

II - Données épidémiologiques sur les cancers thyroïdiens

II.1 Incidence des cancers thyroïdiens chez l'adulte : analyse des données fournies par les Registres des cancers (1978-1997)

M. Colonna¹, P. Grosclaude² et les membres du réseau Francim

¹ Registre des cancers de l'Isère, ² Registre des cancers généraux du Tarn

L'ESSENTIEL

En France, les cancers thyroïdiens représentent environ 1 % des cancers incidents avec 2 600 cas estimés en 1995. L'incidence augmente dans la plupart des pays depuis les années 1970. Ce travail analyse l'évolution temporelle et la répartition spatiale de l'incidence des cancers thyroïdiens par types histologiques à partir des données des registres français des cancers.

Les données proviennent d'incidence de 8 registres de population correspondants à 9 départements, mais la période d'étude est variable en fonction des registres (Marne et Ardennes (1978-1997 : 857 cas), Calvados (1978-1996 : 472 cas), Doubs (1978-1996 : 312 cas), Hérault (1986-1996 : 379 cas), Isère (1979-1997 : 774 cas), Bas-Rhin (1978-1996 : 532 cas), Haut-Rhin (1988-1997 : 189 cas), Tarn (1982-1997 : 338 cas). En 1997, la couverture correspond à environ 10 % de la population française. L'analyse de l'évolution de l'incidence entre 1978 et 1997 n'utilise que les informations fournies par les 5 registres les plus anciens (Marne-Ardennes, Calvados, Doubs, Isère et Bas-Rhin). Dans cette étude, au total 3853 cas diagnostiqués chez des sujets de plus de 14 ans ont été pris en compte (les 23 cas diagnostiqués chez des sujets de moins de 15 ans n'ont pas pu être inclus dans l'étude). L'analyse repose sur la modélisation poissonnienne des effets d'âge, de cohorte, de période et de région.

Les cancers papillaires et vésiculaires représentent en moyenne 76 % des cancers de la thyroïde sur l'ensemble de la période pour atteindre 82 % pour la période la plus récente (1993-1997). On observe une augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde dès le début de la période d'analyse. Cette augmentation prend une forme exponentielle à partir de la génération née en 1925. Elle est essentiellement due au cancer papillaire qui augmente de 6,2 % et 8,1 % par an respectivement chez l'homme et chez la femme sur toute la période. L'incidence des autres types histologiques est stable ou décroissante. Chez la femme, l'évolution de l'incidence diffère selon le département avec une augmentation moyenne annuelle sur la période 1982-1996 estimée à 7,5 % dans le département du Bas-Rhin et 17,8 % dans le celui du Tarn. Chez l'homme, les variations sont moins importantes et non statistiquement significatives. Cette analyse montre que l'augmentation des cancers thyroïdiens chez les adultes est ancienne, donc antérieure à l'accident de Tchernobyl. Nos résultats ne mettent pas en évidence de rupture dans cette évolution, ce qui serait davantage en faveur d'un effet de l'amélioration des pratiques diagnostiques (échographie, cytoponction) dans le cadre d'une pathologie où le nombre de cancers latents est important. Toutefois, le faible recul dont nous disposons et le fait que les enfants qui avaient moins de 10 ans en 1986 ne pouvaient être pris en compte dans cette étude, impliquent que la surveillance doit être maintenue.

II.1.1 Introduction

L'incidence des cancers de la thyroïde représente à peu près 1 % des cancers en France en 1995 [1-3] soit 2 600 cas environ, avec une augmentation régulière depuis le début de l'enregistrement de l'incidence dans un certain nombre de départements français à partir du milieu des années soixante-dix.

En France, les données d'incidence du cancer de la thyroïde sont recueillies par 9 Registres généraux et un Registre spécialisé. Après un bref rappel méthodologique, ce travail comprend trois parties. La première est consacrée à l'étude de la tendance chronologique sur 20 ans de l'incidence (1978-1997) à partir des Registres ayant des données sur cette période. La deuxième évaluera la distribution géographique de l'incidence sur l'ensemble des Registres ayant des données de 1988 à 1996. Enfin une étude comparative sur les tendances chronologiques récentes sera faite sur l'ensemble des Registres dont l'enregistrement couvre la période 1982-1996.

II.1.2 Matériel et méthode

a) Matériel

Les données utilisées couvrent 20 ans d'enregistrement de cas de cancer de la thyroïde, repérés par le code 193 de la Classification Internationale des Maladies-Oncologie (CIMO I, 1980). Les tumeurs ont été classées en 3 grands groupes : les cancers papillaires, les cancers vésiculaires (appelés également folliculaires) et l'ensemble des autres types histologiques comprenant notamment les carcinomes indifférenciés ou anaplasiques, les carcinomes à petites cellules et les carcinomes médullaires.

Pour l'étude de la tendance chronologique sur 20 ans, seules les données de 5 départements ayant une durée d'observation suffisante ont été utilisées. L'étude de la distribution géographique pour la période récente porte sur 9 départements (Tableau 1). Nous n'avons pas intégré les données du Registre des cancers du département de la Manche puisque les données disponibles pour ce département ne concernent que les années 1994-1996. Les données du département de la Somme n'ont pas été incluses pour des problèmes de disponibilité au moment de l'étude. Par ailleurs, notre étude ne tient pas compte des cas de cancer diagnostiqués chez les enfants (moins de 15 ans) ce qui correspond à l'exclusion de 23 cas de cancer (soit 0,6 % du nombre total de cas). Cette restriction est importante car elle implique que seuls les enfants qui avaient plus de 4 ans lors de l'accident ont été pris en compte car eux seuls ont atteint l'âge de 15 ans durant la période étudiée.

b) Méthode

L'analyse statistique utilise la méthode classique de la régression de Poisson. L'étude globale de la tendance chronologique utilise un modèle âge-cohorte dans lequel l'effet cohorte a été modélisé de deux façons : 1) avec un polynôme dont le degré est choisi sur la signification statistique des coefficients d'un polynôme orthogonal de degré maximum. 2) avec un spline cubique de lissage.

L'analyse géographique ajuste un modèle pour chaque type histologique qui fournit un taux relatif ajusté pour l'âge permettant de comparer chaque Registre à celui de Champagne-Ardenne qui a recueilli le plus grand nombre de cas.

Les comparaisons des tendances chronologiques dans les différents Registres sont basées sur l'estimation d'une tendance linéaire sur la période dans chaque Registre.

II.1.3 Résultats

a) Incidence en fonction du type histologique

La répartition selon le type histologique varie d'un Registre à l'autre. Ainsi, le pourcentage des cancers papillaires approche les 70 % dans le Tarn et dépasse les 60 % dans les départements de la Marne et des Ardennes, de l'Hérault et du Calvados alors que ces cancers représentent environ 45 % des cas dans le département du Bas-Rhin. Mais ces différences doivent être pondérées par le fait que les périodes d'enregistrement sont différentes car le recul n'est pas le même pour tous les Registres et que la proportion des différents types morphologiques a beaucoup évolué dans le temps.

TABLEAU 1 : Nombre de cas par type histologique et par département.

Registre	Période	Papillaire		Vésiculaire		Autre		Total
		Nb cas	%	Nb cas	%	Nb cas	%	Nb cas
Marne-Ardennes	1978-1997	532	62,1	157	18,3	168	19,6	857
Calvados	1978-1996	286	60,6	82	17,4	104	22,0	472
Doubs	1978-1996	173	55,4	70	22,4	69	22,1	312
Hérault	1986-1996	237	62,5	64	16,9	78	20,6	379
Isère	1979-1997	430	55,6	154	19,9	190	24,5	774
Bas-Rhin	1978-1996	242	45,5	110	20,7	180	33,8	532
Haut-Rhin	1988-1997	112	59,3	23	12,2	54	28,6	189
Tarn	1982-1997	235	69,5	40	11,8	63	18,6	338
Manche (*)	1994-1996	64	65,3	9	9,2	25	25,5	98
Total	1978-1997	2 247	58,3	700	18,2	906	23,5	3 853

(*) : Les données du Registre du département de la Manche ne sont pas incluses dans le total.

Source : Francim

1. Variations par période

Il existe une forte augmentation de l'incidence des cancers papillaires alors qu'on observe globalement une stabilité de l'incidence des cancers vésiculaires et « autres types histologiques » (Tableau 2). La structure de répartition des cas selon le type histologique a considérablement évolué au cours de la période, les cancers papillaires représentant près de 70 % des cas pour la période 1993-1997 alors qu'ils représentaient moins de la moitié des cas pendant la période 1978-1982.

TABLEAU 2 : Taux d'incidence (pour 100 000) et répartition en pourcentage des cas par type histologique et par période de diagnostic.

	Papillaire		Vésiculaire		Autre	
	Taux	%	Taux	%	Taux	%
1978-1982	1,49	42,7	0,78	22,3	1,22	35,1
1983-1987	2,00	48,5	0,95	23,1	1,17	28,4
1988-1992	3,06	58,7	0,97	18,6	1,18	22,6
1993-1997	4,53	68,2	0,92	13,9	1,19	17,9

Source : Francim

2. Variations en fonction du sexe

Les cancers de la thyroïde sont plus fréquents chez les femmes que chez les hommes quel que soit le type morphologique étudié, mais en proportion les cancers papillaires sont plus fréquents chez les femmes.

TABLEAU 3 : Taux d'incidence (pour 100 000) et répartition en pourcentage des cas par type histologique et par sexe.

	Papillaire		Vésiculaire		Autre	
	Taux	%	Taux	%	Taux	%
Homme	1,27	53,2	0,43	18,0	0,69	28,7
Femme	4,50	59,8	1,37	18,2	1,65	22,0

Source : Francim

3. Variations en fonction de l'âge

La part des cancers papillaires chez les moins de 40 ans est élevée (70,9 % des cas) alors que chez les plus de 60 ans, les cancers de la thyroïde les plus fréquents appartiennent à la catégorie « autres types histologiques » avec 41,3 % des cas de cette catégorie d'âge.

La dépendance entre l'âge et le type histologique dans l'incidence des cancers de la thyroïde est illustrée également dans la figure 4 ainsi que dans le tableau 4.

TABLEAU 4 : Taux d'incidence (pour 100 000) et répartition en pourcentage des cas par type histologique et par classe d'âge (1978-1997).

	Papillaire		Vésiculaire		Autre	
	Taux	%	Taux	%	Taux	%
15-39 ans	2,09	70,9	0,50	17,0	0,36	12,1
40-59 ans	4,53	65,1	1,23	17,6	1,21	17,3
60 +	2,77	38,7	1,42	19,9	2,95	41,3

Source : Francim

4. Variations en fonction du sexe et de l'âge

TABLEAU 5 : Taux d'incidence (pour 100 000) par type histologique, par sexe et par tranche d'âge (1988-1996).

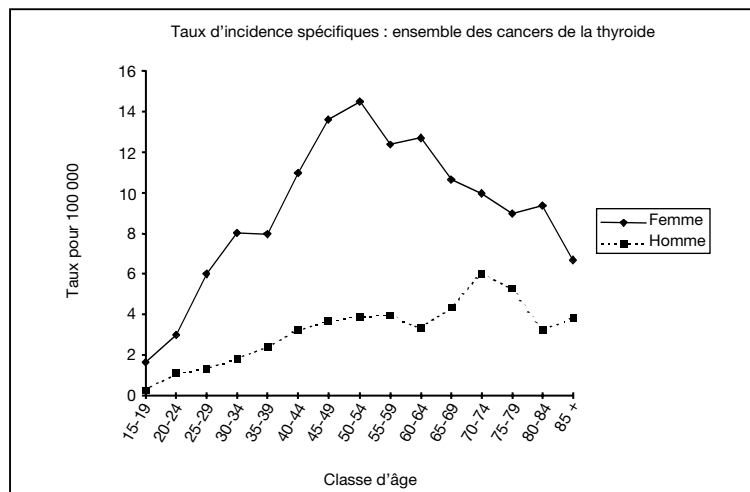
	Homme				Femme			
	Papillaire	Vésiculaire	Autre	Total	Papillaire	Vésiculaire	Autre	Total
15-19	0,16	0,10	0,00	0,26	1,23	0,32	0,11	1,66
20-24	0,76	0,09	0,24	1,09	2,27	0,48	0,24	3,00
25-29	1,03	0,15	0,15	1,33	4,54	1,05	0,45	6,03
30-34	1,41	0,30	0,15	1,86	6,02	1,20	0,80	8,02
35-39	1,31	0,76	0,30	2,37	6,49	0,85	0,60	7,94
40-44	2,30	0,46	0,46	3,23	8,38	1,46	1,14	10,98
45-49	2,26	0,80	0,61	3,67	10,27	1,89	1,45	13,61
50-54	2,27	0,76	0,91	3,93	10,76	2,06	1,68	14,50
55-59	2,48	0,54	0,93	3,94	8,22	2,09	2,09	12,40
60-64	1,77	0,64	0,96	3,37	7,33	2,11	3,27	12,71
65-69	2,42	0,65	1,30	4,37	5,62	2,05	2,96	10,63
70-74	2,32	1,36	2,32	6,00	4,68	2,89	2,39	9,96
75-79	1,62	0,61	3,05	5,28	2,70	1,67	4,63	9,00
80-84	0,54	0,54	2,16	3,24	2,38	1,82	5,17	9,36
85 +	0,00	0,00	3,84	3,84	1,40	1,24	4,04	6,68
Total	1,53	0,48	0,66	2,67	5,72	1,41	1,58	8,72

Source : Francim

5. Incidence par sexe et par tranche d'âge, tous types histologiques et en fonction du type histologique

L'incidence des cancers de la thyroïde, toutes histologies confondues est 3 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

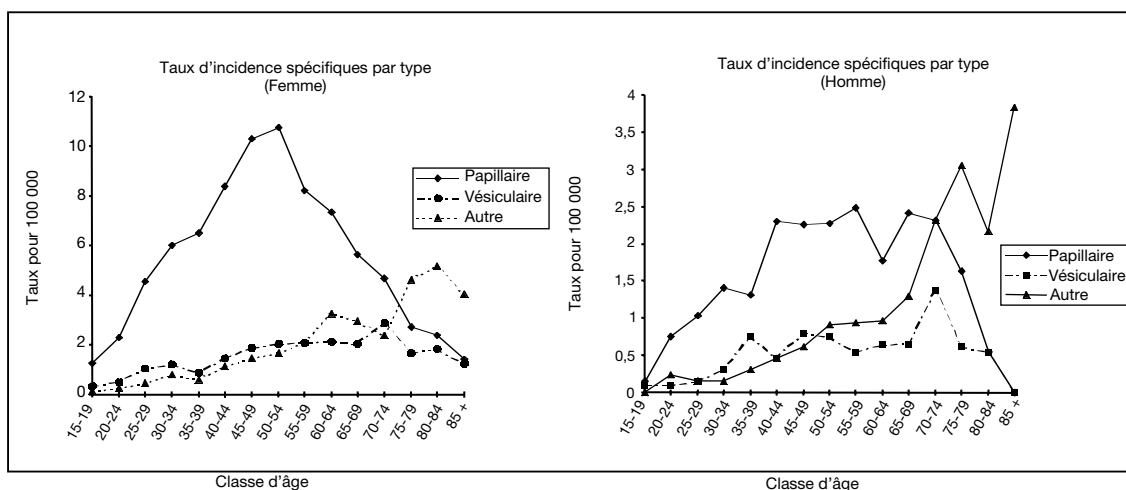
FIGURE 4 : Taux d'incidence spécifiques pour l'ensemble des cancers de la thyroïde (1988-1996)



Source : Registres

Les courbes d'incidence par âge en forme de dôme, montrent une incidence maximale des cancers papillaires aux âges moyens. Elles ne doivent pas être interprétées comme l'effet de l'âge sur le risque de cancer de la thyroïde. Elles ne sont que le reflet, sur une coupe transversale, d'une situation de transition qui résulte de l'augmentation du risque de cancer de la thyroïde par cohorte de naissance que nous analysons maintenant.

FIGURE 5 : Taux d'incidence spécifiques par type histologique (1988-1996)

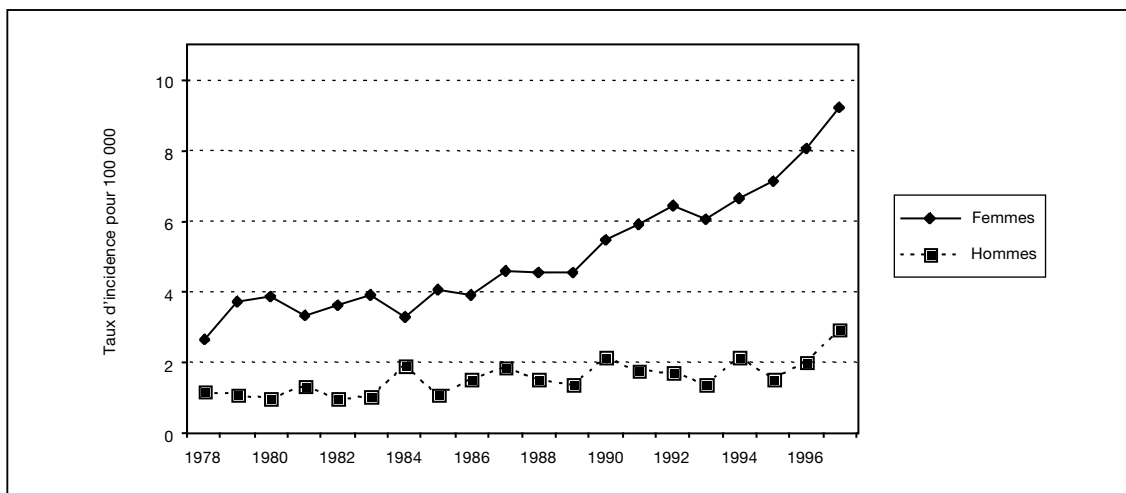


Source : Francim

6. Tendance chronologique selon l'année d'incidence et la date de naissance

Les cinq Registres ayant des données sur cette période permettent de calculer la tendance chronologique selon l'année d'incidence et selon la date de naissance.

FIGURE 6 : Tendance chronologique de l'incidence des cancers thyroïdiens (tous types histologiques) pour les Registres ayant des données de 1978 à 1997 (Taux standardisé, pop mondiale)



L'augmentation de l'incidence observée par année calendaire est très importante. Elle semble avoir une évolution exponentielle expliquant l'accélération déjà visible chez les femmes. La structure de cette augmentation peut être expliquée par une étude de l'évolution des risques pour chaque cohorte de naissance.

7. Evolution temporelle en fonction du sexe et tous types histologiques confondus

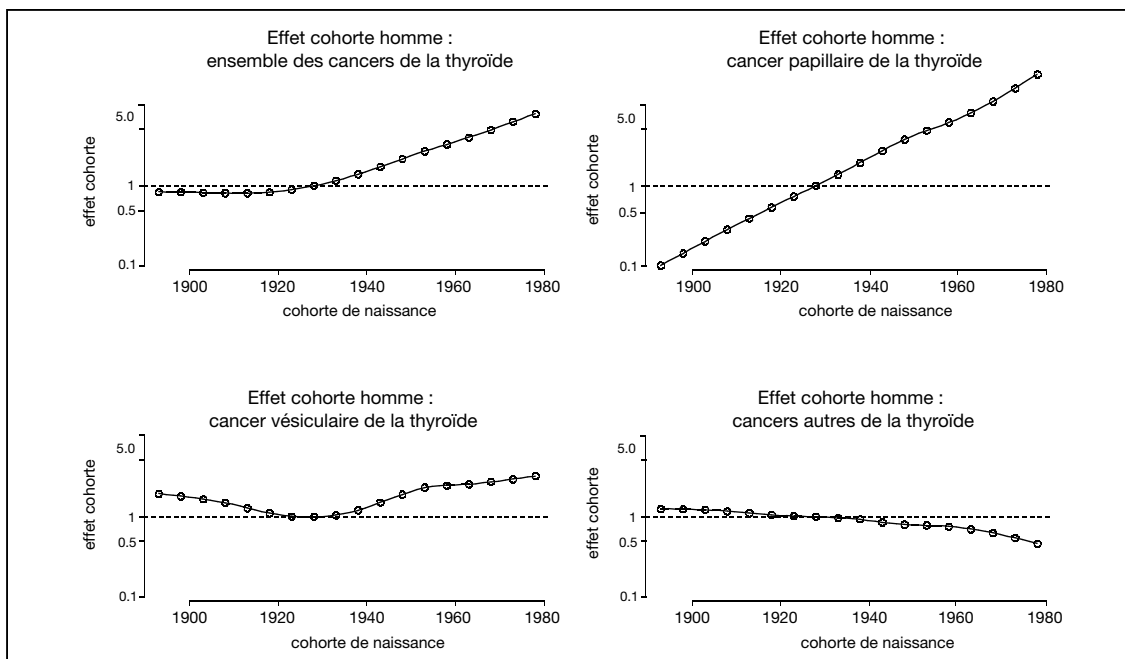
TABEAU 7 : Taux d'incidence pour 100 000 hab. standardisé à la population mondiale, (intervalle de confiance à 95 %)

Période	Sexe	
	Homme	Femme
1978-82	1,1 (0.9-1.3)	3,4 (3.1-3.8)
1983-87	1,5 (1.2-1.7)	3,9 (3.5-4.3)
1988-92	1,6 (1.4-1.9)	5,3 (4.9-5.7)
1993-97	1,9 (1.6-2.1)	7,1 (6.6-7.6)

Source : Francim

Chez les hommes, la croissance des cancers de la thyroïde, tous types histologiques confondus, devient exponentielle (linéaire sur une échelle logarithmique) pour les générations nées après 1925 environ. La non-linéarité du logarithme du taux d'incidence est significative ($p=0,045$). Ce décollage de la tendance recouvre chez l'homme une décroissance initiale des cancers vésiculaires et une décroissance régulière des cancers des « autres » types histologiques associées à une croissance exponentielle des cancers papillaires depuis la première génération pour laquelle les données sont disponibles.

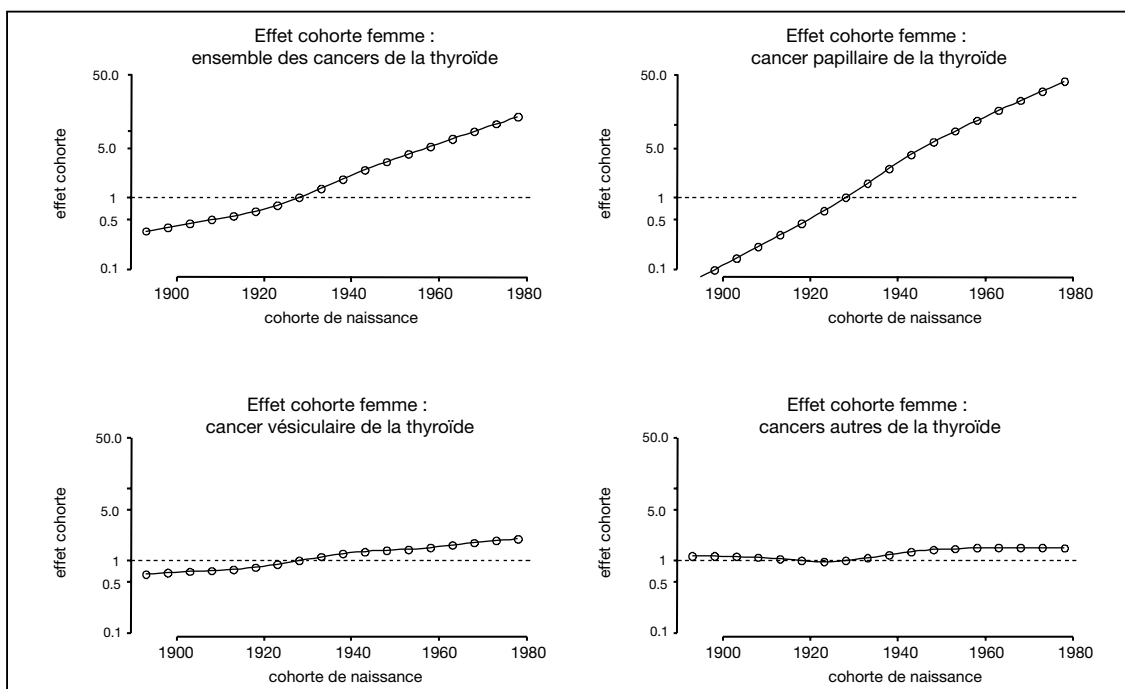
FIGURE 7 : Tendence chronologique chez l'homme par type histologique (Spline de lissage)



Source : Francim

Chez la femme la situation est moins contrastée : la fonction décrivant la croissance de l'ensemble des cancers de la thyroïde présente une courbure plus faible que chez les hommes, mais très significative ($p < 0,001$). Les cancers vésiculaires ont légèrement mais assez régulièrement augmenté alors que les autres types histologiques, après une décroissance initiale suivie d'une légère augmentation, se sont stabilisés pour les générations nées après 1950.

FIGURE 8 : Tendence chronologique chez la femme par type histologique (spline de lissage)

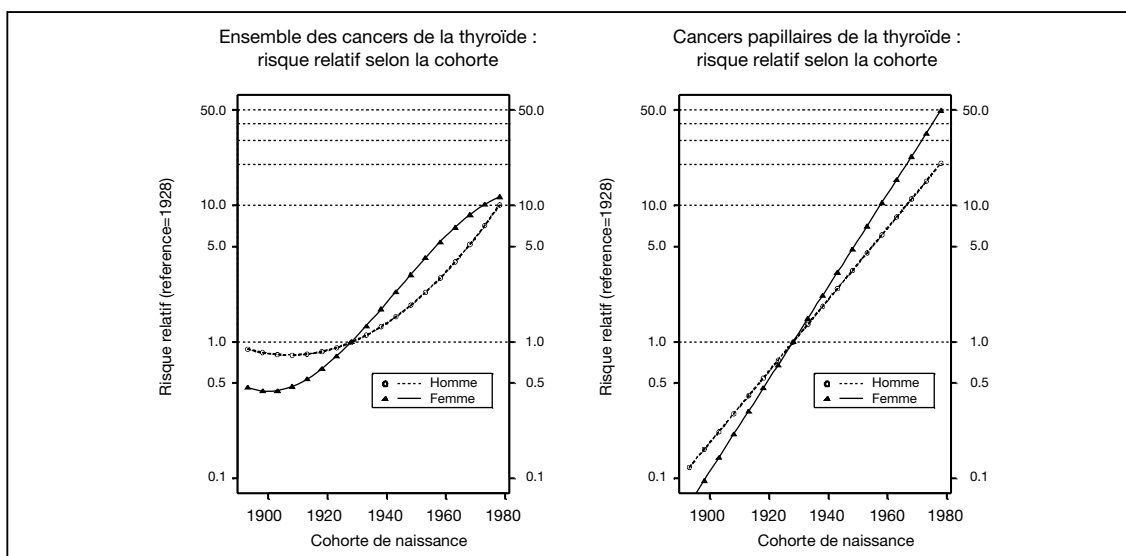


Source : Francim

Le résultat net est une multiplication par 10 des taux de cancers de la thyroïde entre les générations nées en 1928 et en 1978, dernière génération disponible. Chez les femmes, la croissance du logarithme du taux des cancers papillaires est légèrement non-linéaire et cette non-linéarité est significative. Elle correspond à un très léger ralentissement de la croissance pour les générations les plus récentes. Le modèle polynomial ne retient pas clairement cette non-linéarité

Le modèle suggère que les cancers papillaires pris isolément ont augmenté exponentiellement chez les hommes et chez les femmes sur toute la période disponible à des taux de 6,2 % et 8,1 % par an respectivement conduisant à une multiplication des taux par 20 et 50 respectivement entre les générations 1928 et 1978.

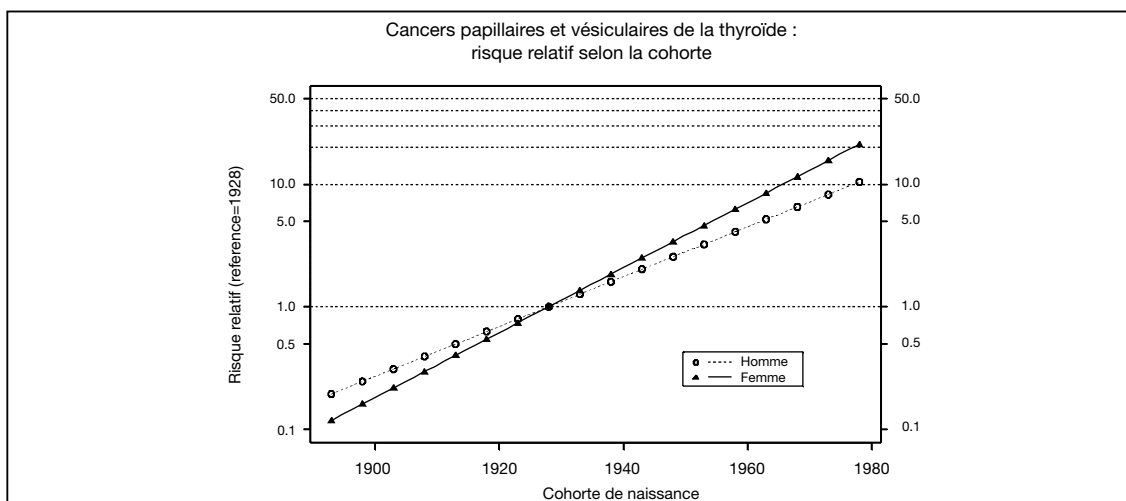
FIGURE 9 : Tendence chronologique selon la cohorte (modèle polynomial)



Source : Francim

Le modèle polynomial accepte également l'hypothèse d'une croissance exponentielle de l'ensemble des cancers papillaires et vésiculaires sur toute la période disponible à des taux respectifs de 4,8 % et 6,3 % respectivement (Figure 9). On n'observe donc aucune rupture de tendance importante pour l'ensemble des cancers radio-sensibles.

FIGURE 10 : Tendence chronologique pour les cancers papillaires et vésiculaires selon la cohorte



Source : Francim

b) Distribution géographique de 1988 à 1996

Les taux relatifs (notés SIR) de chaque Registre par rapport au Registre Champagne-Ardenne (choisi comme référence parce qu'il comportait le nombre de cas le plus important) sont fournis dans le tableau 8 (Tableau 8). L'ampleur de la variation géographique est plus grande chez la femme (étendue supérieure à un facteur 3) que chez l'homme (étendue inférieure à un facteur 2). Pour les hommes, on n'observe pas d'hétérogénéité géographique pour les cancers vésiculaires. Chez les femmes, l'incidence la plus élevée est observée dans le Tarn dans le Calvados et en Champagne-Ardenne. L'incidence la plus basse est observée en Alsace. Ce modèle, avec de légères modifications, est reproduit chez les hommes et pour tous les types histologiques.

TABEAU 8 : Rapports standardisés d'incidence par sexe et par type histologique (Intervalle de confiance : IC à 95 %)

Histologie	Registre	Femme		Homme	
		SIR	IC à 95 %	SIR	IC à 95 %
Tous types histologiques	Marne-Ardenne	1	1		
	Calvados	1,10	0,95 – 1,29	0,67	0,48 – 0,95
	Doubs	0,82	0,68 – 0,98	0,57	0,38 – 0,86
	Hérault	0,65	0,55 – 0,76	0,83	0,62 – 1,11
	Isère	0,75	0,65 – 0,87	0,85	0,64 – 1,12
	Bas-Rhin	0,48	0,40 – 0,57	0,74	0,55 – 1,00
	Haut-Rhin	0,40	0,33 – 0,49	0,74	0,53 – 1,02
	Tarn	1,28	1,07 – 1,52	1,01	0,71 – 1,44
Papillaire	Marne-Ardenne	1		1	
	Calvados	1,01	0,83 – 1,21	0,88	0,57 – 1,37
	Doubs	0,71	0,56 – 0,89	0,57	0,33 – 0,98
	Hérault	0,63	0,51 – 0,76	0,89	0,60 – 1,32
	Isère	0,73	0,61 – 0,87	1,00	0,69 – 1,44
	Bas-Rhin	0,37	0,30 – 0,46	0,65	0,43 – 0,98
	Haut-Rhin	0,33	0,25 – 0,43	0,75	0,48 – 1,16
	Tarn	1,42	1,16 – 1,74	1,33	0,85 – 2,09
Vésiculaire	Marne-Ardenne	1		1	
	Calvados	1,07	0,73 – 1,56	0,38	0,14 – 1,03
	Doubs	1,11	0,74 – 1,67	0,87	0,39 – 1,94
	Hérault	0,60	0,40 – 0,89	0,97	0,51 – 1,87
	Isère	0,68	0,46 – 0,99	0,95	0,51 – 1,78
	Bas-Rhin	0,53	0,35 – 0,79	0,68	0,34 – 1,37
	Haut-Rhin	0,33	0,19 – 0,56	0,47	0,20 – 1,14
	Tarn	0,88	0,54 – 1,41	0,61	0,23 – 1,66
Papillaire et Vésiculaire	Marne-Ardenne	1		1	
	Calvados	1,02	0,86 – 1,21	0,75	0,51 – 1,12
	Doubs	0,78	0,64 – 0,96	0,64	0,41 – 1,01
	Hérault	0,62	0,52 – 0,74	0,91	0,65 – 1,28
	Isère	0,72	0,61 – 0,84	0,99	0,72 – 1,35
	Bas-Rhin	0,40	0,33 – 0,49	0,66	0,46 – 0,94
	Haut-Rhin	0,33	0,26 – 0,42	0,68	0,46 – 1,00
	Tarn	1,31	1,09 – 1,58	1,14	0,76 – 1,72
Autres types histologiques	Marne-Ardenne	1		1	
	Calvados	1,67	1,14 – 2,45	0,46	0,22 – 0,99
	Doubs	1,03	0,64 – 1,65	0,39	0,16 – 0,95
	Hérault	0,85	0,56 – 1,28	0,62	0,34 – 1,11
	Isère	0,99	0,67 – 1,46	0,50	0,27 – 0,92
	Bas-Rhin	0,97	0,66 – 1,44	0,98	0,58 – 1,66
	Haut-Rhin	0,88	0,57 – 1,37	0,90	0,50 – 1,62
	Tarn	1,14	0,71 – 1,83	0,70	0,34 – 1,45

Source : Francim

c) Analyse et comparaison des tendances récentes (période 1982-1996)

L'étude de l'évolution chronologique par année de naissance a montré que la tendance récente était exponentielle. Ce paragraphe a pour objectif d'estimer les taux de croissance correspondants pour les différents Registres et de les comparer. Ces taux de croissance, habituellement référencés par le terme « dérive », quantifient aussi la croissance de l'incidence par période [4, 5].

Nous avons analysé l'évolution de la tendance de l'incidence de l'ensemble des cancers de la thyroïde, des cancers papillaires ainsi que des cancers papillaires et vésiculaires réunis par département sur la période 1982-1996, soit 3 périodes de cinq ans (1982-1986, 1987-1991 et 1992-1996). Les départements de l'Hérault, du Haut-Rhin et de la Manche ont été exclus de cette analyse du fait de leur période d'enregistrement trop récente.

TABLEAU 9 : Modélisation de la tendance linéaire par sexe et type histologique (1982-1996)

Type histologique	Sexe	Modèle(*)	Déviance	ddl	p
Tous types histologiques	Femme	+ Dérive	130,81	1	< 0,01
		+ Dérive x Registre	40,5	5	< 0,01
	Homme	+ Dérive	9,06	1	< 0,01
		+ Dérive x Registre	3,33	5	NS
Papillaire	Femme	+ Dérive	197,24	1	< 0,01
		+ Dérive x Registre	21,53	5	< 0,01
	Homme	+ Dérive	20,44	1	< 0,01
		+ Dérive x Registre	9,03	5	NS
Papillaire + Vésiculaire	Femme	+ Dérive	162,12	1	< 0,01
		+ Dérive x Registre	30,43	5	< 0,01
	Homme	+ Dérive	17,03	1	< 0,01
		+ Dérive x Registre	6,32	5	NS

(*) Tous les modèles contiennent les termes âge et Registre

Source : Francim

On remarque une tendance homogène dans les départements chez les hommes pour tous les types histologiques. Chez les femmes, on observe des disparités dans les évolutions temporelles selon les départements.

TABLEAU 10 : Estimation de la tendance linéaire par type histologique – Femme (1982-1996)

Histologie	Registre	Taux de variation moyen annuel	IC à 95 %
Tous types histologiques	Marne-Ardennes	3,9	1,8 – 6,1
	Calvados	12,6	9,5 – 15,8
	Doubs	8,1	4,5 – 11,8
	Isère	4,4	2,0 – 6,8
	Bas-Rhin	2,6	-0,2 – 5,5
	Tarn	12,1	8,5 – 15,9
Papillaire	Marne-Ardennes	6,9	4,1 – 9,8
	Calvados	15,3	11,1 – 19,7
	Doubs	10,7	5,8 – 15,8
	Isère	10,9	7,5 – 14,5
	Bas-Rhin	7,5	3,3 – 11,9
	Tarn	17,8	12,9 – 22,9
Papillaire + Vésiculaire	Marne-Ardennes	5,5	3,1 – 8,0
	Calvados	14,3	10,7 – 18,1
	Doubs	8,5	4,5 – 12,6
	Isère	6,1	3,4 – 8,9
	Bas-Rhin	5,2	1,7 – 8,7
	Tarn	14,8	10,6 – 19,2

Source : Francim

Ces évolutions ne sont pas la conséquence d'un effet de rattrapage de l'incidence entre les départements au cours du temps. En effet, l'incidence de la période 1982-1986 est assez homogène, hormis les départements de la Marne et des Ardennes, alors que des différences apparaissent pour la période 1992-1996.

TABEAU 11 : Taux d'incidence standardisés à la population mondiale par période, et par type histologique chez la femme

Registre	période	Thyroïde		Papillaire		Papillaire + Vésiculaire	
		Taux standardisés	IC à 95 %	Taux standardisés	IC à 95 %	Taux standardisés	IC à 95 %
Marne-Ardennes	1982-1986	5,81	4,81 – 6,81	2,99	2,27 – 3,72	4,64	3,74 – 5,55
	1987-1991	6,91	5,83 – 7,98	5,07	4,14 – 6,00	5,99	4,98 – 7,00
	1992-1996	8,78	7,60 – 9,97	6,27	5,27 – 7,28	8,05	6,92 – 9,19
Calvados	1982-1986	2,95	2,10 – 3,79	1,59	0,95 – 2,23	2,21	1,47 – 2,95
	1987-1991	5,79	4,65 – 6,93	3,68	2,75 – 4,61	4,50	3,48 – 5,51
	1992-1996	10,43	8,94 – 11,91	6,81	5,61 – 8,02	8,70	7,34 – 10,0
Doubs	1982-1986	2,80	1,92 – 3,68	1,50	0,84 – 2,15	2,42	1,59 – 3,26
	1987-1991	4,46	3,35 – 5,57	2,84	1,94 – 3,74	3,92	2,87 – 4,97
	1992-1996	6,86	5,53 – 8,20	4,67	3,55 – 5,79	6,03	4,76 – 7,29
Isère	1982-1986	3,55	2,85 – 4,26	1,39	0,94 – 1,84	2,67	2,05 – 3,28
	1987-1991	5,15	4,32 – 5,98	3,16	2,51 – 3,81	4,21	3,46 – 4,96
	1992-1996	5,93	5,07 – 6,79	4,46	3,71 – 5,21	5,13	4,33 – 5,94
Bas-Rhin	1982-1986	2,84	2,21 – 3,46	1,36	0,91 – 1,81	1,90	1,38 – 2,43
	1987-1991	2,86	2,24 – 3,49	1,43	0,98 – 1,89	2,31	1,74 – 2,89
	1992-1996	3,92	3,22 – 4,63	2,70	2,10 – 3,30	3,30	2,63 – 3,96
Tarn	1982-1986	3,14	2,06 – 4,21	1,74	0,92 – 2,56	2,44	1,46 – 3,41
	1987-1991	7,47	5,73 – 9,21	5,14	3,67 – 6,61	6,49	4,84 – 8,14
	1992-1996	11,39	9,32 – 13,46	9,57	7,65 – 11,48	10,08	8,13 – 12,03
Hérault	1987-1991	4,23	3,38 – 5,08	2,65	1,96 – 3,34	3,52	2,73 – 4,31
	1992-1996	5,68	4,75 – 6,62	4,28	3,46 – 5,10	4,84	3,97 – 5,70
Haut-Rhin	1988-1991	1,94	1,29 – 2,59	0,94	0,45 – 1,42	1,32	0,76 – 1,88
	1992-1996	3,24	2,46 – 4,02	2,62	1,89 – 3,34	2,87	2,11 – 3,62
Manche	1994-1996	9,17	7,04 – 11,29	6,55	4,73 – 8,38	7,33	5,41 – 9,26

Source : Francim

II.1.4 Discussion

Les données analysées montrent que l'augmentation des cancers de la thyroïde est ancienne. Nous l'observons dès le début de la période d'étude qui correspond à la fin des années 70. Il est très probable qu'elle existait déjà auparavant comme le montrent les données du Registre spécialisé de la Marne et des Ardennes dont l'enregistrement a commencé au début des années 70. Cette augmentation n'est donc pas explicable par un éventuel effet « Tchernobyl ». Les variations géographiques des taux d'incidence, ainsi que leur évolution spatio-temporelle renforcent cette hypothèse. En effet, les départements ayant actuellement l'incidence la plus élevée, parce qu'ils ont eu la plus forte augmentation, se situent dans la partie ouest du pays qui fut la moins exposée au nuage radioactif.

L'augmentation de l'incidence des cancers thyroïdiens correspond toujours à une augmentation des formes papillaires, les autres types étant soit stable soit en diminution. Si l'on cherche une explication dans les quelques facteurs de risques environnementaux évoqués dans la littérature, cette évolution et son hétérogénéité géographique sont difficiles à comprendre. Il existait probablement jusqu'aux années 50 une carence en iode dans les zones de montagne éloignées de la mer. Cela pourrait expliquer une sur-incidence dans le Tarn, sur-incidence que l'on devrait également retrouver dans les autres zones éloignées de la mer, en particulier dans l'est de la France. Par ailleurs, la disparition de la carence dans ces zones devrait plutôt s'accompagner d'une baisse de l'incidence. Les autres hypothèses, en particulier une évolution de l'alimentation, ne permettent pas d'expliquer l'hétérogénéité géographique observée. L'hypothèse d'un biais lié à une différence dans l'exhaustivité des Registres est très peu probable car ces différences entre Registres s'observent pour les cancers thyroïdiens mais n'existent pas pour d'autres cancers alors que les méthodes de recensement sont identiques. Le défaut d'exhaustivité d'un Registre s'étend généralement à l'ensemble des cancers surveillés. L'hypothèse d'un effet de l'augmentation de la radioactivité ambiante liée aux essais nucléaires atmosphériques à la fin des années 50, évoquée par Akslen [6] pour la Norvège et Pettersson [7] pour la Suède, ne concorde pas avec les observations que nous faisons sur les cohortes. En effet, les rayonnements ionisants auraient dû avoir un effet maximal sur les cohortes nées pendant la période 1945-1965 et exposées durant leur enfance, sachant que c'est essentiellement une exposition dans l'enfance qui provoque une augmentation du risque. Or nous observons pour les cancers différenciés (surtout les papillaires) une augmentation régulière du risque pour toutes les cohortes.

Pour l'ensemble des cancers thyroïdiens (tous types confondus), il semble que l'augmentation débute pour les personnes nées après 1925 mais cet effet n'est dû qu'à la diminution de l'incidence des cancers anaplasiques dans les cohortes les plus anciennes. L'explication la plus plausible aux évolutions observées peut être trouvée dans l'évolution des attitudes médicales, tant en matière de dépistage des problèmes thyroïdiens que de surveillance et de traitement des pathologies connues qui serait à l'origine d'une forte augmentation des diagnostics fortuits ou des découvertes de tumeurs peu agressives.

Le fait que les augmentations observées ne portent que sur les cancers différenciés, essentiellement sur les cancers papillaires va aussi dans ce sens. Ces cancers, du fait de leur faible agressivité, représentent la plus grande partie des cancers occultes et sont aussi de ce fait les plus sensibles à une intensification des recherches diagnostiques.

L'observation d'un effet cohorte quasi-linéaire est compatible avec l'hypothèse de l'évolution du comportement de consommation de soins dans les générations les plus jeunes. Il en va de même pour l'augmentation plus importante chez les femmes qui sont à la fois plus fortes consommatrices de soins et de prévention mais aussi chez qui la prévalence des pathologies bénignes de la thyroïde est plus importante. Les différences régionales pourraient aussi s'expliquer ainsi, car on sait qu'il existe en France une grande variabilité des pratiques. Toutefois, faute d'indicateurs mesurant exactement ces pratiques (comme pourrait l'être par exemple le taux de thyroïdectomies) dans les différentes régions françaises, il est impossible de vérifier cette hypothèse. Des différences très importantes ont aussi été observées entre différentes régions d'Italie [8] et cet auteur évoque aussi une hétérogénéité des pratiques médicales comme l'explication la plus probable.

La quasi-stabilité des taux de cancers vésiculaires peut sembler étonnante car une intensification des diagnostics devrait avoir aussi une répercussion sur l'incidence de ces cancers. Elle peut être expliquée par l'évolution des définitions anatomo-pathologiques. Les recommandations de l'OMS, datant de 1988 [9, 10] et précisant que tout cancer vésiculaire présentant un contingent papillaire devait être considéré comme un cancer papillaire, ont peu

à peu été adoptées en France par l'ensemble des anatomo-pathologistes et prises en compte par les Registres à la fin des années 80 et au début des années 90. Une forte proportion de cancers qui aurait autrefois été classée en vésiculaire ou éventuellement en carcinome mixte (CIM-O : M 8340/3), du fait de leur aspect architectural ou par le fait qu'un petit contingent cellulaire présentait des images caractéristiques au niveau des noyaux, est maintenant codée en papillaire. Ce glissement de classification devrait toutefois s'atténuer au cours du temps et disparaître car les recommandations de l'OMS doivent avoir été adoptées par tous. La disparition des carences en iode peut aussi être à l'origine d'une diminution spécifique du nombre des cancers vésiculaires.

Enfin, la diminution des autres types de cancers (dont les anaplasiques constituent la plus grande part) peut être expliquée par une amélioration des prises en charge, en particulier par un traitement plus précoce de tumeurs vésiculaires qui sont maintenant diagnostiquées et traitées avant d'évoluer vers des formes indifférenciées.

Si l'allure des évolutions observées concorde au mieux avec une explication fondée sur l'évolution des pratiques médicales qu'adopteraient les générations successives, dans un souci d'exhaustivité, un autre facteur de risque doit aussi être évoqué. Il est évident que, depuis le début du siècle, l'exposition de la population aux rayons X utilisés à des fins diagnostiques a augmenté, en particulier celle due aux examens dentaires. Mais comme il est expliqué au chapitre traitant des facteurs de risques, aucune recherche n'a montré de façon convaincante l'existence d'une augmentation du risque liée aux examens radiologiques dans l'enfance. Cette absence de preuve est liée aux difficultés méthodologiques propres aux études rétrospectives, il serait donc important de mieux explorer ce domaine si l'on veut écarter cette hypothèse. A l'exposition aux radiographies diagnostiques, il faut ajouter la possibilité d'un effet de l'usage thérapeutique de la radiothérapie pour les tumeurs bénignes de la tête et du cou chez les enfants. Cet effet avait été mis en évidence par Zheng [11], sur les données du Connecticut pour les générations nées entre 1920 et 1950 qui avaient été fortement exposées car ces protocoles thérapeutiques étaient très fréquents aux USA jusqu'au milieu des années soixante. Cette pratique thérapeutique semble avoir été moins fréquente en France mais elle est restée cependant utilisée jusqu'au début des années 80 dans le traitement des angiomes en particulier lorsqu'ils sont situés sur des zones très visibles comme la face et le cou.

II.1.5 Conclusion

Les données analysées montrent que l'augmentation des cancers de la thyroïde chez l'adulte, essentiellement de type papillaire, est ancienne. Elle ne peut donc être expliquée par un éventuel effet «Tchernobyl». La répartition spatiale de l'incidence, ainsi que son évolution spatio-temporelle renforce cette hypothèse, les départements ayant l'incidence la plus élevée et en plus forte augmentation se situant dans la partie ouest du pays. Nos résultats permettent d'évoquer comme origine principale de cette augmentation un possible effet dépistage et l'évolution du nombre de découvertes «fortuites» liés à l'évolution des pratiques médicales et aux nouveaux moyens de diagnostic. Ces pratiques sont variables selon les régions ce qui pourrait expliquer les différences régionales dans l'évolution des taux d'incidence.

II.2 Incidence observée chez l'enfant

B. Lacour¹, avec la collaboration de l'ensemble des Registres du cancer

¹ Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant – Nancy

L'ESSENTIEL

Les cas de cancer de la thyroïde survenant chez les enfants de moins de 15 ans sont recensés par les registres pédiatriques, les registres généraux et le registre spécialisé des cancers thyroïdiens de la Marne et des Ardennes.

De 1978 à 1997 (période couverte variant d'un registre à l'autre), 51 cas seulement ont été répertoriés par ces registres pour une population d'enfants de 0 à 15 ans de 4,5 millions (soit environ 40 % de la population française d'enfants). Le calcul du taux d'incidence révèle une forte hétérogénéité selon le type de registre avec une incidence nettement plus élevée en Champagne-Ardenne (effet de la spécialisation de ce registre ?). En tenant compte de l'hétérogénéité des données selon les registres et du faible nombre de cas, nous pouvons estimer que l'incidence des cancers de la thyroïde chez l'enfant est comprise entre 0,56 et 1,77 par million. La répartition par tranche d'âge montre que ce cancer est exceptionnel avant l'âge de 5 ans et que sa fréquence augmente fortement avec l'âge.

Aucune augmentation n'est manifeste sur la période 1978-1997 mais les fluctuations selon les années sont très importantes en raison des faibles effectifs. Une couverture de l'ensemble du territoire est nécessaire pour ce type de cancer très rare et c'est un des objectifs du Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant qui se met en place actuellement.

II.2.1 Données générales

Les cas de cancer de la thyroïde survenant chez les enfants de moins de 15 ans sont recensés par les Registres pédiatriques, les Registres généraux et le Registre spécialisé des cancer thyroïdiens de la Marne et des Ardennes. Ces Registres recueillent tous les cas de cancer de la thyroïde : les cancers radiosensibles (notamment les formes papillaires) mais, également les cancers médullaires qui surviennent dans un contexte bien particulier (néoplasies endocriniennes multiples, formes familiales ...) et qui ne sont pas liés à une exposition aux radiations ionisantes. Pour cette raison, les formes médullaires ont été exclues de cette analyse.

Le tableau présenté ci-dessous (Tableau 1) précise les cas enregistrés par ces différentes structures pour les années couvertes, variant d'un Registre à l'autre en fonction notamment de son ancienneté.

TABLEAU 1 : Années couvertes par les Registres pédiatriques et nombre de cas de cancer thyroïdien inclus

Région	Années couvertes	Population couverte (population-années)	Nombre de cas	Incidence par million [IC]*
Registres pédiatriques				
Lorraine	1983 à 1997	7 326 661	4	0,55 [0,15 – 1,40]
PACA-Corse	1984 à 1996	10 822 337	17	1,57 [0,91 – 2,52]
Auvergne	1986 à 1997	2 782 836	1	0,36 [0,01 – 2,00]
Limousin	1994 à 1997	428 478	0	0 [0 – 7,00]
Rhône-Alpes	1987 à 1997	12 216 086	7	0,57 [0,23 – 1,18]
Bretagne	1991 à 1997	3 770 717	2	1,53 [0,06 – 1,91]
TOTAL		37 337 115	31	0,83 [0,56 – 1,18]
Registres généraux				
Bas-Rhin	1978 à 1996	3 725 275	2	0,54 [0,06 – 1,94]
Calvados	1978 à 1996	2 615 036	2	0,76 [0,09 – 2,76]
Doubs	1978 à 1996	2 109 443	4	1,90 [0,52 – 4,85]
Haut-Rhin	1988 à 1997	1 403 085	0	0 [0 – 2,14]
Hérault	1986 à 1996	1 695 506	0	0 [0 – 1,78]
Isère	1979 à 1997	4 037 460	2	0,50 [0,06 – 1,79]
Somme	1982 à 1996	1 810 754	0	0 [0 – 1,66]
Tarn	1982 à 1997	982 244	1	1,02 [0,03 – 5,67]
TOTAL		18 378 803	11	0,60 [0,30 – 1,07]
Registre Marne/Ardennes	1978 à 1997	3 862 837	9	2,33 [1,07 – 4,42]
TOTAL TOUS REGISTRES		59 588 755	51	0,86 [0,64 – 1,13]

* Intervalle de confiance exact à 95 % – Loi de Poisson

Source : Registre des cancers

a) Répartition par sexe

La répartition de ces cas par sexe pour l'ensemble des 51 cas diagnostiqués montre une prédominance des cas chez la fille avec respectivement 65 % survenant chez la fille (33 cas) et 35 % chez le garçon (18 cas).

b) Répartition par tranche d'âge

La répartition par tranche d'âge montre que ce cancer est exceptionnel avant l'âge de 5 ans et que sa fréquence augmente fortement avec l'âge.

TABLEAU 2 : Répartition par tranche d'âge et sexe en nombre de cas et en pourcentage

78-97	Garçon Effectif	%	Fille Effectif	%	2 sexes Effectif	%
0-4 ans	0	0,0	1	2,8	1	1,9
5-9 ans	7	38,9	7	20,0	14	27,5
10-14 ans	11	61,1	25	77,2	36	70,6
Total	18	100,0	33	100,0	51	100,0

Source : Registres des cancers

Les taux d'incidence par sexe et par tranche d'âge ont été calculés pour les Registres pédiatriques et le Registre spécialisé des cancers thyroïdiens de la Marne et des Ardennes, mais pas pour les Registres généraux, en raison de l'hétérogénéité des données et de la faiblesse des effectifs, rendant difficile une analyse fine des données d'incidence.

II.2.2 Données des Registres pédiatriques

L'analyse porte sur les 31 cas de cancer thyroïdien non médullaires survenus chez l'enfant de moins de 15 ans. L'incidence correspondante est de 0,83/10⁶/an sur la totalité de la période 1983-1997 mais il faut noter que la couverture était très limitée avant 1987.

Si l'on restreint l'analyse aux années couvertes par l'ensemble des Registres pédiatriques, soit la période 1991-1997, l'incidence brute est alors de 0,78/10⁶/an.

TABLEAU 3 : Répartition par tranche d'âge et par sexe en nombre de cas et en taux par million

91-97	Nombre de cas			Incidence (par million)		
	Garçon	Fille	2 sexes	Garçon	Fille	2 sexes
0-4 ans	0	1	1	0,00	0,29	0,14
5-9 ans	3	1	4	0,79	0,28	0,54
10-14 ans	6	6	12	1,58	1,67	1,62
Total	9	8	17	0,80	0,75	0,78

Source : Registres des cancers pédiatriques

Compte tenu du faible nombre de cas inclus, en particulier avant 1986, il est difficile d'analyser l'évolution de cette incidence entre « avant Tchernobyl » et « après Tchernobyl ».

Le nombre de cas enregistrés en Provence-Alpes-Côte-d'Azur et en Corse est toutefois plus élevé que dans les autres régions, avec une incidence environ du double qu'ailleurs. Les cas sont répartis selon les années de la façon suivante : 0 en 1984, 2 en 1985, 1 en 1986, 2 en 1987, 0 en 1988, 3 en 1989, 1 en 1990, 2 en 1991, 1 en 1993, 4 en 1994, 1 en 1995, 0 en 1996.

Malgré un nombre de cas de cancer thyroïdien enregistré par le Registre de PACA-Corse plus élevé que dans les autres régions couvertes par des Registres pédiatriques, la répartition par année et par département ne permet de suspecter ni une augmentation dans le temps, ni une répartition géographique particulière. Par ailleurs, tous ces cas ont fait l'objet d'une vérification minutieuse par l'équipe du Registre de PACA-Corse et ont tous été confirmés.

II.2.3 Données du Registre des cancers de la thyroïde de Champagne-Ardenne

Les données portant sur la période 1978-1997 ont été analysées pour permettre une comparaison avec les autres Registres. Le nombre de cas inclus pendant cette période est de 9. L'incidence correspondante est de 2,33/10⁶/an sur la totalité de la période 1978-1997.

TABEAU 4 : Répartition par tranche d'âge et par sexe en nombre de cas et en taux par million

91-97	Nombre de cas			Incidence (par million)		
	Garçon	Fille	2 sexes	Garçon	Fille	2 sexes
0-4 ans	0	0	0	0,00	0,00	0,00
5-9 ans	0	2	2	0,00	3,16	1,54
10-14 ans	1	6	7	1,45	9,12	5,19
Total	1	8	9	0,51	4,24	2,33

Source : Registre des cancers de Champagne-Ardenne

L'incidence des cancers thyroïdiens chez l'enfant est nettement plus élevée en Champagne-Ardenne que dans les autres départements, ce qui peut s'expliquer par une meilleure exhaustivité compte tenu de la spécialisation de ce Registre et de la spécificité de ses sources.

II.2.4 Evolution de l'incidence totale à partir des données de l'ensemble des Registres de population

L'évolution temporelle de l'incidence a été réalisée pour l'ensemble des cas enregistrés (soit 51 cas au total). Le tableau ci-après montre la répartition des cas selon 3 périodes : 1978-1986 ; 1987-1992 ; 1993-1997.

TABEAU 5 : Évolution du nombre de cas et de l'incidence selon la période

	Incidence par million [nombre de cas]		
	78 – 86	87 – 92	93 – 97
0-4 ans	0,00 [0]	0,00 [0]	0,15 [1]
5-9 ans	0,45 [2]	0,96 [8]	0,55 [4]
10-14 ans	1,23 [6]	2,23 [18]	1,62 [12]
Total	0,59 [8]	1,06 [26]	0,79 [17]

Source : Registre des cancers

Ces données ne vont pas dans le sens d'une augmentation de l'incidence des cancers thyroïdiens de l'enfant après l'accident de Tchernobyl.

II.2.5 Discussion

Les données très hétérogènes des Registres généraux départementaux et le taux d'incidence élevé retrouvé par le Registre spécialisé de Marne et Ardennes nous amènent à poser la question de l'exhaustivité des données dans les Registres généraux et pédiatriques.

Tout d'abord, il est nécessaire de se demander si des différences dans les sources de déclaration des cas peuvent expliquer les différences d'incidence observées entre les Registres par le biais d'un défaut d'exhaustivité dans certains départements ou régions. Nous avons interrogé l'ensemble des Registres sur leur réseau habituel de sources d'une part, et sur les sources de déclaration des cas de cancer thyroïdien chez l'enfant d'autre part. Les sources essentielles et communes à l'ensemble des Registres sont les laboratoires d'anatomo-pathologie, les Départements d'Information Médicale et les services spécialisés des CHU (chirurgie générale, chirurgie ORL, endocrinologie, médecine nucléaire). L'hypothèse d'un défaut d'exhaustivité ne trouve pas d'explication dans un réseau de sources local défaillant. Reste la sollicitation de sources extérieures à la zone géographique couverte par le Registre qui peut, peut-être, différer d'un Registre à l'autre.

Pour tenter d'explorer cette hypothèse, nous avons sollicité la base des données colligées par le service de Médecine Nucléaire de l'Institut Gustave Roussy (Pr. Schlumberger) afin de croiser les informations et de rechercher d'éventuels cas qui auraient échappé aux Registres.

De cette base de données concernant le cancer thyroïdien, nous avons retenu tous les cas concernant l'enfant de moins de 15 ans dont la date de diagnostic était comprise entre 1978 et 1997 (notre période d'étude). Sur les 70 cas ainsi sélectionnés, 26 ont un lieu de domicile ou de naissance à l'étranger, soit 44 cas restants.

Sur ces 44 cas, 39 étaient domiciliés dans un département non couvert par un Registre à la date du diagnostic : seuls 5 cas correspondaient à une zone et une année couverte par un Registre.

4 de ces 5 cas avaient bien été enregistrés par un Registre : 1 en Lorraine, 1 en PACA-Corse, 1 en Rhône-Alpes et 1 dans le Bas-Rhin. Seul 1 cas domicilié en PACA était absent de la base de ce Registre.

Inversement, les 64 autres cas de cancers thyroïdiens (médullaires compris) enregistrés par les Registres ne figuraient pas dans la base de l'IGR.

En conclusion, le croisement entre les données des Registres et la base de cancers thyroïdiens de l'IGR a permis de ne retrouver qu'un seul cas ayant échappé aux Registres. Les données des Registres sur lesquelles portent notre analyse sont validées et on peut donc affirmer l'absence d'augmentation des cancers thyroïdiens chez les enfants de moins de 15 ans entre 1978 et 1997 dans les zones couvertes par les Registres. Compte tenu du temps de latence important de ce cancer, l'observation doit être poursuivie. La mise en place actuelle du Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE) permettra de disposer de données à l'échelon national, qu'il conviendra de comparer au taux de référence attendu chez l'enfant. La constatation de 39 cas de cancers thyroïdiens de l'enfant actuellement non enregistrés par les Registres souligne l'importance de ce RNTSE.

Est-il possible de donner un taux de référence de l'incidence des cancers thyroïdiens de l'enfant en France ?

Compte tenu de l'hétérogénéité des données selon les Registres et du faible nombre de cas, il est difficile de donner un taux unique qui ne serait qu'une moyenne entre des zones où l'incidence est très faible (inférieure à 1 par million) et des zones où l'incidence est plus élevée (supérieure à 1,5 par million). C'est pourquoi nous avons calculé deux taux :

- une fourchette basse correspondant aux Registres généraux et pédiatriques hors PACA-Corse,
- une fourchette haute correspondant aux Registres de Champagne-Ardenne et de PACA-Corse.

TABEAU 6 : Incidence par tranche d'âge en taux par million

	Incidence par million [IC]	
	Valeur basse	Valeur haute
0-4 ans	0,00 [0,00 – 0,62]	0,07 [0,00 – 0,38]
5-9 ans	0,40 [0,15 – 0,87]	1,63 [0,70 – 3,21]
10-14 ans	1,17 [0,69 – 1,85]	3,62 [2,14 – 5,72]
Total	0,56 [0,36 – 0,82]	1,77 [1,16 – 2,59]

Source : Registres des cancers

II.2.6 Conclusion

Les cancers de la thyroïde sont très rares chez l'enfant avant 15 ans, puisque le taux d'incidence calculé sur une base de 4,5 millions d'enfants de 0 à 15 ans (soit environ 40 % de la population française d'enfants) est compris entre 0,56 et 1,77 par million.

Aucune augmentation n'est manifeste sur la période 1978-1997 mais les fluctuations selon les années sont très importantes en raison des faibles effectifs. Une couverture de l'ensemble du territoire est nécessaire pour ce type de cancer très rare et c'est un des objectifs du Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant qui se met en place actuellement.

II.3 Evolution de l'incidence des cancers de la thyroïde en Europe de l'Ouest

P. Grosclaude

Registre des Cancers Généraux du Tarn

II.3.1 Introduction

Cette analyse compare l'incidence des cancers de la thyroïde (tous types morphologiques confondus) entre les différents pays de l'Europe de l'Ouest. Les systèmes d'enregistrements des cancers existants dans ces différents pays diffèrent légèrement. La première différence porte sur l'importance de la population couverte. Les pays d'Europe du Nord (Danemark, Norvège, Finlande, Suède) ainsi que le Royaume Uni ont des Registres nationaux, alors que les pays du sud n'ont qu'un enregistrement partiel, mais les pays du nord ont surtout des Registres de cancers anciens et totalement intégrés dans les structures de santé publique du pays, ce qui leur confère à la fois plus d'homogénéité et une beaucoup plus grande stabilité. Cette situation leur a permis de mettre en évidence depuis plusieurs années une augmentation de l'incidence des cancers thyroïdiens [12].

Pour la Norvège, l'augmentation observée entre les années 1955 à 1980 a été suivie d'une légère diminution durant les années 80 [13]. Ces Registres disposent d'un recul suffisant pour réaliser des analyses par année de naissance.

Les études ainsi réalisées en Suède et en Norvège montrent que cette augmentation correspond à une augmentation régulière du risque par cohorte de naissance depuis le début du siècle [6, 7]. Le même phénomène est décrit pour l'Angleterre et le Pays-de-Galles pour la période 1962-1984 [14].

Une étude publiée plus récemment par Lund [15] montre pour la Suède et la Norvège une augmentation pour les cohortes nées entre 1945 et 1965, qui pourrait être expliquée par une exposition durant l'enfance aux retombées radioactives des essais nucléaires soviétiques entre les années 50 et 60. Pour ces cohortes, l'augmentation du risque semble avoir été assez rapide et paraît s'atténuer au fil du temps avec le vieillissement des sujets exposés.

Les informations sur les pays du sud de l'Europe sont nettement plus limitées. L'enregistrement des cancers y a débuté beaucoup plus tard, généralement sur la base d'initiatives locales qui ont mis en place des structures régionales d'enregistrement.

II.3.2 Matériel et méthode

Pour comparer l'incidence actuelle dans les différents pays d'Europe de l'Ouest nous avons utilisé les données mises en commun par les Registres Européens dans la Base Eurocim. Cette base comporte des données regroupées par localisation cancéreuse et type morphologique pour les années recensées par chaque Registre.

Pour les pays disposant d'un Registre national c'est la totalité des cas recensés dans le pays qui a été utilisé. Pour les pays ne disposant que de Registres régionaux c'est la somme des cas collectés par les Registres ayant fourni des données pour la période récente qui a été faite. La comparaison des taux d'incidence a été faite en utilisant les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale. Pour les Registres des pays nordiques ainsi que pour l'Angleterre nous présentons aussi l'évolution de 1978 à 1994 (Tableau 1).

Le regroupement par types morphologiques qui est utilisé dans cette base ne permet pas de distinguer les cancers papillaires ou les cancers vésiculaires des autres types morphologiques de façon correcte car les cancers de types mixtes (dont la proportion dans chaque Registre est inconnue) ont été inclus dans une catégorie regroupant les autres types morphologiques. L'étude porte donc sur les cancers thyroïdiens tous types morphologiques confondus.

TABEAU 1 : Registres utilisés pour la période 1990-1994

Pays étudié	Données utilisées	Population
Angleterre	Registres de la Tamise nord et Sud, d'Oxford, de North Western, de South Western, du Wessex, d'East Anglia, du Yorkshire et du Pays de Galles	32 740 020
Pays-Bas	Registres IKL (Linbourg), IKZ (Sud), IKR (Rotterdam), IKN (Nord), IKO (Est), IKST (Stedendrihoek Twente), IKMN (Centre), IKW (Ouest)	15 336 120
Ecosse	Registre national	5 114 620
Danemark	Registre national	5 172 460
Allemagne	Registres de Hambourg, de Sarre	2 755 060
Suède	Registre national	8 697 660
Espagne	Registres du Pays-Basque, de Grenade, de Navarre	3 414 300
Suisse	Registres de Genève, de Bâle, de St Gall	1 315 780
Norvège	Registre national	4 298 880
Italie	Registres de Florence, de Gènes, de Turin, de Modène	2 806 580
France	Registres du Bas-Rhin, du Tarn, du Calvados, de l'Isère, de l'Hérault	3 794 200
Finlande	Registre national	5 051 780
Islande	Registre islandais	260 680

II.3.3 Résultats

a) Incidence pour la période 1988-1994

Les taux d'incidence pour l'ensemble des cancers thyroïdiens sont présentés dans le tableau 2 (où ils sont classés par ordre croissant). L'incidence mesurée dans les différents pays d'Europe de l'Ouest présente des variations d'un facteur 3 entre les zones de plus basse incidence que sont le Royaume-Uni et les Pays-Bas et, les zones de haute incidence que sont la Finlande, la France et l'Italie. Les taux sont environ deux fois plus faibles pour les hommes que pour les femmes, mais les variations géographiques sont très semblables.

TABEAU 2 : Taux d'incidence standardisés (stand mondiale) pour la période 1990-1994

Femmes				Hommes			
	Taux / 100 000 standard pop mond.	IC 95 %			Taux / 100 000 standard pop mond.	IC 95 %	
Angleterre	2.0	1.9	- 2.1	Angleterre	0.7	0.7	- 0.8
Pays-Bas	2.1	2.0	- 2.2	Danemark	0.8	0.6	- 0.9
Ecosse	2.1	1.9	- 2.4	Ecosse	0.9	0.7	- 1.0
Danemark	2.2	2.0	- 2.5	Pays-Bas	1.0	0.9	- 1.1
Allemagne	2.9	2.6	- 3.3	Espagne	1.4	1.1	- 1.6
Suède	3.6	3.4	- 3.9	Suède	1.4	1.2	- 1.5
Espagne	4.3	3.9	- 4.7	Allemagne	1.5	1.3	- 1.8
Suisse	4.6	4.0	- 5.3	Norvège	1.6	1.3	- 1.8
Norvège	4.7	4.3	- 5.1	Suisse	1.8	1.4	- 2.2
Italie	5.0	4.5	- 5.5	France	1.8	1.6	- 2.1
France	5.6	5.2	- 6.1	Finlande	1.9	1.7	- 2.1
Finlande	6.8	6.4	- 7.2	Italie	2.2	1.9	- 2.5
Islande	11.4	8.9	- 13.9	Islande	4.5	3.0	- 5.9

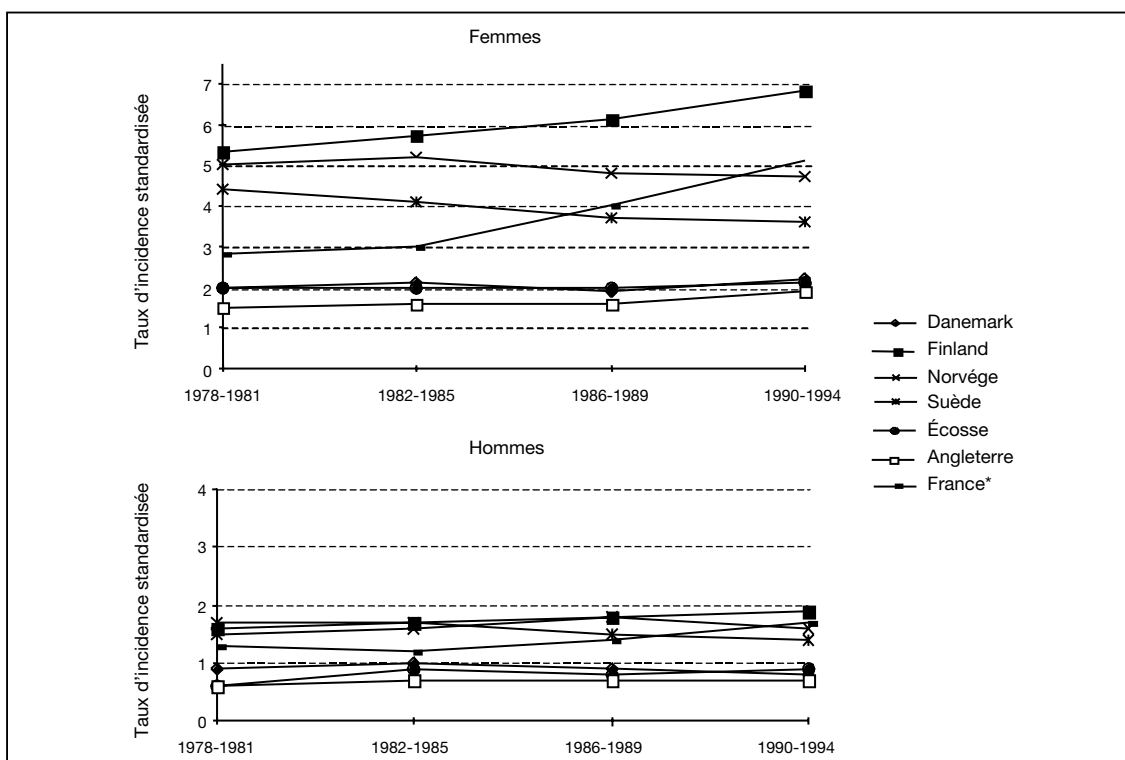
On note que l'Islande qui a été incluse séparément dans cette analyse présente des taux très élevés (le double des taux observés en Europe continentale).

b) Evolution dans les pays Nordiques entre 1978 et 1994

Faute de données ayant un recul suffisant, nous ne pouvons étudier l'évolution de l'incidence dans les pays de l'Europe du Sud. Pour inclure la France dans cette comparaison nous n'avons pu utiliser que 3 Registres qui avaient fourni des données dans la base Eurocim. Seuls les Registres du Bas-Rhin, du Calvados, de l'Isère qui disposaient d'informations pour toute la période ont été utilisés.

L'évolution des taux en Suède et en Norvège montre une baisse des taux d'incidence (depuis 1978-81 pour la Suède, et seulement depuis 1982-85 pour la Norvège). Cette baisse était signalée par Glattre [13]. Dans les autres pays, l'incidence tend encore à augmenter, assez nettement en Finlande, plus faiblement au Royaume-Uni et au Danemark. L'augmentation de l'incidence est plus nette en France (Figure 1).

FIGURE 1 : Évolution des taux d'incidence standardisés dans les Pays du nord de l'Europe



Source : Registres

III – Surveillance épidémiologique des cancers thyroïdiens avant et après un accident radiologique et surveillance autour des sites

III.1 Introduction

M. Tirmarche¹, P. Pirard², P. Verger³, L. Chérié-Challine²

¹ IPSN – Fontenay-aux-Roses, ² InVS, ³ ORS – Marseille

L'accident de Tchernobyl a soulevé la question de l'importance du risque de cancer de la thyroïde après exposition radiologique accidentelle. En effet, la plupart des données épidémiologiques disponibles avant cet accident indiquaient un risque de cancer de la thyroïde plus élevé après irradiation externe qu'après exposition à l'iode 131. Il est aujourd'hui acquis que l'accident de Tchernobyl est à la source de l'augmentation très importante du risque de cancer de la thyroïde chez les enfants exposés durant les premières années de leur vie. Le suivi actuel de cette population est réalisé en Biélorussie grâce à un Registre de cancer national, existant dès 1976. En Ukraine, la mise en place d'un Registre plus complet après 1986 a été soutenue grâce à des efforts européens afin de pouvoir comparer les taux d'incidence dans les régions fortement et faiblement contaminées. Parallèlement à ces études descriptives, des études analytiques de type cas-témoin ont été mises en place. L'IRSN participe à ces efforts de soutien et de validation des données concernant les cancers de la thyroïde dans les régions contaminées de Biélorussie, d'Ukraine et de Russie.

L'expérience du suivi des populations exposées après Tchernobyl permet de tracer les principales lignes de ce qui pourrait être un outil de suivi des populations françaises face à une augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde en rapport avec l'activité d'un site nucléaire. Deux situations différentes doivent être envisagées :

- la réponse à l'inquiétude des populations en situation de fonctionnement normal des centrales nucléaires,
- la mise en place d'études ciblées en cas d'accident radiologique.

La réflexion développée dans ce document est également valable pour toute étude de cohorte menée après exposition en milieu professionnel ou en milieu médical, chaque fois qu'une suspicion de cancer de la thyroïde est évoquée.

Le cancer de la thyroïde étant un cancer peu létal, le problème d'une étude de tendance de l'incidence sur une large période de suivi est très tributaire de la qualité de ce suivi, et des efforts de détection mis en place après un accident. Il est donc indispensable que la qualité du suivi soit identique dans les périodes pré ou post-accident. L'exhaustivité du suivi est également importante, car l'incidence de ce cancer est rare, notamment chez le jeune enfant.

III.2 Objectifs du système

En cas d'accident radiologique la surveillance épidémiologique des cancers de la thyroïde a pour finalités :

- de décrire une éventuelle augmentation du risque de cancers de la thyroïde dans les différents groupes de population touchés par l'accident et de comparer l'évolution des incidences respectives avec celles rencontrées dans les zones non touchées par l'accident,
- d'alerter sur l'augmentation de l'incidence supérieure à ce que les connaissances du moment permettraient de prédire, que ce problème soit directement lié aux retombées de l'accident ou qu'il en soit une conséquence indirecte. Signalons que l'épidémie de cancers de la thyroïde en Biélorussie chez les enfants dépasse en ampleur les prédictions des modèles d'évaluation des risques proposés,
- d'informer le public et de répondre à ces interrogations sur l'impact de l'accident,
- de faciliter le suivi épidémiologique à long terme des populations exposées, ainsi que l'étude de l'ensemble des facteurs de risques du cancer de la thyroïde. Cette démarche concernera aussi bien les populations exposées au niveau professionnel que la population résidant dans la région exposée. Elle permettra d'améliorer les connaissances sur l'impact des catastrophes environnementales en apportant, par exemple, une meilleure quantification des risques de cancers après exposition à l'iode 131 et par conséquent, d'adapter les normes de radioprotection dans différentes circonstances d'exposition à ce radionucléide,
- évaluer l'efficacité des mesures prises pour protéger le public et les intervenants.

Dans le contexte de fonctionnement normal, la surveillance épidémiologique des cancers de la thyroïde a pour finalités :

- de produire un état de référence pour évaluer l'impact d'un rejet accidentel radioactif,
- de permettre des comparaisons d'incidence des cancers de la thyroïde entre la population définie comme exposée et une population de référence nationale, régionale voire infra-régionale, pour répondre aux interrogations de la population sur l'impact du fonctionnement d'un site,
- d'aider à retrouver l'ensemble des cas survenus dans le temps dans la population ciblée.

III.3 Pré-requis du système

Pour répondre à ces objectifs, un certain nombre de conditions doivent être réunies :

- existence de données avant un événement avec un recul suffisant (plusieurs années, de façon à permettre des analyses de tendance),
- couverture géographique incluant la zone exposée aux retombées (Figure 1). Compte tenu du délai de survenue de la pathologie après exposition aux rayonnements ionisants, la proportion de personnes exposées ayant déménagé sera probablement forte. Il paraît donc difficile de se passer d'une couverture nationale d'un système de surveillance avec identification individuelle possible. Par ailleurs, compte tenu du nombre d'installations utilisant des produits radioactifs, il est difficile d'envisager une surveillance spécifique de l'ensemble des populations concernées. De plus, les sites pouvant être à l'origine d'accidents potentiels ou tout simplement de questions sur leur impact sur la santé de la population sont nombreux et disséminés sur l'ensemble du territoire,

- existence d'informations fiables sur la démographie des populations (descriptions fines par tranches d'âges, caractéristiques socio-économiques) des zones étudiées et des zones prises comme référence,
- un système de surveillance doit être capable de donner des informations par tranche d'âge. Dans le cas des expositions aux rayonnements ionisants, la priorité du suivi devrait être donnée aux populations exposées avant l'âge de 50 ans,
- identification des types de tumeurs les plus pertinents, ici l'ensemble des différents types histologiques de cancers de la thyroïde,
- modalité de recueil des informations homogène sur l'ensemble du territoire, de façon à ne pas induire de biais d'enregistrement lors des comparaisons d'une région à l'autre et d'une période à l'autre,
- enregistrement d'informations permettant de faire la part des effets de « screening » dans les modifications de tendance observées (circonstances de diagnostic, taille de la tumeur au diagnostic...) sur un plan temporel ou géographique.

III.4 Limites inhérentes au système

Pour des raisons de temps nécessaire à la vérification des données, mais aussi compte tenu de la rareté de la maladie, la production d'une information fiable nécessite des délais de deux à trois ans pour valider l'ensemble des informations et pouvoir argumenter une éventuelle augmentation du risque de cancers. Aussi, les outils type PMSI ne doivent pas être négligés comme outils complémentaires dans des situations d'alerte, même si cette information doit être validée dans un système national.

Si la surveillance épidémiologique des cancers de la thyroïde dans le contexte de la surveillance des impacts des sites pouvant donner lieu à des rejets radioactifs est nécessaire, elle n'est pas suffisante. Elle comporte en effet un certain nombre de limites dont les principales sont résumées ci-après :

- l'absence d'augmentation observée par les systèmes de surveillance épidémiologique ne permet pas d'écarter l'existence de faibles risques. Mal interprétée, elle, peut être faussement rassurante,
- la surveillance systématique de la pathologie ne permet pas de faire la part des facteurs qui peuvent être en cause ni de quantifier les excès de risques attribuables à l'accident. Ceci relève de l'épidémiologie analytique, basée notamment sur l'estimation des doses individuelles. Aussi, il est à prévoir que des études épidémiologiques de type analytique (cohortes ou cas/témoin) soient préconisées pour évaluer l'impact d'un site ou d'un accident, pour vérifier les hypothèses soulevées par l'analyse des données descriptives et pour quantifier les risques de cancers attribuables aux retombées,
- on peut prévoir que l'existence d'interactions entre le système de surveillance des cancers de la thyroïde et les études analytiques sera indispensable pour expliquer les variations de l'incidence qui auront pu être mises en évidence,
- la mise en place d'études épidémiologiques analytiques pour l'étude du cancer de la thyroïde est largement facilitée par l'existence d'un système national de surveillance de cette maladie avec une identification individuelle possible et couvrant l'ensemble de la population. En effet, le risque peut apparaître plus de 20 ans après l'exposition et les phénomènes de migration sont très importants après un accident. Par ailleurs, le cancer de la thyroïde étant très rarement fatal, les certificats médicaux de décès, qui font l'objet d'un enregistrement exhaustif à l'échelle nationale, ne constituent pas le bon indicateur pour la réalisation d'études épidémiologiques analytiques.

III.5 Un outil à intégrer dans un système d'information plus complet

L'outil de surveillance épidémiologique des cancers de la thyroïde n'apporte une information pertinente qu'intégré dans un système faisant appel à d'autres outils. Le recensement le plus détaillé possible, de l'exposition individuelle ou par groupe, est indispensable pour une estimation satisfaisante du risque. Il s'agit là de l'information principale pour guider les stratégies de gestion des risques et alerter en cas d'exposition anormale.

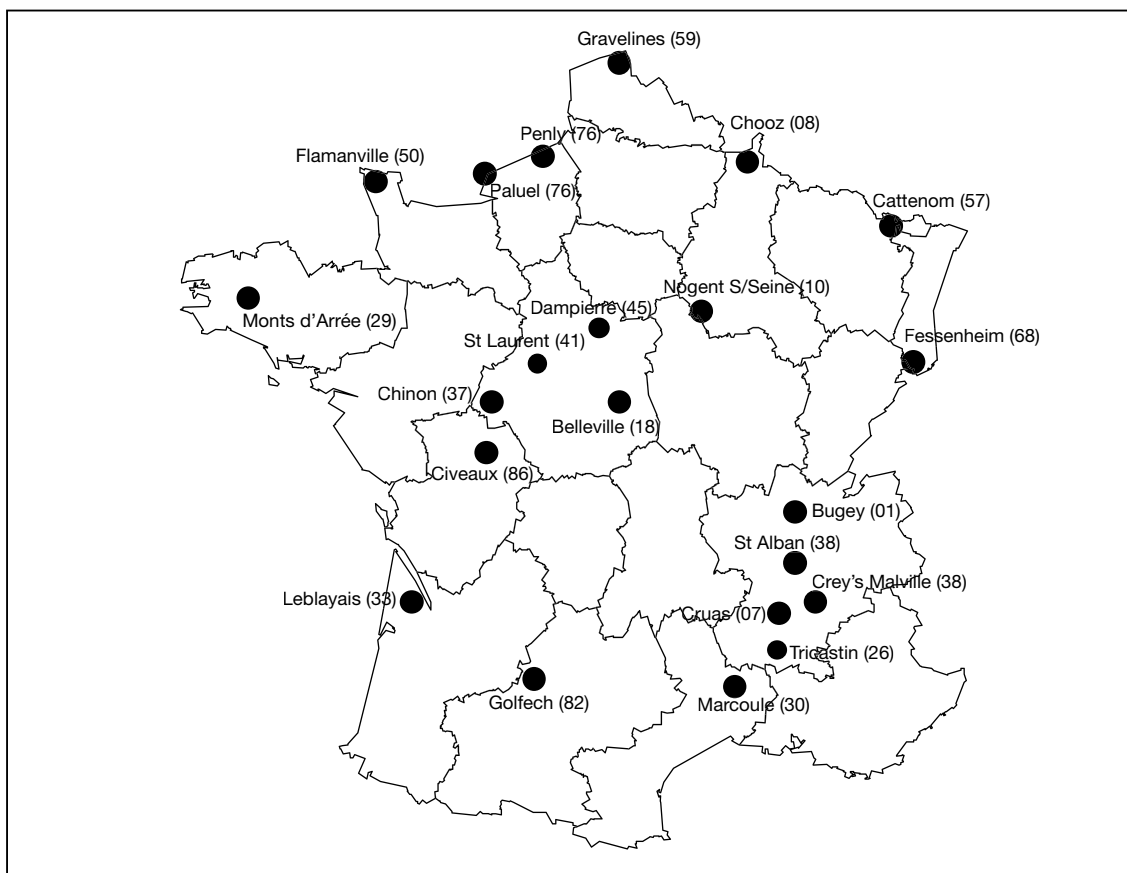
En fonctionnement normal

- il s'agit de disposer des informations environnementales permettant d'estimer une dose individuelle ou à défaut par groupe de population homogène (mode de vie, localisation...). Pour cela il s'agit de disposer :
 - des informations nécessaires sur le mode de vie et les caractéristiques socio-démographiques de la population,
 - des mesures pertinentes de contamination des différents milieux,
 - des paramètres physiologiques nécessaires, afin de calculer des doses intégrées à l'organe.

En situation accidentelle

- il s'agit d'être capable de recueillir rapidement l'information indispensable pour estimer l'exposition et les doses reçues dans la population de façon représentative. Ceci suppose :
 - d'être capable d'identifier la cohorte des populations exposées, et de recueillir l'identité de ces personnes dans les délais les plus brefs afin de pouvoir les suivre en terme de doses et d'impact à long terme,
 - qu'un nombre suffisamment élevé de mesures directes des expositions aux différents organes cibles soit réalisé dans les délais les plus brefs pour la validation future des modèles d'estimation de dose.
- dans un deuxième temps, un questionnaire pourra permettre de décrire les comportements en post-accidentel afin d'estimer les doses et l'ensemble des facteurs de risque. L'expérience de Tchernobyl montre que ces interviews doivent être posées suffisamment tôt après la survenue de l'événement pour ne pas introduire de biais de mémoire,
- par ailleurs, les cancers de la thyroïde ne constituent qu'une partie de tous les types d'effets et de maladies susceptibles de survenir après expositions aux rayonnements ionisants. L'expérience de la mise en place d'un système de surveillance des cancers de la thyroïde et celle de la mise en place du Registre général des tumeurs solides de l'enfant devrait permettre de guider les choix pour la mise en place de systèmes de surveillance d'autres pathologies liées aux rayonnements ionisants (leucémies chez l'adulte, cancer du sein, malformations congénitales),
- enfin, de nombreux types d'effets et de pathologies font l'objet de questions de la part du public et des professionnels de santé. Une fois la cohorte des populations exposées mise en place et avec une bonne connaissance de la dosimétrie, il sera plus aisé de répondre également à ce type de questions. Par ailleurs, il s'agira de voir dans quelle mesure des sources d'informations socio-sanitaires recueillies systématiquement comme par exemple le PMSI ou les informations recueillies par les Caisses d'assurance maladie permettent d'apporter une information sur la fréquence de ces pathologies pour une population donnée.

FIGURE 1 : Carte des localisations des centrales nucléaires en France



IV – Bibliographie

1. **Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, et al.** 2002 Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997). *Eur J Cancer* 38: 1762
2. **Ménégoz F, Black RJ, Arveux P, et al.** 1997 Cancer incidence and mortality in France in 1975-95. *Eur J Cancer Prev* 6: 442-66
3. **Ménégoz F, Chérié-Challine L, Grosclaude P, et al.** 1999 Le cancer en France : incidence et mortalité – Situation en 1995 – Evolution entre 1975 et 1995. La Documentation Française, Paris
4. **Clayton D, Schifflers E** 1987 Models for temporal variation in cancer rates. I: Age-period and age-cohort models. *Stat Med* 6: 449-67
5. **Clayton D, Schifflers E** 1987 Models for temporal variation in cancer rates. II: Age-period-cohort models. *Stat Med* 6: 469-81
6. **Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SO, et al.** 1993 Incidence pattern of thyroid cancer in Norway: influence of birth cohort and time period. *Int J Cancer* 53: 183-7
7. **Pettersson B, Adami HO, Wilander E, et al.** 1991 Trends in thyroid cancer incidence in Sweden, 1958-1981, by histopathologic type. *Int J Cancer* 48: 28-33
8. **Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, et al.** 1993 The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncog* 4: 25-52
9. **Hedinger C** 1988 Histological typing of thyroid tumours. (Who Classification). In: collaboration with Williams E.D and Sobin L.H. (ed) OMS, Second Edition. Springer-Verlag, Berlin
10. **Hedinger C, Williams ED, Sobin LH** 1989 The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer* 63: 908-11
11. **Zheng T, Holford TR, Chen Y, et al.** 1996 Time trend and age-period-cohort effect on incidence of thyroid cancer in Connecticut, 1935-1992. *Int J Cancer* 67: 504-9
12. **Hakulinen T, Andersen A, Walker B, et al.** 1986 Trends in cancer incidence in the Nordic countries. A collaborative study of the five Nordic Cancer Registries. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Suppl* 288: 1-151
13. **Glatte E, Akslen LA, Thoresen SO, et al.** 1990 Geographic patterns and trends in the incidence of thyroid cancer in Norway 1970-1986. *Cancer Detect Prev* 14: 625-31
14. **Dos Santos Silva I, Swerdlow AJ** 1993 Thyroid cancer epidemiology in England and Wales: time trends and geographical distribution. *Br J Cancer* 67: 330-40
15. **Lund E, Galanti MR** 1999 Incidence of thyroid cancer in Scandinavia following fallout from atomic bomb testing: an analysis of birth cohorts. *Cancer Causes Control* 10: 181-7

B – Protection des personnes

I – Problèmes posé par le respect des règles protégeant les informations médicales concernant des personnes

P. Grosclaude¹, L. Chérié-Challine²

¹ Registre des Cancers Généraux du Tarn, ² InVS.

Concilier les impératifs liés à la protection des données individuelles et les besoins en termes de collecte des informations nécessaires à la surveillance épidémiologique est difficile.

Si l'on s'impose de mettre en place un système conforme à la réglementation et qui reste dans l'esprit de la loi, l'efficacité voire l'efficacité de la surveillance épidémiologique est vite limitée.

Ce sont ces limites que nous tenterons d'expliquer ici :

1 – la surveillance épidémiologique, quand elle n'a pour objectif que d'évaluer le risque dans la population, implique que l'on puisse au moins dénombrer les individus malades. Du fait de la multiplicité des sources d'informations cet impératif se traduit avant tout par le fait qu'il faut pouvoir éviter de compter le même malade plusieurs fois.

2 – si l'on veut que le risque soit décrit d'une façon suffisamment fiable et détaillée (date exacte de diagnostic, nature de la maladie, ...), il faut souvent avoir recours à de multiples sources d'information. Il faut donc :

- a/ – au moins pouvoir lier ces informations entre elles,
- b/ – aller les chercher lorsqu'elles font défaut.

3 – enfin, si l'on veut surveiller l'apparition d'une maladie dans des cohortes exposées à un facteur de risque il faut être capable de faire le lien entre l'exposition de cette personne et l'apparition de la maladie chez cette même personne. Ceci implique de pouvoir confronter un fichier de sujets exposés à un fichier de malades si l'on ne veut pas être contraint à un suivi individuel actif.

La création d'un identifiant codé unique et non réversible permet de répondre aux contraintes décrites dans le paragraphe 1/ et 2/b. Le chaînage proposé dans le cadre du PMSI en est un bon exemple. Un code unique pour un individu permet de regrouper tous ses séjours dans le système de soins. Ce code est généré par un algorithme dont disposent les Départements d'Information Médicale. Ce chaînage permet donc une mesure suffisante de l'incidence pour mettre en place un système sentinelle. Si l'on veut que l'information analysable soit plus détaillée, on peut imaginer équiper chacun des acteurs du système de santé (anatomopathologiste, caisses d'assurance maladie, ...) d'un même logiciel de cryptage ; l'InVS

assurant le rapprochement et l'analyse des données qui lui seraient transmises (cette solution a l'inconvénient de multiplier le nombre de détenteurs de l'algorithme).

Le code ainsi créé est non réversible. Il est donc théoriquement impossible de vérifier des informations ou de récupérer des informations complémentaires qui n'auraient pas été transmises ce qui correspond au cas 2/b. Par exemple, le système ayant détecté un agrégat temporo-spatial potentiel, on désire l'explorer. Sans possibilité de retour aux dossiers correspondants, on perd le bénéfice de l'identification des dossiers qui permet d'éliminer rapidement un problème de codage. Le signalement d'un agrégat temporo-spatial déclenche alors directement une étude dans la zone concernée sans étape de vérification intermédiaire (schéma 1). Il faut noter que si dans le cas du PMSI un retour vers les dossiers initiaux est éventuellement possible, il est difficile et contrevient à l'esprit de la réglementation.

Pour résoudre les problèmes posés dans le paragraphe 3/, il est impératif que les responsables de la cohorte puissent revenir en arrière pour identifier la personne exposée. La solution présentée dans le schéma 2 consiste à demander aux responsables de la création des cohortes d'adresser à un organisme dépositaire de l'algorithme les informations nécessaires à la création de l'identifiant unique et un code qui leur est propre pour identifier le sujet afin que les deux codes soient adressés à une troisième structure analysant les données du système national de surveillance (schéma 2). Lorsque cette structure reçoit un cas ayant un identifiant unique figurant dans la cohorte, elle transmet aux responsables de la cohorte le diagnostic et le code d'identification propre à la cohorte. Sans retour direct au dossier, les responsables de la cohorte devront passer par le malade pour obtenir confirmation du diagnostic, ce qui peut poser problème quand le sujet est perdu de vue. Sans donner accès directement au dossier, il est peut être envisageable de transmettre certaines informations aux responsables de la cohorte afin de leur faciliter la recherche de la personne. Par exemple, leur indiquer quelle est la structure de soins qui a signalé le cas.

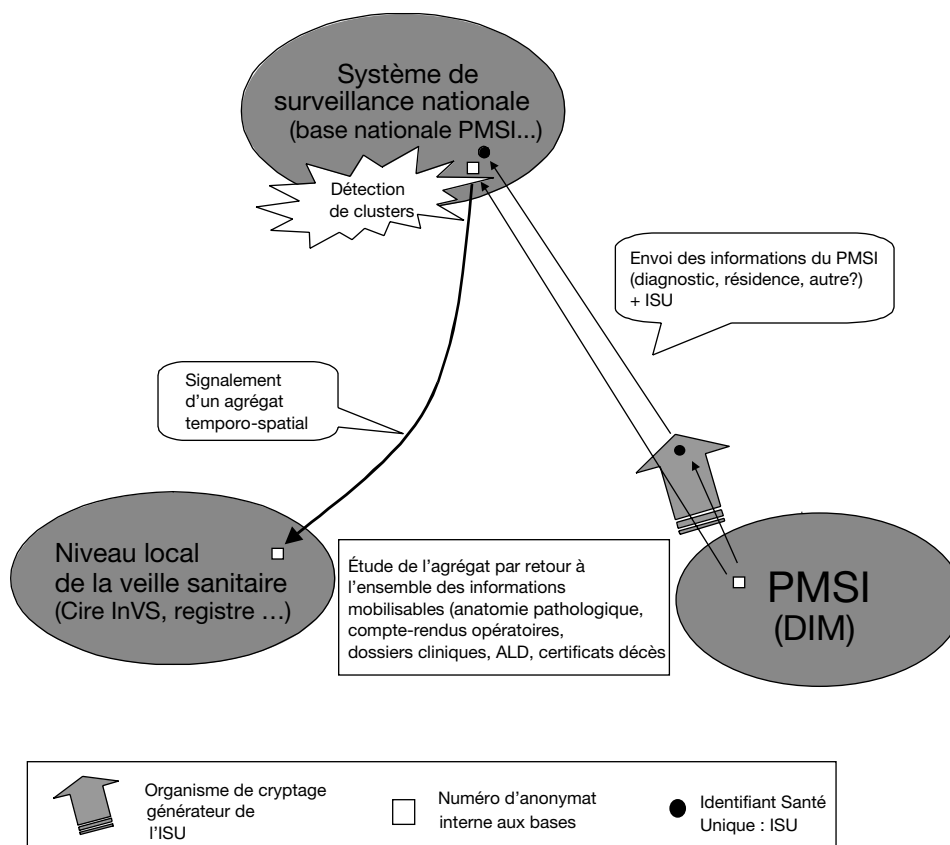


Schéma 1 : organisation du système de surveillance épidémiologique à 2 niveaux

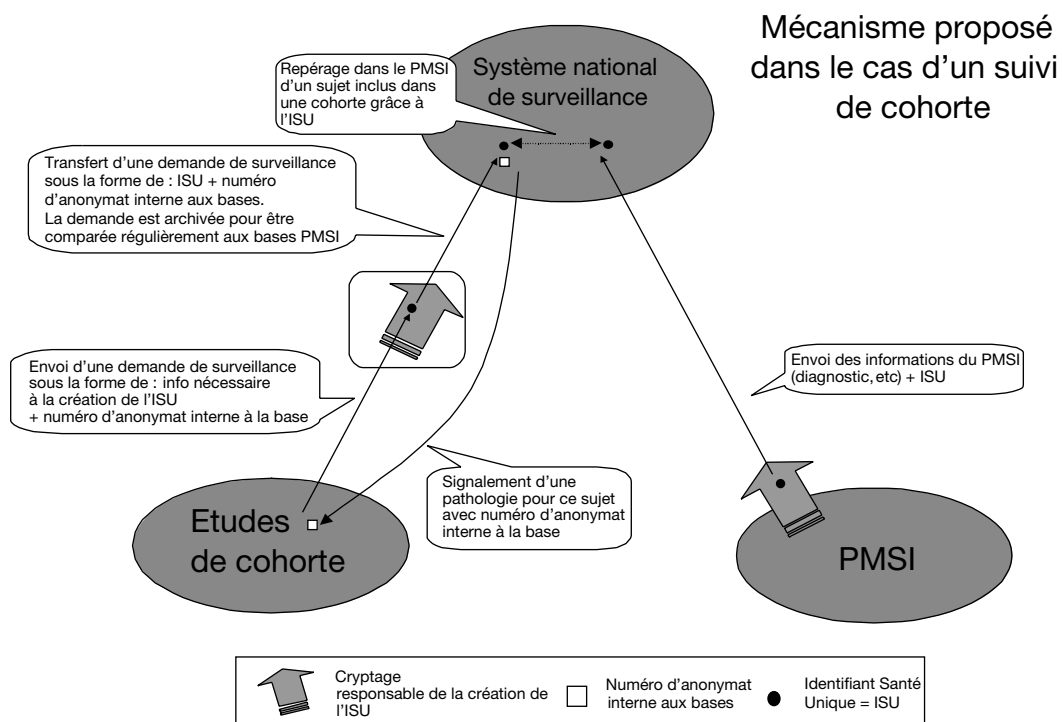


Schéma 2 : mécanisme proposé dans le cas d'un suivi de cohorte

II – Circulaire DHOS-PMSI-2001 n° 106 du 22 février 2001

CIRCULAIRE DHOS-PMSI-2001 n° 106 du 22 FÉVRIER 2001 relative au chaînage des séjours en établissements de santé dans le cadre du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)

Date d'application : immédiate

Résumé : pour les admissions en établissement de santé postérieures au 31 décembre 2000, il est fait application d'une procédure de chaînage des séjours permettant de relier entre elles, grâce à un numéro anonyme, les différentes hospitalisations d'un même patient.

Mots-clés : PMSI, résumé, de séjour (RSS), résumé hebdomadaire standardisé (RHS), numéro anonyme, logiciel MAGIC.

Pris en application de la loi du 31 juillet 1991, le décret du 27 juillet 1994 dispose que tout établissement de santé rend compte de son activité. Dans le cadre du PMSI, cela se fait au moyen de résumés de séjour (RSS) pour les hospitalisations de court-séjour MCO, au moyen de résumés hebdomadaires (RHS) pour les séjours en soins de suites ou de réadaptation (arrêtés du 20 septembre 1994, du 22 juillet 1996 et du 29 juillet 1998).

A la différence des résumés produits par les établissements financés par dotation globale, les résumés émanant des établissements privés relevant de l'objectif quantifié national (OQN) comptent, au nombre des rubriques obligatoirement renseignées, la mention du numéro dit « de sécurité sociale », ce qui ouvre la possibilité de relier entre eux les différents séjours d'un même patient. Ce « chaînage » des séjours, mis en œuvre jusqu'en décembre 1999, a été en 2000, provisoirement abandonné, lorsque les procédures de transmission des informations produites par les établissements privés ont été modifiées : suppression de la télétransmission vers la CNAMTS, envoi des données sur support magnétique, à destination des agences régionales de l'hospitalisation. Or, le chaînage des séjours est le complément nécessaire du dispositif de recueil d'informations : outre qu'il joue un rôle essentiel dans la validation de la qualité du codage des informations fournies, il est indispensable à la réalisation d'analyses pertinentes des bases de données régionales et nationale. Il a donc été décidé d'organiser, pour l'ensemble des établissements, une même procédure de chaînage, qui constitue une adaptation de la procédure initialement instaurée dans le secteur de l'hospitalisation privée.

La présentation technique du dispositif permettant d'assurer, pour les admissions postérieures au 31 décembre 2000, le chaînage de tous les séjours d'un même patient, figure en annexe technique de cette circulaire. Ce dispositif a été accepté par la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), le 20 juin 2000, en raison, notamment, du fait qu'il évite

d'inclure les numéros dits « de sécurité sociale »⁴ dans le fichier des résumés de séjour. Il impose l'emploi d'un logiciel, MAGIC (module d'anonymisation et de gestion des informations de chaînage), qui sera fourni aux établissements par la DHOS. En pratique, il se développe en deux étapes : dans la première, le numéro « de sécurité sociale » est anonymisé et couplé avec un numéro administratif, puis intervient une seconde procédure de couplage, effectuée par le département d'information médicale (DIM) :

- la première étape concerne le bureau des admissions et/ou frais de séjour. En utilisant le logiciel MAGIC, celui-ci devra créer, à partir du fichier des « numéros de sécurité sociale » des patients admis, un fichier de « numéros anonymes »⁵. Le fichier obtenu devra être couplé au fichier des « numéros administratifs » conférés à ces patients lors de leur(s) admission(s). Le résultat de cette procédure est la production d'un fichier dénommé ANO-HOSP.
- dans un second temps, le médecin responsable du département d'information médicale (DIM) devra mettre en relation le fichier ANO-HOSP, reçu du service des admissions et/ou frais de séjour et le fichier, élaboré par ses soins, qui opère la liaison entre le numéro de RSS et le numéro administratif.

De la sorte, les résumés constitutifs des fichiers de RSS, que l'on peut assimiler à des fragments de dossiers médicaux à la protection desquels doit être portée une attention toute particulière, ne seront pas indexés par le numéro de sécurité sociale du patient, qui constitue un identifiant majeur, mais par un « numéro anonyme ».

Cette première protection, qui permet de disposer de résumés anonymes, quoique « chaînables », est renforcée par l'intervention, au niveau de l'ARH, d'une nouvelle procédure de « hachage » des numéros anonymes, à la réception des fichiers de RSA : celle-ci sera réalisée par les applicatifs MAHOS et MAHOS-privé, qui seront modifiés en conséquence.

Bien qu'il constitue un attribut du patient, comme le numéro de sécurité sociale dont il est indirectement issu, le numéro produit au terme de cette seconde procédure préserve l'identité de ce patient. Il est, en outre, parfaitement stable : le suivi et l'analyse des « trajectoires de soins » pourra donc être réalisé au sein d'un même établissement, mais également d'un établissement à l'autre, au sein d'une même discipline, voire du court-séjour MCO vers les soins de suite, ou l'inverse.

La procédure utilisée ne requiert pas des établissements qu'ils modifient leur organisation actuelle⁶ : en effet, les fichiers traités par le logiciel MAGIC pour fabriquer les « numéros anonymes » et les affecter aux RSS ou RHS sont d'ores et déjà produits par les logiciels de gestion des malades ainsi que par les logiciels utilisés dans les DIM. Les établissements doivent cependant s'assurer que des fonctionnalités d'exportation de fichiers sont bien disponibles.

Calendrier :

Les premières données chaînables à adresser aux agences régionales de l'hospitalisation sont les résumés de séjour (RSS) et résumés hebdomadaires (RHS) édités au titre du premier semestre 2001. La date d'effet de la présente circulaire est toutefois différente pour les établissements financés par dotation globale, d'une part, pour les établissements privés soumis à l'objectif quantifié national, d'autre part :

⁴ Numéros dits « de sécurité sociale » : se référer à l'annexe technique de la circulaire pour le contenu précis de cette application.

⁵ Le logiciel MAGIC intègre une fonction de « hachage », c'est à dire de cryptage non réversible, FOIN, qui a été validée par le service central de sécurité des systèmes d'information (SCSSI).

⁶ Les établissements privés devront toutefois veiller à ce que, le 1^{er} janvier 2002 au plus tard, le numéro de sécurité sociale ne figure plus dans les fichiers de RUM ou de RSS qu'ils produisent.

- la procédure décrite ci-dessus et développée dans l'annexe devra être effectivement mise en œuvre lors des premières transmissions de cet exercice, soit en septembre 2001, pour les établissements financés par dotation globale.
- en revanche, pour les établissements soumis à l'objectif quantifié national, elle ne s'appliquera qu'aux hospitalisations dont la date de sortie est postérieure au 31 décembre 2001 ; en effet, à titre dérogatoire, le chaînage des données relatives à 2001 s'effectuera encore selon les procédures instituées en 1996.

Pour le Directeur de l'Hospitalisation et
de l'Organisation des Soins empêché

Le Chef de service

Jacques LENAIN

C – Facteurs influençant l'incidence

I – Facteurs de risque des cancers de la thyroïde

I.1 Analyse bibliographique

Florent de Vathaire¹, Pascal Guénel², Philippe Pirard³

¹ INSERM-IGR Villejuif, ² INSERM U88 Saint-Maurice, ³ InVS

Cette annexe présente l'analyse bibliographique des principaux facteurs de risque des cancers de la thyroïde en décrivant d'une part les radiations ionisantes et d'autre part les autres facteurs de risque.

I.1.1 Radiations ionisantes

L'association entre l'exposition aux rayons X et l'incidence du cancer différencié de la thyroïde a été mise en évidence en 1950 par Duffy et Fitzgerald [1], qui avaient retrouvé des antécédents de radiothérapie pour hypertrophie du thymus chez 9 des 28 enfants chez lesquels ils avaient diagnostiqué un cancer de la thyroïde. Ces enfants avaient entre 4 et 18 mois lors de la radiothérapie. Cette association a tout d'abord été contestée en 1956 [2], mais confirmée par la suite dans un grand nombre d'études.

L'étude épidémiologique des cancers radio-induits de la thyroïde doit prendre en considération deux spécificités. D'une part, le cancer différencié de la thyroïde ayant un très bon pronostic, les études de mortalité sont très peu informatives. D'autre part, le nombre de cancers thyroïdiens diagnostiqués dépend des pratiques médicales. En particulier, le dépistage, à l'aide de l'échographie par exemple, entraîne une augmentation drastique du nombre de cancers diagnostiqués [3] dont la plupart ne l'auraient pas été sans ces investigations.

a) Irradiation externe à débit élevé

Une analyse conjointe publiée en 1995 portant sur 7 études de cohorte incluant les survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki, et 6 études de cohorte de patients traités par radiothérapie, a conduit au consensus suivant : une dose d'un Gy délivrée dans l'enfance par des rayons X ou gamma à débit élevé augmente d'un facteur 8 (intervalle de confiance de 2 à 30) le risque de cancer de la thyroïde. Cela équivaut à 44 cas supplémentaires (intervalle de confiance de 20 à 100) par an pour 100 000 personnes ayant reçu une dose de 1 Gy. Les 3 principales études publiées après cette méta-analyse [4-6] conduisent à des risques relatifs similaires, mais à des excès absolus de cas plus faibles.

Toutes ces études ont conclu à une latence d'environ 10 ans entre l'irradiation et l'apparition d'un excès de cancer de la thyroïde. Cette notion de latence dépend cependant de la taille de la cohorte. Plus la cohorte est importante, plus grande est la probabilité d'observer rapidement un cancer.

Toutes ces études ont montré que le nombre de cas en excès chaque année continuait à croître durant au moins 40 ans après l'irradiation [4, 6, 7] même si le facteur multiplicatif de risque commençait à décroître 15 ans après l'irradiation.

Le risque relatif et le risque absolu de cancer différencié de la thyroïde sont beaucoup plus élevés lorsque l'exposition aux rayonnements ionisants survient durant l'enfance. La relation entre la dose de rayonnements ionisants reçue sur la thyroïde durant l'enfance et le risque relatif de cancer thyroïdien est linéaire entre 100 mSv et plusieurs Sv [4, 6, 7]. A ce jour, aucune étude n'a pu montrer d'augmentation de risque de cancer de la thyroïde pour des irradiations survenues à l'âge de 45 ans ou plus [8, 9].

L'étude du fractionnement de la dose sur le risque de cancer thyroïdien survenant après radiothérapie n'a été possible que dans 2 études, dont aucune n'a pu montrer d'effet ce facteur. La puissance de ces études était cependant faible [3, 4].

b) Irradiation externe à faible débit

A ce jour, aucune augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde n'a pu être mise en évidence chez les travailleurs de l'industrie nucléaire, mais les 3 grandes études de cohorte publiées à ce jour ne portent que sur la mortalité par cancer, et non sur l'incidence, ce qui diminue leur puissance statistique.

Un excès de cancer thyroïdien après examens radiologiques répétés, s'il existe, sera très difficile à mettre en évidence. En effet, l'excès de risque attendu est faible et le cancer de la thyroïde est rare dans la population générale ce qui impliquerait d'effectuer des études de cohorte de très grande taille. D'autre part, les études cas-témoins sont très difficiles à interpréter à cause du biais d'anamnèse lorsque l'exposition est estimée à partir des déclarations des cas et des témoins, sans validation à partir de dossiers médicaux.

Cinq études cas-témoins ont porté sur le rôle des examens radiologiques répétés dans le risque de cancer de la thyroïde. Dans 4 études, l'exposition a été reconstituée à partir des déclarations des cas et des témoins durant un entretien en face à face, sans possibilité de validation. Parmi celles-ci, trois études ont conclu à une association entre la dose cumulée à la thyroïde délivrée par les examens radiologiques répétés durant l'enfance et/ou l'âge adulte, de l'ordre du mSv, et le risque de cancer différencié de la thyroïde [10-12]. La quatrième étude n'a pas mis en évidence de relation dose-effet [7]. La seule étude cas-témoins basée sur des dossiers radiologiques hospitaliers, est aussi la plus importante et porte sur 484 cas et 484 témoins. Elle n'a montré aucune association la dose cumulée de rayonnements ionisants délivrée par les examens radiologiques et le risque de cancer thyroïdien [13]. Dans cette étude, une attention particulière a été portée au recueil des informations sur les examens radiologiques reçus durant l'enfance, et aucune relation n'a été mise en évidence [13]. En l'absence d'un biais d'anamnèse, les résultats de cette dernière étude sont beaucoup plus convaincants que ceux des études basées sur des interrogatoires.

A ce jour, aucune étude n'a porté spécifiquement sur le risque de cancer de la thyroïde après examens radiologiques répétés dans l'enfance. Des études de cohorte américaines et canadiennes sur les radiosopies durant le traitement de scoliose ne portent que sur le cancer du sein, et les études sur les effets de la radioscopie durant la pose de cathéter cardiaque ne portent que sur la mortalité par cancer et sont donc très peu informatives. De plus, dans ces cohortes, la dose reçue à la thyroïde était extrêmement faible.

c) iode 131

Il semble que chez les adultes, l'administration d'iode 131 n'augmente que très faiblement ou pas du tout le risque de cancer de la thyroïde.

Une étude sur près de 10 000 sujets traités par iode 131 pour hyperthyroïdie [14] et une étude de 35 000 sujets ayant reçu de l'iode 131 à visée diagnostique [15] ont montré que l'administration d'iode 131 chez l'adulte, conduisant à des doses de l'ordre de 100 Gy [14] et de 0,5 Gy [15] respectivement, n'augmente pas le risque de cancer de la thyroïde.

Ces résultats vont dans le sens des résultats des études sur les liquidateurs de Tchernobyl. En particulier, un examen thyroïdien approfondi de 1984 liquidateurs estoniens, réalisé en 1995, n'a permis de mettre en évidence aucune relation entre la dose reçue ou la durée de travail sur le site, et l'incidence des nodules de la thyroïde [16]. Une seule étude, portant sur les liquidateurs russes, a conduit à une conclusion inverse, mais elle est généralement considérée comme entachée d'un important biais de sélection [17]. Des informations supplémentaires seront probablement apportées par les études sur les populations vivant aux alentours du centre d'essais nucléaires russes de Semipalatinsk, mais les données actuelles sont trop parcellaires et ne concernent que les enfants [18].

Pour ce qui est des essais nucléaires effectués par les USA et l'Angleterre, aucune étude n'a montré d'augmentation de risque chez les populations adultes au moment des essais nucléaires. Certaines études sont imprécises et ne présentent pas de résultats détaillés par catégorie d'âge au moment des essais [19, 20] ou ne concernent que les enfants [20]. L'étude la plus importante, portant sur 12 657 cas de cancer thyroïdiens, ne conclut cependant à aucune augmentation du risque chez les sujets âgés de plus d'un an au moment des essais [21]. Enfin, les études concernant les essais anglais ne portaient que sur la mortalité [22]. Une étude sur les essais réalisés par la France est en cours.

Chez l'enfant, il existe une contradiction apparente entre les résultats des études sur l'usage médical de l'iode 131 [14, 15] qui n'ont pas montré d'augmentation de risque, et les observations faites dans les régions contaminées par l'accident de Tchernobyl [23] ou par des retombées des essais nucléaires [18, 20, 24-26] qui montrent une association avec le cancer de la thyroïde. Cette contradiction apparente pourrait avoir deux explications : la plus communément avancée est la faible taille des études médicales : 600 sujets jeunes de 13 à 40 ans traités pour hyperthyroïdie [14] et 1 930 sujets de moins de 20 ans ayant reçu de l'iode à visée diagnostique [15]. Etant donné la longueur de la période de suivi dans ces études, et l'importance des doses reçues à la thyroïde, cette explication n'est peut être pas suffisante. Une autre explication pourrait venir de l'utilisation de radio-isotopes de l'iode à durée de vie plus courte que celle de l'iode 131, qui entraîne des débits de dose plus importants.

En conclusion, les effets de l'irradiation externe de la thyroïde, à l'âge adulte comme dans l'enfance, sont actuellement bien connus. L'usage thérapeutique des rayons x et gamma augmente le risque de cancer thyroïdien, que la radiothérapie ait lieu chez l'adulte jeune ou durant l'enfance. Cependant l'importance du risque décroît très fortement avec l'âge à la radiothérapie. A ce jour, aucune étude n'a montré de manière convaincante une augmentation du risque de cancer de la thyroïde après examens radiologiques répétés. Toutefois, une seule étude réellement informative, mais négative, a été réalisée sur le risque lié aux examens radiologiques répétés durant l'enfance, ce qui est insuffisant.

Les effets de l'iode 131 sont bien connus chez l'adulte, mais pas chez l'enfant. Chez ceux-ci, la plus grande partie de l'information disponible provient d'accidents dont la dosimétrie est très imprécise, et qui peuvent avoir exposé les populations à d'autres radio-isotopes de l'iode à vie plus courte. Enfin, les conséquences à long terme des contaminations importantes par l'iode 131 chez les enfants restent inconnues.

En conclusion, les informations dont on dispose actuellement sur les effets cancérogènes des faibles doses sur la thyroïde des enfants sont insuffisantes et contradictoires. Cela justifie la réalisation d'études plus approfondies sur le sujet, à la condition qu'elles soient bien ciblées et disposent de la puissance statistique nécessaire.

1.1.2 Autres facteurs de risque

Certains facteurs, autres que les radiations ionisantes, ont été évoqués comme causes possibles du cancer de la thyroïde. Nous envisageons ci-dessous les principaux facteurs évoqués dans la littérature, de façon succincte et sans prétendre à l'exhaustivité. Aucun d'entre eux ne possède un rôle causal clairement établi dans les cancers thyroïdiens, comme c'est le cas pour l'exposition aux radiations ionisantes durant l'enfance. Cette situation est liée à la rareté des cancers de la thyroïde, et au petit nombre d'études épidémiologiques. Elle est également liée aux particularités des cancers thyroïdiens, qui peuvent rester latents de nombreuses années, ce qui peut occasionner des biais de détection rendant parfois difficile l'interprétation des résultats. Par exemple, si l'on désire étudier le lien entre une pathologie bénigne et l'existence d'une tumeur thyroïdienne, il est nécessaire de s'assurer que la détection de la tumeur n'a pas été influencée par une surveillance médicale plus poussée chez les personnes atteintes de la pathologie bénigne. Nous proposons une bibliographie des études les plus importantes. Celles-ci ont récemment fait l'objet d'une analyse groupée sur laquelle nous nous sommes appuyés en partie [22, 25, 27-29].

a) Goitre endémique – apport iodé

Sur la base d'études de type écologique montrant que la mortalité par cancer de la thyroïde diminue dans des zones d'endémie goitreuse après supplémentation en iode, on considère souvent que le goitre est un facteur de risque de ces cancers. Toutefois, cette diminution de la mortalité doit être confirmée, et est très difficile à interpréter à cause de la variation des pratiques médicales. Des études de type cas-témoins ont aussi montré que le risque de cancer de la thyroïde augmente avec la durée de résidence en zone d'endémie goitreuse, mais les risques relatifs sont en général inférieurs à 2 pour des durées de résidence supérieures à 20 ans, et souvent non significatifs.

Cette incertitude sur le rôle du goitre d'origine endémique pourrait être liée à des différences selon le type histologique : en effet, la carence en iode pourrait entraîner un risque accru de cancers vésiculaires (folliculaires), alors que le risque de cancer papillaire pourrait être augmenté dans les zones riches en iode. Ainsi, la supplémentation en iode dans les zones de goitre endémique semble favoriser l'apparition de cancers papillaires de la thyroïde, au détriment des formes vésiculaires. Toutefois la correction de la carence iodée a souvent coïncidé avec l'apparition de nouvelles techniques diagnostiques (scintigraphie thyroïdienne, ultrasons, etc..) qui permettent de déceler plus aisément les carcinomes papillaires souvent latents. Cela rend donc difficile la distinction des deux phénomènes.

Les goitres endémiques par carence iodée ont existé en Europe jusqu'à une époque récente. Ils ont disparu progressivement grâce aux programmes de supplémentation en iode.

b) Alimentation

La consommation de certains aliments pourrait jouer un rôle dans le cancer thyroïdien. On décrit ci-dessous les principales associations observées.

1. Poissons et fruits de mer

La consommation de poissons et de fruits de mer, et l'apport en iode qui en résulte, pourrait entraîner une réduction du risque de cancer de la thyroïde dans les zones d'endémie goitreuse, comme cela a été noté en Italie ou en Suède. En revanche, le risque serait inchangé ou légèrement augmenté avec la consommation de poissons ou de fruits de mer dans les zones sans carence iodée.

2. Légumes et crucifères

Comme dans de nombreux cancers, la consommation de légumes semble avoir un effet protecteur dans le cancer de la thyroïde. Les crucifères (choux, brocolis, radis, navets, etc.) tiennent une place à part, car ils contiennent des composés pouvant intervenir dans le métabolisme thyroïdien. Un effet protecteur sur le cancer de la thyroïde de la consommation de légumes crucifères a été observé dans certaines études épidémiologiques.

3. Autres aliments, alcool

Des effets protecteurs modérés de la consommation de fruits et de la consommation d'alcool ont été observés.

c) Médicaments

Certains médicaments, comme le pentobarbital, la griséofulvine, la spironolactone, ont été incriminés dans le cancer de la thyroïde. Ces résultats doivent être confirmés.

d) Facteurs professionnels et environnementaux

Peu d'études portant sur les facteurs de risque professionnels des cancers de la thyroïde ont été réalisées, et les associations observées doivent encore être confirmées. Parmi les associations qui permettent d'incriminer des expositions particulières, on peut noter en particulier des augmentations de risque pour certaines professions exposées aux rayons X, et chez les femmes de marins-pêcheurs en Norvège (consommation de poissons ou de fruits de mer).

e) Facteurs individuels

1. Facteurs hormonaux et reproductifs

Les facteurs hormonaux chez la femme sont suspectés, depuis longtemps, de jouer un rôle dans le cancer de la thyroïde, du fait de l'incidence plus élevée de ce cancer chez la femme que chez l'homme. Le risque de cancer de la thyroïde pourrait augmenter avec le nombre d'enfants (avec des risques relatifs inférieurs à 1,5 pour des femmes ayant 4 enfants ou plus par rapport aux nullipares). Certains éléments font penser que cette augmentation du risque de cancer survient de façon transitoire après chaque accouchement, peut-être par l'intermédiaire d'une stimulation thyroïdienne par des facteurs hormonaux (TSH ou HCG). L'allaitement a aussi été mis en cause, et pourrait jouer un rôle propre dans l'augmentation transitoire du risque de cancer thyroïdien.

Par ailleurs, l'âge tardif aux premières règles et une ménopause précoce pourraient augmenter le risque de carcinome thyroïdien, mais les résultats des études ne vont pas tous dans le même sens. Les risques relatifs sont peu élevés (par exemple $RR=1,2$ pour les femmes dont les premières règles surviennent après l'âge de 15 ans).

Enfin, des associations ont été observées avec l'âge tardif à la première ou à la dernière grossesse, avec l'existence de fausses-couches, l'existence d'une hystérectomie ou d'une ovariectomie, la prise de contraceptifs oraux ou un traitement hormonal substitutif. Les résultats ne sont pas toujours concordants. Ils peuvent être expliqués par des biais de détection, liés à une surveillance médicale plus poussée à l'occasion de ces événements qui amènerait à détecter des tumeurs latentes.

2. Maladies thyroïdiennes

Le rôle respectif de l'hyperthyroïdie, de l'hypothyroïdie, de la thyroïdite auto-immune d'Hashimoto, dans l'apparition d'un cancer thyroïdien n'est pas clair. Une association

significative entre l'hyperthyroïdie et le cancer de la thyroïde a été mise en évidence dans une analyse conjointe d'études épidémiologiques [28], mais l'odds ratio global n'est que de 1,4. L'interprétation des relations observées est d'autant plus difficile que la présence du cancer est souvent détectée lors de l'évaluation de la pathologie bénigne, rendant possible un biais de détection.

La présence d'un goitre ou de nodules thyroïdiens est très fortement associée au risque de cancer thyroïdien dans de nombreuses études de type cas-témoins (avec des RR souvent très supérieurs à 5). Globalement, ces résultats sont confirmés dans l'analyse conjointe de Franceschi [28]. Plusieurs sources de biais peuvent être évoquées pour expliquer les relations observées (biais de mémorisation rendant plus vraisemblable la détection de pathologie bénigne chez les personnes atteintes d'un cancer, biais dû à la surveillance accrue de la thyroïde des personnes ayant des nodules ou un goitre). Cependant, la force de l'association, la cohérence des résultats entre les études, et la persistance des risques de cancer pour des pathologies survenues de nombreuses années auparavant, renforcent l'idée que les adénomes thyroïdiens, les nodules ou le goitre sont effectivement associés à un risque accru de cancer de la thyroïde. Les mécanismes d'apparition du cancer permettant d'expliquer une association avec des nodules ou un goitre ne sont pas clairs. Il peut s'agir d'un lien réel de cause à effet, de facteurs de risques communs exerçant des effets indépendants sur la pathologie bénigne et le cancer, ou d'une conséquence du traitement de la lésion bénigne. Certaines lésions bénignes pourraient aussi représenter des lésions pré-cancéreuses.

3. Cancers et autres maladies

Un risque accru de cancers du sein chez des femmes atteintes d'un cancer de la thyroïde, et inversement un risque accru de cancer de la thyroïde chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, ont été observés. Cette apparente association peut paraître surprenante si l'on considère que les facteurs de risque hormonaux connus du cancer du sein ont souvent un rôle opposé à celui du cancer de la thyroïde. D'autres associations ont été notées entre le cancer thyroïdien et les leucémies, les cancers du rein, du cerveau, les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. Ces associations peuvent être expliquées, en partie, par les effets du traitement.

f) Facteurs familiaux

Les formes familiales de cancers sont bien décrites pour les rares formes médullaires du cancer de la thyroïde, dans le cadre du syndrome MEN (multiple endocrine neoplasia). A l'inverse, le cancer papillaire est le plus souvent sporadique, mais des formes familiales non-médullaires ont également été décrites.

En conclusion, on pourrait chercher à estimer la part du cancer de la thyroïde attribuable à ces facteurs de risque, et savoir s'ils ont joué un rôle dans l'augmentation récente de l'incidence du cancer de la thyroïde. La réponse à cette question dépend de la fréquence et de la distribution de ces facteurs dans la population, et de leur évolution au cours du temps. Étant donné qu'aucun facteur de risque ne fait l'objet d'un consensus, la fraction attribuable ainsi estimée serait entachée d'une incertitude particulièrement importante.

En première approximation, on peut supposer que l'augmentation récente de l'incidence des cancers thyroïdiens n'est pas expliquée par des modifications importantes de ces facteurs de risque. Ainsi, les modifications des habitudes alimentaires, les modifications séculaires de l'âge aux premières règles, de l'âge à la ménopause, ou du nombre d'enfants par femme ne semblent pas susceptibles d'expliquer une telle augmentation. L'évolution au cours du temps de la plupart de ces facteurs semble, au contraire, devoir intervenir dans le sens d'une diminution de l'incidence. Pour expliquer l'augmentation observée, on préfère évoquer les modifications des pratiques de détection et de prise en charge des pathologies thyroïdiennes, et l'apparition d'outils de détection plus sensibles. Cependant, à ce jour, on ne peut pas exclure totalement

l'existence d'une augmentation du risque de cancer lié à des modifications de facteurs de risque, y compris les expositions aux radiations ionisantes (retombées nucléaires, pratique d'examens radiologiques, etc.).

Les connaissances sur les facteurs de risque des cancers thyroïdiens sont relativement récentes en France (moins de 10 ans), aussi il paraît opportun de les renforcer afin notamment de pouvoir estimer le risque attribuable aux différents facteurs dans la population nationale.

I.2 Nodules thyroïdiens à l'échographie et statut en iode dans la population adulte française

Pierre Valeix^{1, 2}, Katia Castetbon², M. Zarebska¹, M. Bensimon¹, Serge Hercberg^{1, 2}

¹ U557 INSERM (UMR Inserm/Inra/Cnam), 75003 Paris, ² USEN (InVS/Cnam), 75003 Paris, France.

Dans les populations adultes d'origine européenne, la prévalence de nodules thyroïdiens est de 2 à 8 % à l'examen clinique [30-33], de 20 à 40 % à l'examen échographique [30, 34-37], et de 23 à 64 % dans les séries autopsiques [38-43]. Bien que la comparaison de ces données soit limitée en raison de recrutements variés, ces études soulignent une nette prédominance féminine et une progression de la prévalence des nodules avec l'âge. La relation entre fréquence des nodules et irradiation cervicale antérieure est confirmée dans toutes les études. Les observations conduites dans des populations à fort déficit d'apports en iode font de la déficience en iode, le facteur étiologique exogène principal.

Il n'existait pas jusqu'à récemment en France d'observations relatives à la population générale. En 1995-1996, la prévalence de la pathologie nodulaire à l'échographie et le statut en iode ont été évalués chez 3621 volontaires de l'étude SU.VI.MAX (**S**upplémentation en **V**itamines et **M**inéraux **A**ntio**X**ydants). Il s'agit d'un essai randomisé, en double aveugle, versus placebo, portant sur des sujets présumés sains, et destiné à évaluer l'impact d'un apport supplémentaire en antioxydants (sélénium, zinc, vitamines E, C, et bêta-carotène) sur l'incidence des cardiopathies ischémiques et des cancers. Les caractéristiques initiales suggèrent que cet échantillon est pour les groupes d'âges choisis proche de la population générale. Les 3621 sujets ayant eu une échographie (1461 hommes (40,3 %) d'âge moyen 51,3 ans ($\pm$ 4,7 ans), et 2160 femmes (59,7 %) d'âge moyen 46,6 ans ($\pm$ 6,6 ans)) étaient répartis dans toute la France. Les échographies ont été réalisées sur un même appareil par un opérateur unique. La pathologie nodulaire a été caractérisée par le nombre de nodules (1 à 3, glande multinodulaire), leur localisation et leur taille. Les antécédents personnels de pathologies thyroïdiennes (interventions, nodules, goitre), ainsi que les traitements antérieurs ou en cours (hormones thyroïdiennes, iode, antithyroïdiens) ont été notés à l'examen. Les antécédents d'irradiation de la région cervicale n'ont pas été documentés.

Le statut en iode des volontaires a été évalué par la mesure de la concentration en iode urinaire dans des échantillons d'urine du matin recueillis durant l'année précédant l'examen échographique. Le risque de déficience en iode dans une population est considéré comme nul lorsque la médiane des concentrations en iode urinaire utilisée comme indicateur biologique est $\geq 10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Dans l'analyse régionale des ioduries et des prévalences de pathologies nodulaires, les départements ont été regroupés successivement en 5 régions, par fusion des 22 régions INSEE, puis en 2 grandes régions : ouest, à dominante océanique, et est, à dominante continentale.

Parmi les 3621 sujets examinés, 101 (2,8 %) ont fait état d'une intervention antérieure : thyroïdectomies, lobectomies, nodulectomies, et 136 (3,8 %) ont déclarés être sous traitement : hormones thyroïdiennes, iode, anti-thyroïdiens de synthèse. Chez les 3599 sujets ayant une thyroïde ou un lobe en place, 521 (14,5 %) présentaient une pathologie nodulaire, les femmes étant plus affectées que les hommes : 16,8 % ($n = 360$) vs 11,0 % ($n = 161$), $p < 0.001$ (Tableau 1). La prévalence de nodules augmente de 12,9 à 19,2 % chez les femmes entre 35-45 ans et 45-60 ans ($p = 0.001$). Entre 45 et 60 ans, les femmes sont significativement plus affectées que les hommes (19,2 % vs 11,0 %, $p = 0.001$) avec un sex-ratio de 1,7 : 1. Il n'apparaît pas de différence significative entre les prévalences des pathologies nodulaires selon le lieu de résidence, après regroupements en 5 ou 2 grandes régions géographiques.

TABLEAU 1 : Fréquence de la pathologie nodulaire selon le sexe et l'âge

	n	Nodules	%
Hommes*			
45-49 ans	612	59	9,6
50-54 ans	423	60	14,2
55-60 ans	423	42	9,9
Total	1 459	161	11,0
Femmes°			
35-39 ans	369	36	9,8
40-44 ans	470	72	15,3
45-49 ans	619	117	18,9
50-54 ans	363	74	20,4
55-60 ans	319	61	19,1
Total	2 140	360	16,8

*hommes 45-60 ans, $p = 0.07$; °femmes 35-60 ans, $p = 0.001$

L'examen échographique met en évidence un nodule unique chez 9,7 % des volontaires et une thyroïde multinodulaire chez 3,1 %, indépendamment du sexe et de l'âge. La taille des nodules observés est comprise entre 3 et 57 mm, leur diamètre (médiane, 25^{ème}-75^{ème} IQ) entre 45-60 ans est de 11,5 mm (8-17 mm) chez les hommes et de 11 mm (7-15 mm) chez les femmes. Dans plus de 50 % des cas, les nodules ont un diamètre maximum supérieur à 10 mm; entre 45-60 ans, 9,3 % des nodules chez les hommes et 14,4 % chez les femmes ont un diamètre supérieur ou égal à 20 mm. Leur localisation est pour 56,4 % dans le lobe droit, 42,6 % dans le lobe gauche, 1 % sur l'isthme. Dans l'échantillon total, les nodules se répartissent sans différence significative et indépendamment du sexe et de l'âge, entre nodules solides (43,4 %), kystiques (38,4 %), et mixtes (< 50 % solide) (18,2 %). L'examen révèle dans 4,4 % des nodules, des calcifications associées. Parmi les 205 nodules solides trouvés lors de l'examen des 472 nodules présents chez les 408 sujets porteurs de 1 à 3 nodules, 76,1 % sont solides hypoéchogènes, 16,6 % solides isoéchogènes, et 7,3 % solides hyperéchogènes.

La concentration médiane en iode dans l'échantillon total des 3276 volontaires (1379 hommes, 1897 femmes) est de 8,0 µg/100 ml, 19,4 % des urines ont une concentration < 5 µg/100 ml. Les concentrations en iode sont négativement corrélées avec l'âge chez les femmes ($p = 0.009$). Les résultats par sexe et âge ne montrent pas de différences significatives selon l'âge chez les femmes entre 35-45 et 45-60 ans, ni entre hommes et femmes de 45-60 ans. Entre 45-60 ans, on constate une déficience plus accentuée chez les femmes, 22,5 % ont des concentrations en iode < 5 µg/100 ml, contre 16,3 % des hommes ($p = 0.001$). Il existe des variations régionales significatives des moyennes d'iodurie entre les 5 grandes régions ($p = 0.001$), avec un gradient ouest-est significatif ($p < 0.001$), aussi bien chez les hommes que chez les femmes, l'est et le

quart sud-est de la France (Massif central, Alpes, bordure méditerranéenne) présentant les ioduries les plus faibles (Tableau 2).

TABEAU 2 : Répartition géographique de la pathologie nodulaire et du statut en iode selon le sexe et l'âge

	<i>n</i>	Nodules %	Iode µg/100 ml	I < 5µg/100 ml %
Femmes 35-44 ans				
Nord-ouest	163	10,4	9,4*	11,4 ^a
Sud-ouest	190	12,1	8,4*	21,5 ^a
Ile-de-France	142	16,2	9,0*	20,5 ^a
Nord-est	103	14,6	7,6*	25,6 ^a
Sud-est	241	12,5	7,4*	23,1 ^a
Femmes 45-60 ans				
Nord-ouest	277	19,9	8,4*	13,3 ^b
Sud-ouest	311	16,7	7,8*	24,1 ^b
Ile-de-France	207	15,9	8,6*	20,6 ^b
Nord-est	120	23,3	7,0*	26,7 ^b
Sud-est	386	21,8	7,0*	28,4 ^b
Hommes 45-60 ans				
Nord-ouest	274	10,2	9,3*	9,2 ^b
Sud-ouest	321	11,5	8,0*	17,7 ^b
Ile-de-France	238	9,7	8,6*	11,6 ^b
Nord-est	171	8,8	7,4*	19,0 ^b
Sud-est	454	12,8	7,5*	21,2 ^b

analyse de variance (ln iode) * $p < 0.001$; ^a χ^2 , $p < 0.05$; ^b χ^2 , $p < 0.001$

Le croisement des données régionales des médianes des ioduries et des prévalences des pathologies nodulaires ne fait pas apparaître de lien significatif, aussi bien dans l'échantillon total que dans les répartitions selon le sexe et l'âge.

Des estimations récentes de la prévalence de la pathologie nodulaire (uni-ou multinodulaire) de découverte échographique sont disponibles dans des populations d'adultes de pays industrialisés soumis à des apports en iode différents. Elles sont comprises, hommes et femmes confondus, entre 2,6 % en Suède, 13,4 % en Allemagne, 17,0 % au Brésil, 17,0 % en Italie, 31,1 % au Danemark et 34,7 % dans le Sud-est de la France (Nice). Ces variations résultent aussi pour partie des différences de structures d'âges et de sexe. La prévalence plus élevée dans la population féminine de l'étude SU.VI.MAX, sex-ratio (F/H) de 1,44 : 1 à 1,97 : 1 selon les tranches d'âges, confirme les études échographiques belge (1,5 : 1) et danoise (1,7 : 1). Il n'apparaît cependant pas de différences liées au sexe dans les études allemandes (1,04 : 1) et brésilienne (1,02 : 1). Cette surexposition des femmes se retrouve dans les prévalences de nodules à la palpation observées dans les enquêtes de Framingham (3,9 : 1), Whickham (6,6 : 1), et New York (15,2 : 1), mais pas dans les deux sites étudiés en Sicile. Dans les séries autopsiques, la pathologie nodulaire des femmes, indépendamment de l'âge, est toujours supérieure de 10 à 20 % à celle des hommes. Les différences de fréquences entre nullipares (9,4 %) et multipares (25,1 %) suggèrent que la grossesse pourrait être un facteur de risque, du moins dans un environnement déficitaire en iode, car cette différence n'est pas confirmée dans les études américaines.

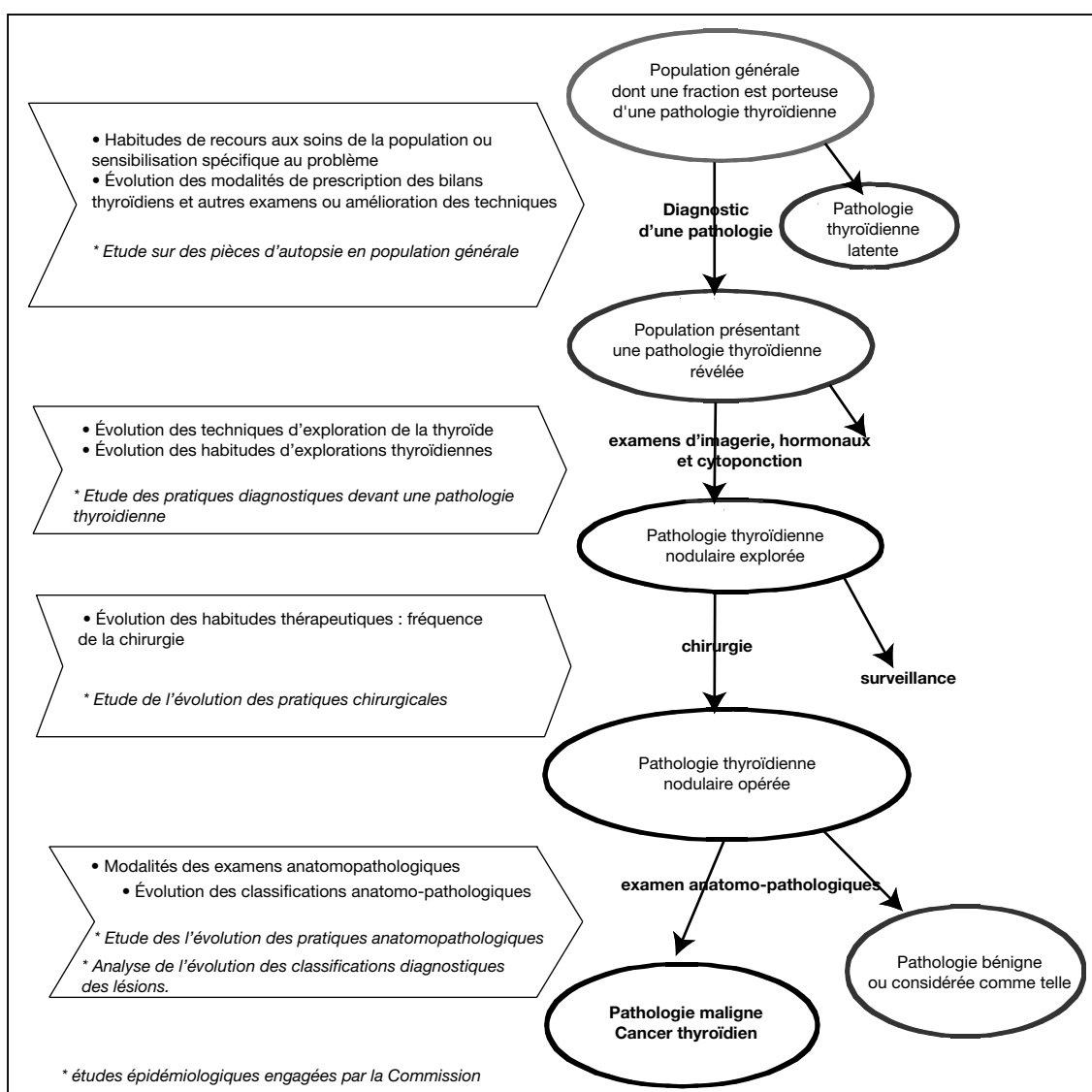
L'étude SU.VI.MAX montre une augmentation de la fréquence de la pathologie nodulaire avec l'âge identique à celle décrite au Danemark, où la prévalence de thyroïdes multinodulaires passe de 19 % à 45 % chez les femmes, et de 7 à 22 % chez les hommes, entre 41 et 71 ans. La prévalence de nodules chez le sujet âgé est considérée *a priori* comme très fréquente, bien que nous ne disposions pas d'études de populations. En Hongrie, chez des sujets âgés institutionnalisés (âge médian, 81 ans), la prévalence de nodules à l'échographie est comprise entre 3,3 et 20,2 %. Dans les séries autopsiques, la prévalence de nodules augmente proportionnellement à l'âge, après 75 ans, sur coupes millimétriques, un nodule est retrouvé dans 100 % des thyroïdes. Dans de nombreuses études, la pathologie nodulaire à l'échographie semble culminer entre 60 et 70 ans, avant de décroître parallèlement à la régression du goitre. Cette évolution de la prévalence avec l'âge est difficile à analyser du fait de l'absence d'informations sur le degré de régression et/ou d'involution spontanées des nodules.

Dans les séries nécropsiques américaines, il n'existe pas de relation entre pathologie nodulaire et présence ou non de goitre endémique. La comparaison des prévalences de nodules (%) et des apports en iode exprimés de façon équivalente en $\mu\text{g}/\text{jour}$, $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ou $\mu\text{g}/\text{g}$ créatinine, dans les études précitées : Catane (1,9 %, 113,9 $\mu\text{g}/\text{jour}$), Suède (2,6 %, 170,2 $\mu\text{g}/\text{g}$ créatinine), Sicile (5,1 %, 43,2 $\mu\text{g}/\text{jour}$), Allemagne du nord (13,4 %, 83,7 $\mu\text{g}/\text{g}$ créatinine), Brésil (17,0 %, 10,6 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$), Italie (28,5 %, 5,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$), Danemark (31,1 %, 7,0 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$) et dans l'étude SU.VI.MAX (14,5 %, 8,0 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$) ne montrent pas d'association, contrairement aux études conduites dans des populations soumises à une déficience sévère en iode. Une récente enquête danoise, menée dans deux régions de statuts différents en iode (6,1 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ vs 4,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$) conclut à des prévalences de nodules identiques (30 %) dans les 2 régions. Les résultats de l'étude SU.VI.MAX ne montrent pas de lien significatif entre les répartitions régionales de la pathologie nodulaire et le statut iodé évalué chez les mêmes individus. Cette absence de relation peut s'expliquer par un gradient régional de statuts iodés trop faible pour avoir un retentissement sur la nodulogenèse dont l'iode n'est qu'un des déterminants. La seconde raison peut tenir à la différence de signification des deux indicateurs : un nodule témoigne d'un processus évolutif de très long terme, alors que la mesure du statut iodé est une mesure instantanée indépendante de la durée et de l'intensité de l'exposition à la déficience en iode. Enfin les migrations intra et interrégionales peuvent contribuer à affaiblir l'intensité de cette relation.

II – Pratiques de prise en charge diagnostique, chirurgicale et anatomo-pathologique des pathologies thyroïdiennes

L'incidence du cancer thyroïdien est dépendante des moyens déployés pour dépister ce cancer. Tout excès de « zèle diagnostique » se traduit par une augmentation du nombre de nouveaux cas diagnostiqués venant ainsi augmenter la mesure de l'incidence. Le schéma suivant illustre à partir d'une situation clinique concrète qu'est la découverte d'une pathologie thyroïdienne, le cheminement possible de prise en charge de cette pathologie (Schéma 1).

SCHÉMA 1 : Impact des différents facteurs pouvant influencer l'incidence du cancer thyroïdien



Ce schéma montre les multiples facteurs pouvant interférer avec cette prise en charge pouvant conduire au diagnostic du cancer ou au contraire à sa méconnaissance totale. En regard de chacun de ces facteurs, la Commission a situé les études épidémiologiques (mentionnées par une astérisque) permettant de quantifier l'impact de chaque facteur sur l'augmentation de l'incidence.

Deux types d'études ont été engagées :

- Des études rétrospectives sur l'évolution dans les 20 dernières années des pratiques :
 - de dépistage par différents examens (échographie, cytoponction),
 - de traitement chirurgical des pathologies thyroïdiennes,
 - de diagnostic anatomo-pathologique des lésions,

Ces deux premières études documentent des tendances mais ne sont pas extrapolables à l'ensemble de la population. Ce sont des études de faisabilité à partir de centres hospitaliers de référence répartis sur le territoire et donc soumis à un biais de sélection de la population.

- Trois études en population présentées ci dessous :
 - la première à partir du Registre thyroïdien de Marne et Ardennes sur l'étude de l'évolution des pratiques diagnostiques du cancer thyroïdien depuis 20 ans,
 - la seconde étudiant à partir des données du PMSI les disparités de la prise en charge des pathologies thyroïdiennes en France,
 - la troisième dirigée par le réseau FRANCIM et financée par l'EDF qui analyse à partir de plusieurs Registres, sur la période 1998-99, l'association entre les disparités spatio-temporelles de l'incidence et les variations des pratiques médicales et des circonstances de découverte du cancer. Les résultats seront publiés d'ici 2 ans.

Le travail sur les pratiques de prise en charge diagnostique et chirurgicale a été mené par le groupe « pratiques de prise en charge » : L. Leenhardt, MO. Bernier, M. Colonna, F. De Vathaire, A. Dubreuil, AV. Guizard, J. Nicolau, JL. Peix, M. Schlumberger, C. Schwartz, P. Tran Ba Huy, Z. Uhry, L. Chérié-Challine. La participation active d'autres personnes a été sollicitée pour chaque étude spécifique.

II.1 Etude rétrospective sur l'évolution des pratiques diagnostiques devant une pathologie thyroïdienne dans les services d'endocrinologie et de médecine nucléaire entre 1980 et 2000 en France

L. Leenhardt¹, MO. Bernier¹, MH. Boin-Pineau², B. Conte Devolx³, R. Maréchaud⁴, P. Niccoli-Sire⁵, M. Nocaudie⁵, J. Orgiazzi⁶, M. Schlumberger⁷, JL. Wémeau⁸, L. Chérié-Challine⁹, F. De Vathaire¹⁰

¹ Service de Médecine Nucléaire-Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière-Paris, ² Service de Médecine Nucléaire-CHU Poitiers, ³ Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Métabolisme-Hôpital de la Timone-CHU Marseille, ⁴ Service de Médecine Interne-CHU Poitiers, ⁵ Service de Médecine Nucléaire-CHU Lille, ⁶ Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Métabolisme-Hôpital Lyon-Sud, ⁷ Service de Médecine Nucléaire-Institut Gustave Roussy Villejuif, ⁸ Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Métabolisme-USNA CHU Lille, ⁹ InVS-Saint Maurice, ¹⁰ Unité INSERM U 521 Epidémiologie des cancers-Institut Gustave Roussy-Villejuif.

L'ESSENTIEL

Cette étude rétrospective multicentrique évalue le rôle de l'évolution des pratiques de prise en charge diagnostique des maladies thyroïdiennes dans l'accroissement observé de l'incidence du cancer thyroïdien. Effectuée sur un échantillon de 20 dossiers par centre, dans 6 services hospitaliers tous les 5 ans entre 1980 et 2000, cette étude (471 cas exploitables) documente les importantes variations temporospatiales constatées concernant les pratiques diagnostiques avec augmentation significative de la pratique de l'échographie, de la cytoponction de la thyroïde et une diminution des scintigraphies. A nombre de consultations égal sur les différentes périodes, il y a une stabilité voire une discrète diminution de la proportion de patients soumis à une chirurgie thyroïdienne avec malgré cette stabilité une augmentation de la prévalence du cancer de 12.5 à 37 % chez les opérés et de 3 à 8.8 % dans la totalité de l'échantillon étudié. Il existe une association significative entre l'augmentation du cancer thyroïdien et la réalisation d'une cytoponction, témoignant ainsi d'une meilleure sélection des malades à opérer. Cette étude quantifie l'évolution des pratiques diagnostiques dans les 2 dernières décades et plaide en faveur d'un rôle des pratiques diagnostiques dans l'augmentation observée de l'incidence du cancer thyroïdien.

II.1.1 Objectifs

Le but de l'étude est de documenter l'évolution temporelle et géographique des pratiques diagnostiques utilisées pour la prise en charge des pathologies thyroïdiennes entre 1980 et 2000 dans 6 centres hospitaliers français. La fréquence de réalisation des examens (échographie thyroïdienne, dosages, scintigraphie, cytoponction) sont étudiées ainsi que la fréquence de la prise en charge chirurgicale des pathologies thyroïdiennes en France. Le rôle de l'évolution de ces variables dans l'accroissement récent de l'incidence observée des cancers différenciés de la thyroïde en France est analysé.

II.1.2 Matériel et méthode

L'étude rétrospective porte sur 5 périodes définies (1980, 1985, 1990, 1995, 2000), dans six centres de référence, répartis en France, pour la prise en charge et le traitement de la pathologie thyroïdienne.

Les six centres participants sont :

3 services de Médecine Nucléaire :

- Hôpital Pitié-Salpêtrière (Dr Leenhardt, coordonnateur de l'étude, Dr Bernier)
- Institut Gustave Roussy (Pr Schlumberger)
- CHU Poitiers (Dr Boin-Pineau) collaboration avec le Pr Maréchaud

3 services d'Endocrinologie-Diabétologie-Métabolisme :

- CHU Lille (Pr Wémeau) collaboration avec le Dr Nocaudie
- CHU Marseille – Hôpital de la Timone (Pr Conte Devolx, Dr Niccoli-Sire)
- CHU Lyon – Hôpital Lyon-sud (Pr Orgiazzi)

Pour que le mode de sélection des dossiers soit identique entre les centres, il a été demandé d'analyser les 20 premiers dossiers qui se suivent dans chaque période (cf questionnaire en annexe) soit 100 dossiers pour chacun des 6 centres. Chaque dossier correspond à un patient ayant consulté pour la première fois pour une pathologie thyroïdienne (dysthyroïdie, pathologie

nodulaire) dans le centre participant. Les patients présentant un antécédent de cancer thyroïdien sont exclus.

Analyse statistique :

Une description des caractéristiques de la population qui consulte ainsi de la fréquence des pratiques diagnostiques est effectuée. Leur évolution dans le temps sera testée à l'aide de tests de Chi-deux de tendance linéaire. La proportion de patients opérés et non opérés est analysée dans les différents centres en fonction des périodes.

L'étude de l'influence de l'incidence des cancers durant le suivi après la 1^{ère} consultation est effectuée en utilisant les méthodes de l'analyse de survie.

II.1.3 Résultats

a) Caractéristiques démographiques de la population étudiée

Les 6 centres cités ci-dessus ont participé. L'étude rétrospective n'a été possible qu'à partir de 1990 pour 2 centres (Lille, Marseille). 471 dossiers ont été analysés. La participation des centres par année est résumée dans le Tableau 1.

TABEAU 1 : Participation des centres par année

PARTICIPATION DES CENTRES PAR ANNÉE						
CENTRE	année					Total
Nombre de cas	1980	1985	1990	1995	2000	
Lille	0	0	20	20	21	61
Marseille	0	0	20	21	20	61
Pitié	20	20	20	20	20	100
Poitiers	20	20	20	20	20	100
IGR	19	20	17	19	18	93
Lyon	7	11	10	14	14	56
Total	66	71	107	114	113	471

Sexe :

Femmes : 387 (82 %), Hommes : 84 (18 %)

La proportion de femmes parmi les consultants a régulièrement augmenté durant le temps, sauf en 2000, où la proportion d'hommes qui consultent augmente nettement. Si on exclut l'année 2000, cette augmentation de la proportion de femmes est significative ($p=0.0008$). Cette variation n'est pas expliquée par le motif de consultation, ni par un effet centre, car elle reste significative après ajustement sur ces facteurs.

Par ailleurs, il n'existe pas d'hétérogénéité significative entre les centres ($p=0.13$).

Age à la première consultation :

46.7 ans (9-84). Les patients sont plus âgés dans les années récentes qu'au début de la période d'étude ($p=0.017$), après ajustement sur le centre.

b) Caractéristiques médicales de la population étudiée

1. Origine des patients

L'origine des patients (généraliste, endocrinologue, ORL, chirurgien, gynécologue ou autre spécialiste) varie selon la spécialité du centre dans lequel le patient est adressé (médecine nucléaire versus endocrinologie) ($p=0.09$). Cette variation ne dépend pas du temps ($p=0.49$).

2. Motif de consultation

La pathologie nodulaire (définie par le regroupement des variables : goitre, nodule, goitre multinodulaire, adénopathie, anomalie échographique et/ou radiologique, gène cervicale) est le motif principal de consultation : 69.2 % versus 30.7 % pour les autres motifs que sont l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie, ou d'autres causes. La proportion de pathologie nodulaire est significativement plus élevée dans les centres de médecine nucléaire que dans les centres d'endocrinologie : 69.2 % versus 41.1 % ($p<0.0001$), et augmente avec le temps : le centre de Poitiers a vu sa proportion de pathologie nodulaire passer de 61 % en 1980 à 78 % en 2000 et l'IGR de 58.8 % en 1980 à 86.7 % en 2000.

3. Caractéristiques cliniques

31 % des patients avaient 1 nodule palpable, 23.6 % un corps thyroïde normal, 23 % un goitre multinodulaire, ces proportions variant selon le centre ($p=0.001$).

Il y a une évolution en fonction du temps des caractéristiques cliniques des patients ($p=0.09$) : plus de goitre multinodulaire, moins de goitre homogène et moins de nodule palpable.

c) Examens pratiqués

1. Description des examens

Les examens pratiqués suite à la découverte de la pathologie thyroïdienne ont été recensés : scintigraphie (73.8 %), échographie (67 %), cytoponction (25.7 %) à visée exploratrice (5.5 %) ou à visée cytologique (20.2 %), dosages hormonaux (94.7 %).

2. Variations des examens par centre

Il y a des variations significatives de la fréquence des scintigraphies selon les centres ($p<0.0001$) (Tableau 2) et selon la spécialité ($p<0.0001$) ce qui est sans surprise (plus de scintigraphie dans les services de médecine nucléaire).

TABLEAU 2 : Variations de la proportion d'examens réalisés selon le centre

PROPORTION D'EXAMENS PRATIQUES SELON LES CENTRES							
Nombre d'examens effectués (%)	CENTRE						Total des examens effectués /nb de dossiers analysables
	Lille	Marseille	Pitié	Poitiers	IGR	Lyon	
Scintigraphie	41 (67.2 %)	22 (36.1 %)	79 (79 %)	90 (91 %)	77 (86.5 %)	35 (62.5 %)	344/466
Echographie	39 (79.6 %)	44 (73.3 %)	53 (53 %)	80 (80.8 %)	44 (51.7 %)	41 (73.2 %)	301/449
Cytoponction	12 (19.67 %)	9 (14.75 %)	14 (14 %)	1 (1 %)	24 (25.81 %)	35 (62.50 %)	95/471
Dosage	58 (98.31 %)	61 (100 %)	79 (79.80 %)	94 (98.95 %)	85 (97.70 %)	56 (100 %)	433/457

La fréquence de l'échographie varie selon les centres ($p<0.0001$) (Tableau 2), mais pas selon les spécialités : 64.6 % d'échographies dans les services de médecine nucléaire versus 71.8 % en endocrinologie ($p=0.22$).

La fréquence de la cytoponction à visée cytologique varie selon les centres (Tableau 2) ($p<0.0001$), mais pas selon les spécialités : 15.5 % dans les services de médecine nucléaire versus 10.9 % en endocrinologie ($p=0.27$).

3. Variations des examens en fonction des années

Le centre de Lyon est exclu de l'analyse. La fréquence relative des scintigraphies a diminué de façon significative sur 20 ans passant de 89.9 % en 1980 à 54.6 % en 2000, alors que celle de l'échographie a augmenté de 3.4 % en 1980 à 81.7 % en 1990 pour se stabiliser ensuite, et que celle de la cytologie s'est développée passant de 1.7 % en 1980 à 18.2 % en 2000 avec un pic en 1995 à 24 % ($p < 0.0001$) (Tableau 3).

TABEAU 3 : Évolution des examens pratiqués selon le temps

EXAMENS	ANNEE					Total des examens effectués/nb de données analysables
Nombre d'examens (%)	1980	1985	1990	1995	2000	
Scintigraphie	53 (89.83 %)	51 (86.44 %)	83 (86.46 %)	69 (69.70 %)	53 (54.64 %)	309/410
Echographie	2 (3.45 %)	27 (45.76 %)	67 (81.71 %)	82 (85.42 %)	82 (83.67 %)	260/393
Cytologie	1 (1.69 %)	8 (13.33 %)	9 (9.28 %)	24 (24 %)	18 (18.18 %)	60/415
Dosage	53 (91.38 %)	52 (92.86 %)	91 (96.81 %)	92 (95.83 %)	89 (91.75 %)	377/401

Durant cette même période, la ponction à visée exploratrice disparaît. On note cependant qu'il y a encore une proportion importante de patients non explorés par cytologie.

La pratique des dosages est l'examen le plus souvent demandé et ne varie pas en fonction du temps ($p=0.86$) (Tableau 3). Ces évolutions restent significatives après ajustement sur la clinique, le motif de consultation et le centre.

Variations des pratiques selon les caractéristiques cliniques :

La proportion de scintigraphies ($p < 0.0003$), d'échographies ($p < 0.0001$) de cytologies ($p < 0.0001$) ou de dosages ($p=0.002$) varie selon les caractéristiques cliniques. Ces examens sont plus souvent pratiqués, en particulier la cytologie, en cas de nodule palpable et de goitre multinodulaire (Tableau 4).

TABEAU 4 : Variation de la pratique de la cytologie selon les caractéristiques cliniques à l'examen

PROPORTION DE CYTOPONCTIONS RÉALISÉES EN FONCTION DES DONNÉES DE L'EXAMEN CLINIQUE							
CYTOPONCTION	CLINIQUE						Total
Nombre de cas % colonne	Palpation normale	Nodule Palpable	Goitre homogène	Goitre multinodulaire	Adénopathie	Non Précisé	
Non	108 97.3	89 61	85 93.4	80 73.4	3 100.0	11 100.0	376
Oui	3 2.7	57 39	6 6.6	29 26.6	0 0.0	0 0.0	95
Total	111	146	91	109	3	11	471

d) Perdus de vue

Les perdus de vue (PDV) (n=186, 39.49 %) correspondent aux patients qui n'ont pas été opérés qu'on le sache ou qu'on le suppose en l'absence d'information et dont le suivi est nul (patients vus qu'une seule fois et non opérés le jour de cette consultation).

L'âge moyen des PDV ne diffère pas du reste de la population. La proportion de PDV diffère

- selon les centres ($p<0.0001$) 18 % à l'IGR versus 58 % à la Pitié ou à Poitiers,
- selon la spécialité ($p<0.001$) 44.2 % en médecine nucléaire versus 29 % en endocrinologie.

La proportion de PDV ne diffère pas selon que le motif de consultation est une pathologie nodulaire ou non ($p=0.60$), même quand on ajuste sur le centre.

e) Chirurgie

Sur 471 patients, 117 ont été opérés (32.2 %), 246 non opérés (67.7 %) et 108 sans information recueillie sur une éventuelle chirurgie (23 %).

1. Age

L'âge et le sexe des opérés ne diffèrent pas de la population non opérée ($p=0.37$ et $p=0.55$)

2. Motif de consultation

Les opérés sont beaucoup plus souvent opérés pour une pathologie nodulaire que pour un autre motif ($p<0.0001$).

3. Par centre

La proportion d'opérés est significativement différente selon les centres ($p=0.058$) (Tableau 5) : 18 % pour Lille versus 42.6 % pour Lyon. Le centre de Lyon exclu, la différence n'est plus significative ($p=0.09$).

TABEAU 5 : Proportion d'opérés par centre

CHIRURGIE	CENTRE						Total
	Lille	Marseille	Pitié	Poitiers	IGR	Lyon	
Non	50 81.97	39 65.00	35 72.92	40 60.61	51 68.92	31 57.41	246
Oui	11 18.03	21 35.00	13 27.08	26 39.39	23 31.08	23 42.59	117
Total	61	60	48	66	74	54	363
Valeurs manquantes = 108							

Le centre de Lyon a ensuite été exclu de l'analyse.

4. Par spécialité

La proportion d'opérés n'est pas significativement différente ($p=0.12$) : 24.2 % dans les services d'endocrinologie versus 33 % dans les services de médecine nucléaire.

5. En fonction du temps

TABLEAU 6 : Évolution de la proportion d'opérés en fonction du temps

CHIRURGIE	ANNÉE					Total
	1980	1985	1990	1995	2000	
Non	18 64.3	36 81.8	46 63	53 67.1	62 72.9	215
Oui	10 35.7	8 18.2	27 37	26 32.9	23 27.1	94
Total	28	44	73	79	85	309
Valeurs manquantes = 106						

Il n'y a pas plus d'opérés qu'il y a 20 ans. Il y a même une tendance (non significative) à la baisse de la proportion d'opérés ($p=0.89$). Le centre de Lyon étant toujours exclu, que l'on ajuste sur le centre, la clinique, le motif de consultation, la proportion d'opérés ne varie pas de façon significative en fonction du temps.

6. En fonction du motif de consultation

La fréquence des opérés est significativement plus élevée quand il y a une pathologie nodulaire : 40.5 % versus 16.2 % ($p<0.0001$).

7. En fonction des caractéristiques cliniques

La fréquence des opérés varie selon les caractéristiques cliniques ($p= 0.0049$) : elle est de 54.6 % en cas de nodule palpable, 40.6 % en cas de goitre multinodulaire et de 100 % en cas d'adénopathie (Tableau 7) mais en revanche, faible en cas de goitre homogène.

TABLEAU 7 : Proportion d'opérés en fonction des caractéristiques cliniques

CHIRURGIE	CLINIQUE						Total
	Palpation normale	Nodule Palpable	Goitre homogène	Goitre multinodulaire	Adénopathie	Non Précisé	
Non	69 95.8	49 45.4	64 87.7	60 59.4	0 0.0	4 50.0	246
Oui	3 4.2	59 54.6	9 12.3	41 40.6	1 100.0	4 50.0	117
Total	72	108	73	101	1	8	363
Valeurs manquantes = 108							

Quand on analyse la proportion des opérés selon les caractéristiques cliniques en ajustant sur le type d'examen pratiqué, la proportion des opérés change :

- elle augmente ($p=0.01$) quand on fait une scintigraphie par exemple de 31.8 % à 60.5 % pour le nodule palpable,
- elle diminue ($p=0.004$) quand on fait une échographie pour un nodule palpable ou un goitre multinodulaire,
- elle augmente ($p=0.01$) quand on fait une cytoponction de 36 % à 47.4 % pour le nodule palpable.

8. Fréquence du cancer dans la population générale

Par centre : elle varie de 0 % à Poitiers à 10.7 % à Lyon, la moyenne étant à 4.46 % (Tableau 8).

TABLEAU 8 : Fréquence du cancer selon les centres dans la population générale

CANCER	CENTRE						Total
	Lille	Marseille	Pitié	Poitiers	IGR	Lyon	
Non	58 95.1	59 96.7	95 95.0	100 100.0	88 94.6	50 89.3	450 95.54
Oui	3 4.9	2 3.3	5 5.0	0 0.0	5 5.4	6 10.7	21 4.46
Total	61	61	100	100	93	56	471

Par année : la fréquence augmente de 3 % en 1980 à 8.8 % en 2000 (Tableau 9) (p=0.07).

TABLEAU 9 : Évolution de la fréquence du cancer selon les années dans la population générale

CANCER	ANNÉE					Total
	1980	1985	1990	1995	2000	
Nombre de cas % colonne						
Non	64 97	68 95.8	105 98	110 96.5	103 91.2	450 95.5
Oui	2 3	3 4.2	2 2	4 3.5	10 8.8	21 4.5
Total	66	71	107	114	113	471

9. Fréquence du cancer chez les opérés

La fréquence des cancers chez les opérés est de 18 % : n=21 cancers sur 117 patients opérés (7 chez l'homme et 14 chez la femme). La taille de ces cancers est renseignée dans 15 cas sur 21. Elle est en moyenne de 24 ±10 mm (minimum 6 mm, maximum 45 mm). Parmi ces 15 cancers dont la taille est connue, 3 cas sont infracentimétriques (3 mm, 6 mm, 10 mm).

Par centre : elle varie de 9.5 % à Marseille versus 38.5 % à la Pitié (p=0.006) (Tableau 10).

TABLEAU 10 : Fréquence des cancers chez les opérés selon les centres

PROPORTION DE CANCER SELON LE CENTRE			
CENTRE	CANCER		Total
Nb de cas % ligne	Non	Oui	
Lille	8 72.7	3 27.3	11
Marseille	19 90.5	2 9.5	21
Pitié	8 61.5	5 38.5	13
Poitiers	26 100.0	0 0.0	26
IGR	18 78.3	5 21.7	23
Lyon	17 73.9	6 26.1	23
Total	96 82.05	21 17.95	117

Par année : la fréquence augmente de 12.5 % en 1980 à 37 % en 2000 ($p=0.006$) (Tableau 11).

TABLEAU 11 : Fréquence des cancers chez les opérés selon les années

PROPORTION DE CANCER CHEZ LES OPÉRÉS EN FONCTION DU TEMPS			
ANNÉE	CANCER		Total
Nombre de cas % ligne	Non	Oui	
1980	14 87.5	2 12.5	16
1985	11 78.6	3 21.4	14
1990	28 93.3	2 6.7	30
1995	26 86.7	4 13.3	30
2000	17 63	10 37	27
Total	96 82	21 18	117

Par motif de consultation : 10 % de cancer quand il ne s'agit pas d'un nodule versus 25.8 % de cancer quand il s'agit d'un nodule ($p=0.027$).

Par caractéristiques cliniques : 28.8 % de cancer dans les nodules cliniques et seulement 7.3 % dans les goitres multinodulaires ($p=0.003$) (Tableau 12).

TABLEAU 12 : Fréquence des cancers chez les opérés selon les caractéristiques cliniques

PROPORTION DE CANCER CHEZ LES OPÉRÉS EN FONCTION DE DONNÉES DE L'EXAMEN CLINIQUE			
CLINIQUE	CANCER		Total
Nombre de cas % ligne	Non	Oui	
Palpation normale	3 100	0 0	3
Nodule Palpable	42 71.2	17 28.8	59
Goitre homogène	9 100	0 0	9
Goitre multinodulaire	38 92.7	3 7.3	41
Adénopathie	0 0	1 100	1
Non Précisé	4 100	0 0	4
Total	96 82	21 18	117

f) Modèle de Cox

Un modèle de Cox est utilisé prenant en compte le temps de suivi des patients et permettant la prise en compte des perdus de vue. Ce modèle est stratifié sur la présentation clinique et prend en compte les examens effectués : il y a une association significative entre l'augmentation de l'incidence du cancer et la réalisation d'une cytoponction (Tableau 13).

TABEAU 13 : Modèle de Cox stratifié sur la présentation clinique et prenant en compte les examens pratiqués

ANALYSIS OF MAXIMUM LIKELIHOOD ESTIMATES								
Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95 % Hazard Ratio Confidence Limits	
AGE	1	0.00673	0.01784	0.1421	0.7062	1.007	0.972	1.043
SEXE	1	-0.77290	0.52342	2.1804	0.1398	0.462	0.165	1.288
CYTOPONCTION	1	1.32751	0.60855	4.7586	0.0292	3.772	1.144	12.432
SCINTIGRAPHIE	1	-0.69426	0.61179	1.2878	0.2565	0.499	0.151	1.657
ECHOGRAPHIE	1	0.38305	0.57488	0.4440	0.5052	1.467	0.475	4.526

II.1.4 Synthèse des résultats

La population prise en charge depuis 20 ans se féminise (sauf pour l'année 2000) quel que soit le centre et le motif de consultation. Ces femmes sont légèrement plus âgées à la première consultation, ce fait étant lié à un effet centre (Marseille). L'âge à la consultation augmente au cours du temps. Le médecin prescripteur ne change pas au cours du temps, mais il change selon que le patient consulte dans un service de médecine nucléaire ou d'endocrinologie.

Le motif de consultation reste dominé par la pathologie nodulaire. La pathologie nodulaire n'est pas un motif de consultation lié au sexe et ce motif de consultation n'est pas plus fréquent aujourd'hui sauf dans certains centres (IGR, Poitiers). Ajustée sur le centre (en excluant Lyon qui n'a inclus que des pathologies nodulaires) la fréquence relative de la pathologie nodulaire augmente au cours temps.

Les constatations cliniques à l'examen sont différentes selon le centre et selon la spécialité (plus de nodules palpables dans les services de médecine nucléaire). La prévalence du nodule palpable et du goitre homogène diminue avec les années au profit d'une augmentation de la prévalence du goitre multinodulaire, mais une fois ajustée sur le centre (Lyon exclu), il n'y a pas d'évolution significative de ces constatations cliniques en fonction des années. Il y a donc un effet centre.

Il y a plus de goitre et de goitre multinodulaire chez la femme que chez l'homme.

La prévalence des examens pratiqués est significativement différente selon les centres témoignant de l'hétérogénéité géographique des modalités de prise en charge des patients. Il y a beaucoup plus de scintigraphies dans les services de médecine nucléaire qu'en endocrinologie. En revanche, il n'y a pas de différence significative dans la proportion d'échographies et de cytologies réalisées selon la spécialité (médecine nucléaire ou endocrinologie).

Les pratiques changent avec les années : les scintigraphies diminuent, les échographies et les cytologies augmentent quels que soient le centre, le motif de consultation ou les données cliniques. La fréquence des différents examens diffère selon le motif de consultation (sauf pour les dosages qui sont constamment réalisés). Cette distribution ne diffère pas selon le sexe.

Etude des opérés : sur 471 patients, 117 ont été opérés (32.2 %). La proportion d'opérés diffère selon les centres sauf quand Lyon est exclu. Elle ne diffère pas selon la spécialité. Il y a plus d'opérés quand il s'agit d'une pathologie nodulaire.

Il n'y a pas plus d'opérés qu'il y a 20 ans. Il y a une légère tendance à la diminution des opérés, mais cela est non significatif. Le centre de Lyon étant toujours exclu, que l'on ajuste sur le centre, la clinique ou le motif de consultation, la proportion d'opérés ne varie pas de façon significative en fonction du temps.

La proportion des opérés change selon les caractéristiques cliniques quand on tient compte du type d'examen pratiqué. La réalisation d'une scintigraphie ou d'une ponction augmente la proportion d'opérés, l'échographie diminue le nombre de patients opérés.

La fréquence du cancer dans la population globale varie selon les centres de 0 % à Poitiers à 10.7 % à Lyon, la moyenne étant à 4.46 %. La fréquence du cancer augmente de 3 % en 1980 à 8.85 % en 2000.

La fréquence du cancer chez les opérés est de 18 %, très variable selon les centres et augmente avec les années (de 12.5 % en 1980 à 37 % en 2000) et selon le type de pathologie (les nodules sont plus souvent cancéreux).

L'utilisation d'un modèle de Cox prenant en compte le temps de suivi des patients, permet la prise en compte des perdus de vue. Il existe une association significative entre l'augmentation de la fréquence des cancers, à nombre égal de consultations, et la fréquence des cytoponctions. Ce résultat suggère que la cytoponction contribue à une meilleure sélection des patients à opérer.

II.1.5 Conclusion

Les résultats de cette étude rétrospective de faisabilité sur l'évolution des pratiques diagnostiques devant une pathologie thyroïdienne dans les services d'endocrinologie et de médecine nucléaire entre 1980 et 2000 montrent des variations temporelles et géographiques significatives des pratiques. Les variations géographiques observées en France concernant les pratiques diagnostiques sont peu surprenantes et reflètent l'hétérogénéité des pratiques d'un centre à l'autre liée à de multiples facteurs comme les « écoles de pensées », la répartition, la disponibilité et la fiabilité des plateaux techniques. La représentativité des centres sélectionnés peut être discutée et doit tempérer l'interprétation des résultats.

L'évolution observée avec le temps concernant les pratiques diagnostiques est plus intéressante à analyser. Tout d'abord il convient d'être prudent dans l'interprétation des nos résultats car nous avons artificiellement imposé un nombre égal de consultations par période de temps. Toutes les évolutions et associations que nous avons mises en évidence doivent donc être considérées comme « à nombre égal de consultations ».

Il existe une évolution nette des pratiques au cours du temps : moins de scintigraphies, plus d'échographies et de cytoponctions sont réalisés actuellement.

Une légère diminution de la fréquence des opérés est observée avec une augmentation nette de la fréquence du cancer thyroïdien.

L'augmentation de la fréquence du cancer thyroïdien, à nombre égal de consultations, au cours du temps signifie clairement que, à contrario, l'augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde dans la population générale française (observée par ailleurs) n'est pas due au seul fait d'une augmentation de la fréquence des consultations d'endocrinologie et de médecine nucléaire dans les centres spécialisés. Si tel était le cas, nous aurions observé une stabilité ou une diminution de la fréquence relative des cancers au cours du temps, à nombre égal de consultations.

Nos résultats montrent une association significative entre l'augmentation de la fréquence du cancer, à nombre égal de consultations, et la fréquence des cytoponctions. Ces résultats plaident plutôt en faveur de l'influence de l'amélioration de la prise en charge diagnostique sur l'augmentation de l'incidence observée de ce cancer en France. Ils conduisent à penser que cette meilleure prise en charge diagnostique s'effectue à différentes étapes situées au début de la filière de soins, dès la consultation avec le médecin généraliste, et que les patients envoyés dans les services spécialisés de médecine nucléaire et d'endocrinologie sont de mieux en mieux ciblés, le développement de la cytoponction permettant une meilleure sélection des patients à opérer.

II.1.6 Questionnaire

ETUDE DE FAISABILITE SUR LES PRATIQUES CLINIQUES			
A remplir pour chaque dossier			
IDENTITE			
Sexe :	masc. ☐	féminin ☐	inconnu ☐
Date de Naissance :	jour mois année		ou âge :
N° dans le centre :			
Date 1 ^{er} consultation :	jour mois année		
Dossier complété	– d'endocrinologie :		oui : ☐ non : ☐
dans le service	– de médecine nucléaire :		oui : ☐ non : ☐
Adressé par :	généraliste ☐	endocrino ☐	ORL ☐ chir ☐
	gynéco ☐		
	autre ☐	(préciser en clair)	
MOTIF DE CONSULTATION			
Goitre ☐ Nodule ☐ GMN ☐ Adénopathie ☐			
Anomalie écho/radio ☐ Hypo ☐ Hyper ☐			
Gène cervicale ☐ Non précisé : ☐			
autre (préciser en clair) :			
CARACTERISTIQUES CLINIQUES			
Nodule palpable ☐ Goitre homogène ☐			
Goitre multinodulaire ☐ Adénopathie ☐ Non précisé ☐			
EXAMENS REALISES			
1 – Scintigraphie	oui ☐	non ☐	non précisé ☐
prescrit par	généraliste ☐	endocrino ☐	ORL ☐ chir ☐
	autre ☐	(préciser) :	
2 – Echographie	oui : ☐	non : ☐	non précisé : ☐
prescrit par	généraliste ☐	endocrino ☐	ORL ☐ chir ☐
	autre ☐	(préciser) :	
3 – Cytoponction	oui : ☐	non : ☐	
si oui	à visée exploratrice ☐		à visée cytologique : ☐
	non précisé : ☐		
prescrit par	généraliste ☐	endocrino ☐	ORL ☐ chir ☐
	autre ☐	(préciser) :	
4 – Dosages	oui : ☐	non : ☐	non précisé : ☐
prescrit par	généraliste ☐	endocrino ☐	ORL ☐ chir ☐
	autre ☐	(préciser) :	
	T3 ☐	T4 ☐	TSH ☐ TCT ☐
	Anticorps anti thyroïde		Autres (préciser) : ☐
TRAITEMENT			
1 – Surveillance :	oui ☐	non ☐	non précisé : ☐
Traitement par LT4	oui : ☐	non : ☐	
2 – Chirurgie :	oui : ☐	non : ☐	
	Date de chirurgie		
si oui, – d'emblée :	oui : ☐	non : ☐	
– après surveillance :	oui : ☐	non : ☐	
Type de chirurgie :	Nodulectomie ☐	isthmectomie ☐	
	lobectomie subtotale : uni ☐	ou bilat. ☐	
	lobo isthmectomie ☐	thyroïdectomie totale ☐	
	non précisé ☐		
Découverte d'un cancer thyroïdien	oui ☐	non ☐	
Si oui,	Taille (en mm) :		
Type histologique, préciser :			
DATE DE DERNIERES NOUVELLES :			
jour mois année			
PERDU DE VUE :	oui ☐	non : ☐	

II.2 Etude rétrospective sur l'évolution des pratiques chirurgicales devant une pathologie thyroïdienne et sur l'évolution de l'activité des services de prise en charge chirurgicale de ces pathologies entre 1980 et 2000

J.L. Peix¹, Z. Uhry², J.P. Chigot³, J.F. Henry⁴, C. Proye⁵, P. Tran Ba Huy⁶, JP.Travagli⁷, L. Leenhardt⁸, L. Chérié-Challine²

¹ Service de chirurgie endocrinienne – Hôpital de l'Antiquaille – Lyon, ² InVS – DMCT/InVS – Saint Maurice, ³ Service de chirurgie endocrinienne – Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière – Paris, ⁴ Service de chirurgie endocrinienne – Hôpital de la Timone – Marseille, ⁵ Service de chirurgie endocrinienne – Hôpital Claude Huriez – Lille, ⁶ Service d'ORL – Hôpital Lariboisière – Paris, ⁷ Service de chirurgie endocrinienne – Institut Gustave Roussy – Villejuif, ⁸ Service de médecine nucléaire – Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière – Paris.

L'ESSENTIEL

Cette étude rétrospective multicentrique évalue le rôle des indications opératoires et des pratiques chirurgicales devant une pathologie thyroïdienne, dans l'évolution observée des cancers thyroïdiens. Elle comprend 2 volets : le premier décrit de façon exhaustive l'activité de 6 services chirurgicaux en 1980, 1985, 1990, 1995 et 2000 ; le second vise à tester la faisabilité d'une enquête sur les indications et les pratiques opératoires dans ces mêmes centres pour ces mêmes années. L'analyse a concerné pour ce 2^{ème} volet 480 dossiers.

Concernant le 1^{er} volet, les résultats montrent une augmentation de la part des cancers parmi les pathologies opérées qui représentent en 2000 plus d'1 intervention sur 5 [20-23 %]. La part des microcancers occultes a augmenté pour représenter en 2000, 6,5 % des pathologies opérées [5,5-7,5 %].

Concernant le 2^{ème} volet, les résultats permettent de constater une évolution des indications opératoires (augmentation des indicateurs opératoires pour goitres et diminution de celles pour nodules), une augmentation des thyroïdectomies totales plus marquée pour les goitres que pour les autres pathologies, et une association possible entre la thyroïdectomie totale et la détection fortuite d'un cancer, mais ces évolutions n'expliquent pas à elles seules l'augmentation du taux de cancers fortuits détectés.

La poursuite de ce 2^{ème} volet sur un échantillon plus important pour augmenter la puissance de l'étude, ne permettrait pas de réduire le biais inhérent à ce type d'enquête sur échantillon hospitalier et à son absence de représentativité des pratiques opératoires générales. Une étude étudiant la prise en charge chirurgicale des cancers en population générale à partir des registres départementaux de cancers permettra d'approcher la réalité nationale.

II.2.1 Objectifs

Les objectifs de cette étude rétrospective portant sur les pratiques et les indications opératoires devant une pathologie thyroïdienne (bénigne ou maligne) sont :

- d’apprécier l’évolution des indications et des pratiques opératoires devant une pathologie thyroïdienne durant les deux dernières décennies (à travers 5 coupes transversales pour les années 1980, 1985, 1990, 1995 et 2000) et voir si cette évolution conduit à expliquer une part de l’augmentation de l’incidence observée des cancers thyroïdiens,
- de préciser les relations possibles entre l’augmentation des micro-cancers (diamètre inférieur à 10 mm) et notamment des cancers de découverte fortuite (diagnostic non suspecté avant l’intervention) et l’évolution des pratiques chirurgicales et anatomo-pathologiques.

II.2.2 Matériel et méthode

Six centres chirurgicaux volontaires ont été retenus : un service de chirurgie ORL (Hôpital Lariboisière, Paris), un service de chirurgie de centre anti-cancéreux (Institut Gustave Roussy, Villejuif), quatre services de chirurgie générale et endocrinienne (Hôpital de l’Antiquaille à Lyon, Hôpital Huriez à Lille, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière à Paris, Hôpital de la Timone à Marseille), constituant des pôles d’excellence régionale marqués (trois de ces centres prennent en charge du quart au tiers de l’ensemble des patients opérés de la thyroïde dans leur région respective).

L’enquête comprend 2 volets qui ont été menés parallèlement pour chaque centre sur les 5 années étudiées :

- un volet descriptif de l’activité exhaustive des services précisant le nombre d’interventions thyroïdiennes, de cancers et de micro-cancers occultes détectés (1 questionnaire par centre),
- un volet visant à tester la faisabilité d’une enquête sur les indications et les pratiques chirurgicales étudiant les 20 premiers malades opérés consécutivement chaque année dans chacun des centres (réinterventions exclues, 100 dossiers par Centre).

Un des six centres a été exclu de l’analyse du volet 2 à la suite d’un biais de sélection des dossiers lors du remplissage des fiches (97 % de cancers). Au total, 480 dossiers ont été analysés.

L’étude porte sur un échantillon non représentatif. Les objectifs d’une telle étude sont plus de nature qualitative (mise en évidence de tendances, d’association) que quantitative (quantifications des évolutions, mesures des associations ...).

L’analyse a été effectuée comme s’il s’agissait d’un échantillonnage aléatoire, ce qui n’est pas exact. Les tests statistiques utilisés sont les tests du Khi², Khi² de tendance, ajustement de Mantel-Haenszel pour les variables qualitatives, et le test de Student, l’analyse de variance et les tests non paramétriques pour les variables quantitatives. Les intervalles de confiance à 95 % des valeurs sont précisés entre crochets.

Définitions retenues lors de l’analyse

- **Micro-cancer : cancer de taille inférieure ou égale à 10 mm**
- **Cancer de découverte fortuite ou cancer occulte : cancer de découverte anatomo-pathologique sur la pièce opératoire qui n’était pas suspecté au moment de l’intervention.**
- **Suspicion de malignité (avant traitement chirurgical) : le cancer est probable (aspect clinique et/ou résultats des examens diagnostics), mais non certain. Ont été regroupés dans cette catégorie les variables suivantes du questionnaire « pratiques chirurgicales » : goître simple avec nodule suspect, nodule cliniquement isolé avec suspicion de malignité.**

II.2.3 Résultats

a) 1^{er} volet « activité des centres »

On constate sur l'ensemble des 5 centres une augmentation de la part des cancers hors micro-occultes parmi l'ensemble des pathologies thyroïdiennes opérées passant de 7,8 % [6,3-9,2 %] à 15,3 % [13,9-16,7 %] entre 1980 et 2000 (Tableau 1, p-value < 0.001). Cette augmentation ne concerne cependant pas tous les centres et n'est pas régulière : l'année 1990 présente une baisse qui touche quatre des cinq centres.

TABLEAU 1 : Cancers hors micro-cancers occultes parmi les interventions (en pourcentage)

Pourcentage	1980	1985	1990	1995	2000
Centre 1	6,1	2,1	16,1	19,7	16,7
Centre 2	6,7	16,6	9,8	17,3	23,6
Centre 3	4,3	7,1	6,6	7,6	10,9
Centre 4	8,0	5,1	4,1	7,6	8,0
Centre 5	18,4	24,9	15,4	20,0	19,7
Total	7,8	11,0	8,0	11,6	15,3

Le nombre de micro-cancers occultes n'est pas renseigné pour tous les centres en 1980 et en 1985. Sur les quatre centres ayant renseigné l'information de 1985 à 2000, la part des micro-cancers occultes a augmenté, passant de 3,2 % [2,3-4,1 %] en 1985 à 6,5 % [5,5-7,5 %] en 2000 (Tableau 2) (p-value < 0.001).

TABLEAU 2 : Micro-cancers occultes parmi les interventions (en pourcentage)

Pourcentage	1980	1985	1990	1995	2000
Centre 1	0,0	4,3	6,5	1,6	9,0
Centre 2	–	5,3	2,8	5,7	7,9
Centre 3	1,0	3,2	3,0	3,2	3,7
Centre 4	0,4	0,0	1,4	5,5	7,8
Centre 5	–	–	2,1	2,4	3,9
Total ^a	0,7 ^a	3,2 ^a	2,6	4,3	6,3
Total ^b	–	3,2	2,7	4,4	6,5

^a : Calcul du total excluant les centres 2 et 5 en 1980, et le centre 5 en 1985.

^b : Calcul du total excluant le centre 5 de 1985 à 2000.

Tous cancers confondus (microcancers occultes inclus), la part des cancers parmi les pathologies opérées a très fortement augmenté : en 1985, elle représentait 13,2 % des indications opératoires, 10,7 % en 1990, 16 % en 1995. En 2000, les interventions sur la glande thyroïde aboutissant à un diagnostic de cancer représentent plus d'une intervention sur cinq [20-23 %].

b) 2^{ème} volet « indications et pratiques chirurgicales »

Seuls les résultats pertinents par rapport aux hypothèses initiales sont présentés ci-dessous.

1. Evolution des indications opératoires

1.1.1. Distribution des indications opératoires

On constate sur l'ensemble des 5 centres une évolution des indications opératoires en 20 ans (Graphique 1 et Tableau 3). La part des goitres a augmenté, passant de 24 % [15-33 %] à 46 % [36-56 %] (p-value <0.001). En revanche, la part des nodules isolés a diminué, passant de 58 % [47-69 %] à 31 % [22-40 %] (p-value<0.001). La part des hyperthyroïdies et des cancers cliniquement probables (avant chirurgie) reste stable.

GRAPHIQUE 1 : Évolution des indications opératoires

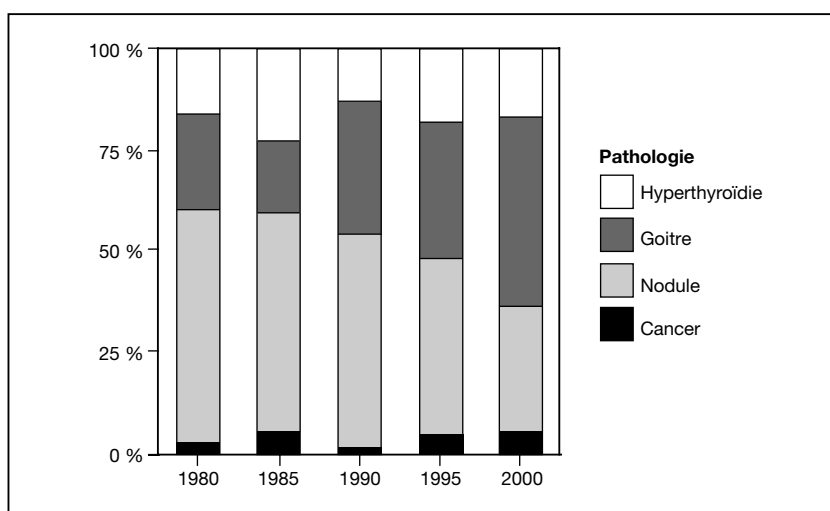


TABLEAU 3 : Évolution des indications opératoires

	1980	1985	1990	1995	2000
Hyperthyroïdie	16 %	23 %	13 %	18 %	17 %
Goitre	24 %	18 %	33 %	34 %	46 %
Nodule cliniquement isolé	58 %	54 %	53 %	44 %	31 %
Cancer^a	3 %	5 %	1 %	4 %	5 %
Total	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

^a :Cancers cliniquement probables avant intervention.

1.1.2. Suspicion de malignité en tant qu'indication opératoire

La suspicion de cancer concerne un quart des goitres opérés [18-32 %] et près d'un nodule opéré sur deux [39-53 %]. Le pourcentage d'interventions pour suspicion de cancer, parmi les goitres ou les nodules, ne présente pas d'évolution régulière au cours du temps sur l'ensemble des centres.

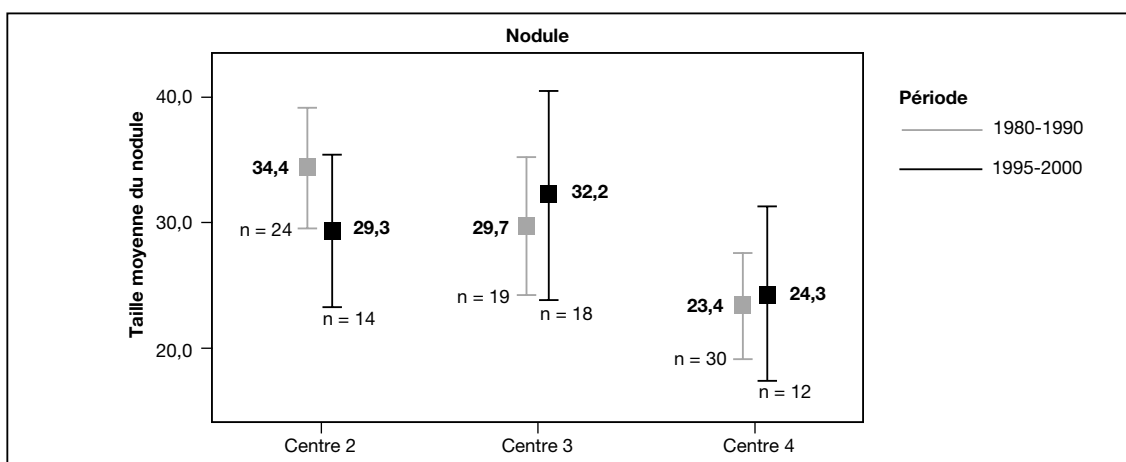
1.1.3. Sexe et âge

La répartition des sexes est stable au cours du temps, sauf pour le nodule qui voit le pourcentage de femmes diminuer fortement de 1980 à 2000 passant de 91 % [82-100 %] à 61 % [52-70 %] (p-value<0.001). Cette diminution concerne tous les centres. L'âge des patients opérés ne présente pas d'évolution marquée, quelle que soit la pathologie traitée.

1.1.4. Taille des nodules

Trois centres ont été retenus pour cette variable. La taille des nodules opérés ne présente pas d'évolution sur la période considérée (Graphique 2) et n'est pas homogène selon le centre (p value<0.005).

GRAPHIQUE 2 : Taille moyenne des nodules par centre : évolution et intervalle de confiance à 95 %

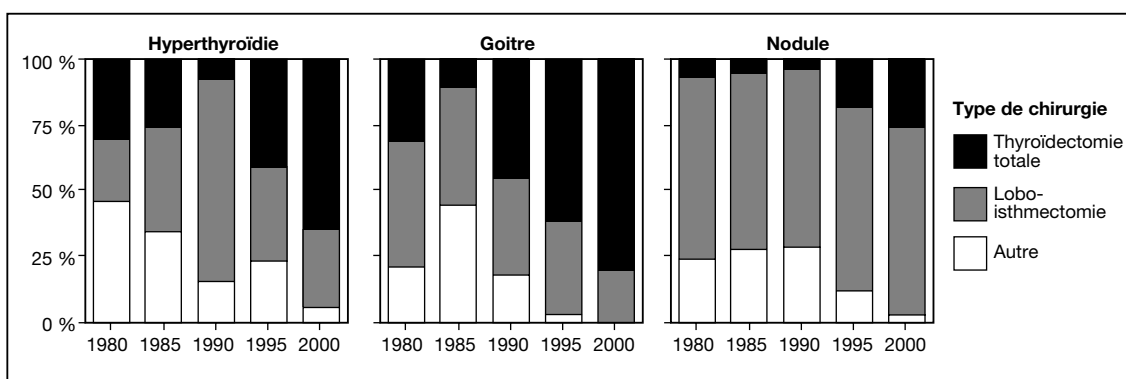


2. Prise en charge chirurgicale

2.1.1. Type de chirurgie

On constate sur l'ensemble des cinq centres une augmentation, quelle que soit la pathologie opérée, de la thyroïdectomie totale (Graphique 3) au détriment des chirurgies très partielles (nodulectomie, lobectomie subtotale). Le taux de thyroïdectomie totale passe de 30 % [8-52 %] à 80 % [68-92 %] de 1980 à 2000 pour le goitre, et de 7 % [0-15 %] à 26 % [10-42 %] pour le nodule. Les cancers cliniquement probables font systématiquement l'objet d'une thyroïdectomie totale.

GRAPHIQUE 3 : Evolution du type de chirurgie selon la pathologie opérée



Les centres ne sont pas homogènes quant au type de chirurgie pratiquée. L'augmentation de la thyroïdectomie totale concerne tous les centres pour le goitre ; ce qui n'est pas le cas pour les autres pathologies. Cette augmentation concerne notamment les nodules avec suspicion de malignité.

3. Diagnostic de cancer

3.1.1 Description générale

Globalement, toutes années confondues, 15 % [11-19 %] des interventions ont abouti au diagnostic de cancers (Tableau 4). Les cancers de moins de 10 mm représentent 31 % [20-42 %] de l'ensemble des cancers, mais 16 % sont de taille non précisée (Tableau 5). Les goitres et les nodules opérés présentent le même taux de cancers.

TABEAU 4 : Répartition des cancers selon leur taille en fonction des indications opératoires (en effectif et pourcentage)

	Hyperthyroïdie		Goitre		Nodule		Cancer		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif. (% col)	%
Cancer ≤ 10mm	4	5 %	10	7 %	9	4 %			23	(31 %) 5 %
Cancer > 10mm	9	6 %	19	8 %	11	69 %			39	(53 %) 8 %
Taille inconnue	4	3 %	5	2 %	3	19 %			12	(16 %) 3 %
Total	4	5 %	23	15 %	33	14 %	14	88 %	74	(100 %) 15 %

39 % [28-40 %] des cancers diagnostiqués n'étaient pas suspectés avant l'intervention chirurgicale (Tableau 5). Parmi ces cancers de découverte fortuite, 69 % [55-85 %] sont de taille inférieure ou égale à 10 mm et 24 % [8-40 %] de taille supérieure, 7 % étant de taille inconnue.

TABEAU 5 : Cancers de découverte fortuite parmi les cancers (en effectif et pourcentage)

	Hyperthyroïdie		Goitre		Nodule		Cancer		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif. (% col)	%
Cancer ≤ 10mm	4	100 %	9	90 %	7 ^a	78 %	–	–	20 ^a	(69 %) 87 %
Cancer > 10mm			4	44 %	3	16 %	–	–	7	(24 %) 18 %
Taille inconnue			1	25 %	1	20 %	–	–	2	(7 %) 17 %
Total	4	100 %	14	61 %	11^a	33 %	–	–	29^a	(100 %) 39 %

^a : Dont 5 micro-cancers occultes découverts lors d'une intervention pour suspicion de malignité sans autre cancer diagnostiqué. On peut supposer qu'il s'agit d'interventions où la lésion soupçonnée cancéreuse s'est révélée bénigne mais accompagnée d'un micro-cancer occulte. Il s'agit d'interventions pour nodule isolé.

Le taux de cancer ne varie pas de manière significative selon le sexe. Lorsque les effectifs de cancers permettent une comparaison, la distribution de l'âge ne diffère pas selon le diagnostic (résultats non présentés).

3.1.2 Evolution

Le pourcentage d'interventions ayant abouti à un diagnostic de cancer a augmenté entre 1980 et 2000 (Tableau 6, p-value<0.001). Il est passé de 9 % [4-14 %] à 29 % [20-38 %].

Le pourcentage de cancers de découverte fortuite parmi l'ensemble des interventions a lui aussi augmenté passant de 2,5 % [0-5 %] à 14 % [7-21 %] (p-value=0.001). Les cancers de découverte non fortuite ont de même augmenté, passant de 6 % [1-11 %] à 15 % [8-22 %] (p-value~0.05).

TABLEAU 6 : Cancers diagnostiqués parmi l'ensemble des interventions (en pourcentage)

	1980 ^a	1985	1990	1995	2000	Total	(Effectif)
Tous cancers	9 %	9 %	13 %	16 %	29 %	15 %	74
Découverte fortuite ^b	2,5 %	1 %	4 %	8 %	14 %	6 %	29 ^b

^a: 80 dossiers seulement en 1980 (Centre 3 manquant) contre 100 pour les autres années.

^b: Dont 5 micro-cancers occultes découverts lors d'interventions pour suspicion de malignité.

Les taux de cancers de ce volet « pratiques » sont plus élevés que ceux issus du volet « activités » pour les mêmes années. On peut émettre l'hypothèse, si les enquêteurs conformément au protocole ont rempli pour chaque année les 20 premiers dossiers consécutifs, que les données du volet « pratiques » sont plus précises et reflètent mieux la part des cancers et des microcancers dans les indications opératoires. Concernant le 1^{er} volet, le dénombrement, en principe, exhaustif de toutes les interventions de ces mêmes centres a probablement été moins bien renseigné (difficulté de retrouver l'ensemble des dossiers).

Quelle que soit la pathologie opérée, on retrouve cette augmentation de la part des cancers découverts de manière fortuite parmi l'ensemble des interventions, non significative toutefois pour l'hyperthyroïdie (Tableau 7) (p-value goitre et nodule <0.05). L'augmentation est particulièrement marquée parmi les goitres, passant de 3 % [0-7 %] à 15 % [7-23 %].

TABLEAU 7 : Cancers de découverte fortuite parmi l'ensemble des interventions (en effectifs totaux et pourcentages)

	1980-1990			1995-2000			Total		
	Effectif	%	ES	Effectif	%	ES	Effectif	%	ES
Hyperthyroïdie	49	2 %	2 %	35	9 %	5 %	84	4,8 %	2,3 %
Goitre	70	3 %	2 %	80	15 %	4 %	250	9,3 %	2,4 %
Nodule^a	153	2 %	1 %	75	9 %	3 %	128	5 %	1,4 %
Cancer	8	0 %	-	9	0 %	-	17	0 %	-
Total	280	2,5 %	1 %	199	11 %	2 %	479	6,1 %	1,1 %

^a: Dont 5 micro-cancers occultes de découverte fortuite lors d'une intervention pour suspicion de malignité.

3.1.3 Association entre type de chirurgie et découverte fortuite d'un cancer

L'étude de l'association entre type de chirurgie et diagnostic de cancer est pertinente pour les cancers de découverte fortuite, parmi les interventions sans suspicion de malignité. Notre problématique initiale est de tester si l'augmentation des cancers de découverte fortuite peut s'expliquer par l'évolution du type de chirurgie.

Les résultats doivent être pris avec réserve car ils se fondent sur de petits effectifs de cancers de découverte fortuite. Les actes opératoires ont été répartis en deux classes (thyroïdectomie totale versus chirurgie partielle). Ce choix n'est pas optimal mais le très faible nombre de cancers de découverte fortuite ne permet pas de prendre en compte plus finement le type de chirurgie.

TABLEAU 8 : Découverte fortuite selon la période et le type de chirurgie

Période	Cancer			Total
	Chirurgie	Non	Oui	
1980-1990	Partielle	142	3	145
	Totale	25	3	28
1995-2000	Partielle	65	5	70
	Totale	53	13	66
Total	Partielle	207	8	215

TABLEAU 9 : Découverte fortuite d'un cancer en fonction de la période et du type de chirurgie (régression logistique)

	OR	IC	p-value ^a
Période	2,7	1,0 – 7,4	0,045
Type de chirurgie	3,8	1,5 – 9,7	0,004

^a : Test du rapport de vraisemblance.

^b : Interaction pathologie non inclus dans le modèle car NS.

Les résultats sur l'ensemble des centres sont en faveur d'une association entre type de chirurgie et détection fortuite d'un cancer, et dans une moindre mesure d'une augmentation du risque cancer (Tableaux 8 et 9). Ces résultats sont fortement liés aux données du centre 4. Si on exclut ce centre, l'association entre type de chirurgie et découverte fortuite d'un cancer n'est plus significative (p-value à 0,24) alors que se renforce l'effet de la période. On manque de puissance pour stabiliser les effets mesurés, mais ces différents résultats suggèrent une co-existence des deux effets : la pratique de la thyroïdectomie totale augmenterait effectivement les chances de détecter de manière fortuite un cancer, cependant, l'augmentation de cette pratique n'expliquerait pas à elle seule l'augmentation des découvertes fortuites constatée parmi les interventions sans suspicion de malignité.

II.2.4 Discussion

Une des limites importantes de cette étude est qu'elle ait été réalisée auprès de centres hospitaliers référents pour la prise en charge des pathologies thyroïdiennes en France. Les résultats issus de ces travaux sont en conséquence potentiellement biaisés et difficilement généralisables aux pratiques de prise en charge tout venant. Ils permettent cependant de formuler des hypothèses par rapport à l'évolution des indications opératoires, des pratiques de prise en charge et par rapport à l'impact possible de ces pratiques sur la survenue des cancers découverts de façon fortuite sur la pièce opératoire.

Une deuxième limite est qu'en l'absence d'information concernant l'évolution du nombre d'interventions pour pathologie thyroïdienne, il est impossible d'établir un lien entre les évolutions observées au sein des pathologies thyroïdiennes opérées et l'incidence en population générale.

La poursuite de cette étude sur un nombre plus important de dossiers, même si elle permettrait d'augmenter la puissance de l'analyse, ne permettrait en aucun cas d'apporter une solution au biais de sélection de la population d'étude et à son absence de représentativité des pratiques

opératoires générales. Seul un descriptif de la prise en charge en population générale à partir notamment des Registres départementaux des cancers permettra d'approcher la réalité nationale.

Les résultats de cette étude permettent les points de discussion suivants :

1 - l'évolution des pathologies opérées, avec un développement, en part relative, des goitres et une diminution des nodules, laisse penser qu'il y a une meilleure sélection des patients : on peut imaginer que les nodules sont moins fréquemment opérés, faisant plus souvent l'objet d'une surveillance, conformément aux recommandations de l'ANAES.

2 - les résultats montrent une augmentation de la pratique de la thyroïdectomie totale plus marquée pour les goitres que pour les autres pathologies. Pour les goitres, cette pratique ne semble pas liée à la suspicion de malignité.

La sélection des interventions pour nodule unique par des procédés plus fins et sélectifs que la scintigraphie pourrait expliquer une diminution des simples lobectomies pour nodule unique et bénin au profit d'une thyroïdectomie totale plus tardive lors du développement d'un goitre multi nodulaire [44, 45].

3 - les résultats montrent une augmentation des cancers et surtout des micro-cancers parmi les pathologies opérées. Globalement, ils représentent 15 % [11-19 %] des interventions, les cancers de taille inférieure ou égale à 10 mm représentant près d'un cas sur trois [20-42 %]. Le pourcentage de cancers diagnostiqués parmi les interventions est passé de 9 % [4-14 %] en 1980 à 29 % [20-38 %] en 2000. La part des cancers de découverte fortuite a augmenté respectivement pour ces deux années de 2,5 % [0-5 %] à 14 % [7-21 %]. Les résultats du volet « activité » montrent des taux relativement proches. Ces taux restent comparables aux données classiques et anciennes des séries autopsiques qui retrouvaient de 3 à 36 % de micro-cancers thyroïdiens opérés tôt [46, 47].

4 - le pourcentage de thyroïdectomies totales augmente aux dépens des exérèses limitées. Cette évolution est constatée dans tous les centres concernant les goitres, elle est moins généralisée concernant les autres pathologies. Il paraît attendu que si l'on augmente la masse de parenchyme thyroïdien qui sera confiée à l'anatomo-pathologiste, on augmente les chances de détecter un micro-cancer occulte. Les résultats de ces travaux ne permettent pas, faute de puissance, de mettre en évidence de manière ferme l'association supposée entre type de chirurgie et détection fortuite d'un cancer, et de mesurer l'impact de l'évolution des pratiques sur l'augmentation des cancers de découvertes fortuites parmi les opérés. Ils suggèrent toutefois une possible co-existence de deux effets : la pratique de la thyroïdectomie totale augmenterait les chances de détecter de manière fortuite un cancer, cependant, l'augmentation de cette pratique n'expliquerait pas à elle seule l'augmentation des découvertes fortuites constatée.

5 - il peut exister d'autres facteurs explicatifs non pris en compte, en premier lieu, la pratique anatomo-pathologique, qui n'a pu être explorée plus avant du fait de données trop parcellaires. Les quelques résultats dont on dispose ne vont pas dans ce sens cependant (aucune évolution marquée). Il semblerait par contre que les anatomo-pathologistes aient la possibilité en examinant attentivement la pièce opératoire de repérer de façon macroscopique des micro-lésions avant d'effectuer leurs coupes. Si tel était le cas, une plus grande vigilance ou une spécialisation des anatomo-pathologistes pourrait expliquer en partie l'augmentation des découvertes fortuites. Ce type d'effet, qui ne peut être mesuré et pris en compte, reste hypothétique, mais possible.

Enfin, l'augmentation des cancers thyroïdiens de détection fortuite sur la pièce opératoire, le plus souvent d'excellent pronostic et de très lente évolution, ne permet pas d'affirmer que l'incidence réelle des cancers augmente [48, 49].

9

- une meilleure sélection des patients faisant l'objet d'une exérèse chirurgicale (surveillance de nodules, intervention à un stade plus évolué),
- une augmentation de la pratique de la thyroïdectomie totale de façon générale et notamment pour les goîtres, qu'il y ait ou non suspicion de malignité,
- une association possible entre la thyroïdectomie totale et la détection fortuite d'un cancer.

II.2.6 Fiche de recueil de données

IDENTITE

Numéro dans le centre : | | | | | | | |

Sexe : masculin féminin non précisé

Date de Naissance : ou âge :

Hyperthyroïdie 1

- Adénome toxique solitaire [1] GMNT [2]
- Basedow et goitre secondairement Basedowifié : [3]

Goitre simple 2

- Augmentation de volume ou évolutivité récente [1]
- Phénomènes compressifs [2]
- Nodule suspect [3]
- Pré-toxique (TSH diminué) [4]

Nodule cliniquement isolé 3

- Taille (en mm) []
- Suspicion de malignité : oui [1] non [2]
- Si oui, à la scintigraphie [1] à l'échographie [2]
- à la ponction cytologique [3]

Cancer cliniquement probable 4

- Adénopathie(s) clinique(s) [1] Adénopathie(s) biopsiée(s) [2]
 - Métastase [3] PR pré-opératoire [5]
 - Signes compressifs [4]
 - Blindage cervical [6]
 - Autre : [9] préciser en clair :

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Date de chirurgie :

Type de chirurgie :

Nodulectomie 1

Isthmectomie 2

Lobectomie subtotale : uni 3

ou bilat. : 4

Lobo isthmectomie : 5

Thyroïdectomie totale : 6

Non précisé : 9

Y a-t-il eu un picking : oui : 1 non : 2

un curage ganglionnaire : oui : 1 non : 2

Si oui, Central : 1 Unilatéral : 2 Bilatéral : 3 Médiastinal : 4

Extension locale : Trachée-Larynx : 1

Œsophage-Pharynx : 2

Jugulaire interne : 3

Autre : 9

Préciser :

DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Poids (en g) / Taille (en mm) de la pièce opératoire : g mm

Nombre de prélèvements $\Rightarrow$ / Pièce opératoire :

$\Rightarrow$ / Lésion :

Taille de la lésion (en mm) :

Nature de la lésion : Bénin : 1

Adénome atypique : 2

Malin : 3

Si malin, type histologique :

Papillaire : 1

Vésiculaire ou papillaire à variante papillo-vésiculaire : 2

Médullaire : 3

Anaplasique : 4

Lymphome : 5

Métastase d'un autre cancer : 6

Autre : 9

Préciser :

Si microcancer(s) occulte(s) (<1cm) :

- Est-il unifocal : 1 ou multi focal : 2

- Est-il (sont-ils) associé(s) à une lésion

bénigne : 1

maligne : 2

- Est-il homolatéral : 1 ou contralatéral : 2 par rapport à la lésion principale

ACTIVITE DU SERVICE EN 1995

Capacité :

1 – Nombre de lits :

2 – Nombre de chirurgiens opérant les pathologies thyroïdiennes :

Nombre total des interventions pour pathologie thyroïdienne : dont :

1 – Interventions pour pathologie bénigne :

Microcarcinome occulte associé (< 1 cm) :

2 – Interventions pour cancer (≥ 1 cm) :

dont thyroïdectomies totales

Microcarcinome occulte associé (< 1 cm) :

ACTIVITE DU SERVICE EN 2000

Capacité :

1 – Nombre de lits :

2 – Nombre de chirurgiens opérant les pathologies thyroïdiennes :

Nombre total des interventions pour pathologie thyroïdienne : dont :

1 – Interventions pour pathologie bénigne :

Microcarcinome occulte associé (< 1 cm) :

2 – Interventions pour cancer (≥ 1 cm) :

dont thyroïdectomies totales

Microcarcinome occulte associé (< 1 cm) :

II.3 Evolution des pratiques anatomo-pathologiques

D. Michiels-Marzais¹, J. Chasle², F. de Vathaire³, B. Franc⁴, P. Guéné⁵, AV. Guizard⁶, B. Lacour⁷, L. Leenhardt⁸, J. Macé-Lesech⁹, J. Orgiazzi¹⁰, R. Picot¹¹, L. Chérié-Challine¹²

¹ FCRISAP – Dijon, ² CRISAP – Caen, ³ INSERM IGR – Villejuif, ⁴ Hôpital Ambroise Paré – Boulogne, ⁵ INSERM U88 – Saint-Maurice, ⁶ Registre des cancers de la Manche – Cherbourg, ⁷ Registre National des tumeurs solides de l'enfant – Nancy, ⁸ Service de Médecine Nucléaire – Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière – Paris, ⁹ Registre des cancers généraux du Calvados – Caen, ¹⁰ Centre Hospitalier Lyon Sud – Lyon, ¹¹ CRISAP – Reims, ¹² InVS – Saint-Maurice.

Les travaux sur les pratiques anatomo-pathologiques ont été menés par le groupe « pratiques anatomo-pathologiques » dont la composition est détaillée ci dessus. La participation active d'autres personnes a été sollicitée pour chaque étude spécifique.

L'ESSENTIEL

La pratique anatomo-pathologique a été évaluée à deux niveaux :

La modification dans le temps des conditions de prélèvements et des critères du diagnostic de malignité peuvent-elles avoir un impact sur l'incidence ?

Le compte-rendu anatomo-pathologique (CR ACP) peut-il constituer un outil d'analyse pertinent pour expliquer l'augmentation d'incidence des cancers thyroïdiens ?

Trois études ont été menées pour répondre à ces questions :

- l'une au centre anticancéreux F. Baclesse permet de comparer les pratiques techniques et diagnostiques en 1988 et en 1999,***
- la seconde a révisé les diagnostics effectués en 1990 de 100 prélèvements thyroïdiens provenant de deux centres différents (l'un hospitalier A. Paré, Boulogne, AP-HP, l'autre libéral, centre F. Leclerc, Dijon) et testé l'impact de l'application de la classification de l'OMS sur le diagnostic tel qu'il est effectué en 2002,***
- la troisième est transversale, effectuée par 4 registres (Calvados, Isère, Manche, Tarn) et évalue si le CR ACP peut constituer un outil d'analyse en cas d'augmentation d'incidence.***

Les résultats :

- il existe une augmentation du nombre de cancers papillaires, probablement aux dépens des formes encapsulées, et des formes à présentation vésiculaire depuis la mise en application de la 2^{ème} classification de l'OMS. L'étude transversale menée par les registres permet en 1999 d'estimer la fréquence de la variante vésiculaire des cancers papillaires à 20 % des cancers thyroïdiens avec des différences non significatives entre département pour les 4 départements testés (16,1 à 24 %).***
- il n'est pas possible de répondre à la question de l'effet du nombre de prélèvements sur l'augmentation d'incidence, soit parce que l'information est manquante, soit parce que les pratiques pour le ou les centres testés n'ont pas été modifiées.***
- l'étude transversale des registres constate un lien entre la pratique chirurgicale (fréquence des thyroïdectomies totales et subtotaux) et le nombre de macro et de micro cancers papillaires avec une taille moyenne inférieure dans les départements où l'incidence est la plus forte (du fait de la détection de micro foyer carcinomateux <1mm de grand axe).***
- le CR ACP doit être standardisé pour devenir un outil pertinent d'analyse.***

II.3.1 Evolution des pratiques anatomo-pathologiques pour les années 1988, 1999 au Centre François Baclesse

J. Chasle¹, J. Macé-Lesech²

¹ CRISAP – Caen ², Registre des cancers généraux du Calvados – Caen.

L'étude préliminaire du centre anti-cancéreux François Baclesse a évalué l'évolution des pratiques anatomo-pathologiques sur nodules thyroïdiens bénins et malins pour les années 1988 et 1999 en tenant compte outre les paramètres, âge, sexe, diagnostic final, contexte lésionnel, de la nature des prélèvements, de leur poids, du nombre de prélèvements, de la taille des cancers. Les résultats de cette étude ont été présentés in extenso dans le rapport intermédiaire publié en décembre 2001 (p. 91-94) [50].

Ils seront résumés ici :

Il n'existe pas de différence significative entre le nombre de prélèvements effectués entre les 2 périodes. La nature des prélèvements a changé avec 49 % de thyroïdectomies totales en 1999 contre 18 % en 1988. 13,5 % des prélèvements concernent un cancer en 1988 et 13 % en 1999. La fréquence du cancer papillaire est de 8 % en 1988 et devient de 12 % en 1999. La taille moyenne des cancers papillaires est plus élevée en 1999 (19mm) qu'en 1988 (11mm). Le nombre de carcinomes papillaires à présentation nodulaire encapsulée a beaucoup augmenté (29 % en 1988, 76 % en 1999). Il n'existe pas de chiffre précis concernant la variante papillaire à présentation vésiculaire. Il n'existe pas d'augmentation du nombre des microcancers. Une question n'est pas posée, et n'est pas non plus abordée dans la littérature : à poids égal, un même nombre de prélèvements sur une pièce de lobectomie et sur une pièce de thyroïdectomie qui comporte deux lobes, documente-t-elle le tissu lésionnel de la même façon ?

II.3.2 Evolution temporelle des critères du diagnostic de malignité : quelles conséquences ?

D. Michiels-Marzais¹, B. Franc²

¹ FCRISAP – Dijon, ² Hôpital Ambroise Paré – Boulogne.

Les critères du diagnostic de malignité ont évolué après la parution de la deuxième classification de l'OMS de 1988 pour les tumeurs de la thyroïde. Ils ont été progressivement appliqués au cours de ces 10 dernières années. Nous avons donc décidé de vérifier si une relecture de lésions thyroïdiennes diagnostiquées en 1990 pouvait aboutir en 2002 à un changement diagnostic du fait de la modification des critères. Nous en avons rappelé les grandes caractéristiques dans le rapport intermédiaire (page 89-90) [50].

100 observations portant sur des nodules thyroïdiens, diagnostiqués de façon consécutive en 1990 ont été relus par 2 anatomo-pathologistes distincts D. Michiels-Marzais (DMM) et B. Franc (BF).

Ces observations ont été divisées en deux lots de 50 observations : lot A provenant du laboratoire d'ACP du centre de Pathologie de Dijon (D.MM) lot B provenant du service ACP de l'hôpital A. Paré à Boulogne-Billancourt (BF).

DMM et BF ont chacune relu séparément le lot qui ne provenait pas de son propre laboratoire, sans connaissance du diagnostic initial.

Une fois la lecture terminée, les résultats de cette lecture ont été confrontés au diagnostic initial. Tous les cas qui aboutissaient à un diagnostic de cancer ont été validés par les 2 anatomo-pathologistes.

a) Résultats

Les résultats sont résumés dans le Tableau 1. Après relecture et confrontation des diagnostics portés : 9 cancers primitifs thyroïdiens ont été identifiés et 2 métastases intra-thyroïdiennes (l'une provenant d'un cancer lobulaire du sein (ACP Boulogne, l'autre d'un cancer du rein ACP Dijon). Parmi ces 9 cancers primitifs, on pouvait distinguer : 3 microcancers papillaires, 6 macrocancers papillaires soit 9 % de cancers primitifs. Parmi ces 9 cancers, 2 n'avaient pas été diagnostiqués en 1990, il s'agissait de 2 cancers papillaires nodulaires encapsulés à présentation vésiculaire. Cela représente 2 % de cancers en plus par rapport à l'effectif initial de la série mais pour cette série cela représente 22 % des cancers. Le nombre absolu de microcancers reste inchangé.

b) Commentaires

L'effectif examiné est petit. Cependant, il convient de noter que les 2 séries ont des résultats équivalents et qu'elles intéressent une série de lésions examinées en 1990, c'est à dire à une période où la nouvelle classification de l'OMS était peu diffusée. L'augmentation du nombre de cancers issus de la relecture est le fait de cancers papillaires encapsulés à présentation vésiculaire.

Les métastases intra-thyroïdiennes sont des événements rares et probablement peu représentatifs même si ici ils sont retrouvés dans les 2 séries.

TABLEAU 1 : Confrontation des diagnostics après relecture

Période 2 ^{ème} semestre 1990	Lot A Dijon (centre de Pathologie)	Lot B Boulogne (A. Paré, AP-HP)
Nombre de cas	50	50
Nombre de prélèvements	319 (2-25/cas)	406 (3-19/cas)
Moyenne	6, 38	8, 12
Médiane	5	7
Nombre total de cancers primitifs en 1990	3	4
Nombre de microcancers	2	1
Nombre de nouveaux cancers après relecture 2002	1*	1**
Métastase	1	1

* cancer papillaire à présentation vésiculaire. ** ce cas avait en 1990 été considéré comme un adénome atypique.

II.3.3 Utilisation du compte-rendu anatomo-pathologique pour améliorer l'étude de l'évolution de l'incidence des cancers de la thyroïde

A-V. Guizard¹, J. Macé Lesech², F. Ménégoz³, M. Sauvage⁴, A. Buemi⁵, B. Franc⁶

¹ Registre des cancers de la Manche – Cherbourg, ² Registre des cancers généraux du Calvados – Caen, ³ Registre des cancers de l'Isère – Meylan, ⁴ Institut Claudius Regaud – Toulouse,

⁵ Registre des cancers du Haut Rhin, ⁶ Hôpital Ambroise Paré – Boulogne.

Dans le cas des cancers de la thyroïde, l'enregistrement réalisé par les Registres généraux ne comporte pas suffisamment d'information pour répondre aux questions qui se posent sur une

éventuelle augmentation de l'incidence. La mise en place d'un système de surveillance des cancers de la thyroïde passe, entre autre, par la collecte de données plus détaillées afin d'analyser l'évolution de l'incidence en fonction de la taille de la tumeur et de ses critères d'agressivité, paramètres indispensables pour comprendre cette évolution.

Cette étude a pour objectif d'augmenter et de standardiser la collecte des informations contenues dans les compte-rendus anatomo-pathologiques (CR ACP). Elle teste le contenu d'une fiche de recueil destinée à répondre à ces objectifs. Elle permettra d'évaluer la pertinence des informations demandées, d'identifier les formulations ambiguës ou inadéquates, en regard de la variabilité existant dans la présentation des compte-rendus, et d'estimer la fréquence des informations manquantes ou difficilement interprétables.

a) Matériel et Méthode

Il a été mis en place dans le cadre du groupe de travail sur les données anatomo-pathologiques d'une fiche de recueil des données issues du compte rendu anatomo-pathologique comportant des informations sur : la nature de la pièce opératoire, la taille de la thyroïde et celle du cancer, les caractéristiques de ce cancer (focalité, critères d'invasivité, extension extra-thyroïdienne, type histologique) et le contexte lésionnel.

L'histologie des tumeurs a été codée selon l'« International Classification of Diseases for Oncology, 2nd edition » (ICD-O 2). Un 2^{ème} code, prenant en compte les critères anatomo pathologiques issus de la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS-1988) et de l'Armed Forces Institute of pathology (AFIP-1990), a été utilisé.

Cette fiche a été testée par une pré-étude sur un échantillon randomisé de cancers thyroïdiens, extrait de 4 Registres départementaux (tirage au sort de 30 cas par Registre pour la période la plus récente ou données de la dernière année enregistrée).

Les lymphomes malins non hodgkiniens de la thyroïde ont été exclus (2 cas) ainsi qu'un cas pour lequel le compte rendu de l'examen anatomo-pathologique n'était pas disponible.

Le médecin épidémiologiste de chacun des Registres participant à l'étude a complété, pour ses propres cas, la fiche standardisée de recueil. L'ensemble des cas a été recodé de manière indépendante par l'expert anatomo-pathologiste du groupe de travail. Les données ont été comparées par un test Chi-deux pour les variables qualitatives ou un test de rang (Kuskall-Wallis) pour les variables quantitatives.

b) Résultats

Cette étude concerne 114 cas de cancers, diagnostiqués entre 1997 et 1998 par 23 laboratoires d'anatomo-pathologie (de 1 à 24 cas par laboratoire, moyenne : 5). Il s'agit de 81 thyroïdectomies totales (71,1 %) 6 thyroïdectomies sub-totales et 25 lobectomies. Dans 2 cas, le diagnostic a été effectué sur l'examen d'une métastase ganglionnaire, sans intervention chirurgicale sur la thyroïde. La part des thyroïdectomies totales varie selon les départements ($p < 10^{-2}$).

La proportion d'items renseignés, l'effet de la relecture sur ce pourcentage et les modifications qu'elle entraîne sur le contenu des données se trouvent au tableau 1 (Tableau 1).

Dans le tableau 2, le contenu des items est précisé de même que l'effet département et les modifications introduites par la relecture (Tableau 2).

Les résultats observés permettent d'insister sur 4 points : la taille des lésions, le niveau d'invasivité, le contexte lésionnel et le type histologique.

1. Taille des lésions

La taille moyenne des lésions est de 18,6 mm et varie significativement entre les départements (8,4 mm – 25 mm, $p < 10^{-3}$). Les tumeurs de moins de 1 cm représentent plus du tiers des lésions, leur pourcentage variant selon les départements ($p < 10^{-3}$). La taille moyenne des lobes thyroïdiens ne varie pas entre les départements, et elle est la même pour les lésions de moins de 1 cm et celles de 1 cm et plus.

Après relecture par l'expert, la taille moyenne des lésions diminue, passant de 18,6mm à 17,5 mm, la part des tumeurs de moins de 1 cm augmentant de 3 %, et la comparaison entre les départements retrouve des différences qui restent significatives. Cette différence observée reste vraie pour les formes papillaires pour lesquelles la taille moyenne des lésions varie de 7,7mm à 24,7mm ($p < 10^{-3}$).

2. Niveau d'invasivité

La réponse à cette question repose sur plusieurs informations :

- a) La lésion est-elle d'emblée invasive ou encapsulée. Si elle est encapsulée, la capsule de la lésion est-elle indemne ou franchie ?
- b) Existe-t-il des invasions vasculaires ?
En cas de carcinome vésiculaire encapsulé, la présence d'invasion vasculaire valide la notion de malignité. En cas de carcinome papillaire, c'est une information qui n'est pas nécessaire au diagnostic de malignité mais qui aurait une valeur informative pronostique.
- c) La capsule thyroïdienne est-elle franchie ? existe-t-il une invasion extra-thyroïdienne, existe-t-il des métastases ganglionnaires ?

Les critères d'invasion (existence et franchissement d'une capsule lésionnelle, embols vasculaires, invasion de la capsule thyroïdienne) ne sont pas toujours bien précisés et certains de ces items ont été renseignés par défaut. Par exemple, la capsule lésionnelle est souvent codée indemne lorsque la lésion est dite « encapsulée » sans autre précision, les embols vasculaires sont parfois codés absents lorsqu'il n'en est fait aucune mention dans le compte rendu, la capsule thyroïdienne est souvent codée indemne lorsque la lésion est intra thyroïdienne et elle-même encapsulée sans notion de franchissement de cette capsule lésionnelle.

La notion de capsule lésionnelle et de son franchissement sont les données les mieux améliorées par la relecture. Par contre l'expert retrouve plus d'imprécision sur l'existence ou non d'embols vasculaires et sur la notion d'envahissement de la capsule thyroïdienne.

Les cancers sont encapsulés dans plus d'un tiers des cas, la part des formes encapsulées varie selon les départements, mais le pourcentage de cas pour lesquels il n'existe pas de précision sur l'existence d'une capsule et de son franchissement est également inhomogène ($p < 0,01$).

Dans 36 % des cas, il n'existe pas d'embols vasculaires, mais selon les départements le pourcentage de cas pour lesquels l'information est manquante varie de manière significative ($p < 10^{-3}$). La majorité des lésions sont limitées à la thyroïde, et on n'observe pas de différence entre les départements.

Après relecture de l'anatomo-pathologiste, la part des formes non encapsulées et des formes encapsulées avec franchissement augmente, quant à la capsule thyroïdienne, elle est moins souvent considérée comme indemne d'envahissement.

En ce qui concerne l'extension ganglionnaire, lorsque que le curage ganglionnaire est réalisé le nombre de ganglions prélevés manque dans 3 cas, mais le nombre de ganglions positifs est toujours mentionné.

Il existe un envahissement ganglionnaire dans un quart des cas, sans différence significative entre les départements.

Dans un certain nombre de cas, l'existence ou non d'un curage n'est pas renseignée, en particulier si le curage a eu lieu dans un deuxième temps. Il faudra donc probablement introduire une notion de « curage fait ou non fait » voire d'information manquante sur la réalisation d'un curage.

3. Contexte lésionnel

On retrouve une ou plusieurs lésions associées dans plus de la moitié des cas. Les lésions les plus fréquentes sont des thyroïdites lymphocytaires (26 %), des adénomes isolés (18 %) et des goitres (17 %). L'expert modifie ces données dans 46 % des cas et note l'existence de lésions associées dans 2/3 des cas, dont un goitre dans près de la moitié des cas et une thyroïdite lymphocytaire dans un tiers des cas. Ces éléments figurent dans le compte-rendu, mais ne sont pas toujours pris en compte car ils nécessitent une interprétation du lecteur.

4. Type histologique

Du point de vue histologique, la majorité des cas est représentée par un carcinome papillaire toutes variantes confondues, cette proportion variant selon les départements de manière non significative. Seules les formes papillaires à présentation vésiculaires ont une répartition qui diffère ($p < 10^{-3}$).

L'expert attribue aux lésions le même code ICD-O dans 76,3 % des cas (87 cas) (Tableau 3). La concordance est bonne lorsqu'on étudie 5 groupes histologiques (anaplasiques, papillaires, oncocytaires, vésiculaires et médullaires) ($\kappa=0,9$). Pour les formes papillaires seules et leur répartition entre les différents sous-groupes cette concordance est inférieure ($\kappa=0,5$). Après relecture, la part de l'ensemble des formes papillaires diffère selon les départements (61,3 %-93,3 %, $p < 0,05$), par contre l'expert ne retrouve plus de différence entre les départements pour le sous-groupe des carcinomes papillaires à présentation vésiculaire.

L'utilisation d'un deuxième code pour l'histologie des tumeurs (Tableau 4) a permis de préciser la morphologie des formes papillaires « sans autre indication » dans plus de la moitié de ces cas, en individualisant : des micro-carcinomes, des formes encapsulées, des variantes sclérosantes diffuses, des variantes à cellules hautes, à cellules cylindriques, ou trabéculaires.

Ce code permet également d'apprécier la part des micro-carcinomes papillaires parmi les carcinomes papillaires à présentation vésiculaire et enfin d'individualiser au sein des carcinomes oncocytaires de l'ICD-O ceux qui sont des carcinomes papillaires à forme oncocytaire et qui étaient jusqu'alors classés dans le groupe des carcinomes vésiculaires. Enfin, ce double codage permet de distinguer des formes sporadiques ou héréditaires pour les carcinomes médullaires.

5. Situations particulières

Il subsiste quelques difficultés de codage liées à l'existence de situations particulières. Elles sont représentées par les cancers à distribution multifocale de présentation hétérogène : par exemple, un foyer de cancer encapsulé dans un lobe et un foyer de cancer invasif dans l'autre, ou un foyer de cancer papillaire usuel associé à un autre foyer de cancer papillaire à présentation vésiculaire etc... S'il semble important d'identifier ces situations, il sera nécessaire d'introduire un code dit « d'hétérogénéité ». Ces lésions « hétérogènes » sont à distinguer de l'association de plusieurs type de cancers. Dans ce cas, le cancer de type histologique différent sera codé en 2^{ème} cancer ou cancer associé (5 cas lors de la relecture). Il s'agit en général de l'association d'un cancer papillaire et d'un cancer vésiculaire, ou de l'un ou l'autre de ces cancers associé à un cancer médullaire.

c) Conclusion

Cette étude nous a permis de valider l'intérêt épidémiologique que peut représenter un CR ACP bien documenté. Nous avons ainsi constaté une indéniable association entre thyroïdectomies totales ou subtotaux, nombre de formes papillaires, et part de micro-cancers. Cette association est plus fréquemment retrouvée dans les départements où l'incidence est la plus élevée (Tableau 5).

La relecture par un expert anatomo-pathologiste a amélioré la qualité des données recueillies, mais ne permet quand même pas de disposer de l'ensemble des données.

La définition préalable d'une fiche de saisie a permis d'identifier les items qui ne pouvaient être renseignés même par l'expert, qui étaient renseignés par défaut ou faisaient l'objet d'une interprétation.

Ces difficultés sont liées à la non-standardisation des compte-rendus anatomo-pathologiques qui présentent des informations de distribution aléatoire, non hiérarchisées au sein du texte, sans conclusion de synthèse.

C'est la raison pour laquelle il semble impératif de proposer soit une conclusion type obligatoire, soit une fiche informatisée à documenter qui permettra à un non expert ACP une meilleure lisibilité des CR.

Les éléments qui doivent être présents dans le CR concernent :

- la nature de la pièce opératoire et le nombre de prélèvements,
- la taille du cancer, son caractère encapsulé ou invasif,
- l'existence ou non d'invasions vasculaires (leur nombre, plus ou moins de 4),
- le caractère intra ou extra thyroïdien (invasion capsulaire thyroïdienne, extension extra-thyroïdienne), la marge de résection,
- le statut ganglionnaire,
- le type histologique.

Il semble important de caractériser de façon spécifique les variantes histologiques pour identifier aux dépends de quel groupe lésionnel s'effectue l'augmentation d'incidence, et préciser les liens entre variante histologique et pronostic.

Pour y parvenir, il est souhaitable d'utiliser les classifications en vigueur (OMS ou AFIP). La proposition d'un code diagnostic complémentaire sur la fiche de saisie initiale a été liée à la moindre adaptation de la classification ICD-O 2 aux nouvelles variantes histologiques, toutefois l'introduction récente de la version ICD-O 3 semble régler partiellement ce problème (Tableau 6).

FICHE DE RECUEIL DE DONNEES A PARTIR DU COMPTE RENDU ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Département Numéro-Diag

(Joindre photocopie du (des) compte rendu anatomo-pathologique)

Sexe : 1-M 2-F Date de naissance

DIAGNOSTIC

Date Laboratoire

Pièce Opératoire Poids total g 1 lobe g
 Taille totale lobe Dt mm lobe Gche mm
 Nature 1- lobectomie droite 2- lobectomie gauche 3- lobectomie partielle
 4- isthmectomie 5- loboisthmectomie 6- thyroïdectomie subtotale
 7- thyroïdectomie totale 8- autre

Nombre de prélèvements ⇒ / pièce opératoire (si NP : 99)
 ⇒ / lésion (si NP : 99)

Lésion Taille mm Nbre { Unifocale (1),
 { Multifocale (2),

Localisation Latéralité
 lobe(1), isthme(2), loboisthmique.(3), NP(9) dte(1), gche(2) bilat(3) médian(4) NP (9)

Encapsulée non (0), oui (1), NP (9)
 ↓
 franchissement non (0), oui (1), NP (9)

Embois vasculaire non (0), NP (9), douteux(1), manifestes (2) ⇒ > 4 non (0), oui (1), NP (9)

Invasion de la capsule thyroïdienne non (0), oui (1), NP (9)
 extra-thyroïdienne non (0), oui (1), NP (9)

Ganglions nombre (si NP : 99) N+

Diagnostic final (1) ICD-O 2nd Ed 2^{ème} Avis
 non (0), oui (1), demandé par la structure de prise en charge (2)

Lésions associées (2) NB si autre cancer (7) faire une 2^{ème} fiche (1)

(1) diagnostic final :

- | | |
|---|--|
| 0 carcinome vésiculaire minimal invasif (OMS), | 10 carcinome papillaire à variante cellules hautes (AFIP) |
| 1 carcinome vésiculaire largement invasif (OMS) | 11 carcinome papillaire à variante cellules cylindriques (AFIP) |
| 2 carcinome vésiculaire à cellules oxyphiles (AFIP) | 12 carcinome papillaire à variante solide trabéculaire (AFIP) :
solide / trabéculaire (peu diff.) |
| 3 carcinome vésiculaire à cellules claires (AFIP) | 13 carcinome peu différencié (insulaire) (AFIP) |
| 4 carcinome papillaire (OMS-AFIP) | 14 carcinome médullaire sporadique (OMS-AFIP) |
| 5 microcarcinome papillaire (OMS-AFIP) | 15 carcinome médullaire héréditaire (OMS-AFIP) |
| 6 carcinome papillaire encapsulé (OMS-AFIP) | 16 carcinome anaplasique (indifférencié) (OMS-AFIP) |
| 7 carcinome papillaire à variante vésiculaire (OMS-AFIP) | 17 autres carcinomes (mucineux, épidermoïdes...etc)
(OMS-AFIP) |
| 8 carcinome papillaire à variante sclérosante diffuse
(OMS-AFIP) | 18 lymphome (cf. Kiel-WF) |
| 9 carcinome papillaire à cellules oxyphiles (OMS-AFIP) | |

(2) lésions associées :

- | | |
|----------------------------|---|
| 0 non | 5 adénome atypique |
| 1 goitre | 6 adénome à cellules oxyphiles |
| 2 nodule isolé | 7 autre cancer |
| 3 thyroïdite lymphocytaire | 8 lésion toxique (Basedow, adénome, goitre) |
| 4 adénome | |

TABEAU 1 : Effet de la relecture sur la qualité des données

N=114	Données renseignées	Effet de la relecture	
		Amélioration du taux renseigné	Pourcentage de données modifiées
Nature de la PO*	100 %	–	3,5 %
Taille du lobe	93 %	–	–
Poids	total	57 %**	–
	1 lobe	80 %***	–
Nombre de prélèvements sur la PO	7 %		
Taille de la lésion	91,2 %	1 %	10,5 %
Côté de la lésion	93,9 %	2 %	11,4 %
Nombre de lésions	93 %	4 %	9,6 %
Capsule lésion et franchissement	66,7 %	10,5 %	25,4 %
Embols vasculaires	47,4 %	–3 %	24,6 %
Invasion capsule thyroïdienne	84,2 %	–3 %	16,7 %
Morphologie tumeur (ICD_O2)	99 %	1 %	23,7 %
Lésions associées	91,2 %	3,5 %	46,5 %

* pièce opératoire

** pour 87 thyroïdectomies totales ou sub-totales

*** pour 25 lobectomies

TABEAU 2 : Principales caractéristiques des cancers thyroïdiens et effet de la relecture

	Résultats		Effet relecture	
	Total % moyenne (min-max)	En fonction des départements (% extrêmes)	Total	En fonction des départements (% extrêmes)
Thyroidectomies – totales – sub-totales	71,1 % 5,3 %	51,6 %-88 % (p< 10 ⁻²)	69,3 %	51,6 %-88 %
Taille de la lésion Part des tumeurs < 10 mm	18,6 mm (0,3-60) 36,8 %	8,4-25 mm (p < 10 ⁻³) 16,1 %-66,7 % (p < 10 ⁻³)	17,5mm (0,3-60mm) 39,5 %	8,4-26,7mm (p<10 ⁻³) 12,9 %-66,7 % (p<10 ⁻³)
Côté de la lésion – droite et gauche – bilatérale	72 % 20,2 %			
Nombre de lésions – unifocale – multifocale	64 % 28,9 % s	52 %-73,3 % (NS)	70,2 % 27,2 %	64 %-77,4 % (NS)
Capsule lésionnelle et franchissement – non encapsulée – encapsulée franchie – encapsulée non franchie – non précisée	30,7 % 14 % 21,9 % 33,3 %	17,9 %-32 % 4 %-22,6 % 10 %-40 % 22,6 %-53,3 % (p<0,05)	37,7 % 22,8 % 16,7 % 22,8 %	12,9 %-43,3 % (p<0,05)
Embolus vasculaires – sans embols – avec embols – non précisée	36 % 11,4 % 52,6 %	32-96 % (p < 10 ⁻³)	34,2 % 10,5 % 55,3 %	38,7 %-83,3 % (p< 0,01)
Invasion capsule thyroïdienne – non – oui	64,9 % 19,3 %	51,6 %-80 % (NS)	60,5 % 20,2 %	52 %-75 % (NS)
Histologie (ICD_O) – papillaire – (dont présentation vésiculaire)	78,1 % 23,7 %	64,5 %-90 % (NS) 3,3 %-50 % (p < 10 ⁻³)	77,2 % 20,2 %	61,3 %-93,3 % (p<0,05) 16,1 %-24 % (NS)
Curage ganglionnaire réalisé Métastase ganglionnaire	46,5 % 25,4 %	39,3 %-64 % (NS) 16,7 %-29 % (NS)		
Lésions associées présentes Type* – thyroidite lymphocytaire – adénome – goitre – autres	55,3 % 26,3 % 18,4 % 17,5 % 0,9 %	42,9–60 % (NS)	76,3 % 33,3 % 19,3 % 48,2 % 9,6 %	64,5 % – 86,7 % (NS)

*1 ou plusieurs lésions par patient

TABLEAU 3 : Effet de la relecture sur le codage du type histologique (ICD-O2)

Relecture	Registres								Total
	non précisé 8010	anaplasique 8021	papillaire		oncocytaire		vésiculaire 8330-1-2	médullaire 8510-1	
8010									0
8021		1							1
8260	1		47	10	1				59
8340			6	17					23
8350			4		2				6
8290	1		2			7	2		12
8330-1-2							8		8
8510-1								5	5
Total	2	1	59	27	3	7	10	5	114

TABLEAU 4 : Répartition des cas selon l'ICD-O2 et le code anatomo-pathologique

ICD-O2		Papillaire			Oncocytaire	Vésiculaire	Médullaire	Anaplasique	Total
<i>Code AP</i>		SAI 8260	mixte (P+V) 8340	non encapsulé sclérosant 8350	8290	8330-1-2	8510-1	8021	
VÉSICULAIRE									
minimal invasif	0					8			8
à cellules oxyphiles	2				6				6
à cellules claires	3				1				1
PAPILLAIRE									
sans autre indication	4	26							26
microcarcinome papillaire	5	13	6	6					25
encapsulé	6	14							14
à variante vésiculaire	7		17						17
à variante sclérosante diffuse	8	1							1
à cellules oxyphiles	9				5				5
à variante cellules hautes	10	3							3
à variante cellules cylindriques	11	1							1
à variante solide trabéculaire	12	1							1
MÉDULLAIRE									
sporadique	14						4		4
héréditaire	15						1		1
ANAPLASIQUE								1	1
TOTAL		59	23	6	12	8	5	1	114

TABEAU 5 : Caractéristiques des cas selon les départements (données de relecture)

	Calvados	Isère	Manche	Tarn	
Incidence/100 000 (femmes)*	10.43	5.93	9.17	11.39	
Thyroïdectomies totales	60,7 %	51,6 %	88,0 %	80,0 %	P < 0,05
Thyroïdectomies totales et subtotaux	71,4 %	58,1 %	88,0 %	93,3 %	P < 10 ⁻²
Tumeurs inférieures à 1 cm	50,0 %	12,9 %	28,0 %	66,7 %	P < 10 ⁻³
Taille moyenne des lésions (mm)	14,7	26,7	18,5	8,4	P < 10 ⁻³
Formes papillaires	75,0 %	61,3 %	80,0 %	93,3 %	P < 0,05
Effectif	28	31	25	30	

* Taux d'incidence standardisés à la population mondiale 1992-1996, Source : FRANCIM

TABEAU 6 : Modification de codage de l'ICD-O3

ICD-O2		ICD-O3	
Libellé	Code	Code	Libellé
anaplasique	8021	8021	anaplasique
papillaire sans autre indication	8260	8260	papillaire sans autre indication
		8341	micro papillaires
		8343	papillaires encapsulés
		8344	papillaires à cellules cylindriques-hautes
papillaire et vésiculaire, présentation vésiculaire	8340	8340	papillaire et vésiculaire, présentation vésiculaire
papillaire sclérosant non encapsulé	8350	8350	papillaire sclérosant non encapsulé sclérosant diffus
oncocytaire SAI	8290	8290	vésiculaire oncocytaire
		8342	papillaire oncocytaire
vésiculaire	8330	8330	vésiculaire
vésiculaire bien différencié	8331	8331	vésiculaire bien différencié
vésiculaire moyennement différencié, trabéculaire	8332	8332	vésiculaire moyennement différencié trabéculaire
		8335	vésiculaire à invasion minime, encapsulé
		8337	insulaire
médullaire	8510	-	
médullaire à stroma amyloïde	8511	8345	médullaire à stroma amyloïde
		8346	médullaire et vésiculaire
		8347	médullaire et papillaire

II.3.4 Projets de fiches de recueil anatomo-pathologique

Projet de fiche élaboré par le Groupe de Pathologie Endocrine

Fiche transmise par M. Patey (Présidente du Groupe)

FICHE THYROÏDE			
Nom :		Nom JF : Sexe : ☐ F ☐ M	
Prénom :		DN :	
N° Histo :		Date du prélèvement :	
Pathologiste :		Laboratoire :	
Cytologie : ☐	Site : ☐	Résultat : ☐	
oui (1), non (2)	LD (1), LG (2)	bénin (1), malin (2), douteux (3), non contributif (4)	
Pièce opératoire (PO) : ☐			
Type d'intervention : ☐			
fraîche (1), fixée (2), loboisthmectomie D (1), loboisthmectomie G (2), isthmectomie (3), thyroïdectomie subtotale (4), thyroïdectomie totale (5), tumorectomie (6)			
Poids (g) :	Taille (cm) :	LD :	
	(Ht x Lg x Ep)	LG :	
		Isthme :	
Type pathologie : ☐			
goitre diffus (1), multinodulaire (2), tumeur (3)			
Examen extemporané (EE) : ☐		Résultat E E : ☐	
oui (1), non (2)		bénin (1), malin (2), douteux (3)	
Nbre de prélvts LD :	LG :	Isthme :	Tumeur :
TUMEUR (S)			
Nbre :	Localisation :	Unifocal :	Unilatéral :
	LD (1), LG (2), isthme (3), 2 lobes (4)		
	Multifocal :	Bilatéral :	
	oui (1), non (2)	oui (1), non (2)	
Taille T principale Ø (mm) :	à l'état frais	Taille autre T Ø (mm) :	
Taille T principale Ø (mm) :	à l'état fixé	Taille autre T Ø (mm) :	
Aspect macroscopique : ☐		Couleur :	
nodulaire (1), infiltrant (2), encapsulé (3)			
Type histologique : selon OMS/AFIP :		Lésions associées :	
Cf. récapitulatif 1		Cf. récapitulatif 2	
Encapsulation :	Effraction(s) capsulaire (s) :	Nbre :	
absente (1), partielle (2), complète (3)	absente (1), partielle (2), complète (3)		
Embol (s) vasculaire (s) :	Type d'embol :		
oui (1), non (2), douteux (3), net (> 4 embolies) (4)	veineux (1), lymphatique (2), capillaire (3)		
Invasion extrathyroïdienne :	Marges chirurgicales :		
absente (1), macro (2), micro (3)	saines (1), envahies (2), au contact (3)		
Nécrose :	Mitoses :		
pas de nécrose (1), focale (2), extensive (3)	légères (1), légères à modérées (2), marquées (3)		
Grade histologique selon Akslen :			
(atypies, nécrose, embolies), grade 1 : aucun critère (1), grade 2 : un ou plusieurs critères (2)			

GANGLIONS

Curage ganglionnaire : ☐

Type de curage : ☐ oui (1), non (2) (Cf. schéma à remplir)

Nbre ganglions à drte : ☐ Nbre ganglions à g : ☐ Nbre ganglions centraux : ☐

Nbre de ganglions envahis : ☐ Nbre ganglions envahis / ganglions prélevés : ☐

Topographie gglions envahis : ☐ Taille du plus gros gglion (mm) : ☐
unilatéral (0), bilatéral (1)

Rupture capsulaire ganglionnaire : ☐
oui (1), non (2)

PARATHYROIDES

Présentes : ☐ Absentes : ☐ Nbe :

Localisation : ☐ sup D (1), sup G (2), inf D (3), inf G (4)

Stade pT NM :

Cf. récapitulatif 3

DIAGNOSTIC FINAL

Préciser :

Type intervention, type histologique, localisation, marges chirurgicales, lésions associées :

Stade pTNM, code ADICAP :

RECAPITULATIF 1

- | | |
|---|--|
| 0. Carcinome vésiculaire minimal invasif (OMS) | 10. Carcinome papillaire à variante cellules hautes (AFIP) |
| 1. Carcinome vésiculaire largement invasif (OMS) | 11. Carcinome papillaire à variante cellules cylindriques (AFIP) |
| 2. Carcinome vésiculaire à cellules oxyphiles (AFIP) | 12. Carcinome papillaire à variante trabéculaire (AFIP) |
| 3. Carcinome vésiculaire à cellules claires (AFIP) | 13. Carcinome peu différencié (carcinome insulaire) (AFIP) |
| 4. Carcinome papillaire (OMS – AFIP) | 14. Carcinome médullaire sporadique (OMS – AFIP) |
| 5. Microcarcinome papillaire (OMS – AFIP) | 15. Carcinome médullaire héréditaire (OMS – AFIP) |
| 6. Carcinome papillaire encapsulé (OMS – AFIP) | 16. Carcinome anaplasique (OMS – AFIP) |
| 7. Carcinome papillaire à variante vésiculaire (OMS – AFIP) | 17. Autres carcinomes (OMS – AFIP) |
| 8. Carcinome papillaire à variante sclérosante diffuse (OMS – AFIP) | 18. Lymphome (Cf. Kiel – WF) |
| 9. Carcinome papillaire à cellules oxyphiles (OMS – AFIP) | 19. Tumeur secondaire (OMS – AFIP) |

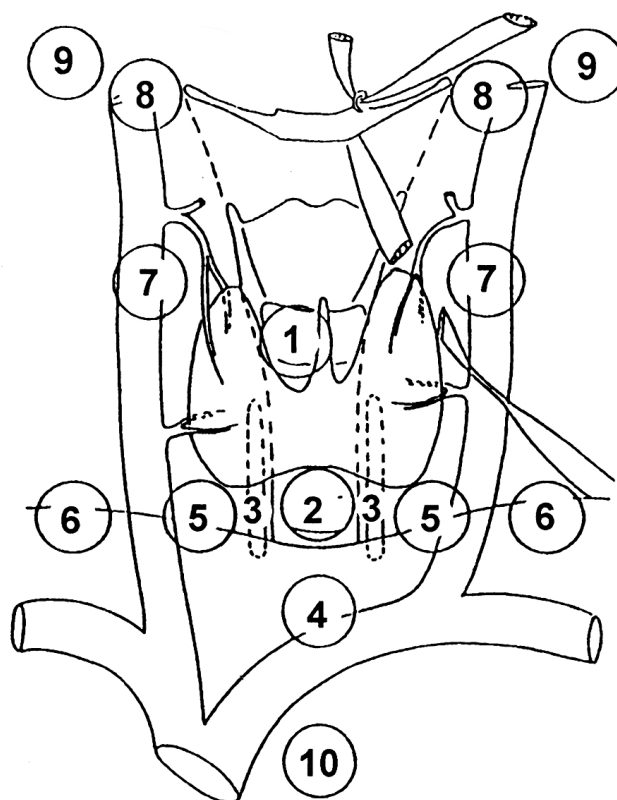
RECAPITULATIF 2

- | | |
|---|-----------------------------------|
| 0. Non | 7. Adénome macrovésiculaire |
| 1. Goitre diffus hyperfonctionnel (Basedow) | 8. Adénome microvésiculaire |
| 2. Goitre multinodulaire | 9. Adénome trabéculaire et solide |
| 3. Thyroïdite lymphocytaire | 10. Adénome à cellules oxyphiles |
| 4. Thyroïdite Hashimoto | 11. Adénome atypique |
| 5. Thyroïdite de Riedel | 12. Hyperplasie à cellules C |
| 6. Adénome normovésiculaire | 13. Autre |

RECAPITULATIF 3

stade pTNM

pTX tumeur primitive non retrouvée
pT1 tumeur ≤ 10 mm limité thyroïde
pT2 tumeur > 10 mm et < 40 mm limité thyroïde
pT3 tumeur > 40 mm limité thyroïde
pT4 tumeur qui franchit la capsule thyroïdienne quelques soit sa taille
unique (a) ou bifocale (b)
N0 – pas d'envahissement ganglionnaire
N1 – envahissement ganglionnaire
N1a – métastases ganglionnaires homolatérales
N1b – métastases ganglionnaires bilatérales, centrales ou controlatérales ou médiastinales



			DROIT			GAUCHE		
			NON EXPLORÉ	EXERESÉ À LA DEMANDE	EXERESÉ RÉGLÉE	NON EXPLORÉ	EXERESÉ À LA DEMANDE	EXERESÉ RÉGLÉE
CURAGE DIAGNOSTIQUE SOUS OMO-HYOIDIEN ↑ ↓	Groupe Central	1	PRE-TRACHEAUX SUS ISTHMIQUES					
		2	PRE-TRACHEAUX SOUS ISTHMIQUES					
		3	RECURRENTIEL (OESO-TRACHEAL)					
		4	MEDIASTINAL ANTEROSUPERIEUR					
	Groupe Latéral	5	JUGULO-CAROTIDIEN INF. (SOUS OMO-HYOIDIEN)					
		6	SUS-CLAVICULAIRE (CERVICAL TRANSVERSE)					
		7	JUGULO-CAROTIDIEN MOYEN (SUS OMO-HYOIDIEN)					
		8	JUGULO-CAROTIDIEN SUP. (KUTNER, SOUS DIGASTRIQUE SUS OMO-HYOIDIEN)					
		9	SPINAL					
		10	MEDIASTINAL PAR STERNOTOMIE					
		11	EVIDEMENT RADICAL					

Projet de fiche élaboré par les Centres AntiCancéreux (CAC)

Proposition de fiche pour compte-rendu informatisé avec menu déroulant, en cours de validation par les centres anticancéreux (transmise par le Dr B. Caillou, Institut Gustave Roussy).

Fiche Thyroïde	
Macroscopie :	
1/Type de prélèvement :	<i>(menu déroulant)</i> – Tumorectomie – Lobectomie droite – Lobectomie gauche – isthmectomie – Thyroïdectomie subtotale – Thyroïdectomie totale – Autre
2/Poids de la pièce opératoire : <i>.(champ).. grs</i>	
3/Dimensions :	– lobe droit : Ht. <i>(champ)</i> .Lg. <i>(champ)</i> .Ep. <i>(champ)</i> .cms – lobe gauche : Ht. <i>(champ)</i> .Lg. <i>(champ)</i> .Ep. <i>(champ)</i> .cms – isthme : Ht. <i>(champ)</i> .Lg. <i>(champ)</i> .Ep. <i>(champ)</i> .cms
4/Type de pathologie : <i>(menu déroulant)</i>	– absence – diffuse – tumeur(s) localisée(s)
5/Si pathologie diffuse : <i>(menu déroulant)</i>	– goitre multinodulaire – hyperlobulation – fibrose diffuse – autre
6/Si tumeur(s) localisée(s) description	– Nombre : <i>Si n > 1 la partie ci-dessous est reproduite autant de fois.</i> – Localisation : <i>(menu déroulant)</i> – lobe droit – lobe gauche – les deux lobes – isthme – Taille, le plus grand diamètre : <i>(champ)</i> mm – Forme : <i>(menu déroulant)</i> – arrondie – étoilée – Consistance : <i>(menu déroulant)</i> – colloïde – souple – ferme – dure – Couleur : <i>(menu déroulant)</i> – jaunâtre – chamois – blanchâtre – brune – rougeâtre – Encapsulation : <i>(menu déroulant)</i> – absente – partiel – complète – Remaniements : <i>(menu déroulant)</i> – hémorragies – fibrose – calcification – nécrose – kystiques – Extension extrathyroïdienne : <i>(menu déroulant)</i> – non – oui

Fiche Thyroïde	
Macroscopie :	
7/ Apparence de la thyroïde à distance de la tumeur : (menu déroulant)	- normal - pathologique
8/ Parathyroïde :	- nombre : (menu déroulant) Si n >1 la partie ci-dessous est reproduite autant de fois. - localisation : - drte sup : (menu déroulant) - non - oui - drte inf : (menu déroulant) - non - oui - gche sup : (menu déroulant) - non - oui - gche sup : (menu déroulant) - non - oui - autre - Taille : (champ) mm
9/ Ganglions :	- récurrentiels droits : (menu déroulant) - non - oui - récurrentiels gauches : (menu déroulant) - non - oui - isthmiques : (menu déroulant) - non - oui - susclaviculaires droits : (menu déroulant) - non - oui - susclaviculaires gauches : (menu déroulant) - non - oui - jugulocarotidiens droits : (menu déroulant) - non - oui - jugulocarotidiens gauches : (menu déroulant) - non - oui
10/ Autres : en clair (champ)	
11/N° des blocs :	
1/3 inf lob droit : de...(champ)....à...(champ). 1/3 moy lob droit : de...(champ)....à...(champ). 1/3 sup lob droit : de...(champ)....à...(champ). 1/3 inf lob gauche : de...(champ)....à...(champ). 1/3 moy lob gauche : de...(champ)....à...(champ). 1/3 sup lob gauche : de...(champ)....à...(champ). isthme : de...(champ)....à...(champ)..... Ggs réc.drts : de (champ) à (champ) Ggs réc.gchs : de (champ) à (champ) Ggs isthmiques : de (champ) à (champ) Ggs sus clavs.drts : de (champ) à (champ) Ggs sus clavs gchs : de (champ) à (champ) Ggs jc.drts : de (champ) à (champ) Ggs jc.gchs : de (champ) à (champ)	
Masse tumorale polyganglionnaire Drte :	largeur (champ) hauteur(champ)
Masse tumorale polyganglionnaire Gche :	largeur (champ) hauteur(champ)

Fiche Thyroïde	
Microscopie :	
1/Type et sous type histologique : <i>(menu déroulant)</i>	- Normal - Thyroïdite - Hyperplasie folliculaire multinodulaire - Adénome - Adénome atypique - Carcinome papillaire - Carcinome folliculaire - Carcinome peu différencié - Carcinome indifférencié (anaplasique) - Carcinome médullaire - Carcinome mixte médullaire et folliculaire - Carcinome mixte médullaire et papillaire - Autre Si thyroïdite précisez : <i>(menu déroulant)</i> - de Quervain - lymphocytaire discrète - lymphocytaire importante - Hashimoto - Riedel Si adénome précisez : <i>(menu déroulant)</i> - microfolliculaire - macrofolliculaire - micro et macrofolliculaire - trabéculaire Si carcinome papillaire précisez : <i>(menu déroulant)</i> - classique - variante folliculaire - sclérosant diffus - à cellules hautes - à cellules cylindriques - à cellules oxyphiles (cellules de Hürthle) - microcarcinome sclérosant - encapsulé Si carcinome folliculaire précisez : <i>(menu déroulant)</i> - classique - à cellules oxyphiles (cellules de Hürthle) Si carcinome peu différencié précisez : <i>(menu déroulant)</i> - type insulaire - type microfolliculaire - type trabéculaire - type solide - polymorphe - autre Si carcinome anaplasique a/précisez : <i>(menu déroulant)</i> - à cellules fusiformes - à cellules géantes - mixte à cellules géantes et fusiformes b/précisez : <i>(menu déroulant)</i> - avec un composant bien différencié - sans composant bien différencié Si carcinome médullaire précisez : <i>(menu déroulant)</i> - type classique - type nonclassique Si autre : <i>(champ) en clair</i>
2/Grade histologique : <i>(menu déroulant)</i>	- 1 - 2 - 3 - 4
3/Activité mitotique : <i>(menu déroulant)</i>	- moins de 2/10 GC.(x40) - de 2 à 10/ 10 GC.(x40) - plus de 10/ 10 GC(x40)

Fiche Thyroïde	
Microscopie :	
4/Présence et quantité de nécrose : <i>(menu déroulant)</i>	– 0 % – moins de 10 % – entre 10 et 50 % – plus de 50 %
5/Aspects histologiques particuliers : <i>(menu déroulant)</i>	– métaplasie épidermoïde – présence de cellules claires – aspects mucineux – calcosphérites
6/Aspect du stroma : <i>(menu déroulant)</i>	– scléreux – calcifié – amyloïde – lymphoïde
7/Localisation : <i>(menu déroulant)</i>	– lobe droit – lobe gauche – les deux lobes – l'isthme
8/Encapsulation : <i>(menu déroulant)</i>	– absente – partielle – complète
9/Présence d'invasion capsulaire : <i>(menu déroulant)</i>	– absente – partielle – complète avec invasion minime
10/Présence d'envahissement vasculaire : <i>(menu déroulant)</i>	– non – oui
11/Présence d'envahissement extra-thyroïdien : <i>(menu déroulant)</i>	– non – oui
12/Caractère multicentrique de la tumeur : <i>(menu déroulant)</i>	– non – oui
13/Microcarcinome de découverte fortuite de taille < 2mm. <i>(menu déroulant)</i>	– non – oui
14/Etat du tissu thyroïdien avoisinant la tumeur : <i>(menu déroulant)</i>	– normal – adénome(s) – hyperplasie nodulaire – thyroïdite lymphocytaire – hyperplasie des cellules C – autre
15/Parathyroïde :	– nombre : <i>(menu déroulant)</i> – apparence : <i>(menu déroulant)</i> – normal – hyperplasie – adénome(s) – localisation : <i>(menu déroulant)</i> – sup.droit – sup.gauche – inf.droit – inf.gauche – intrathyroïdienne
16/Ganglions :	– récurrentiels droits : N-<i>(menu déroul.)</i>N+R-<i>(menu déroul.)</i>N+R+<i>(menu déroul.)</i> – récurrentiels gauches : N-<i>(menu déroul.)</i>N+R-<i>(menu déroul.)</i>N+R+<i>(menu déroul.)</i> – isthmiques : N-<i>(menu déroul.)</i>N+R-<i>(menu déroul.)</i>N+R+<i>(menu déroul.)</i> – Susclaviculaires droits : N-<i>(menu déroul.)</i>N+R-<i>(menu déroul.)</i>N+R+<i>(menu déroul.)</i> – susclaviculaires gauches : N-<i>(menu déroul.)</i>N+R-<i>(menu déroul.)</i>N+R+<i>(menu déroul.)</i>

Fiche Thyroïde	
Microscopie :	
	– jugulocarotidiens D : N-(<i>menu déroul.</i>)N+R-(<i>menu déroul.</i>)N+R+(<i>menu déroul.</i>) – jugulocarotidiens G : N-(<i>menu déroul.</i>)N+R-(<i>menu déroul.</i>)N+R+(<i>menu déroul.</i>) – masse tumorale polyganglionnaire D : (<i>menu déroul.</i>) – encapsulée – infiltrante – masse tumorale polyganglionnaire G : (<i>menu déroul.</i>) – encapsulée – infiltrante Codifications : – code ADICAP : (<i>champ</i>) – code CIMO : (<i>champ</i>) – pTNM : (<i>champ</i>) Commentaires texte libre : (<i>champ</i>)

II.4 Evolution des pratiques de prise en charge dans la Marne et les Ardennes : Etude descriptive rétrospective menée de 1978 à 2001 à partir des données du Registre spécialisé des cancers thyroïdiens de la Marne et des Ardennes

C. Schwartz¹, C. Merle², J.M. Pochart¹

¹ Registre des cancers thyroïdiens de Champagne-Ardenne – Reims, ² CLCC – Reims

L'ESSENTIEL

Apprécier les évolutions de 1978 à 2001 :

- **des caractéristiques du patient : augmentation du nombre d'hommes, âge moyen au diagnostic identique,**
- **des circonstances de découverte : augmentation du nombre de cas de découverte fortuite,**
- **des examens réalisés en préopératoire : profonde modification avec l'utilisation de l'échographie cervicale faite à tous les patients, de la ponction pour étude cytologique et diminution des indications de la scintigraphie,**
- **des caractéristiques tumorales : très forte augmentation du nombre de cancers de petite taille (inférieure à 1 cm), du nombre de cancers papillaires,**
- **de la prise en charge thérapeutique : allègement des traitements, diminution du nombre de thyroïdectomie totale, des indications des traitements complémentaires par l'iode 131.**

Le Registre des cancers thyroïdiens de Marne-Ardenne a été créé dans le cadre du fonctionnement d'un réseau regroupant tous les praticiens de la région prenant en charge des

tumeurs thyroïdiennes, autour d'un centre de médecine nucléaire situé dans le centre régional de lutte contre le cancer [51].

Du fait de son exhaustivité sur deux départements de la région, il s'agit depuis plus de vingt ans d'un Registre de population spécialisé dans les tumeurs thyroïdiennes. Le recensement des cas se fait grâce aux déclarations spontanées par les médecins membres du réseau, complétées par une recherche active par des enquêteurs.

Comme tout Registre spécialisé, il collecte et enregistre beaucoup plus d'informations que les Registres généraux. Il dispose en particulier d'informations détaillées sur les modalités du diagnostic, sur le stade et sur les modalités de la prise en charge thérapeutique des cancers thyroïdiens.

II.4.1 Objectifs

L'objectif de cette étude est d'analyser entre 1978 et 2001 dans les départements de la Marne et des Ardennes, à partir des données du Registre sur les cancers thyroïdiens différenciés :

- l'évolution des caractéristiques des patients,
- l'évolution de la prise en charge diagnostique,
- l'évolution des caractéristiques tumorales,
- l'évolution de la prise en charge thérapeutique.

II.4.2 Méthodologie

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective menée sur les années 1978 à 2001 dans le cas de l'enregistrement des cancers thyroïdiens en population générale au niveau des départements Marne et Ardennes.

a) Population

Seuls les cas de cancers thyroïdiens différenciés tels qu'ils sont définis dans la classification OMS ont été inclus. Les lymphomes, cancers anaplasiques, et cancers médullaires n'ont pas été inclus dans cette étude.

b) Mécanisme de recueil et données recueillies

A partir des données connues du Registre des cancers thyroïdiens de Marne-Ardennes, les données socio-démographiques des patients (sexe, âge au diagnostic, origine géographique), les caractéristiques de la tumeur (histologie, classification TNM) les traitements réalisés (chirurgie, iode 131, radiothérapie) peuvent être étudiés.

Les circonstances de découverte du cancer, les examens réalisés en préopératoire ne sont notifiés dans le Registre qu'à partir de 1995. Un échantillonnage des vingt premiers dossiers enregistrés consécutivement en 1980, 1985, 1990, 1995, 2000 a été effectué pour étudier l'évolution de ces données.

Cet échantillonnage est fait pour les mêmes années que celles retenues pour les études d'évolution des caractéristiques du patient, des caractéristiques tumorales et de prise en charge thérapeutique réalisées sur l'ensemble du Registre.

c) Analyse statistique

Il a été réalisé une analyse descriptive des données. L'évolution des caractéristiques dans le temps a été estimée à l'aide de test du Chi2 de tendance. Le seuil de significativité retenu est de 0,05.

II.4.3 Résultats

a) Evolution des caractéristiques du patient

Au cours des cinq périodes étudiées de 1978 à 2001 et sur 1 058 cas, on note une augmentation du nombre d'hommes pris en charge. Il y a moins de patients originaires des Ardennes. L'âge moyen au diagnostic reste sensiblement identique. La proportion de patients de plus de 60 ans augmente de manière significative. La proportion de patients de 20 à 40 ans diminue (Tableau 1).

TABEAU 1 : Évolution des caractéristiques du patient – Registre 08-51

		1978 à 1982	1983 à 1987	1987 à 1992	1993 à 1997	1999 à 2001	p*
		n = 141	n = 147	n = 191	n = 266	n = 313	
Sexe	Hommes	8,50 %	19,70 %	22,00 %	17,30 %	21,70 %	
	Femmes	91,50 %	80,30 %	78,00 %	82,70 %	78,30 %	0,01
Département	08	30,50 %	31,30 %	32 %	27,00 %	25,20 %	
	51	69,50 %	68,70 %	68 %	73,00 %	74,80 %	0,09
Age	Hommes	m=54,2 ans (18-83)	m=53,4 ans (21-81)	m=45,1 ans (10-66)	m=45,7 ans (20-75)	m=49,5 ans (22-78)	
	Femmes	m=45,8 ans (18-83)	m=46,7 ans (11-91)	m=44,1 ans (10-66)	m=45,7 ans (10-84)	m=49,7 ans (15-98)	
	< 20 ans	2,1 %	2 %	4,7 %	3,1 %	1,6 %	0,65
	20-40 ans	34,7 %	33,3 %	39,8 %	34,2 %	26,8 %	0,054
	41-60 ans	47,5 %	41,5 %	38,8 %	42,8 %	46,6 %	0,9
	> 60 ans	15,6 %	23,1 %	16,7 %	19,9 %	24,9 %	0,053

* degré de significativité seuil $p=0,05$
Khi² de tendance

b) Évolution des circonstances de découverte et données palpatoires. Etude sur échantillon.

La représentativité de l'échantillon a été vérifiée par comparaison des caractéristiques principales de l'échantillon à celle du Registre. Il n'est observé pour les années étudiées aucune différence significative concernant les caractéristiques de la tumeur, les traitements réalisés. Les caractéristiques socio-démographiques sont également les mêmes sauf en 1980 et 2000 où il existe dans l'échantillon et dans le Registre des répartitions différentes selon le sexe et l'origine des patients (Tableau2).

L'étude des circonstances de découverte du cancer fait apparaître une augmentation significative des cas de découverte histologique fortuite (Tableau 3). Il s'agit des cancers découverts lors de l'examen histopathologique de la pièce opératoire et non suspectés par les examens cliniques et paracliniques préopératoires. Dans cet échantillon de 100 cancers, 23 sont de découverte fortuite. Leur taille moyenne est de 5 mm [de 1 à 15mm]. Ils se répartissent en 21 Tp1 (inférieur ou égal à 10 mm) et 2 Tp2 (supérieur à 10 mm, inférieur à 40 mm). L'indication chirurgicale initiale a été portée 15 fois pour un goitre, 6 fois pour un nodule isolé qui s'est révélé bénin, 1 fois pour une hyperparathyroïdie, 1 fois pour un cancer du larynx.

TABLEAU 2 : Comparaisons échantillons – registre

Sexe	Echantillons 1980 (n=20)	Registre 1978 à 1982 (n=141)	p*	Echantillons 1985 (n=20)	Registre 1983 à 1987 (n=147)	p*	Echantillons 1990 (n=20)	Registre 1988 à 1992 (n=191)	p*	Echantillons 1995 (n=20)	Registre 1993 à 1997 (n=266)	p*	Echantillons 2000 (n=20)	Registre 1998 à 2001 (n=313)	p*
Hommes	0	8,5 %		10 %	19,7 %		20 %	22 %		15 %	17,3 %		40 %	21,7 %	
Femmes	100 %	91,5	<0,01	90 %	80,3 %	0,2	80 %	78 %	0,5	85 %	82,7 %	0,5	60 %	78,3 %	0,06
Département	08	30,5 %		30 %	31,3 %		35 %	32 %		40 %	27 %		50 %	25,2 %	
51	45 %	69,5 %	0,02	70 %	68,7 %	0,9	65 %	68 %	0,8	60 %	73 %	0,2	50 %	74,8 %	0,015
Hommes		m=54,2 ans [13-80]		m=63 ans	m=53,4 ans [21-81]		m=43 ans	m=45,1 ans [19-73]		m=46 ans	m=46,9 ans [20-75]		m=52 ans	m=49,5 ans [22-78]	
Femmes	m=44,7 ans	m=45,8 ans [18-83]		m=46 ans	m=46,7 ans [11-91]		m=41 ans	m=44,1 ans [10-86]		m=47 ans	m=45,7 ans [10-84]		m=43 ans	m=49,7 ans [15-98]	
< 20 ans	10 %	2,1 %		0	2 %		5 %	4,7 %		5 %	3,1 %		5 %	1,6 %	
20-40 ans	30 %	34,7 %		40 %	33,3 %		45 %	39,8 %		40 %	34,2 %		40 %	26,8 %	
41-60 ans	45 %	47,5 %		35 %	41,5 %		35 %	38,8 %		25 %	42,8 %		30 %	46,6 %	
> 60 ans	15 %	15,6 %	0,3	25 %	23,1 %	0,8	15 %	16,7 %	0,9	30 %	19,9 %	0,4	25 %	24,9 %	0,3
Papillaire	85 %	62,4 %		65 %	63,3 %		75 %	76,4 %		80 %	77,4 %		75 %	86 %	
Vésiculaire	15 %	37,6 %	0,04	35 %	36,7 %	0,9	25 %	23,6 %	0,5	20 %	22,6 %	0,5	25 %	14 %	0,14
0		0,7 %			1,4 %			0,5 %							
1	20 %	29,1 %		0	18,4 %		35 %	30,9 %		35 %	30,5 %		30 %	43,1 %	
2	60 %	52,5 %		65 %	50,3 %		40 %	47,1 %		35 %	48 %		65 %	40,9 %	
3	5 %	7,1 %		20 %	17 %		15 %	12 %		15 %	10,5 %		0	6,1 %	
4	15 %	10,6 %		15 %	12,9 %		10 %	9,5 %		15 %	10,5 %		5 %	9,9 %	
9			0,8			0,3			0,9		0,5 %	0,8			0,16
0	40 %	39,8 %		75 %	44,9 %		50 %	35,6 %		50 %	30,5 %		45 %	35,8 %	
1-2	25 %	19,8 %		15 %	27,9 %		30 %	26,2 %		15 %	24,8 %		15 %	16,3 %	
9	35 %	40,4 %	0,83	10 %	27,2 %	0,03	20 %	38,2 %	0,25	35 %	44,7 %	0,7	40 %	47,9 %	0,7
0	90 %	95 %		100 %	93,2 %		90 %	94,8 %		95 %	94,4 %		100 %	96 %	
1	10 %	5 %		0	6,8 %		10 %	5,2 %		5 %	4,9 %		0	3,3 %	
9			0,3			0,3			0,3		0,7 %			0,7 %	0,7
L	20 %	20 %		15 %	30,6 %		40 %	43,9 %		20 %	34,1 %		25 %	39,6 %	
TT	80 %	80 %	0,6	85 %	68,7 %	0,6	60 %	56,1 %	0,7	80 %	65,4 %	0,2	75 %	60,4 %	0,2
non	20 %	23,4 %		25 %	33,3 %		45 %	45,5 %		30 %	39 %		45 %	47 %	
oui	15 %	76,6 %	0,5	75 %	66,7 %	0,5	55 %	54,5 %	0,9	70 %	61 %	0,4	55 %	53 %	0,8
		92,9 %		90 %	87,1 %		95 %	89 %		95 %	92,2 %		95 %	95,2 %	
		7,1 %	0,2	10 %	12,9 %	0,2	5 %	11 %	0,35	5 %	7,8 %	0,5	5 %	4,8 %	0,6

TABLEAU 3 : Évolution des circonstances de découverte et des données palpatoires (échantillon)

	1980	1985	1990	1995	2000	p *
	n=20	n=20	n=20	n=20	n=20	
Circonstances de découverte						
fortuite	4	0	4	8	7	0,019
douleur	3	4	1	1	0	0,026
anomalie palpatoire	12	16	14	9	12	0,30
signe compressif	1	0	1	2	1	
métastases	0	0	0	0	0	
anomalie échographique	0	0	0	0	0	
Données palpatoires						
nodule	11	14	14	8	15	0,96
goitre	8	6	3	11	4	0,65
adénopathie	0	0	1	0	1	
rien	0	0	2	1	0	
autre	1	0	0	0	0	

(* degré de significativité seuil p = 0,05)

c) Evolution des examens réalisés en préopératoire étudiés à partir des données de l'échantillon

Trois examens peuvent être réalisés : la scintigraphie, l'échographie, la ponction pour examen cytologique.

En Champagne-Ardenne, la scintigraphie a été introduite en 1966, les ponctions de nodule thyroïdien en 1979, l'échographie thyroïdienne en 1983.

L'utilisation de la ponction et de l'échographie a été une véritable révolution dans l'exploration de la pathologie thyroïdienne.

On note une très grande modification des pratiques en fonction de la période :

- en 1980 : pratiquement seule la scintigraphie est réalisée.
- en 1985-1990 : la majorité des patients bénéficient des trois examens, scintigraphie, échographie, ponction.
- à partir de 1995 : diminution du nombre de scintigraphies et de ponctions, échographies réalisées à tous les patients.

TABLEAU 4 : Évolution des examens réalisés en préopératoire (échantillon)

	1980	1985	1990	1995	2000	p *
	n=20	n=20	n=20	n=20	n=20	
Examens						
scintigraphie	18	20	20	17	14	0,013
échographie	0	19	20	17	18	0,257
ponction	4	17	12	8	9	0,005
Combinaison des différents examens						
scintigraphie seule	13	0	0	0	0	
échographie seule	0	0	0	2	4	
ponction seule	0	0	0	0	0	
scinti + echo	1	3	8	9	7	
scinti + ponction	4	0	0	2	0	
écho + ponction	0	0	0	0	1	
scinti + écho + ponction	0	17	12	6	7	
rien	0	0	0	1	1	

(* degré de significativité, seuil p = 0,05)

d) Evolution des caractéristiques de la tumeur étudiée à partir des données du Registre

On constate une très forte augmentation du nombre de cancers de petite taille ≤ 1 cm qui représentent, pour la dernière période étudiée, 43 % des cancers thyroïdiens différenciés. Il s'agit de microcancers de type papillaire dans plus de 95 % des cas qui sont le plus souvent de découverte histologique fortuite. Parallèlement, on observe une diminution significative du nombre des tumeurs classées Tp2 [inférieures à 40 mm] et des grosses tumeurs Tp3 [supérieures à 40 mm] et Tp4 à extension extracapsulaire (Tableau 5).

Au cours des cinq périodes d'étude, les carcinomes de type papillaire sont en forte progression : ils représentaient 62 % des cas dans la première période d'étude, 86 % actuellement. Cela s'explique par l'augmentation du nombre de petits cancers de type papillaire et par la meilleure connaissance histologique de certains cancers comme les papillaires de type vésiculaire qui étaient classés en carcinome vésiculaire avant 1988.

TABLEAU 5 : Évolution des caractéristiques de la tumeur (Registre).

		1978 à 1982	1983 à 1987	1988 à 1992	1993 à 1997	1999 à 2001	p *
		n = 141	n = 147	n = 191	n = 266	n = 313	
Histologie	Papillaire	62,4 %	63,3 %	76,4 %	77,4 %	86 %	0,000001
	Vésiculaire	37,6 %	36,7 %	23,6 %	22,6 %	14 %	
Tp	0	0,7 %	1,4 %	0,5 %			
	1	29,1 %	18,4 %	30,9 %	30,5 %	43,1 %	0,00003
	2	52,5 %	50,3 %	47,1 %	48 %	40,9 %	0,015
	3-4	17,7 %	29,9 %	21,4 %	21 %	15,9 %	0,07
	9				0,5 %		
M	0	95 %	93,2 %	94,8 %	94,4 %	96 %	0,38
	1	5 %	6,8 %	5,2 %	4,9 %	3,3 %	0,17
	9				0,7 %	0,7 %	

(* degré de significativité seuil p = 0,05)

e) Evolution de la prise en charge thérapeutique

Depuis 1979, notre stratégie thérapeutique repose sur l'analyse des facteurs pronostiques présentés par chaque patient. Sont facteurs de bon pronostic : l'âge du patient si moins de 45 ans, la taille de la tumeur si moins de 3 cm, le caractère différencié de la tumeur, l'absence d'envahissement ganglionnaire et de métastase à distance. Nous proposons à ces patients un traitement chirurgical simple. La survie de ces patients est de 100 % à 20 ans.

La présence d'un facteur de mauvais pronostic nous impose un traitement plus lourd combinant chirurgie et traitement par iode 131.

On constate au cours des cinq périodes étudiées, une diminution du nombre de thyroïdectomie totale, une diminution des indications à l'iode 131. Ceci s'explique facilement par le fort pourcentage de tumeurs de petite taille d'excellent pronostic et ne nécessitant pas de traitement lourd (Tableau 6).

TABLEAU 6 : Évolution de la prise en charge des cancers thyroïdiens (Registre).

		1978 à 1982	1983 à 1987	1988 à 1992	1993 à 1997	1999 à 2001	p *
		n = 141	n = 147	n = 191	n = 266	n = 313	
Chirurgie							
lobo isthmectomie		20 %	30,60 %	43,90 %	34,10 %	39,60 %	
thyroïdectomie totale		80 %	68,70 %	56,10 %	65,40 %	60,40 %	0,0006
Iode radioactif	oui	76,60 %	66,70 %	54,50 %	61 %	53 %	
	non	23,40 %	33,30 %	45,50 %	39 %	47 %	0,00001
Hormonothérapie	oui	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	
	non	0	0	0	0	0	
Radiothérapie	oui	7,10 %	12,90 %	11 %	7,80 %	4,80 %	
	non	92,9 %	87,1 %	89 %	92,2 %	95,2 %	0,03

(* degré de significativité seuil p = 0,05)

II.4.4 Conclusion

Cette analyse rétrospective, de 1978 à 2001, montre qu'une proportion plus importante d'hommes sont pris en charge, l'âge moyen au diagnostic ne varie pas. Les cancers de découverte fortuite sont plus fréquents et représentent actuellement 35 % des circonstances de découverte. L'échographie cervicale est réalisée à tous les patients. Cet examen simple, non invasif, peu onéreux, est capable de détecter des anomalies nodulaires de quelques millimètres de diamètre.

Les cancers de petite taille Tp1 [inférieure ou égale à 10 mm] sont de plus en plus fréquents, actuellement 43 % dans notre série. Ces cancers d'excellent pronostic n'appellent pas de traitement lourd ce qui explique que dans notre région seulement 53 % des cancers différenciés sont traités par l'association chirurgie + iode 131.

II.5 Disparités de la prise en charge des pathologies thyroïdiennes en France : analyse des données du PMSI

L. Chérié-Challine¹, Z.Uhry¹, MC. Mouquet²

¹ InVS /DMCT – Saint-Maurice, ² DREES – Paris

La base nationale du PMSI contient l'ensemble des séjours effectués dans une unité de soins de courte durée MCO (médecine, chirurgie, gynécologie-obstétrique).

Les modalités de fonctionnement du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) sont décrites dans le rapport intermédiaire [50].

Par son caractère exhaustif national, cette base de données est particulièrement intéressante pour analyser les disparités de prise en charge chirurgicale des pathologies thyroïdiennes.

La première étape de l'analyse a concerné la sélection des actes chirurgicaux retenus comme pertinents pour l'étude de l'incidence, dont l'objectif est d'exclure les reprises chirurgicales sur la glande thyroïde (Tableau 1).

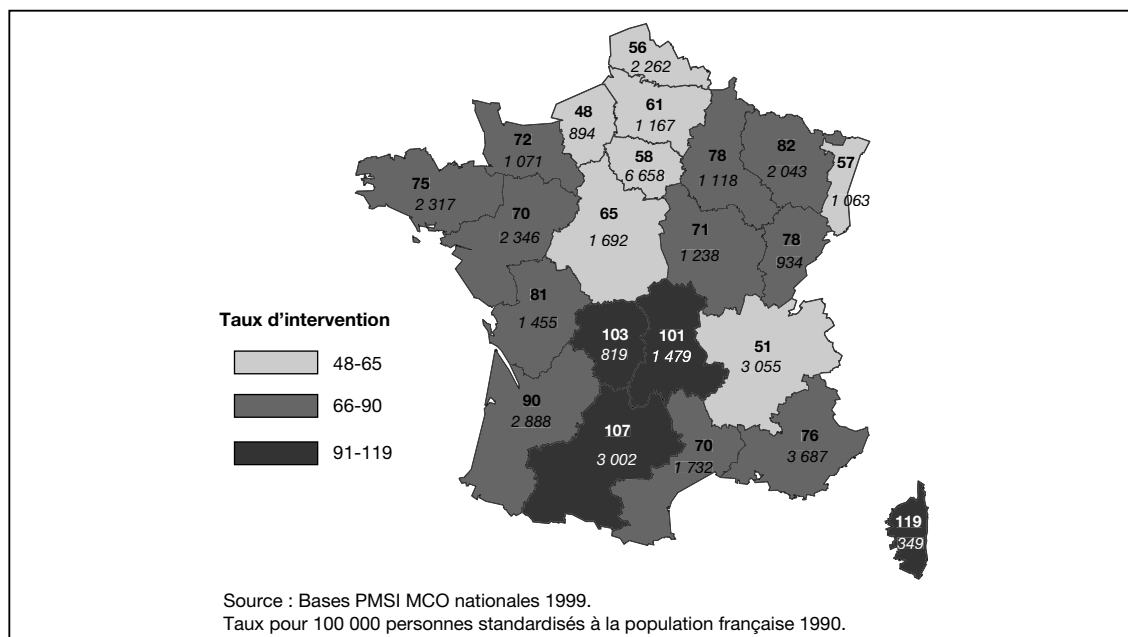
TABEAU 1 : Liste des codes retenus pour l'étude de l'incidence du cancer thyroïdien

Exérèse de la glande thyroïde (thyroïdectomie)	
G 006	Lobectomie thyroïdienne unilatérale totale
G 007	Lobectomie thyroïdienne unilatérale subtotal
J 711	Isthmectomie thyroïdienne
G 008	Thyroïdectomie totale, bilatérale en un temps
J 712	Lobo-isthmectomie
J 718	Thyroïdectomie totale élargie aux structures de voisinage
J 716	Totalisation de thyroïdectomie après lobo-isthmectomie
G 009	Lobectomie thyroïdienne totale d'un côté et subtotal de l'autre
G 010	Lobectomie thyroïdienne subtotal bilatérale
J 713	Thyroïdectomie partielle S.A.I.
J 714	Thyroïdectomie partielle de réduction
G 011	Thyroïdectomie rétrosternale par voie cervicale
J 717	Thyroïdectomie rétrosternale par manubriectomie
G 012	Thyroïdectomie rétrosternale par voie thoracique
G 087	Thyroïdectomie par sternotomie médiane totale
G 013	Thyroïdectomie unilatérale avec curage ganglionnaire unilatéral
J 978	Thyroïdectomie totale en un temps avec curage récurrentiel unilatéral
J 979	Thyroïdectomie totale en un temps avec curage récurrentiel bilatéral
J 980	Thyroïdectomie totale en un temps avec curage récurrentiel unilatéral et curage cervical complet unilatéral
J 981	Thyroïdectomie totale en un temps avec curage récurrentiel bilatéral et curage cervical complet unilatéral
J 982	Thyroïdectomie totale en un temps avec curage récurrentiel bilatéral et curage cervical complet bilatéral
J 983	Thyroïdectomie totale élargie aux structures de voisinage avec curage récurrentiel unilatéral
J 984	Thyroïdectomie totale élargie aux structures de voisinage avec curage récurrentiel bilatéral
J 985	Thyroïdectomie totale élargie aux structures de voisinage avec curage récurrentiel unilatéral et curage cervical complet unilatéral
J 986	Thyroïdectomie totale élargie aux structures de voisinage avec curage récurrentiel bilatéral et curage cervical complet bilatéral
G 084	Thyroïdectomie par manubriectomie avec curage récurrentiel
G 085	Thyroïdectomie par voie cervicale avec curage médiastinal supérieur
G 086	Thyroïdectomie par manubriectomie avec curage médiastinal supérieur
Autres interventions sur la glande thyroïde	
J 705	Autres interventions sur la loge thyroïdienne
J 708	Énucléation d'un nodule thyroïdien
J 709	Énucléation de nodules thyroïdiens multiples
J 719	Autres interventions sur la glande thyroïde

La seconde étape a consisté, à partir des données les plus récentes disponibles (1999), à calculer des taux régionaux d'intervention pour 100 000 personnes, pour les actes sélectionnés et à standardiser ces taux à la population française 1990 afin d'éliminer l'effet âge (Figure 1). Ces taux sont très variables d'une région à l'autre allant d'un rapport 1 à 2,5.

Les taux les plus faibles sont observés notamment en Picardie (48/100 000), en Rhône Alpes (51) et en Alsace (57), les taux les plus élevés concernent la Corse (119), le Languedoc Roussillon (107), le Limousin (103) et l'Auvergne (101).

FIGURE 1 : Taux et nombre d'interventions pour pathologie thyroïdienne



La Basse Normandie, les Pays de Loire et la Bretagne présentent des taux intermédiaires.

La troisième étape a consisté à mettre en parallèle les taux d'intervention chirurgicale sur la thyroïde et les taux d'incidence dans les départements couverts par les Registres. On constate que les taux d'incidence les plus élevés, relevés dans les départements du Calvados et de la Marne, s'accompagnent également de forts taux de chirurgie thyroïdienne. Cette corrélation éographique incidence/taux de chirurgie est un peu moins marquée dans le Calvados et les Ardennes. A l'inverse, les départements dans lesquels les taux d'incidence sont les plus faibles (Alsace, Picardie) sont situés dans des régions dans lesquelles les taux de chirurgies thyroïdiennes sont bas.

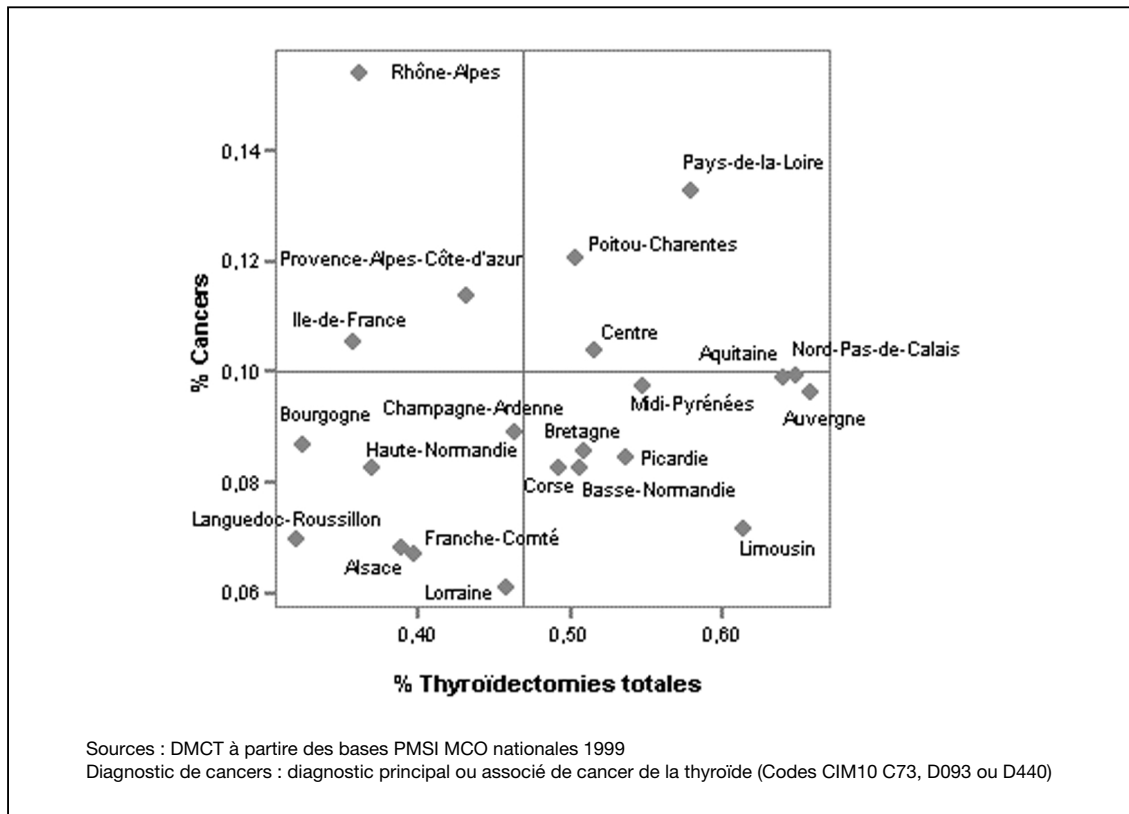
La quatrième étape a consisté à calculer au sein des ces actes chirurgicaux sur la thyroïde en 1999, la proportion de thyroïdectomies totales. Celle-ci varie entre les régions. La moyenne nationale est de 48,3 % des actes chirurgicaux. Les thyroïdectomies totales représentent moins d'une intervention sur 3 dans le Languedoc Roussillon et en Bourgogne et près de 2 sur 3 dans le Nord-Pas de Calais, l'Aquitaine et le Limousin.

Enfin, la dernière étape de l'analyse a concerné l'étude des cancers thyroïdiens parmi les interventions chirurgicales. La part des cancers parmi les interventions chirurgicales présente également des disparités importantes d'une région à l'autre avec une moyenne nationale se situant à 9,3 % des interventions chirurgicales, les taux variant de 6 % en Franche Comté à 13 % dans les Pays de Loire, et 15 % en Rhône-Alpes. Ces résultats ne montrent pas systématiquement une bonne corrélation entre le taux de thyroïdectomie totale et le pourcentage des cancers. C'est toutefois le cas pour l'Alsace, la Franche-Comté, le Languedoc Roussillon et la Picardie qui présentent à la fois des taux de traitement chirurgical et des pourcentages de cancers inférieurs à la moyenne nationale. A l'inverse, les Pays de Loire et Midi Pyrénées présentent des taux de traitement élevés et des pourcentages de cancers également élevés (Figure 2).

En conclusion, il est nécessaire de préciser que ces données doivent être utilisées avec prudence dans la mesure où il n'a pas été procédé à une validation de la qualité du PMSI. Elles devront être vérifiées par des travaux notamment de concordance des données dans les

départements couverts par un Registre de cancer. Enfin, une procédure de contrôle avec un tirage au sort d'un certain nombre de dossiers serait pertinente pour vérifier la qualité du remplissage et du codage des données.

FIGURE 1 : Proportion de cancers et d'interventions pour pathologie thyroïdienne (en pourcentage)



II.6 Programme de recherche sur les disparités spatio-temporelles d'incidence du cancer de la thyroïde en France : analyse en population

Réseau Francim, InVS

Les études réalisées par les Registres de cancer ont mis en évidence une importante augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde en France, augmentation souvent perçue dans la population comme une des conséquences possibles de l'accident de Tchernobyl. L'analyse détaillée de l'évolution spatio-temporelle de l'incidence des cancers thyroïdiens conduit néanmoins à privilégier l'hypothèse du rôle de la modification des pratiques de prise en charge des pathologies thyroïdiennes ainsi que celui de l'évolution des techniques diagnostiques. Il semble, de plus, exister une hétérogénéité spatiale importante de ces pratiques qui explique probablement les différences géographiques que l'on observe au niveau de l'incidence. Nous proposons un ensemble de recherche qui a pour but de décrire les mécanismes de cette évolution et de faciliter leur surveillance à l'avenir. Ce programme a deux objectifs principaux que nous cherchons à atteindre en articulant plusieurs études ayant en commun d'être basées sur des données collectées par des Registres de cancer.

a) Premier objectif

Le premier objectif est d'étudier l'association entre le niveau de l'incidence des cancers de la thyroïde et les variations de pratiques médicales de prise en charge de la pathologie thyroïdienne. Cette association sera analysée dans son aspect temporel puis spatial.

- une première étude analysera l'évolution de l'incidence par stade de 1983 à 1999 dans les départements disposant d'un Registre de cancer ayant suffisamment de recul (7 départements pour les adultes auxquels il faut ajouter 3 régions pour les enfants). Ce travail collectera et analysera des comptes-rendus anatomo-pathologiques de 4 100 cas de cancers.
- une deuxième étude analysera cette association de façon plus détaillée sur la période récente 1998-99 en se focalisant sur les très importantes variations spatiales d'incidence. En utilisant un nombre plus important de Registres (16 Registres correspondant 12 départements pour les adultes et 5 régions pour les enfants) nous étudierons parallèlement l'incidence par stade, les circonstances de découverte et le type de prise en charge des cancers thyroïdiens, et la fréquence des interventions chirurgicales sur la thyroïde (fournie par la base nationale du PMSI pour 1999).

b) Second objectif

Le second objectif est d'améliorer les données collectées pour la surveillance des cancers thyroïdiens.

- d'une part, les informations fournies par l'étude des prises en charge en 1998-99 seront analysées afin d'optimiser la collecte par une meilleure connaissance du circuit des malades (en particulier pour les sujets jeunes (<20 ans).
- d'autre part un travail prospectif sur la fréquence des réarrangements du gène RET (RET – PTC1, -2, -3) dans les cancers papillaires de la thyroïde étudiera la faisabilité de ce type d'analyse afin de savoir dans quelle mesure elle serait applicable à un enregistrement systématique en population. Dans une étude prospective, les cas recensés par le Registre de la Marne et des Ardennes seront utilisés pour étudier la sensibilité et spécificité d'une technique d'étude des réarrangements réalisée à partir de matériel inclus en paraffine (qui correspond au matériel pouvant être collecté rétrospectivement par les Registres) comparativement à l'étude menée sur matériel congelé utilisé comme méthode de référence.

III – Bibliographie

1. **Duffy BJ, GFitzgerald PJ** 1950 Cancer of the thyroid in children: a report of twenty-eight cases. *J Clin Endocrinol Metab* 10: 1296-1308
2. **Uhlmann EM** 1956 Cancer of the thyroid and irradiation. *JAMA* 161: 504-507
3. **Shore RE** 1992 Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res* 131: 98-111
4. **de Vathaire F, Hardiman C, Shamsaldin A, et al.** 1999 Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. *Arch Intern Med* 159: 2713-9
5. **Lindberg S, Karlsson P, Arvidsson B, et al.** 1995 Cancer incidence after radiotherapy for skin haemangioma during infancy. *Acta Oncol* 34: 735-40
6. **Lundell M, Hakulinen T, Holm LE** 1994 Thyroid cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat Res* 140: 334-9
7. **Ron E** 1987 A population based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 79: 1-12
8. **Boice JDJ, Engholm G, Kleinerman RA, et al.** 1988 Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 116: 3-55
9. **Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al.** 1995 Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 141: 259-77
10. **Hallquist A, Hardell L, Degerman A, et al.** 1994 Medical diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk for thyroid cancer: a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 3: 259-67
11. **Wingren G, Hallquist A, Hardell L** 1997 Diagnostic X-ray exposure and female papillary thyroid cancer: a pooled analysis of two Swedish studies. *Eur J Cancer Prev* 6: 550-6
12. **Wingren G, Hatschek T, Axelson O** 1993 Determinants of papillary cancer of the thyroid. *Am J Epidemiol* 138: 482-91
13. **Inskip PD, Ekblom A, Galanti MR, et al.** 1995 Medical diagnostic X rays and thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 87: 1613-21
14. **Holm LE, Wiklund KE, Lundell GE, et al.** 1989 Cancer risk in population examined with diagnostic doses of ¹³¹I *J Natl Cancer Inst* 81: 302-6
15. **Holm LE, Hall P, Wiklund K, et al.** 1991 Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 83: 1072-7
16. **Inskip PD, Hartshorne MF, Tekkel M, et al.** 1997 Thyroid nodularity and cancer among Chernobyl cleanup workers from Estonia. *Radiat Res* 147: 225-35
17. **Ivanov VK, Tsyb AF, Gorsky AI, et al.** 1997 Thyroid cancer among «liquidators» of the Chernobyl accident. *Br J Radiol* 70: 937-41
18. **Zaridze DG, Li N, Men T, et al.** 1994 Childhood cancer incidence in relation to distance from the former nuclear testing site in Semipalatinsk, Kazakhstan. *Int J Cancer* 59: 471-5

19. **Hamilton TE, Van-Belle G, Logerfo JP** 1987 Thyroid neoplasia in Marshall Islanders exposed to nuclear fallout. *Jama* 258: 629-36
20. **Johnson CJ** 1984 Cancer incidence in an area of radioactive fallout downwind from the Nevada Test Site. *Jama* 251: 230-6
21. **Gilbert ES, Tarone R, Bouville A, et al.** 1998 Thyroid cancer rates and ¹³¹I doses from Nevada atmospheric nuclear bomb tests. *J Natl Cancer Inst* 90: 1654-60
22. **Negri E, Ron E, Franceschi S, et al.** 1999 A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. I. Methods. *Cancer Causes Control* 10: 131-42
23. **Likhtarev IA, Sobolev BG, Kairo IA, et al.** 1995 Thyroid cancer in the Ukraine. *Nature* 375: 365
24. **Horlocker TT, Hay JE, James EM, et al.** 1986 Prevalence of incidental nodular thyroid disease detected during high-resolution parathyroid ultrasonography. New York plenum Press. Meideros-Neto Ed.
25. **Negri E, Dal Maso L, Ron E, et al.** 1999 A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors. *Cancer Causes Control* 10: 143-55
26. **Spitz MR, Sider JG, Katz RL, et al.** 1988 Ethnic patterns of thyroid cancer incidence in the United States, 1973-1981. *Int J Cancer* 42: 549-53
27. **Dal Maso L, La Vecchia C, Franceschi S, et al.** 2000 A pooled analysis of thyroid cancer studies. V. Anthropometric factors. *Cancer Causes Control* 11: 137-44.
28. **Franceschi S, Preston-Martin S, Dal Maso L, et al.** 1999 A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. *Cancer Causes Control* 10: 583-95.
29. **Klugsbauer S, Rabes HM** 1999 The transcription coactivator HTIF1 and a related protein are fused to the RET receptor tyrosine kinase in childhood papillary thyroid carcinomas. *Oncogene* 18: 4388-93
30. **Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, et al.** 1999 The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 561-6
31. **Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, et al.** 1984 The prevalence of thyroid disorders in a middle-aged female population, with special reference to the solitary thyroid nodule. *Acta Chir Scand* 150: 13-9
32. **Slater S** 1956 The occurrence of thyroid nodules in the general population. *Arch Intern Med* 98: 175-180
33. **Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R** 1997 The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 7: 481-493
34. **Bruneton JN, Balu-Maestro C, Marcy PY, et al.** 1994 Very high frequency (13 MHz) ultrasonographic examination of the normal neck: detection of normal lymph nodes and thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 13: 87-90.
35. **Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, et al.** 2000 Goitre prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53: 479-85
36. **Stark DD, Clark OH, Gooding GA, et al.** 1983 High-resolution ultrasonography and computed tomography of thyroid lesions in patients with hyperparathyroidism. *Surgery* 94: 863-8
37. **Tomimori E, Pedrinola F, Cavaliere H, et al.** 1995 Prevalence of incidental thyroid disease in a relatively low iodine intake area. *Thyroid* 5: 273-6

38. **Denham MJ, Wills EJ** 1980 A clinico-pathological survey of thyroid glands in old age. *Gerontology* 26: 160-6
39. **Hazard JB, Kaufman N** 1952 A survey of thyroid glands obtained at autopsy in a so-called goiter area. *Am J Clin Path* 22: 860-5
40. **Hellwig CA** 1935 The thyroid gland in Kansas. *Am J Clin Pathol* 5: 103-11
41. **Hull OS** 1955 Critical analysis of two hundred-one thyroid glands. Study of thyroid glands obtained at necropsy in Colorado. *Arch Pathol Lab Med* 59: 291-311
42. **Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA** 1955 Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 15: 1270-80
43. **Rice CO** 1932 Incidence of nodules in the thyroid. A comparative of symptomless thyroid glands removed at autopsy and hyperfunctioning goiters operatively removed. *Arch Surg* 24: 505-15
44. **Gough IR, Wilkinson D** 2000 Total thyroidectomy for management of thyroid disease. *World J Surg* 24: 962-5
45. **Peix JL, Van Box Som P** 1996 Role of total thyroidectomy in the treatment of benign thyroid diseases. *Ann Endocrinol* 57: 502-7
46. **Franssila KO, Harach HR** 1986 Occult papillary carcinoma of the thyroid in children and young adults. A systemic autopsy study in Finland. *Cancer* 58: 715-9
47. **Nasir A, Chaudhry AZ, Gillespie J, et al.** 2000 Papillary microcarcinoma of the thyroid: a clinico-pathologic and prognostic review. *In Vivo* 14: 367-76
48. **Ley PB, Roberts JW, Symmonds RE, Jr., et al.** 1993 Safety and efficacy of total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma: a 20-year review. *Am Surg* 59: 110-4
49. **Tourniaire J, Bernard MH, Bizollon-Roblin MH, et al.** 1998 [Papillary microcarcinoma of the thyroid. 179 cases reported since 1973]. *Presse Med* 27: 1467-9
50. **Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L, et al.** 2001 Mise en place d'un dispositif de surveillance épidémiologique nationale des cancers thyroïdiens, rapport intermédiaire. InVS, Paris
51. **Delisle MJ, Schwartz C, Theobald S, et al.** 1996 [Cancers of the thyroid. Value of a regional registry on 627 patients diagnosed, treated and followed by a multidisciplinary team]. *Ann Endocrinol* 57: 41-9

