans précision

Cardiopathie thyroétoxicque + (I43.8).

Hyperthyroïdie SAI.

E06 Thyroïdite

À l'exclusion de : thyroïdite du post-partum (090.5).

E06.0 Thyroïdite aiguë

Abcès de la thyroïde.

Thyroïdite :

- pyogène ;
- suppurée.

E06.1 Thyroïdite subaiguë

Thyroïdite (à) (de) :

- cellules géantes ;
- de Quervain ;
- granulomateuse ;
- non suppurée.

À l'exclusion de : thyroïdite auto-immune (E06.3).

E06.2 Thyroïdite chronique avec thyroétoxicose transitoire

À l'exclusion de : thyroïdite auto-immune (E06.3).

E06.3 Thyroïdite auto-immune

Goitre lymphadénoïde.

Hashitoxicose (transitoire).

Strumite lymphomateuse.

Thyroïdite (de) :

- Hashimoto ;
- lymphocytaire.

E06.4 Thyroïdite médicamenteuse

E06.5 Autres thyroïdites chroniques

Thyroïdite (de) :

- chronique ;
- SAI ;
- fibreuse ;
- ligneuse ;
- Riedel.

E06.9 Thyroïdite, sans précision

E07 Autres affections de la thyroïde

E07.0 Hypersécrétion de calcitonine

Hyperplasie des cellules C de la thyroïde

Hypersécrétion de thyrocalcitonine

E07.1 Goitre dû à un trouble de l'hormonosynthèse

Goitre familial dû à un trouble de l'hormonosynthèse.

Syndrome de Pendred.

À l'exclusion de : goitre congénital transitoire avec fonction thyroïdienne normale (P72.0).

E07.8 Autres affections précisées de la thyroïde

Anomalie de la thyroglobuline.

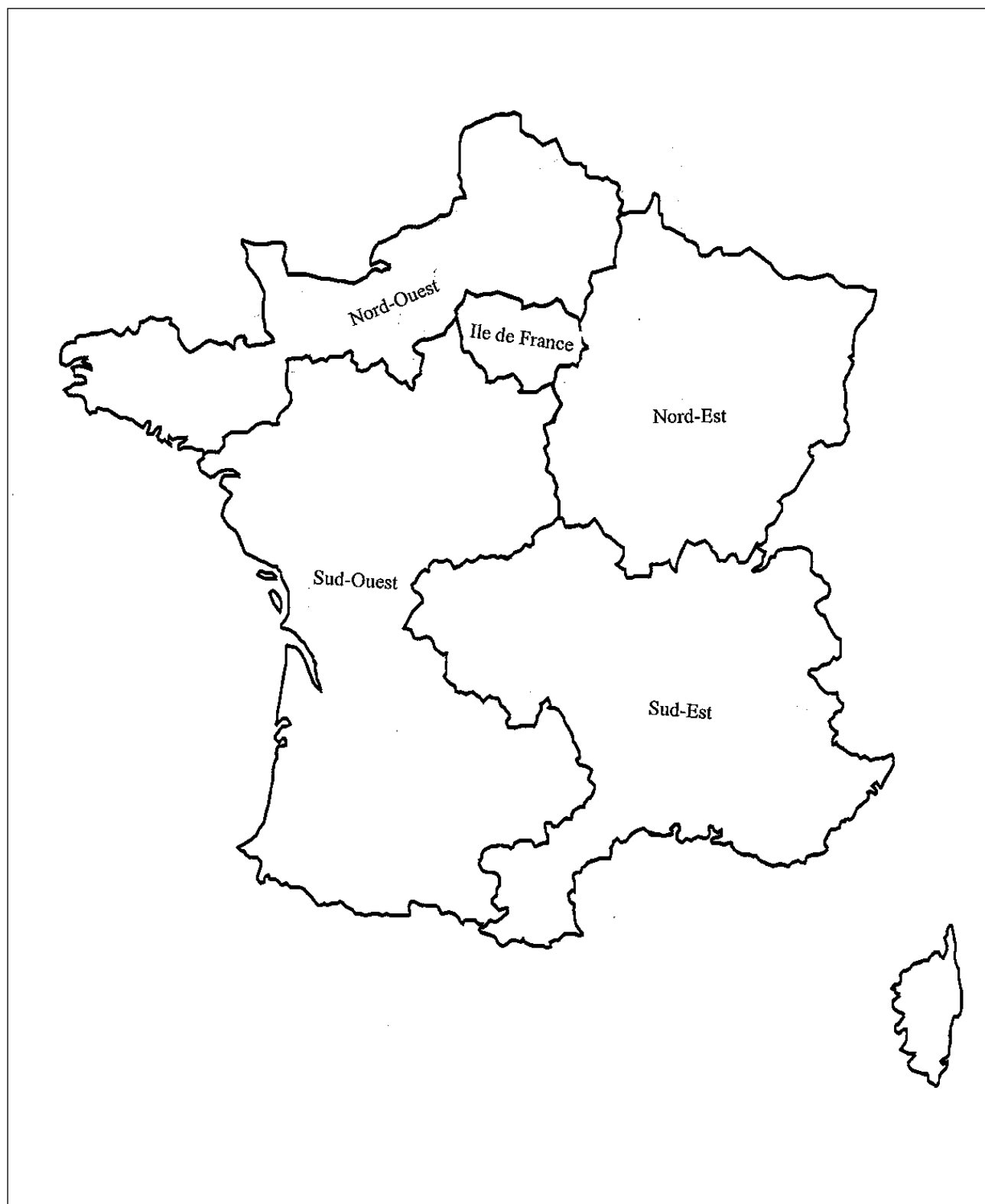
Hémorragie de la thyroïde.

Infarctus de la thyroïde.

Syndrome de dysfonctionnement euthyroïdien.

E07.9 Affection de la thyroïde, sans précision

Annexe 7 – Carte des régions utilisées



Maladies thyroïdiennes dans la cohorte SU.VI.MAX

Estimation de leur incidence et des facteurs de risque associés, 1994-2002

Depuis les années soixante-dix, l'incidence du cancer de la thyroïde augmente en France. L'Institut de veille sanitaire a été chargé d'identifier les facteurs de risque pouvant expliquer cette augmentation. Les maladies thyroïdiennes biologiques ou morphologiques sont identifiées comme des facteurs de risque présumés de ces cancers. Notre étude a permis d'estimer l'incidence des maladies thyroïdiennes et leurs facteurs de risque grâce aux données recueillies auprès d'adultes ayant participé à l'étude SU.VI.MAX et suivis pendant huit ans. Nos résultats montrent que les femmes étaient plus affectées par les maladies thyroïdiennes que les hommes après 45 ans. Le risque de survenue d'une hypothyroïdie était prédominant par rapport au risque de survenue d'une hyperthyroïdie. Les facteurs de risque d'une hypothyroïdie identifiés étaient l'âge et une consommation d'alcool supérieure à 15 g/jour ainsi que, dans une moindre mesure, la région de résidence, le niveau d'études et la gestité. L'incidence et les facteurs associés aux dysthyroïdies sont cohérents avec les données d'études conduites dans d'autres pays. L'analyse de l'incidence des anomalies morphologiques a montré une faible incidence de goitre, alors que l'incidence des nodules est plus élevée dans notre population que dans la littérature. Le statut en iode et en thiocyanate urinaire, chez les hommes ainsi que la contraception orale chez les femmes, étaient des facteurs associés au risque de survenue d'anomalies morphologiques. Peu d'études relatives aux anomalies morphologiques ont été conduites au niveau international, et les facteurs de risque décrits dans notre population mériteront des investigations complémentaires. Cette étude permet également de souligner que les maladies thyroïdiennes sont fréquentes dans la population générale et propose des données de référence sur leur incidence dans la population adulte. Ces données sont utiles pour l'identification d'éventuels excès de risques des affections thyroïdiennes localement.

Mots clés : cohorte, déterminants, incidence, thyroïde

Thyroid diseases in the SU.VI.MAX cohort

Estimated incidence and related risk factors, 1994-2002

The French Institute for Public Health Surveillance is in charge of identifying risk factors related to thyroid cancer, whose incidence has increased in the French population since 70's. The purpose of this study was to report estimated incidences of biochemical thyroid disorders and thyroid diseases, which are considered as risk factors for thyroid cancer, in an eight-year cohort of middle-aged adults participating in the SU.VI.MAX cohort. Our study shows that women over 45 years of age were more affected by thyroid diseases than men. The incidence of hypothyroidism prevailed in our population. Risk factors associated with the incidence of hypothyroidism were age, alcohol consumption (>15 grams/day) and, to a lesser extent, area of residence, education level and number of children. Estimations of thyroid disorders incidence and their associated risk factors identified in this study were in accordance with studies previously published in other countries. Besides, incidence of goitres was rather low whereas nodule incidence was higher in our population compared with incidences described in other populations. Identified associated factors were urinary iodine level, urinary thiocyanate level and, in women, oral contraceptive use. Few studies on thyroid diseases have been found in the literature; factors identified as associated with the incidence of thyroid diseases in our study deserve further investigation. This study also underlines that thyroid pathologies are frequent in the general population and proposes benchmarks of their incidence in middle-aged adults. These estimations will be useful for identifying further risk excess on a local level.

Citation suggérée :

Estaquio C, Castetbon K, Valeix P. Maladies thyroïdiennes dans la cohorte SU.VI.MAX. Estimation de leur incidence et des facteurs de risque associés, 1994-2002. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire et Université Paris 13, août 2009, 58 p.
Disponible sur : www.invs.sante.fr

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

12 rue du Val d'Osne
94 415 Saint-Maurice Cedex France
Tél. : 33 (0)1 41 79 67 00
Fax : 33 (0)1 41 79 67 67
www.invs.sante.fr

ISSN : 1956-6964
ISBN-net : 9 78-2-11-098691-7
Réalisé par Diadeis-Paris
Dépôt légal : août 2009