



Rôle des facteurs de risque familiaux, individuels et environnementaux dans les cancers de la thyroïde : analyse d'études cas-témoins

Christophe Leux

► To cite this version:

Christophe Leux. Rôle des facteurs de risque familiaux, individuels et environnementaux dans les cancers de la thyroïde : analyse d'études cas-témoins. Cancer. Université Paris Sud - Paris XI, 2012. Français. NNT : 2012PA11T043 . tel-00779033

HAL Id: tel-00779033

<https://theses.hal.science/tel-00779033>

Submitted on 21 Jan 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE PARIS SUD XI – FACULTE DE MEDECINE PARIS-SUD
ED 420

Année 2012

N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS XI

Discipline : Santé Publique – Epidémiologie

Christophe Leux

Né le 20 août 1976 à Paimpol

Présentée et soutenue publiquement le 2 octobre 2012

**Rôle des facteurs de risque familiaux, individuels et environnementaux dans
les cancers de la thyroïde. Analyse d'études cas-témoins.**

Directeur de thèse : Monsieur Pascal Guénel

JURY

Madame le Professeur Laurence MEYER
Monsieur Marc COLONNA
Madame le Professeur Laurence LEENHARDT
Madame le Professeur Françoise KRAEBER-BODERE
Monsieur Florent DE VATHAIRE
Monsieur Pascal GUENEL

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Directeur de thèse

Remerciements

Cette thèse symbolise l'aboutissement d'une longue et passionnante formation en épidémiologie et j'aimerais remercier toutes les personnes qui ont contribué à cette formation ou qui m'ont accompagné pendant ces années.

L'équipe 6 de l'unité mixte de recherche 1018 pour son accueil chaleureux.

Pascal Guénel pour avoir accepté de diriger cette thèse et pour m'avoir proposé ce sujet. Je lui suis très reconnaissant pour sa disponibilité, ses qualités scientifiques et humaines, qui ont rendu ces quatre années très enrichissantes sur les plans professionnel et personnel.

Jacqueline Clavel, directrice, qui m'a permis d'intégrer son équipe.

L'ensemble des chercheurs de cette équipe pour leurs qualités pédagogiques et pour l'ambiance conviviale qu'ils savent instaurer.

Thérèse Truong, parce que ce travail s'inscrit dans la continuité de sa thèse, et pour ses conseils précieux.

L'ensemble des membres de cette équipe et tout particulièrement Antoinette Anger pour son aide précieuse et sa disponibilité.

L'ensemble des personnes qui ont participé aux études sur lesquelles s'appuie ce travail de thèse, en Nouvelle-Calédonie, et aux registres des cancers de Marne-Ardenne et du Calvados.

Les membres du jury de ma thèse, pour le temps qu'ils ont consacré à lire et juger ce travail.

Laurence Meyer, qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

Laurence Leenhardt et Marc Colonna, rapporteurs de ce travail, pour leurs commentaires pertinents et enrichissants.

Françoise Kraeber-Bodéré et Florent de Vathaire, qui ont accepté d'examiner ce travail.

L'Ecole Doctorale 420, pour la qualité de la formation qu'elle offre aux étudiants, et son directeur, Jean Bouyer, pour sa sollicitude.

Mes collègues de santé publique nantais, qui m'ont permis de mener à bien cette thèse en parallèle de mes fonctions au registre des cancers de Loire-Atlantique et Vendée, puis au CHU de Nantes. Je remercie tout particulièrement Cécile pour son soutien indéfectible et pour sa relecture minutieuse du manuscrit.

Je remercie ma famille pour son soutien inconditionnel pendant ces longues années d'études...

Et mes indispensables amis... pour tous les moments passés ensemble.

Productions scientifiques issues du travail de thèse

Articles

- Leux C, Truong T, Petit C, Baron-Dubourdieu D, Guénel P.
Family history of malignant and benign thyroid disease and risk of thyroid cancer: A population-based case-control study in New Caledonia.
Cancer Causes Control. 2012 May;23(5):745-55.
- Leux C, Guénel P.
Risk factors of thyroid tumors: role of environmental and occupational exposures to chemical pollutants.
Rev Epidemiol Sante Publique. 2010 Oct;58(5):359-67.
- Cléro E, Leux C, Brindel P, Truong T, Anger A, Teinturier C, Diallo I, Doyon F, Guénel P, de Vathaire F.
Body surface area and differentiated thyroid cancer risk in Pacific islands populations: a pooled analysis.
Thyroid. 2010 Nov;20(11):1285-93.
- Leux C, Truong T, Anger A, Guizard AV, Schwartz C, Guénel P.
Menstrual and reproductive factors in thyroid cancer: a population-based case-control study in France.
En préparation.
- Leux C, Truong T, Anger A, Guizard AV, Schwartz C, Guénel P.
Alcohol drinking, tobacco smoking, and anthropometric characteristics as risk factors for thyroid cancer: a population-based case-control study in France.
En préparation.
- Leux C, Truong T, Anger A, Guizard AV, Schwartz C, Guénel P.
Family history of thyroid cancer and risk of thyroid cancer: a population-based case-control study in France.
En préparation.

Communications orales

- Leux C, Truong T, Anger A, Guizard AV, Schwartz C, Guénel P.
Facteurs anthropométriques et risque de cancer de la thyroïde : une étude cas-témoins en population en France.
Congrès d'épidémiologie de l'AELF, Bruxelles – Septembre 2012
- Leux C, Truong T, Anger A, Guizard AV, Schwartz C, Guénel P.
Facteurs hormonaux et risque de cancer de la thyroïde : une étude cas-témoins en population en France.
Congrès d'épidémiologie de l'AELF, Bruxelles – Septembre 2012

Communications affichées

- Cléro E, Leux C, Brindel P, Truong T, Anger A, Teintiurier C, Diallo I, Doyon F, Truong T, Guénel P, de Varhaire F.
Re-evaluation of the role of body mass index on the risk of thyroid cancer in New Caledonia and French Polynesia.
International Thyroid Congress, Paris – Septembre 2010
- Cléro E, Leux C, Doyon F, Truong T, Guénel P, de Varhaire F.
Etude des facteurs anthropométriques sur le risque de cancer thyroïdien, Nouvelle-Calédonie et Polynésie française.
Congrès International d'épidémiologie – ADELFI-EPITER, Marseille – Septembre 2010

Communications intra-unité

- Leux C, Truong T, Petit C, Baron-Dubourdieu D, Guénel P.
Family history of malignant and benign thyroid disease and risk of thyroid cancer: A population-based case-control study in New Caledonia.
Janvier 2011
- Leux C, Truong T, Anger A, Guizard AV, Schvartz C, Guénel P.
Facteurs hormonaux et reproductifs et risque de cancer de la thyroïde.
Novembre 2011

Résumé

Objectifs : Les cancers de la thyroïde représentent environ 2% de l'ensemble des cancers dans les pays développés mais sont les cancers les plus fréquents des glandes endocrines. L'incidence des cancers de la thyroïde se caractérise par de fortes variations géographiques dans le monde, les taux les plus élevés étant observés en Nouvelle-Calédonie, et par une augmentation régulière au cours des dernières décennies dans les pays occidentaux. Cette augmentation d'incidence est en grande partie attribuée à l'évolution des pratiques médicales mais pourrait aussi être en partie liée à une évolution des modes de vie et/ou à des expositions environnementales. En dehors de l'exposition aux radiations ionisantes dans l'enfance, les facteurs de risque de cancer de la thyroïde restent très mal connus. L'objectif de ce travail était d'étudier le rôle des antécédents familiaux de pathologie de la thyroïde, des caractéristiques de la vie hormonale et reproductive, des caractéristiques anthropométriques et des expositions environnementales et professionnelles dans l'étiologie des cancers de la thyroïde.

Méthode : Les analyses reposent principalement sur une étude cas-témoins en population menée en France métropolitaine (étude CATHY). Nous avons également utilisé les données d'une étude cas-témoins menée en Nouvelle-Calédonie pour étudier le rôle des antécédents familiaux dans cette zone géographique de forte incidence. L'étude CATHY repose sur 621 cas diagnostiqués dans trois départements français (Calvados, Marne, Ardennes) entre 2002 et 2007 et sur 706 témoins, appariés par fréquence aux cas sur l'âge, le sexe et le département de résidence. L'étude cas-témoins en Nouvelle-Calédonie repose sur 332 cas diagnostiqués entre 1985 et 1999, et sur 412 témoins appariés par fréquence aux cas sur l'âge et le sexe.

Résultats : Les résultats montrent une augmentation du risque de cancer de la thyroïde chez les individus ayant des apparentés de premier degré atteints de cancer de la thyroïde ou de goitre multinodulaire, en France métropolitaine comme en Nouvelle-Calédonie. Parmi les facteurs hormonaux et reproductifs, un âge tardif aux premières règles, une ménopause précoce et une parité élevée étaient associés à une augmentation du risque de cancer de la thyroïde. Une relation dose-effet inverse était observée entre la durée cumulée des cycles menstruels au cours de la vie et le risque de cancer de la thyroïde. La prise d'une contraception orale était associée à une diminution du risque de cancer de la thyroïde, avec une relation dose-effet inverse entre la durée de la contraception orale et le risque de cancer de la thyroïde. La taille, l'indice de masse corporelle et la surface corporelle étaient positivement associés au risque de cancer de la thyroïde. Une augmentation du risque de cancer de la thyroïde était observée dans certains secteurs d'activité professionnelle comme l'industrie du papier, l'industrie du caoutchouc et des plastiques, le travail du bois, la réparation automobile et la métallurgie.

Abstract

Objectives: Thyroid cancer accounts for 2% of all cancers in industrialized countries but is the most common endocrine cancer. There is a marked worldwide geographic variation in thyroid cancer incidence, the highest incidence rates being observed in New Caledonia, and a constant increase of thyroid cancer incidence has been observed during the past several decades. Although the evolution in medical practice probably accounts for some of the increase, other factors such as environmental and/or lifestyle factors may also play a role. However, there are few established risk factors of thyroid cancer apart from ionizing radiation exposure in childhood. We aimed to investigate the etiologic role of a family history of thyroid cancer, of hormonal and reproductive factors, anthropometric factors and environmental and occupational exposures in thyroid cancer.

Methods: Analyses mainly rely on a population-based case-control study conducted in metropolitan France ("CATHY study"). Data of a case-control study conducted in New-Caledonia were also used to investigate the role of a family history of thyroid cancer as a risk factor for thyroid cancer in this area where thyroid cancer incidence is very high. The CATHY study is based on 621 cases diagnosed from 2002 to 2007 in three administrative areas: the Calvados, the Marne and the Ardennes, and 705 controls matched to cases by age, sex and residence area. The New Caledonian case-control study is based on 332 cases diagnosed from 1985 to 1999 and 412 controls matched to cases by age and sex.

Results: A family history of thyroid cancer or multinodular goiter in first degree relatives was associated with an increased risk of thyroid cancer in France as well as in New Caledonia. Among hormonal and reproductive factors, a later age at menarche, a younger age at menopause and a elevated number of full-term pregnancies were associated with an increased risk of thyroid cancer. An inverse relationship was observed between the cumulative number of menstrual cycles and risk of thyroid cancer. Oral contraceptive use was associated with a lower risk of thyroid cancer, and an inverse relationship was observed between oral contraceptive use duration and risk of thyroid cancer. Height, body mass index and body surface area were positively associated with thyroid cancer risk. Analyses by occupation showed a higher risk of thyroid cancer for workers in leather industry, in plastics and rubber industry, in papermaking, in wood manufacturing, in automotive repair and in metallurgy.

Table des matières

REMERCIEMENTS	3
PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES ISSUES DU TRAVAIL DE THÈSE	4
RÉSUMÉ	6
ABSTRACT	7
TABLE DES MATIÈRES	8
LISTE DES TABLEAUX	10
LISTE DES FIGURES.....	12
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	13
PARTIE I. CONTEXTE DE L'ÉTUDE	14
I.1- LA GLANDE THYROÏDE.....	15
I.1-1. <i>Les tumeurs de la thyroïde</i>	15
I.2- EPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE DES CANCERS DE LA THYROÏDE	16
I.2-1. <i>L'incidence des cancers de la thyroïde</i>	16
I.3- EPIDÉMIOLOGIE ÉTIOLOGIQUE	19
I.3-1. <i>Antécédents personnels de pathologie bénigne de la thyroïde</i>	19
I.3-2. <i>Antécédents familiaux et facteurs génétiques</i>	19
I.3-3. <i>Facteurs hormonaux et reproductifs</i>	20
I.3-4. <i>Facteurs anthropométriques</i>	27
I.3-5. <i>Consommations de tabac et d'alcool</i>	30
I.3-6. <i>Alimentation</i>	32
I.3-7. <i>Expositions professionnelles et environnementales</i>	32
I.4- OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	38
PARTIE II. MATÉRIEL ET MÉTHODES	39
II.1- ÉTUDE CAS-TÉMOINS EN NOUVELLE-CALÉDONIE.....	40
II.1-1. <i>Population étudiée</i>	40
II.1-2. <i>Recueil des données</i>	40
II.2- ÉTUDE CAS-TÉMOINS EN FRANCE MÉTROPOLITAINE (ÉTUDE CATHY).....	42
II.2-1. <i>Population étudiée</i>	42
II.2-2. <i>Recueil des données</i>	43
II.2-3. <i>Analyses statistiques</i>	47
PARTIE III. RÉSULTATS	49
III.1- RÉSULTATS DE L'ÉTUDE CAS-TÉMOINS EN NOUVELLE-CALÉDONIE	50
III.1-1. <i>Caractéristiques des cas et des témoins</i>	50
III.1-2. <i>Antécédents familiaux de goitre et de cancer de la thyroïde</i>	51
III.2- RÉSULTATS DE L'ÉTUDE CAS-TÉMOINS EN FRANCE MÉTROPOLITAINE (CATHY)	56
III.2-1. <i>Caractéristiques des cas et des témoins de l'étude CATHY</i>	56
III.2-2. <i>Antécédents familiaux de cancer de la thyroïde</i>	57
III.2-3. <i>Facteurs de risque hormonaux et reproductifs</i>	61
III.2-4. <i>Facteurs de risque anthropométriques</i>	70
III.2-5. <i>Tabac et alcool</i>	79
III.2-6. <i>Analyses multivariées sur l'ensemble des facteurs étudiés</i>	82
III.2-7. <i>Professions et secteurs d'activité : analyses exploratoires</i>	87
PARTIE IV. DISCUSSION	96
IV.1- SYNTHÈSE DES RÉSULTATS.....	97
IV.2- FORCES ET LIMITES DES ÉTUDES.....	98
IV.3- COHÉRENCE AVEC LA LITTÉRATURE	100
IV.3-1. <i>Antécédents familiaux de cancer de la thyroïde</i>	100
IV.3-2. <i>Facteurs hormonaux et reproductifs</i>	102
IV.3-3. <i>Facteurs anthropométriques</i>	106

IV.3-4. Consommations de tabac et d'alcool.....	108
IV.3-5. Professions et secteurs d'activité.....	110
PARTIE V. CONCLUSION.....	111
PARTIE VI. PERSPECTIVES	113
BIBLIOGRAPHIE	115
ANNEXE I – TABLEAUX DE RÉSULTATS	122
ANNEXE II – REVUE DE LA LITTÉRATURE	129
ANNEXE III – ARTICLES.....	168

Liste des tableaux

Tableau 1 – Polluants suspectés de favoriser une tumorigenèse thyroïdienne	37
Tableau 2 – Caractéristiques socio-démographiques des cas et des témoins de Nouvelle-Calédonie	50
Tableau 3 – Comparaison des caractéristiques anatomopathologiques des cancers de la thyroïde chez les cas avec/sans antécédent familial de premier degré (N = 332).....	51
Tableau 4 – Familles de cas avec apparenté(s) de 1 ^{er} degré atteint de cancer de la thyroïde	52
Tableau 5 – Antécédent familial de cancer de la thyroïde ou de goitre multinodulaire et risque de cancer de la thyroïde	53
Tableau 6 – Antécédent familial de pathologie bénigne ou maligne de la thyroïde et risque de cancer de la thyroïde : analyses stratifiées	54
Tableau 7 – Antécédent familial de pathologie bénigne ou maligne de la thyroïde et risque de cancer de la thyroïde en fonction des caractéristiques anatomopathologiques.....	55
Tableau 8 – Caractéristiques socio-démographiques des cas et des témoins	56
Tableau 9 – Répartition des cas par sexe, type histologique et taille du carcinome	57
Tableau 10 – Description des familles des cas de l'étude CATHY avec au moins un antécédent familial de cancer de la thyroïde chez un apparenté de premier degré.....	58
Tableau 11 – Description des familles des témoins de l'étude CATHY avec au moins un antécédent familial de cancer de la thyroïde chez un apparenté de premier degré.....	59
Tableau 12 – Caractéristiques histologiques des cancers de la thyroïde chez les cas avec au moins un antécédent familial de cancer de la thyroïde et chez les cas sans antécédent familial	59
Tableau 13 – Antécédents familiaux de cancer de la thyroïde et risque de cancer de la thyroïde	60
Tableau 14 – Facteurs menstruels et risque de cancer de la thyroïde pour l'ensemble des cancers de la thyroïde et en fonction du type histologique	62
Tableau 15 – Facteurs reproductifs et risque de cancer de la thyroïde pour l'ensemble des cancers de la thyroïde et en fonction du type histologique	64
Tableau 16 – Contraception orale et risque de cancer de la thyroïde pour l'ensemble des cancers de la thyroïde et en fonction du type histologique	66
Tableau 17 – Traitement hormonal de la ménopause et risque de cancer de la thyroïde pour l'ensemble des cancers de la thyroïde et en fonction du type histologique	67
Tableau 18 – Durée cumulée des cycles menstruels et risque de cancer de la thyroïde pour l'ensemble des cancers de la thyroïde et en fonction du type histologique	68
Tableau 19 – Durée cumulée des cycles menstruels et risque de cancer papillaire de la thyroïde après stratification sur le statut ménopausique.....	69
Tableau 20 – Facteurs anthropométriques à l'année de référence et risque de cancer de la thyroïde chez les femmes et chez les hommes.....	71
Tableau 21 – Facteurs anthropométriques à l'âge de 20 ans, prise de poids au cours de la vie et risque de cancer de la thyroïde chez les femmes et chez les hommes	72
Tableau 22 – Facteurs anthropométriques et risque de cancer de la thyroïde chez les femmes par type histologique et taille de tumeur.....	75
Tableau 23 – Facteurs anthropométriques à l'année de référence et risque de cancer de la thyroïde chez les femmes après stratification sur l'âge (< 50 ans, ≥ 50 ans).....	76
Tableau 24 - Facteurs anthropométriques à l'âge de 20 ans et risque de cancer de la thyroïde chez les femmes après stratification sur l'âge (< 50 ans, ≥ 50 ans) (suite).....	77
Tableau 25 – Facteurs anthropométriques à l'année de référence et risque de cancer de la thyroïde chez les femmes après stratification sur le statut ménopausique	78
Tableau 26 – Consommation de tabac et d'alcool et risque de cancer de la thyroïde	80
Tableau 27 – Consommation de tabac et d'alcool et risque de cancer de la thyroïde par type histologique et taille de tumeur.....	81
Tableau 28 – Analyse multivariée chez les femmes	83

Tableau 29 – Analyse multivariée chez les femmes après stratification sur le statut ménopausique	84
Tableau 30 – Analyse multivariée chez les hommes	86
Tableau 31 – Professions et risque de cancer de la thyroïde chez la femme	88
Tableau 32 – Professions et risque de cancer de la thyroïde chez la femme (suite)	89
Tableau 33 – Professions et risque de cancer de la thyroïde chez l’homme	90
Tableau 34 – Professions et risque de cancer de la thyroïde chez l’homme (suite)	91
Tableau 35 – Secteurs d’activité et risque de cancer de la thyroïde chez la femme	93
Tableau 36 – Secteurs d’activité et risque de cancer de la thyroïde chez la femme (suite)	94
Tableau 37 – Secteurs d’activité et risque de cancer de la thyroïde chez l’homme	95
Tableau 38 – Facteurs menstruels et risque de cancer papillaire de la thyroïde pour l’ensemble des femmes et après stratification sur le statut ménopausique	123
Tableau 39 – Facteurs menstruels et risque de cancer papillaire de la thyroïde en fonction de la taille de la tumeur.....	124
Tableau 40 – Facteurs reproductifs et risque de cancer papillaire de la thyroïde après stratification sur le statut ménopausique	125
Tableau 41 – Facteurs reproductifs et risque de cancer papillaire de la thyroïde en fonction de la taille de la tumeur.....	126
Tableau 42 – Contraception orale et risque de cancer papillaire de la thyroïde pour l’ensemble des femmes et après stratification sur le statut ménopausique.....	127
Tableau 43 – Contraception orale et risque de cancer papillaire de la thyroïde en fonction de la taille de la tumeur.....	128
Tableau 44 – Revue de la littérature : Antécédents familiaux de cancer de la thyroïde et risque de cancer de la thyroïde	130
Tableau 45 – Revue de la littérature : Irrégularité des règles et risque de cancer de la thyroïde	132
Tableau 46 – Revue de la littérature : Age aux premières règles et risque de cancer de la thyroïde	133
Tableau 47 – Revue de la littérature : Statut ménopausique et risque de cancer de la thyroïde	135
Tableau 48 – Revue de la littérature : Parité et risque de cancer de la thyroïde.....	137
Tableau 49 – Revue de la littérature : Contraception orale et risque de cancer de la thyroïde	140
Tableau 50 – Revue de la littérature : Taille et risque de cancer de la thyroïde.....	143
Tableau 51 – Revue de la littérature : Poids et risque de cancer de la thyroïde.....	147
Tableau 52 – Revue de la littérature : Indice de masse corporelle (IMC), surface corporelle (BSA) et risque de cancer de la thyroïde.....	153
Tableau 53 – Revue de la littérature : Tabagisme et risque de cancer de la thyroïde.....	159
Tableau 54 – Revue de la littérature : Consommation d’alcool et risque de cancer de la thyroïde	163
Tableau 55 – Etudes épidémiologiques de l’association entre l’exposition aux polluants environnementaux et le risque de nodule bénin ou malin de la thyroïde	166

Liste des figures

Figure 1 – La glande thyroïde	15
Figure 2 – Taux d'incidence standardisé des cancers de la thyroïde chez la femme dans le monde (2008)..	17
Figure 3 – Représentation graphique des ratios d'incidence standardisés en Nouvelle-Calédonie chez les femmes mélanésiennes en fonction de la commune de résidence, période 1995-1999.....	17
Figure 4 – Taux d'incidence spécifiques par classe d'âge des cancers de la thyroïde chez les hommes et les femmes dans l'Union Européenne des 27 (2008)	18
Figure 5 – Silhouettes de Sørensen	45
Figure 6 – Représentation graphique à l'aide de <i>splines</i> du risque de cancer de la thyroïde en fonction de la durée cumulée des cycles menstruels	69
Figure 7 – Représentation graphique à l'aide de <i>splines</i> de la relation entre les mesures anthropométriques au diagnostic et le risque de cancer de la thyroïde chez les femmes.....	73
Figure 8 – Représentation graphique à l'aide de <i>splines</i> de la relation entre les mesures anthropométriques au diagnostic et le risque de cancer de la thyroïde chez les hommes.....	74

Liste des abréviations

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
CO	Contraception orale
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
hCG	Gonadotrophine Chorionique humaine
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
IMC	Indice de masse corporelle
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds ratio
p	Degré de signification des tests statistiques
RR	Risque relatif
SIR	Ratio d'incidence standardisée
T₃	Triiodothyronine
T₄	Thyroxine (Tétraiodothyronine)
TBG	Thyroxin Binding Globulin
THM	Traitement Hormonal de la Ménopause
TRH	Thyrolibérine
TSH	Thyréostimuline

Partie I. CONTEXTE DE L'ÉTUDE

I.1- La glande thyroïde

La glande thyroïde est le plus grand organe endocrine du corps humain. Chez l'adulte, la glande thyroïde régule le métabolisme systémique par l'intermédiaire des hormones thyroïdiennes. Chez le fœtus et chez l'enfant, la glande thyroïde joue un rôle important dans le développement du système nerveux et du squelette.

La glande thyroïde est composée de deux types de cellules : les cellules folliculaires et les cellules C parafolliculaires. Les cellules folliculaires incorporent l'iode et synthétisent les hormones thyroïdiennes : la triiodothyronine (T_3) et la tétraiodothyronine ou thyroxine (T_4), sous le contrôle des hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire (thyroïdostimuline (TSH) et thyroïdolibérine (TRH)). Les cellules parafolliculaires régulent le métabolisme du calcium, par l'intermédiaire de la sécrétion de calcitonine.

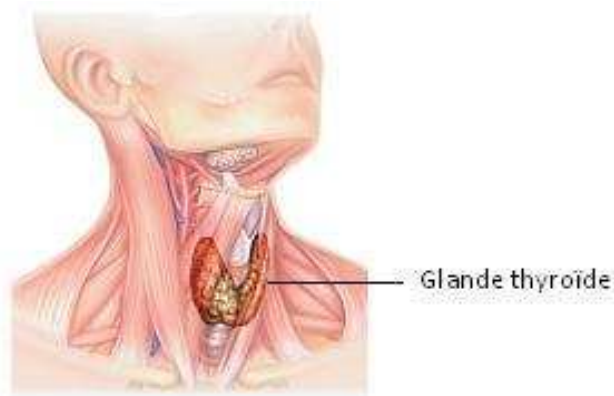


Figure 1 – La glande thyroïde

I.1-1. Les tumeurs de la thyroïde

Les nodules thyroïdiens peuvent être des adénomes hyperplasiques bénins, ou des lésions malignes (cancers), et peuvent provenir des cellules folliculaires ou des cellules C. Les cancers de la thyroïde sont des cancers relativement rares mais ce sont les cancers les plus fréquents des glandes endocrines. Plus de 95% des cancers de la thyroïde dérivent des cellules folliculaires. Une minorité de lésions malignes, appelées cancers médullaires de la thyroïde, proviennent des cellules C.

Les cancers dérivés des cellules folliculaires sont classés en « cancers différenciés » et « cancers non différenciés ». Les cancers différenciés (90%) incluent les cancers papillaires (80-85%) et les cancers vésiculaires de la thyroïde (15-20%) et se caractérisent généralement par un excellent pronostic. Les cancers non différenciés (10%), ou anaplasiques, sont au contraire agressifs et caractérisés par un mauvais pronostic. La survie globale relative à 5 ans des cancers différenciés de la thyroïde est supérieure à 90%. Malgré leur bon pronostic, les cancers de la thyroïde sont responsables d'une altération de la qualité de vie

des patients et d'un coût financier pour la société qui ne doivent pas être négligés (Singer, Lincke et al. 2012).

Le diagnostic de cancer de la thyroïde peut reposer sur l'apparition de signes cliniques, par exemple la palpation d'une masse au niveau de la glande thyroïde. Le diagnostic peut aussi être fortuit, lors d'une échographie thyroïdienne ou bien lors de l'examen anatomopathologique d'une thyroïde réséquée à cause d'un goitre.

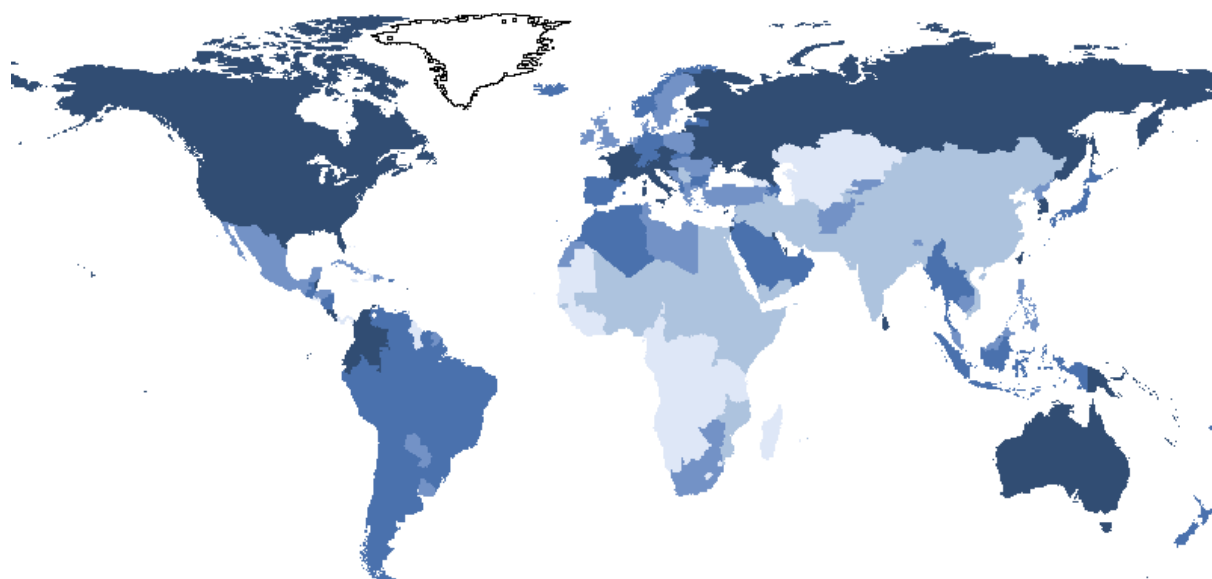
I.2- Épidémiologie descriptive des cancers de la thyroïde

I.2-1. L'incidence des cancers de la thyroïde

Selon les estimations d'incidence publiées par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) en 2010, à partir des données des registres du cancer, l'incidence des cancers de la thyroïde était estimée à 212 000 nouveaux cas diagnostiqués dans le monde au cours de l'année 2008, soit un taux d'incidence standardisé sur l'âge de 3,7 pour 100 000 (Ferlay, Shin et al. 2010). Le taux d'incidence standardisé était estimé à 4,7 pour 100 000 chez les femmes (163 000 cas incidents) et 1,5 pour 100 000 chez les hommes (49 000 cas incidents) en 2008. La fréquence relative des cancers de la thyroïde était estimée à 1,7% de l'ensemble des cancers (2,7% chez les femmes et 0,7% chez les hommes).

Le taux d'incidence des cancers de la thyroïde est caractérisé par de fortes variations ethniques et géographiques dans le monde (Figure 2), et une augmentation constante dans les pays occidentaux au cours des dernières décennies. Les taux d'incidence les plus élevés ont été observés en Nouvelle-Calédonie. Une étude portant sur la période 1985-1999 estimait le taux d'incidence à 71,4 pour 100 000 chez les femmes de l'ethnie mélanésienne, avec de fortes variations géographiques entre la Grande Terre et les Iles Loyauté (Truong, Rougier et al. 2007). La Figure 3 illustre les variations géographiques de l'incidence des cancers de la thyroïde en Nouvelle-Calédonie, et l'incidence beaucoup plus élevée des cancers de la thyroïde chez les femmes mélanésiennes résidant sur les Iles Loyauté que chez les femmes mélanésiennes résidant sur la Grande Terre (Truong, Rougier et al. 2007).

En Europe, le taux d'incidence standardisé des cancers de la thyroïde était estimé en 2008 à 8,9 chez les femmes et 3,1 chez les hommes (estimation moyenne dans 40 pays européens en 2008). Les taux d'incidence les plus élevés étaient observés en France (18,6 chez les femmes et 6,2 chez les hommes), en Biélorussie (17,6 chez les femmes et 4,8 chez les hommes) et en Islande (15,1 chez les femmes et 3,2 chez les hommes) (Ferlay, Parkin et al. 2010).



Source : GLOBOCAN 2008

■ < 1.4
 ■ < 2.5
 ■ < 4.4
 ■ < 6.6
 ■ < 59.5
 (pour 100 000)

Figure 2 – Taux d'incidence standardisé des cancers de la thyroïde chez la femme dans le monde (2008)

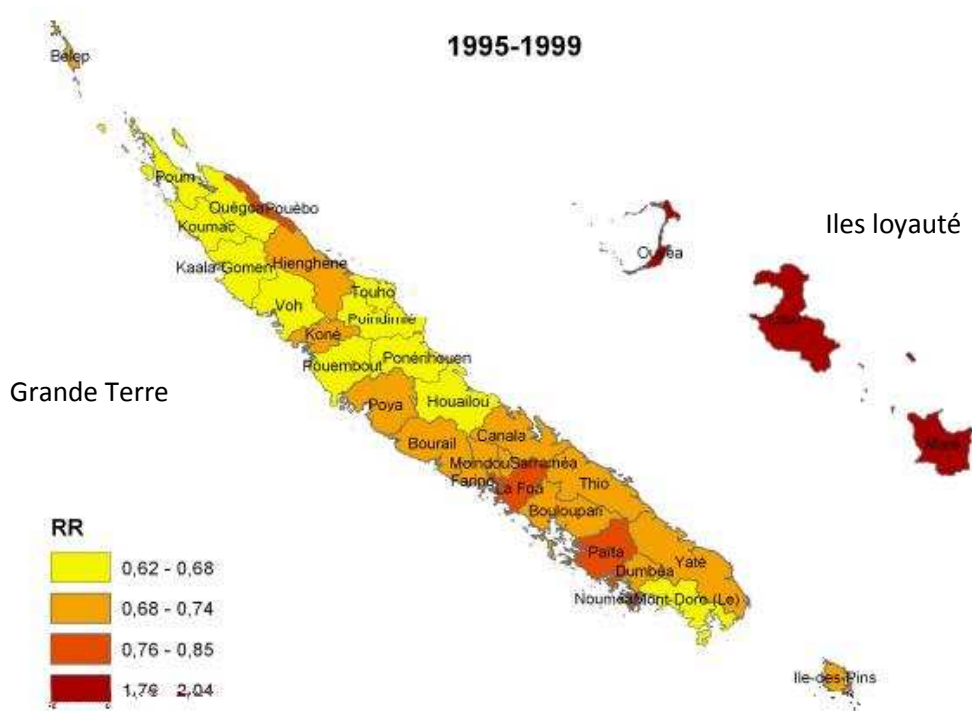


Figure 3 – Représentation graphique des ratios d'incidence standardisés en Nouvelle-Calédonie chez les femmes mélanésiennes en fonction de la commune de résidence, période 1995-1999

Une augmentation régulière de l'incidence des cancers de la thyroïde est observée dans les pays occidentaux depuis plusieurs décennies. Cette augmentation d'incidence concerne surtout les cancers papillaires de diamètre inférieur à 10 mm (cancers micropapillaires) et a principalement été attribuée à l'évolution des pratiques diagnostiques qui favorisent la découverte fortuite de cancers de la thyroïde prévalents (Leenhardt, Bernier et al. 2004; Leenhardt, Grosclaude et al. 2004). Les séries d'autopsies ont en effet révélé la prévalence très élevée des cancers micropapillaires de la thyroïde à l'état latent chez l'adulte (Bondeson and Ljungberg 1981; Harach, Franssila et al. 1985; Yamamoto, Maeda et al. 1990; de Matos, Ferreira et al. 2006; Welch and Black 2010). Cette prévalence serait supérieure à 30%, les auteurs d'une revue de la littérature récente estiment même qu'un examen anatomopathologique suffisamment minutieux de la thyroïde retrouverait des cancers micropapillaires latents dans 100% des cas (Welch and Black 2010). Selon les estimations du réseau français des registres du cancer (Francim), le taux d'incidence standardisé des cancers de la thyroïde en France a augmenté de 6% par an chez les femmes comme chez les hommes entre 1980 et 2005 (Belot, Grosclaude et al. 2008) avec cependant d'importantes variations géographiques pouvant refléter l'hétérogénéité des pratiques médicales (Leux, Colonna et al. 2009).

L'incidence du cancer de la thyroïde est environ trois à cinq fois plus élevée chez les femmes que les hommes, faisant du cancer de la thyroïde, avec le cancer du sein, l'un des rares cancers mixtes plus fréquents chez les femmes que chez les hommes. L'étude des taux d'incidence spécifiques par classe d'âge montre un pic d'incidence des cancers papillaires de la thyroïde autour de 50 ans chez les femmes alors que le pic d'incidence des cancers folliculaires se situe autour de 60 ans (Lundgren, Hall et al. 2003). Cependant l'incidence des cancers de la thyroïde augmente assez tôt au cours de la vie, le cancer de la thyroïde étant l'un des cancers les plus fréquents chez l'adulte âgé de moins de 40 ans.

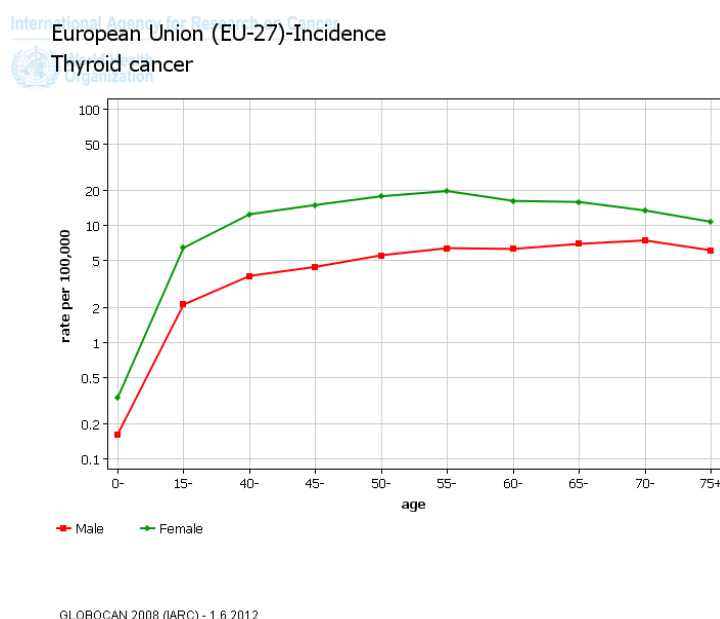


Figure 4 – Taux d'incidence spécifiques par classe d'âge des cancers de la thyroïde chez les hommes et les femmes dans l'Union Européenne des 27 (2008)

I.3- Épidémiologie étiologique

I.3-1. Antécédents personnels de pathologie bénigne de la thyroïde

Une forte association a été mise en évidence dans plusieurs études entre les antécédents personnels de goitre multinodulaire ou de nodules thyroïdiens bénins et le risque de cancer de la thyroïde. Les risques relatifs de cancer de la thyroïde associés aux antécédents de goitre sont proches de 5 dans la littérature (Franceschi, Preston-Martin et al. 1999; Horn-Ross, Morris et al. 2001; Memon, Varghese et al. 2002; Truong, Orsi et al. 2005). Les associations entre les antécédents de goitre et le risque de cancer de la thyroïde restent élevées même lorsque le délai de latence est important entre le diagnostic de goitre et le diagnostic de cancer de la thyroïde, témoignant d'une association réelle entre ces deux pathologies. Les goitres multinodulaires pourraient constituer une pathologie précancéreuse plutôt qu'un facteur de risque à proprement parler du cancer thyroïdien, dont il partagerait les mêmes facteurs étiologiques.

I.3-2. Antécédents familiaux et facteurs génétiques

Antécédents familiaux de cancer de la thyroïde

L'association entre la survenue d'un cancer de la thyroïde et l'existence d'un antécédent familial de cancer de la thyroïde a fait l'objet d'études cas-témoins en population (Ron, Kleinerman et al. 1987; Galanti, Ekblom et al. 1997; Horn-Ross, Morris et al. 2001; Mack, Preston-Martin et al. 2002; Memon, Berrington De Gonzalez et al. 2004; Brindel, Doyon et al. 2010), d'études cas-témoins hospitalières (Xu, Li et al. 2012) et d'études de cohortes historiques à partir de bases de données nationales dans l'Utah, en Islande et en Norvège (Goldgar, Easton et al. 1994; Hemminki and Vaittinen 1999; Hemminki and Dong 2000; Frich, Glattre et al. 2001; Hrafnkelsson, Tulinius et al. 2001; Hemminki, Eng et al. 2005; Kerber and O'Brien 2005). Selon ces études, les estimations du risque relatif de cancer de la thyroïde chez les apparentés de premier degré d'individus atteints de cancer de la thyroïde varient entre 3 et 8. Ces résultats placent le cancer de la thyroïde parmi les localisations cancéreuses ayant la composante héréditaire la plus élevée (Czene, Lichtenstein et al. 2002).

Facteurs de risque génétiques des cancers de la thyroïde

Le rôle des facteurs génétiques dans l'étiologie des cancers de la thyroïde semble particulièrement important. Ces facteurs génétiques sont surtout connus pour les cancers médullaires de la thyroïde dont une part importante s'intègre dans les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM 2A/B), affection héréditaire liée à des mutations germinales du proto-oncogène *RET*.

Les facteurs génétiques impliqués dans les cancers de la thyroïde dérivés des cellules folliculaires restent au contraire peu connus. Une étude pangénomique récente menée en Islande, et répliquée chez des sujets américains et espagnols, a mis en évidence l'existence de variants de susceptibilité génétique de cancer non médullaire de la thyroïde sur les loci 9q22,33 (variant rs965513[A]) et 14q13,3 (variant rs944289[T]), qui sont respectivement proches des gènes *FOXE1* et *NKX2-1* (Gudmundsson, Sulem et al. 2009). Selon les auteurs de cette étude, 11% des individus de la population générale seraient homozygotes pour le variant rs965513[A], 32% seraient homozygotes pour le variant rs944289[T] et 3,7% seraient homozygotes pour les deux variants à la fois. Par rapport aux individus qui ne portent aucun de ces deux variants, le risque de cancer de la thyroïde était 3,1 fois plus élevé chez les porteurs homozygotes du variant rs965513[A], 1,9 fois plus élevé chez les porteurs homozygotes du variant rs944289[T], et 5,7 fois plus élevé chez les porteurs homozygotes des deux variants (Gudmundsson, Sulem et al. 2009). Ces deux polymorphismes nucléotidiques ont été retrouvés associés aux cancers non médullaires de la thyroïde dans une étude menée au Royaume-Uni chez des cas d'origine nord-européenne (Jones, Howarth et al. 2012).

1.3-3. Facteurs hormonaux et reproductifs

Le cancer de la thyroïde est l'un des rares cancers mixtes, avec le cancer du sein, plus fréquents chez la femme que chez l'homme. Chez la femme, le taux d'incidence spécifique par âge des cancers de la thyroïde augmente relativement tôt au cours de la vie et reste élevé jusqu'à l'âge de 50-60 ans, c'est-à-dire pendant toute la période reproductive. Cette distribution d'incidence selon le sexe et l'âge est en faveur de l'intervention de facteurs hormonaux dans l'étiologie des cancers de la thyroïde. L'exposition aux œstrogènes en particulier a été suspectée d'être un facteur de risque de cancer de la thyroïde, en raison de la présence de récepteurs aux œstrogènes sur les cellules thyroïdiennes, et de résultats d'études expérimentales montrant que les œstrogènes stimulaient la prolifération des cellules thyroïdiennes (Manole, Schildknecht et al. 2001).

Facteurs menstruels

Les facteurs menstruels le plus souvent étudiés dans la littérature sont la régularité des règles, l'âge aux premières règles, le statut ménopausique et, le cas échéant, l'âge à la ménopause, et les antécédents de chirurgie gynécologique. La régularité des règles, l'âge aux premières règles et l'âge à la ménopause sont des indicateurs de la durée d'exposition aux hormones ovariennes. Le statut ménopausique et les antécédents d'ovariectomie correspondent à une modification des conditions hormonales endogènes. Les résultats des études antérieures portant sur l'association entre les facteurs menstruels et le risque de cancer de la thyroïde sont décrits de manière détaillée dans des tableaux situés en Annexe (dans le Tableau

45 pour la régularité des règles, le Tableau 46 pour l'âge aux premières règles, et le Tableau 47 pour l'âge à la ménopause).

Irrégularité des règles

Peu d'études se sont intéressées au lien entre la régularité des cycles menstruels et le risque de cancer de la thyroïde. Une augmentation du risque de cancer de la thyroïde était observée chez les femmes jeunes qui avaient toujours eu des règles irrégulières dans deux études cas-témoins en Nouvelle-Calédonie et aux Etats-Unis (Rossing, Voigt et al. 2000; Truong, Orsi et al. 2005). Cependant, dans l'étude cas-témoins menée en Nouvelle-Calédonie, cette association n'était retrouvée que chez les femmes d'origine mélanésienne (Truong, Orsi et al. 2005). Aucune association n'était retrouvée dans une étude cas-témoins menée en Polynésie française (Brindel, Doyon et al. 2008).

Dans une étude de cohorte récente, le risque de cancer papillaire de la thyroïde était deux fois plus élevé chez les femmes qui avaient connu des cycles longs (> 30 jours) et irréguliers pendant au moins 5 ans à l'adolescence, par rapport aux femmes ayant des cycles courts et réguliers. Cependant le risque de cancer de la thyroïde n'était pas modifié chez les femmes qui avaient toujours eu des règles irrégulières (Horn-Ross, Canchola et al. 2011).

Age aux premières règles

Un âge tardif aux premières règles apparaissait associé à une faible augmentation du risque de cancer de la thyroïde dans une analyse poolée de 14 études cas-témoins antérieures à 1999 (Negri, Dal Maso et al. 1999) ainsi que dans l'ensemble des études cas-témoins plus récentes (Mack, Preston-Martin et al. 1999; Rossing, Voigt et al. 2000; Memon, Darif et al. 2002; Navarro Silvera, Miller et al. 2005; Truong, Orsi et al. 2005; Brindel, Doyon et al. 2008). Les études de cohorte n'ont le plus souvent pas mis en évidence d'association entre l'âge aux premières règles et le risque de cancer de la thyroïde (Iribarren, Haselkorn et al. 2001; Navarro Silvera, Miller et al. 2005; Meinhold, Ron et al. 2010) à l'exception d'une étude de cohorte qui rapportait un risque 1,2 fois plus élevé chez les femmes réglées à partir de 14 ans par rapport à celles réglées avant 14 ans (OR=1,24, IC95%, 0,91-1,68) (Horn-Ross, Canchola et al. 2011).

Ménopause naturelle

Dans l'analyse poolée de 14 études cas-témoins, le risque de cancer de la thyroïde était légèrement plus élevé chez les femmes ménopausées naturellement que chez les femmes toujours réglées (OR = 1,3, IC95%, 1,0-1,8). L'étude cas-témoins menée en Polynésie retrouvait une augmentation du risque de cancer de la thyroïde chez les femmes ménopausées naturellement, statistiquement non significative mais l'étude n'incluait que des femmes âgées de moins de 56 ans (Brindel, Doyon et al. 2008). Quatre autres études cas-témoins (Mack, Preston-Martin et al. 1999; Memon, Darif et al. 2002; Sakoda and Horn-Ross 2002; Truong,

Orsi et al. 2005) et trois études de cohorte (Navarro Silvera, Miller et al. 2005; Meinhold, Ron et al. 2010; Horn-Ross, Canchola et al. 2011) n'ont pas montré d'association entre le risque de cancer de la thyroïde et la ménopause naturelle.

Ménopause artificielle, hystérectomie, ovariectomie

Dans l'analyse poolée de 14 études cas-témoins, la ménopause artificielle était associée à une augmentation du risque de cancer de la thyroïde (OR = 1,8 [1,4-2,4]) (Negri, Dal Maso et al. 1999). Une augmentation du risque de cancer de la thyroïde en cas de ménopause artificielle était également décrite dans deux études cas-témoins (Mack, Preston-Martin et al. 1999; Brindel, Doyon et al. 2008). Aucune association n'était mise en évidence dans deux autres études cas-témoins (Sakoda and Horn-Ross 2002; Truong, Orsi et al. 2005) et une étude de cohorte (Meinhold, Ron et al. 2010).

Une hystérectomie avec ou sans ovariectomie était associée avec une augmentation du risque de cancer de la thyroïde dans trois études cas-témoins (Mack, Preston-Martin et al. 1999; Rossing, Voigt et al. 2000; Truong, Orsi et al. 2005) et deux études de l'incidence du cancer de la thyroïde chez des femmes ayant eu une hystérectomie (Luoto, Auvinen et al. 1997; Luoto, Grenman et al. 2003). L'association entre hystérectomie et cancer de la thyroïde pourrait révéler une association entre les fibromes utérins, qui sont une indication d'hystérectomie, et les nodules thyroïdiens. Dans une étude transversale menée chez 925 femmes coréennes, des nodules thyroïdiens étaient en effet plus fréquemment retrouvés à l'échographie chez les femmes ayant des fibromes utérins que chez les femmes sans fibromes utérins (Kim, Park et al. 2010). Ces deux pathologies pourraient ainsi partager une étiologie commune.

Age à la ménopause

Un âge tardif à la ménopause est associé à un odds ratio inférieur à 1 dans l'analyse poolée (Negri, Dal Maso et al. 1999) et dans quatre autres études cas-témoins (Memon, Darif et al. 2002; Sakoda and Horn-Ross 2002; Truong, Orsi et al. 2005; Brindel, Doyon et al. 2008) mais l'association entre l'âge à la ménopause et le risque de cancer de la thyroïde n'atteignait jamais la significativité statistique.

Synthèse sur les facteurs menstruels

Un âge tardif aux premières règles est le plus souvent associé à un odds ratio supérieur à 1, tandis qu'un âge tardif à la ménopause est associé à un odds ratio inférieur à 1 dans plusieurs études. Cependant ces associations sont faibles et n'atteignent jamais la significativité statistique. Les résultats concernant le statut ménopausique sont hétérogènes, certaines études seulement montrant une augmentation du risque de cancer de la thyroïde chez les femmes ménopausées, en particulier en cas de ménopause artificielle. Un antécédent d'hystérectomie a également été associé à une augmentation du risque de cancer de la thyroïde dans plusieurs études, révélant potentiellement des causes communes entre les cancers de la thyroïde et certaines indications de l'hystérectomie, en particulier les fibromes utérins. On ne peut pas non plus exclure la possibilité d'un « biais de dépistage » chez les femmes qui ont subi une ovariectomie ou une hystérectomie et qui auraient fait l'objet d'une surveillance médicale particulière du fait de l'intervention chirurgicale.

Facteurs reproductifs

Les facteurs reproductifs le plus souvent pris en compte dans les études antérieures sont le nombre de grossesses à terme, le délai depuis la dernière grossesse et les antécédents de fausse couche et d'interruption volontaire de grossesse.

Parité

Une augmentation modérée du risque de cancer de la thyroïde a été observée chez les femmes ayant eu au moins une grossesse à terme dans l'analyse poolée (OR = 1,2, IC95%, 1,0-1,4) (Negri, Dal Maso et al. 1999). Une association modérée, le plus souvent statistiquement non significative, entre une parité élevée et le risque de cancer de la thyroïde a été suggérée dans plusieurs autres études cas-témoins (Mack, Preston-Martin et al. 1999; Negri, Dal Maso et al. 1999; Memon, Darif et al. 2002; Sakoda and Horn-Ross 2002; Truong, Orsi et al. 2005; Brindel, Doyon et al. 2008) et une étude de cohorte (Iribarren, Haselkorn et al. 2001). Aucune association entre le nombre de grossesses à terme et le risque de cancer de la thyroïde n'a été observée dans deux études de cohortes plus récentes (Navarro Silvera, Miller et al. 2005; Horn-Ross, Canchola et al. 2011).

Délai depuis la dernière grossesse

Une grossesse récente a été associée à une augmentation du risque de cancer de la thyroïde dans plusieurs études cas-témoins (Rossing, Voigt et al. 2000; Memon, Darif et al. 2002; Sakoda and Horn-Ross 2002; Truong, Orsi et al. 2005; Brindel, Doyon et al. 2008) et de cohorte (Horn-Ross, Canchola et al. 2011). Aucune association n'était observée dans l'analyse poolée (Negri, Dal Maso et al. 1999).

Fausse couche et interruption volontaire de grossesse

L'analyse poolée retrouvait une augmentation du risque de cancer de la thyroïde chez les femmes dont la première grossesse s'était terminée par une fausse couche (OR = 1,8, IC95%, 1,2-2,6) mais le nombre de fausses couches et le nombre d'avortements au cours de la vie n'apparaissaient pas associés au risque de cancer de la thyroïde (Negri, Dal Maso et al. 1999). L'augmentation de risque de cancer de la thyroïde en cas de fausse couche lors de la première grossesse était retrouvée dans l'étude cas-témoins menée en Nouvelle-Calédonie (OR = 2,3, IC95%, 1,0-5,6) (Truong, Orsi et al. 2005) tandis que deux autres études cas-témoins (Sakoda and Horn-Ross 2002; Brindel, Doyon et al. 2008) et une étude de cohorte (Horn-Ross, Canchola et al. 2011) n'observaient pas d'association et qu'une étude cas-témoins observait une diminution de risque (Memon, Darif et al. 2002). Aucune étude ne retrouvait d'association évidente entre un antécédent de fausse couche au cours de la vie et le risque de cancer de la thyroïde (Mack, Preston-Martin et al. 1999; Iribarren, Haselkorn et al. 2001; Memon, Darif et al. 2002; Truong, Orsi et al. 2005; Brindel, Doyon et al. 2008). Seule l'étude en Nouvelle-Calédonie observait une association avec un antécédent d'avortement volontaire (OR = 3,1, IC95%, 1,5-6,2) (Truong, Orsi et al. 2005), les autres études n'observant pas d'association (Negri, Dal Maso et al. 1999; Brindel, Doyon et al. 2008).

Allaitement

Peu d'études ont recherché une association entre le risque de cancer de la thyroïde et le fait d'avoir allaité. Aucune association n'était mise en évidence dans l'analyse poolée (OR = 1,0, IC95%, 0,7-1,3) (Negri, Dal Maso et al. 1999) ni dans l'étude cas-témoins menée en Polynésie (Brindel, Doyon et al. 2008). Rossing et al. observaient un risque de cancer papillaire de la thyroïde deux fois plus élevé chez les femmes ayant allaité pendant les cinq années précédant le diagnostic que chez les femmes n'ayant jamais allaité (Rossing, Voigt et al. 2000). Mack et al. observaient une diminution du risque de cancer de la thyroïde chez les femmes ayant allaité (OR = 0,6, IC95%, 0,3-1,2) et une association inverse entre le risque de cancer de la thyroïde et le nombre de mois d'allaitement (p trend = 0,04) (Mack, Preston-Martin et al. 1999).

Synthèse sur les facteurs reproductifs

Les associations observées entre les facteurs reproductifs et le risque de cancer de la thyroïde sont modérées et relativement hétérogènes entre les études. Les résultats de plusieurs études épidémiologiques convergent cependant dans le sens d'une augmentation du risque de cancer de la thyroïde en cas de parité élevée ou de dernière grossesse récente. Le lien entre cancer de la thyroïde, parité et grossesse récente paraît plausible sur le plan biologique du fait de la forte stimulation de la thyroïde par l'hCG au cours de la grossesse.

Facteurs hormonaux exogènes

Contraceptifs oraux

Dans une analyse poolée de 13 études cas-témoins portant sur les facteurs hormonaux exogènes, le risque de cancer de la thyroïde était légèrement augmenté chez les femmes qui avaient pris une contraception orale au cours de leur vie par rapport à celles qui n'en avaient jamais pris (OR=1,2, IC95%, 1,0-1,4) (La Vecchia, Ron et al. 1999). Aucune association entre la prise de contraception orale au cours de la vie et le risque de cancer de la thyroïde n'a été retrouvée dans trois autres études cas-témoins (Mack, Preston-Martin et al. 1999; Memon, Darif et al. 2002; Truong, Orsi et al. 2005) ni dans quatre études de cohorte (Iribarren, Haselkorn et al. 2001; Navarro Silvera, Miller et al. 2005; Meinhold, Ron et al. 2010; Horn-Ross, Canchola et al. 2011).

Les deux études cas-témoins de plus grande taille menées jusqu'à aujourd'hui sur le cancer de la thyroïde ont cependant retrouvé une diminution significative du risque de cancer papillaire de la thyroïde associée à une prise de contraception orale au cours de la vie : il s'agit d'une étude menée dans l'Etat de Washington chez 410 cas et 574 témoins (OR = 0,6, IC95%, 0,4-0,9) (Rossing, Voigt et al. 1998) et d'une étude menée dans la baie de San Francisco chez 544 cas et 558 témoins (OR = 0,73, IC95%, 0,52-0,97) (Sakoda and Horn-Ross 2002).

Traitements hormonaux de la ménopause

La prise d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause était associée à une faible diminution du risque de cancer de la thyroïde dans l'analyse poolée de 13 études cas-témoins (OR=0,8, IC95%, 0,6-1,1) (La Vecchia, Ron et al. 1999). Dans quatre études cas-témoins plus récentes (Rossing, Voigt et al. 1998; Memon, Darif et al. 2002; Sakoda and Horn-Ross 2002; Truong, Orsi et al. 2005), et deux études de cohorte, aucune association n'était mise en évidence entre le risque de cancer de la thyroïde et le fait d'avoir pris un traitement hormonal substitutif de la ménopause. Dans une étude de cohorte, une augmentation non significative du risque de cancer de la thyroïde était observée chez les femmes ayant pris un traitement par œstrogènes seuls (Horn-Ross, Canchola et al. 2011).

Synthèse sur les traitements hormonaux exogènes

L'hétérogénéité des résultats concernant la prise d'une contraception orale ou la prise de traitements hormonaux de la ménopause ne permet pas de conclure sur le lien possible entre le cancer de la thyroïde et la prise de ces traitements. Ce lien mérite toutefois d'être étudié de façon plus approfondie.

Synthèse générale sur les facteurs hormonaux et reproductifs

Les résultats des études épidémiologiques qui se sont intéressées aux facteurs hormonaux et reproductifs comme facteurs de risque de cancer de la thyroïde ne sont pas totalement consistants. Les résultats les plus cohérents portent sur le rôle de l'âge tardif aux premières règles et l'âge précoce à la ménopause qui pourraient entraîner un risque accru de cancer de la thyroïde. L'effet des autres facteurs hormonaux et reproductifs apparaît moins clairement, mais les différences entre études pourraient s'expliquer par les caractéristiques des populations étudiées. Un lien entre cancer de la thyroïde et la parité a ainsi été mis en évidence dans des populations où le nombre moyen d'enfants par femme est relativement élevé, comme le Koweït, la Nouvelle-Calédonie et la Polynésie française. L'existence d'un lien entre parité et tumeur thyroïdienne est par ailleurs étayée par des données concernant la forte stimulation de la thyroïde lors des grossesses, pouvant favoriser la prolifération cellulaire.

L'hétérogénéité de ces résultats, dans un contexte marqué par l'incidence beaucoup plus élevée du cancer de la thyroïde chez la femme que chez l'homme, et donc l'implication très probable de facteurs hormonaux dans l'étiologie des cancers de la thyroïde, souligne l'intérêt d'approfondir ces analyses.

I.3-4. Facteurs anthropométriques

Au cours des dernières années, un nombre croissant d'études épidémiologiques a mis en évidence une association positive entre la taille et le poids des individus et certaines localisations cancéreuses, en particulier les cancers de la thyroïde. Les caractéristiques anthropométriques le plus fréquemment prises en compte sont la taille, le poids et l'indice de masse corporelle. Certaines études récentes se sont également intéressées à d'autres indices comme la surface corporelle, ou à d'autres marqueurs de l'obésité comme le rapport taille-hanche. Les résultats détaillés de la revue de la littérature sont présentés en Annexe (dans le Tableau 50 pour la taille, le Tableau 51 pour le poids, et le Tableau 52 pour l'indice de masse corporelle).

Taille chez les femmes

La taille était positivement associée au risque de cancer de la thyroïde chez les femmes dans une analyse poolée de 12 études cas-témoins antérieures à l'année 2000 (Dal Maso, La Vecchia et al. 2000) ainsi que dans trois études cas-témoins plus récentes menées en Nouvelle-Calédonie, en Polynésie française et au Japon (Guignard, Truong et al. 2007; Suzuki, Matsuo et al. 2008; Brindel, Doyon et al. 2009) et dans une analyse poolée des deux études menées en Nouvelle-Calédonie et en Polynésie française (Cléro, Leux et al. 2010).

Parmi les études de cohortes, deux études portant sur de très grands effectifs en Norvège (2 millions de personnes dont 1 037 424 femmes) et en Corée (788,789 personnes dont 339 575 femmes) ont montré une association positive significative entre la taille et le risque de cancer de la thyroïde chez les femmes (Engeland, Tretli et al. 2006; Sung, Song et al. 2009). Dans une analyse poolée de 5 de ces études de cohortes, une relation positive significative était observée entre la taille et le risque de cancer de la thyroïde chez les femmes (Kitahara, Platz et al. 2011). Dans cinq études de cohortes, une augmentation modérée du risque de cancer de la thyroïde était observée chez les femmes de plus grande taille (Iribarren, Haselkorn et al. 2001; Clavel-Chapelon, Guillas et al. 2010; Meinhold, Ron et al. 2010; Kabat, Kim et al. 2012; Rinaldi, Lise et al. 2012). Une étude de cohorte n'observait pas d'association entre la taille des femmes et le risque de cancer de la thyroïde (Kitahara, Platz et al. 2011).

Taille chez les hommes

Une association positive entre la taille et le risque de cancer de la thyroïde chez les hommes a été observée dans l'analyse poolée de 12 études cas-témoins (Dal Maso, La Vecchia et al. 2000) ainsi que dans les études cas-témoins menées en Polynésie française, en Nouvelle-Calédonie et au Japon (Guignard, Truong et al. 2007; Suzuki, Matsuo et al. 2008; Brindel, Doyon et al. 2009; Cléro, Leux et al. 2010).

Trois études de cohorte montraient une relation positive significative entre la taille et le risque de cancer de la thyroïde chez les hommes (Engeland, Tretli et al. 2006; Sung, Song et al. 2009; Rinaldi, Lise et al. 2012). Aucune relation nette entre la taille et le risque de cancer de la thyroïde n'était observée dans trois autres études de cohorte (Meinhold, Ron et al. 2010; Kitahara, Platz et al. 2011; Kitahara, Platz et al. 2011) mais le nombre de cancers de la thyroïde chez les hommes était faible dans ces études.

Poids au diagnostic, poids à 18-20 ans et évolution du poids au cours de la vie chez les femmes

Une association positive était observée entre le poids au diagnostic et le risque de cancer de la thyroïde chez les femmes dans l'analyse poolée de 12 études cas-témoins (Dal Maso, La Vecchia et al. 2000). Le poids au diagnostic était également associé au risque de cancer de la thyroïde dans les études cas-témoins menées en Nouvelle-Calédonie et en Polynésie française (Guignard, Truong et al. 2007; Brindel, Doyon et al. 2009; Clero, Leux et al. 2010). Trois études de cohorte ont étudié la relation entre le poids au diagnostic et le risque de cancer de la thyroïde chez les femmes et ont montré une association significative entre les deux (Clavel-Chapelon, Guillas et al. 2010; Meinhold, Ron et al. 2010; Rinaldi, Lise et al. 2012). Le poids à l'âge de 18-20 ans était fortement associé au risque de cancer de la thyroïde chez les femmes dans les deux études cas-témoins (Suzuki, Matsuo et al. 2008; Brindel, Doyon et al. 2009) et l'étude de cohorte (Kabat, Kim et al. 2012) qui ont étudié cette association. Deux études de cohortes ont étudié la relation entre l'évolution du poids au cours de la vie et le risque de cancer de la thyroïde chez les femmes, sans mettre en évidence d'association entre les deux (Iribarren, Haselkorn et al. 2001; Kitahara, Platz et al. 2011). L'étude de cohorte menée chez les femmes ménopausées de la Women's Health Initiative (WHI) study montrait une relation en U inversé entre l'évolution du poids et le risque de cancer de la thyroïde, avec un risque de cancer papillaire le plus élevé pour une augmentation de poids entre 20 et 30 pounds (9 à 14 kgs) entre l'âge de 18 ans et le diagnostic (HR = 2,48, IC95% : 1,26-4,88) (Kabat, Kim et al. 2012).

Poids au diagnostic, poids à 18-20 et évolution du poids au cours de la vie chez les hommes

L'analyse poolée de 12 études cas-témoins ne mettait pas en évidence d'association entre le poids au diagnostic et le risque de cancer de la thyroïde chez les hommes (Dal Maso, La Vecchia et al. 2000). Le poids au diagnostic était positivement associé au risque de cancer de la thyroïde chez les hommes dans l'étude cas-témoins menée au Japon et dans l'étude cas-témoins menée en Polynésie française (Suzuki, Matsuo et al. 2008; Brindel, Doyon et al. 2009). Aucune association claire entre le poids au diagnostic et le risque de cancer de la thyroïde chez les hommes n'était observée en Nouvelle Calédonie (Guignard, Truong et al. 2007). Le poids à l'âge de 18-20 ans était fortement associé au risque de cancer de la thyroïde chez les hommes dans les deux études cas-témoins qui se sont intéressées à cette association (Suzuki, Matsuo et al. 2008; Brindel, Doyon et al. 2009). L'augmentation du poids entre l'âge de 18 ans et l'âge de 50 ans était

associée à une augmentation du risque de cancer de la thyroïde chez les hommes dans l'étude de cohorte qui s'est intéressée à cette association (Kitahara, Platz et al. 2011).

Indice de masse corporelle chez les femmes

L'indice de masse corporelle au diagnostic était associé au risque de cancer de la thyroïde chez les femmes dans l'analyse poolée de 12 études cas-témoins (OR = 1,2 [1,0-1,4] pour le troisième tertile) (Dal Maso, La Vecchia et al. 2000) et dans 3 autres études cas-témoins (Guignard, Truong et al. 2007; Suzuki, Matsuo et al. 2008; Brindel, Doyon et al. 2009). Les études de cohorte retrouvaient également une relation positive entre l'indice de masse corporelle et le risque de cancer de la thyroïde chez les femmes (Iribarren, Haselkorn et al. 2001; Engeland, Tretli et al. 2006; Clavel-Chapelon, Guillas et al. 2010; Meinhold, Ron et al. 2010; Kitahara, Platz et al. 2011; Rinaldi, Lise et al. 2012).

Indice de masse corporelle chez les hommes

Les résultats concernant l'association entre l'indice de masse corporelle et le risque de cancer de la thyroïde sont plus hétérogènes chez les hommes mais les analyses portent le plus souvent sur de faibles effectifs. L'indice de masse corporelle n'était pas associé au risque de cancer de la thyroïde chez les hommes dans l'analyse poolée (OR = 1,0 [0,8-1,4] pour le troisième tertile) (Dal Maso, La Vecchia et al. 2000) ni dans l'étude cas-témoins en Nouvelle-Calédonie (Guignard, Truong et al. 2007) alors que l'association était forte dans deux autres études cas-témoins (Suzuki, Matsuo et al. 2008; Brindel, Doyon et al. 2009). Les études de cohorte retrouvaient le plus souvent une relation positive modérée entre l'indice de masse corporelle et le risque de cancer de la thyroïde chez les hommes (Iribarren, Haselkorn et al. 2001; Engeland, Tretli et al. 2006; Meinhold, Ron et al. 2010; Kitahara, Platz et al. 2011; Rinaldi, Lise et al. 2012).

Surface corporelle

La surface corporelle est un indicateur du volume du corps et serait fortement corrélée au volume de la glande thyroïde (Veres, Garsi et al. 2010). Seule une étude cas-témoins au Japon et l'analyse poolée des deux études cas-témoins menées en Polynésie française et en Nouvelle-Calédonie se sont intéressées à la surface corporelle (Suzuki, Matsuo et al. 2008; Clero, Leux et al. 2010). Dans cette étude la surface corporelle est la mesure anthropométrique la plus fortement associée au risque de cancer de la thyroïde, et cette association persistait même après ajustement sur l'indice de masse corporelle (Clero, Leux et al. 2010).

Rapport taille-hanche (RTH)

Le rapport entre la circonférence de la taille et la circonférence des hanches est une mesure anthropométrique de plus en plus utilisée car ce rapport permet de prendre en compte la répartition de la masse grasse et de distinguer les répartitions gynoïde et androïde. La répartition abdominale de la masse

graisseuse serait en effet davantage associée à l'insulinorésistance et à l'hyperinsulinémie que les autres répartitions (Haslam and James 2005). Une association positive modérée entre le rapport taille-hanche et le risque de cancer de la thyroïde a été retrouvée dans trois études de cohorte, (Clavel-Chapelon, Guillas et al. 2010; Kitahara, Platz et al. 2011; Rinaldi, Lise et al. 2012).

Synthèse sur les facteurs anthropométriques

Les résultats des études épidémiologiques qui se sont intéressées à l'association entre les mesures anthropométriques et le risque de cancer de la thyroïde sont globalement plutôt consistantes. La taille et le surpoids apparaissent positivement et indépendamment associés au risque de cancer de la thyroïde chez l'homme et chez la femme. Les différentes mesures utilisées pour estimer l'excès de masse grasse aboutissent à des résultats concordants et montrent une association entre l'excès de poids aux différents âges de la vie et le risque de cancer de la thyroïde.

I.3-5. Consommations de tabac et d'alcool

Les consommations de tabac et d'alcool sont des facteurs de risque avérés pour de nombreuses localisations cancéreuses. Les résultats des études épidémiologiques semblent cependant montrer une relation inverse entre ces consommations et le risque de rares cancers, dont les cancers de la thyroïde. Les résultats détaillés de la revue de la littérature sont présentés en Annexe (dans le Tableau 53 pour la consommation de tabac et dans le Tableau 54 pour la consommation d'alcool).

Consommation de tabac

Une analyse poolée de 14 études cas-témoins montrait un effet protecteur du tabagisme sur le risque de cancer de la thyroïde chez les fumeurs actuels (OR = 0,6, IC95% : 0,6-0,7) par rapport aux non fumeurs, ainsi qu'une relation dose-effet inverse significative avec la durée et l'intensité du tabagisme, mais ne retrouvait pas d'association chez les anciens fumeurs (OR= 0,9, IC95% : 0,8-1,1) (Mack, Preston-Martin et al. 2003). Deux autres études cas-témoins menées au Japon ont montré une diminution du risque de cancer de la thyroïde chez les fumeurs (Nagano, Mabuchi et al. 2007; Suzuki, Matsuo et al. 2007). L'étude cas-témoins menée en Nouvelle Calédonie ne montrait pas de modification du risque de cancer de la thyroïde chez les fumeurs (actuels ou anciens) par rapport aux non fumeurs. Les résultats montraient cependant une relation « en U » entre le nombre de paquets-années consommés et le risque de cancer de la thyroïde, une réduction de risque étant observée chez les femmes ayant consommé entre 10 et 20 paquets-années (OR=0,48, IC95% : 0,21-1,07) (Guignard, Truong et al. 2007). Deux études de cohorte menées aux Etats-Unis et une étude de cohorte menée au Japon ont montré une diminution du risque de cancer de la thyroïde chez les fumeurs actuels (Jee, Samet et al. 2004; Meinhold, Ron et al. 2010; Kabat,

Kim et al. 2012). Deux autres études de cohorte menées en Californie et au Canada ne montraient pas d'association (Iribarren, Haselkorn et al. 2001; Navarro Silvera, Miller et al. 2005). Les résultats de ces études sont décrits en Annexe (Tableau 53).

Consommation d'alcool

Dans l'analyse poolée de 14 études cas-témoins, une association inverse modérée était observée entre la consommation de vin et de bière et le risque de cancer de la thyroïde mais cette association disparaissait après ajustement sur la consommation de tabac (Mack, Preston-Martin et al. 2003). Dans l'étude cas-témoins menée en Nouvelle-Calédonie l'odds ratio était égal à 0,45 chez les femmes ayant une consommation de 1 à 10 verres d'alcool par semaine, même après ajustement sur la consommation de tabac. Une réduction du risque était également observée chez les hommes mais l'analyse reposait sur de très petits effectifs (Guignard, Truong et al. 2007). Une étude cas-témoins menée au Japon montrait également un effet protecteur d'une consommation régulière d'alcool, même après ajustement sur le statut tabagique (Nagano, Mabuchi et al. 2007). Dans quatre études de cohorte menées aux Etats-Unis et au Canada, aucune association n'était observée entre la consommation d'alcool et le risque de cancer de la thyroïde après ajustement sur le tabagisme (Iribarren, Haselkorn et al. 2001; Navarro Silvera, Miller et al. 2005; Meinhold, Ron et al. 2010; Kabat, Kim et al. 2012). Cependant deux autres études de cohortes de grande taille menées au Royaume-Uni et aux Etats-Unis ont montré une relation dose-effet inverse entre la consommation hebdomadaire d'alcool et le risque de cancer de la thyroïde, persistant après ajustement sur le statut tabagique (Allen, Beral et al. 2009; Meinhold, Park et al. 2009). L'ensemble de ces résultats est rapporté en Annexe (Tableau 54).

Synthèse sur les consommations de tabac et d'alcool

Les résultats de plusieurs études épidémiologiques convergent dans le sens d'une diminution du risque de cancer de la thyroïde chez les fumeurs actuels par rapport aux individus qui n'ont jamais fumé. Les résultats concernant la consommation d'alcool sont plus hétérogènes. Lorsqu'une association est observée, il s'agit également d'une association inverse entre la consommation d'alcool et le risque de cancer de la thyroïde.

I.3-6. Alimentation

Une ingestion importante d'iode à travers la consommation de poisson et de coquillages pourrait expliquer en partie l'incidence élevée des cancers de la thyroïde observée chez les habitants de l'Islande, d'Hawaï ou de la Polynésie française. Cependant l'effet de la consommation d'iode sur le risque de cancer de la thyroïde semble varier en fonction du type histologique, une incidence élevée de cancers folliculaires ayant été observée dans des zones déficientes en iode (Pettersson, Adami et al. 1991) alors qu'une consommation d'iode élevée a été associée à une augmentation du risque de cancer papillaire de la thyroïde (Horn-Ross, Morris et al. 2001).

La consommation de végétaux crucifères a été suspectée de modifier le risque de cancer de la thyroïde car ces végétaux contiennent des ions thiocyanates qui exercent un effet goitrigène. Aucune association n'était cependant observée entre la consommation de crucifères et le risque de cancer de la thyroïde dans une analyse poolée de 11 études cas-témoins (Bosetti, Negri et al. 2002). Dans l'étude cas-témoins menée en Nouvelle-Calédonie, une augmentation du risque de cancer de la thyroïde associée à une consommation importante de végétaux crucifères était observée uniquement dans le sous groupe des femmes ayant une faible consommation d'iode (Truong, Baron-Dubourdieu et al. 2010).

Deux études de cohorte récentes ont mis en évidence une association positive entre les nitrates présents dans l'alimentation et le risque de cancer de la thyroïde (Ward, Kilfoy et al. 2010; Kilfoy, Zhang et al. 2011). Les nitrates sont des inhibiteurs compétitifs des ions iodure à l'entrée dans les cellules thyroïdiennes et exercent un effet goitrigène par ce mécanisme. Ils sont présents naturellement dans certains végétaux comme la laitue, les épinards ou encore les betteraves, et peuvent également contaminer les eaux de boisson.

I.3-7. Expositions professionnelles et environnementales

Les expositions environnementales désignent habituellement les expositions physiques, chimiques et biologiques auxquelles les individus peuvent être exposés sur leur lieu de vie ou leur lieu de travail. Les expositions environnementales dont l'implication dans l'étiologie des cancers de la thyroïde est actuellement avérée ou suspectée sont l'exposition aux rayonnements ionisants pendant l'enfance et l'exposition à un certain nombre de composés chimiques présents dans l'environnement. Le milieu professionnel est un terrain d'étude privilégié des cancérogènes environnementaux car les expositions y sont généralement plus fortes que dans l'environnement général.

Radiations ionisantes

L'exposition aux radiations ionisantes pendant l'enfance est le seul facteur de risque clairement établi de cancer de la thyroïde selon le rapport du Comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants (UNSCEAR 2000).

La preuve vient notamment des expositions aux radiations ionisantes d'origine médicale, à visée diagnostique ou thérapeutique. L'utilisation répandue des radiations à visée thérapeutique jusque dans les années 1960 serait responsable de la forte augmentation d'incidence du cancer de la thyroïde observée entre les années 1950 et les années 1980. La preuve vient également du pic d'incidence du cancer de la thyroïde observée au Japon chez les survivants de la bombe atomique, 25 ans après l'explosion en 1945.

L'excès de risque relatif de cancer de la thyroïde par Gray délivré à la thyroïde durant l'enfance a été estimé à 7,7 [2,2-28,7] dans une analyse poolée de 5 études de cohortes et 2 études cas-témoins (Ron, Lubin et al. 1995). Une relation dose-effet linéaire a été mise en évidence entre la dose de radiation délivrée à la thyroïde et le risque de cancer de la thyroïde pour des doses comprises entre 100 mGy et 5 Gy. A partir de 5-10 Gy le risque de cancer de la thyroïde n'augmente plus voire diminue à cause de phénomènes de mort cellulaire. L'augmentation du risque de cancer de la thyroïde associée à l'exposition aux radiations ionisantes est maximale lorsque l'exposition a lieu pendant l'enfance, elle diminue lorsque l'âge augmente voire disparaît à partir de l'âge de 25-30 ans (Schlumberger, Chevillard et al. 2011).

Les mécanismes de cancérogenèse thyroïdienne liée à l'exposition aux radiations ionisantes sont encore incomplètement connus. Ces mécanismes semblent reposer sur des lésions directes de l'ADN induisant une instabilité génétique favorisant la transformation de la cellule en cellule cancéreuse pendant les phases de mitose. Les mitoses étant fréquentes pendant l'enfance mais plus rares à l'âge adulte, ceci peut expliquer les différences de radiosensibilité selon l'âge (Williams 2008).

L'exposition aux radiations ionisantes dans l'enfance est le facteur de risque de cancer de la thyroïde le mieux connu et n'a pas été étudié dans notre travail de thèse.

Composés chimiques de l'environnement suspectés de favoriser la cancérogenèse au niveau de la thyroïde

Un certain nombre de composés chimiques présents dans l'environnement sont susceptibles d'être impliqués dans des processus de tumorigénèse au niveau de la thyroïde, soit par un effet cancérigène direct, soit par l'intermédiaire d'une perturbation du fonctionnement de la thyroïde. Le Tableau 1 présente les principales classes de polluants chimiques suspectés de favoriser la cancérogenèse au niveau de la thyroïde.

Composés génotoxiques

Certains composés qui possèdent des propriétés génotoxiques peuvent exercer un effet cancérigène direct au niveau de la thyroïde. Plusieurs composés génotoxiques ont déjà été impliqués dans des processus de cancérogénèse affectant d'autres organes, par exemple le benzène et certains pesticides dans les hémopathies (Garry, Danzl et al. 1992; Wong 1995; Wong and Fu 2005), le formaldéhyde dans les cancers du nasopharynx (Cogliano, Grosse et al. 2005). Ces composés génotoxiques pourraient également favoriser la formation de tumeurs malignes au niveau de la glande thyroïde.

Perturbateurs endocriniens

D'autres produits chimiques de l'environnement peuvent favoriser les processus néoplasiques au niveau de la thyroïde par l'intermédiaire d'une perturbation du fonctionnement de la glande thyroïde. Ces perturbations peuvent s'exercer au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, en interférant avec la production ou la libération de la thyroïdostimuline (TSH) ; au niveau de la thyroïde en perturbant la synthèse ou la libération des hormones thyroïdiennes (T_3 et T_4) ; ou encore à un niveau périphérique en perturbant le transport, l'action et/ou le catabolisme des hormones thyroïdiennes.

Par exemple, certains hydrocarbures aromatiques polyhalogénés (dioxines, polychlorobiphényles (PCBs), pesticides organochlorés) ayant une forte ressemblance structurelle avec les hormones thyroïdiennes se lient avec une affinité élevée à leurs protéines de transport et à leur récepteurs.

Des anions, tels que le perchlorate, le thiocyanate et les nitrates inhibent la synthèse des hormones thyroïdiennes en agissant comme inhibiteurs compétitifs des ions iodure (I^-) à l'entrée dans les cellules thyroïdiennes (Lamm, Braverman et al. 1999; Braverman, He et al. 2005; Brauer, Below et al. 2006). La diminution de la synthèse des hormones thyroïdiennes qui en résulte entraîne une augmentation de la libération de TSH au niveau de l'hypophyse par rétrocontrôle positif, et une stimulation de l'activité de la thyroïde. Lorsque la thyroïde ne parvient pas à répondre à cette stimulation en augmentant la synthèse d'hormones thyroïdiennes, en cas d'impossibilité de capter des ions I^- par exemple, cette stimulation est responsable d'une augmentation du volume de la thyroïde, donc de la formation d'un goitre. L'effet goitrogène des anions tels que le perchlorate, les thiocyanates et les nitrates, a été observé chez l'homme, mais semble être favorisé par une déficience en iode dans l'environnement (Below, Zollner et al. 2008).

Résultats des études épidémiologiques chez l'homme

Etudes de l'association entre les expositions chimiques environnementales et le risque de cancer de la thyroïde

Peu de données épidémiologiques chez l'homme sont disponibles sur l'association entre les expositions chimiques de l'environnement et le risque de cancer de la thyroïde.

Une étude de cohorte menée en Slovaquie a comparé l'incidence des cancers chez 225 personnes habitants près d'une usine chimique fabriquant des PCB et chez 207 personnes non exposées aux PCB par leur lieu de résidence. Le taux d'incidence standardisé des cancers de la thyroïde était plus élevé chez les personnes non exposées aux PCB, ce résultat étant attribué par les auteurs à des facteurs de confusion qui n'ont pas pu être pris en compte tels que le mode de vie et d'autres expositions environnementales (Pavuk, Cerhan et al. 2004).

Etudes de l'association entre l'intitulé d'emploi et le risque de cancer de la thyroïde

Trois études cas-témoins et une étude de cohorte historique, menées en Suède et au Canada, se sont intéressées à la relation entre l'intitulé d'emploi et le risque de cancer de la thyroïde (Wingren, Hallquist et al. 1995; Wingren and Axelson 1997; Fincham, Ugnat et al. 2000; Lope, Pollan et al. 2005). Les résultats de ces études sont hétérogènes mais font suspecter l'existence d'une association entre certaines professions ou secteurs d'activité et le cancer de la thyroïde. Une augmentation du risque de cancer de la thyroïde était observée chez les techniciens travaillant dans le secteur médical dans l'étude de cohorte historique et chez les dentistes et les assistants dentaires dans une étude cas-témoins (Wingren, Hallquist et al. 1995; Lope, Pollan et al. 2005). Ces résultats peuvent être liés à une exposition aux radiations ionisantes de ces professions, et sont concordants avec deux autres études de cohortes portant spécifiquement sur l'exposition professionnelle aux radiations ionisantes (Haselkorn, Bernstein et al. 2000; Sont, Zielinski et al. 2001).

Une augmentation du risque de cancer de la thyroïde était également observée chez les femmes travaillant dans l'industrie du papier et de la pâte à papier ou dans l'industrie du cuir et chez les hommes travaillant dans la découpe du bois ou la construction de charpentes (Fincham, Ugnat et al. 2000; Lope, Pollan et al. 2005). L'étude de cohorte historique menée au Canada observait également un excès de risque de cancer de la thyroïde chez les hommes travaillant dans la fabrication de machines agricoles ou encore dans la fabrication d'ordinateurs et d'accessoires informatiques, ainsi le secteur de l'installation électrique (Lope, Pollan et al. 2005). Ces professions sont potentiellement exposées à des polluants industriels polyhalogénés tels que les polychlorobiphényles (PCB) et les polybromobiphényles (PBB).

Etudes de l'association entre les expositions chimiques professionnelles et le risque de cancer de la thyroïde

Une étude de cohorte suédoise s'est intéressée à l'association entre 13 expositions chimiques professionnelles et le risque de cancer à partir d'une matrice emploi-exposition. Une augmentation significative du risque de cancer de la thyroïde était observée chez les femmes travaillant dans l'industrie de la chaussure et ayant une exposition professionnelle probable aux solvants. Aucune association n'était observée avec les autres expositions étudiées (arsenic, amiante, chrome, métaux, huiles, hydrocarbures polyhalogénés, pesticides ou dérivés du pétrole) (Lope, Perez-Gomez et al. 2009). Une étude de cohorte historique menée en Chine chez des femmes travaillant dans l'industrie du textile a observé une augmentation du risque de cancer de la thyroïde chez les femmes exposées pendant au moins 10 ans au benzène et au formaldéhyde (Wong, Ray et al. 2006).

Les agriculteurs sont plus particulièrement exposés aux pesticides. Dans une étude menée à partir des registres du cancer de Suisse, un excès de risque de cancer de la thyroïde était observé parmi les agriculteurs, mais les auteurs attribuaient cette association à une déficience en iode dans les régions étudiées (Bouchardy, Schuler et al. 2002). Une étude de cohorte américaine menée chez 90 000 utilisateurs de pesticides et leurs épouses observait une augmentation non significative de l'incidence du cancer de la thyroïde dans la cohorte par rapport à la population générale, en particulier en cas d'exposition à l'Alachlor, un herbicide (Lee, Hoppin et al. 2004).

Ces études illustrent la difficulté d'évaluer les expositions chimiques professionnelles, et en particulier de s'intéresser à des expositions chimiques précises. Les associations observées avec l'exposition aux solvants, au benzène et au formaldéhyde dans ces études constituent cependant des résultats intéressants qui justifient d'être davantage explorés.

Synthèse sur les expositions professionnelles et environnementales

L'exposition aux radiations ionisantes pendant l'enfance est le seul facteur de risque clairement établi de cancer de la thyroïde, qu'il s'agisse de radiations d'origine médicale ou de radiations d'origine environnementale. De nombreux polluants chimiques présents dans l'environnement peuvent également favoriser les processus néoplasiques au niveau de la thyroïde, par des mécanismes variés, mais le rôle de ces expositions environnementales a encore très peu fait l'objet d'études épidémiologiques. Quelques études ont recherché une association entre la profession ou les expositions professionnelles et le risque de cancer de la thyroïde. Malgré les difficultés méthodologiques inhérentes à ces analyses, les résultats de ces études suggèrent une augmentation du risque de cancer de la thyroïde pour certaines professions particulièrement exposées à des polluants chimiques, en particulier chez les personnes travaillant dans l'industrie du papier ou de la pâte à papier, l'industrie du cuir et le travail du bois.

Tableau 1 – Polluants suspectés de favoriser une tumorigenèse thyroïdienne

Composé chimique		Utilisation / Présence dans l'environnement
Principaux perturbateurs de la fonction thyroïdienne		
Hydrocarbures aromatiques polyhalogénés	Dioxines et furanes	Issus de divers procédés industriels (à haute température, industrie du papier et de la pâte à papier, métallurgie, industrie chimique, production de dérivés halogénés, etc...) Issus de l'incinération des déchets
	Polychlorobiphényles (PCB)	Composants de fluides diélectriques utilisés dans les transformateurs et condensateurs électriques, de fluides hydrauliques, d'encre, de peintures, de colles de joints, etc...
	Retardateurs de flamme bromés (PBB)	Ignifuges entrant dans la composition de plastiques, d'éléments de construction, de matériaux d'isolation, peintures, matériaux en bois, textiles
	Pesticides organochlorés (DDT, chlordane, lindane, heptachlore, toxaphène, aldrine, dieldrine)	Insecticides initialement utilisés pour contrôler le vecteur de la malaria (DDT), puis en agriculture à partir de 1945. Le DDT a été interdit d'utilisation en 1972 en France. Les autres pesticides organochlorés ont été retirés progressivement du fait de leurs effets environnementaux.
Autres composés aromatiques	Nonylphénol et octylphénol	Présents comme additifs dans de nombreux détergents, plastiques et pesticides
	Pentachlorophénol	Antifongique utilisé dans l'industrie du bois, l'industrie textile, la tannerie
	Bisphénol A	Composant de plastiques, de certains biberons, de résines époxy, de résines utilisées en dentisterie...
	Phtalates	Utilisés comme plastifiants dans les PVC Entrent dans la composition de jouets, emballages plastiques, peintures industrielles, colles, produits pharmaceutiques et cosmétiques
Pesticides non organochlorés	Ethylène-bis-dithiocarbamates (EBDC)	Fongicides
Anions	Perchlorate	Composé naturellement présent dans l'environnement Utilisé comme propergol dans certains carburants aéronautiques (fusées, missiles...) Utilisé dans la fabrication d'armes à feu, d'huiles lubrifiantes, dans l'industrie du cuir, l'industrie du caoutchouc
	Thiocyanates	Composés naturellement présents dans l'environnement (en particulier dans les végétaux crucifères) Composés également émis par les activités industrielles Présent dans le tabac
	Nitrates	Ubiquitaires dans l'alimentation : naturellement présents dans certains légumes, ajoutés comme conservateurs dans les viandes et poissons Présents dans la fumée du tabac
Métaux lourds	Aluminium	Récipients, additif alimentaire
	Cadmium	Batteries
	Plomb	Peintures au plomb, tuyaux
	Mercure	Thermomètres, amalgames dentaires
Substances chimiques associées au risque de cancer thyroïdien dans les études épidémiologiques		
	Solvants, hydrocarbures aromatiques (benzène, ...)	Nombreuses utilisations industrielles ; essences, carburants
	Formaldéhyde	Colles ; panneaux agglomérés, contreplaqués, autres produits du bois ; matières plastiques ; fertilisants ; peintures et vernis ; industrie textile ; désinfectants ; cosmétiques ; solutions de conservation

I.4- Objectifs de l'étude

L'objectif de la thèse était d'améliorer la connaissance des facteurs de risque de cancer de la thyroïde à partir de deux études cas-témoins menées dans des zones géographiques de contextes très différents : la Nouvelle-Calédonie et la France métropolitaine. Le contexte en Nouvelle-Calédonie se caractérise en effet par une incidence du cancer de la thyroïde parmi les plus élevées au monde, en particulier dans l'ethnie mélanésienne. L'étude en Nouvelle-Calédonie avait déjà permis de mettre en évidence plusieurs caractéristiques individuelles associées au risque de cancer de la thyroïde, notamment l'obésité et la parité élevée, expositions dont la prévalence est importante dans cette population (Truong, Orsi et al. 2005; Guignard, Truong et al. 2007). Les facteurs alimentaires pourraient également jouer un rôle (Truong, Baron-Dubourdieu et al. 2010). Pour autant, les raisons de l'incidence très élevée du cancer de la thyroïde en Nouvelle-Calédonie restent en grande partie inexpliquées. Ainsi, à la différence de la Polynésie française, où l'incidence du cancer de la thyroïde est également très élevée, la Nouvelle-Calédonie n'a pas été exposée aux essais nucléaires. Le rôle des facteurs héréditaires n'avaient pas encore fait l'objet d'étude dans cette population et donc été examiné dans le cadre de ce travail de thèse. Le contexte en France métropolitaine est caractérisé par une incidence beaucoup moins élevée qu'en Nouvelle-Calédonie, mais néanmoins marquée par une augmentation constante au cours des dernières décennies. La question de l'impact des retombées radioactives en France métropolitaine suite à l'accident de la centrale nucléaire de Tchernobyl en 1986 a été posée, mais ne fera pas l'objet de ce travail. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux caractéristiques individuelles telles que l'obésité et la parité ainsi qu'à d'autres expositions environnementales, notamment professionnelles, dont la prévalence y est plus élevée qu'en Nouvelle-Calédonie.

Pour estimer la place des facteurs héréditaires dans l'étiologie des cancers différenciés de la thyroïde, nous avons étudié l'association entre le risque de cancer de la thyroïde et les antécédents familiaux de pathologie bénigne et/ou maligne de la thyroïde dans les deux études cas-témoins menées en Nouvelle-Calédonie et en France métropolitaine (étude CATHY).

Dans un second temps nous avons étudié le rôle de plusieurs facteurs individuels dont les facteurs hormonaux et reproductifs, les facteurs anthropométriques, et les consommations d'alcool et de tabac. Ces analyses ont été menées à partir de l'étude CATHY en France métropolitaine.

Enfin, les associations entre le risque de cancer thyroïdien et la profession et le secteur d'activité ont été étudiées dans l'étude CATHY à titre exploratoire, afin de dégager des hypothèses sur les expositions professionnelles associées à un risque accru qui pourraient être étudiées ultérieurement de façon plus approfondie.

Partie II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

II.1- Etude cas-témoins en Nouvelle-Calédonie

La méthodologie de l'étude cas-témoins menée en Nouvelle-Calédonie a été décrite de manière détaillée dans un travail précédent (Thèse d'Université soutenue par Thérèse Truong en 2007, « *Epidémiologie des cancers de la thyroïde en Nouvelle-Calédonie* »). Nous rappelons ici la méthodologie de cette étude de manière succincte.

II.1-1. Population étudiée

Sélection des cas

Les cas éligibles pour cette étude étaient les individus avec un cancer papillaire ou vésiculaire de la thyroïde diagnostiqué entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 1999, et résidant en Nouvelle-Calédonie depuis au moins 5 ans au moment du diagnostic. Les cas ont été identifiés de manière exhaustive, sur la base du diagnostic anatomopathologique, par les deux laboratoires d'anatomopathologie et le registre des cancers de Nouvelle-Calédonie.

Sur 369 cas de cancer de la thyroïde éligibles pour cette étude, 37 (10%) n'ont pas pu être interrogés : 9 ont refusé de participer, 21 étaient décédés au moment des entretiens et 5 n'ont pas pu être contactés.

Sélection des témoins

Les témoins ont été sélectionnés à partir des listes électorales de Nouvelle-Calédonie. Les témoins ont été appariés par fréquence aux cas sur le sexe et l'âge (par classes de 5 ans). Une année de référence, équivalente de l'année de diagnostic chez les cas, a été attribuée aux témoins.

Sur 473 témoins éligibles, 61 (13 %) n'ont pas été inclus dans l'étude : 13 étaient décédés, 24 ont refusé de participer et 24 n'ont pas pu être contactés.

II.1-2. Recueil des données

Les individus inclus dans l'étude ont été interrogés entre 1998 et 2002, Les données ont été recueillies au domicile des personnes incluses, à l'aide d'un questionnaire standardisé, lors d'entretiens face-à-face réalisés par 7 enquêtrices spécifiquement formées pour cette étude. Seules les expositions antérieures au diagnostic pour les cas, et à l'année de référence pour les témoins, ont été retenues dans les analyses.

Les données recueillies dans cette étude concernaient principalement les antécédents personnels et familiaux de pathologie de la thyroïde, les caractéristiques de la vie menstruelle et reproductive, les

traitements hormonaux exogènes, les caractéristiques anthropométriques, les habitudes alimentaires, la consommation de tabac et d'alcool. Nous présentons ici seulement les données concernant les antécédents familiaux de tumeurs bénignes et malignes de la thyroïde.

Antécédents familiaux de tumeurs bénignes et malignes de la thyroïde

Les sujets inclus dans l'étude étaient interrogés sur leurs antécédents familiaux de pathologie bénigne ou maligne de la thyroïde chez les apparentés de premier degré (père, mère, frère, sœur, fils, fille) et chez les apparentés de deuxième ou troisième degré. Pour chaque apparenté atteint étaient recueillis : le lien de parenté, le prénom de l'apparenté, l'année de naissance et l'âge au diagnostic.

Nous nous sommes intéressés aux antécédents familiaux de goitre multinodulaire et de cancer de la thyroïde chez les apparentés de premier degré et chez les apparentés de degré supérieur. Les cancers de la thyroïde déclarés chez un apparenté de premier degré ont pu être validés parmi les cas de l'étude lorsque l'année de diagnostic correspondait à la période d'inclusion dans l'étude (1993-1999). Seuls les apparentés atteints dont l'année de diagnostic était antérieure ou égale à l'année de diagnostic du cas, ou à l'année de référence du témoin, ont été pris en compte dans les analyses.

II.2- Etude cas-témoins en France métropolitaine (Etude CATHY)

L'étude CATHY est une étude cas-témoins en population générale menée à partir de 2005 dans trois départements de France métropolitaine couverts par un registre du cancer : le Calvados, la Marne et les Ardennes.

II.2-1. Population étudiée

Sélection des cas

Les cas éligibles pour l'étude étaient l'ensemble des patients avec un diagnostic de cancer différencié de la thyroïde porté entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2007, résidant dans l'un des trois départements de l'étude et âgé d'au moins 25 ans au moment du diagnostic.

Les cas ont été identifiés par le registre général des cancers du Calvados et le registre spécialisé des cancers de la thyroïde de Marne-Ardennes. La topographie et la morphologie ont été codées selon la troisième version de la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie (CIM-O-3). Les cancers de la thyroïde étaient classés selon les caractéristiques (taille, histologie) du plus grand nodule cancéreux.

L'étude ayant débuté en 2005, les cas diagnostiqués de 2002 à 2004 ont été identifiés de manière rétrospective. Les cas diagnostiqués de 2005 à 2007 ont été identifiés de manière prospective.

Sur 853 cas éligibles, 232 (27%) n'ont pas pu être interrogés : 148 ont refusé de participer, 29 étaient décédés au moment de l'entretien, 52 n'ont pas pu être contactés, et 3 étaient trop malades pour répondre. L'étude a porté sur 621 cas.

Sélection des témoins

Les témoins ont été sélectionnés par tirage au sort par l'institut de sondage CSA (Conseil-Sondage-Analyse) parmi les habitants du Calvados, de la Marne et des Ardennes, âgés d'au moins 25 ans. Le tirage au sort était réalisé à partir des annuaires téléphoniques, sur la base de numéros de téléphone incrémentés d'une unité afin de pouvoir contacter également les personnes sur liste rouge. Un premier contact téléphonique permettait de savoir si l'un des membres du foyer correspondait aux critères d'inclusion dans l'étude. Le cas échéant, il était proposé à cette personne de participer à l'étude en recevant un enquêteur à domicile.

Les témoins ont été appariés par fréquence aux cas sur le sexe et l'âge quinquennal. Le tirage au sort des témoins était stratifié sur la catégorie socioprofessionnelle de manière à ce que la répartition des catégories socioprofessionnelles parmi les témoins soit représentative de celle de leur département de résidence.

Une année de référence entre 2002 et 2007 a en outre été attribuée aux témoins. Seules les expositions survenues avant l'année de référence étaient prises en compte dans les analyses.

Sur 943 cas éligibles, 236 (25%) n'ont pas pu être interrogés : 232 ont refusé de participer et 4 n'ont pas pu être contactés. L'étude a porté sur 706 témoins.

II.2-2. Recueil des données

Les données de l'étude CATHY ont été recueillies à l'aide de questionnaires standardisés lors d'entretiens face-à-face à domicile réalisés par des enquêtrices spécialement formées pour l'étude. Les données recueillies concernaient les informations socio-démographiques, médicales, (antécédents médicaux personnels et familiaux), les caractéristiques de la vie hormonale et reproductive, les caractéristiques anthropométriques, le mode de vie (activité physique, consommations de tabac et d'alcool), les loisirs, les intitulés de la profession et du secteur d'activité, et l'historique résidentiel.

Antécédents familiaux de cancer de la thyroïde

Les antécédents de cancer de la thyroïde chez les apparentés de premier degré (père, mère, fratrie, enfants) étaient recueillis pour chaque sujet inclus dans l'étude, ainsi que l'âge de l'apparenté au diagnostic du cancer de la thyroïde, le cas échéant. Nous n'avons pris en compte dans les analyses que les cancers de la thyroïde dont la date de diagnostic chez l'apparenté était antérieure ou égale à la date de diagnostic du cas ou la date de référence du témoin.

Facteurs menstruels

Les caractéristiques de la vie menstruelle que nous avons étudiées étaient l'âge aux premières règles, l'irrégularité des règles, le statut ménopausique et, le cas échéant, l'âge à la ménopause, et les antécédents de chirurgie gynécologique.

Le statut ménopausique et, le cas échéant, l'âge à la ménopause, ont été définis en fonction des informations déclarées par les femmes sur leurs menstruations, sur les antécédents de chirurgie gynécologique et sur la prise de traitements hormonaux de la ménopause. La ménopause naturelle était définie comme l'arrêt des règles depuis au moins un an, en l'absence de chirurgie gynécologique ou de prise de traitement hormonal substitutif. La ménopause artificielle était définie comme l'arrêt des règles consécutif à une ovariectomie bilatérale. Le statut ménopausique a été considéré « indéfini » chez les femmes déclarant un arrêt des règles suite à une hystérectomie sans ovariectomie bilatérale, ainsi que chez les femmes toujours réglées mais sous traitement hormonal substitutif. Les femmes ayant un statut ménopausique indéfini ont secondairement été reclassées en pré-ménopausées ou ménopausées selon qu'elles avaient un âge inférieur ou supérieur à 50 ans. Cependant la variable « âge à la ménopause » n'a été étudiée que chez les femmes dont le statut ménopausique était connu.

Nous avons calculé le nombre cumulatif de cycles menstruels au cours de la vie, puis l'avons rapporté en nombre d'années. Le nombre d'années de menstruations était défini chez les femmes ménopausées comme le nombre d'années écoulées entre l'âge aux premières règles et l'âge à la ménopause, et chez les femmes toujours réglées comme le nombre d'années entre l'âge aux premières

règles et l'âge à l'année de référence ou de diagnostic, dont nous avons soustrait la durée cumulée des grossesses à terme (nombre de grossesses à terme multiplié par 9 mois). Cette définition du nombre cumulé de cycles menstruels a été publiée dans des articles portant sur d'autres localisations cancéreuses (Clavel-Chapelon 2002; Braem, Onland-Moret et al. 2010; Duell, Travier et al. 2010). L'intérêt de cette variable est à la fois de refléter une durée cumulée d'exposition aux hormones ovariennes au cours de la vie et de faire la synthèse de l'information contenue dans plusieurs variables (âge aux premières règles, âge à la ménopause et nombre de grossesses).

Traitements hormonaux

Nous nous sommes intéressés à la prise de contraception orale et à la prise de traitements hormonaux de la ménopause. Pour les deux groupes de traitements hormonaux, nous avons étudié le fait d'avoir déjà ou jamais utilisé ce type de traitement avant la date de diagnostic ou de référence. L'âge de début et l'âge de fin du traitement nous ont également permis de calculer la durée du traitement et le délai écoulé depuis la dernière utilisation.

Le recueil des informations sur la nature des traitements hormonaux de la ménopause utilisés nous a permis de détailler les analyses en distinguant les traitements estrogéniques des traitements combinés estro-progestatifs.

Facteurs reproductifs

Pour chaque femme incluse dans l'étude, l'historique détaillé de chaque grossesse était recueilli et comprenait : l'âge à la fin de la grossesse, l'issue de la grossesse (enfant né vivant, enfant mort né, fausse couche, avortement provoqué, grossesse extra-utérine), la durée de la grossesse, la durée de l'allaitement. Nous avons défini les « grossesses à terme » comme étant les grossesses aboutissant à une naissance, que l'enfant soit né vivant ou mort né.

Les caractéristiques de la vie reproductive que nous avons étudiées étaient : le nombre de grossesses, le nombre de grossesses à terme, l'issue de la première grossesse, l'âge à la première grossesse et le délai écoulé depuis la dernière grossesse, le nombre de fausses couches, le nombre d'avortements volontaires, le fait d'avoir allaité et la durée de l'allaitement le cas échéant.

Facteurs anthropométriques

Les caractéristiques anthropométriques recueillies étaient : la taille, le poids au moment de l'entretien, et l'historique du poids depuis l'âge de 18 ans par tranche d'âge de 10 ans. Concernant l'historique du poids, le sujet pouvait soit renseigner directement son poids, soit choisir la silhouette de Sörensen (Figure 5) qui lui semblait correspondre le mieux. Les silhouettes ont ensuite été converties en indice de masse corporelle en utilisant les correspondances observées dans une étude transversale menée aux Etats-Unis chez près de 30000 individus (Bulik, Wade et al. 2001).

Nous avons calculé l'indice de masse corporelle (IMC), défini comme le rapport du poids (en kilogrammes) sur la taille (en mètres) au carré, à l'année de référence et aux différents âges de la vie. L'IMC a été catégorisé, d'une part selon les catégories définies par l'Organisation Mondiale de la Santé (maigreur : $IMC < 18,5$; normal : $18,5 \leq IMC < 25$, surpoids : $25 \leq IMC < 30$, obésité : $IMC \geq 30$), et d'autre part selon la répartition en quartiles observée chez les témoins. Nous avons également calculé la surface corporelle selon la méthode de Dubois et Dubois qui est la méthode de calcul la plus fréquemment utilisée (DuBois and DuBois 1916). La surface corporelle a été catégorisée à partir des quartiles observés chez les témoins. La formule de Dubois et Dubois est :

$$\text{Surface corporelle} = 0,007184 * (\text{Poids})^{0,725} * (\text{Taille})^{0,425}.$$

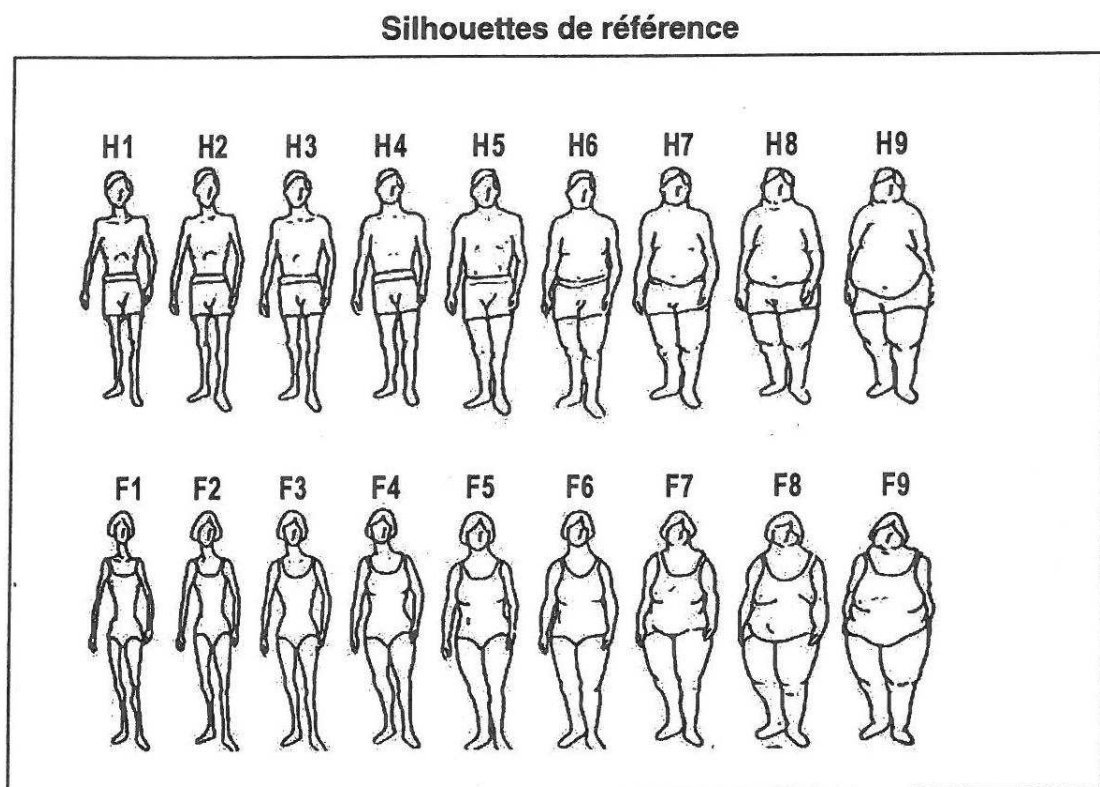


Figure 5 – Silhouettes de Sørensen

Consommations de tabac et d'alcool

Consommation de tabac

Il a été demandé au sujet s'il avait consommé du tabac de manière régulière (au moins une fois par jour pendant 1 an) et, si oui, à quel âge il avait commencé. Le sujet était également interrogé sur sa consommation actuelle, et, en cas d'arrêt, sur l'âge auquel il avait arrêté de fumer. En cas d'interruption du tabagisme d'au moins 1 an suivie d'une reprise, le sujet devait estimer la durée cumulée de ses interruptions.

Ces informations nous ont permis de définir le statut tabagique des individus au moment du diagnostic ou à l'année de référence, et de distinguer les fumeurs actuels, les anciens fumeurs et les non fumeurs. Un individu était considéré ancien fumeur s'il avait arrêté depuis au moins 1 an à l'année de référence. Nous avons également étudié l'âge de début du tabagisme, sa durée, et le délai écoulé depuis l'arrêt du tabagisme, le cas échéant.

Le sujet devait également indiquer s'il avait consommé le plus souvent des cigarettes, du tabac à rouler, le cigare ou la pipe. Les différents modes de tabagisme ont été quantifiés en consommation de cigarettes à l'aide des conversions suivantes : une cigarette correspond à 1 gramme de tabac, une pipe à 2 grammes de tabac et un cigare à 5 grammes de tabac. Le nombre de paquets-années a été estimé pour chaque individu en multipliant la durée de sa consommation en années par le nombre de paquets fumés par jour.

Consommation d'alcool

Les individus ont été interrogés sur leur consommation de vin, champagne, cidre, bière, whisky et pastis, apéritifs (boissons à 20°) et digestifs (boissons à 40°). Pour chaque type d'alcool étaient recueillis la fréquence de la consommation (« jamais ou presque », nombre de fois par jour, semaine ou mois) et son importance (en nombre de verres par consommation). Le nombre de verres d'alcool a été étudié sans distinction du type d'alcool puisque chaque verre de ces différents types d'alcool contient approximativement le même nombre de grammes d'alcool.

Profession et secteur d'activité

L'historique professionnel des sujets inclus dans l'étude a été recueilli. Deux codes ont été utilisés pour décrire la profession et le secteur d'activité :

La profession

La Classification Internationale Type des Professions (CITP-1968, édition 1968) du Bureau International du Travail (BIT) a été utilisée pour le codage des professions. Le code CITP est un code numérique à 5 chiffres : le 1^{er} chiffre correspond aux 8 grands groupes ou classes socioprofessionnelles, le 2^{ème} chiffre correspond à une différenciation en sous groupes en fonction du secteur d'activité ou du niveau technique requis, le 3^{ème} chiffre correspond aux groupes de base, différenciés par le secteur d'activité concerné, et les 4^{ème} et 5^{ème} chiffres à une différenciation par profession.

Le secteur d'activité

Les secteurs d'activité ont été codés à l'aide de la Nomenclature d'Activités Française (NAF). Il s'agit d'une nomenclature à trois chiffres et une lettre qui se décline en sections (17 sections), divisions (60 divisions à 2 chiffres), groupes (220 groupes à 3 chiffres) et classes d'activité (696 classes d'activité).

II.2-3. Analyses statistiques

Régressions logistiques

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel R (R Development Core Team (2011). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>).

Nous avons utilisé des modèles logistiques simples non conditionnels pour le calcul des odds ratios (OR) et de leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%).

Des analyses de sensibilité ont été menées pour vérifier la robustesse des modèles multivariés aux sujets « extrêmes » identifiés à l'aide des distances de Cook.

Stratégie d'analyse

Les risques de cancer de la thyroïde liés aux expositions étudiées sont exprimés sous forme d'odds ratio (OR) accompagnés de leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%). L'ensemble des odds ratios présentés sont ajustés sur les variables utilisées pour l'appariement des cas et des témoins (âge quinquennal, département de résidence, et sur le sexe pour les analyses concernant à la fois des hommes et des femmes).

Analyses multivariées

Les variables explicatives introduites dans les modèles multivariés pour ajuster la relation entre les expositions d'intérêt et le risque de la thyroïde étaient soit des facteurs de confusion classiquement décrits dans la littérature, soit des facteurs de confusion identifiés dans nos données lors des analyses bivariées. Une variable était considérée comme un facteur de confusion potentiel à l'issue des analyses bivariées si elle était associée à la fois à l'exposition étudiée et au risque de cancer de la thyroïde, et ne pouvait *a priori* pas être considérée comme un facteur intermédiaire entre les deux. Nous avons également veillé à éviter la multicollinéarité, c'est-à-dire à ne pas introduire ensemble dans les modèles des variables très fortement associées entre elles ou ayant une signification redondante. L'existence d'interactions a systématiquement été recherchée. Pour tenir compte du problème des comparaisons multiples lors de la recherche d'interactions, et ne retenir que les interactions particulièrement significatives, nous avons utilisé le diagramme de significativité de Schweder et Spjøtvoll (Schweder and Spjøtvoll 1982).

Analyses par type histologique et taille de tumeur

Des analyses séparées ont systématiquement été menées pour les cancers de type histologique papillaire et pour les cancers de type vésiculaire, ces deux types histologiques pouvant avoir une étiologie différente. La faible proportion de cancers vésiculaires pose cependant un problème de manque de puissance pour les analyses à part de ce type histologique.

L'ensemble des analyses ont également été menées de manière séparée pour les microcarcinomes (carcinomes de diamètre inférieur ou égal à 10 mm) et pour les carcinomes de diamètre supérieur à 10 mm. L'hypothèse justifiant l'analyse séparée des microcarcinomes et des carcinomes de plus grande taille est que les microcarcinomes sont davantage sensibles aux pratiques médicales et peuvent être plus souvent diagnostiqués chez des personnes qui ont un suivi médical régulier.

Analyses stratifiées

Des analyses stratifiées ont également été menées sur l'âge au diagnostic afin de distinguer les cancers de la thyroïde du sujet jeune et les cancers de la thyroïde du sujet plus âgé, les cancers de la thyroïde ayant deux pics d'incidence en fonction de l'âge (autour de 40 ans et autour de 60 ans). Chez les femmes, des analyses stratifiées ont été menées sur le statut ménopausique. Cette stratification nous a semblé justifiée car la situation hormonale endogène est très différente avant et après la ménopause.

Partie III. RÉSULTATS

III.1- Résultats de l'étude cas-témoins en Nouvelle-Calédonie

III.1-1. Caractéristiques des cas et des témoins

Le Tableau 2 décrit les principales caractéristiques socio-démographiques des cas et des témoins de l'étude menée en Nouvelle-Calédonie. Du fait de l'appariement par fréquence sur l'âge et sur le sexe, la distribution de ces deux variables était très proche entre les cas et les témoins. Les mélanésien étaient davantage représentés chez les cas que chez les témoins en raison de l'incidence élevée des cancers de la thyroïde dans ce groupe ethnique. Les cas résidaient plus souvent que les témoins dans les Iles Loyauté et la Province Nord qui sont des provinces à forte majorité mélanésienne.

Tableau 2 – Caractéristiques socio-démographiques des cas et des témoins de Nouvelle-Calédonie

	Cas (total = 332)		Témoins (total = 412)		OR ^a	IC 95%
	No.	%	No.	%		
Sexe						
Femmes	293	88,3	354	85,9		
Hommes	39	11,7	58	14,1		
Age (ans)						
< 25	10	3,0	13	3,2		
25-29	21	6,3	31	7,5		
30-34	24	7,2	24	5,8		
35-39	35	10,5	43	10,4		
40-44	33	9,9	42	10,2		
45-49	35	10,5	44	10,7		
50-54	41	12,3	38	9,2		
55-59	39	11,7	55	13,3		
60-64	42	12,7	41	10,0		
65-69	33	9,9	57	13,8		
≥ 70	19	5,7	24	5,8		
Origine ethnique						
Mélanésienne	244	73,5	189	45,9	1	Référence
Européenne	42	12,7	133	32,3	0,3	(0,2-0,4)
Autre	46	13,9	90	21,8	0,4	(0,3-0,6)
Province (Mélanésien seulement)						
Sud	75	30,7	81	42,9	1	Référence
Nord	68	27,9	52	27,5	1,5	(0,9-2,4)
Iles Loyauté	101	41,4	56	29,6	2,1	(1,3-3,3)
Nombre de frères et sœurs						
0	23	6,9	65	15,8	1	Référence
1-2	72	21,7	75	18,2	2,7	(1,5-4,8)
3-4	76	22,9	89	21,6	2,4	(1,4-4,3)
5-6	61	18,4	83	20,1	2,0	(1,1-3,5)
7-8	57	17,2	58	14,1	2,6	(1,4-4,8)
≥ 9	43	12,9	42	19,2	2,8	(1,5-5,3)

^a OR ajusté sur l'âge et le sexe

III.1-2. Antécédents familiaux de goitre et de cancer de la thyroïde

Le nombre moyen de frères et sœurs était plus élevé chez les cas (4,7) que chez les témoins (4,2). Le Tableau 4 décrit les 26 familles de cas dans lesquelles un antécédent de cancer de la thyroïde était retrouvé chez au moins un apparenté de premier degré. Dans cinq familles, un antécédent de cancer de la thyroïde était retrouvé chez deux apparentés de premier degré, et dans une famille un cancer de la thyroïde était retrouvé chez trois apparentés de premier degré.

Le Tableau 3 compare les caractéristiques anatomopathologiques des cancers de la thyroïde chez les cas avec et sans antécédent familial de cancer de la thyroïde. La fréquence des cancers micropapillaires et multifocaux était légèrement plus élevée chez les cas avec antécédent familial mais aucune caractéristique histologique n'apparaissait significativement associée à l'existence d'un antécédent familial.

Tableau 3 – Comparaison des caractéristiques anatomopathologiques des cancers de la thyroïde chez les cas avec/sans antécédent familial de premier degré (N = 332)

	Cas avec apparenté de 1 ^{er} degré atteint de cancer de la thyroïde (N = 39)		Cas sans apparenté de 1 ^{er} degré atteint de cancer de la thyroïde (N = 293)		p
	N	%	N	%	
Taille de la tumeur (mm)					
≤ 10	22	56,4	145	49,5	0,790 ^a
> 10	17	43,6	144	49,1	
donnée manquante			4		
Histologie					
Papillaire	36	92,3	252	86,0	0,276 ^a
Folliculaire	3	7,7	41	14,0	
Multifocalité					
Oui	25	64,1	164	56,7	0,383 ^a
Non	15	34,9	125	43,3	
donnée manquante			4		
Extension					
Ganglionnaire	3	7,7	30	10,4	0,860 ^b
Métastatique	0	0	3	1,0	
Non	36	92,3	256	88,6	
donnée manquante			4		

^a Test du chi-2 de Pearson

^b Test du chi-2 de Yates

Tableau 4 – Familles de cas avec apparenté(s) de 1^{er} degré atteint de cancer de la thyroïde

Famille	Relation entre apparentés	Age au diagnostic	Sexe	Taille tumeur (mm)	Histologie	Multifocalité
1	Sœur *	35	F	17	Papillaire	Non
	Sœur *	26	F	5	Papillaire	Non
2	Sœur *	35	F	10	Folliculaire	Oui
	Sœur	44	F	?	?	?
3	Sœur *	35	F	35	Papillaire	Non
	Frère *	41	M	?	Papillaire	?
4	Sœur *	31	F	5	Folliculaire	Non
	Sœur *	51	F	20	Papillaire	Oui
5	Sœur *	60	F	20	Papillaire	Oui
	Sœur *	52	F	10	Papillaire	Oui
6	Sœur *	43	F	?	?	?
	Sœur *	27	F	35	Folliculaire	Oui
7	Sœur	36	F	?	?	?
	Fille *	51	F	8	Papillaire	Non
8	Mère	?	F	?	?	?
	Sœur *	62	F	4	Papillaire	Oui
9	Sœur	?	F	?	?	?
	Sœur *	71	F	12	Papillaire	Non
10	Fille *	39	F	3	Papillaire	Oui
	Mère *	59	F	16	Papillaire	Oui
11	Fille *	30	F	25	Papillaire	Non
	Mère	?	F	?	?	?
12	Sœur *	36	F	30	Papillaire	Oui
	Sœur	?	F	?	?	?
13	Sœur *	49	F	6	Papillaire	Oui
	Sœur *	49	F	12	Papillaire	Non
14	Sœur	47	F	?	?	?
	Sœur *	28	F	10	Papillaire	Non
15	Sœur	?	F	?	?	?
	Fille/Sœur *	38	F	5	Papillaire	Oui
16	Mère	57	F	?	?	?
	Frère	?	M	?	?	?
17	Sœur *	41	F	20	Papillaire	Oui
	Sœur *	48	F	2	Papillaire	Oui
18	Frère *	?	M	≤ 5	Papillaire	?
	Sœur *	70	F	20	Papillaire	Oui
19	Frère *	54	M	> 25	Papillaire	?
	Sœur *	60	F	10	Papillaire	Non
20	Frère *	70	M	> 25	Folliculaire	?
	Sœur *	41	F	8	Papillaire	Oui
21	Frère	?	M	?	?	?
	Sœur *	52	F	5	Papillaire	Non
22	Fille *	28	F	50	Papillaire	Oui
	Mère *	64	F	80	Folliculaire	Non
23	Sœur *	68	F	50	Papillaire	Oui
	Sœur	?	F	?	?	?
24	Sœur *	63	F	13	Papillaire	Oui
	Fille *	31	F	35	Papillaire	Oui
25	Mère	?	F	?	?	?
	Fille *	30	F	8	Papillaire	Oui
26	Mère	38	F	?	?	?
	Sœur *	40	F	9	Papillaire	Oui
27	Sœur *	40	F	28	Papillaire	Oui
	Sœur *	22	F	2	Papillaire	Non
28	Sœur	?	F	?	?	?
	Fille *	55	F	5	Papillaire	Non
29	Mère	?	F	?	?	?
	Fils *	44	M	≤ 5	Papillaire	?
30	Mère *	70	F	10	Papillaire	Oui

* Cas inclus dans l'étude

Les odds ratios estimant la force de l'association entre les antécédents familiaux de cancer de la thyroïde ou de goitre multinodulaire et le risque de cancer de la thyroïde sont présentés dans le Tableau 5. Un antécédent familial de cancer de la thyroïde chez au moins un apparenté de premier degré a été retrouvé chez 39 cas et chez 15 témoins, conduisant à un odds ratio de 3,2 (IC 95% : 1,6-6,2). L'odds ratio n'augmentait pas avec le nombre d'apparentés de premier degré atteints et n'était pas modifié si l'analyse prenait également en compte les apparentés de degré supérieur.

Un antécédent familial de goitre multinodulaire chez un apparenté de premier degré était associé au risque de cancer de la thyroïde selon un odds ratio de 3,6 (IC95% : 1,9-7,0). L'odds ratio augmentait significativement quand le nombre d'apparentés atteints augmentait (p de tendance < 0,0001) mais n'était pas modifié lorsque l'analyse incluait les apparentés de degré supérieur.

Tableau 5 – Antécédent familial de cancer de la thyroïde ou de goitre multinodulaire et risque de cancer de la thyroïde

	Antécédent familial de cancer de la thyroïde			Antécédent familial de goitre multinodulaire		
	C/T (332/412)	OR ^a	IC 95%	C/T (332/412)	OR ^a	IC 95%
Apparentés de premier degré atteints^b						
Non	231/322	1	Référence	236/326	1	Référence
Oui	39/15	3,2	(1,6-6,2)	40/16	3,6	(1,9-7,0)
Nombre d'apparentés de premier degré atteints^b						
0	231/322	1	Référence	236/326	1	Référence
1	29/11	3,2	(1,5-6,8)	26/10	3,4	(1,5-7,8)
≥ 2	6/3	1,9	(0,5-8,0)	11/2	9,5	(1,8-50,2)
Apparentés de 1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème} degré atteints^c						
Non	220/318	1	Référence	221/319	1	Référence
Oui	52/20	3,3	(1,9-5,9)	57/23	3,6	(2,1-6,3)

^a OR ajustés sur l'âge, le sexe, l'ethnie et le nombre de frères et sœurs

^b Apparentés de premier degré avec une date de diagnostic antérieure ou égale à la date de diagnostic du cas ou à l'année de référence du témoin

^c Indépendamment de la date de diagnostic

Le Tableau 6 présente les résultats des analyses stratifiées sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique et la province de résidence. Les odds ratios associés aux antécédents familiaux de cancer de la thyroïde étaient légèrement plus élevés chez les sujets âgés de 40 ans ou moins à l'année de référence que chez les sujets plus âgés, mais l'interaction avec l'âge n'était pas significative ($p = 0,76$). L'absence de témoin homme avec un antécédent familial de cancer de la thyroïde empêchait de comparer formellement l'odds ratio chez les hommes et chez les femmes. Cependant, cinq cas hommes avaient un antécédent familial de cancer de la thyroïde, ce qui conduisait à une association statistiquement significative entre l'existence d'antécédents familiaux et le risque de cancer de la thyroïde chez les hommes selon le test exact de Fisher ($p = 0,009$, $IC95\% = [1,45-\infty]$). Les analyses par lieu de résidence montraient des odds ratios sensiblement plus élevés chez les Mélanésien résidant dans les provinces Nord et Sud ($OR=6,4$ [$2,0-20,2$]) que chez les Mélanésien résidant dans les Iles Loyauté ($OR=1,3$ [$0,4-4,6$]), l'interaction étant significative (p de l'interaction = $0,027$).

L'association entre les antécédents familiaux de goitre multinodulaire et le risque de cancer de la thyroïde était légèrement plus élevée chez les sujets âgés de 40 ans ou moins ($OR=5,0$ [$1,6-16,1$]) que chez les sujets plus âgés ($OR=2,8$ [$1,2-6,3$]). Un odds ratio plus élevé était observé chez les Mélanésien résidant dans les Provinces Nord et Sud ($OR=4,9$ [$1,5-15,5$]) que chez les Mélanésien résidant dans les Iles Loyauté ($OR=1,5$ [$0,3-7,4$]).

Tableau 6 – Antécédent familial de pathologie bénigne ou maligne de la thyroïde et risque de cancer de la thyroïde : analyses stratifiées

		Antécédent familial de cancer de la thyroïde				Antécédent familial de goitre		
		Apparentés de 1 ^{er} degré atteints	C/T (332/412)	OR	IC 95%	C/T (332/412)	OR	IC 95%
Age ^a								
< 40 ans	Non		71/102	1	Référence	72/104	1	Référence
	Oui		14/6	3,7	[1,2-11,7]	15/5	5,0	[1,6-16,1]
	Non		160/220	1	Référence	164/222	1	Référence
	Oui		25/9	2,9	[1,3-6,5]	25/11	2,8	[1,2-6,3]
≥ 40 ans	Non		160/220	1	Référence	164/222	1	Référence
	Oui		25/9	2,9	[1,3-6,5]	25/11	2,8	[1,2-6,3]
	Non		160/220	1	Référence	164/222	1	Référence
	Oui		25/9	2,9	[1,3-6,5]	25/11	2,8	[1,2-6,3]
Sexe ^b								
Femmes	Non		204/275	1	Référence	207/279	1	Référence
	Oui		34/15	2,6	[1,3-5,2]	38/16	3,2	[1,7-6,3]
Hommes	Non		27/47	1	Référence	29/47	1	Référence
	Oui		5/0	-	-	2/0	-	-
Origine ethnique ^c								
Mélanésien	Non		160/143	1	Référence	170/149	1	Référence
	Oui		34/11	3,2	[1,5-6,7]	29/7	3,5	[1,5-8,6]
Autre	Non		71/179	1	Référence	66/177	1	Référence
	Oui		5/4	5,1	[1,0-26,7]	11/9	4,5	[1,5-13,7]
Province ^c (Mélanésien seulement)								
Iles Loyauté	Non		64/35	1	Référence	71/41	1	Référence
	Oui		14/7	1,3	[0,4-4,6]	10/3	1,5	[0,3-7,4]
Sud/Nord	Non		96/108	1	Référence	99/108	1	Référence
	Oui		20/4	6,4	[2,0-20,2]	19/4	4,9	[1,5-15,5]

^a OR ajustés sur l'âge, le sexe, l'ethnie et le nombre de frères et sœurs

^b OR ajustés sur l'âge, l'ethnie et le nombre de frères et sœurs

^c OR ajustés sur l'âge, le sexe et le nombre de frères et sœurs

Les résultats des analyses en fonction des caractéristiques anatomopathologiques du cancer de la thyroïde sont présentés dans le Tableau 7. Les antécédents familiaux de cancer de la thyroïde apparaissaient associés au risque de cancer papillaire (OR=3,6 [1,8-7,1]) mais pas au risque de cancer vésiculaire de la thyroïde (OR= 1,3 [0,3-5,2]). Les odds ratios étaient légèrement plus élevés pour les cancers multifocaux que pour les cancers unifocaux, et pour les microcarcinomes que pour les cancers de diamètre supérieur à 10 mm, mais ces différences n'étaient pas significatives.

Les associations entre les antécédents familiaux de goitre multinodulaire et le risque de cancer de la thyroïde étaient identiques pour les deux types histologiques. L'odds ratio était plus élevé pour les cancers de diamètre supérieur à 10 mm que pour les microcarcinomes.

Tableau 7 – Antécédent familial de pathologie bénigne ou maligne de la thyroïde et risque de cancer de la thyroïde en fonction des caractéristiques anatomopathologiques

		Antécédent familial de cancer de la thyroïde			Antécédent familial de goitre multinodulaire		
	Apparentés de premier degré atteints	C/T (332/412)	OR ^a	IC 95%	C/T (332/412)	OR ^a	IC 95%
Histologie							
Papillaire	Non	197/322	1	Référence	203/326	1	Référence
	Oui	36/15	3,6	[1,8-7,1]	35/16	3,6	[1,8-7,1]
Folliculaire	Non	34/322	1	Référence	33/326	1	Référence
	Oui	3/15	1,3	[0,3-5,2]	5/16	2,8	[0,8-9,8]
Multifocalité							
Unifocal	Non	104/322	1	Référence	105/326	1	Référence
	Oui	14/15	2,9	[1,3-6,6]	13/16	2,6	[1,2-5,9]
Multifocal	Non	124/322	1	Référence	128/326	1	Référence
	Oui	25/15	3,6	[1,7-7,6]	27/16	4,4	[2,0-9,5]
Taille de la lésion							
≤ 10 mm	Non	117/322	1	Référence	127/326	1	Référence
	Oui	22/15	3,8	[1,8-8,0]	15/16	2,8	[1,2-6,2]
> 10 mm	Non	117/322	1	Référence	87/326	1	Référence
	Oui	17/15	2,5	[1,1-5,5]	20/16	4,9	[2,3-10,4]

^a OR ajustés sur l'âge, le sexe, le groupe ethnique et le nombre de frères et sœurs

III.2- Résultats de l'étude cas-témoins en France métropolitaine (CATHY)

III.2-1. Caractéristiques des cas et des témoins de l'étude CATHY

Les caractéristiques socio-démographiques des cas et des témoins inclus dans l'étude sont présentées dans le Tableau 8. Les caractéristiques des cas et des témoins étaient très proches sur les variables d'appariement (âge et département de résidence). La répartition du niveau d'études ne différait pas significativement entre les cas et les témoins. La comparaison du statut marital des cas et des témoins montrait une moindre représentation des femmes veuves chez les cas que chez les témoins.

Tableau 8 – Caractéristiques socio-démographiques des cas et des témoins

	Femmes						Hommes					
	Cas (n = 483)			Témoins (n = 505)			Cas (n = 138)			Témoins (n = 201)		
	n	%	n	%	OR ^a	[IC 95%]	n	%	n	%	OR ^a	[IC 95%]
Age (ans)												
< 30	26	5,4	37	7,3			9	6,5	11	5,4		
30-34	30	6,2	35	6,9			8	5,8	22	10,9		
35-39	44	9,1	49	9,7			12	8,7	16	7,9		
40-44	43	8,9	67	13,3			17	12,3	22	10,9		
45-49	61	12,6	59	11,7			17	12,3	24	11,9		
50-54	92	19,0	69	13,7			24	17,4	30	14,9		
55-59	68	14,1	59	11,7			19	13,8	33	16,3		
60-64	46	9,5	43	8,5			9	6,5	9	4,5		
65-69	31	6,4	43	8,5			13	9,4	12	5,9		
70-74	20	4,1	24	4,8			6	4,3	14	6,9		
≥ 75	22	4,6	20	4,0			4	2,9	9	4,5		
Département de résidence												
Calvados	160	33,0	200	39,6			43	31,2	72	35,6		
Ardenne	100	20,6	84	16,6			28	20,3	39	19,3		
Marne	225	46,4	221	43,8			67	48,6	91	45,1		
Niveau d'études												
Certificat d'études	136	28,2	130	25,7	1	Référence	24	17,4	32	15,9	1	Référence
CAP, BEP, BEPC	180	37,3	166	32,9	1,1	[0,8-1,6]	58	42,0	78	38,8	0,9	[0,5-1,8]
Baccalauréat	53	11,0	81	16,0	0,7	[0,4-1,1]	20	14,5	26	12,9	0,9	[0,4-2,2]
Etudes supérieures	114	23,6	126	25,0	1,0	[0,7-1,5]	36	26,1	64	31,8	0,8	[0,4-1,6]
Données manquantes	0	0,0	2	0,4			0	0,0	1	0,5		
Situation familiale												
Marié ou en couple	365	75,6	363	71,9	1	Référence	113	81,9	156	77,6	1	Référence
Célibataire	29	6,0	30	5,9	1,1	[0,7-2,0]	10	7,2	19	9,5	0,7	[0,3-1,6]
Divorcé ou séparé	51	10,6	54	10,7	0,9	[0,6-1,3]	11	8,0	19	9,5	0,8	[0,4-1,7]
Veuf(ve)	38	7,9	58	11,5	0,5	[0,3-0,9]	4	2,9	7	3,5	1,2	[0,3-4,9]

^aOR ajustés sur l'âge et le département de résidence

III.2-2. Antécédents familiaux de cancer de la thyroïde

Le Tableau 9 décrit la répartition des caractéristiques anatomopathologiques des cancers de la thyroïde chez les cas inclus dans l'étude CATHY. Près de 90% des cancers étaient de type histologique papillaire et plus de la moitié de la moitié des cancers papillaires avaient un diamètre inférieur à 10 mm.

Tableau 9 – Répartition des cas par sexe, type histologique et taille du carcinome

Taille	Femmes (<i>n</i> = 483)				Hommes (<i>n</i> = 138)			
	Papillaire		Folliculaire		Papillaire		Folliculaire	
	N	%	N	%	N	%	N	%
≤ 10 mm	239	55,6	4	7,5	63	52,9	1	5,2
> 10 mm	189	43,9	48	90,6	55	46,2	18	94,8
Données manquantes	2	0,5	1	1,9	1	0,9	0	0
Total	430	100	53	100	119	100	19	100

Le Tableau 10 décrit les 25 familles dans lesquelles un cas inclus dans l'étude (cas index) avait au moins un apparenté de premier degré atteint de cancer de la thyroïde dont le diagnostic était antérieur à celui du cas. Le cas index était une femme dans 18 familles et un homme dans 7 familles. Quatre cas de sexe féminin avaient un antécédent familial de cancer de la thyroïde chez deux apparentés de premier degré.

Parmi les 10 témoins avec au moins un apparenté atteint, 9 étaient des femmes, 1 seul était un homme. Un témoin de sexe masculin avait un antécédent familial de cancer de la thyroïde chez deux apparentés de premier degré (Tableau 11).

Les caractéristiques anatomopathologiques des cancers de la thyroïde chez les cas avec au moins un apparenté de premier degré atteint et chez les cas sans antécédent familial sont présentées dans le Tableau 12. La répartition par type histologique et par taille de tumeur n'apparaissait pas différente entre les cas avec et les cas sans antécédent familial de cancer de la thyroïde.

Tableau 10 – Description des familles des cas de l'étude CATHY avec au moins un antécédent familial de cancer de la thyroïde chez un apparenté de premier degré

Famille	Relation	Année diagnostic	Année naissance	Age diagnostic	Sexe	Statut C/T	Taille (mm)	Histologie
1	Fille*	2004	1957	47	F	Cas	14	Vésiculaire
	Mère	1988	1933	53	F			
2	Fille *	2006	1957	49	F	Cas	2	Papillaire
	Mère	1967	1927	40	F			
3	Père *	2006	1936	70	M	Cas	20	Papillaire
	Fille	1998	1965	33	F			
4	Fils *	2003	1938	65	M	Cas	7	Papillaire
	Mère	1995	1912	83	F			
5	Frère	2005	1964	41	M	Cas	20	Papillaire
	Sœur	2004	1958	46	F			
6	Frère *	2005	1967	38	M	Cas	30	Vésiculaire
	Sœur	1998	1954	44	F			
7	Mère *	2002	1943	59	F	Cas	15	Papillaire
	Fille	1987	1965	22	F			
8	Sœur *	2003	1954	50	F	Cas	2	Papillaire
	Sœur	2003	1955	48	F			
9	Sœur *	2005	1961	44	F	Cas	25	Papillaire
	Sœur	1993	1953	40	F			
10	Fille*	2007	1967	40	F	Cas	3,5	Papillaire
	Père	2000	1940	60	M			
	Mère	2006	1944	62	F			
11	Sœur *	2002	1923	79	F	Cas	5	Papillaire
	Frère	1986	1919	67	M			
12	Fille *	2002	1961	41	F	Cas	15	Papillaire
	Mère	1980	1933	47	F			
13	Fille *	2003	1948	54	F	Cas	2	Papillaire
	Mère	1990	1928	62	F			
14	Sœur *	2003	1959	44	F	Cas	35	Papillaire
	Sœur	2003	1952	51	F			
	Sœur	1984	1954	30	F			
15	Frère *	2003	1950	53	M	Cas	30	Papillaire
	Sœur	1991	1953	38	F			
16	Sœur / Fille *	2003	1926	77	F	Cas	2	Papillaire
	Sœur	1984	1930	54	F			
	Père	1970	1900	70	M			
17	Sœur *	2004	1958	46	F	Cas	60	Vésiculaire
	Sœur	1981	1954	27	F			
18	Frère *	2005	1933	72	M	Cas	25	Vésiculaire
	Sœur	2005	1947	58	F			
19	Sœur *	2005	1944	61	F	Cas	5	Papillaire
	Sœur	1997	1949	48	F			
20	Fille *	2007	1957	50	F	Cas	3	Papillaire
	Mère	1991	1939	52	F			
21	Fille *	2006	1965	41	F	Cas	7	Papillaire
	Mère	1991	1940	51	F			
22	Fille *	2007	1982	25	F	Cas	26	Papillaire
	Mère	2006	1951	55	F			
23	Frère *	2007	1964	43	M	Cas	3	Papillaire
	Frère	2006	1970	36	M			
24	Fille / Sœur *	2008	1955	53	F	Cas	1	Papillaire
	Mère	2000	1915	85	F			
	Sœur	2003	1953	50	F			
25	Mère *	2007	1938	69	F	Cas	3	Papillaire
	Fille	2001	1961	40	F			

* Sujet inclus dans l'étude CATHY

Tableau 11 – Description des familles des témoins de l'étude CATHY avec au moins un antécédent familial de cancer de la thyroïde chez un apparenté de premier degré

Famille	Relation	Année de référence	Année de naissance	Age à l'année de référence	Sexe	Statut C/T
1	Sœur *	2007	1948	59	F	Témoin
	Sœur	1982	1952	30	F	
2	Fille *	2006	1964	42	F	Témoin
	Mère	1986	1931	55	F	
3	Fille *	2006	1965	41	F	Témoin
	Mère	1977	1944	33	F	
4	Frère *	2006	1932	74	M	Témoin
	Frère	2004	1927	77	M	
	Sœur	1992	1936	56	F	
5	Fille *	2004	1963	41	F	Témoin
	Mère	1995	1943	52	F	
6	Sœur *	2007	1941	66	F	Témoin
	Sœur	1979	1929	50	F	
7	Fille *	2007	1939	68	F	Témoin
	Mère	1992	1912	80	F	
8	Sœur *	2004	1960	44	F	Témoin
	Sœur	1995	1955	40	F	
9	Fille *	2005	1975	30	F	Témoin
	Mère	2000	1951	49	F	
10	Mère *	2003	1936	67	F	Témoin
	Fille	1993	1963	30	F	

*Sujet inclus dans l'étude CATHY

Tableau 12 – Caractéristiques histologiques des cancers de la thyroïde chez les cas avec au moins un antécédent familial de cancer de la thyroïde et chez les cas sans antécédent familial

	Au moins un apparenté de premier degré atteint (N = 25)		Cas sans antécédent familial (N = 596)		p
	N	%	N	%	
Taille de la plus grande lésion					
≤ 10 mm	13	52,0	294	49,7	0,82 ^a
> 10 mm	12	48,0	298	50,3	
Données manquantes			4		
Histologie					
Papillaire	21	84,0	528	88,6	0,52 ^b
Folliculaire	4	16,0	68	11,4	

^a Test du Chi-2 d'hétérogénéité de Pearson

^b Test exact de Fisher

Les associations entre les antécédents familiaux de cancer de la thyroïde chez les apparentés de premier degré et le risque de cancer de la thyroïde sont présentées dans le Tableau 13. Un antécédent familial de cancer de la thyroïde chez au moins un apparenté de premier degré était retrouvé chez 25 cas et chez 10 témoins, ce qui correspondait à un odds ratio égal à 3,4 [1,6-7,3]. Chez les hommes, l'odds ratio était beaucoup plus élevé que chez les femmes.

Le risque de cancer de la thyroïde augmentait significativement avec le nombre d'apparentés de premier degré atteints (p de tendance = 0,002).

Tableau 13 – Antécédents familiaux de cancer de la thyroïde et risque de cancer de la thyroïde

	Echantillon total			Femmes			Hommes		
	C/T (621/706)	OR ⁽¹⁾	[IC 95%]	C/T (483/505)	OR ⁽²⁾	[IC 95%]	C/T (138/201)	OR ⁽²⁾	[IC 95%]
Cancer de la thyroïde chez au moins un apparenté de premier degré^a									
Non	596/696	1	Référence	465/496	1	Référence	131/200	1	Référence
Oui	25/10	3,4	[1,6-7.3]	18/9	2,6	[1,1-5.9]	7/1	14,9	[1,6-134,7]
Nb. d'apparentés de premier degré atteints^a									
Pas d'apparenté atteint	596/696	1	Référence	465/496	1	Référence	131/200	1	Référence
1	21/9	3,2	[1,4-7.1]	14/9	2,0	[0,8-4,8]	7/0	-	-
≥ 2	4/1	5.3	[0,6-48.9]	4/0	-	-	0/1	-	-
<i>P trend</i>			<i>0,002</i>						
Apparenté de premier degré homme^a									
Pas d'apparenté de premier degré atteint	596/696	1	Référence	465/496	1	Référence	131/200	1	Référence
≥ 1 apparenté de premier degré homme	4/1	6.2	[0,7-57.6]	3/0	-	-	1/1	2,5	[0,1-48.1]
Apparenté de premier degré femmes^a									
Pas d'apparenté de premier degré atteint	596/696	1	Référence	465/496	1	Référence	131/200	1	Référence
≥ 1 apparenté de premier degré femme	23/10	3,1	[1,4-6.7]	17/9	2,4	[1,1-5.6]	6/1	13,1	[1,4-122]
Parents^{a (3)}									
Pas d'apparenté de premier degré atteint	596/696	1	Référence	465/496	1	Référence	131/200	1	Référence
≥ 1 des deux parents	11/5	2,8	[1,0-8.3]	10/5	2,6	[0,9-7.8]	1/0	-	-
Fratrie^a									
Pas d'apparenté de premier degré atteint	596/696	1	Référence	465/496	1	Référence	131/200	1	Référence
≥ 1 frère ou 1 sœur	13/4	4,4	[1,4-13,9]	8/3	3,0	[0,8-11,8]	5/1	11,4	[1,2-110,1]
Enfants^a									
Pas d'apparenté de premier degré atteint	596/696	1	Référence	465/496	1	Référence	131/200	1	Référence
≥ 1 enfant	3/1	4,0	[0,4-39.8]	2/1	2,4	[0,2-27.7]	1/0	-	-

^a Apparentés de premier degré avec un diagnostic de cancer de la thyroïde antérieur au diagnostic du cas ou à l'année de référence du témoin

¹ Odds ratios ajustés sur l'âge, le sexe, le département de résidence et le nombre de frères et sœurs

² Odds ratios ajustés sur l'âge, le département de résidence et le nombre de frères et sœurs

³ Odds ratios ajustés sur l'âge, le département de résidence et le sexe

III.2-3. Facteurs de risque hormonaux et reproductifs

Facteurs menstruels

Le Tableau 14 présente les associations observées entre les facteurs menstruels et le risque de cancer de la thyroïde pour l'ensemble des cancers différenciés de la thyroïde et en fonction du type histologique. L'irrégularité des cycles menstruels n'apparaissait pas associée au risque de cancer de la thyroïde. Une augmentation du risque de cancer de la thyroïde était observée chez les femmes ayant un âge tardif aux premières règles, à la fois pour les cancers papillaires et pour les cancers vésiculaires. Une augmentation non significative du risque de cancer de la thyroïde était observée chez les femmes ménopausées, naturellement ou artificiellement, par rapport aux femmes toujours réglées. Chez les femmes ménopausées, une association inverse était observée entre l'âge à la ménopause et le risque de cancer papillaire de la thyroïde (p de tendance = 0,02). Cette association n'était pas observée pour les cancers vésiculaires, mais les faibles effectifs de ce type histologique rendent ce résultat difficilement interprétable. Nous n'avons pas mis en évidence d'association évidente entre un antécédent d'hystérectomie ou un antécédent d'ovariectomie et le risque de cancer de la thyroïde.

Les analyses stratifiées sur le statut ménopausique des résultats concernant la régularité des règles et l'âge aux premières règles montraient des résultats sensiblement identiques entre les femmes toujours réglées et les femmes ménopausées (Tableau 38 en annexe).

Les analyses en fonction de la taille de la tumeur montraient des odds ratios sensiblement identiques pour les cancers micropapillaires et les cancers papillaires de diamètre supérieur à 10 mm pour la majorité des facteurs menstruels. Seule la ménopause artificielle était associée à un odds ratio plus élevé pour les cancers micropapillaires (OR = 2,0 [0,5-5,0]) que pour les cancers papillaires de plus grande taille (OR = 0,9 [0,3-3,1]), ce qui peut être évocateur d'un biais de surveillance (Tableau 39).

Tableau 14 – Facteurs menstruels et risque de cancer de la thyroïde pour l'ensemble des cancers de la thyroïde et en fonction du type histologique

	Ensemble			Cancers papillaires			Cancers vésiculaires		
	C/T (483/505)	OR ^a	[IC 95%]	C/T (430/505)	OR ^a	[IC 95%]	C/T (53/505)	OR ^a	[IC 95%]
Cycles menstruels irréguliers									
Non	400/466	1	référence	400/466	1	référence	49/466	1	référence
Oui	34/39	0,9	[0,5-1,4]	30/39	0,9	[0,5-1,5]	4/39	1,1	[0,4-3,6]
Age aux premières règles									
≤ 12 ans	189 /213	1	référence	168 /213	1	référence	21/213	1	référence
13 ans	117/125	1,1	[0,8-1,5]	104/125	1,1	[0,8-1,6]	13/125	1,1	[0,5-2,5]
14 ans	93/95	1,1	[0,8-1,6]	84/95	1,1	[0,8-1,7]	9/95	1,3	[0,5-3,1]
≥ 15 ans	82/69	1,5	[1,0-2,2]	73/69	1,5	[1,0-2,3]	9/69	1,5	[0,6-3,7]
Données manquantes	2/3			1/3			1/3		
<i>p de tendance</i>			0,07			0,07			0,39
Statut ménopausique									
Préménopausée	202/251	1	référence	178/251	1	référence	24/251	1	référence
Ménopause naturelle	260/237	1,5	[1,0-2,2]	233/237	1,4	[0,9-2,0]	27/237	2,1	[0,9-4,9]
Ménopause artificielle	21/17	1,6	[0,7-3,6]	19/17	1,5	[0,7-3,5]	2/17	3,3	[0,5-21,5]
Age à la ménopause^b									
< 44 ans	62/52	1	référence	52/52	1	référence	10/52	1	référence
45-50 ans	79/69	0,7	[0,4-1,3]	72/69	0,7	[0,4-1,4]	7/69	0,5	[0,1-1,6]
51-54 ans	48/41	0,7	[0,3-1,4]	45/41	0,7	[0,4-1,6]	3/41	0,5	[0,1-2,9]
≥ 55 ans	27/42	0,4	[0,2-0,9]	21/42	0,4	[0,2-0,8]	6/42	1,2	[0,2-6,4]
<i>p de tendance</i>			0,05			0,02			0,81
Antécédent d'hystérectomie									
Non	392/437	1	référence	346/437	1	référence	46/437	1	référence
Oui	89/68	1,2	[0,8-1,7]	82/68	1,2	[0,8-1,8]	7/68	0,9	[0,3-2,2]
Données manquantes	2/0			2/0			0/0		
Antécédent d'ovariectomie									
Non	402/442	1	référence	356/442	1	référence	46/442	1	référence
Ovariectomie partielle	48/37	1,2	[0,8-1,9]	44/37	1,2	[0,8-2,0]	4/37	1,0	[0,3-3,2]
Ovariectomie bilatérale	31/25	1,2	[0,6-2,1]	28/25	1,2	[0,6-2,1]	3/25	0,9	[0,2-4,1]

^a Odds ratios ajustés sur l'âge, le département de résidence, le nombre d'années d'étude, le statut marital, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique et la consommation d'alcool

^b Femmes ménopausées seulement

Facteurs reproductifs

Les odds ratios concernant les facteurs reproductifs sont présentés dans le Tableau 15. Le risque de cancer de la thyroïde n'était pas modifié chez les femmes qui avaient eu au moins une grossesse à terme par rapport aux femmes nullipares, mais un nombre élevé de grossesses à terme (supérieur ou égal à 6) était associé à une augmentation du risque de cancer de la thyroïde avec un odds ratio supérieur à 2. Le temps écoulé depuis la dernière grossesse n'apparaissait pas clairement associé au risque de cancer de la thyroïde, malgré une augmentation modérée du risque dans la classe intermédiaire des femmes dont la dernière grossesse datait de 3 à 5 ans. L'augmentation du risque de cancer de la thyroïde chez les femmes ayant une parité élevée ou dont la dernière grossesse datait de 3 à 5 ans était observée à la fois pour les cancers papillaires et pour les cancers vésiculaires. L'interprétation des odds ratios obtenus pour les cancers vésiculaires reste cependant limitée par la largeur des intervalles de confiance, liée aux faibles effectifs de ce type histologique. Le fait d'avoir eu un antécédent de fausse couche ou un antécédent d'interruption volontaire de grossesse, à la première grossesse ou au cours de la vie, étaient associés à une faible augmentation du risque de cancer papillaire de la thyroïde. Parmi les femmes ayant eu au moins une grossesse à terme, une diminution du risque de cancer papillaire de la thyroïde était observée chez les femmes qui avaient déjà allaité. Une relation inverse était observée entre la durée cumulée de l'allaitement et le risque de cancer de la thyroïde.

Les résultats des analyses stratifiées sur le statut ménopausique sont présentés dans le Tableau 40 en Annexe. L'augmentation du risque de cancer papillaire de la thyroïde associée à un nombre élevé de grossesses à terme était plus importante chez les femmes toujours réglées (OR = 3,8 [1,2-11,9] pour les femmes toujours réglées ayant eu au moins 4 grossesses à terme) que chez les femmes ménopausées (OR = 0,9 [0,3-2,5] pour les femmes ménopausées ayant eu au moins 4 grossesses à terme). L'interaction entre le statut ménopausique et la parité élevée n'était cependant pas significative ($p = 0,27$). Les autres odds ratios associés aux facteurs reproductifs étaient sensiblement identiques entre les femmes toujours réglées et les femmes ménopausées.

Les analyses en fonction du diamètre de la tumeur montraient des résultats sensiblement identiques pour les cancers micropapillaires et pour les cancers papillaires de diamètre supérieur à 10 mm (Tableau 41 en Annexe). Seul l'odds ratio associé à la parité élevée était plus important pour les cancers papillaires de plus de 10 mm (OR = 3,4 [1,0-12,1] chez les femmes ayant eu au moins 6 grossesses à terme) que pour les cancers micropapillaires (OR = 1,2 [0,3-5,2] chez les femmes ayant eu au moins 6 grossesses à terme). Ce résultat n'est pas en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'association entre la parité élevée et le risque de cancer de la thyroïde serait liée à l'existence d'un biais de surveillance chez les femmes ayant de nombreuses grossesses.

Tableau 15 – Facteurs reproductifs et risque de cancer de la thyroïde pour l'ensemble des cancers de la thyroïde et en fonction du type histologique

	Ensemble			Cancers papillaires			Cancers vésiculaires		
	C/T (483/505)	OR ^a	[IC 95%]	C/T (430/505)	OR ^a	[IC 95%]	C/T (53/505)	OR ^a	[IC 95%]
≥ 1 grossesse à terme									
Non	44/53	1	référence	36/53	1	référence	8/53	1	référence
Oui	439/452	1,0	[0,6-1,7]	394/452	1,1	[0,6-1,9]	45/452	0,7	[0,3-2,1]
Nb grossesses à terme									
0	44/53	1	référence	36/53	1	référence	8/53	1	référence
1	93/92	1,1	[0,6-1,9]	85/92	1,1	[0,6-2,1]	8/92	0,7	[0,2-2,4]
2	171/184	0,9	[0,5-1,7]	153/184	1,0	[0,5-1,8]	18/184	0,7	[0,2-2,4]
3	107/121	1,0	[0,5-1,7]	94/121	1,0	[0,5-1,8]	13/121	0,9	[0,3-3,1]
4-5	50/44	1,2	[0,6-2,4]	48/44	1,3	[0,7-2,7]	2/44	0,3	[0,0-1,7]
≥ 6	18/11	2,4	[0,9-6,7]	14/11	2,4	[0,8-7,0]	4/11	2,3	[0,3-16,6]
<i>p de tendance</i>			0,36			0,38			0,88
Délai depuis la dernière grossesse à terme									
Nullipare	44/48	1	référence	36/48	1	référence	8/48	1	référence
≤ 2 ans	34/53	0,9	[0,4-1,8]	31/53	0,9	[0,4-2,0]	3/53	0,5	[0,4-2,0]
3-5 ans	30/26	1,7	[0,8-3,6]	25/26	1,6	[0,7-3,5]	5/26	2,3	[0,7-3,5]
6-9 ans	28/32	1,2	[0,6-2,6]	25/32	1,3	[0,6-2,9]	3/32	0,9	[0,6-2,9]
≥ 10 ans	347/346	0,9	[0,5-1,7]	313/346	1,0	[0,5-1,8]	34/346	0,6	[0,5-1,8]
<i>p de tendance</i>			0,81			0,90			
Résultat de la première grossesse									
Nulligravide	37/46	1	référence	30/46	1	référence	7/46	1	référence
Grossesse à terme	381/392	1,0	[0,6-1,8]	341/392	1,1	[0,6-2,0]	40/392	0,8	[0,3-2,5]
Fausse couche	37/39	1,1	[0,5-2,2]	33/39	1,2	[0,5-2,5]	4/39	0,7	[0,1-3,3]
Avortement	25/20	1,5	[0,7-3,3]	23/20	1,5	[0,7-3,6]	2/20	0,8	[0,1-4,8]
Grossesse extrautérine	2/4	0,6	[0,1-3,9]	2/4	0,8	[0,1-4,8]	0/4	-	-
Antécédent fausse couche^b									
Non	331/351	1	référence	298/351	1	référence	34/351	1	référence
Oui	108/100	1,3	[0,9-1,7]	97/100	1,2	[0,9-1,7]	11/100	1,1	[0,5-2,5]
Antécédent d'avortement^b									
Non	371/394	1	référence	330/394	1	référence	41/394	1	référence
Oui	68/58	1,4	[1,0-2,2]	63/58	1,5	[1,0-2,3]	4/58	0,7	[0,2-2,0]
Avoir déjà allaité^c									
Non	210/191	1	référence	194/191	1	référence	16/191	1	référence
Oui	229/261	0,8	[0,6-1,1]	200/261	0,8	[0,6-1,0]	29/261	1,2	[0,6-2,5]
Durée cumulée d'allaitement (mois)^c									
Pas d'allaitement	210/191	1	référence	194/191	1	référence	16/191	1	référence
< 2	67/69	0,9	[0,6-1,3]	59/69	0,9	[0,6-1,3]	8/69	1,4	[0,5-3,5]
2-5	79/92	0,8	[0,6-1,2]	70/92	0,8	[0,6-1,2]	9/92	1,1	[0,4-2,8]
≥ 6	83/108	0,7	[0,5-1,1]	73/108	0,7	[0,4-1,0]	12/108	1,3	[0,6-3,1]
<i>p de tendance</i>			0,08			0,04			0,59

^a Odds ratios ajustés sur l'âge, le département de résidence, le nombre d'années d'étude, le statut marital, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool et l'utilisation d'une contraception orale ; ^b Femmes avec ≥ 1 grossesse ; ^c Femmes avec ≥ 1 grossesse à terme

Facteurs hormonaux exogènes

Contraception orale

Le Tableau 16 présente les associations observées entre la prise d'une contraception orale (CO) et le risque de cancer de la thyroïde en fonction du type histologique. Le cancer papillaire de la thyroïde était associé négativement à la prise d'une contraception orale. Une relation dose-effet inverse était observée entre la durée de la prise de contraception orale et le risque de cancer papillaire de la thyroïde (p de tendance = 0,02). Une relation dose-effet inverse significative était également retrouvée entre le temps écoulé depuis la dernière prise de contraception orale et le risque de cancer papillaire de la thyroïde (p de tendance = 0,01). L'odds ratio était égal à 0,5 [0,5-0,8] chez les femmes qui prenaient une contraception orale à l'année de référence.

Nous avons étudié l'association entre l'utilisation d'une contraception orale et le risque de cancer papillaire de la thyroïde après stratification sur le statut ménopausique (Tableau 42 en Annexe). La diminution du risque de cancer de la thyroïde associée à la prise d'une contraception orale était légèrement plus importante chez les femmes toujours réglées que chez les femmes ménopausées, mais les faibles effectifs de la classe d'âge de référence (non utilisatrices) chez les femmes toujours réglées limitent l'interprétation de ce résultat.

Les odds ratios obtenus pour les cancers micropapillaires et pour les cancers papillaires de diamètre supérieur à 10 mm étaient sensiblement identiques (Tableau 43 en Annexe).

Tableau 16 – Contraception orale et risque de cancer de la thyroïde pour l'ensemble des cancers de la thyroïde et en fonction du type histologique

	Ensemble			Cancers papillaires			Cancers vésiculaires		
	C/T (483/505)	OR ^a	[IC 95%]	C/T (450/505)	OR ^a	[IC 95%]	C/T (53/505)	OR ^a	[IC 95%]
Avoir utilisé une CO									
Jamais	138/119	1	référence	123/119	1	référence	15/119	1	Référence
Oui	340/384	0,7	[0,5-1,0]	303/384	0,6	[0,4-0,9]	37/384	1,1	[0,5-2,7]
Données manquantes	5/2			4/2			1/2		
Durée d'utilisation de la CO									
Jamais utilisé	138/119	1	référence	123/119	1	référence	15/119	1	Référence
< 5 ans	78/70	0,8	[0,5-1,2]	65/70	0,7	[0,5-1,2]	13/70	1,8	[0,7-4,9]
6-10 ans	68/72	0,7	[0,4-1,2]	65/72	0,7	[0,4-1,2]	2/72	0,3	[0,1-1,5]
10-19 ans	105/148	0,5	[0,3-0,8]	94/148	0,5	[0,3-0,8]	12/147	0,8	[0,3-2,2]
≥ 20 ans	78/84	0,7	[0,4-1,1]	68/84	0,6	[0,4-1,0]	10/85	1,7	[0,6-5,1]
Données manquantes	16/12			15/12			1/12		
<i>p de tendance</i>			0,03			0,02			0,97
Temps écoulé depuis la dernière utilisation									
Jamais utilisé	138/119	1	référence	123/119	1	référence	15/119	1	Référence
≥ 20 ans	117/99	0,8	[0,5-1,2]	106/99	0,8	[0,5-1,2]	11/98	1,2	[0,4-3,3]
10-19 ans	71/94	0,6	[0,4-0,9]	65/94	0,6	[0,4-0,9]	6/94	0,7	[0,2-2,4]
1-9 ans	59/61	0,7	[0,4-1,3]	65/61	0,7	[0,4-1,2]	8/62	1,6	[0,5-5,4]
Utilisation actuelle	70/109	0,5	[0,3-0,9]	63/109	0,5	[0,3-0,8]	7/109	0,8	[0,2-2,7]
Données manquantes	28/23			22/23			6/23		
<i>p de tendance</i>			0,01			0,04			0,75

^a Odds ratios ajustés sur l'âge, le département de résidence, le nombre d'années d'étude, le statut marital, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool et le nombre de grossesses à terme

Traitement hormonal de la ménopause

La relation entre la prise de traitements hormonaux de la ménopause (THM) et le risque de cancer de la thyroïde chez les femmes ménopausées est présentée dans le Tableau 17. Une association inverse entre le cancer de la thyroïde et la prise de THM était observée chez les femmes ménopausées. Le caractère ancien ou actuel de la prise de THM par rapport à la date de référence ne modifiait pas sensiblement l'odds ratio. L'analyse détaillée en fonction de la composition du THM montrait une diminution du risque surtout en cas de prise actuelle d'un traitement estroprogestatif (OR=0,6 [0,3-1,0]) ou de prise ancienne d'un traitement estrogénique (OR=0,6 [0,3-1,4]). Les odds ratios étaient hétérogènes entre les cancers papillaires et les cancers vésiculaires, mais l'analyse des cancers vésiculaires repose sur de très faibles effectifs et est difficilement interprétable.

Tableau 17 – Traitement hormonal de la ménopause et risque de cancer de la thyroïde pour l'ensemble des cancers de la thyroïde et en fonction du type histologique

	Ensemble			Cancers papillaires			Cancers vésiculaires		
	C/T (281/254)	OR ^a	[IC 95%]	C/T (252/254)	OR ^a	[IC 95%]	C/T (29/254)	OR ^a	[IC 95%]
Utilisation d'un THM									
Jamais utilisé de THM	201/169	1	référence	180/169	1	référence	21/169	1	référence
Utilisation d'un THM	80/85	0,8	[0,5-1,2]	72/85	0,7	[0,5-1,1]	8/85	1,4	[0,5-4,0]
Actuelle	47/46	0,8	[0,5-1,4]	41/46	0,8	[0,5-1,3]	6/46	1,9	[0,6-6,1]
Ancienne	33/39	0,7	[0,4-1,2]	31/39	0,7	[0,4-1,2]	2/39	0,8	[0,1-4,2]
THM estrogénique									
Jamais utilisé de THM	201/169	1	référence	180/169	1	référence	21/169	1	référence
Utilisation d'estrogène seul	35/30	1,0	[0,6-1,8]	31/30	0,9	[0,5-1,7]	4/30	2,4	[0,6-9,9]
Actuelle	21/10	1,7	[0,7-4,0]	18/10	1,5	[0,6-3,7]	3/10	3,7	[0,7-20,0]
Ancienne	14/20	0,6	[0,3-1,4]	13/20	0,6	[0,3-1,3]	1/20	1,2	[0,1-11,9]
THM estroprogestatif									
Jamais utilisé de THM	201/169	1	référence	180/169	1	référence	21/169	1	référence
Utilis. d'un estroprogestatif	50/57	0,7	[0,4-1,1]	46/57	0,7	[0,4-1,1]	4/57	0,9	[0,2-3,5]
Actuelle	26/36	0,6	[0,3-1,0]	23/36	0,6	[0,3-1,1]	3/36	1,3	[0,3-6,0]
Ancienne	24/21	0,8	[0,4-1,7]	23/21	0,8	[0,4-1,7]	1/21	0,5	[0,0-4,9]

^a OR ajustés sur l'âge, le département de résidence, le nombre d'années d'étude, le statut marital, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool et le nombre de grossesses à terme (femmes ménopausées seulement)

Variable de synthèse : nombre de cycles menstruels

Nous avons également étudié l'association entre la durée cumulée des cycles menstruels au cours de la vie (en années) et le risque de cancer de la thyroïde (Tableau 18). La durée cumulée des cycles menstruels était définie comme le nombre d'années entre l'âge aux premières règles et l'âge à la ménopause (pour les femmes ménopausées) ou l'âge à l'année de référence (pour les femmes toujours réglées) duquel nous avons soustrait la durée cumulée des grossesses à terme. Cette variable permet de synthétiser l'information contenue dans les variables « âge aux premières règles », « âge à la ménopause » et « nombre de grossesses à terme » et reflète la durée d'exposition aux oestrogènes.

Les résultats montrent une relation dose-effet inverse significative entre la durée cumulée des cycles menstruels et le risque de cancer papillaire de la thyroïde. Aucune association n'était en revanche observée entre la durée cumulée des cycles menstruels et le risque de cancer vésiculaire de la thyroïde.

Nous avons mené une analyse de sensibilité en ne gardant, parmi les femmes ménopausées, que les femmes dont la ménopause était naturelle car la ménopause artificielle diminue « artificiellement » l'âge à la ménopause mais les résultats n'étaient pas modifiés par rapport à ceux obtenus pour l'ensemble des femmes (résultats non présentés).

Nous avons également mené ces analyses pour les cancers papillaires après stratification sur le statut ménopausique. Les résultats montraient une association inverse entre la durée cumulée des cycles menstruels et le risque de cancer de la thyroïde à la fois chez les femmes préménopausées et chez les femmes ménopausées, mais les associations apparaissent moins nettement du fait du plus petit nombre de sujets dans chacun des deux groupes (Tableau 19).

Tableau 18 – Durée cumulée des cycles menstruels et risque de cancer de la thyroïde pour l'ensemble des cancers de la thyroïde et en fonction du type histologique

	Ensemble des femmes			Cancers papillaires			Cancers vésiculaires		
	C/T (414/453)	OR ^a	[IC 95%]	C/T (365/453)	OR ^a	[IC 95%]	C/T (49/453)	OR ^a	[IC 95%]
Durée cumulée des cycles menstruels									
< 24 années	106/111	1	référence	92/111	1	référence	14/111	1	Référence
24-31 années	96/111	0,6	[0,3-1,1]	85/111	0,6	[0,3-1,1]	11/111	1,0	[0,3-4,2]
32-36 années	112/111	0,5	[0,2-0,9]	100/111	0,4	[0,2-0,9]	12/111	0,8	[0,2-4,0]
> 36 années	95/111	0,4	[0,2-0,7]	84/111	0,3	[0,2-0,7]	11/111	0,8	[0,2-4,3]
Données manquantes	5/9			4/9			1/53		
<i>p de tendance</i>		<i>0,007</i>			<i>0,003</i>			<i>0,74</i>	

^a OR ajustés sur l'âge, le département de résidence, le nombre d'années d'étude, le statut marital, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool et sur la durée de la contraception orale

Tableau 19 – Durée cumulée des cycles menstruels et risque de cancer papillaire de la thyroïde après stratification sur le statut ménopausique

Femmes non ménopausées				Femmes ménopausées			
	C/T (172/245)	OR ^a	[IC 95%]		C/T (193/208)	OR ^a	[IC 95%]
Durée cumulée des cycles menstruels				Durée cumulée des cycles menstruels			
< 20 années	41/60	1	référence	< 30 années	58/51	1	référence
20-26 années	48/60	1,0	[0,3-3,1]	30-34 années	36/52	0,4	[0,2-0,8]
27-32 années	35/60	0,6	[0,1-2,4]	35-38 années	54/50	0,7	[0,3-1,3]
> 32 années	47/60	0,6	[0,1-3,3]	> 38 années	42/51	0,5	[0,3-1,0]
Données manquantes	1/5			Données manquantes	3/4		
<i>p de tendance</i>			<i>0,47</i>	<i>p de tendance</i>			<i>0,25</i>

^a OR ajustés sur l'âge, le département de résidence, le nombre d'années d'étude, le statut marital, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool et sur la durée de la contraception orale

Nous avons utilisé un modèle additif généralisé pour représenter graphiquement à l'aide de *splines* la relation entre la durée cumulée des cycles menstruels et le risque de cancer papillaire de la thyroïde (Figure 6). L'allure de la courbe semble montrer que la diminution du risque de cancer papillaire de la thyroïde apparaît surtout à partir d'une durée cumulée de cycles menstruels supérieure à 15-20 années, bien que la largeur des intervalles de confiance ne permette pas d'exclure pas la possibilité d'une relation linéaire entre les deux variables.

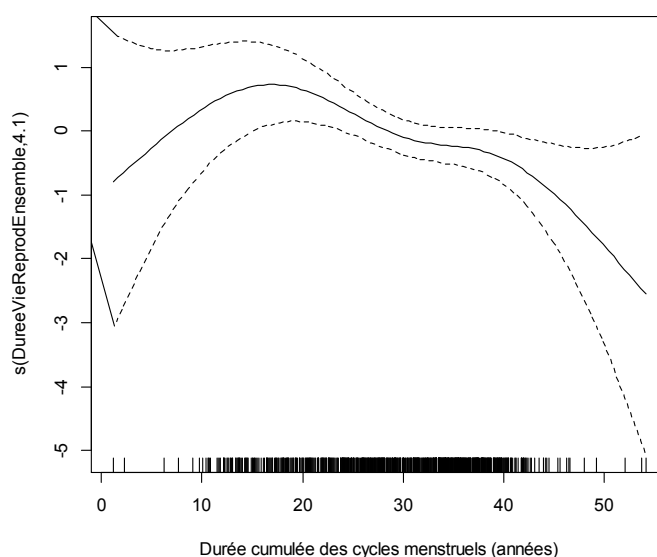


Figure 6 – Représentation graphique à l'aide de *splines* du risque de cancer de la thyroïde en fonction de la durée cumulée des cycles menstruels

III.2-4. Facteurs de risque anthropométriques

La taille moyenne des cas était 163,3 cm chez les femmes et 176,2 cm chez les hommes. La taille moyenne des témoins était 162,4 cm chez les femmes et 173, 8 cm chez les hommes. Une relation positive significative était observée entre la taille et le risque de cancer de la thyroïde à la fois chez les femmes et chez les hommes, mais de manière plus importante chez les hommes que chez les femmes (Tableau 20).

Le poids moyen des cas à l'année de référence était 68,6 kg chez les femmes et 84,0 kg chez les hommes. Le poids moyen des témoins était 66,2 kg chez les femmes et 80,1 kg chez les hommes. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen des cas à l'année de référence était 25,7 kg/m² chez les femmes et 27,1 kg/m² chez les hommes. L'indice de masse corporelle moyen des témoins était 25,1 kg/m² chez les femmes et 26,4 kg/m² chez les hommes. Le poids à l'année de référence était associé au risque de cancer de la thyroïde chez les femmes et chez les hommes alors que l'indice de masse corporelle à l'année de référence n'apparaissait associé au risque de cancer de la thyroïde que chez les femmes. La surface corporelle au diagnostic était fortement associée au risque de cancer de la thyroïde dans les deux sexes.

Le poids et la surface corporelle à l'âge de 20 ans étaient significativement associés au risque de cancer de la thyroïde. Un indice de masse corporelle élevé à 20 ans était associé à une augmentation du risque de cancer de la thyroïde mais la tendance n'était pas statistiquement significative. Une augmentation du poids au cours de la vie était également associée à une augmentation du risque de cancer de la thyroïde, significative chez les femmes et non significative chez les hommes (Tableau 21).

Tableau 20 – Facteurs anthropométriques à l'année de référence et risque de cancer de la thyroïde chez les femmes et chez les hommes

Femmes				Hommes			
	C/T (483/505)	OR ^a	[IC 95%]		C/T (138/201)	OR ^b	[IC 95%]
Taille (cm)				Taille (cm)			
≤ 158	114/133	1	Référence	≤ 170	27/62	1	Référence
159-163	125/144	1,0	[0,7-1,5]	170-174	24/47	1,2	[0,6-2,6]
164-167	113/110	1,3	[0,9-2,0]	175-178	44/46	2,5	[1,3-5,0]
≥ 168	131/116	1,6	[1,1-2,3]	≥ 179	43/46	3,0	[1,5-6,0]
Données manquantes	0/2			Données manquantes	0/0		
<i>p de tendance</i>			<i>0,01</i>	<i>p de tendance</i>			<i>0,0008</i>
Poids au diagnostic (kg)				Poids au diagnostic (kg)			
≤ 56	78/126	1	Référence	≤ 70	19/50	1	Référence
57-63	107/125	1,4	[0,9-2,0]	70-78	31/50	1,5	[0,7-3,1]
64-74	161/125	2,0	[1,4-3,0]	79-88	42/50	2,1	[1,1-4,3]
≥ 75	134/125	1,6	[1,1-2,4]	≥ 89	46/50	2,4	[1,2-4,9]
Données manquantes	3/4			Données manquantes	0/1		
<i>p de tendance</i>			<i>0,006</i>	<i>p de tendance</i>			<i>0,008</i>
IMC (quartiles) (kg/m²)				IMC (quartiles) (kg/m²)			
≤ 21,2	86/127	1	Référence	≤ 24	32/50	1	Référence
21,3-23,7	112/125	1,4	[0,9-2,1]	24,1-25,6	28/51	0,8	[0,4-1,7]
23,8-27,7	147/124	1,7	[1,1-2,5]	25,7-28,4	36/50	1,0	[0,5-1,9]
> 27,7	135/125	1,5	[1,0-2,2]	> 28,5	42/49	1,3	[0,7-2,5]
Données manquantes	3/4			Données manquantes	0/1		
<i>p de tendance</i>			<i>0,04</i>	<i>p de tendance</i>			<i>0,34</i>
IMC (OMS) (kg/m²)				IMC (OMS) (kg/m²)			
< 18,5	14/19	0,9	[0,4-1,8]	< 18,5	1/1	2,0	[0,1-38,6]
18,5-24,9	230/271	1	Référence	18,5-24,9	51/77	1	Référence
25,0-29,9	144/129	1,2	[1,1-2,4]	25,0-29,9	56/90	0,9	[0,5-1,5]
≥ 30,0	92/82	1,2	[0,9-2,1]	≥ 30,0	30/32	1,4	[0,7-2,7]
Données manquantes	3/4			Données manquantes	0/1		
<i>p de tendance</i>			<i>0,18</i>	<i>p de tendance</i>			<i>0,48</i>
Surface corporelle au diagnostic (m²)				Surface corporelle au diagnostic (m²)			
≤ 1,58	85/132	1	Référence	≤ 1,82	18/52	1	Référence
1,59-1,68	109/126	1,3	[0,9-1,9]	1,83-1,92	29/48	1,8	[0,8-3,9]
1,69-1,80	149/118	1,9	[1,3-2,8]	1,93-2,06	47/51	2,9	[1,4-5,9]
> 1,80	137/125	1,7	[1,1-2,5]	≥ 2,07	44/49	2,8	[1,4-5,9]
Données manquantes	3/4			Données manquantes	0/1		
<i>p de tendance</i>			<i>0,003</i>	<i>p de tendance</i>			<i>0,003</i>

^aOR ajustés sur l'âge, le département, le nombre d'années d'étude, le statut marital, le statut tabagique, la consommation d'alcool et la prise d'une contraception orale

^bOR ajustés sur l'âge, le département de résidence, le nombre d'années d'étude, le statut marital, le statut tabagique et la consommation d'alcool

Tableau 21 – Facteurs anthropométriques à l'âge de 20 ans, prise de poids au cours de la vie et risque de cancer de la thyroïde chez les femmes et chez les hommes

Femmes				Hommes			
	C/T (483/505)	OR ^a [IC 95%]			C/T (138/201)	OR ^b [IC 95%]	
Mesures anthropométriques à l'âge de 20 ans							
Poids à 20 ans (kg)				Poids à 20 ans (kg)			
≤ 50	106/126	1 Référence		≤ 60	17/51	1 Référence	
51-54	107/125	1,1 [0,7-1,5]		61-68	38/51	2,0 [1,0-4,1]	
55-60	144/129	1,4 [1,0-2,0]		69-73	35/49	2,0 [1,0-4,1]	
> 60	125/122	1,3 [0,9-1,9]		> 74	47/51	2,7 [1,3-5,7]	
Données manquantes	1/3			Données manquantes	1/0		
<i>p de tendance</i>		<i>0,07</i>		<i>p de tendance</i>		<i>0,013</i>	
IMC à 20 ans (kg/m²)				IMC à 20 ans (kg/m²)			
≤ 18,8	104/127	1 Référence		≤ 20,8	28/51	1 Référence	
18,9-20,5	130/125	1,3 [0,9-1,8]		20,9-22,2	35/50	1,2 [0,6-2,4]	
20,6-22,5	117/128	1,1 [0,8-1,6]		22,3-23,7	26/50	1,0 [0,5-1,9]	
≥ 22,6	131/122	1,3 [0,9-1,9]		≥ 23,8	48/51	1,7 [0,9-3,4]	
Données manquantes	1/3			Données manquantes	1/0		
<i>p de tendance</i>		<i>0,41</i>		<i>p de tendance</i>		<i>0,18</i>	
Surface corporelle à 20 ans (kg/m²)				Surface corporelle à 20 ans (kg/m²)			
≤ 1,49	99/135	1 Référence		≤ 1,70	14/52	1 Référence	
1,50-1,57	121/131	1,3 [0,9-2,0]		1,71-1,81	39/52	3,1 [1,4-6,9]	
1,58-1,66	129/117	1,6 [1,1-2,3]		1,82-1,91	34/47	2,9 [1,3-6,2]	
≥ 1,67	134/119	1,8 [1,2-2,6]		≥ 1,92	50/51	4,6 [2,1-10,2]	
Données manquantes	1/3			Données manquantes	1/0		
<i>p de tendance</i>		<i>0,003</i>		<i>p de tendance</i>		<i>0,0008</i>	
Différence entre le poids au diagnostic et le poids à 20 ans (kg) ^c				Différence entre le poids au diagnostic et le poids à 20 ans (kg) ^b			
≤ 0	62/103	1 Référence		≤ 0	12/21	1 Référence	
1-9	160/169	1,6 [1,1-2,4]		1-9	45/66	2,2 [1,1-4,5]	
10-19	133/123	1,9 [1,1-2,8]		10-19	48/65	2,2 [1,1-4,6]	
≥ 20	124/105	1,8 [1,2-2,8]		≥ 20	32/48	1,5 [0,7-3,2]	
Données manquantes	4/5			Données manquantes	1/1		
<i>p de tendance</i>		<i>0,006</i>		<i>p de tendance</i>		<i>0,37</i>	

^aOR ajustés sur l'âge, le département, le nombre d'années d'étude, le statut marital, le statut tabagique, la consommation d'alcool et la prise d'une contraception orale

^bOR ajustés sur l'âge, le département de résidence, le nombre d'années d'étude, le statut marital, le statut tabagique et la consommation d'alcool

^cOR également ajustés sur le poids à 20 ans

La représentation graphique à l'aide de *splines* de la relation entre les mesures anthropométriques et le risque de cancer de la thyroïde chez les femmes montre que l'indice de masse corporelle au diagnostic semble augmenter le risque de cancer de la thyroïde jusqu'à un seuil situé autour de 30kg/m² (Figure 7). La largeur de l'intervalle de confiance limite cependant l'interprétation de la courbe. En revanche la relation entre la taille et le risque de cancer de la thyroïde apparaît linéaire.

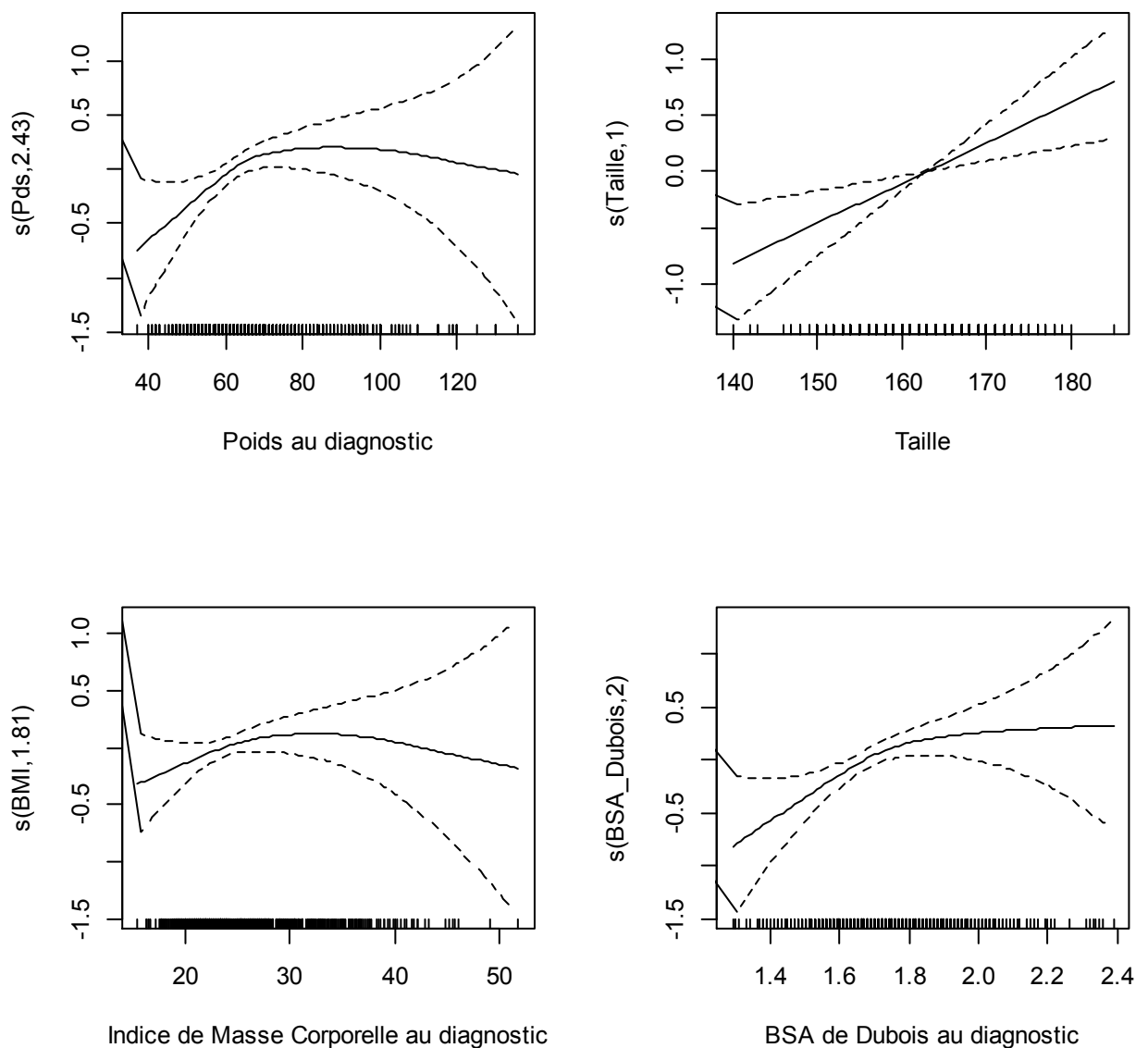


Figure 7 – Représentation graphique à l'aide de *splines* de la relation entre les mesures anthropométriques au diagnostic et le risque de cancer de la thyroïde chez les femmes

La représentation graphique à l'aide de *splines* de la relation entre les mesures anthropométriques et le risque de cancer de la thyroïde chez les hommes montre une relation potentiellement linéaire entre les différentes mesures anthropométriques et le risque de cancer de la thyroïde chez les hommes (Figure 8).

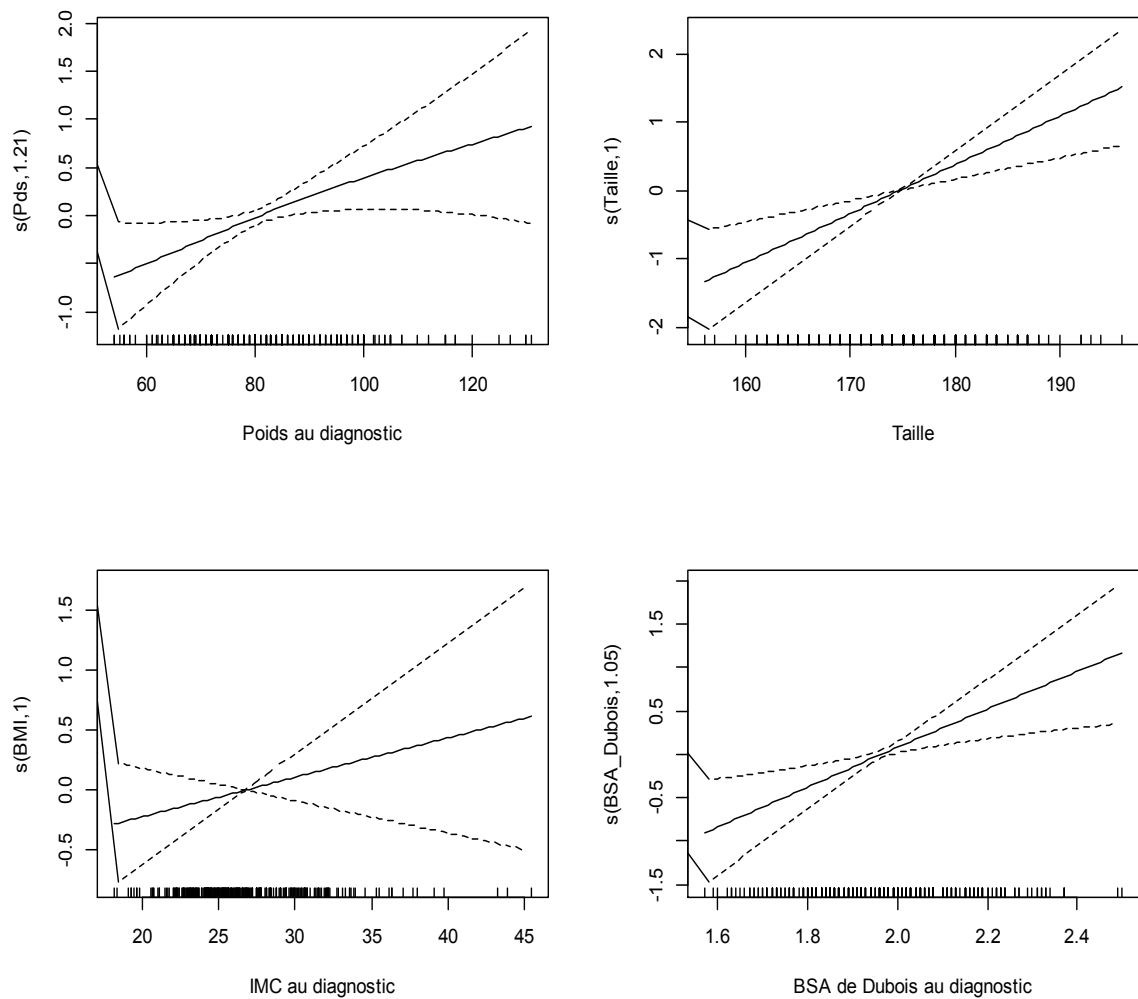


Figure 8 – Représentation graphique à l'aide de *splines* de la relation entre les mesures anthropométriques au diagnostic et le risque de cancer de la thyroïde chez les hommes

Les analyses en fonction du type histologique et de la taille de la tumeur chez les femmes sont présentées dans le Tableau 22. Les résultats montrent de fortes associations entre les caractéristiques anthropométriques et le risque de cancer vésiculaire de la thyroïde malgré les faibles effectifs de ce type histologique. Les odds ratios étaient sensiblement identiques entre les cancers micropapillaires et les cancers papillaires de diamètre supérieur à 10 mm.

Tableau 22 – Facteurs anthropométriques et risque de cancer de la thyroïde chez les femmes par type histologique et taille de tumeur

	Cancers vésiculaires			Cancers papillaires					
				≤ 10 mm			> 10 mm		
	C/T (53/505)	OR ^a	[IC 95%]	C/T (239/505)	OR ^a	[IC 95%]	C/T (191/505)	OR ^a	[IC 95%]
Taille (cm)									
≤ 158	10/133	1	Référence	55/133	1	Référence	49/133	1	Référence
159-163	16/144	1,5	[0,6-3,9]	62/144	1,0	[0,7-1,6]	46/144	0,9	[0,6-1,5]
164-167	14/110	2,5	[1,0-6,3]	56/110	1,3	[0,8-2,1]	43/110	1,2	[0,7-2,0]
≥ 168	13/116	2,2	[0,9-5,9]	66/116	1,6	[1,0-2,5]	51/116	1,3	[0,8-2,2]
Données manquantes	0/2			0/2			0/2		
<i>p de tendance</i>			0,06			0,04			0,19
Mesures anthropométriques au diagnostic									
Poids (kg)									
≤ 56	10/126	1	Référence	36/126	1	Référence	32/126	1	Référence
57-63	9/125	1,1	[0,4-2,8]	59/125	1,7	[1,0-2,7]	39/125	1,2	[0,7-2,2]
64-74	16/125	1,6	[0,6-3,9]	79/125	2,1	[1,3-3,5]	65/125	2,1	[1,3-3,6]
≥ 75	18/125	2,3	[0,9-5,6]	63/125	1,5	[0,9-2,5]	52/125	1,5	[0,9-2,7]
Données manquantes	0/4			2/4			1/4		
<i>p de tendance</i>			0,06			0,10			0,05
IMC (quartiles) (kg/m²)									
≤ 21,2	9/127	1	Référence	40/127	1	Référence	37/127	1	Référence
21,3-23,7	8/125	1,0	[0,4-2,8]	58/125	1,6	[0,9-2,3]	46/125	1,2	[0,7-2,2]
23,8-27,7	19/124	2,2	[0,9-5,4]	76/124	1,8	[1,1-2,7]	50/124	1,4	[0,8-2,3]
> 27,7	17/125	2,1	[0,8-5,6]	63/125	1,4	[0,8-2,1]	55/125	1,3	[0,8-2,2]
Données manquantes	0/4			2/4			1/4		
<i>p de tendance</i>			0,06			0,26			0,41
Surface corporelle (m²)									
≤ 1,58	8/132	1	Référence	42/132	1	Référence	35/132	1	Référence
1,59-1,68	13/126	1,7	[0,6-4,5]	56/126	1,5	[0,9-2,3]	39/126	1,1	[0,6-1,9]
1,69-1,80	13/118	2,2	[0,8-6,0]	73/118	2,0	[1,3-3,2]	63/118	2,0	[1,2-3,2]
> 1,80	19/125	3,3	[1,3-8,6]	66/125	1,5	[0,9-2,4]	51/125	1,4	[0,8-2,3]
Données manquantes	0/4			2/4			1/4		
<i>p de tendance</i>			0,01			0,05			0,08

^aOR ajustés sur l'âge, le département de résidence, le nombre d'années d'étude, le statut marital, le statut tabagique, la consommation d'alcool et la prise de contraception orale

Nous avons stratifié les analyses des facteurs anthropométriques chez les femmes en fonction de l'âge (< 50 ans versus ≥ 50 ans). Les analyses stratifiées par âge montraient que la taille était fortement associée aux cancers de la thyroïde diagnostiqués avant l'âge de 50 ans (p de tendance = 0,005) et faiblement associée aux cancers de la thyroïde survenant après 50 ans (p de tendance = 0,23). Les relations observées entre le poids, l'indice de masse corporelle, le risque de cancer n'était clairement associé à la surface corporelle que chez les femmes de moins de 50 ans (p de tendance = 0,008) (Tableau 23). De la même façon, le poids et l'indice de masse corporelle à l'âge de 20 ans étaient associés avec le risque de cancer de la thyroïde avant l'âge de 50 ans mais n'étaient pas associés avec le risque de cancer de la thyroïde après 50 ans (Tableau 24)

Tableau 23 – Facteurs anthropométriques à l'année de référence et risque de cancer de la thyroïde chez les femmes après stratification sur l'âge (< 50 ans, ≥ 50 ans)

< 50 ans				≥ 50 ans			
	C/T (204/247)	OR ^a	[IC 95%]		C/T (279/258)	OR ^a	[IC 95%]
Taille (cm)				Taille (cm)			
≤ 159	50/78	1	Référence	≤ 156	68/72	1	Référence
160-163	34/47	1,3	[0,7-2,4]	157-159	61/61	1,1	[0,7-1,9]
164-167	59/67	1,6	[0,9-2,7]	160-164	77/68	1,2	[0,7-2,0]
≥ 168	61/54	2,3	[1,3-4,0]	≥ 165	73/56	1,3	[0,8-2,3]
Données manquantes	0/1			Données manquantes	0/1		
<i>p de tendance</i>			0,005	<i>p de tendance</i>			0,23
Poids (kg)				Poids (kg)			
≤ 54	33/62	1	Référence	≤ 56	41/64	1	Référence
55-60	42/61	1,3	[0,7-2,5]	57-64	77/64	1,9	[1,1-3,3]
61-69	68/62	2,2	[1,2-3,9]	65-76	88/64	2,1	[1,2-3,5]
≥ 70	60/60	2,0	[1,1-3,6]	≥ 77	71/64	1,6	[0,9-2,7]
Données manquantes	1/2			Données manquantes	2/2		
<i>p de tendance</i>			0,01	<i>p de tendance</i>			0,14
IMC (kg/m²)				IMC (kg/m²)			
≤ 21,2	34/62	1	Référence	≤ 22,1	55/64	1	Référence
21,3-23,7	49/61	1,5	[0,8-2,6]	22,2-25,2	70/64	1,3	[0,8-2,2]
23,8-27,7	63/61	2,0	[1,1-3,2]	25,3-29,2	84/64	1,4	[0,8-2,3]
> 27,7	57/61	1,7	[1,0-3,0]	> 29,3	68/64	1,2	[0,7-2,0]
Données manquantes	1/2			Données manquantes	2/2		
<i>p de tendance</i>			0,05	<i>p de tendance</i>			0,55
Surface corporelle (m²)				Surface corporelle (m²)			
≤ 1,58	37/67	1	Référence	≤ 1,57	48/65	1	Référence
1,59-1,68	46/61	1,4	[0,8-2,5]	1,58-1,67	63/65	1,3	[0,7-2,1]
1,69-1,80	60/61	1,8	[1,1-3,2]	1,68-1,81	94/62	1,9	[1,1-3,3]
> 1,80	60/56	2,1	[1,2-3,6]	> 1,82	72/64	1,4	[0,8-2,3]
Données manquantes	1/2			Données manquantes	2/2		
<i>p de tendance</i>			0,008	<i>p de tendance</i>			0,12

^aOR ajustés sur l'âge, le département de résidence, le nombre d'années d'étude, le statut marital, le statut tabagique, la consommation d'alcool et la prise de contraception orale

Tableau 24 - Facteurs anthropométriques à l'âge de 20 ans et risque de cancer de la thyroïde chez les femmes après stratification sur l'âge (< 50 ans, ≥ 50 ans) (suite)

< 50 ans				≥ 50 ans			
C/T	OR ^a	[IC 95%]		C/T	OR ^a	[IC 95%]	
(204/247)				(279/258)			
Mesures anthropométriques à l'âge de 20 ans							
Poids (kg)				Poids (kg)			
≤ 49	32/62	1	Référence	≤ 48	73/65	1	Référence
50-54	62/61	2,2	[1,2-4,0]	49-64	57/64	0,8	[0,5-1,4]
55-60	50/61	1,7	[0,9-3,2]	53-59	69/64	0,9	[0,6-1,6]
≥ 61	59/61	2,2	[1,2-4,0]	≥ 60	80/64	1,1	[0,7-1,8]
Données manquantes	1/2			Données manquantes	0/1		
p de tendance		0,05		p de tendance		0,70	
IMC (kg/m²)				IMC (kg/m²)			
≤ 18,7	39/62	1	Référence	≤ 19,0	78/65	1	Référence
18,8-20,2	52/62	1,3	[0,7-2,3]	19,1-20,4	69/64	0,9	[0,5-1,4]
20,3-22,4	55/62	1,5	[0,8-2,6]	20,5-22,4	58/65	0,7	[0,5-1,2]
> 22,5	57/59	1,5	[0,8-2,7]	> 22,5	74/63	1,0	[0,6-1,6]
Données manquantes	1/2			Données manquantes	0/1		
p de tendance		0,15		p de tendance		0,59	
Surface corporelle (m²)				Surface corporelle (m²)			
≤ 1,50	38/68	1	Référence	≤ 1,47	65/74	1	Référence
1,51-1,59	54/60	1,7	[1,0-2,9]	1,48-1,54	60/65	1,1	[0,6-1,8]
1,60-1,68	53/59	1,7	[1,0-3,0]	1,55-1,61	70/55	1,4	[0,8-2,3]
> 1,69	58/58	2,0	[1,1-3,5]	> 1,62	84/63	1,4	[0,9-2,4]
Données manquantes	1/2			Données manquantes	0/1		
p de tendance		0,02		p de tendance		0,10	
Différence entre le poids au diagnostic et le poids à 20 ans (kg) ^b				Différence entre le poids au diagnostic et le poids à 20 ans (kg) ^b			
≤ 0	41/55	1	Référence	≤ 0	21/48	1	Référence
1-9	74/110	1,0	[0,6-1,7]	1-9	86/59	3,9	[2,0-7,6]
10-19	48/50	1,4	[0,8-2,6]	10-19	85/73	2,7	[1,4-5,3]
≥ 20	39/29	1,9	[1,0-3,7]	≥ 20	85/76	2,7	[1,4-5,3]
Données manquantes	2/3			Données manquantes	2/2		
p de tendance		0,02		p de tendance		0,19	

^aOR ajustés sur l'âge, le département de résidence, le nombre d'années d'étude, le statut marital, le statut tabagique, la consommation d'alcool et la prise de contraception orale

^bOR également ajustés sur le poids à l'âge de 20 ans

Chez les femmes nous avons également stratifié les analyses en fonction du statut ménopausique (Tableau 25). Les associations entre les différentes mesures anthropométriques et le risque de cancer de la thyroïde n'étaient pas sensiblement différentes avant et après la ménopause.

Tableau 25 – Facteurs anthropométriques à l'année de référence et risque de cancer de la thyroïde chez les femmes après stratification sur le statut ménopausique

Femmes non ménopausées				Femmes ménopausées			
	C/T (202/247)	OR ^a	[IC 95%]		C/T (281/258)	OR ^a	[IC 95%]
Taille (cm)				Taille (cm)			
≤ 160	47/78	1	Référence	≤ 157	70/71	1	Référence
161-164	39/47	1,3	[0,7-2,4]	158-160	62/61	1,1	[0,7-1,8]
165-168	54/67	1,6	[0,9-2,7]	161-165	75/70	1,2	[0,8-2,1]
≥ 169	62/54	2,2	[1,3-3,9]	≥ 166	74/51	1,6	[0,9-2,6]
Données manquantes	0/1			Données manquantes	0/1		
<i>p de tendance</i>			0,01	<i>p de tendance</i>			0,09
Poids (kg)				Poids (kg)			
≤ 56	36/63	1	Référence	≤ 56	41/64	1	Référence
57-63	47/63	1,3	[0,7-2,4]	57-65	77/64	1,8	[1,0-3,1]
64-72	60/62	1,7	[1,0-3,1]	66-75	88/64	2,1	[1,2-3,6]
≥ 73	58/6	1,7	[1,0-3,1]	≥ 76	71/64	1,8	[1,0-3,1]
Données manquantes	1/2			Données manquantes	2/2		
<i>p de tendance</i>			0,05	<i>p de tendance</i>			0,06
IMC (kg/m²)				IMC (kg/m²)			
≤ 20,8	43/63	1	Référence	≤ 21,8	46/63	1	Référence
20,9-23,0	47/63	1,2	[0,7-2,2]	21,9-24,3	68/63	1,4	[0,8-2,4]
23,1-26,6	58/61	1,5	[0,8-2,6]	24,4-28,9	93/63	1,8	[1,1-3,2]
> 26,7	53/62	1,3	[0,7-2,4]	> 28,9	72/63	1,4	[0,7-2,5]
Données manquantes	1/2			Données manquantes	2/2		
<i>p de tendance</i>			0,29	<i>p de tendance</i>			0,17
Surface corporelle (m²)				Surface corporelle (m²)			
≤ 1,58	34/63	1	Référence	≤ 1,58	51/69	1	Référence
1,59-1,69	51/66	1,4	[0,8-2,5]	1,58-1,67	51/63	1,1	[0,6-1,8]
1,70-1,79	55/58	1,8	[1,0-3,2]	1,68-1,81	101/58	2,3	[1,4-3,9]
> 1,79	61/62	2,1	[1,0-3,4]	> 1,81	76/62	1,6	[0,9-2,8]
Données manquantes	1/2			Données manquantes	2/2		
<i>p de tendance</i>			0,03	<i>p de tendance</i>			0,01

^aOR ajustés sur l'âge, le département de résidence, le nombre d'années d'étude, le statut marital, le statut tabagique, la consommation d'alcool et la prise de contraception orale

III.2-5. Tabac et alcool

Une diminution du risque de cancer de la thyroïde était observée chez les fumeurs actuels par rapport aux non fumeurs, en particulier chez les hommes (Tableau 26). Le risque de cancer de la thyroïde n'était pas modifié chez les anciens fumeurs par rapport aux non fumeurs. Chez les hommes fumeurs, une association significative était observée entre le délai depuis l'arrêt du tabagisme et le risque de cancer de la thyroïde. La diminution du risque de cancer de la thyroïde était plus importante chez les fumeurs actuels ou chez ceux qui venaient d'arrêter que chez ceux qui avaient arrêté depuis plus de 20 ans. Aucune association n'était observée entre la durée du tabagisme, la consommation quotidienne de tabac ou le nombre de paquets-années et le risque de cancer de la thyroïde.

Une consommation régulière modérée (< 10 verres par semaine) d'alcool était associée à une réduction du risque de cancer de la thyroïde (Tableau 26). Nous n'avons pas observé de relation dose-effet entre la quantité quotidienne d'alcool consommé et le risque de cancer de la thyroïde. L'ajustement mutuel de la consommation de tabac sur la consommation d'alcool et consommation d'alcool sur la consommation de tabac ne modifiait pas les résultats.

Tableau 26 – Consommation de tabac et d'alcool et risque de cancer de la thyroïde

	Echantillon total			Femmes			Hommes		
	C/T (621/706)	OR ^a	[IC 95%]	C/T (505/483)	OR ^b	[IC 95%]	C/T (138/201)	OR ^b	[IC 95%]
Statut tabagique									
Non fumeur	333/357	1	référence	284/297	1	référence	49/60	1	référence
Ancien fumeur	183/194	1,0	[0,8-1,4]	118/106	1,2	[0,8-1,6]	65/88	1,0	[0,6-1,7]
Fumeur actuel	104/155	0,7	[0,5-1,0]	80/102	0,8	[0,6-1,2]	24/53	0,6	[0,3-1,1]
Paquets-années									
Non fumeur	333/357	1	référence	284/297	1	référence	49/60	1	référence
>0-10 PA	124/146	1,0	[0,7-1,3]	106/101	1,2	[0,8-1,6]	18/45	0,5	[0,3-1,0]
>10-20 PA	77/89	1,1	[0,7-1,5]	49/50	1,0	[0,6-1,6]	28/39	1,0	[0,6-2,0]
>20-30 PA	34/46	0,8	[0,5-1,2]	25/32	0,7	[0,4-1,3]	9/14	0,8	[0,3-2,1]
>30 PA	44/63	0,8	[0,5-1,2]	17/21	0,7	[0,4-1,5]	27/42	0,7	[0,4-1,4]
Données manquantes	9/5			2/4			7/1		
<i>p de tendance</i>			0,29			0,41			0,69
Délai depuis arrêt (parmi les fumeurs)									
>20 ans	74/68	1	référence	25/32	1	référence	31/36	1	référence
>10-20 ans	40/55	0,7	[0,4-1,1]	49/50	0,5	[0,2-1,1]	19/27	0,8	[0,3-1,8]
>0-10 ans	58/64	0,8	[0,4-1,1]	106/101	0,8	[0,4-1,7]	10/21	0,5	[0,2-1,4]
Fumeur actuel	98/153	0,5	[0,3-0,8]	284/297	0,5	[0,3-0,9]	22/53	0,4	[0,2-1,0]
Données manquantes	6/5			2/4			4/2		
<i>p de tendance</i>			0,01			0,13			0,04
Nombre de verres d'alcool par semaine ^c									
Jamais ou presque	173/160	1	Référence	153/141	1	référence	20/19	1	référence
1-10	338/428	0,7	[0,5-0,9]	269/319	0,7	[0,6-1,0]	69/109	0,6	[0,3-1,2]
> 10	87/109	0,9	[0,6-1,3]	43/38	1,1	[0,6-1,8]	44/71	0,6	[0,3-1,3]
<i>p de tendance</i>			0,18			0,40			0,31

^a OR ajustés sur l'âge, le sexe, le département, le nombre d'années d'études, le statut marital et la consommation d'alcool et l'indice de masse corporelle

^b OR ajustés sur l'âge, le département, le nombre d'années d'études et le statut marital, la consommation d'alcool et l'indice de masse corporelle

^c OR ajustés sur le statut tabagique

Les analyses détaillées en fonction du type histologique montraient une relation inverse entre la consommation de tabac à l'année de référence et de la consommation d'alcool à la fois pour les cancers vésiculaires et pour les cancers papillaires de diamètre supérieur à 10 mm. Parmi les cancers papillaires, les effets protecteurs du tabagisme et d'une consommation modérée d'alcool étaient observés parmi les cancers de diamètre supérieur à 10 mm (Tableau 27).

Tableau 27 – Consommation de tabac et d'alcool et risque de cancer de la thyroïde par type histologique et taille de tumeur

	Cancers vésiculaires			Cancers papillaires					
	C/T (72/706)	OR ^a	[IC 95%]	≤ 10 mm			> 10 mm		
				C/T (302/706)	OR ^a	[IC 95%]	C/T (244/706)	OR ^a	[IC 95%]
Statut tabagique ^b									
Non fumeur	45/357	1	référence	154/357	1	référence	133/357	1	référence
Ancien fumeur	14/194	0,5	[0,3-1,0]	94/194	1,3	[0,9-1,8]	75/194	1,1	[0,8-1,6]
Fumeur actuel	13/155	0,7	[0,4-1,5]	54/155	1,0	[0,6-1,4]	36/155	0,6	[0,4-0,9]
Paquets-années ^b									
Non fumeur	45/357	1	référence	154/357	1	référence	133/357	1	référence
>0-10 PA	10/146	0,5	[0,3-1,1]	62/146	1,2	[0,8-1,7]	51/146	0,9	[0,6-1,4]
>10-20 PA	6/89	0,6	[0,2-1,4]	41/89	1,3	[0,8-2,0]	30/89	1,0	[0,6-1,7]
>20-30 PA	5/46	0,8	[0,3-2,2]	15/46	0,7	[0,4-1,3]	14/46	0,9	[0,5-1,7]
>30 PA	5/63	0,6	[0,2-1,9]	26/63	1,1	[0,6-1,9]	13/63	0,6	[0,3-1,1]
Données manquantes	1/5			5/5			3/5		
<i>p de tendance</i>			0,30			0,90			0,17
Délai depuis arrêt (parmi les fumeurs) ^b									
>20 ans	8/68	1	référence	39/68	1	référence	28/68	1	référence
>10-20 ans	1/57	0,2	[0,0-1,8]	27/57	0,8	[0,2-1,1]	13/57	0,5	[0,2-1,2]
>0-10 ans	4/65	0,4	[0,2-2,2]	27/65	0,7	[0,4-1,7]	30/65	0,9	[0,5-2,0]
Fumeur actuel	14/155	1,1	[0,4-3,2]	54/155	0,6	[0,3-1,0]	36/155	0,4	[0,2-0,8]
Données manquantes	0/4			1/4			4/4		
<i>p de tendance</i>			0,75			0,06			0,02
Nombre de verres d'alcool par semaine ^c									
Jamais ou presque	22/160	1	Référence	77/160	1	référence	74/160	1	référence
1-10	40/428	0,7	[0,4-1,3]	173/428	0,8	[0,6-1,2]	124/428	0,6	[0,4-0,9]
> 10	6/109	0,4	[0,1-1,1]	43/109	0,9	[0,5-1,4]	37/109	0,9	[0,6-1,6]
Données manquantes	4/9			4/9			9/9		
<i>p de tendance</i>			0,06			0,43			0,40

^a OR ajustés sur l'âge, le sexe, le département, le nombre d'années d'études, le statut marital, la consommation d'alcool et l'indice de masse corporelle

^b OR également ajustés sur la consommation d'alcool

^c OR également ajustés sur le statut tabagique

III.2-6. Analyses multivariées sur l'ensemble des facteurs étudiés

Analyse multivariée chez les femmes

Nous avons mené une analyse multivariée afin d'étudier le rôle de facteur de risque indépendant des principales variables associées au risque de cancer de la thyroïde chez les femmes dans les analyses précédentes. Les variables incluses dans l'analyse multivariée étaient : l'existence d'un antécédent familial de cancer de la thyroïde chez un apparenté de premier degré, la taille, l'indice de masse corporelle à l'année de référence, l'âge aux premières règles, le statut ménopausique, le fait d'avoir utilisé une contraception orale, le nombre de grossesses à terme, le statut tabagique et la consommation hebdomadaire d'alcool. Les odds ratios étaient en outre ajustés sur les variables d'appariement (âge et département de résidence) et sur le nombre d'années d'étude et le statut marital. Les résultats sont présentés dans le Tableau 28.

Les odds ratios ajustés ne sont pas sensiblement modifiés par l'ajustement mutuel de ces différents facteurs. Après ajustement, les principaux facteurs de risque de cancer de la thyroïde sont la notion d'antécédent familial de cancer de la thyroïde, la taille, un indice de masse corporelle élevé, un nombre de grossesses à terme supérieur à 6, un âge tardif aux premières règles et le statut postménopausique. Le fait d'avoir utilisé une contraception orale au cours de la vie demeure associé à une diminution du risque de cancer de la thyroïde. Le statut tabagique n'apparaît pas associé au risque de cancer de la thyroïde chez les femmes alors qu'une consommation modérée d'alcool était associée à une légère diminution du risque.

Nous avons également stratifié ces analyses multivariées chez les femmes en fonction du statut ménopausique (Tableau 29). Les résultats concernant les antécédents familiaux, les caractéristiques anthropométriques et l'âge aux premières règles étaient proches entre les femmes pré-ménopausées et les femmes ménopausées. La parité élevée n'était associée à une augmentation du risque de cancer de la thyroïde que chez les femmes pré-ménopausées, les odds ratios associés à la parité étaient inférieurs à 1 chez les femmes ménopausées mais avec de larges intervalles de confiance. La contraception orale n'était associée à une diminution du risque de cancer de la thyroïde que chez les femmes pré-ménopausées, ce qui est concordant avec les résultats précédents montrant une diminution du risque inversement associée au délai depuis la dernière utilisation. La consommation actuelle de tabac était associée à une diminution du risque de cancer de la thyroïde chez les femmes ménopausées seulement. Une consommation modérée d'alcool était associée à des odds ratios inférieurs à 1 dans les deux groupes mais de façon plus significative chez les femmes ménopausées.

Tableau 28 – Analyse multivariée chez les femmes

	Femmes			
	C/T (483/505)	OR ^a	[IC 95%]	<i>p de tendance</i>
Cancer de la thyroïde chez au moins un apparenté de premier degré				
Non	465/496	1	référence	
Oui	18/9	3,0	[1,3-7,1]	
Taille (cm)				
≤ 158	114/133	1	référence	
159-163	125/144	1,0	[0,7-1,5]	
164-168	113/110	1,4	[0,9-2,0]	0,009
> 168	131/116	1,6	[1,1-2,4]	
Indice de masse corporelle (kg/m²)				
≤ 21,6	100/149	1	référence	
21,7-24,1	122/124	1,5	[1,0-2,2]	
24,2-27,9	132/109	1,8	[1,2-2,7]	0,03
>27,9	126/119	1,5	[1,0-2,3]	
Avoir pris une contraception orale				
Jamais	123/119	1	référence	
Oui	303/384	0,7	[0,5-1,0]	
Nombre de grossesses à terme				
0	36/53	1	référence	
1	85/92	1,1	[0,6-2,0]	
2	153/184	1,0	[0,5-1,7]	
3	94/121	1,0	[0,5-1,7]	0,38
4-5	48/44	1,2	[0,6-2,5]	
≥ 6	14/11	2,8	[1,0-7,9]	
Age aux premières règles (ans)				
≤ 12	168 /213	1	référence	
13	104/125	1,2	[0,8-1,7]	
14	84/95	1,1	[0,8-1,7]	0,08
≥ 15	73/69	1,5	[1,0-2,2]	
Statut ménopausique				
Préménopause	254/251	1	référence	
Postménopause	281/202	1,5	[1,0-2,3]	
Statut tabagique				
Non fumeur	284/297	1	référence	
Ancien fumeur	118/106	1,2	[0,8-1,6]	
Fumeur actuel	80/102	0,9	[0,6-1,3]	
Nombre de verres d'alcool par semaine				
Jamais ou presque	153/141	1	référence	
1-10	269/319	0,8	[0,6-1,0]	0,37
> 10	43/38	1,1	[0,6-1,7]	

OR^a ajustés sur l'âge, le département de résidence, le statut marital, le nombre d'années d'éducation, les antécédents familiaux, la taille, l'indice de masse corporelle, l'utilisation d'une contraception orale, le nombre de grossesses à terme, l'âge aux premières règles, le statut ménopausique, le statut tabagique et la consommation d'alcool

**Tableau 29 – Analyse multivariée chez les femmes après stratification sur le statut
ménopausique**

	Femmes non ménopausées			Femmes ménopausées		
	C/T (202/251)	OR ^a	[IC 95%]	C/T (281/255)	OR ^b	[IC 95%]
Cancer de la thyroïde chez au moins un apparenté de premier degré						
Non	194/246	1	référence	271/250	1	référence
Oui	8/5	2,4	[0,7-8,1]	10/4	3,4	[0,9-12,9]
Taille (cm)						
Tertile 1 ($\leq 162^a$ / $\leq 159^b$)	62/99	1	référence	95/98	1	référence
Tertile 2 (163-168 ^a / 159-165 ^b)	78/97	1,4	[0,9-2,2]	112/104	1,4	[0,8-2,2]
Tertile 3 ($> 168^a$ / $> 165^b$)	62/54	2,0	[1,1-3,5]	74/51	2,1	[1,1-3,8]
Indice de masse corporelle (kg/m²)						
Tertile 1 ($\leq 21,7^a$ / $\leq 23,2^b$)	60/90	1	référence	84/93	1	référence
Tertile 2 (21,8-25,4 ^a / 23,3-27,6 ^b)	72/78	1,4	[0,8-1,3]	100/78	1,4	[0,8-2,4]
Tertile 3 ($> 25,4^a$ / $> 27,6^b$)	69/81	1,4	[0,9-2,5]	95/81	1,2	[0,7-2,1]
Avoir pris une contraception orale						
Jamais	22/16	1	référence	116/103	1	référence
Oui	178/234	0,5	[0,2-1,0]	162/150	1,1	[0,6-1,9]
Nombre de grossesses à terme						
0	25/36	1	référence	19/17	1	référence
1-3	158/204	1,3	[0,6-2,7]	213/193	0,4	[0,1-1,3]
≥ 4	19/11	3,2	[1,0-9,6]	49/44	0,4	[0,1-1,6]
Age aux premières règles (ans)						
≤ 12	78/106	1	référence	111/107	1	référence
13-14	92/112	1,2	[0,8-1,9]	118/108	1,4	[0,9-2,4]
≥ 15	30/30	1,5	[0,8-2,9]	52/39	1,9	[1,0-3,7]
Age à la ménopause (ans)						
≤ 48				85/76	1	référence
49-51				68/54	0,7	[0,4-1,4]
> 51				63/74	0,5	[0,2-1,0]
Statut tabagique						
Non fumeur	100/125	1	référence	184/172	1	référence
Ancien fumeur	54/57	1,3	[0,8-2,2]	64/49	1,0	[0,6-1,7]
Fumeur actuel	48/69	0,9	[0,6-1,5]	32/33	0,5	[0,3-1,0]
Nombre de verres d'alcool par semaine						
Jamais ou presque	59/65	1	référence	94/76	1	référence
1-10	118/172	0,8	[0,5-1,3]	151/147	0,7	[0,4-1,1]
> 10	11/12	1,2	[0,5-3,1]	32/26	1,2	[0,5-2,7]

OR^a ajustés sur l'âge, le département de résidence, le statut marital, le nombre d'années d'éducation, la taille de la fratrie, les antécédents familiaux, la taille, l'indice de masse corporelle, l'utilisation d'une contraception orale, le nombre de grossesses à terme, l'âge aux premières règles, le statut tabagique et la consommation d'alcool

OR^b ajustés sur l'âge, le département de résidence, le statut marital, le nombre d'années d'éducation, la taille de la fratrie, les antécédents familiaux, la taille, l'indice de masse corporelle, l'utilisation d'une contraception orale, le nombre de grossesses à terme, l'âge aux premières règles, l'âge à la ménopause et le statut tabagique et la consommation d'alcool

Analyse multivariée chez les hommes

Nous avons mené une analyse multivariée afin d'étudier le rôle de facteur de risque indépendant des principales variables associées au risque de cancer de la thyroïde chez les hommes dans les analyses précédentes. Les variables incluses dans l'analyse multivariée étaient : l'existence d'un antécédent familial de cancer de la thyroïde chez un apparenté de premier degré, la taille, l'indice de masse corporelle à l'année de référence, le statut tabagique et la consommation hebdomadaire d'alcool. Les odds ratios étaient en outre ajustés sur les variables d'appariement (âge et département de résidence) et sur le nombre d'années d'étude et le statut marital. Les résultats sont présentés dans le Tableau 30.

Après ajustement, les principaux facteurs de risque de cancer de la thyroïde chez les hommes étaient la notion d'antécédent familial et la taille. Etre fumeur à l'année de référence était associé à une diminution du risque de cancer de la thyroïde chez les hommes. La consommation d'alcool était également associée à des odds ratios inférieurs à 1, sans atteindre la significativité.

Nous n'avons pas mis en évidence d'interaction significative entre ces variables.

Tableau 30 – Analyse multivariée chez les hommes

	Hommes			
	C/T (138/201)	OR ^a	[IC 95%]	<i>p de tendance</i>
Cancer de la thyroïde chez au moins un apparenté de premier degré				
Non	131/200	1	référence	
Oui	7/1	14,0	[1,5-133,7]	
Taille (cm)				
≤ 170	27/62	1	référence	
171-175	35/59	1,7	[0,8-3,4]	
175-179	35/38	2,4	[1,1-5,1]	0,001
> 179	41/42	3,3	[1,6-6,9]	
Indice de masse corporelle (kg/m²)				
≤ 24,1	33/52	1	référence	
24,2-25,9	30/54	0,9	[0,5-1,8]	
26,0-29,1	33/51	0,8	[0,4-1,6]	0,42
>29,1	42/43	1,4	[0,7-2,8]	
Statut tabagique				
Non fumeur	284/297	1	référence	
Ancien fumeur	118/106	1,0	[0,6-1,8]	
Fumeur actuel	80/102	0,5	[0,3-1,0]	
Nombre de verres d'alcool par semaine				
Jamais ou presque	153/141	1	référence	
1-10	269/319	0,6	[0,3-1,3]	0,44
> 10	43/38	0,6	[0,3-1,4]	

OR^a ajustés sur l'âge, le département de résidence, le statut marital, le nombre d'années d'éducation, les antécédents familiaux, la taille, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique et la consommation d'alcool

III.2-7. Professions et secteurs d'activité : analyses exploratoires

Nous avons mené de premières analyses exploratoires à partir de l'étude CATHY sur le lien entre professions et secteurs d'activité et le risque de cancer de la thyroïde. L'objectif de ces analyses était d'une part de vérifier la concordance de nos résultats avec les rares données disponibles dans la littérature à ce sujet, et d'autre part d'émettre de premières hypothèses sur les expositions professionnelles associées au risque de cancer de la thyroïde. Les associations entre ces expositions professionnelles et le risque de cancer de la thyroïde pourront ensuite faire l'objet d'analyses spécifiques basées sur l'utilisation de matrices emplois-expositions.

Professions

Les résultats observés pour les professions sont présentés dans le Tableau 31 pour les femmes et dans le Tableau 33 pour les hommes. Nous ne présentons les résultats que pour les professions exercées par au moins 5 cas et/ou 5 témoins et pour les professions pour lesquelles une association avec le cancer de la thyroïde a été suggérée dans la littérature (ouvrières de la préparation des bois et de l'industrie du papier, ouvrières de la chaussure et du cuir).

Chez les femmes, nous avons observé des odds ratios significativement supérieurs à 1 chez les agents administratifs (OR = 3,7 [1,7-8,2]), chez les employées de comptabilité et caissières (OR = 1,5 [1,0-2,3]) et chez les ouvrières de l'alimentation et des boissons (OR = 4,0 [1,2-12,9]), ainsi qu'une augmentation du risque à la limite de la significativité chez les femmes ayant exercé le métier d'électricien-électronicien (OR = 2,9 [0,9-9,3]) et chez les coiffeuses et spécialistes des soins de beauté (OR = 2,4 [0,9-6,0]). Nous avons comparé les résultats observés pour les cancers micropapillaires et pour les cancers de diamètre supérieur à 10 mm afin d'étudier l'hypothèse d'un biais de dépistage, en particulier chez les agents administratifs, mais les résultats étaient identiques entre les deux groupes de tumeurs. Chez les ouvrières de la première préparation du bois et de l'industrie du papier, et chez les ouvrières de la chaussure et du cuir, les odds ratios étaient proches de 2, mais basés sur de très faibles effectifs. Nous avons également observé une diminution significative du risque de cancer de la thyroïde chez l'ensemble du personnel enseignant (OR = 0,5 [0,3-0,9]) et chez les femmes ayant exercé le métier de plombier-soudeur (OR = 0,1 [0,0-0,8]).

Chez les hommes, les résultats sont difficiles à interpréter compte-tenu des faibles effectifs. Seule la profession d'électricien-électronicien était significativement associée au risque de la cancer de la thyroïde, mais de façon inverse, contrairement au résultat observé chez les femmes (OR = 0,4 [0,2-0,9]).

Tableau 31 – Professions et risque de cancer de la thyroïde chez la femme

CITP	Profession	Cas N=483	Témoins N=505	OR ^a	IC 95%	OR ^b	IC 95%
0-2/0-3	Architectes, ingénieurs et techniciens assimilés	4	10	0,4	[0,1-1,4]	0,5	[0,1-1,5]
0-6/0-7	Médecins, dentistes, vétérinaires et travailleurs assimilés	30	29	1,1	[0,6-1,9]	1,0	[0,6-1,8]
0-67/0-68	Pharmaciens	6	5	1,3	[0,4-4,3]	1,4	[0,4-4,6]
0-71 à 0-74	Infirmiers, sages-femmes	23	15	1,7	[0,8-3,3]	1,5	[0,8-3,1]
1-1	Comptables	18	18	1,1	[0,6-2,1]	1,2	[0,6-2,3]
1-3	Personnel enseignant	30	57	0,5	[0,3-0,9]	0,6	[0,4-0,9]
1-31/1-32	Personnel enseignant des second et troisième degrés	15	30	0,5	[0,3-1,0]	0,6	[0,3-1,1]
1-33	Personnel enseignant du premier degré	13	24	0,6	[0,3-1,1]	0,6	[0,3-1,2]
1-34	Personnel enseignant de l'éducation préscolaire	4	8	0,5	[0,1-1,6]	0,5	[0,2-1,8]
1-35/1-39	Personnel enseignant d'éducation spéciale / Personnel enseignant non classé ailleurs	7	9	0,9	[0,3-2,5]	0,9	[0,3-2,5]
1-6/1-7	Artistes	4	7	0,5	[0,2-1,9]	0,7	[0,2-2,6]
1-9	Personnel des professions scientifiques, techniques, libérales et assimilées non classé ailleurs	32	32	1,1	[0,7-1,8]	1,1	[0,6-1,8]
2-0/2-1	Directeurs et cadres administratifs supérieurs	12	7	1,8	[0,7-4,7]	2,0	[0,7-5,6]
3-0/3-1	Chefs de groupe d'employés de bureau / Agents administratifs	26	9	3,3	[1,5-7,2]	3,7	[1,7-8,2]
3-2	Sténographes, dactylographes	74	90	0,8	[0,6-1,1]	0,8	[0,6-1,1]
3-3	Employés de comptabilité, caissiers et travailleurs assimilés	73	52	1,5	[1,0-2,2]	1,5	[1,0-2,3]
3-4	Opérateurs sur machines à traiter l'information	5	8	0,7	[0,2-2,0]	0,8	[0,2-2,4]
3-5 à 3-7	Chefs de services de transports et de communication / Facteurs et messagers	9	7	1,3	[0,5-3,6]	1,3	[0,5-3,7]
3-8	Opérateurs des téléphones et des télégraphes	8	6	1,4	[0,5-4,1]	1,3	[0,4-3,8]
3-9	Personnel administratif et travailleurs assimilés non classés ailleurs	94	92	1,1	[0,8-1,5]	1,1	[0,8-1,5]
4-0	Directeurs (commerces gros et détail)	4	6	0,7	[0,2-2,5]	0,7	[0,2-2,5]
4-1	Propriétaires-gérants de commerces de gros et de détail	13	16	0,8	[0,4-1,7]	1,0	[0,5-2,3]
4-2 à 4-9	Commerciaux	98	92	1,2	[0,8-1,6]	1,2	[0,9-1,7]

^aOR ajustés sur l'âge et le département de résidence

^bOR ajustés sur l'âge, le département de résidence, l'indice de masse corporelle, la prise de contraception orale, la consommation de tabac et la consommation d'alcool

Tableau 32 – Professions et risque de cancer de la thyroïde chez la femme (suite)

CITP	Profession	Cas N=483	Témoins N=505	OR ^a	IC 95%	OR ^b	IC 95%
5-0/5-1	Directeurs/Propriétaires-gérants d'hôtels, de cafés ou de restaurants	6	5	1,6	[0,5-5,2]	2,1	[0,6-7,7]
5-3	Cuisinier, serveurs, barmen et travailleurs assimilés	41	44	1,0	[0,6-1,5]	1,0	[0,6-1,6]
5-4	Employés de maison et travailleurs assimilés non classés ailleurs	118	106	1,2	[0,9-1,6]	1,2	[0,9-1,6]
5-5	Gardiens d'immeubles, nettoyeurs et travailleurs assimilés	93	83	1,2	[0,8-1,6]	1,1	[0,8-1,6]
5-6	Blanchisseurs, dégraisseurs et presseurs	14	9	1,5	[0,6-3,5]	1,7	[0,7-4,2]
5-7	Coiffeurs, spécialistes des soins de beauté et travailleurs assimilés	13	8	2,0	[0,8-4,8]	2,4	[0,9-6,0]
5-9	Travailleurs spécialisés autres dans les services non classés ailleurs	40	51	0,8	[0,5-1,2]	0,8	[0,5-1,2]
6-0/6-1	Directeurs et chefs d'exploitations agricoles / Exploitants agricoles	15	26	0,6	[0,3-1,1]	0,6	[0,3-1,1]
6-2	Travailleurs agricoles	65	72	0,9	[0,6-1,3]	0,9	[0,6-1,3]
7-0	Agents de maîtrise et assimilés	5	6	0,8	[0,2-2,7]	1,0	[0,3-3,4]
7-3	Ouvriers de la première préparation des bois et de la fabrication du papier	5	3	1,9	[0,4-8,1]	2,0	[0,5-8,8]
7-5	Ouvriers du textile	10	9	1,0	[0,4-2,6]	1,0	[0,4-2,6]
7-7	Ouvriers de l'alimentation et des boissons	12	4	3,7	[1,2-11,9]	4,0	[1,2-12,9]
7-9	Tailleurs, couturiers, couseurs, tapissiers et travailleurs assimilés	30	27	1,1	[0,6-1,8]	1,1	[0,6-1,9]
8-0	Bottiers, ouvriers de la chaussure et du cuir	3	2	1,7	[0,3-10,5]	1,8	[0,3-11,1]
8-1	Ebénistes, menuisiers et travailleurs assimilés	7	6	1,0	[0,3-3,1]	1,0	[0,3-3,0]
8-3	Ouvriers du façonnage et de l'usinage des métaux	12	13	0,8	[0,4-1,9]	0,9	[0,4-2,0]
8-4	Ajusteurs-monteurs, installateurs de machines et mécaniciens de précision	4	5	0,8	[0,2-3,2]	1,1	[0,3-4,2]
8-5	Electriciens, électroniciens et travailleurs assimilés	11	4	2,9	[0,9-9,3]	2,9	[0,9-9,2]
8-7	Plombiers, soudeurs, tôliers-chaudronniers, monteurs de charpentes et de structures métalliques	1	8	0,1	[0,0-0,8]	0,1	[0,0-1,0]
8-9	Verriers, potiers et travailleurs assimilés	2	6	0,3	[0,1-1,5]	0,3	[0,1-1,4]
9-2	Compositeurs typographes et travailleurs assimilés	2	6	0,3	[0,1-1,7]	0,3	[0,1-1,6]
9-4	Ouvriers à la production et assimilés	28	29	0,9	[0,5-1,6]	1,0	[0,6-1,8]
9-7	Conducteurs d'engins de manutention et de terrassement, dockers et manutentionnaires	42	35	1,2	[0,8-2,0]	1,3	[0,8-2,1]
9-9	Manœuvres non classés ailleurs	5	2	2,4	[0,5-12,3]	2,3	[0,4-12,1]

^aOR ajustés sur l'âge et le département de résidence

^bOR ajustés sur l'âge, le département de résidence, l'indice de masse corporelle, la prise de contraception orale, la consommation de tabac et la consommation d'alcool

Tableau 33 – Professions et risque de cancer de la thyroïde chez l'homme

CITP	Profession	Cas N=138	Témoins N=201	OR ^a	IC 95%	OR ^b	IC 95%
0-2/0-3	Architectes, ingénieurs et techniciens assimilés	13	17	1,2	[0,6-2,66]	1,3	[0,6-2,9]
0-6/0-7	Médecins, dentistes, vétérinaires et travailleurs assimilés	1	7	0,2	[0,0-1,46]	0,2	[0,0-1,7]
0-8	Statisticiens, mathématiciens, analystes de systèmes et techniciens assimilés	1	5	0,3	[0,0-2,61]	0,3	[0,0-2,5]
1-3	Personnel enseignant	9	19	0,7	[0,3-1,7]	0,7	[0,3-1,7]
1-31/1-32	Personnel enseignant des second et troisième degrés	7	13	0,9	[0,3-2,4]	0,9	[0,3-2,4]
1-9	Personnel des professions scientifiques, techniques, libérales et assimilées non classé ailleurs	11	8	2,0	[0,8-5,3]	2,5	[0,9-6,8]
2-0/2-1	Directeurs et cadres administratifs supérieurs	10	23	0,6	[0,3-1,3]	0,7	[0,3-1,5]
3-0/3-1	Chefs de groupe d'employés de bureau / Agents administratifs	5	8	0,8	[0,3-2,7]	0,8	[0,3-2,7]
3-3	Employés de comptabilité, caissiers et travailleurs assimilés	8	10	1,2	[0,4-3,1]	1,3	[0,5-3,5]
3-5 à 3-7	Chefs de services de transports et de communication / Facteurs et messagers	2	8	0,3	[0,1-1,6]	0,4	[0,1-2,2]
3-9	Personnel administratif et travailleurs assimilés non classés ailleurs	21	25	1,2	[0,6-2,3]	1,2	[0,6-2,3]
4-1	Propriétaires-gérants de commerces de gros et de détail	6	7	1,4	[0,5-4,6]	1,5	[0,5-4,8]
4-2 à 4-9	Commerciaux	20	37	0,7	[0,4-1,4]	0,8	[0,1-1,5]

^aOR ajustés sur l'âge et le département de résidence

^bOR ajustés sur l'âge, le département de résidence, l'indice de masse corporelle, la consommation de tabac et la consommation d'alcool

Tableau 34 – Professions et risque de cancer de la thyroïde chez l'homme (suite)

CITP	Profession	Cas N=138	Témoins N=201	OR ^a	IC 95%	OR ^b	IC 95%
5-0/5-1	Directeurs/Propriétaires-gérants d'hôtels, de cafés ou de restaurants	3	7	0,6	[0,2-2,6]	0,8	[0,2-3,7]
5-3	Cuisinier, serveurs, barmen et travailleurs assimilés	3	12	0,4	[0,1-1,4]	0,3	[0,1-1,4]
5-8	Personnel des services de protection et de sécurité	7	11	0,9	[0,3-2,4]	0,8	[0,3-2,4]
5-9	Travailleurs spécialisés autres dans les services non classés ailleurs	1	5	0,3	[0,0-2,4]	0,4	[0,0-3,2]
6-0/6-1	Directeurs et chefs d'exploitations agricoles / Exploitants agricoles	14	11	2,0	[0,8-4,6]	1,8	[0,7-4,4]
6-2	Travailleurs agricoles	28	34	1,3	[0,7-2,3]	1,2	[0,7-2,2]
7-0	Agents de maîtrise et assimilés	7	14	0,7	[0,3-1,9]	0,8	[0,3-2,1]
7-2	Ouvriers de la production et du traitement des métaux	4	6	1,0	[0,3-3,5]	0,9	[0,2-3,5]
7-7	Ouvriers de l'alimentation et des boissons	11	20	0,9	[0,4-1,9]	0,8	[0,4-1,9]
8-1	Ebénistes, menuisiers et travailleurs assimilés	2	6	0,5	[0,1-2,4]	0,4	[0,1-2,3]
8-3	Ouvriers du façonnage et de l'usinage des métaux	8	21	0,5	[0,2-1,2]	0,5	[0,2-1,3]
8-4	Ajusteurs-monteurs, installateurs de machines et mécaniciens de précision	19	33	0,8	[0,4-1,4]	0,7	[0,4-1,3]
8-5	Electriciens, électroniciens et travailleurs assimilés	8	26	0,4	[0,2-0,9]	0,3	[0,1-0,8]
8-7	Plombiers, soudeurs, tôliers-chaudronniers, monteurs de charpentes et de structures métalliques	6	9	0,8	[0,3-2,5]	0,7	[0,2-2,2]
9-3	Peintres	2	8	0,3	[0,1-1,7]	0,3	[0,1-1,7]
9-4	Ouvriers à la production et assimilés	10	7	2,1	[0,8-6,0]	2,1	[0,7-6,3]
9-5	Maçons, charpentiers et autres travailleurs de la construction	16	20	1,2	[0,6-2,4]	1,3	[0,6-2,8]
9-7	Conducteurs d'engins de manutention et de terrassement, dockers et manutentionnaires	12	16	1,1	[0,5-2,4]	1,1	[0,4-2,5]
9-8	Conducteurs d'engins de transport	20	18	1,6	[0,8-3,2]	1,6	[0,8-3,2]
9-9	Manœuvres non classé ailleurs	4	6	0,9	[0,2-3,3]	0,9	[0,2-3,5]

^aOR ajustés sur l'âge et le département de résidence

^bOR ajustés sur l'âge, le département de résidence, l'indice de masse corporelle, la consommation de tabac et la consommation d'alcool

Secteurs d'activité

Les résultats obtenus pour les secteurs d'activité sont présentés dans le Tableau 36 pour les femmes et dans le Tableau 37 pour les hommes. Nous ne présentons les résultats que pour les secteurs d'activité avec au moins 5 cas et/ou 5 témoins et pour les secteurs d'activité pour lesquels une association avec le cancer de la thyroïde a été suggérée dans la littérature (Industrie textile, industrie du papier, industrie de la chaussure et du cuir).

Nous avons observé une augmentation du risque de cancer de la thyroïde chez les femmes ayant exercé dans les secteurs d'activité du travail du bois et de la fabrication d'articles en bois (OR=2,2, [0,8-6,0]), de l'industrie du papier et du carton (OR=4,1 [1,1-15,2]), de l'industrie des caoutchoucs et du plastique (OR=3,1 [0,6-16,0]), de la métallurgie (OR=2,7 [0,9-7,8], et du commerce et de la réparation automobile (OR=3,9 [1,2-12,5]). Le risque de cancer de la thyroïde était diminué chez les femmes ayant exercé dans le secteur de la fabrication d'instruments médicaux, de précision, d'optique et d'horlogerie (OR=0,2 [0,0-1,0]).

Chez les hommes, la lecture des résultats est difficile compte-tenu des faibles effectifs. L'odds ratio le plus élevé était observé pour les hommes ayant exercé dans l'industrie du papier et du carton (OR=3,5 [0,3-42,7]) mais ce résultat n'était basé que sur 2 cas et 1 témoin. Des odds ratios supérieurs à 1 étaient également observés dans l'industrie textile (OR = 2,5 [0,4-16,9]) et dans les services aux entreprises (OR = 2,9 [1,2-6,7]).

Tableau 35 – Secteurs d'activité et risque de cancer de la thyroïde chez la femme

NAF	Secteur d'activité	Cas N=483	Témoins N=505	OR ^a	IC 95%	OR ^b	IC 95%
01	Agriculture, chasse, services annexes	76	86	0,9	[0,6-1,3]	0,9	[0,6-1,2]
15	Industries alimentaires	43	34	1,3	[0,8-2,1]	1,4	[0,9-2,3]
17	Industrie textile	20	14	1,3	[0,7-2,7]	1,5	[0,7-3,1]
18	Industrie de l'habillement et des fourrures	23	25	0,8	[0,5-1,5]	0,8	[0,44-1,5]
19	Industrie du cuir et de la chaussure	4	3	1,6	[0,3-7,3]	1,6	[0,35-7,6]
20	Travail du bois et fabrication d'articles en bois	14	6	2,3	[0,9-6,2]	2,2	[0,8-6,0]
21	Industrie du papier et du carton	13	3	4,1	[1,1-14,8]	4,1	[1,1-15,2]
22	Edition, imprimerie, reproduction	11	9	1,2	[0,5-3,1]	1,4	[0,6-3,6]
24	Industrie chimique	14	12	1,3	[0,6-2,9]	1,4	[0,6-3,1]
25	Industrie du caoutchouc et des plastiques	8	2	4,0	[0,8-18,9]	3,1	[0,6-16,0]
26	Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques	5	12	0,4	[0,1-1,1]	0,4	[0,1-1,2]
27	Métallurgie	14	5	2,8	[1,0-8,1]	2,7	[0,9-7,8]
29	Fabrication de machines et d'équipements	21	14	1,4	[0,7-2,9]	1,4	[0,7-3,0]
31	Fabrication machines et appareils électriques	9	10	0,9	[0,4-2,3]	1,0	[0,4-2,7]
32	Fabrication d'équipements de radio, télévision et communication	8	4	2,1	[0,6-7,0]	2,0	[0,6-6,8]
33	Fabrication d'instruments médicaux, de précision, d'optique et d'horlogerie	2	9	0,2	[0,0-1,0]	0,2	[0,1-1,1]
34	Industrie automobile	8	13	0,6	[0,3-1,6]	0,7	[0,3-1,7]
36	Fabrication de meubles ; industries diverses	16	9	1,6	[0,7-3,7]	1,7	[0,7-3,9]
45	Construction	14	15	1,0	[0,5-2,1]	1,0	[0,4-2,1]

^aOR ajustés sur l'âge et le département de résidence

^bOR ajustés sur l'âge, le département de résidence, l'indice de masse corporelle, la prise de contraception orale, la consommation de tabac et la consommation d'alcool

Tableau 36 – Secteurs d'activité et risque de cancer de la thyroïde chez la femme (suite)

NAF	Secteur d'activité	Cas N=483	Témoins N=505	OR ^a	IC 95%	OR ^b	IC 95%
50	Commerce et réparation automobile	13	4	3,6	[1,1-11,1]	3,9	[1,2-12,5]
51	Commerce de gros et intermédiaires du commerce	25	22	1,2	[0,7-2,2]	1,2	[0,7-2,2]
52	Commerce de détail et réparation d'articles domestiques	112	113	1,0	[0,8-1,4]	1,1	[0,8-1,4]
55	Hôtels et restaurants	47	48	1,1	[0,7-1,6]	1,2	[0,8-1,8]
60	Transports terrestres	17	13	1,3	[0,6-2,7]	1,3	[0,6-2,9]
63	Services auxiliaires des transports	9	11	0,9	[0,4-2,2]	1,0	[0,4-2,6]
64	Postes et télécommunications	17	10	1,7	[0,8-3,7]	1,7	[0,8-3,9]
65	Intermédiation financière	25	16	1,7	[0,9-3,2]	1,7	[0,9-3,4]
66	Assurance	17	15	1,2	[0,6-2,3]	1,1	[0,5-2,2]
70	Activités immobilières	9	10	1,0	[0,4-2,4]	0,7	[0,3-1,9]
74	Services fournis principalement aux entreprises	60	67	1,0	[0,7-1,4]	1,0	[0,7-1,5]
75	Administration publique	86	59	1,7	[1,2-2,4]	1,8	[1,2-2,6]
80	Education	109	134	0,8	[0,6-1,1]	0,9	[0,7-1,2]
85	Santé et action sociale	160	138	1,3	[1,0-1,7]	1,2	[0,9-1,6]
91	Activités associatives	22	24	0,9	[0,5-1,7]	0,9	[0,5-1,6]
92	Activités récréatives, culturelles et sportives	11	19	0,6	[0,3-1,3]	0,6	[0,3-1,3]
93	Services personnels	24	16	1,7	[0,9-3,4]	2,0	[1,0-4,0]
95	Activités des ménages en tant qu'employeur de personnel domestique	24	16	1,7	[0,9-3,4]	2,0	[1,0-4,0]

^aOR ajustés sur l'âge et le département de résidence

^bOR ajustés sur l'âge, le département de résidence, l'indice de masse corporelle, la prise de contraception orale, la consommation de tabac et la consommation d'alcool

Tableau 37 – Secteurs d’activité et risque de cancer de la thyroïde chez l’homme

NAF	Secteur d’activité	Cas N=138	Témoins N=201	OR ^a	IC 95%	OR ^b	IC 95%
01	Agriculture, chasse, services annexes	34	35	1,6	[0,9-2,8]	1,5	[0,8-2,6]
15	Industries alimentaires	16	31	0,7	[0,4-1,4]	0,8	[0,4-1,5]
17	Industrie textile	3	2	2,3	[0,4-14,3]	2,5	[0,4-16,9]
20	Travail du bois et fabrication d’articles en bois	5	5	1,5	[0,4-5,5]	1,3	[0,3-5,0]
21	Industrie du papier et du carton	2	1	2,9	[0,3-33,8]	3,5	[0,3-42,7]
24	Industrie chimique	3	7	0,6	[0,2-2,6]	0,6	[0,1-2,6]
25	Industrie du caoutchouc et des plastiques	2	8	0,3	[0,1-1,6]	0,1	[0,0-1,2]
26	Fabrication d’autres produits minéraux non métalliques	4	6	0,9	[0,3-3,4]	0,9	[0,2-3,4]
27	Métallurgie	8	11	1,0	[0,4-2,8]	1,1	[0,4-3,0]
29	Fabrication de machines et d’équipements	16	16	1,4	[0,6-2,9]	1,5	[0,7-3,3]
31	Fabrication machines et appareils électriques	2	5	0,6	[0,1-3,1]	0,4	[0,1-2,4]
34	Industrie automobile	5	17	0,5	[0,2-1,3]	0,3	[0,1-1,1]
36	Fabrication de meubles ; industries diverses	2	8	0,4	[0,1-1,9]	0,3	[0,1-1,6]
45	Construction	25	34	1,0	[0,6-1,9]	1,1	[0,6-1,9]
50	Commerce et réparation automobile	8	17	0,6	[0,3-1,5]	0,6	[0,2-1,5]
51	Commerce de gros et intermédiaires du commerce	13	22	0,9	[0,4-1,8]	0,9	[0,4-1,9]
52	Commerce de détail et réparation d’articles domestiques	18	30	0,9	[0,5-1,6]	0,9	[0,5-1,7]
55	Hôtels et restaurants	4	16	0,4	[0,1-1,1]	0,3	[0,1-1,2]
60	Transports terrestres	14	13	1,5	[0,6-3,3]	1,3	[0,6-3,1]
64	Postes et télécommunications	2	7	0,4	[0,1-1,9]	0,5	[0,1-2,5]
74	Services fournis principalement aux entreprises	18	11	2,7	[1,2-6,1]	2,9	[1,2-6,7]
75	Administration publique	81	129	0,8	[0,5-1,2]	0,8	[0,5-1,2]
80	Education	24	48	0,7	[0,4-1,2]	0,7	[0,4-1,3]
85	Santé et action sociale	9	19	0,6	[0,3-1,4]	0,7	[0,3-1,7]
91	Activités associatives	6	4	2,2	[0,6-8,1]	2,7	[0,7-10,3]

^aOR ajustés sur l’âge et le département de résidence

^bOR ajustés sur l’âge, le département de résidence, l’indice de masse corporelle, la consommation de tabac et la consommation d’alcool

Partie IV. DISCUSSION

IV.1- Synthèse des résultats

L'étude CATHY est l'une des études cas-témoins de plus grande taille menées jusqu'à présent sur les cancers de la thyroïde. Les antécédents familiaux de cancer de la thyroïde, certaines caractéristiques de la vie hormonale et reproductive, et divers indicateurs anthropométriques sont associés au cancer de la thyroïde dans nos données. Les analyses par profession et secteur d'activité réalisées de façon exploratoire, indiquent que certains groupes professionnels pourraient avoir un risque accru de cancer thyroïdien, et offrent des pistes pour l'étude d'expositions professionnelles spécifiques.

Le risque de cancer de la thyroïde était en moyenne 3 à 4 fois plus élevé chez les individus ayant au moins un antécédent de cancer de la thyroïde chez un apparenté de premier degré. Malgré les contextes ethniques et environnementaux très différents dans les deux études, les résultats sont consistants, et suggèrent en particulier une association entre antécédents familiaux de cancer de la thyroïde et risque de cancer de la thyroïde plus forte chez les hommes que chez les femmes.

Des premières règles tardives, un âge jeune à la ménopause et une parité élevée sont associés à une augmentation du risque de cancer de la thyroïde. La durée cumulée des cycles menstruels au cours de la vie apparaît inversement associée au risque de cancer de la thyroïde. La prise d'un traitement hormonal exogène est également associée à une diminution du risque de cancer de la thyroïde, avec une relation dose-effet inverse entre la durée d'utilisation et le risque de cancer de la thyroïde pour les contraceptifs oraux.

Une relation positive significative est observée à la fois entre la taille et l'indice de masse corporelle et le risque de cancer de la thyroïde. Ces résultats n'étaient pas modifiés par le statut ménopausique. Une consommation actuelle de tabac ou une consommation régulière d'alcool apparaissent inversement associées au risque de cancer de la thyroïde chez les hommes et chez les femmes ménopausées.

Plusieurs professions et secteurs d'activité associés à une augmentation du risque, sont potentiellement à l'origine d'expositions professionnelles à des polluants chimiques pouvant entraîner un excès de cancers thyroïdiens. Ainsi, chez les femmes, les augmentations du risque les plus significatives étaient observées chez les ouvrières de l'alimentation et des boissons, chez les femmes ayant exercé le métier d'électricien-électronicien, chez les coiffeuses et spécialistes des soins de beauté, mais aussi chez les femmes ayant travaillé dans les industries du bois, du papier et du carton, des caoutchoucs et du plastique, de la métallurgie ou encore dans le commerce et la réparation automobile.

IV.2- Forces et limites des études

Les cas de l'étude cas-témoins menée en Nouvelle-Calédonie et de l'étude CATHY ont été identifiés par des registres du cancer en population générale. Les registres du cancer permettent l'identification exhaustive des cas survenant parmi les résidents d'un territoire géographique et évitent le risque de biais de sélection lié aux études à recrutement hospitalier. L'identification des cas éligibles était exhaustive dans les territoires couverts par les deux études (Nouvelle-Calédonie, et départements du Calvados, de la Marne et des Ardennes pour l'étude CATHY). Si la participation des cas était élevée en Nouvelle-Calédonie, elle était plus faible dans l'étude réalisée en France métropolitaine, mais restait satisfaisante. L'identification des témoins était réalisée à partir des listes électorales en Nouvelle-Calédonie, et par un institut de sondage dans l'étude CATHY. Les taux de participation des cas et des témoins étaient élevés dans les deux études (respectivement 90 et 87% en Nouvelle-Calédonie, 75 et 77% dans l'étude CATHY), limitant ainsi les biais de sélection.

Comme dans toute étude cas-témoins, l'existence de biais de classement sur les expositions ne peut pas être écartée. Le biais de mémoire est potentiellement important lors du recueil des informations sur les antécédents familiaux. Certaines études cas-témoins portant sur d'autres localisations cancéreuses et disposant à la fois de registres du cancer et de registres des familles, se sont intéressées à l'exactitude des antécédents familiaux déclarés par les cas et les témoins en les comparant aux antécédents familiaux retrouvés dans les bases de données des registres. L'exactitude des antécédents familiaux déclarés variait en fonction de la localisation du cancer étudié mais le biais de classement était le plus souvent non différentiel entre les cas et les témoins, entraînant une possible sous estimation de l'odds ratio (Kerber and Slattery 1997; Mitchell, Brewster et al. 2004; Soegaard, Jensen et al. 2008). Un biais de mémoire peut également avoir affecté le recueil d'informations anciennes comme l'âge aux premières règles. Une étude menée rétrospectivement chez des femmes qui avaient été incluses dans une cohorte pendant leur enfance s'est intéressée à l'exactitude des informations déclarées à l'âge adulte sur les caractéristiques du début de leur vie menstruelle. Les résultats montraient une corrélation très élevée entre l'âge aux premières règles déclaré par les femmes adultes et l'âge qui avait été relevé dans le cadre du suivi de la cohorte (Must, Phillips et al. 2002).

Un biais de déclaration est également possible lors du recueil des informations sur la consommation d'alcool ou les caractéristiques anthropométriques. Plusieurs études ont évalué la fiabilité du poids et de la taille déclarés par les individus en les comparant aux valeurs mesurées. Les résultats de ces études montrent une tendance des individus à surestimer leur taille et à sous estimer leur poids, en particulier chez les sujets en surpoids (Engstrom, Paterson et al. 2003). Ce biais

de classement est vraisemblablement non différentiel et aurait comme conséquence d'entraîner une sous estimation des odds ratios obtenus pour l'indice de masse corporelle. L'utilisation des silhouettes anthropométriques devrait cependant avoir permis de minimiser ce biais (Keshtkar, Semnani et al. 2010).

La possibilité d'un biais de détection lié à une surveillance médicale plus étroite de certains groupes d'individus, et entraînant un biais de classement sur la maladie, ne peut pas non plus être écartée pour le cancer de la thyroïde. Ce biais est rendu possible par la prévalence élevée de cancers micropapillaires existant à l'état latent et par l'existence de moyens diagnostiques très performants, comme l'échographie thyroïdienne. Pour estimer l'importance de ce biais nous avons systématiquement comparé les odds ratios obtenus pour les microcarcinomes et pour les carcinomes de diamètre supérieur à 10 mm. En l'absence d'information précise sur le mode de découverte du cancer, il n'était cependant pas possible de distinguer avec certitude les cancers découverts cliniquement des cancers découverts en raison d'une surveillance accrue, la comparaison des résultats en fonction de la taille de la tumeur restant une méthode approximative pour prendre en compte ce risque de biais. Ainsi la découverte plus fréquente de lésions de la thyroïde en cas d'antécédent d'interruption volontaire de grossesse par exemple pourrait être favorisée par la prise en charge médicale des femmes qui subissent cette intervention, ce qui expliquerait l'augmentation apparente du risque de cancer de la thyroïde observée dans nos résultats en cas d'interruption volontaire de grossesse. Ce biais de surveillance peut également intervenir dans les associations observées avec la parité élevée, chez les femmes ayant une dernière grossesse récente.

IV.3- Cohérence avec la littérature

IV.3-1. Antécédents familiaux de cancer de la thyroïde

L'association entre les antécédents familiaux de cancer de la thyroïde et le risque de cancer de la thyroïde, observée dans les deux études cas-témoins menées en Nouvelle-Calédonie et en France métropolitaine, est cohérente avec les résultats des études antérieures menées dans des populations différentes. Dans les études menées à partir de bases de données nationales dans les pays nordiques (Norvège et Islande) et dans l'Utah, le risque relatif de cancer de la thyroïde chez les individus ayant des antécédents familiaux de cancer de la thyroïde variait entre 3 et 9 (Goldgar, Easton et al. 1994; Hemminki and Vaittinen 1999; Hrafnkelsson, Tulinius et al. 2001; Kerber and O'Brien 2005). Les études cas-témoins qui se sont intéressées au rôle des antécédents familiaux comme facteur de risque de cancer de la thyroïde ont également rapporté des odds ratios variant entre 3 et 8 (Ron, Kleinerman et al. 1991; Galanti, Ekblom et al. 1997; Mack, Preston-Martin et al. 2002; Memon, Berrington De Gonzalez et al. 2004; Brindel, Doyon et al. 2010; Xu, Li et al. 2012).

L'augmentation du risque de cancer associée aux antécédents familiaux peut refléter l'existence de facteurs de risque génétiques communs, un même mode de vie et/ou des expositions environnementales communes entre les membres d'une même famille (Fagin 1997; Frich, Glatte et al. 2001; Memon, Berrington De Gonzalez et al. 2004). Les cancers de la thyroïde sont cependant l'une des localisations cancéreuses pour lesquelles la place des facteurs génétiques semble particulièrement importante pour expliquer les associations familiales. Dans une étude menée en Suède à partir du registre national des familles et du registre national des cancers, et reposant sur l'utilisation de modèles structuraux pour expliquer les associations entre apparentés, la part des cancers de la thyroïde attribuable à des facteurs génétiques était estimée à 53%, et était beaucoup plus importante que pour les autres localisations (Czene, Lichtenstein et al. 2002). Les facteurs de risque génétiques de cancer de la thyroïde restent mal connus. Les études de liaison génétique ont mis en évidence des *loci* de susceptibilité sur les chromosomes 1q21, 2q21, 14q31 et 19p32 dans des familles de cas de cancers de la thyroïde dérivés des cellules folliculaires (Bignell, Canzian et al. 1997; Canzian, Amati et al. 1998; Lesueur, Stark et al. 1999; Malchoff, Sarfarazi et al. 2000; Bevan, Pal et al. 2001; McKay, Lesueur et al. 2001; He, Nagy et al. 2009).

Plus récemment, une étude pangénomique menée chez des islandais et répliquée chez des espagnols et américains a mis en évidence des variants de susceptibilité génétique de cancer différencié de la thyroïde sur les *loci* 9q22.33 et 14q13.3 (Gudmundsson, Sulem et al. 2009). L'odds ratio était de 1,75 pour les porteurs homozygotes du variant rs965513[A] sur le locus 9q22.33

(environ 11% des individus de la population générale) et de 1,37 pour les porteurs homozygotes du variant rs944289[T] sur le locus 14q13.3 (32% de la population générale). L'odds ratio était de 5,7 pour les porteurs homozygotes de ces deux variants (3,7% de la population). Le gène le plus proche du locus 9q22.33 est le gène *FOXE1* qui est impliqué dans le développement et la différenciation de la glande thyroïde, ainsi que dans la régulation de la transcription des gènes *TG* (*thyroglobulin*) et *TPO* (*thyroperoxidase*) qui ont un rôle central dans la synthèse des hormones thyroïdiennes. Le locus 14q13.3 est proche du gène *NKX2-1* qui a également un rôle important dans le développement de la glande thyroïde (Gudmundsson, Sulem et al. 2009). Ces deux variants ont été retrouvés associés au risque de cancer de la thyroïde dans une étude menée au Royaume Uni chez des sujets d'origine nord-européenne (Jones, Howarth et al. 2012).

Malgré le faible nombre de cancers de la thyroïde chez les hommes, le risque de cancer de la thyroïde associé à un antécédent familial de cancer de la thyroïde semblait plus élevé chez les hommes que chez les femmes, à la fois dans l'étude CATHY et en Nouvelle-Calédonie. L'existence d'une disparité entre hommes et femmes du risque de cancer de la thyroïde lié aux antécédents familiaux a déjà été soulignée par les études antérieures (Hrafinkelsson, Tulinius et al. 2001; Hemminki and Li 2002). Cette disparité selon le genre pourrait traduire un plus fort impact des facteurs de risque non génétiques (notamment hormonaux et reproductifs) chez les femmes que chez les hommes, et à l'inverse une proportion de cancers de la thyroïde attribuable à des facteurs génétiques plus importante chez les hommes (Hrafinkelsson, Tulinius et al. 2001).

En Nouvelle-Calédonie, nous avons observé parmi les mélanésiens une forte disparité géographique de la valeur de l'odds ratio lié aux antécédents familiaux. L'odds ratio était de 6,4 chez les mélanésiens résidant sur la Grande Terre (provinces Nord et Sud) alors qu'il était proche de 1 parmi les mélanésiens résidant sur les Iles Loyauté, où l'incidence du cancer de la thyroïde est la plus élevée. Le résultat observé sur les Iles Loyauté pourrait être lié à l'existence d'un allèle de susceptibilité génétique à la fois fréquent chez les mélanésiens des Iles Loyauté, expliquant l'incidence élevée du cancer de la thyroïde dans la Province des Iles, mais présentant une très faible variabilité entre individus, empêchant la mise en évidence d'une augmentation du risque de cancer de la thyroïde chez les individus ayant des antécédents familiaux (absence d'apparentés non porteurs de l'allèle délétère). L'étude des variants de susceptibilité génétique dans cette population, prévue dans la suite de ces analyses, devrait permettre de tester cette hypothèse.

IV.3-2. Facteurs hormonaux et reproductifs

Facteurs menstruels

L'association positive observée entre l'âge tardif aux premières règles et le risque de cancer de la thyroïde est concordante avec les résultats de l'analyse poolée (Negri, Dal Maso et al. 1999) et des études cas-témoins ultérieures (Rossing, Voigt et al. 2000; Memon, Darif et al. 2002; Truong, Orsi et al. 2005; Brindel, Doyon et al. 2008). Parmi les études de cohorte, seule une étude rapportait une association modérée entre l'âge tardif aux premières règles et le risque de cancer de la thyroïde (Horn-Ross, Canchola et al. 2011), les autres études ne retrouvant pas d'association (Iribarren, Haselkorn et al. 2001; Navarro Silvera, Miller et al. 2005; Meinhold, Ron et al. 2010; Schonfeld, Ron et al. 2011). L'association inverse observée entre l'âge à la ménopause et le risque de cancer de la thyroïde est également cohérente avec les études antérieures (Negri, Dal Maso et al. 1999; Memon, Darif et al. 2002; Sakoda and Horn-Ross 2002; Truong, Orsi et al. 2005; Brindel, Doyon et al. 2008) mais cette association n'atteignait jamais la significativité statistique dans ces études, probablement par manque de puissance.

Un âge tardif aux premières règles et un âge précoce à la ménopause diminuent tous deux la durée d'exposition aux hormones ovariennes au cours de la vie (Bernstein, Pike et al. 1991; Chavez-MacGregor, Elias et al. 2005). Une plus faible durée d'exposition, pourrait ainsi accroître le risque de cancer de la thyroïde. L'âge aux premières règles et l'âge à la ménopause sont aussi sous l'influence de facteurs environnementaux et de facteurs génétiques (Rees 1993) qui pourraient être impliqués dans l'étiologie des cancers de la thyroïde. De façon intéressante, il faut noter que les associations mises en évidence dans notre étude sont l'inverse de ce qui est observé pour le cancer du sein, dont le risque augmente quand l'âge aux premières règles diminue et quand l'âge à la ménopause augmente (Key, Verkasalo et al. 2001).

Facteurs reproductifs

L'augmentation du risque de cancer de la thyroïde observée chez les femmes ayant une parité élevée est concordante avec les résultats des études cas-témoins menées en Polynésie française (Brindel, Doyon et al. 2008), en Nouvelle-Calédonie (Truong, Orsi et al. 2005) et au Koweït (Memon, Darif et al. 2002). L'analyse poolée et les autres études cas-témoins observaient une augmentation modérée du risque de cancer de la thyroïde chez les femmes avec au moins une grossesse à terme par rapport aux femmes nullipares (Mack, Preston-Martin et al. 1999; Negri, Dal Maso et al. 1999; Rossing, Voigt et al. 2000). Parmi les études de cohorte, seule une étude observait une augmentation du risque de cancer de la thyroïde chez les femmes ayant au moins trois grossesses à terme (Iribarren, Haselkorn et al. 2001), les autres études ne montrant pas d'association

(Navarro Silvera, Miller et al. 2005; Horn-Ross, Canchola et al. 2011; Schonfeld, Ron et al. 2011). Dans notre étude, l'association entre la parité élevée et le risque de cancer de la thyroïde n'était observée que parmi les cancers papillaires de diamètre supérieur à 10 mm, ce qui n'est pas en faveur d'une association liée à un biais de dépistage. La grossesse est une période de modification des conditions hormonales endogènes pendant laquelle l'exposition cyclique modérée aux hormones ovariennes est remplacée par une exposition à de forts taux sériques d'œstrogènes et de progestérone. L'augmentation du risque de cancer de la thyroïde en cas de parité élevée pourrait provenir de cette exposition répétée de la thyroïde à ces modifications hormonales.

Nous avons observé une augmentation modérée et non significative du risque de cancer de la thyroïde chez les femmes dont la date de la dernière grossesse remontait entre 3 et 5 ans avant l'année de référence par rapport aux femmes nullipares. Ce résultat est cohérent avec les résultats des études cas-témoins (Rossing, Voigt et al. 2000; Memon, Darif et al. 2002; Sakoda and Horn-Ross 2002; Truong, Orsi et al. 2005; Brindel, Doyon et al. 2008) et de cohorte (Horn-Ross, Canchola et al. 2011) qui se sont intéressées à cette association, en dehors de l'analyse poolée (Negri, Dal Maso et al. 1999). Dans notre étude, cette association était plus forte parmi les cancers papillaires de diamètre supérieur à 10 mm que parmi les cancers micropapillaires, ce qui n'est pas en faveur d'un biais de dépistage. Cette association pourrait refléter une augmentation du risque consécutive aux modifications hormonales qui surviennent pendant la grossesse, en particulier la forte augmentation des taux sériques d'œstrogènes et de progestérone pendant la grossesse.

Nous avons observé une augmentation modérée du risque de cancer de la thyroïde chez les femmes avec un antécédent d'avortement volontaire tandis que la plupart des études cas-témoins et de cohorte antérieures n'observaient pas d'association entre un antécédent de fausse couche ou d'avortement volontaire et le risque de cancer de la thyroïde (Mack, Preston-Martin et al. 1999; Negri, Dal Maso et al. 1999; Iribarren, Haselkorn et al. 2001; Sakoda and Horn-Ross 2002; Brindel, Doyon et al. 2008; Horn-Ross, Canchola et al. 2011). Les analyses en fonction de la taille de la tumeur montraient un odds ratio associé aux antécédents d'avortement volontaire légèrement plus élevé pour les cancers de diamètre supérieur à 10 mm que pour les cancers micropapillaires, ce qui ne va pas *a priori* dans le sens d'une association liée à un biais de dépistage chez les femmes ayant avorté.

Nos résultats montraient une diminution du risque de cancer de la thyroïde chez les femmes qui avaient allaité, ce qui est concordant avec les résultats d'une seule étude cas-témoins (Mack, Preston-Martin et al. 1999). L'analyse poolée et l'étude cas-témoins menée en Polynésie française n'ont pas retrouvé d'association entre l'allaitement et le risque de cancer de la thyroïde (Negri, Dal Maso et al. 1999; Brindel, Doyon et al. 2008), tandis qu'une étude observait une augmentation du risque de cancer de la thyroïde chez les femmes ayant allaité (Rossing, Voigt et al. 2000). La lactation

pourrait agir sur le risque de cancer de la thyroïde par les modifications hormonales endogènes qu'elle induit, en particulier une diminution des taux sériques d'estrogènes.

Facteurs hormonaux exogènes

Nous avons observé une diminution du risque de cancer de la thyroïde chez les femmes qui avaient pris une contraception orale au cours de leur vie ainsi qu'une relation dose-effet inverse avec la durée de la contraception orale. Ce résultat est concordant avec l'association inverse observée entre la prise de contraception orale et le risque de cancer de la thyroïde dans deux études cas-témoins de grande taille antérieures (Rossing, Voigt et al. 1998; Sakoda and Horn-Ross 2002) et dans une étude de cohorte récente portant sur 187 865 femmes ménopausées, dans laquelle le *hazard ratio* était de 0,48 [0,28-0,84] chez les femmes ayant pris une contraception orale pendant plus de 10 ans (Schonfeld, Ron et al. 2011). L'analyse poolée de 13 études cas-témoins observait un odds ratio légèrement supérieur à 1 chez les femmes qui avaient pris une contraception orale par rapport aux femmes qui n'en avaient jamais utilisé (OR = 1,2 [1,0-1,4]) (La Vecchia, Ron et al. 1999). Les autres études épidémiologiques cas-témoins (Mack, Preston-Martin et al. 1999; Memon, Darif et al. 2002; Truong, Orsi et al. 2005) ou de cohorte (Iribarren, Haselkorn et al. 2001; Navarro Silvera, Miller et al. 2005; Meinhold, Ron et al. 2010; Horn-Ross, Canchola et al. 2011) ne retrouvaient pas d'association entre la prise d'une contraception orale et le risque de cancer de la thyroïde.

La diminution de l'odds ratio de cancer thyroïdien observée dans nos résultats avec la prise de contraception orale semble également cohérente avec la diminution du volume de la thyroïde avec la prise de contraception orale mise en évidence dans deux études transversales en population menées en France (Barrere, Valeix et al. 2000) et au Danemark (Knudsen, Bulow et al. 2002). L'étude danoise montrait également une diminution de la prévalence des goitres chez les utilisatrices d'une contraception orale (Knudsen, Bulow et al. 2002).

Il faut noter qu'une association négative avec la contraception orale a été mise en évidence pour d'autres localisations cancéreuses en particulier pour les cancers colo-rectaux (Bosetti, Bravi et al. 2009; Tsilidis, Allen et al. 2010), pour les gliomes (Hatch, Linet et al. 2005; Wang, Hartge et al. 2011) et les cancers de l'ovaire (Braem, Onland-Moret et al. 2010).

Nous avons observé un OR de 0,7 [0,5-1,1] chez les femmes ménopausées qui avaient déjà pris un traitement hormonal de la ménopause (THM), ce qui est proche du résultat de l'analyse poolée de 13 études cas-témoins (OR = 0,8 [0,6-1,1]) (La Vecchia, Ron et al. 1999). Aucune association n'était observée entre la prise de THM et le risque de cancer de la thyroïde dans les études cas-témoins ultérieures (Rossing, Voigt et al. 1998; Memon, Darif et al. 2002; Sakoda and Horn-Ross 2002; Truong, Orsi et al. 2005) ni dans deux études de cohorte (Mack, Preston-Martin et al. 1999; Navarro Silvera, Miller et al. 2005).

Durée cumulée des cycles menstruels : synthèse des résultats et hypothèses physiopathologiques

Nous avons observé une nette relation dose-effet inverse entre la durée cumulée des cycles menstruels et le cancer de la thyroïde. A notre connaissance aucune étude épidémiologique antérieure sur ce cancer de la thyroïde n'avait étudié cette association. Le nombre cumulé de cycles menstruels reflète en théorie la durée d'exposition chronique aux hormones ovariennes. Cependant les mécanismes expliquant un éventuel effet protecteur d'un nombre élevé de cycles menstruels sur le risque de cancer de la thyroïde restent à expliquer. Jusqu'ici les œstrogènes étaient suspectés de favoriser la tumorigénèse thyroïdienne en raison, d'une part de l'incidence beaucoup plus élevée des cancers de la thyroïde chez les femmes que chez les hommes, et d'autre part de la présence de récepteurs aux œstrogènes sur les cellules thyroïdiennes et de la démonstration expérimentale que les œstrogènes stimulent la prolifération des cellules thyroïdiennes (Manole, Schildknecht et al. 2001).

Cependant, les œstrogènes peuvent interférer avec la thyroïde par d'autres voies. Il a ainsi été démontré que les estrogènes, d'origine endogène ou exogène, agissent sur la clairance de la *thyroxin binding globulin* (TBG), principale protéine de transport des hormones thyroïdiennes dans la circulation sanguine, en la diminuant, et entraînent une augmentation des taux sériques de TBG (Tahboub and Arafah 2009). Cette augmentation des taux sériques de TBG est responsable d'une augmentation du taux sérique total de tétraiodothyronine (T_4) modulant l'activité de la thyroïde par rétrocontrôle. Ces résultats montrent que si les œstrogènes favorisent la tumorigénèse thyroïdienne par une action directe au niveau des cellules de la thyroïde, le métabolisme des œstrogènes interfère également avec la fonction thyroïdienne par des voies systémiques et qu'un effet protecteur d'une exposition chronique aux œstrogènes au cours de la vie pourrait reposer sur ces mécanismes encore imparfaitement connus.

Une relation inverse entre le nombre de cycles menstruels et le risque de cancer a été mise en évidence pour d'autres localisations cancéreuses que la thyroïde, en particulier les cancers de l'estomac (Duell, Travier et al. 2010). En revanche, nos résultats pour le cancer de la thyroïde sont opposés à ce qui est observé pour les cancers du sein dont le risque augmente avec le nombre cumulé de cycles menstruels au cours de la vie (Kelsey, Gammon et al. 1993; Key, Verkasalo et al. 2001; Chavez-MacGregor, Elias et al. 2005), et dont le lien avec la durée d'exposition aux œstrogènes est bien établi.

IV.3-3. Facteurs anthropométriques

Taille

La relation positive que nous avons observée entre la taille et le risque de cancer de la thyroïde est cohérente avec les résultats de l'analyse poolée de 12 études cas-témoins (p de tendance = 0,02 chez les hommes et 0,01 chez les femmes) (Dal Maso, La Vecchia et al. 2000) et avec les résultats de trois autres études cas-témoins (Guignard, Truong et al. 2007; Suzuki, Matsuo et al. 2008; Brindel, Doyon et al. 2009). Les résultats des études de cohorte sont hétérogènes. Quatre études de cohorte ont rapporté une association modérée à forte entre la taille et le risque de cancer de la thyroïde (Iribarren, Haselkorn et al. 2001; Engeland, Tretli et al. 2006; Sung, Song et al. 2009; Rinaldi, Lise et al. 2012) et trois autres études de cohortes n'ont pas observé d'association (Clavel-Chapelon, Guillas et al. 2010; Meinhold, Ron et al. 2010; Kitahara, Platz et al. 2011).

La taille apparaissant associée dans les études épidémiologiques avec le risque de cancer sur plusieurs localisations, l'hypothèse d'un mécanisme physiopathologique commun a été avancée (Sung, Song et al. 2009; Green, Cairns et al. 2011). L'implication de facteurs diététiques et/ou de facteurs de croissance, dont le facteur de croissance apparenté à l'insuline (IGF), est évoquée (Trichopoulos and Lipworth 1995; Batty, Shipley et al. 2006; Batty, Shipley et al. 2009; Green, Cairns et al. 2011). Une autre hypothèse avancée par certains auteurs est que les personnes de grande taille ont de plus grands organes, donc un plus grand nombre de cellules potentiellement exposées à une transformation maligne (Albanes and Winick 1988; Batty, Shipley et al. 2006).

Les analyses stratifiées par sexe et par âge montraient une association plus forte entre la taille et le risque de cancer de la thyroïde chez les hommes que chez les femmes, et chez les femmes de moins de 50 ans que chez les femmes de 50 ans ou plus. L'association entre la taille et le risque de cancer de la thyroïde avant 50 ans pourrait être un argument en faveur du rôle important joué par les expositions survenant pendant l'enfance et chez l'adulte jeune, en particulier aux facteurs diététiques et aux facteurs de croissance.

L'augmentation de la taille des êtres humains au cours des générations pourrait contribuer en partie à l'augmentation d'incidence de certains cancers, dont les cancers de la thyroïde (Green, Cairns et al. 2011). La taille adulte moyenne a en effet augmenté d'environ 1cm par décennie au cours du XXème siècle dans les populations européennes (Garcia and Quintana-Domeque 2007). Il a été estimé que cette augmentation de la taille pourrait avoir contribué à hauteur de 10 à 15% à l'augmentation de l'incidence des cancers observée durant la même période, à condition que la taille soit un facteur de risque de cancer indépendant des autres facteurs de risque de cancer (Green, Cairns et al. 2011).

Poids

Nos résultats montrent une relation positive entre l'indice de masse corporelle au diagnostic et le risque de cancer de la thyroïde, ce qui est concordant avec les résultats de l'analyse poolée (Dal Maso, La Vecchia et al. 2000), des études cas-témoins (Guignard, Truong et al. 2007; Suzuki, Matsuo et al. 2008; Brindel, Doyon et al. 2009; Clero, Leux et al. 2010) et des études de cohorte antérieures (Iribarren, Haselkorn et al. 2001; Engeland, Tretli et al. 2006; Meinhold, Ron et al. 2010; Kitahara, Platz et al. 2011; Kitahara, Platz et al. 2011; Rinaldi, Lise et al. 2012). Nos résultats montrent également que l'indice de masse corporelle à 20 ans et la prise de poids au cours de la vie sont associés avec le risque de cancer de la thyroïde.

Le surpoids et l'obésité sont un facteur de risque avéré de cancer pour de nombreuses localisations (Calle and Kaaks 2004; Reeves, Pirie et al. 2007; Renehan, Roberts et al. 2008). Les mécanismes physiopathologiques expliquant l'association entre le surpoids ou l'obésité et le risque de cancer de la thyroïde sont encore mal connus. Une hypothèse est que l'obésité entraîne une augmentation des taux sériques de TSH ce qui stimulerait la prolifération des cellules thyroïdiennes (Fox, Pencina et al. 2008; Haymart, Repplinger et al. 2008; Reinehr, Isa et al. 2008; Fiore, Rago et al. 2009). L'obésité favorise également l'insulino-résistance qui entraîne une augmentation de la production d'insuline et du facteur de croissance apparenté à l'insuline (IGF) (Vella, Sciacca et al. 2001; Volzke, Friedrich et al. 2007). Enfin, l'obésité entraîne une augmentation des taux d'œstrogènes chez les femmes ménopausées, le tissu adipeux étant la principale source de production d'œstrogènes après la ménopause. Or les études expérimentales ont montré que les œstrogènes stimulaient la prolifération des cellules thyroïdiennes (Kumar, Klinge et al. 2010). Cependant, dans nos résultats, l'association entre l'indice de masse corporelle et le risque de cancer de la thyroïde n'apparaissait pas sensiblement différente avant et après la ménopause.

Néanmoins, nos résultats montrent que la relation positive entre l'indice de masse corporelle et le risque de cancer de la thyroïde est surtout observée pour des valeurs d'IMC inférieures à 30 kg/m², c'est-à-dire chez les personnes de poids normal ou en surpoids selon les seuils définis par l'OMS. La relation entre l'indice de masse corporelle et le risque de cancer de la thyroïde ne passe donc peut-être pas uniquement par des mécanismes impliquant le surpoids ou l'obésité. C'est la raison pour laquelle certains auteurs ont émis l'hypothèse d'un lien entre le volume des organes et le risque de cancer et se sont intéressés à la surface corporelle (BSA) plutôt qu'à l'IMC. Le BSA serait en effet très corrélé au volume des organes et en particulier au volume de la thyroïde (Veres, Garsi et al. 2010). Or nos résultats montrent en effet que le BSA est la mesure anthropométrique la plus fortement corrélée au risque de cancer de la thyroïde. Ceci peut également s'expliquer par le fait que

le BSA est un produit multiplicatif de la taille et du poids, et qu'il prend ainsi en compte l'effet conjoint de ces deux facteurs de risque indépendants.

En dehors de ces mécanismes endogènes, une hypothèse supplémentaire avancée au cours des dernières années pour expliquer le lien entre l'indice de masse corporelle et le risque de plusieurs cancers est le fait que le tissu adipeux sert de réservoir pour plusieurs polluants chimiques lipophiles tels que les pesticides organochlorés et les polychlorobiphényles (Irigaray, Newby et al. 2007). L'accumulation dans la masse grasse des individus de ces polluants, qui ont des effets carcinogènes avérés ou suspectés, peut également contribuer en partie à la relation positive observée entre l'indice de masse corporelle et le risque de plusieurs cancers, y compris chez les individus de poids « normal ».

De même que pour la taille, une augmentation de l'indice de masse corporelle moyen a été observée au cours des dernières décennies dans les sociétés industrialisées (James, Leach et al. 2001; Calle and Kaaks 2004; Kelly, Yang et al. 2008; Finucane, Stevens et al. 2011) et a pu contribuer à l'augmentation concomitante de l'incidence de plusieurs cancers, dont les cancers de la thyroïde (Flegal, Carroll et al. 2002; Calle and Kaaks 2004).

IV.3-4. Consommations de tabac et d'alcool

Consommation de tabac

L'association inverse observée entre le tabagisme actuel et le risque de cancer de la thyroïde, ainsi que l'absence d'association chez les anciens fumeurs, correspondent aux résultats obtenus dans l'analyse poolée de 14 études cas-témoins (Mack, Preston-Martin et al. 2003). Nos résultats montraient également une association significative entre le délai depuis un éventuel arrêt du tabagisme et le risque de cancer de la thyroïde. Nous avons observé, comme dans la méta-analyse, une relation inverse entre les odds ratios et le nombre de paquets-années consommés, sans que la relation atteigne cependant la significativité statistique. Un effet protecteur du tabagisme vis-à-vis du cancer de la thyroïde a été suggéré par les résultats de trois autres études cas-témoins menées au Japon (Nagano, Mabuchi et al. 2007; Suzuki, Matsuo et al. 2007) et en Nouvelle-Calédonie (Guignard, Truong et al. 2007). Les résultats des études de cohortes sont plus hétérogènes. Trois études ont montré une diminution du risque chez les fumeurs actuels (Jee, Samet et al. 2004; Meinhold, Ron et al. 2010; Kabat, Kim et al. 2012) et deux études ne mettaient pas en évidence d'association entre la consommation de tabac et le risque de cancer de la thyroïde (Iribarren, Haselkorn et al. 2001; Navarro Silvera, Miller et al. 2005).

La relation entre le tabagisme et la thyroïde est complexe en raison des très nombreux composés qui entrent dans la composition du tabac et de la fumée du tabac, et qui peuvent exercer des effets opposés sur la fonction thyroïdienne. La fumée de tabac contient en particulier des ions thiocyanates qui exercent un effet goitrigène en entrant en compétition avec les ions iodure (I^-) pour pénétrer dans les cellules thyroïdiennes. C'est probablement l'une des raisons pour lesquelles le volume de la thyroïde apparaît plus élevé chez les fumeurs que chez les non fumeurs (Barrere, Valeix et al. 2000). Le tabagisme pourrait exercer un effet protecteur sur le risque de cancer de la thyroïde par l'intermédiaire d'une diminution des taux sériques de TSH, ceux-ci étant moins élevés chez les fumeurs que chez les non fumeurs (Belin, Astor et al. 2004; Mehran, Amouzgar et al. 2011). Une autre hypothèse qui a été avancée est que le tabac exerce un effet protecteur sur le risque de cancer de la thyroïde par l'intermédiaire de ses propriétés anti-estrogéniques (Baron, La Vecchia et al. 1990).

Consommation d'alcool

La relation inverse que nous avons observée entre la consommation régulière d'alcool et le risque de cancer de la thyroïde est également concordante avec les résultats de l'analyse poolée (Mack, Preston-Martin et al. 2003), à la différence que, dans notre étude, les odds ratios n'étaient pas modifiés par l'ajustement sur la consommation de tabac.

Deux autres études cas-témoins ont mis en évidence un effet protecteur d'une consommation régulière d'alcool, persistant même après ajustement sur la consommation de tabac (Guignard, Truong et al. 2007; Nagano, Mabuchi et al. 2007). Parmi les études de cohortes, seules deux études de cohorte de grande taille montraient une relation inverse entre la consommation d'alcool et le risque de cancer de la thyroïde, même après ajustement ou stratification sur le statut tabagique (Allen, Beral et al. 2009; Meinhold, Park et al. 2009). Les études de cohorte portant sur de plus faibles effectifs ne mettaient pas en évidence d'association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer de la thyroïde (Iribarren, Haselkorn et al. 2001; Navarro Silvera, Miller et al. 2005; Meinhold, Ron et al. 2010; Kabat, Kim et al. 2012).

Dans une étude transversale en population menée au Danemark chez 4 649 hommes et femmes, la consommation d'alcool était inversement associée au volume de la thyroïde et à la prévalence de nodule solitaires (Knudsen, Bulow et al. 2001). Cependant, une étude transversale menée en France chez 1 493 hommes et femmes de la cohorte SU.VI.MAX trouvait au contraire une relation positive entre la consommation d'alcool et le volume thyroïdien (Valeix, Faure et al. 2008). La discordance de ces résultats peut s'expliquer par des habitudes de consommation différentes ou par des facteurs de confusion résiduels car la consommation d'alcool est très associée à de nombreux autres comportements individuels.

Les mécanismes d'un éventuel effet « protecteur » exercé par la consommation d'alcool sur le risque de cancer de la thyroïde restent cependant inconnus. Ces mécanismes pourraient impliquer une action directe de l'alcool au niveau de la thyroïde ou bien une inhibition du métabolisme des hormones thyroïdiennes entraînant une modification des taux sériques de TSH. Il faut noter que les études épidémiologiques ont mis en évidence un effet protecteur d'une consommation modérée d'alcool sur le risque de survenue d'autres cancers, en particulier le cancer du rein et les lymphomes malins non hodgkiniens, tout en gardant à l'esprit que la consommation d'alcool reste un facteur de risque pour la plupart des autres localisations de cancer (Allen, Beral et al. 2009).

IV.3-5. Professions et secteurs d'activité

Peu d'études épidémiologiques se sont intéressées aux associations entre la profession ou le secteur d'activité et le risque de cancer de la thyroïde. L'augmentation du risque de cancer de la thyroïde observée dans notre étude chez les personnes travaillant dans l'industrie du papier, de la chaussure et du cuir, dans la préparation du bois, ou encore chez les électriciens-électroniciens, est concordante avec les résultats des études antérieures.

L'augmentation du risque de cancer de la thyroïde chez les femmes travaillant dans l'industrie du papier et de la pâte à papier ou dans l'industrie du cuir et chez les hommes travaillant dans la découpe du bois ou la construction de charpentes a déjà été décrite dans les études cas-témoins menées en suède et au Canada (Fincham, Ugnat et al. 2000; Lope, Pollan et al. 2005). Ces professions sont potentiellement exposées à des solvants, des conservateurs du bois, des pesticides, ou encore des dioxines. L'étude de cohorte historique menée au Canada observait également un excès de risque de cancer de la thyroïde chez les hommes travaillant dans la fabrication de machines agricoles ou encore dans la fabrication d'ordinateurs et d'accessoires informatiques, ainsi le secteur de l'installation électrique (Lope, Pollan et al. 2005). Ces professions sont potentiellement exposées à des polluants industriels polyhalogénés tels que les polychlorobiphényles (PCBs) et les polybromobiphényles (PBBs).

Ces études illustrent la difficulté d'évaluer les expositions chimiques professionnelles, et en particulier de s'intéresser à des expositions chimiques précises. Les associations observées avec l'exposition aux solvants, au benzène et au formaldéhyde dans ces études constituent cependant des résultats intéressants qui justifient d'être davantage explorés.

Partie V. CONCLUSION

Ce travail a permis de confirmer des hypothèses et de renforcer les connaissances sur les facteurs de risque de cancer de la thyroïde, à la fois dans une zone géographique de très forte incidence, la Nouvelle-Calédonie, et dans un pays occidental où l'évolution de l'incidence a été caractérisée par une augmentation constante au cours des dernières décennies, la France. L'un des résultats les plus frappants concerne l'association inverse du nombre total de cycles menstruels au cours de la vie avec l'incidence du cancer thyroïdien. Notre travail a également permis de mettre en évidence des résultats nouveaux, en particulier l'implication des contraceptifs oraux qui sont associés négativement aux cancers de la thyroïde chez la femme. Ces résultats inattendus suggèrent que les mécanismes physiopathologiques de la cancérogénèse thyroïdienne pourraient être beaucoup plus complexes que dans les modèles classiques portant sur le rôle de l'exposition aux œstrogènes dans la prolifération des cellules thyroïdiennes.

Nos résultats ont confirmé dans un premier temps, et dans des contextes très différents, le rôle des antécédents familiaux dans l'étiologie des cancers de la thyroïde, et soulignent à nouveau le rôle vraisemblablement important des facteurs génétiques dans l'étiologie de ces cancers.

Chez les femmes, les caractéristiques de la vie hormonale et reproductive semblent influencer sensiblement le risque de cancer de la thyroïde mais les mécanismes physiopathologiques sous-jacents restent à élucider. La prédominance du cancer de la thyroïde chez les femmes et aux âges de la période reproductive a longtemps fait suspecter l'exposition aux œstrogènes de favoriser la survenue des cancers de la thyroïde. Cependant, nous remarquons que nos résultats vont dans le sens inverse de ce qui est observé pour le cancer du sein. Nos résultats suggèrent en effet qu'une exposition chronique aux hormones ovariennes, peut-être aux estrogènes, exercerait au contraire un effet protecteur vis-à-vis du risque de cancer de la thyroïde.

Chez les hommes comme chez les femmes, le risque de cancer de la thyroïde apparaît fortement déterminé par les caractéristiques anthropométriques, en particulier par la taille et le surpoids. Ce résultat est important dans la discussion des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue des cancers différenciés de la thyroïde. L'évolution des caractéristiques anthropométriques, à la fois la taille et l'indice de masse corporelle, des populations occidentales au cours des dernières décennies a en outre pu participer à l'augmentation d'incidence des cancers de la thyroïde qui a été observée sur la même période dans les pays industrialisés.

Enfin, une augmentation du risque de cancer de la thyroïde est observée pour certaines professions (ouvrières de l'alimentation et des boissons, électriciens-électroniciens, coiffeuses et spécialistes des soins de beauté) ou certains secteurs d'activité (industries du bois, du papier et du carton, des caoutchoucs et du plastique, de la métallurgie, réparation automobile). Ces professions et secteurs d'activité favorisent pour la plupart l'exposition à des produits chimiques cancérogènes tels que les solvants, le formaldéhyde et des hydrocarbures aromatiques comme le benzène.

Partie VI. PERSPECTIVES

Etant donnée la place vraisemblablement importante des facteurs génétiques dans l'étiologie des cancers de la thyroïde et le peu de données disponibles à ce sujet, améliorer la connaissance des facteurs de susceptibilité génétique des cancers différenciés de la thyroïde constitue l'un des enjeux actuels de la recherche. Les prélèvements de salive réalisés auprès des cas de l'étude CATHY et de l'étude menée en Nouvelle-Calédonie permettront d'étudier le rôle des polymorphismes génétiques dans la survenue des cancers de la thyroïde. Ces facteurs génétiques peuvent favoriser la survenue des cancers de la thyroïde en interagissant avec les facteurs environnementaux définis au sens large, c'est-à-dire à la fois des facteurs physiques, chimiques ou biologiques auxquels les individus sont exposés sur le lieu de vie ou sur leur lieu de travail, mais aussi les facteurs individuels tels que ceux étudiés dans notre travail. La meilleure connaissance des interactions gène-environnement apparaît donc indissociable de l'identification des facteurs de susceptibilité génétique.

Les associations observées dans notre étude entre certains intitulés d'emploi et/ou certains secteurs d'activité professionnelle et le risque de cancer de la thyroïde font suspecter l'exposition professionnelle à des polluants chimiques, tels que les solvants, de favoriser la cancérogenèse au niveau de la thyroïde. Des analyses menées à partir de matrices emplois-expositions permettront de rechercher les expositions professionnelles associées au risque de cancer de la thyroïde.

Les données de l'étude CATHY permettront également d'analyser le rôle d'autres facteurs de risque que ceux étudiés dans ce travail. Il s'agit en particulier des antécédents médicaux personnels, des radiations ionisantes d'origine médicale, des facteurs alimentaires, de l'activité physique et des activités de loisirs, ainsi que de variables environnementales liées au lieu de vie...

Enfin, ces études sont réalisées dans le cadre d'un consortium international d'études cas-témoins sur le cancer de la thyroïde. Les données de ces études seront poolées ce qui permettra d'étudier l'ensemble de ces facteurs avec une puissance statistique accrue.

Bibliographie

- Albanes, D. and M. Winick (1988). "Are cell number and cell proliferation risk factors for cancer?" J Natl Cancer Inst **80**(10): 772-774.
- Allen, N. E., V. Beral, et al. (2009). "Moderate alcohol intake and cancer incidence in women." J Natl Cancer Inst **101**(5): 296-305.
- Baron, J. A., C. La Vecchia, et al. (1990). "The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women." Am J Obstet Gynecol **162**(2): 502-514.
- Barrere, X., P. Valeix, et al. (2000). "Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort." Clin Endocrinol (Oxf) **52**(3): 273-278.
- Batty, G. D., M. J. Shipley, et al. (2009). "Height, wealth, and health: an overview with new data from three longitudinal studies." Econ Hum Biol **7**(2): 137-152.
- Batty, G. D., M. J. Shipley, et al. (2006). "Adult height in relation to mortality from 14 cancer sites in men in London (UK): evidence from the original Whitehall study." Ann Oncol **17**(1): 157-166.
- Belin, R. M., B. C. Astor, et al. (2004). "Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)." J Clin Endocrinol Metab **89**(12): 6077-6086.
- Belot, A., P. Grosclaude, et al. (2008). "Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005." Rev Epidemiol Sante Publique **56**(3): 159-175.
- Below, H., H. Zollner, et al. (2008). "Evaluation of nitrate influence on thyroid volume of adults in a previously iodine-deficient area." Int J Hyg Environ Health **211**(1-2): 186-191.
- Bernstein, L., M. C. Pike, et al. (1991). "Age at menarche and estrogen concentrations of adult women." Cancer Causes Control **2**(4): 221-225.
- Bevan, S., T. Pal, et al. (2001). "A comprehensive analysis of MNG1, TCO1, fPTC, PTEN, TSHR, and TRKA in familial nonmedullary thyroid cancer: confirmation of linkage to TCO1." J Clin Endocrinol Metab **86**(8): 3701-3704.
- Bignell, G. R., F. Canzian, et al. (1997). "Familial nontoxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial nonmedullary thyroid cancer." Am J Hum Genet **61**(5): 1123-1130.
- Bondeson, L. and O. Ljungberg (1981). "Occult thyroid carcinoma at autopsy in Malmo, Sweden." Cancer **47**(2): 319-323.
- Bosetti, C., F. Bravi, et al. (2009). "Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis." Hum Reprod Update **15**(5): 489-498.
- Bosetti, C., E. Negri, et al. (2002). "A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. VII. Cruciferous and other vegetables (International)." Cancer Causes Control **13**(8): 765-775.
- Bouchardy, C., G. Schuler, et al. (2002). "Cancer risk by occupation and socioeconomic group among men—a study by the Association of Swiss Cancer Registries." Scand J Work Environ Health **28 Suppl 1**: 1-88.
- Braem, M. G., N. C. Onland-Moret, et al. (2010). "Reproductive and hormonal factors in association with ovarian cancer in the Netherlands cohort study." Am J Epidemiol **172**(10): 1181-1189.
- Brauer, V. F., H. Below, et al. (2006). "The role of thiocyanate in the etiology of goiter in an industrial metropolitan area." Eur J Endocrinol **154**(2): 229-235.
- Braverman, L. E., X. He, et al. (2005). "The effect of perchlorate, thiocyanate, and nitrate on thyroid function in workers exposed to perchlorate long-term." J Clin Endocrinol Metab **90**(2): 700-706.
- Brindel, P., F. Doyon, et al. (2010). "Family history of thyroid cancer and the risk of differentiated thyroid cancer in French polynesia." Thyroid **20**: 393-400.
- Brindel, P., F. Doyon, et al. (2009). "Anthropometric factors in differentiated thyroid cancer in French Polynesia: a case-control study." Cancer Causes Control **20**: 581-590.

- Brindel, P., F. Doyon, et al. (2008). "Menstrual and reproductive factors in the risk of differentiated thyroid carcinoma in native women in French Polynesia: a population-based case-control study." *Am J Epidemiol* **167**: 219-229.
- Bulik, C. M., T. D. Wade, et al. (2001). "Relating body mass index to figural stimuli: population-based normative data for Caucasians." *Int J Obes Relat Metab Disord* **25**(10): 1517-1524.
- Calle, E. E. and R. Kaaks (2004). "Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms." *Nat Rev Cancer* **4**(8): 579-591.
- Canzian, F., P. Amati, et al. (1998). "A gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia maps to chromosome 19p13.2." *Am J Hum Genet* **63**(6): 1743-1748.
- Chavez-MacGregor, M., S. G. Elias, et al. (2005). "Postmenopausal breast cancer risk and cumulative number of menstrual cycles." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **14**(4): 799-804.
- Clavel-Chapelon, F. (2002). "Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women." *Cancer Causes Control* **13**(9): 831-838.
- Clavel-Chapelon, F., G. Guillas, et al. (2010). "Risk of differentiated thyroid cancer in relation to adult weight, height and body shape over life: the French E3N cohort." *Int J Cancer* **126**(12): 2984-2990.
- Clero, E., C. Leux, et al. (2010). "Pooled analysis of two case-control studies in New Caledonia and French Polynesia of body mass index and differentiated thyroid cancer: the importance of body surface area." *Thyroid* **20**(11): 1285-1293.
- Cogliano, V. J., Y. Grosse, et al. (2005). "Meeting report: summary of IARC monographs on formaldehyde, 2-butoxyethanol, and 1-tert-butoxy-2-propanol." *Environ Health Perspect* **113**(9): 1205-1208.
- Czene, K., P. Lichtenstein, et al. (2002). "Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database." *Int J Cancer* **99**(2): 260-266.
- Dal Maso, L., C. La Vecchia, et al. (2000). "A pooled analysis of thyroid cancer studies. V. Anthropometric factors." *Cancer Causes Control* **11**(2): 137-144.
- de Matos, P. S., A. P. Ferreira, et al. (2006). "Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series." *Endocr Pathol* **17**(2): 165-173.
- DuBois, D. and D. DuBois (1916). "A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known." *Arch Int Med*(17): 863-871.
- Duell, E. J., N. Travier, et al. (2010). "Menstrual and reproductive factors, exogenous hormone use, and gastric cancer risk in a cohort of women from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition." *Am J Epidemiol* **172**(12): 1384-1393.
- Engeland, A., S. Tretli, et al. (2006). "Body size and thyroid cancer in two million Norwegian men and women." *Br J Cancer* **95**(3): 366-370.
- Engstrom, J. L., S. A. Paterson, et al. (2003). "Accuracy of self-reported height and weight in women: an integrative review of the literature." *J Midwifery Womens Health* **48**(5): 338-345.
- Fagin, J. A. (1997). "Familial nonmedullary thyroid carcinoma--the case for genetic susceptibility." *J Clin Endocrinol Metab* **82**(2): 342-344.
- Ferlay, J., D. M. Parkin, et al. (2010). "Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008." *Eur J Cancer* **46**(4): 765-781.
- Ferlay, J., H. R. Shin, et al. (2010). "Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008." *Int J Cancer* **127**(12): 2893-2917.
- Fincham, S. M., A. M. Ugnat, et al. (2000). "Is occupation a risk factor for thyroid cancer? Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group." *J Occup Environ Med* **42**(3): 318-322.
- Finucane, M. M., G. A. Stevens, et al. (2011). "National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants." *Lancet* **377**(9765): 557-567.
- Fiore, E., T. Rago, et al. (2009). "Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role." *Endocr Relat Cancer* **16**(4): 1251-1260.

- Flegal, K. M., M. D. Carroll, et al. (2002). "Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000." *Jama* **288**(14): 1723-1727.
- Fox, C. S., M. J. Pencina, et al. (2008). "Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample." *Arch Intern Med* **168**(6): 587-592.
- Franceschi, S., S. Preston-Martin, et al. (1999). "A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases." *Cancer Causes Control* **10**(6): 583-595.
- Frich, L., E. Glatre, et al. (2001). "Familial occurrence of nonmedullary thyroid cancer: a population-based study of 5673 first-degree relatives of thyroid cancer patients from Norway." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **10**(2): 113-117.
- Galanti, M. R., A. Ekblom, et al. (1997). "Parental cancer and risk of papillary and follicular thyroid carcinoma." *Br J Cancer* **75**(3): 451-456.
- Garcia, J. and C. Quintana-Domeque (2007). "The evolution of adult height in Europe: a brief note." *Econ Hum Biol* **5**(2): 340-349.
- Garry, V. F., T. J. Danzl, et al. (1992). "Chromosome rearrangements in fumigant applicators: possible relationship to non-Hodgkin's lymphoma risk." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **1**(4): 287-291.
- Goldgar, D. E., D. F. Easton, et al. (1994). "Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands." *J Natl Cancer Inst* **86**(21): 1600-1608.
- Green, J., B. J. Cairns, et al. (2011). "Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk." *Lancet Oncol* **12**(8): 785-794.
- Gudmundsson, J., P. Sulem, et al. (2009). "Common variants on 9q22.33 and 14q13.3 predispose to thyroid cancer in European populations." *Nat Genet* **41**(4): 460-464.
- Guignard, R., T. Truong, et al. (2007). "Alcohol drinking, tobacco smoking, and anthropometric characteristics as risk factors for thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia." *Am J Epidemiol* **166**(10): 1140-1149.
- Harach, H. R., K. O. Franssila, et al. (1985). "Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study." *Cancer* **56**(3): 531-538.
- Haselkorn, T., L. Bernstein, et al. (2000). "Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Los Angeles County, 1972-1995." *Cancer Causes Control* **11**(2): 163-170.
- Haslam, D. W. and W. P. James (2005). "Obesity." *Lancet* **366**(9492): 1197-1209.
- Hatch, E. E., M. S. Linet, et al. (2005). "Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females." *Int J Cancer* **114**(5): 797-805.
- Haymart, M. R., D. J. Repplinger, et al. (2008). "Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage." *J Clin Endocrinol Metab* **93**(3): 809-814.
- He, H., R. Nagy, et al. (2009). "A susceptibility locus for papillary thyroid carcinoma on chromosome 8q24." *Cancer Res* **69**(2): 625-631.
- Hemminki, K. and C. Dong (2000). "Familial relationships in thyroid cancer by histo-pathological type." *Int J Cancer* **85**(2): 201-205.
- Hemminki, K., C. Eng, et al. (2005). "Familial risks for nonmedullary thyroid cancer." *J Clin Endocrinol Metab* **90**(10): 5747-5753.
- Hemminki, K. and X. Li (2002). "Gender effects in familial cancer." *Int J Cancer* **102**(2): 184-187.
- Hemminki, K. and P. Vaittinen (1999). "Familial cancers in a nationwide family cancer database: age distribution and prevalence." *Eur J Cancer* **35**(7): 1109-1117.
- Horn-Ross, P. L., A. J. Canchola, et al. (2011). "Hormonal factors and the risk of papillary thyroid cancer in the California teachers study cohort." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **20**(8): 1751-1759.
- Horn-Ross, P. L., J. S. Morris, et al. (2001). "Iodine and thyroid cancer risk among women in a multiethnic population: the Bay Area Thyroid Cancer Study." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **10**(9): 979-985.

- Hrafinkelsson, J., H. Tulinius, et al. (2001). "Familial non-medullary thyroid cancer in Iceland." J Med Genet **38**(3): 189-191.
- Iribarren, C., T. Haselkorn, et al. (2001). "Cohort study of thyroid cancer in a San Francisco Bay area population." Int J Cancer **93**(5): 745-750.
- Irigaray, P., J. A. Newby, et al. (2007). "Overweight/obesity and cancer genesis: more than a biological link." Biomed Pharmacother **61**(10): 665-678.
- James, P. T., R. Leach, et al. (2001). "The worldwide obesity epidemic." Obes Res **9 Suppl 4**: 228S-233S.
- Jee, S. H., J. M. Samet, et al. (2004). "Smoking and cancer risk in Korean men and women." Cancer Causes Control **15**(4): 341-348.
- Jones, A. M., K. M. Howarth, et al. (2012). "Thyroid cancer susceptibility polymorphisms: confirmation of loci on chromosomes 9q22 and 14q13, validation of a recessive 8q24 locus and failure to replicate a locus on 5q24." J Med Genet.
- Kabat, G. C., M. Y. Kim, et al. (2012). "Anthropometric factors and physical activity and risk of thyroid cancer in postmenopausal women." Cancer Causes Control.
- Kabat, G. C., M. Y. Kim, et al. (2012). "Smoking and alcohol consumption in relation to risk of thyroid cancer in postmenopausal women." Cancer Epidemiol.
- Kelly, T., W. Yang, et al. (2008). "Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030." Int J Obes (Lond) **32**(9): 1431-1437.
- Kelsey, J. L., M. D. Gammon, et al. (1993). "Reproductive factors and breast cancer." Epidemiol Rev **15**(1): 36-47.
- Kerber, R. A. and E. O'Brien (2005). "A cohort study of cancer risk in relation to family histories of cancer in the Utah population database." Cancer **103**(9): 1906-1915.
- Kerber, R. A. and M. L. Slattery (1997). "Comparison of self-reported and database-linked family history of cancer data in a case-control study." Am J Epidemiol **146**(3): 244-248.
- Keshtkar, A. A., S. Semnani, et al. (2010). "Pictogram use was validated for estimating individual's body mass index." J Clin Epidemiol **63**(6): 655-659.
- Key, T. J., P. K. Verkasalo, et al. (2001). "Epidemiology of breast cancer." Lancet Oncol **2**(3): 133-140.
- Kilfoy, B. A., Y. Zhang, et al. (2011). "Dietary nitrate and nitrite and the risk of thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study." Int J Cancer **129**(1): 160-172.
- Kim, M. H., Y. R. Park, et al. (2010). "The relationship between thyroid nodules and uterine fibroids." Endocr J **57**(7): 615-621.
- Kitahara, C. M., E. A. Platz, et al. (2011). "Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **20**(3): 464-472.
- Kitahara, C. M., E. A. Platz, et al. (2011). "Body fat distribution, weight change during adulthood, and thyroid cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study." Int J Cancer.
- Knudsen, N., I. Bulow, et al. (2001). "Alcohol consumption is associated with reduced prevalence of goitre and solitary thyroid nodules." Clin Endocrinol (Oxf) **55**(1): 41-46.
- Knudsen, N., I. Bulow, et al. (2002). "Low goitre prevalence among users of oral contraceptives in a population sample of 3712 women." Clin Endocrinol (Oxf) **57**(1): 71-76.
- Kumar, A., C. M. Klinge, et al. (2010). "Estradiol-induced proliferation of papillary and follicular thyroid cancer cells is mediated by estrogen receptors alpha and beta." Int J Oncol **36**(5): 1067-1080.
- La Vecchia, C., E. Ron, et al. (1999). "A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. III. Oral contraceptives, menopausal replacement therapy and other female hormones." Cancer Causes Control **10**(2): 157-166.
- Lamm, S. H., L. E. Braverman, et al. (1999). "Thyroid health status of ammonium perchlorate workers: a cross-sectional occupational health study." J Occup Environ Med **41**(4): 248-260.
- Lee, W. J., J. A. Hoppin, et al. (2004). "Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study." Am J Epidemiol **159**(4): 373-380.

- Leenhardt, L., M. O. Bernier, et al. (2004). "Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France." *Eur J Endocrinol* **150**(2): 133-139.
- Leenhardt, L., P. Grosclaude, et al. (2004). "Increased incidence of thyroid carcinoma in France: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee." *Thyroid* **14**(12): 1056-1060.
- Lesueur, F., M. Stark, et al. (1999). "Genetic heterogeneity in familial nonmedullary thyroid carcinoma: exclusion of linkage to RET, MNG1, and TCO in 56 families. NMTC Consortium." *J Clin Endocrinol Metab* **84**(6): 2157-2162.
- Leux, C., M. Colonna, et al. (2009). "[Time trends in the geographic variation of thyroid cancer incidence by tumor size from 1983 to 2000 in France]." *Rev Epidemiol Sante Publique* **57**(6): 403-410.
- Lope, V., B. Perez-Gomez, et al. (2009). "Occupational exposure to chemicals and risk of thyroid cancer in Sweden." *Int Arch Occup Environ Health* **82**(2): 267-274.
- Lope, V., M. Pollan, et al. (2005). "Occupation and thyroid cancer risk in Sweden." *J Occup Environ Med* **47**(9): 948-957.
- Lundgren, C. I., P. Hall, et al. (2003). "Incidence and survival of Swedish patients with differentiated thyroid cancer." *Int J Cancer* **106**(4): 569-573.
- Luoto, R., A. Auvinen, et al. (1997). "Hysterectomy and subsequent risk of cancer." *Int J Epidemiol* **26**(3): 476-483.
- Luoto, R., S. Grenman, et al. (2003). "Increased risk of thyroid cancer among women with hysterectomies." *Am J Obstet Gynecol* **188**(1): 45-48.
- Mack, W. J., S. Preston-Martin, et al. (2002). "Lifestyle and other risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females." *Ann Epidemiol* **12**(6): 395-401.
- Mack, W. J., S. Preston-Martin, et al. (1999). "Reproductive and hormonal risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **8**(11): 991-997.
- Mack, W. J., S. Preston-Martin, et al. (2003). "A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea." *Cancer Causes Control* **14**(8): 773-785.
- Malchoff, C. D., M. Sarfarazi, et al. (2000). "Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome." *J Clin Endocrinol Metab* **85**(5): 1758-1764.
- Manole, D., B. Schildknecht, et al. (2001). "Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms." *J Clin Endocrinol Metab* **86**(3): 1072-1077.
- McKay, J. D., F. Lesueur, et al. (2001). "Localization of a susceptibility gene for familial nonmedullary thyroid carcinoma to chromosome 2q21." *Am J Hum Genet* **69**(2): 440-446.
- Mehran, L., A. Amouzgar, et al. (2011). "The Association of Cigarette Smoking with Serum TSH Concentration and Thyroperoxidase Antibody." *Exp Clin Endocrinol Diabetes*.
- Meinhold, C. L., Y. Park, et al. (2009). "Alcohol intake and risk of thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study." *Br J Cancer* **101**(9): 1630-1634.
- Meinhold, C. L., E. Ron, et al. (2010). "Nonradiation risk factors for thyroid cancer in the US Radiologic Technologists Study." *Am J Epidemiol* **171**(2): 242-252.
- Memon, A., A. Berrington De Gonzalez, et al. (2004). "Family history of benign thyroid disease and cancer and risk of thyroid cancer." *Eur J Cancer* **40**(5): 754-760.
- Memon, A., M. Darif, et al. (2002). "Epidemiology of reproductive and hormonal factors in thyroid cancer: evidence from a case-control study in the Middle East." *Int J Cancer* **97**(1): 82-89.
- Memon, A., A. Varghese, et al. (2002). "Benign thyroid disease and dietary factors in thyroid cancer: a case-control study in Kuwait." *Br J Cancer* **86**(11): 1745-1750.
- Mitchell, R. J., D. Brewster, et al. (2004). "Accuracy of reporting of family history of colorectal cancer." *Gut* **53**(2): 291-295.
- Must, A., S. M. Phillips, et al. (2002). "Recall of early menstrual history and menarcheal body size: after 30 years, how well do women remember?" *Am J Epidemiol* **155**(7): 672-679.

- Nagano, J., K. Mabuchi, et al. (2007). "A case-control study in Hiroshima and Nagasaki examining non-radiation risk factors for thyroid cancer." J Epidemiol **17**(3): 76-85.
- Navarro Silvera, S. A., A. B. Miller, et al. (2005). "Risk factors for thyroid cancer: a prospective cohort study." Int J Cancer **116**(3): 433-438.
- Negri, E., L. Dal Maso, et al. (1999). "A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors." Cancer Causes Control **10**(2): 143-155.
- Pavuk, M., J. R. Cerhan, et al. (2004). "Environmental exposure to PCBs and cancer incidence in eastern Slovakia." Chemosphere **54**(10): 1509-1520.
- Pettersson, B., H. O. Adami, et al. (1991). "Trends in thyroid cancer incidence in Sweden, 1958-1981, by histopathologic type." Int J Cancer **48**(1): 28-33.
- Rees, M. (1993). "Menarche when and why?" Lancet **342**(8884): 1375-1376.
- Reeves, G. K., K. Pirie, et al. (2007). "Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study." BMJ **335**(7630): 1134.
- Reinehr, T., A. Isa, et al. (2008). "Thyroid hormones and their relation to weight status." Horm Res **70**(1): 51-57.
- Renehan, A. G., D. L. Roberts, et al. (2008). "Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms." Arch Physiol Biochem **114**(1): 71-83.
- Rinaldi, S., M. Lise, et al. (2012). "Body size and risk of differentiated thyroid carcinomas: findings from the EPIC study." Int J Cancer.
- Ron, E., R. A. Kleinerman, et al. (1987). "A population-based case-control study of thyroid cancer." J Natl Cancer Inst **79**(1): 1-12.
- Ron, E., R. A. Kleinerman, et al. (1991). "Familial nonmedullary thyroid cancer." Oncology **48**(4): 309-311.
- Ron, E., J. H. Lubin, et al. (1995). "Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies." Radiat Res **141**(3): 259-277.
- Rossing, M. A., L. F. Voigt, et al. (2000). "Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women." Am J Epidemiol **151**(8): 765-772.
- Rossing, M. A., L. F. Voigt, et al. (1998). "Use of exogenous hormones and risk of papillary thyroid cancer (Washington, United States)." Cancer Causes Control **9**(3): 341-349.
- Sakoda, L. C. and P. L. Horn-Ross (2002). "Reproductive and menstrual history and papillary thyroid cancer risk: the San Francisco Bay Area thyroid cancer study." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **11**(1): 51-57.
- Schlumberger, M., S. Chevillard, et al. (2011). "[Thyroid cancer following exposure to ionising radiation]." Cancer Radiother **15**(5): 394-399.
- Schonfeld, S. J., E. Ron, et al. (2011). "Hormonal and reproductive factors and risk of postmenopausal thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study." Cancer Epidemiol.
- Schweder, T. and E. Spjøtvoll (1982). "Plots of p-values to evaluate many tests simultaneously." Biometrika **69**(3): 493-502.
- Singer, S., T. Lincke, et al. (2012). "Quality of life in patients with thyroid cancer compared with the general population." Thyroid **22**(2): 117-124.
- Soegaard, M., A. Jensen, et al. (2008). "Accuracy of self-reported family history of cancer in a large case-control study of ovarian cancer." Cancer Causes Control **19**(5): 469-479.
- Sont, W. N., J. M. Zielinski, et al. (2001). "First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada." Am J Epidemiol **153**(4): 309-318.
- Sung, J., Y. M. Song, et al. (2009). "Height and site-specific cancer risk: A cohort study of a Korean adult population." Am J Epidemiol **170**(1): 53-64.
- Suzuki, T., K. Matsuo, et al. (2008). "Anthropometric factors at age 20 years and risk of thyroid cancer." Cancer Causes Control **19**(10): 1233-1242.
- Suzuki, T., K. Matsuo, et al. (2007). "Effect of familial history and smoking on common cancer risks in Japan." Cancer **109**(10): 2116-2123.
- Tahboub, R. and B. M. Arafah (2009). "Sex steroids and the thyroid." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab **23**(6): 769-780.

- Trichopoulos, D. and L. Lipworth (1995). "Is cancer causation simpler than we thought, but more intractable?" *Epidemiology* **6**(4): 347-349.
- Truong, T., D. Baron-Dubourdieu, et al. (2010). "Role of dietary iodine and cruciferous vegetables in thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia." *Cancer Causes Control* **21**(8): 1183-1192.
- Truong, T., L. Orsi, et al. (2005). "Role of goiter and of menstrual and reproductive factors in thyroid cancer: a population-based case-control study in New Caledonia (South Pacific), a very high incidence area." *Am J Epidemiol* **161**(11): 1056-1065.
- Truong, T., Y. Rougier, et al. (2007). "Time trends and geographic variations for thyroid cancer in New Caledonia, a very high incidence area (1985-1999)." *Eur J Cancer Prev* **16**(1): 62-70.
- Tsilidis, K. K., N. E. Allen, et al. (2010). "Oral contraceptives, reproductive history and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition." *Br J Cancer* **103**(11): 1755-1759.
- UNSCEAR (2000). Sources and effects of ionizing radiation. *UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes*. U. Nations. New York, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation.
- Valeix, P., P. Faure, et al. (2008). "Effects of light to moderate alcohol consumption on thyroid volume and thyroid function." *Clin Endocrinol (Oxf)* **68**(6): 988-995.
- Vella, V., L. Sciacca, et al. (2001). "The IGF system in thyroid cancer: new concepts." *Mol Pathol* **54**(3): 121-124.
- Veres, C., J. P. Garsi, et al. (2010). "Thyroid volume measurement in external beam radiotherapy patients using CT imaging: correlation with clinical and anthropometric characteristics." *Phys Med Biol* **55**(21): N507-519.
- Volzke, H., N. Friedrich, et al. (2007). "Association between serum insulin-like growth factor-I levels and thyroid disorders in a population-based study." *J Clin Endocrinol Metab* **92**(10): 4039-4045.
- Wang, S. S., P. Hartge, et al. (2011). "Joint associations between genetic variants and reproductive factors in glioma risk among women." *Am J Epidemiol* **174**(8): 901-908.
- Ward, M. H., B. A. Kilfoy, et al. (2010). "Nitrate intake and the risk of thyroid cancer and thyroid disease." *Epidemiology* **21**(3): 389-395.
- Welch, H. G. and W. C. Black (2010). "Overdiagnosis in cancer." *J Natl Cancer Inst* **102**(9): 605-613.
- Williams, D. (2008). "Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl." *Oncogene* **27 Suppl 2**: S9-18.
- Wingren, G., A. Hallquist, et al. (1995). "Occupation and female papillary cancer of the thyroid." *J Occup Environ Med* **37**(3): 294-297.
- Wingren, G. B. and O. Axelson (1997). "Occupational and Environmental Determinants for Benign Thyroid Disease and Follicular Thyroid Cancer." *Int J Occup Environ Health* **3**(2): 89-94.
- Wong, E. Y., R. Ray, et al. (2006). "Reproductive history, occupational exposures, and thyroid cancer risk among women textile workers in Shanghai, China." *Int Arch Occup Environ Health* **79**(3): 251-258.
- Wong, O. (1995). "Risk of acute myeloid leukaemia and multiple myeloma in workers exposed to benzene." *Occup Environ Med* **52**(6): 380-384.
- Wong, O. and H. Fu (2005). "Exposure to benzene and non-Hodgkin lymphoma, an epidemiologic overview and an ongoing case-control study in Shanghai." *Chem Biol Interact* **153-154**: 33-41.
- Xu, L., G. Li, et al. (2012). "Family history of cancer and risk of sporadic differentiated thyroid carcinoma." *Cancer* **118**(5): 1228-1235.
- Yamamoto, Y., T. Maeda, et al. (1990). "Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases." *Cancer* **65**(5): 1173-1179.

Annexe I – Tableaux de résultats

Tableau 38 – Facteurs menstruels et risque de cancer papillaire de la thyroïde pour l'ensemble des femmes et après stratification sur le statut ménopausique

	Stratification sur le statut ménopausique					
	Femmes non ménopausées			Femmes ménopausées		
	C/T (178/251)	OR ^a	[IC 95%]	C/T (252/254)	OR ^a	[IC 95%]
Cycles menstruels irréguliers						
Non	171/239	1	référence	229/227	1	référence
Oui	7/12	0,9	[0,3-2,4]	23/27	0,8	[0,4-1,5]
Age aux premières règles						
≤ 12 ans	67/106	1	référence	101/107	1	référence
13 ans	47/66	1,2	[0,7-2,0]	57/59	1,2	[0,7-2,0]
14 ans	35/46	1,2	[0,7-2,2]	49/49	1,0	[0,6-1,8]
≥ 15 ans	28/30	1,7	[0,9-3,3]	45/39	1,5	[0,9-2,7]
Données manquantes	1/3			0/0		
<i>p de tendance</i>		0,13			0,25	

^a Odds ratios ajustés sur l'âge, le département de résidence, le nombre d'années d'étude, le statut marital, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique et la consommation d'alcool

^a Femmes ménopausées

Tableau 39 – Facteurs menstruels et risque de cancer papillaire de la thyroïde en fonction de la taille de la tumeur

	Cancers papillaires					
	≤ 10 mm			> 10 mm		
	C/T (239/505)	OR ^a	[IC 95%]	C/T (191/505)	OR ^a	[IC 95%]
Cycles menstruels irréguliers						
Non	224/466	1	référence	174/466	1	référence
Oui	15/39	0,7	[0,4-1,4]	15/39	1,0	[0,5-2,0]
Age aux premières règles						
≤ 12 ans	69/213	1	référence	77/213	1	référence
13 ans	58/125	1,1	[0,7-1,7]	45/125	1,0	[0,7-1,6]
14 ans	46/95	1,2	[0,8-1,9]	37/95	1,0	[0,6-1,6]
≥ 15 ans	43/69	1,7	[1,0-2,7]	30/69	1,2	[0,7-2,1]
Données manquantes	1/3			0/3		
<i>p de tendance</i>			0,05			0,56
Statut ménopausique						
Préménopausée	92/251	1	référence	85/251	1	référence
Ménopause naturelle	134/237	1,4	[0,9-2,3]	98/237	1,4	[0,8-2,3]
Ménopause artificielle	13/17	2,0	[0,8-5,0]	6/17	0,9	[0,3-3,1]
Age à la ménopause^b						
< 44 ans	30/52	1	référence	22/52	1	référence
45-50 ans	36/69	0,5	[0,2-1,0]	35/69	1,1	[0,5-2,5]
51-54 ans	32/41	0,8	[0,3-1,8]	13/41	0,5	[0,3-1,5]
≥ 55 ans	15/42	0,4	[0,2-1,0]	6/42	0,3	[0,1-0,9]
<i>p de tendance</i>			0,21			0,01
Antécédent d'hystérectomie						
Non	189/437	1	référence	155/437	1	référence
Oui	49/68	1,2	[0,8-1,9]	33/68	1,2	[0,7-2,1]
Données manquantes	1/0					
Antécédent d'ovariectomie						
Non	197/442	1	référence	197/442	1	référence
Ovariectomie partielle	25/37	1,2	[0,7-2,1]	19/37	1,2	[0,7-2,3]
Ovariectomie bilatérale	16/25	1,2	[0,6-2,5]	12/25	1,2	[0,5-2,8]

^a Odds ratios ajustés sur l'âge, le département de résidence, le nombre d'années d'étude, le statut marital, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique et la consommation d'alcool

^a Femmes ménopausées

Tableau 40 – Facteurs reproductifs et risque de cancer papillaire de la thyroïde après stratification sur le statut ménopausique

	Stratification sur le statut ménopausique					
	Femmes non ménopausées			Femmes ménopausées		
	C/T (178/251)	OR ^a [IC 95%]		C/T (252/254)	OR ^a [IC 95%]	
≥ 1 grossesse à terme						
Non	21/36	1	référence	15/17	1	référence
Oui	157/215	1,3	[0,6-2,8]	237/237	0,8	[0,3-2,1]
Nb grossesses à terme						
0	21/36	1	référence	15/17	1	référence
1	42/50	1,3	[0,7-2,9]	43/42	0,9	[0,3-2,4]
2	68/98	1,2	[0,6-2,4]	85/86	0,8	[0,3-2,1]
3	29/56	1,0	[0,4-2,1]	65/65	0,8	[0,3-2,1]
4-5	16/10	3,4	[1,1-9,0]	32/34	0,8	[0,3-2,3]
≥ 6	2/1	-	-	12/10	1,6	[0,4-6,0]
<i>p de tendance</i>		0,20			0,85	
Délai depuis la dernière grossesse à terme						
Nullipare	21/36	1	référence			
≤ 2 ans	30/43	1,2	[0,5-2,9]			
3-5 ans	23/23	2,0	[0,8-5,2]			
6-9 ans	21/26	1,5	[0,6-4,0]			
≥ 10 ans	83/123	1,0	[0,4-2,5]			
<i>p de tendance</i>		0,89				
Résultat de la première grossesse						
Nulligravide	20/30	1	référence	10/16	1	référence
Grossesse à terme	130/179	1,0	[0,5-2,3]	211/213	1,1	[0,4-3,2]
Fausse couche	15/22	1,1	[0,4-3,1]	18/17	1,2	[0,4-4,3]
Avortement	11/14	1,2	[0,4-3,5]	12/6	2,3	[0,5-9,8]
Grossesse extrautérine	2/2	1,3	[0,2-11,0]	0/2	-	-
Antécédent de fausse couche^b						
Non	120/169	1	référence	177/182	1	référence
Oui	37/46	1,2	[0,7-2,0]	60/55	1,3	[0,8-2,2]
Antécédent d'avortement^b						
Non	127/180	1	référence	203/214	1	référence
Oui	30/35	1,4	[0,8-2,6]	34/23	1,7	[0,9-3,1]
Avoir déjà allaité^c						
Non	77/94	1	référence	117/97	1	référence
Oui	80/121	0,9	[0,5-1,4]	120/140	0,6	[0,4-1,0]
Durée cumulée d'allaitement (mois)^c						
Pas d'allaitement	77/94	1	référence	117/97	1	référence
< 2	28/27	1,3	[0,7-2,6]	31/42	0,5	[0,3-0,9]
2-5	29/46	0,9	[0,5-1,7]	41/42	0,7	[0,4-1,3]
≥ 6	23/48	0,6	[0,3-1,1]	48/56	0,7	[0,4-1,1]

^a Odds ratios ajustés sur l'âge, le département de résidence, le nombre d'années d'étude, le statut marital, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool et l'utilisation d'une CO ; ^b Femmes avec ≥ 1 grossesse ; ^c Femmes avec ≥ 1 grossesse à terme

Tableau 41 – Facteurs reproductifs et risque de cancer papillaire de la thyroïde en fonction de la taille de la tumeur

	Cancers papillaires					
	≤ 10 mm			> 10 mm		
	C/T (239/505)	OR ^a	[IC 95%]	C/T (191/505)	OR ^a	[IC 95%]
≥ 1 grossesse à terme						
Non	18/53	1	référence	18/53	1	référence
Oui	221/452	1,2	[0,6-2,5]	171/452	0,9	[0,5-1,8]
Nb grossesses à terme						
0	18/53	1	référence	18/53	1	référence
1	50/92	1,3	[0,6-2,8]	35/92	1,0	[0,5-2,1]
2	84/184	1,1	[0,5-2,4]	68/184	0,8	[0,4-1,8]
3	56/121	1,1	[0,6-2,4]	37/121	0,8	[0,4-1,7]
4-5	27/44	1,4	[0,6-3,5]	21/44	1,3	[0,5-3,1]
≥ 6	4/11	1,2	[0,3-5,2]	10/11	3,4	[1,0-12,1]
<i>p de tendance</i>		0,82			0,30	
Délai depuis la dernière grossesse à terme						
Nullipare	18/53	1	référence	18/53	1	référence
≤ 2 ans	13/48	0,9	[0,3-2,4]	17/48	0,9	[0,4-2,3]
3-5 ans	9/26	1,4	[0,5-4,2]	16/26	1,9	[0,7-4,9]
6-9 ans	14/32	1,8	[0,6-4,9]	11/32	1,0	[0,4-2,6]
≥ 10 ans	185/346	1,2	[0,6-2,7]	127/346	0,8	[0,4-1,6]
<i>p de tendance</i>		0,50			0,42	
Résultat de la première grossesse						
Nulligravide	16/46	1	référence	14/46	1	référence
Grossesse à terme	190/392	1,1	[0,5-2,4]	150/392	1,0	[0,5-2,3]
Fausse couche	21/39	1,4	[0,5-3,6]	11/39	0,9	[0,3-2,4]
Avortement	11/20	1,4	[0,5-4,1]	12/20	1,8	[0,6-5,3]
Grossesse extrautérine	1/4	0,9	[0,1-9,0]	1/4	0,7	[0,1-7,7]
Antécédent de fausse couche^b						
Non	162/351	1	référence	134/351	1	référence
Oui	59/101	1,5	[1,0-2,3]	37/101	1,0	[0,7-1,7]
Antécédent d'avortement^b						
Non	187/394	1	référence	141/394	1	référence
Oui	34/58	1,5	[0,9-2,5]	30/58	1,8	[1,0-3,0]
Avoir déjà allaité^c						
Non	111/191	1	référence	82/191	1	référence
Oui	110/261	0,8	[0,5-1,1]	89/261	0,7	[0,5-1,1]
Durée cumulée d'allaitement (mois)^c						
Pas d'allaitement	111/191	1	référence	82/191	1	référence
< 2	32/69	0,8	[0,5-1,4]	27/69	0,8	[0,5-1,4]
2-5	37/88	0,8	[0,5-1,3]	33/88	0,8	[0,5-1,4]
≥ 6	41/104	0,7	[0,4-1,1]	29/104	0,6	[0,4-1,0]
<i>p de tendance</i>		0,10			0,06	

^a Odds ratios ajustés sur l'âge, le département de résidence, le nombre d'années d'étude, le statut marital, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool et l'utilisation d'une CO ; ^b Femmes avec ≥ 1 grossesse ; ^c Femmes avec ≥ 1 grossesse à terme

Tableau 42 – Contraception orale et risque de cancer papillaire de la thyroïde pour l'ensemble des femmes et après stratification sur le statut ménopausique

	Stratification sur le statut ménopausique					
	Femmes non ménopausées			Femmes ménopausées		
	C/T (178/251)	OR ^a	[IC 95%]	C/T (252/254)	OR ^a	[IC 95%]
Avoir utilisé une CO						
Jamais	16/17	1	référence	106/103	1	référence
Oui	160/234	0,5	[0,2-1,1]	143/150	0,7	[0,5-1,1]
Données manquantes	1/1			3/1		
Durée d'utilisation de la CO						
Jamais utilisé	16/17	1	référence	106/103	1	référence
< 5 ans	26/39	0,5	[0,2-1,3]	39/31	0,9	[0,5-1,6]
6-10 ans	39/47	0,6	[0,2-1,5]	27/25	0,8	[0,4-1,7]
10-19 ans	53/89	0,4	[0,2-1,0]	40/58	0,5	[0,3-0,9]
≥ 20 ans	39/55	0,5	[0,2-1,3]	29/30	0,7	[0,4-1,4]
Données manquantes	4/4			11/7		
<i>p de tendance</i>			0,23			0,06
Temps écoulé depuis la dernière CO						
Jamais utilisé	16/17	1	référence	106/103	1	référence
≥ 20 ans	31/36	0,6	[0,2-1,6]	75/62	0,8	[0,5-1,3]
10-19 ans	28/50	0,5	[0,2-1,2]	37/44	0,6	[0,3-1,1]
1-9 ans	31/36	0,6	[0,3-1,6]	20/26	0,7	[0,3-1,7]
Utilisation actuelle	55/100	0,4	[0,2-0,90]	8/9	0,8	[0,2-2,8]
Données manquantes	16/13			6/10		
<i>p de tendance</i>			0,04			0,19

^a Odds ratios ajustés sur l'âge, le département de résidence, le nombre d'années d'étude, le statut marital, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool et le nombre de grossesses à terme

Tableau 43 – Contraception orale et risque de cancer papillaire de la thyroïde en fonction de la taille de la tumeur

	Cancers papillaires					
	≤ 10 mm			> 10 mm		
	C/T (239/505)	OR ^a	[IC 95%]	C/T (191/505)	OR ^a	[IC 95%]
Avoir utilisé une CO						
Jamais	67/119	1	Référence	56/119	1	Référence
Oui	170/384	0,7	[0,5-1,2]	131/384	0,5	[0,3-0,9]
Données manquantes	2/2			2/2		
Durée d'utilisation de la CO						
Jamais utilisé	67/119	1	Référence	56/119	1	Référence
< 5 ans	40/70	0,9	[0,5-1,6]	25/70	0,6	[0,3-1,1]
6-10 ans	36/72	0,8	[0,5-1,6]	30/72	0,6	[0,3-1,3]
10-19 ans	48/147	0,5	[0,3-0,9]	44/147	0,4	[0,2-0,8]
≥ 20 ans	38/85	0,7	[0,4-1,3]	29/85	0,5	[0,3-1,0]
Données manquantes	10/12			5/12		
<i>p de tendance</i>			0,05			0,02
Temps écoulé depuis la dernière CO						
Jamais utilisé	67/119	1	Référence	56/119	1	Référence
≥ 20 ans	63/98	0,9	[0,5-1,4]	42/98	0,7	[0,5-1,4]
10-19 ans	41/94	0,7	[0,4-1,2]	24/94	0,4	[0,4-1,2]
1-9 ans	27/62	0,7	[0,4-1,5]	24/62	0,6	[0,4-1,5]
Utilisation actuelle	29/109	0,5	[0,3-1,1]	33/109	0,4	[0,3-1,1]
Données manquantes	12/23			10/23		
<i>p de tendance</i>			0,09			0,01

^a Odds ratios ajustés sur l'âge, le département de résidence, le nombre d'années d'étude, le statut marital, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool et le nombre de grossesses à terme

Annexe II – Revue de la littérature

Tableau 44 – Revue de la littérature : Antécédents familiaux de cancer de la thyroïde et risque de cancer de la thyroïde

Etudes cas-témoins									
Auteur, année	Type d'étude	Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique	Exposition	C/T	OR	[IC 95%]
Brindel 2010	Cas-témoins population	en Polynésie française, 1979-2004	Hommes & Femmes < 56 ans	225 K 368 T	Papillaires vésiculaires	ATCD familial cancer thyroïde			
						Non		1	Référence
						Oui	24/11	4,5	1,9-10,6
						ATCD familial 1 ^{er} degré femme			
						Non		1	Référence
						Oui	20/10	4,0	1,5-10,3
Memon, 2004	Cas-témoins population	en Koweït 1998-1999	Hommes & Femmes ≤ 70 ans	313 K 313 T	Papillaires, vésiculaires, autres	ATCD familial			
						De patho, bénigne 1 ^{er} degré	53/27	2,1	1,3-3,4
						De cancer de la thyroïde	9/3	3,0	0,8-11,1
Mack, 2002	Cas-témoins population	en Los Angeles 1980-1983	Femmes 15-54 ans	292 K 292 T	Papillaires, vésiculaires, autres	ATCD familial de cancer de la thyroïde au 1 ^{er} degré	5/1	7,8	0,5-112,8
Horn-Ross, 2001	Cas-témoins population	en San Francisco Bay Area 1995-1998	Femmes 20-74 ans	608 K 558 T	Papillaires vésiculaires	ATCD familial			
						de cancer de la thyroïde	16/3	6,1	1,8-21,3
Galanti, 1997	Cas-témoins population	en Suède 1980-1993	Hommes & Femmes	517 K 517 T	Papillaires vésiculaires	ATCD familial cancer thyroïde			
						Mère ou père	192/174	1,11	0,85-1,46
						Mère	103/84	1,27	0,91-1,78
						Père	109/105	1,05	0,77-1,43
						Les deux parents	20/15	1,39	0,69-2,79
Ron, 1987	Cas-témoins population	en Connecticut 1978-1980	Hommes & Femmes	159 K 285 T	Papillaires vésiculaires	ATCD familial cancer thyroïde	4/1	5,2	0,2-544
Etudes de cohorte									
Auteur, année	Type d'étude	Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique	Exposition	Cas	RR	[IC 95%]
Kerber, 2005	Cohorte historique	Utah 1966-1996	662,515 individus	852 K	Tous types	ATCD familial au 1 ^{er} degré		6,9	4,1-12
Hemminki, 2005	Cohorte historique	Suède 1958-2002	10.5 millions individus	3292 K	Tous types	Fils de parent atteint	11	7,8	3,9-13,2
						Fils de mère atteinte	8	7,7	3,3-14,0
						Fils de père atteint	3	8,2	1,5-20,0
						Fille de parent atteint	13	2,8	1,5-4,5
						Fille de mère atteinte	12	3,5	1,8-5,7
						Fille de père atteint	1	0,8	0,0-3,2

Frich, 2001	Cohorte historique	Norvège 1960-1995	5673 apparentés de 1 ^{er} degré	981 K	Papillaires vésiculaires	ou Apparentés de cas index avec adénoK différencié (5457)			
						Apparentés 1 ^{er} d° hom,	7	5,2	2,1-10,7
						Apparentés 1 ^{er} d° fem,	19	4,9	3,0-7,7
						Apparentés de cas index avec K papillaire (4282)	6	5,8	2,1-12,6
						Apparentés 1 ^{er} d° hom,	12	4,1	2,1-7,1
						Apparentés 1 ^{er} d° fem,			
						Apparentés de cas index avec K vésiculaire (662),	38	1,4	1,0-1,9
Pal, 2001	Etude cas-témoins hospitalière, approche cohorte	Canada 1986-1998	93 986 personnes- années	339K 319T		Apparentés des cas / apparentés des témoins		10,3	2,2-47,6
Hemminki, 2000	Cohorte historique	Suède 1958-1996				Fils de parent atteint	11	7,8	3,9-13,2
						Fils de mère atteinte	8	7,7	3,3-14,0
						Fils de père atteint	3	8,2	1,5-20,0
						Fille de parent atteint	13	2,8	1,5-4,5
						Fille de mère atteinte	12	3,5	1,8-5,7
						Fille de père atteint	1	0,8	0,0-3,2
						Familial hazard ratios			
Hemminki, 1998	Cohorte historique	Suède 1958-1996	9,6 millions personnes	2435 K		Enfant			
						de père atteint	12	10,7	4,8-26,6
						de mère atteint	35	11,3	6,2-17,3
						de parent atteint	47	10,4	6,9-16,6
						Fils			
						de père atteint	6	23,4	5,7-95,7
						de mère atteint	14	15,9	6,5-38,9
						de parent atteint	20	18,2	8,5-39,1
						Fille			
						de père atteint	6	7,2	2,4-21,9
						de mère atteint	21	8,4	4,5-15,8
						de parent atteint	27	8,2	4,7-14,1
Goldgar, 1994	Cohorte historique	Utah		576 K		ATCD familial 1er degré	28	8,60	4,68-13,7

Tableau 45 – Revue de la littérature : Irrégularité des règles et risque de cancer de la thyroïde

Etudes cas-témoins									
Auteur, année	Type d'étude	Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique	Exposition	C/T	OR	[IC 95%]
Brindel 2008	Cas-témoins en population	Polynésie française 1981-2004	Femmes < 56 ans	201 K 324 T	Cancers papillaires et folliculaires	Règles irrégulières			
						Non réglée	1/2	1	Référence
						Non	161/276	1,0	0,5-2,1
						Oui	32/32	1,0	0,3-3,0
						Manquant	7/14		
Truong 2005	Cas-témoins en population	Nouvelle-Calédonie 1993-1999	Femmes ≥ 18 ans	293 K 354 T	Cancers papillaires et folliculaires	Règles irrégulières			
						Non	241/307	1	Référence
						Oui	44/39	1,9	1,2-3,2
Rossing 2000	Cas-témoins en population	Etats-Unis Washington 1988-1994	Femmes 18-64 ans	410K 574T	Cancers papillaires	Règles irrégulières			
						Non	373/536	1	Référence
						Oui	36/36	1,4	0,9-2,3
Mack 1999	Cas-témoins en population	Etats-Unis Los Angeles 1980-1983	Femmes 15-54 ans	292 K 292 T	Tous types histologiques	Règles irrégulières			
						Non		1	Référence
						Oui	27/17	1,8	0,9-3,7
Etudes de cohorte									
Auteur, année	Type d'étude	Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique	Exposition	Cas	RR	[IC 95%]
Horn-Ross 2011	Cohorte d'enseignants	Etats-Unis Californie 1995-2008	117,646 femmes	233 K	Cancers papillaires	Longueur et régularité des cycles à l'adolescence			
						≤ 30 jours, réguliers	174	1	Référence
						> 30 jours	36	1,42	0,99-2,03
						cycles irréguliers < 5 ans	23	1,23	0,80-1,91
						cycles irréguliers ≥ 5 ans	12	1,92	1,07-3,47
						Cycles jamais réguliers	16	1,15	0,69-1,93

Tableau 46 – Revue de la littérature : Age aux premières règles et risque de cancer de la thyroïde

Etudes cas-témoins									
Auteur, année	Type d'étude	Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique	Exposition	C/T	OR	[IC 95%]
Brindel 2008	Cas-témoins en population	Polynésie française 1981-2004	Femmes < 56 ans	201 K 324 T	Cancers papillaires et folliculaires	Age aux premières règles			
						8-11 ans	42/76	0,6	0,3-1,1
						12-14 ans	113/151	1	Référence
Truong 2005	Cas-témoins en population	Nouvelle-Calédonie 1993-1999	Femmes ≥ 18 ans	293 K 354 T	Cancers papillaires et folliculaires	Age aux premières règles			
						≤ 12 ans	42/76	1	Référence
						13-14 ans	113/151	1,0	0,6-1,6
Sakoda 2002	Cas-témoins en population	Etats-Unis Baie de San Francisco 1995-1998	Femmes 20-74 ans	544 K 558 T	Cancers papillaires	Age aux premières règles			
						< 12 ans	117/96	1,5	1,1-2,3
						12 ans	111/148	1	Référence
						13 ans	145/140	1,3	0,93-1,9
						14 ans	77/88	1,1	1,75-1,7
						≥15 ans	94/77	1,5	0,98-2,3
						Age aux premières règles			
Memon 2002	Cas-témoins en population	Koweït 1981-1996	Femmes < 70 ans	238 K 238 T	Tous types histologiques	Age aux premières règles			
						< 13 ans	228/244	1	Référence
						13-14 ans	222/228	1,0	0,79-1,4
						≥15 ans	94/77	1,2	0,84-1,8
						Age aux premières règles			
						≤ 11 ans	27/32	1	Référence
Rossing 2000	Cas-témoins en population	Etats-Unis Washington 1988-1994	Femmes 18-64 ans	410K 574T	Cancers papillaires	Age aux premières règles			
						8-11 ans	71/118	0,8	0,6-1,2
						12-13 ans	230/323	1	Référence
						14-15 ans	77/106	1,1	0,71,5
						16-19 ans	31/26	1,7	1,0-3,0
Negri 1999	14 études KT	Etude poolée	Femmes -	2,247K 3,699T	-	Age aux premières règles			
						< 13 ans	663/1153	1	Référence
						13-14 ans	941/1425	1,1	1,0-1,3
						≥ 15 ans	542/726	1,2	1,0-1,4

Mack 1999	Cas-témoins population	en	Etats-Unis Los Angeles 1980-1983	Femmes 15-54 ans	292 K 292 T	Tous histologiques	types	Age aux premières règles ≤ 11 ans 12ans 13 ans ≥ 14 ans	55/70 89/77 79/80 67/63	1 1,3 1,1 1,2	Référence 0,8-2,1 0,6-1,8 0,7-2,0
Etudes de cohorte											
Auteur, année	Type d'étude		Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique		Exposition	Cas	RR	[IC 95%]
Schonfeld 2011	Cohorte NIH-AARP <i>Diet and Health Study</i>		Etats-Unis 1995-2006	187,865 femmes 50-71 ans	312 K	Tous histologiques	types	Age aux premières règles < 13 ans ≥ 13 ans	158 153	1 0,94	Référence 0,75-1,18
Horn-Ross 2011	Cohorte d'enseignants		Etats-Unis Californie 1995-2008	117,646 femmes	233 K	Cancers papillaires		Age aux premières règles < 14 ans ≥ 14 ans	174 56	1 1,24	Référence 0,91-1,68
Meinhold 2010	Cohorte de techniciens de radiologie		Etats-Unis 1983-2006	69,506 femmes	242 K	Tous histologiques	types	Age aux premières règles ≤ 12 ans 12-13 ans 14-15 ans >15 ans	71 122 35 9	1 0,65 0,63 1,45	Référence 0,49-0,88 0,42-0,94 0,72-2,92
Navarro-Silvera 2005	Cohorte en population (<i>National Breast Screening Study</i>)		Canada 1980-2000	89,835 femmes 40-59 ans	169 K	Cancers papillaires et folliculaires		Age aux premières règles < 12 ans ≥12 ans	- -	1 1,1	Référence 0,8-1,5
Iribarren 2001	Etude de cohorte En population (<i>Kaiser Permanente Medical Care Program</i>)		Etats-Unis San Francisco 1964-1997	112,838 femmes 10-89 ans	123 K	Tous histologiques	types	Age aux premières règles ≤ 12 ans 13-14 ans ≥15 ans	- - -	1,13 1 0,80	0,71-1,80 Référence 0,42-1,51

Tableau 47 – Revue de la littérature : Statut ménopausique et risque de cancer de la thyroïde

Etudes cas-témoins									
Auteur, année	Type d'étude	Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique	Exposition	C/T	OR	[IC 95%]
Brindel 2008	Cas-témoins en population	Polynésie française 1981-2004	Femmes < 56 ans	201 K 324 T	Cancers papillaires et folliculaires	Statut ménopausique			
						Préménopause	161/277	1	Référence
						Ménopause naturelle	17/26	1,9	0,7-5,0
						Ménopause artificielle	19/11	4,5	1,7-12,0
Truong 2005	Cas-témoins en population	Nouvelle-Calédonie 1993-1999	Femmes ≥ 18 ans	293 K 354 T	Cancers papillaires et folliculaires	Statut ménopausique			
						Préménopause	162/180	1	Référence
						Ménopause naturelle	99/131	0,7	0,4-1,5
						Ménopause artificielle	22/25	1,1	0,5-2,7
Sakoda 2002	Cas-témoins en population	Etats-Unis Baie de San Francisco 1995-1998	Femmes 20-74 ans	544 K 558 T	Cancers papillaires	Statut ménopausique			
						Pré	391/376	1	Référence
						Post	106/126	0,90	0,55-1,5
						Naturelle	60/75	0,86	0,49-1,5
						Artificielle	43/47	0,96	0,55-1,7
Memon 2002	Cas-témoins en population	Koweït 1981-1996	Femmes < 70 ans	238 K 238 T	Tous types histologiques	Statut ménopausique			
						Préménopausée	205/213	1	Référence
						Ménopausée	21/24	1,2	0,6-2,3
Negri 1999	14 études KT	Etude poolée	Femmes -	2,247K 3,699T	-	Statut ménopausique			
						Préménopause	1282/1943	1	Référence
						Ménopause naturelle	3721/666	1,3	1,0-1,8
Mack 1999	Cas-témoins en population	Etats-Unis Los Angeles 1980-1983	Femmes 15-54 ans	292 K 292 T	Tous types histologiques	Statut ménopausique			
						Préménopause	243/250	1	Référence
						Ménopause naturelle	9/18	0,6	0,1-1,9
						Hystérectomie			
						Sans ovariectomie	18/15	1,0	0,4-2,4
						Avec ovariect. partielle	7/5	2,2	0,5-9,3
						Avec ovariectomie totale	14/3	6,5	1,1-38,1

Etudes de cohorte									
Auteur, année	Type d'étude	Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique	Exposition	Cas	RR	[IC 95%]
Schonfeld 2011	Cohorte NIH-AARP Diet and Health Study	Etats-Unis 1995-2006	187,865 femmes 50-71 ans	312 K	Tous types histologiques	Ménopause naturelle	165	1	Référence
						Ménopause chirurgicale	147	1,22	0,93-1,61
Horn-Ross 2011	Cohorte d'enseignants	Etats-Unis Californie 1995-2008	117,646 femmes	233 K	Cancers papillaires	Statut ménopausique			
						Préménopausée	51	1,64	0,84-3,18
						Péri/postménopause			
						Pas de THS	16	1	Référence
						Œstrogènes seuls	33	1,68	0,92-3,05
						Estroprogestatifs seuls	30	1,07	0,57-1,98
						Œstrogènes + Estroprogestatifs	14	1,71	0,83-3,51
Meinhold 2010	Cohorte de techniciens de radiologie	Etats-Unis 1983-2006	69,506 femmes	242 K	Tous types histologiques	Statut ménopausique			
						Préménopausée	196	1	Référence
						Ménopause naturelle	18	0,69	0,37-1,28
						Hystérectomie +	18	0,85	0,49-1,45
						Ovariectomie bilatérale	4	0,65	0,21-1,96
						Hystérectomie sans ovariectomie bilat.	6	1,49	0,64-3,46
						Autre/inconnu			
Navarro-Silvera 2005	Cohorte en population (National Breast Screening Study)	Canada 1980-2000	89,835 femmes 40-59 ans	169 K	Cancers papillaires et folliculaires	<i>Tous cancers de la thyroïde</i>			
						Statut ménopausique			
						Préménopause	-	1	Référence
						Postménopause	-	0,80	0,51-1,26
						<i>Cancers papillaires (n=87)</i>			
						Statut ménopausique			
						Préménopause	-	1	Référence
						Postménopause	-	0,59	0,30-1,15
						<i>Cancers papillaires/folliculaires (n=144)</i>			
						Statut ménopausique			
						Préménopause	-	1	Référence
						Postménopause	-	0,68	0,41-1,13

Tableau 48 – Revue de la littérature : Parité et risque de cancer de la thyroïde

Etudes cas-témoins									
Auteur, année	Type d'étude	Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique	Exposition	C/T	OR	[IC 95%]
Brindel 2008	Cas-témoins en population	Polynésie française 1981-2004	Femmes < 56 ans	201 K 324 T	Cancers papillaires et folliculaires	≥ 1 une grossesse à terme			
						Non	27/60	1	Référence
						Oui	174/264	1,7	0,8-3,5
						Nb de grossesses à terme			
						0	27/60	1	Référence
						1	19/47	0,9	0,3-2,3
						2	26/58	1,6	0,7-3,8
						3	36/49	2,3	1,0-5,5
						4-5	39/46	2,2	0,9-5,2
						6-7	31/30	2,7	1,0-7,6
Truong 2005	Cas-témoins en population	Nouvelle-Calédonie 1993-1999	Femmes ≥ 18 ans	293 K 354 T	Cancers papillaires et folliculaires	≥ 1 une grossesse à terme			
						Non	35/49	1	Référence
						Oui	258/305	1,2	0,7-1,9
						Nb de grossesses à terme			
						0	35/49	1	Référence
						1	36/55	1,0	0,5-1,9
						2	31/77	0,7	0,4-1,4
						3	42/47	1,4	0,7-2,6
						4-5	50/61	1,1	0,6-2,1
						6-7	38/29	1,6	0,8-3,3
Sakoda 2002	Cas-témoins en population	Etats-Unis Baie de San Francisco 1995-1998	Femmes 20-74 ans	544 K 558 T	Cancers papillaires	Parité			
						Nullipare	116/138	1	Référence
						≥ 1	220/189	1,4	0,98-2,1
						1	58/63	1,2	0,75-1,9
						2	102/77	1,7	1,1-7,4
						≥ 3	60/49	1,4	0,82-2,4

Memon 2002	Cas-témoins en population	Koweit 1981-1996	Femmes < 70 ans	238 K 238 T	Tous histologiques	types	Parité			
							Nullipare	28/31	1	Référence
							≥ 1	190/186	1,1	0,6-1,9
							Nb de grossesses à terme			
							Nullipare	29/34	1	Référence
							1-2	34/44	0,9	0,5-1,8
							3-4	46/45	1,3	0,6-2,5
							5-6	42/38	1,4	0,7-2,8
							7-8	32/33	1,2	0,6-2,6
							9-10	21/14	1,9	0,8-4,9
							≥ 11	14/9	2,0	0,7-5,8
Rossing 2000	Cas-témoins en population	Etats-Unis Washington 1988-1994	Femmes 18-64 ans	410K 574T	Cancers papillaires		Nb de grossesses à terme			
							0	98/121	1	Référence
							1	42/59	0,9	0,6-1,5
							2	89/124	0,9	0,6-1,4
							3	37/41	1,2	0,7-2,0
							≥ 4	15/19	1,1	0,5-2,3
Negri 1999	14 études KT	Etude poolée	Femmes -	2,247K 3,699T	-		Nb de grossesses à terme			
							Nullipare	503/861	1	Référence
							Pare	1451/2379	1,2	1,0-1,4
							1	357/507	1,3	1,0-1,6
							2	558/903	1,2	1,0-1,4
							3	282/513	1,1	0,9-1,4
							≥ 4	250/445	1,2	1,0-1,6
Mack 1999	Cas-témoins en population	en Etats-Unis Los Angeles 1980-1983	Femmes 15-54 ans	292 K 292 T	Tous histologiques	types	Nombre de grossesses			
							Nullipare	84/91	1	Référence
							≥ 1	207/200	1,1	0,7-1,7
							1-2	103/100	1,0	0,6-1,7
							≥ 3	104/100	1,2	0,7-2,0

Etudes de cohorte									
Auteur, année	Type d'étude	Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique	Exposition	Cas	RR	[IC 95%]
Schonfeld 2011	Cohorte NIH-AARP <i>Diet and Health Study</i>	Etats-Unis 1995-2006	187,865 femmes 50-71 ans	312 K	Tous types histologiques	Parité			
						Nullipare	40	0,97	0,69-1,36
						Pare	270	1	Référence
						Nb de grossesses à terme			
						1-2	123	1	Référence
						≥ 3	143	0,81	0,63-1,04
Horn-Ross 2011	Cohorte d'enseignants	Etats-Unis Californie 1995-2008	117,646 femmes	233 K	Cancers papillaires	Parité			
						Nullipare	59	0,73	0,39-1,36
						1-2	126	1,0	Référence
						≥ 3	47	0,81	0,57-1,14
Meinhold 2010	Cohorte de techniciens de radiologie	Etats-Unis 1983-2006	69,506 femmes	242 K	Tous types histologiques	Parité			
						Nullipare	59	1	Référence
						1	39	0,95	0,63-1,42
						2	85	0,97	0,69-1,36
						≥3	50	0,87	0,59-1,29
Navarro-Silvera 2005	Cohorte en population (<i>National Breast Screening Study</i>)	Canada 1980-2000	89,835 femmes 40-59 ans	169 K	Cancers papillaires et folliculaires	Parité			
						Nullipare	-	1	Référence
						≥ 1	-	0,7	0,8-1,5
						1-2	-	0,6	0,3-1,1
						3-4	-	0,8	0,4-1,5
						≥ 5	-	0,6	0,3-1,2
Iribarren 2001	Etude de cohorte En population (<i>Kaiser Permanente Medical Care Program</i>)	Etats-Unis San Francisco 1964-1997	112,838 femmes 10-89 ans	123 K	Tous types histologiques	Parité			
						Nullipare	-	1	Référence
						1-2	-	1,09	0,71-1,69
						≥ 3	-	1,47	0,94-2,30

Tableau 49 – Revue de la littérature : Contraception orale et risque de cancer de la thyroïde

Etudes cas-témoins									
Auteur, année	Type d'étude	Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique	Exposition	C/T	OR	[IC 95%]
Truong 2005	Cas-témoins en population	Nouvelle-Calédonie 1993-1999	Femmes ≥ 18 ans	293 K 354 T	Cancers papillaires et folliculaires	Contraception orale			
						Jamais utilisé	194/213	1	Référence
						Déjà utilisé	96/138	1,1	0,8-1,7
						Durée CO (ans)			
						Jamais utilisé de CO	194/213	1	Référence
						< 2 ans	21/24	1,0	0,5-1,9
						2-4 ans	25/25	1,7	0,9-3,3
Sakoda 2002	Cas-témoins en population	Etats-Unis Baie de San Francisco 1995-1998	Femmes 20-74 ans	544 K 558 T	Cancers papillaires	Contraception orale			
						Jamais utilisé	204/177	1	Référence
						Utilisation	337/380	0,73	0,52-0,97
						Actuelle	70/83	0,69	0,45-1,1
						Ancienne	267/297	0,74	0,54-1,0
						Durée CO			
						Jamais utilisé de CO	204/177	1	Référence
Memon 2002	Cas-témoins en population	Koweït 1981-1996	Femmes < 70 ans	238 K 238 T	Tous types histologiques	Jamais utilisé de CO	128/126	1	Référence
						Déjà utilisé	89/91	0,96	0,7-1,4
						Durée CO			
						1-12 mois	23/24	1	Référence
						13-36 mois	23/25	1,0	0,4-2,1
						37-60 mois	19/21	0,9	0,4-2,2
						≥ 61 mois	22/20	1,1	0,5-2,7
Rossing 1998	Cas-témoins en population	Etats-Unis Washington 1988-1994	Femmes 18-64 ans	410K 574T	Cancers papillaires	<i>Femmes < 45 ans</i>			
						Contraception orale			
						Jamais utilisé de CO	48/40	1	Référence
La Vecchia, 1999	13 études KT	Etude poolée	Femmes -	2,132 K 3,301 T	-	Déjà utilisé	247	0,6	0,4-0,9
						Contraception orale			
						Jamais utilisé de CO	808	1	Référence
						Déjà utilisé	1,290	1,2	1,0-1,4

Mack 1999	Cas-témoins en population	Etats-Unis Los Angeles 1980-1983	Femmes 15-54 ans	292 K 292 T	Tous types histologiques	Contraception orale			
						Jamais utilisé de CO	81/90	1	Référence
						Déjà utilisé	211/202	1,0	0,6-1,6
						Durée CO			
						Jamais utilisé de CO	81/90	1	Référence
						< 25 mois	92/82	1,0	0,6-1,8
						25-60 mois	54/62	0,9	0,5-1,6
						> 60 mois	65/58	1,1	0,6-2,0
						Femmes < 35 ans			
						Contraception orale			
Jamais utilisé de CO		1	Référence						
Déjà utilisé	135/126	1,5	0,8-3,1						
Femmes ≥ 35 ans									
Contraception orale									
Jamais utilisé de CO		1	Référence						
Déjà utilisé	76/76	0,6	0,3-1,2						
Etudes de cohorte									
Auteur, année	Type d'étude	Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique	Exposition	Cas	RR	[IC 95%]
Schonfeld 2011	Cohorte NIH-AARP <i>Diet and Health Study</i>	Etats-Unis 1995-2006	187,865 femmes 50-71 ans	312 K	Tous types histologiques	Contraception orale			
						Jamais utilisatrice / < 1 an	203	1	Référence
						Déjà utilisé	106	0,9	0,7-1,1
						1- 5 ans	66	1,23	0,93-1,65
						5-9 ans	26	1,70	0,46-1,06
						≥ 10 ans	14	0,48	0,28-0,84
Horn-Ross 2011	Cohorte d'enseignants	Etats-Unis Californie 1995-2008	117,646 femmes	233 K	Cancers papillaires	Contraception orale			
						Jamais utilisé de CO	56	1	Référence
						Déjà utilisé	170	1,06	0,75-1,50
						< 5 ans	88	1,22	0,83-1,78
						≥ 5 ans	78	0,95	0,64-1,40
Meinhold 2010	Cohorte de techniciens de radiologie	Etats-Unis 1983-2006	69,506 femmes	242 K	Tous types histologiques	Contraception orale			
						Jamais utilisé de CO	44	1	Référence
						Déjà utilisé	197	1,28	0,91-1,82
						< 5 ans	100	1,29	0,89-1,87
						≥ 5 ans	90	1,24	0,84-1,81
Navarro-Silvera 2005	Cohorte en population <i>(National Breast Screening Study)</i>	Canada 1980-2000	89,835 femmes 40-59 ans	169 K	Cancers papillaires et folliculaires	Contraception orale			
						Jamais utilisé de CO		1	Référence
						Déjà utilisé		1,1	0,8-1,6
						1-11 mois		1,4	0,9-2,3
						12-35 mois		1,4	0,9-2,3
						> 35 mois		0,9	0,6-1,3

Iribarren 2001	Etude de cohorte	Etats-Unis	112,838	123 K	Tous types	Contraception orale			
	En population	San Francisco	femmes		histologiques	Jamais utilisé de CO	-	1	Référence
	(Kaiser Permanente Medical Care Program)	1964-1997	10-89 ans			Déjà utilisé	-	1,07	0,69-1,67

Tableau 50 – Revue de la littérature : Taille et risque de cancer de la thyroïde

Etudes cas-témoins												
Auteur, année	Type d'étude	Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique	Exposition	C/T	OR	[IC 95%]	P tendance		
Cléro 2010	Analyse poolée de 2 études cas-témoins en population	Nouvelle-Calédonie 1993-1999		293 K 354 T	Cancers papillaires et folliculaires	Femmes						
						Taille (quartile)						
						≤157	85/157	1	Référence			
						158-162	138/170	1,51	1,06-2,17			
		Polynésie française 1981-2004				163-166	123/169	1,41	0,98-2,04	0,03		
						≥167	138/172	1,55	1,07-2,23			
						Hommes						
						Taille (quartile)						
						≤ 166	10/24	1	Référence	0,04		
						167-170	15/30	1,40	0,51-3,84			
171-175	16/25					1,82	0,65-5.15					
≥176	24/26					2,48	0,91-6.72					
Suzuki 2009	Cas-témoins à recrutement hospitalier	Japon 2001-2005	20-79 ans	Femmes 131K/655T	Cancers papillaires et folliculaires	Femmes						
						Taille (cm)						
						135-153	36/241	1	Référence	<0,001		
						154-158	35/219	1,19	0,70-2,03			
						159-170	60/195	2,44	1,46-4,08			
				Hommes 42K/210T		Hommes						
						Taille (cm)						
						150-165	13/75	1	Référence	0,043		
						166-170	9/78	0,73	0,29-1,88			
						171-193	20/57	2,38	0,98-5.79			
Brindel 2008	Cas-témoins en population	Polynésie française 1979-2004	18-56 ans	Femmes 195K/315T	Cancers papillaires et folliculaires	Femmes						
						Taille (cm)						
						< 160	29/77	1	Référence	0,07		
						160-164	52/76	1,9	1,0-3,8			
						165-167	47/82	1,2	0,6-2,4			
				≥ 168		67/80	2,1	1,1-4,1				
				Hommes 24K/44T		Hommes						
						Taille (cm)						
						< 171	7/22	1	Référence	0,07		
						≥ 171	17/22	3,6	0,9-14,0			

Guignard 2007	Cas-témoins en population	Nouvelle-Calédonie 1993-1999	≥ 18 ans	Femmes 293K/354T	Cancers papillaires et folliculaires	Femmes					
				Taille (cm)							
				< 160		82/120	1	Référence			
				160-164		92/96	1,37	0,87-2,15			
				165-169		72/84	1,23	0,76-1,97	0,01		
				≥168		42/51	1,42	0,81-2,49			
				Hommes 39K/58T		Hommes					
				Taille (cm)							
				< 170		10/26	1	Référence			
				170-174		15/13	6.14	1,41-26.81			
175-179	10/9	5.09	1,22-21,32	0,67							
≥180	4/10	2,15	0,41-11,18								
Dal Maso 2000	Analyse poolée de 12 études KT	Femmes 2056K/3358T	544 K		Femmes						
		Hommes 417K/965T	558 T		Taille						
		Basse			1	Référence					
		Intermédiaire			1,1	0,9-1,2	0,01				
		Elevée			1,2	1,0-1,4					
		Hommes									
		Taille									
		Basse			1	Référence					
		Intermédiaire			1,2	0,9-1,7	0,02				
		Elevée			1,5	1,1-2,1					
Etudes de cohorte											
Auteur, année	Type d'étude	Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique	Exposition	Cas	RR	[IC 95%]	P tendance	
Rinaldi 2012	Cohorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)	Europe 2006-2009	343,765	508 K	Cancers papillaires et folliculaires	Femmes					
			femmes	femmes		Taille (cm)					
			146,824	58 K		< 156,8	87	1	Référence		
			hommes	hommes		156,8-160,4	121	1,42	1,07-1,89		
						160,5-163,9	96	1,41	1,05-1,91	0,006	
						164,0-167,9	104	1,52	1,13-2,06		
						≥ 170,0	99	1,61	1,18-2,20		
						Taille / 5 cm		1,12	1,04-1,21		
						Hommes					
						Taille (cm)					
						< 171,6	13	1	Référence		
						171,6-177,9	28	2,65	1,34-5,25		
						≥ 178,0	17	1,88	0,87-4,08	0,775	
						Taille / 5 cm		1,32	1,09-1,62		

Kabat 2012	Cohorte Women's Health Initiative	Etats-Unis	144,319 femmes ménopausées	294 K femmes	Tous types histologiques	<i>Femmes</i> < 157,6 157,6-161,9 161,9-166,1 ≥ 166,1 <i>Femmes, / 5 cm</i>	57 64 81 92	1 1,10 1,30 1,50 1,15	Référence 0,77-1,57 0,93-1,83 1,07-2,10 1,05-1,26	0,01
Kitahara 2011a	Cohorte NIH-AARP Diet and Health Study	Etats-Unis	72,363 femmes 125,347 hommes	105 K femmes 106 K hommes	Tous types histologiques	<i>Femmes, / 5 cm</i> <i>Hommes, / 5 cm</i>		0,99 1,06	0,86-1,15 0,94-1,20	
Kitahara 2011b	Analyse poolée de 5 études de cohortes	-	413,979 femmes 434,953 hommes	768 K femmes 388 K hommes		<i>Femmes, / 5 cm</i> <i>Hommes, / 5 cm</i>		1,06 1,01	1,00-1,12 0,94-1,08	
Meinhold 2010	Cohorte de techniciens radiologie	de Etats-Unis 1983-2006	69,506 femmes	242 K	Tous types histologiques	<i>Femmes</i> Taille (quartile) < 161 161-164 165-167 ≥ 168 <i>Hommes</i> Taille (quartile) < 173 173-178 179-183 ≥ 184	70 47 66 58 13 13 9 5	1 1,08 1,19 1,10 1 1,08 0,73 0,58	Référence 0,74-1,56 0,85-1,67 0,78-1,56 Référence 0,50-2,33 0,31-1,71 0,20-1,63	0,46 0,22
Clavel-Chapelon 2009	Cohorte constituée à partir de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN)	E3N France 1990-2005	91,909 femmes	317 K	Cancers papillaires et folliculaires	Taille (cm) < 158 158-162 162-165 ≥ 165	67 80 54 116	1 1,02 0,99 1,23	Référence 0,74-1,41 0,69-1,42 0,91-1,67	0,16

Sung 2009	Cohorte constituée à partir du <i>Korea Medical Insurance Corporation</i>	Corée 1994-2003	449,214 hommes	43 K hommes	Tous types histologiques	Hommes			
						Taille (cm)	1	Référence	
						≤ 164,5	1,51	1,12-2,02	
						164,6-168,0	1,75	1,30-2,36	
						168,1-171,0	1,86	1,39-2,48	
						> 171,0			
			339,575 femmes	1,550 K femmes	Femmes				
					Taille (cm)				
					≤ 151,0	1	Référence		
					151,1-155,0	1,66	1,41-1,94		
					155,1-158,0	1,65	1,39-1,95		
> 158,0	2,05	1,75-2,42							
Engeland, 2006	Cohorte 2,000,947	Norvège		3,046 K		Femmes (1456 K papillaires)			
						Taille (cm)			
						< 150	0,76	0,45-1,27	< 0,001
						150-159	0,92	0,81-1,05	
						160-169	1	Référence	
						≥ 170	1,37	1,19-1,58	
						Hommes (479 K papillaires)			
						Taille (cm)			
						< 160	1,50	0,61-3,64	0,001
						160-169	0,82	0,62-1,08	
						170-179	1	Référence	
≥ 180	1,29	1,06-1,59							
Iribarren 2001	Etude de cohorte historique en population (<i>Kaiser Permanente Medical Care Program</i>)	Etats-Unis San Francisco 1964-1997	112,838 femmes	196 K		Taille (m)			
						< 1,72 (H) / < 1,59 (F)	1	Référence	
						1,72-1,78 (H)/1,59-1,65 (F)	1,16	0,80-1,68	
						> 1,78 (H) / > 1,66 (F)	1,22	0,85-1,77	

Tableau 51 – Revue de la littérature : Poids et risque de cancer de la thyroïde

Etudes cas-témoins										
Auteur, année	Type d'étude	Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique	Exposition	C/T	OR	[IC 95%]	P tendance
Suzuki 2009	Cas-témoins à recrutement hospitalier	Japon 2001-2005	20-79 ans	Femmes 131K/655T	Cancers papillaires et folliculaires	Femmes				
						Poids au diagnostic (kgs)				
						35-49	31/221	1	Référence	
						50-55	44/222	1,42	0,86-2,35	0,008
						56-90	56/212	1,92	1,18-3,12	
						Poids à 20 ans (kgs)				
						33-47	33/243	1	Référence	
						48-51	38/182	1,55	0,94-2,56	0,012
						52-85	55/212	1,96	1,21-3,16	
						manquant	5/18			
				Hommes 42K/210T		Hommes				
				Poids au diagnostic (kgs)						
				41-60		8/71	1	Référence		
				61-69		12/70	1,75	0,65-4,74	0,008	
				70-95		22/69	3,62	1,35-9,67		
				Poids à 20 ans (kgs)						
				45-55		4/83	1	Référence		
56-60	11/55	5,70	1,52-21,38	0,01						
61-89	25/67	11,6	3,17-42,47							
manquant	2/5									
Brindel 2008	Cas-témoins en population	Polynésie française 1979-2004	18-56 ans	Femmes 195K/315T	Cancers papillaires et folliculaires	Femmes				
						Poids au diagnostic (kgs)				
						≤ 54	18/80	1	Référence	
						55-60	29/73	0,9	0,4-2,2	
						61-72	58/74	2,4	1,1-5,2	< 0,01
						≥ 73	72/74	2,8	1,3-6,2	
						manquant	18/14			
						Poids à 18 ans (kgs)				
						≤ 48	21/68	1	Référence	
						49-54	27/74	0,6	0,3-1,4	
						55-60	56/81	1,5	0,8-3,1	< 0,01
						> 60	76/70	1,8	0,9-3,5	
						manquant	15/22			

				Hommes 24K/44T		Hommes				
						Poids au diagnostic (kgs)				
						≤ 72	5/21	1	Référence	
						> 72	18/22	2,7	0,7-10,7	0,15
						manquant	1/1			
						Poids à 18 ans (kgs)				
						≤ 72	5/21	1	Référence	
						> 72	17/21	5.5	1,1-28.9	0,04
						manquant	2/2			
Guignard 2007	Cas-témoins en population	Nouvelle-Calédonie 1993-1999	≥ 18 ans	Femmes 293K/354T	Cancers papillaires et folliculaires	Femmes				
						Poids au diagnostic (kgs)				
						< 60	42/102	1	Référence	
						60-69	68	1,59	0,93-2,73	
						70-79	63	1,70	0,97-2,98	< 0,01
						80-89	57	2,04	1,13-3,70	
						≥90	51	2,46	1,33-4,54	
				Hommes 39K/58T		Hommes				
						Poids au diagnostic (kgs)				
						< 70	9/11	1	Référence	
						70-79	4/15	0,18	0,03-1,10	
						80-89	14/15	1,71	0,39-7.45	0,67
						≥ 90	9/14	0,78	0,18-3,40	
Dal Maso 2000	Analyse poolée de 12 études KT	Femmes 2056K/3358T Hommes 417K/965T		544 K 558 T		Femmes				
						Poids au diagnostic (kgs)				
						Premier tertile		1	Référence	
						Deuxième tertile		1,0	0,9-1,2	0,01
						Troisième tertile		1,2	1,0-1,4	
						Hommes				
						Poids au diagnostic (kgs)				
						Premier tertile		1	Référence	
						Deuxième tertile		0,8	0,6-1,1	0,80
						Troisième tertile		1,0	0,8-1,4	

Etudes de cohorte										
Auteur, année	Type d'étude	Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique	Exposition	Cas	RR	[IC 95%]	P tendance
Rinaldi 2012	Cohorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)	Europe 2006-2009	343,765 femmes 146,824 hommes	508 K femmes 58 K hommes	Cancers papillaires et folliculaires	Femmes				
						Poids au diagnostic (kg)				
						< 56,0	84	1	Référence	
						56,0-61,3	117	1,49	1,12-1,97	
						61,4-66,7	100	1,50	1,12-2,02	
						66,8-74,1	104	1,68	1,25-2,27	
						≥ 74,2	99	1,72	1,26-2,34	
						Poids / 5 kg		1,06	1,02-1,10	
						Hommes				
						Poids au diagnostic (kg)				
						< 75,0	15	1	Référence	
						75,0-84,6	30	1,81	0,97-3,39	
						≥ 84,7	13	0,88	0,41-1,87	0,775
						Poids / 5 kg		1,02	0,91-1,14	
Kabat 2012	Cohorte Women's Health Initiative	Etats-Unis	144,319 femmes ménopausées	294 K femmes	Tous types histologiques	Femmes				
						Poids au diagnostic				
						< 62 kgs	54	1	Référence	
						62 <... < 70,5 kgs	65	1,16	0,81-1,67	0,05
						70,5 < ... < 81,8 kgs	91	1,64	1,17-2,30	
						≥ 81,8 kgs	84	1,55	1,10-2,18	
						Poids à 18 ans				
						< 110,5 livres	35	1	Référence	
						110,5 <... < 119,5 livres	28	1,14	0,68-1,89	0,13
						119,5 < ... < 129,5 livres	37	1,03	0,64-1,65	
						≥ 129,5 livres	51	1,41	0,91-2,20	
						Gain de poids				
						< - 10lbs	3	0,77	0,23-2,60	
						-10 lbs <...<+10 livres	20	1	Référence	
						+10 lbs <...<+20 livres	16	0,84	0,44-1,62	
						+20 lbs <...<+30 livres	32	1,62	0,93-2,84	0,24
						+3 lbs <...<+50 livres	40	1,28	0,75-2,18	
						≥ +50 livres	40	1,28	0,75-2,19	

Kitahara 2011	Cohorte NIH-AARP Diet and Health Study	Etats-Unis	72,363	105 K femmes	Tous types	Femmes				
			femmes	106 K hommes	histologiques	Gain de poids 18 ans-actuel				
			125,347			≤ - 5 kgs	2	0,51	0,12-2,23	0,22
			hommes			-5 <... < +5 kgs	23	1	Référence	
						+5 < ...< + 9.9 kgs	12	0,62	0,31-1,25	
						≥ +10 kgs	68	1,08	0,67-1,74	
						Gain de poids 18-35 ans				
						≤ - 5 kgs	7	1,22	0,53-2,84	0,50
						-5 <... < +5 kgs	50	1	Référence	
						+5 < ...< + 9.9 kgs	31	1,32	0,84-2,07	
						≥ +10 kgs	17	1,28	0,74-2,24	
						Gain de poids 35-50 ans				
						≤ - 5 kgs	3	0,63	0,19-2,10	0,35
						-5 <... < +5 kgs	56	1	Référence	
						+5 < ...< + 9.9 kgs	26	1,15	0,72-1,84	
						≥ +10 kgs	20	1,12	0,66-1,90	
						Gain de poids 50 ans-actuel				
						≤ - 5 kgs	5	0,91	0,35-2,37	0,96
						-5 <... < +5 kgs	65	1	Référence	
						+5 < ...< + 9.9 kgs	17	0,85	0,50-1,46	
						≥ +10 kgs	18	1,02	0,60-1,74	

						<i>Hommes</i>			
						Gain de poids 18 ans-actuel			
						≤ - 5 kgs	2	0,73	0,15-3,56
						-5 <... < +5 kgs	10	1	Référence
						+5 < ...< + 9.9 kgs	14	1,40	0,62-3,16
						≥ +10 kgs	80	1,75	0,89-3,43
						Gain de poids 18-35 ans			
						≤ - 5 kgs	1	0,27	0,03-2,19
						-5 <... < +5 kgs	29	1	Référence
						+5 < ...< + 9.9 kgs	29	1,14	0,68-1,92
						≥ +10 kgs	47	1,49	0,93-2,39
						Gain de poids 35-50 ans			
						≤ - 5 kgs	6	0,85	0,35-2,07
						-5 <... < +5 kgs	53	1	Référence
						+5 < ...< + 9.9 kgs	23	1,11	0,68-1,81
						≥ +10 kgs	24	1,49	0,91-2,43
						Gain de poids 50 ans-actuel			
						≤ - 5 kgs	11	1,16	0,59-2,29
						-5 <... < +5 kgs	64	1	Référence
						+5 < ...< + 9.9 kgs	16	0,96	0,55-1,67
						≥ +10 kgs	15	1,13	0,64-1,99
Meinhold 2010	Cohorte de techniciens de radiologie	Etats-Unis 1983-2006	69,506 femmes	242 K	Tous types histologiques	<i>Femmes</i>			
						Poids au diagnostic (quartile)			
						< 54,5	52	1	Référence
						54,5-60,9	47	1,00	0,67-1,49
						61,0-68.1	69	1,26	0,86-1,84
						≥ 68.2	68	1,43	0,97-2,11
						<i>Hommes</i>			
						Poids au diagnostic (quartile)			
						< 73,0	10	1	Référence
						73,0-79.9	10	1,21	0,49-2,96
						80,0-88.5	6	0,70	0,24-2,01
						≥ 88.6	14	1,81	0,73-4,50
Clavel-Chapelon 2009	Cohorte E3N constituée à partir de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN)	France 1990-2005	91,909 femmes	317 K	Cancers papillaires et folliculaires	Poids au diagnostic (kgs)			
						< 53	40	1	Référence
						53-58	62	1,24	0,83-1,84
						58-64	97	1,72	1,19-2,49
						≥ 64	118	1,64	1,14-2,35

Iribarren 2001	Etude de cohorte	Etats-Unis	112,838	196 K	Gain de poids depuis l'âge de		
	historique	San Francisco	femmes		20 ans (kgs) (H et F)		
	en population	1964-1997	95,058		≤5	1	Référence
	(Kaiser Permanente		hommes		6-10	1,20	0,83-1,73
	Medical Care		10-89 ans		> 10	0,88	0,57-1,38
	Program)				manquant	0,56	0,27-1,15

Tableau 52 – Revue de la littérature : Indice de masse corporelle (IMC), surface corporelle (BSA) et risque de cancer de la thyroïde

Etudes cas-témoins										
Auteur, année	Type d'étude	Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique	Exposition	C/T	OR	[IC 95%]	P tendance
Cléro 2010	Analyse poolée de 2 études cas-témoins en population	Nouvelle-Calédonie 1993-1999		293 K 354 T	Cancers papillaires et folliculaires	Femmes				
						IMC au diagnostic (kg/m²)				
						≤22,2	55/161	1	Référence	
						22,3-25,8	98/167	1,66	1,10-2,50	
						25,9-30,5	136/165	2,16	1,45-3,23	< 0,001
						≥30,6	185/160	3,01	2,02-14,5	
		manquant				15/18				
		BSA au diagnostic (kg/m²)								
		≤1,63				53/163				
		1,64-1,78				97/161	1	Référence		
		1,79-1,96				125/161	1,83	1,22-2,77		
		≥1,97				199/168	2,17	1,45-3,25	< 0,001	
		manquant				15/18	3,39	2,28-5,04		
		Hommes								
		IMC au diagnostic (kg/m²)								
		≤24,8				14/25	1	Référence		
		24,9-27,8				16/26	1,14	0,45-2,85		
		27,9-31,0				9/23	0,77	0,27-2,24	0,4	
		≥31,1				23/28	1,69	0,65-4,42		
		manquant				3/3				
		BSA au diagnostic (kg/m²)								
		≤1,86				12/22	1	Référence		
		1,87-2,01				14/29	0,95	0,33-2,71		
		2,02-2,16				15/25	1,44	0,51-4,06	0,05	
		≥2,17				21/26	1,99	0,67-5,96		
		manquant				3/3				

Suzuki 2009	Cas-témoins à recrutement hospitalier	Japon 2001-2005	20-79 ans	Femmes 131K/655T	Cancers papillaires et folliculaires	Femmes					
						BSA au diagnostic					
						1,19-1,45	38/219	1	Référence		
						1,45-1,54	44/220	1,74	1,07-2,83	0,059	
						1,55-1,89	49/216	1,64	1,01-2,67		
						IMC au diagnostic					
						15,4-20,4	31/224	1	Référence		
						20,4-22,9	51/214	1,19	0,73-1,94	0,226	
						22,9-37,0	49/217	1,36	0,83-2,24		
						Hommes 42K/210T					
						Hommes					
						BSA au diagnostic					
						1,37-1,67	5/70	1	Référence		
						1,67-1,79	23/70	2,00	0,75-5,34	0,021	
						1,79-2,26	14/70	3,15	1,17-8,46		
						IMC au diagnostic					
						16,4-21,8	8/70	1	Référence		
						21,8-24,5	14/71	4,90	1,73-13,84	0,090	
						24,6-31,6	20/69	3,16	1,02-9,81		
Brindel 2008	Cas-témoins en population	Polynésie française 1979-2004	18-56 ans	Femmes 195K/315T	Cancers papillaires et folliculaires	Femmes					
						IMC au diagnostic (kg/m²)					
						< 20,5	23/75	1	Référence		
						20,5-22,9	35/77	1,5	0,7-3,1	0,04	
						23,0-28,0	53/73	2,2	1,0-4,7		
						> 280	66/76	2,3	1,1-4,7		
						manquant	18/14				
						IMC à 18 ans (kg/m²)					
						< 18,7	30/75	1	Référence		
						18,7-20,5	31/75	1,0	0,5-2,2		
						20,5-22,5	40/69	1,6	0,8-3,2	< 0,01	
						> 22,5	79/74	2,3	1,2-4,4		
						manquant	15/22				
						Hommes 24K/44T					
						Hommes					
						IMC au diagnostic (kgs)					
						≤ 23,5	3/21	1	Référence		
						> 23,5	20/22	7,4	1,3-42,3	0,02	
						manquant	1/1				
						IMC à 18 ans (kgs)					
						≤ 21,5	6/21	1	Référence		
						> 21,5	16/21	4,5	1,0-19,2	0,04	
						manquant	2/2				

Guignard 2007	Cas-témoins en population	Nouvelle-Calédonie 1993-1999	≥ 18 ans	Femmes 293K/354T	Cancers papillaires et folliculaires	Femmes					
				IMC (kg/m²)							
				< 18,5		7/15	0,99	0,35-2,80			
				18,5-24,99		80/150	1	Référence			
				25,0-29,99		87/96	1,18	0,75-1,86	< 0,01		
				30,0-34,99		64/46	1,92	1,14-3,22			
				≥ 35		41/30	1,85	1,02-3,35			
				Hommes 39K/58T		Hommes					
				IMC (kg/m²)							
				< 18,5		0/1					
				18,5-24,99		11/18	1	Référence			
				25,0-29,99		15/22	1,09	0,34-3,47	0,83		
				≥ 30		10/14	1,04	0,28-3,79			
Dal Maso 2000	Analyse poolée de 12 études KT	Femmes 2056K/3358T Hommes 417K/965T		544 K 558 T		Femmes					
				IMC au diagnostic (kg/m²)							
				Premier tertile			1	Référence			
				Deuxième tertile			1,0	0,9-1,2			
				Troisième tertile			1,2	1,0-1,4	0,04		
				IMC à 17-20 ans (kg/m²)							
				Premier tertile			1	Référence			
				Deuxième tertile			1,1	0,9-1,8			
				Troisième tertile			1,1	0,9-1,3	0,42		
				Hommes							
				IMC au diagnostic (kg/m²)							
				Premier tertile			1	Référence			
				Deuxième tertile			0,8	0,6-1,1			
				Troisième tertile			1,0	0,8-1,4	0,71		
				IMC à 17-20 ans (kg/m²)							
				Premier tertile			1	Référence			
				Deuxième tertile			0,9	0,6-1,5			
				Troisième tertile			1,4	0,9-2,1	0,16		

Etudes de cohorte										
Auteur, année	Type d'étude	Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique	Exposition	Cas	RR	[IC 95%]	P tendance
Rinaldi2012	Cohorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)	Europe 2006-2009	343,765 femmes 146,824 hommes	508 K femmes 58 K hommes	Cancers papillaires et folliculaires	Femmes				
						IMC au diagnostic (kg/m ²)				
						< 21,4	89	1	Référence	
						21,4-23,1	112	1,45	1,10-1,93	
						23,2-25,1	96	1,29	0,96-1,74	0,025
						25,2-28,1	112	1,60	1,20-2,15	
						≥ 28,1	95	1,41	1,00-1,94	
						IMC / 5 kg/m ²		1,13	1,02-1,25	
						Hommes				
						IMC au diagnostic (kg/m ²)				
						< 24,8	19	1	Référence	
						24,8-27,6	26	1,09	0,59-2,00	0,153
Kitahara 2011	Analyse poolée de 5 études de cohortes	-	413,979 femmes 434,953 hommes	768 K femmes 388 K hommes		Femmes				
						IMC au diagnostic (kg/m ²)				
						/ 5 kg/m ²		1,16	1,08-1,24	
						Hommes				
Meinhold 2010	Cohorte de techniciens de radiologie	Etats-Unis 1983-2006	69,506 femmes	242 K	Tous types histologiques	Femmes				
						IMC au diagnostic (kg/m ²)				
						< 18,5	6	0,96	0,42-2,18	
						18,5-24,9	144	1	Référence	
						25,0-29,9	44	0,90	0,64-1,27	
						30,0-34,9	26	1,41	0,92-2,16	
						≥ 35,0	16	1,74	1,03-2,94	
						Hommes				
						IMC au diagnostic (kg/m ²)				
						< 18,5	0	1	Référence	
						18,5-24,9	13	0,89	0,42-1,90	
						25,0-29,9	15	1,91	0,80-4,56	
						30,0-34,9	9	2,14	0,60-7,67	
						≥ 35,0	3			

Clavel-Chapelon 2009	Cohorte E3N constituée à partir de la Mutuelle Générale de l’Education Nationale (MGEN)	France 1990-2005	91,909 femmes	317 K	Cancers papillaires et folliculaires	IMC quartiles (kg/m²)				0,003
						< 20,45	46	1	Référence	
						20,45-22,03	56	1,15	0,78-1,69	
						22,03-24,03	95	1,63	1,14-2,32	
						> 24,03	120	1,57	1,12-2,22	
						IMC OMS (kg/m²)				
						< 18,5	3	0,34	0,11-1,08	
						18,5-22	99	1	Référence	
						22-25	129	1,43	1,10-1,86	
						25-30	62	1,25	0,90-1,72	
						> 30	24	1,86	1,19-2,91	
Engeland 2006	Cohorte 2,000,947 personnes	Norvège 1963-2001	3,046 K		Femmes	Cancers papillaires (n=1456)				0,008
						IMC au diagnostic (kg/m²)				
						≤ 18,5		0,59	0,38-0,94	
						18,5-24,9		1	Référence	
						25,0-29,9		1,12	0,99-1,27	
						≥ 30		1,19	1,01-1,41	
						Cancers folliculaires (n=421)				
						IMC au diagnostic (kg/m²)				
						≤ 18,5		1,02	0,48-2,17	
						18,5-24,9		1	Référence	
						25,0-29,9		1,13	0,90-1,42	
						≥ 30		1,63	1,24-2,15	
						Hommes				
						Cancers papillaires (n=479)				
						IMC au diagnostic (kg/m²)				
						≤ 18,5		0,36	0,05-2,60	
						18,5-24,9		1	Référence	
						25,0-29,9		1,14	0,94-2,38	
						≥ 30		1,11	0,73-1,69	
						Cancers folliculaires (n=479)				
IMC au diagnostic (kg/m²)										
≤ 18,5		0,00	0,00-∞							
18,5-24,9		1	Référence							
25,0-29,9		1,08	0,73-1,61							
≥ 30		1,66	0,82-3,37							
								0,5		

Iribarren 2001	Etude de cohorte	Etats-Unis	110,415	196 K	IMC au diagnostic (kg/m²)		
	En population	San Francisco	femmes		≤ 25	1	Référence
	(Kaiser Permanente	1964-1997	10-89 ans		> 25	1,08	0,74-1,56
	Medical Care Program)				manquant	1,53	0,67-3,46

Tableau 53 – Revue de la littérature : Tabagisme et risque de cancer de la thyroïde

Etudes cas-témoins										
Auteur, année	Type d'étude	Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique	Exposition	C/T	OR	[IC 95%]	<i>P tendance</i>
Guignard 2007	Cas-témoins en population	Nouvelle-Calédonie 1993-1999	≥ 18 ans	Femmes 293K/354T	Cancers papillaires et folliculaires	Femmes				
						Tabagisme				
						Non fumeur	180/216	1	Référence	
						Ancien fumeur	42/47	1,10	0,66	0,52
						Fumeur actuel	70/91	0,96	0,63	
						Nombre de paquet-année				
						Non fumeur	180/216	1	Référence	
						< 10	67/67	1,24	0,79-1,95	
						10-20	10/25	0,48	0,21-1,07	0,39
						20-30	18/22	1,09	0,53-2,27	
						> 30	11/20	0,87	0,37-2,02	
				Hommes 39K/58T		Hommes				
				Tabagisme						
				Non fumeur		15/20	1	Référence		
				Ancien fumeur		9/17	0,76	0,20-2,83	0,57	
				Fumeur actuel		15/21	1,36	0,44-4,26		
				Nombre de paquet-année						
				Non fumeur		15/20	1	Référence		
< 10	7/8	2,14	0,42-10,8							
10-20	2/7	0,30	0,04-2,29	0,82						
20-30	1/5	0,67	0,04-10,7							
> 30	12/15	1,58	0,43-5,76							
Nagano 2007	Cas-témoins en population	Japon 1970-1986	< 75 ans	362 K 362 T	Cancers papillaires et folliculaires	Femmes				
						Non fumeur	278/262	1	Référence	
						Ancien fumeur	10/4	2,12	0,64-6,98	
						Fumeur actuel	17/39	0,38	0,20-0,71	0,002
						≤15 cig./jour	14/21	0,54	0,26-1,15	
						> 15 cig./jour	3/15	0,19	0,06-0,68	
						Hommes				
						Non fumeur	14/9	1	Référence	
						Ancien fumeur	7/7	0,68	0,14-3,39	
						Fumeur actuel	36/41	0,57	0,21-1,56	0,28
						≤15 cig./jour	10/9	0,46	0,10-2,21	
						> 15 cig./jour	21/28	0,53	0,18-1,58	

Suzuki 2007	Cas-témoins hospitalière tous cancers	Japon 1988-2004	18-79 ans	130 cancers de la thyroïde	Tous types histologiques	Tabagisme			
						Non fumeur		1	Référence
						≤ 30 paquet-année		0,82	0,60-1,13
						> 30 paquet-année		0,51	0,30-0,85
Mack 2003	Analyse poolée 14 études KT			Femmes 2247/3699T Hommes 478K/1077T		Tabagisme			
						Jamais	1694/2546	1	Référence
						Ancien	377/681	0,9	0,8-1,1
						Actuel	524/1277	0,6	0,6-0,7
						Nombre de paquet-année			
						Non fumeur	1694/2546	1	Référence
						< 20	705/1456	0,8	0,7-0,9
						20-40	168/414	0,6	0,5-0,7
						> 40	79/171	0,6	0,5-0,8
						Nombre de cigarettes/jour			
						Non fumeur	1694/2546	1	Référence
						≤ 10	451/826	0,9	0,8-1,0
						> 10	526/1255	0,6	0,6-0,7
						Durée du tabagisme			
Non fumeur	1694/2546	1	Référence						
≤ 15 ans	473/990	0,8	0,7-1,0						
> 15 ans	487/1082	0,7	0,6-0,8						

								Paquets-années					
								Jamais fumé	162	1	Référence		
								<20	109	1,23	0,94-1,60		
								20-<40	34	1,04	0,69-1,55	0,08	
								≥40	14	0,44	0,21-0,89		
Meinhold 2010	Cohorte de techniciens de radiologie	de	Etats-Unis 1983-2006	69,506 femmes 21,207 hommes	242 femmes 40 hommes	K	Tous types histologiques	Femmes					
								Tabagisme					
								Jamais	147	1	Référence		
								Ancien	64	0,91	0,67-1,22		
								Actuel	26	0,54	0,35-0,82		
								Nombre de cigarettes/jour					
								Ancien f./<20 cig./jour	48	0,99	0,71-1,37		
								Ancien f./ ≥20 cig./jour	15	0,69	0,40-1,18		
								F. actuel/<20 cig./jour	19	0,64	0,40-1,04		
								F. actuel / ≥20cig./jour	7	0,38	0,18-0,82		
								Hommes					
								Tabagisme					
								Jamais	21	1	Référence		
								Ancien	13	0,79	0,39-1,61		
								Actuel	3	0,31	0,09-1,04		
Nombre de cigarettes/jour													
Ancien f./<20 cig./jour	8	0,96	0,42-2,21										
Ancien f./ ≥20 cig./jour	4	0,50	0,17-1,51										
F. actuel/<20 cig./jour	2	0,43	0,10-1,86										
F. actuel / ≥20cig./jour	1	0,20	0,03-1,49										
Navarro-Silvera 2005	Cohorte population (National Breast Screening Study)	en	Canada 1980-2000	89,835 femmes 40-59 ans	169 K		Tous types histologiques	Cancers papillaires					
								Tabagisme					
								Jamais		1	Référence		
								Ancien		0,93	0,56-1,53		
								Actuel		0,75	0,41-1,37		
								Nombre de paquet-année					
								Non fumeur		1	Référence		
								< 10		0,90	0,50-1,61		
								10-19		0,41	0,15-1,14	0,43	
								≥ 20		1,06	0,61-1,84		
Jee 2004	Cohorte population (Korean Medical Insurance	en	Corée 1993-2001	1,212,906 coréens 30-95 ans			Tous types histologiques	Hommes					
								Non fumeur	67	1	Référence		
								Ancien fumeur	82	1,0	0,7-1,4		
								Fumeur actuel	122	0,6	0,5-1,0		

	<i>Corporation)</i>							
Iribarren 2001	Etude	de	Etats-Unis	112,838	196 K	Tabagisme (cigarettes)		
	cohorte		San Francisco	femmes		Ancien	1,13	0,75-1,70
	En population		1964-1997	95,058		Actuel	1,01	0,71-1,42
	(Kaiser			hommes				
	Permanente			10-89 ans				
	Medical Care							
	Program)							

Tableau 54 – Revue de la littérature : Consommation d'alcool et risque de cancer de la thyroïde

Etudes cas-témoins										
Auteur, année	Type d'étude	Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique	Exposition	C/T	OR	[IC 95%]	P tendance
Guignard 2007	Cas-témoins population	en Nouvelle-Calédonie 1993-1999	≥ 18 ans	Femmes 293K/354T	Cancers papillaires et folliculaires	Femmes				
						Nombre de verres/semaine				
						0	139/139	1	Référence	
						< 1	121/136	0,92	0,63-1,35	
						1-5	20/48	0,45	0,24-0,84	0,25
						6-10	7/21	0,45	0,17-1,21	
						> 10	5/8	0,92	0,24-3,45	
						Hommes				
						Nombre de verres/semaine				
						0	6/6	1	Référence	
Nagano 2007	Cas-témoins population	en Japon 1970-1986	< 75 ans	362 K 362 T	Cancers papillaires et folliculaires	Femmes				
						Consommation d'alcool				
						jamais	161/133	1	Référence	
						< quotidienne	118/142	0,67	0,46-0,98	
						quotidienne	26/30	0,83	0,44-1,55	0,14
						Hommes				
						Consommation d'alcool				
						jamais	11/8	1	Référence	
						< quotidienne	37/25	1,18	0,40-3,50	0,032
						quotidienne	9/24	0,37	0,10-1,40	
Mack 2003	Analyse poolée	14 études cas-témoins		2725K/4776T		Nb de verres vin/semaine				
						0	680/1192	1	Référence	
						≤ 2	186/346	0,9	0,7-1,2	0,06
						3-11	196/396	0,8	0,7-1,1	(0,20 après ajust sur tabac)
						> 11	213/375	0,9	0,7-1,1	
						Nombre de bières/semaine				
						0	1186/1900	1	Référence	
						≤ 1	185/345	0,9	0,8-1,2	0,08
						2-3	135/244	0,8	0,6-1,0	(0,20 après ajust sur tabac)
						> 3	160/319	0,8	0,6-1,0	
						Nb verres vin et bière/sem				
						0	787/1146	1	Référence	

						≤ 2	263/555	0,8	0,7-1,0	0,02	
						2-7	321/558	0,8	0,7-1,0	(0,12 ...)	
						7-14	146/250	0,9	0,7-1,2		
						> 14	149/299	0,8	0,6-1,0		
Etudes de cohorte											
Auteur, année	Type d'étude	Pays, période	Population	Effectifs	Type histologique	Exposition	Cas	RR	[IC 95%]		
Kabat 2012	Cohorte de la Women's Health Initiative (WHI)	Etats-Unis 1983-2006	159,340 femmes ménopausées	331 K femmes (276 K papillaires)	Tous types histologiques	<i>Cancers papillaires</i>					
						Consommation d'alcool (g/j)					
						Jamais	139	1	Référence		
						< 1 verre/semaine	73	1,04	0,75-1,43		
						1-6 verres/semaine	90	1,04	0,76-1,40	0,13	
						≥ 7 verres/semaine	28	0,70	0,44-1,11		
Meinhold 2010	Cohorte de techniciens de radiologie	Etats-Unis 1983-2006	69,506 femmes	242 K femmes	Tous types histologiques	<i>Femmes</i>					
						Consommation d'alcool (g/j)					
						Jamais	57	1	Référence		
						< 1 verre/semaine	95	0,86	0,62-1,20		
			21,207 hommes	40 K hommes		1-6 verres/semaine	66	0,86	0,60-1,23	0,45	
						≥ 7 verres/semaine	18	0,84	0,49-1,45		
						<i>Hommes</i>					
						Consommation d'alcool (g/j)					
						Jamais	10	1	Référence		
						< 1 verre/semaine	13	1,03	0,45-2,38		
						1-6 verres/semaine	9	0,62	0,25-1,54	0,50	
						≥ 7 verres/semaine	7	0,95	0,35-2,54		
Meinhold 2009	Cohorte NIH-AARP Diet and Health Study	Etats-Unis 1995-2006	490,159 hommes et femmes 50-71 ans	200 K femmes 170 K hommes	Tous types histologiques	<i>Femmes</i>					
						Consommation d'alcool (g/j)					
						Jamais	71	1	Référence		
						< 1 verre/semaine	70	0,81	0,58-1,14		
			50-71 ans			1-6 verres/semaine	43	0,84	0,57-1,24	0,01	
						1-2 verres/jour	16	0,55	0,31-0,95		
						<i>Hommes</i>					
						Consommation d'alcool (g/j)					
						Jamais	38	1	Référence		
						< 1 verre/semaine	39	1,02	0,62-1,48		
						1-6 verres/semaine	53	0,99	0,59-1,38	0,08	
						1-2 verres/jour	20	0,76	0,40-1,20		
						≥ 2 verres/jour	20	0,71	0,37-1,12		
Allen 2009	Million Women Study	Royaume-Uni 1996-2001	1,280,296 femmes			<i>Femmes</i>					
						Consommation d'alcool (g/j)					

						50-71 ans	Jamais	116	1,10	0,91-1,33	0,005			
							≤ 2 verres/semaine	135	1	Référence				
							3-6 verres/semaine	96	0,90	0,74-1,10				
							7-14 verres/ semaine	61	0,70	0,55-0,91				
							≥ 15 verres/ semaine	13	0,54	0,31-0,92				
Navarro-Silvera 2005	Cohorte en population (<i>National Breast Screening Study</i>)	Canada 1980-2000	89,835 femmes 40-59 ans	169 K	Tous types histologiques	<i>Cancers papillaires</i>								
						Consommation d'alcool (g/j)								
						Jamais						1	Référence	0,49
						1-3						1,55	0,76-3,24	
						3-10						0,71	0,30-1,69	
						≥ 10						0,80	0,35-1,84	
						<i>Papillaires et folliculaires</i>								
						Consommation d'alcool (g/j)								
						Jamais						1	Référence	0,64
						1-3						1,50	0,84-2,68	
						3-10						0,75	0,39-1,46	
						≥ 10						0,84	0,44-1,58	
Iribarren 2001	Etude de cohorte En population (<i>Kaiser Permanente Medical Care Program</i>)	Etats-Unis San Francisco 1964-1997	112,838 femmes 95,058 hommes 10-89 ans	196 K	Consommation d'alcool									
					1-2 verre/jour						1	Référence		
					0 verre/jour						0,90	0,61-1,34		
					3-5 verres/jour						0,98	0,54-1,79		
					≥ 6 verres/jour						0,95	0,30-3,02		

Tableau 55 – Etudes épidémiologiques de l’association entre l’exposition aux polluants environnementaux et le risque de nodule bénin ou malin de la thyroïde

Référence	Pays	Type d'étude	Population étudiée		Méthode de mesure de l'exposition	Profession ou exposition	RR	(IC 95%)	Remarques
<i>Etudes basées sur l'intitulé d'emploi</i>									
Wingren et al. 1995	Suède	Cas-témoins	185 cancers papillaires 426 témoins (1961-1979)		Intitulé d'emploi	Dentiste / assistant dentiste Fabrication de chaussures	13,1 5,3	[2,1-389] [0,8-46]	
Wingren et al. 1997	Suède	Cas-témoins		Hommes	Intitulé d'emploi et évaluation sommaire des expositions	<i>Cancers vésiculaires</i> Agriculteurs Maçons	13,0 14,4	[2,1-89] [2,0-105]	Possible biais de sélection
						<i>Nodule bénin</i> Peintres/laqueurs	13,6	[2,8-67]	Faible nombre de cas
						<i>Cancer vésiculaire</i> Produits chimiques non spécifiés	5,1	[1,1-24]	
				Femmes		<i>Nodule bénin</i> Chimie / laboratoires	9,4	[1,8-50]	
Fincham et al., 2000	Canada	Cas-témoins	1272 cancers thyroïdiens 2666 témoins (1986-1988)		Intitulé d'emploi	Industrie du bois / Industrie du papier / pâte à papier	2,83	[1,27-6,29]	
Lope et al. 2005	Suède	Cohorte historique en population		Hommes 1 780 000 salariés 1103 cancers thyroïdiens entre 1971 et 1989	Intitulés d'emploi ou branche d'activité	Charpente / menuiserie	1,41	[1,06-1,89]	
						Industrie du papier / pâte à papier	2,11	[1,00-4,45]	
						Fabrication de machines agricoles	2,23	[1,06-4,69]	
						Fabrication ordinateurs	2,16	[1,12-4,16]	
						Fabrication de chaussures	2,46	[1,10-5,48]	
						Couturier, tailleur	1,81	[1,00-3,28]	
						Fabrication de préfabriqués en bois	2,56	[1,22-5,38]	
						Travaux d'installation électrique	2,53	[1,14-5,64]	
						Vente en gros de produits agricoles	2,83	[1,27-6,31]	
<i>Etudes portant sur des expositions professionnelles spécifiques</i>									
Lope et al. 2008	Suède	Cohorte historique en population		Hommes 1 780 000 salariés 1103 cancers thyroïdiens entre 1971 et 1989	Matrice emplois-expositions (13 expositions professionnelles)	Solvants : exposition probable	0,93	[0,65-1,33]	
				Femmes 1 066 000 salariées 1496 cancers thyroïdiens entre 1971 et 1989		Solvants : exposition probable	1,91	[1,05-3,45]	

Wong et al. 2006	Chine, Shanghai	Cohorte historique professionnelle	267 400 femmes employées dans l'industrie textile 130 cancers thyroïdiens entre 1989 et 1998	Matrice emplois- expositions spécifique de l'industrie textile	Benzène Formaldéhyde Gaz organique ou inorganiques	6,43 [1,08-38] 8,33 [1,16-60] 7,65 [1,14-51]	
Lee et al. 2004	USA	Cohorte prospective professionnelle	50 000 agriculteurs (Agricultural Health Study, AHS) 16 cancers thyroïdiens entre 1993 et 2000	Questionnaire spécifique sur les travaux agricoles	Alachlor	1,63 [0,42-6,37]	Manque de puissance statistique dû au faible nombre de cas
Etudes portant sur des expositions environnementales							
Gaitan 1983	Colombie	Etude écologique 1973-1977	Population d'enfants de 41 localités en Colombie occidentale correctement supplémentée en iode	Mesures de composés chimiques dans l'eau de boisson	Phtalates Résorcinol Composés organiques	Prévalence du goitre de 15%	Contamination bactérienne de l'eau
Pavuk et al. 2004	Slovaquie	Cohorte historique résidentielle	Hommes 115 résidents à proximité d'une usine produisant des PCB 7 cancers thyroïdiens Femmes 110 résidents à proximité d'une usine chimique produisant des PCB 22 cancers thyroïdiens	Lieu de résidence	Exposés aux PCB par rapport à l'ensemble de la population Exposés aux PCB par rapport à l'ensemble de la population (SIR)	1,26 [0,50-2,59] 0,98 [0,61-1,48]	Faible nombre de cas Exposition non mesurée Biais de confusion possible

Annexe III – Articles



General review

Risk factors of thyroid tumors: Role of environmental and occupational exposures to chemical pollutants

Facteurs de risque des cancers et nodules thyroïdiens: effet des polluants chimiques de l'environnement et risques professionnels

C. Leux^{a,b}, P. Guénel^{a,*,b}

^a UMRS 1018, équipe 6, Inserm « Épidémiologie environnementale des cancers », centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), université Paris-Sud (ex-U754), 16, avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif cedex, France

^b UMRS 1018, université Paris-Sud-11, 94807 Villejuif, France

Received 3 February 2010; accepted 17 May 2010

Abstract

Background. – The rising incidence of thyroid cancer observed during the last few decades in most western countries is explained in large part by increasing numbers of diagnoses due to changes in medical screening practices. However, beside radiation exposure, exposure to environmental chemicals may also play a role in thyroid cancer etiology and in the increased incidence. This paper presents the main chemicals suspected to induce thyroid tumorigenesis, and epidemiological results on the association between chemical exposure and thyroid tumors.

Methods. – We reviewed experimental studies to identify the main chemicals possibly involved in thyroid tumorigenesis. We also reviewed the main epidemiological studies investigating the association between environmental chemical exposure and thyroid neoplasm in humans.

Results. – Environmentally abundant chemicals may disrupt thyroid function and/or play a role in tumorigenesis through a variety of mechanisms. Epidemiological results provide insufficient evidence of a causal link between exposure to environmental chemicals and thyroid tumors, but raise the hypothesis of an increased risk of thyroid neoplasm for workers in the leather, wood, and paper industries, and those exposed to certain solvents and pesticides.

Conclusion. – This paper highlights the need for large epidemiological studies evaluating the exposure to various groups of environmental chemicals and its impact on the thyroid gland.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Thyroid neoplasm; Occupation; Chemical exposure; Risk

Résumé

Position du problème. – L'augmentation d'incidence des cancers de la thyroïde observée au cours des dernières décennies dans les pays occidentaux est expliquée en grande partie par l'évolution des pratiques médicales. Le rôle de facteurs environnementaux ne peut cependant pas être exclu, et l'impact sur la thyroïde des expositions chimiques environnementales en particulier reste très mal connu. Nous présentons dans une première partie les composés chimiques de l'environnement susceptibles d'être impliqués dans la tumorigenèse thyroïdienne, et dans une seconde partie les principales études épidémiologiques sur le lien entre expositions chimiques environnementales et néoplasie thyroïdienne.

Méthodes. – Nous avons réalisé une revue des études expérimentales afin d'identifier les principales classes de composés chimiques de l'environnement susceptibles d'interagir avec la thyroïde. Nous avons également mené une revue des études épidémiologiques portant sur l'association entre les expositions chimiques environnementales et la tumorigenèse thyroïdienne chez l'homme.

Résultats. – Un grand nombre de composés chimiques ubiquitaires dans l'environnement sont susceptibles d'interférer avec la fonction thyroïdienne et/ou d'initier un processus tumoral à travers des mécanismes très variés. Les résultats des études épidémiologiques sont actuellement insuffisants pour discuter le lien de causalité entre l'exposition à un polluant et la tumorigenèse thyroïdienne. Ces résultats soulèvent cependant l'hypothèse d'une association avec certaines professions, notamment dans les industries du cuir, du bois et du papier, ou avec une exposition à certains pesticides et à certains solvants.

* Corresponding author.

E-mail address: pascal.guenel@inserm.fr (P. Guénel).

Conclusion. – Ce travail montre la nécessité de développer des études épidémiologiques de grande taille permettant d'étudier l'impact sur la thyroïde des principaux groupes de polluants chimiques présents dans l'environnement.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Cancer thyroïdien ; Profession ; Exposition chimique ; Risque

1. Introduction

With 140,000 new cases diagnosed every year in the world, thyroid cancer accounts for 1% of all cancers and is the most frequent endocrine malignancy [1]. It is three to five times more frequent in women than in men, with important geographical disparities. High incidence rates of thyroid cancer have been described in certain regions of the world, particularly in Pacific populations [2–4]. An increase in the incidence of thyroid cancer has also been observed over the past few decades in industrialized countries, notably in France [5–11]. These increases mainly involve microcarcinomas that are detected more frequently as thyroid screening practices become more common. However, an increase in the incidence of larger cancers has also been observed suggesting a possible role of environmental factors [12].

In the absence of disease registries for benign thyroid tumors, the incidence of benign thyroid goiters and nodules cannot be estimated precisely. There are, however, close links between benign and malignant tumors. Most epidemiological studies have reported that the existence of a goiter or nodule of the thyroid is associated with excess risk of thyroid carcinoma [13]. Benign thyroid tumors may thus share common etiological factors with malignant tumors, and can be seen as precancerous lesions. The risk factors for thyroid diseases are, however, poorly known, and only ionizing irradiation exposure in childhood has clearly been associated with thyroid cancer [14,15]. The results of epidemiological studies suggest the influence of other factors, including menstrual, hormonal, anthropometric, dietary, and genetic factors [16–21]. Certain environmental pollutants are also suspected of playing a role in the occurrence of thyroid tumors. Experimental studies have demonstrated the ability of several chemical compounds of interfering with thyroid function. Even if these pollutants were found to induce benign or malignant thyroid tumors in experimental animals, their effects in humans at doses present in the environment remain very poorly known [22,23].

This article presents the main classes of chemical pollutants that may induce the development of thyroid tumors. We describe the physiopathological mechanisms possibly implicated in thyroid tumorigenesis as well as the results of the main epidemiological studies conducted to identify environmental risk factors of thyroid tumors. The role played by ionizing radiation in thyroid cancer has been the subject of an abundant literature, and will not be discussed in the present paper. Similarly, the role played by dietary iodine deficiency, a well-known cause of endemic goiters, is out of scope in the present paper.

2. Method

The main chemical pollutants that may promote thyroid tumorigenesis were identified based on a review of the experimental studies and the epidemiological studies indexed in PubMed with the keywords: “thyroid volume,” “thyroid disorder,” “thyroid neoplasm,” “endocrine disrupter,” “pesticides,” and “polychlorinated biphenyls.”

The review of the epidemiological studies on humans on the association between environmental chemical exposure and thyroid tumors was done in the PubMed database using the keywords: “thyroid neoplasm,” “environment,” “occupation,” “chemical exposure,” and “risk.” We identified four studies based on job title (three case-control studies and one historical cohort study), three studies on occupational exposure (one population-based historical cohort study, one historical cohort study of occupational exposure, and one prospective cohort study of occupational exposure), two studies on environmental exposure (one ecological study and one historical cohort study on place of residence).

3. Results

3.1. Chemical compounds causing disorders of the thyroid gland

Many chemicals known for their mutagenic and genotoxic properties have been implicated in the occurrence of tumors, such as benzene or pesticides in blood malignancies [24–26] or formaldehyde in nasopharyngeal cancers [27]. These mutagenic or genotoxic compounds could also affect tumorigenesis of other organs, such as the thyroid. In the present paper, we focus on chemical compounds that may lead to thyroid tumorigenesis through disruption of normal functioning of thyroid hormones.

Experimental studies demonstrate that several natural or synthetic chemicals can disturb thyroid function at different levels: central, by interfering with the production or release of thyroid-stimulating hormone (TSH) by the pineal gland; thyroid, by acting on the synthesis or the secretion of thyroid hormones; peripheral, by competing with thyroid hormones during liaison with transport proteins, or by interfering with catabolism and excretion of thyroid hormones [28]. Because of the strong structural resemblance with thyroid hormones, certain polyhalogenated aromatic hydrocarbons (dioxins, polychlorobiphenyls [PCBs], organochlorine pesticides) bind with their transport proteins and their receptors with high affinity and can disrupt the normal function of thyroid hormones. Certain anions, such as perchlorate, thiocyanate,

Table 1

Pollutants suspected of promoting thyroid tumorigenesis.

	Chemical compound	Use / presence in the environment
<i>Main disruptors of thyroid function</i>		
Polyhalogenated aromatic hydrocarbons	Dioxins and furans	From various industrial processes (high-temperature, pulp and papermaking industry, metallurgy, chemical industry, production of halogen derivatives, etc.) From waste incineration
	Polychlorobiphenyls (PCBs)	Components of dielectric fluids used in electric transformers and condensers, hydraulic fluids, inks, paints, grouts, etc.
	Brominated flame retardants (BFRs)	Fire retardants used in composition of plastics, construction materials, insulation materials, paints, wood materials, textiles
	Organochlorine pesticides (DDT, chlordane, lindane, heptachlor, toxaphene, aldrin, dieldrin)	Insecticides initially used to control the malaria vector (DDT), then in agriculture beginning in 1945. DDT was banned from use in 1972 in France. The other organochlorine pesticides were progressively removed because of their environmental effects.
Other aromatic compounds	Nonylphenol and octylphenol	Present as additives in many detergents, plastics, and pesticides
	Pentachlorophenol	Antifungal agent used in the wood industry, the textile industry, and in tanning
	Bisphenol A	Component of plastics, certain baby bottles, epoxy resins, resins used in dentistry, etc.
Non-organochlorine pesticides Anions	Phthalates	Used as plasticizer in PVCs
	Ethylene-bis-dithiocarbamates (EBDC)	A component of toys, plastic packaging, industrial paints, glues, pharmaceutical products, and cosmetics
	Perchlorate	Fungicides
	Thiocyanates	Compound naturally present in the environment Used as a propellant in certain aeronautic fuels (rockets, missiles, etc.) Used in the manufacture of guns, lubricating oils, in the leather industry and the rubber industry
	Nitrates	Compounds naturally present in the environment (particularly in cruciferous vegetables) Compounds also emitted by industrial activities Present in tobacco
Heavy metals	Aluminium	Ubiquitous in foods: naturally present in certain vegetables, added as preservatives in meats and fish
	Cadmium	Present in tobacco smoke
	Lead	Recipients, food additive
	Mercury	Batteries
<i>Chemical substances associated with the risk of thyroid cancer in epidemiological studies</i>		
	Solvents, aromatic hydrocarbons (benzene, etc.)	Lead paints and pipes
	Formaldehyde	Thermometers, dental fillings
		Many industrial uses; petrol, fuels
		Glues; chip boards, plywoods, other wood products; plastic materials; fertilizers; paints and varnishes; textile industry; disinfectants; cosmetics; preservative solutions

and nitrate, inhibit the synthesis of thyroid hormones by competing iodide (ion I^-) when entering thyroid cells [29–31]. Table 1 presents the main compounds known to disturb thyroid function.

When plasma levels of thyroid hormones are reduced, TSH is produced by the pituitary gland to stimulate thyroid activity [32]. Thyroid disruptors induce TSH hypersecretion, resulting in thyroid hyperplasia and development of thyroid tumors [33–35]. Evidence of thyroid tumorigenesis has been provided by experiments in laboratory animals exposed to high doses of thyroid disruptors. However extrapolation to humans exposed to low environmental doses cannot be made easily [36].

Several laboratory studies have reported changes in thyroid hormone levels among workers exposed to pesticides, in particular carbamate and organochlorine pesticides [37–42].

Organochlorinated hydrocarbons (particularly dioxins, PCBs, and organochlorine pesticides) are the thyroid disruptors that have been studied most frequently because of their structural resemblance to thyroid hormones and their ubiquitous presence in the environment. These studies were reviewed in 2003 by Hagmar et al. and in 2008 by Langer et al. [43,44]. Plasma contamination by organochlorinated compounds was associated with a modification in thyroid hormone levels and with thyroid hyperplasia. However, the results were inconsistent and require confirmation. It should also be pointed out that the estrogenomimetic properties of organochlorinated compounds may also stimulate the proliferation of thyroid gland cells [45,46].

A goitrogenic effect of anions such as perchlorates, thiocyanates, and nitrates has also been described in humans,

but this effect requires high exposure doses and concomitant iodide deficiency [42]. Thyroid function was studied by Gibbs et al. in 1998, Lamm et al. in 1999, and Braverman et al. in 2004 in employees of an ammonium perchlorate synthesis plant. None of these studies demonstrated hormone disturbance or clinical thyroid abnormalities related to perchlorate exposure [30,31,43]. According to several authors, the higher prevalence of goiters in smokers than in non-smokers may be explained by the high level of thiocyanate in tobacco smoke [44–47]. Several studies investigating the relation between smoking and thyroid function have also reported an increase in the plasma concentration of thyroid hormones and a reduction of TSH levels in smokers [46,48–52]. The relation between tobacco and thyroid is complex since tobacco is negatively associated with thyroid cancer in several epidemiological studies [53–55]. The mechanism explaining this association has not been elucidated, but it could imply a reduction in the TSH rate observed in smokers or an antiestrogenic effect of tobacco.

3.2. *Does environmental exposure cause an increased risk of thyroid tumor in humans?*

Besides experimental studies, epidemiological studies have examined the association between chemical exposure and the occurrence of thyroid tumors in humans. Very few epidemiological studies have investigated the role of environmental exposure in thyroid diseases, because assessing low- or very-low-dose exposure to chemical compounds is very difficult. Most studies conducted so far, were occupational studies. Studies describing the risk of thyroid cancer in specific occupations have been conducted. Further studies were designed to investigate the role played by specific occupational exposures. Recent studies also investigated the risks of benign thyroid tumors in relation to specific occupational or environmental exposures. These studies are summarized in Table 2.

3.2.1. *Studies describing thyroid tumor risk in relation to the job title*

In this paper, we present studies pertaining to thyroid cancer only, excluding occupational cohort studies in which very small numbers of thyroid cancer cases were included among many other cancer sites.

In 1995, Wingren et al. studied the risk for papillary cancer of the thyroid in relation to occupation in 185 female cases and 426 controls living in the northern and southern regions of Sweden. The results demonstrated a significantly increased risk for papillary thyroid cancer in women working as dentists or dental assistants and a non-significant increased risk in women working in the shoe industry. Exposure to ionizing radiation, to unspecified chemical products, and to computer screens, all assessed from a self-administered questionnaire, were associated with an increased risk of papillary cancer [56].

Another Swedish case-control study conducted by Wingren et al. investigated 31 follicular cancers, 44 cases of benign nodules, and 387 controls. The results showed an increase in the

risk of thyroid cancer in women working in a laboratory and in men working as painters or who declared being exposed to solvents. Follicular thyroid cancer was increased in women who declared being exposed to unspecified chemical products and in men working as farmers and masons [57]. These results are difficult to interpret because of the very small size of the study and of possible selection bias.

In Canada, Fincham et al. studied the risk of thyroid cancer according to occupation in a study of 1272 cases of thyroid cancer and 2666 population controls. The results demonstrated an increase in the risk of thyroid cancer in people working in the pulp and papermaking industry and in wood processing [58]. A slight increase in risk was also observed in the sale and service industry.

More recently, in 2005, Lope et al. published a historical cohort study for the 1971–1989 period conducted on the entire Swedish population of salaried workers. During the follow-up period, 1103 cases of thyroid cancer diagnosed in men and 1496 cases diagnosed in women were identified in the Swedish national cancer registry. The subjects' occupations were obtained from population census data. In men, the risk for thyroid cancer increased in teachers, construction carpenters, police officers, and prison/reformatory officials, as well as in the pulp and papermaking industry, manufacture of agricultural machinery, and manufacture of computing/accessories. In women, the risk was higher for medical technicians, tailors, and shoe cutters, in manufacture of prefabricated wooden buildings, electric installation work, and wholesale of agricultural products [59].

The results of these studies are globally inconsistent but certain points deserve mention. The increased risks of thyroid cancer in medical technicians [59] and dentists and dental assistants [56] could be related to repeated exposure to ionizing radiation. The elevated risk of thyroid cancer in dentists and dental assistants has been observed repeatedly in other cohort studies on the relation between occupational exposure to ionizing radiation and thyroid cancer [60,61]. Similarly, the increased risk of thyroid cancer in women in pulp and papermaking in Canada [58] is consistent with a similar increase in Swedish women [59] as well as in male woodcutters and construction carpenters in the same study [59]. Workers in the wood industry may have been exposed to solvents, formaldehyde, wood preservatives, and pesticides. Interestingly, the Canadian [58] and the Swedish study [59] independently reported an increased risk for thyroid cancer in pulp and papermaking workers. These workers are potentially exposed to chlorinated compounds such as dioxins and other chemical compounds. The excess risk in leather workers, in particular shoe cutters [56,59], should also be pointed out given the high number of chemical exposures that can occur in this industrial sector. Finally, exposure to industrial polyhalogenated pollutants, such as PCBs or polybromobiphenyls (PBBs), can occur in workers in agricultural machinery manufacture workers, and workers in computer and accessory manufacture, or in the electric installation sector, in which increases in the incidence of thyroid cancer have been described [59].

Table 2
Epidemiological studies of the association between environmental pollution exposure and thyroid cancer.

Reference	Country	Type of study	Population studied	Exposure measurement method	Occupation or exposure	RR (95 % CI)	Comment
<i>Studies based on job title</i>							
Wingren et al. (1995) [56]	Sweden	Case-control	185 papillary cancers 426 controls (1961–1979)	Job title	Dentist/dental assistant Shoe manufacture	13.1 [2.1–389] 5.3 [0.8–46]	
Wingren and Axelson (1997) [57]	Sweden	Case-control	Men 1 follicular cancer 44 benign nodules 387 controls (1977–1987) Women 31 follicular cancers 44 benign nodules 387 controls (1977–1987)	Job title and brief evaluation of exposure	Follicular cancer Farmers Massons Benign nodule Paint/lacquer applicators	 13.0 [2.1–89] 14.4 [2.0–105] 13.6 [2.8–67]	Possible selection bias Low number of cases
Fincham et al. (2000) [58]	Canada	Case-control	1272 thyroid cancers 2666 controls (1986–1988)	Job title	Wood/pulp and papermaking industries	2.83 [1.27–6.29]	
Lope et al. (2005) [59]	Sweden	Historical cohort in population	Men 1,780,000 salaried workers 1103 thyroid cancers between 1971 and 1989 Women 1,066,000 salaried workers 1496 thyroid cancers between 1971 and 1989	Job title or branch of activity	Construction carpenter/furniture making Pulp and papermaking industry Manufacture of agricultural machinery Manufacture of computers Manufacture of shoes Seamstress, tailor Manufacture of prefabricated buildings in wood Electrical installation work	1.41 [1.06–1.89] 2.11 [1.00–4.45] 2.23 [1.06–4.69] 2.16 [1.12–4.16] 2.46 [1.10–5.48] 1.81 [1.00–3.28] 2.56 [1.22–5.38] 2.53 [1.14–5.64]	

Table 2 (Continued)

Reference	Country	Type of study	Population studied	Exposure measurement method	Occupation or exposure	RR (95 % CI)	Comment
<i>Studies on specific occupational exposures</i>					Wholesale of agricultural products	2.83 [1.27–6.31]	
Lope et al. (2009) [62]	Sweden	Historical cohort in population	Men 1,780,000 salaries workers 1103 thyroid cancers between 1971 and 1989	Job-exposure matrix (13 occupational exposures)	Solvents: probable exposure	0.93 [0.65–1.33]	
			Women 1,066,000 salaried workers 1496 thyroid cancers between 1971 and 1989		Solvents: probable exposure	1.91 [1.05–3.45]	
Wong et al. (2006) [63]	China, Shanghai	Historical cohort study of occupational exposure	267,400 women employed in textile industry 130 thyroid cancers between 1989 and 1998	Job-exposure matrix specific to textile industry	Benzene Formaldehyde Organic or inorganic gases	6.43 [1.08–38] 8.33 [1.16–60] 7.65 [1.14–51]	
Lee et al. (2004) [66]	USA	Cohort study of occupational exposure	50,000 farmers (Agricultural Health Study [AHS]) 16 thyroid cancers between 1993 and 2000	Specific questionnaire on farm work	Alachlor	1.63 [0.42–6.37]	Lack of statistical power due to low number of cases
<i>Studies on environmental exposures</i>							
Gaitan (1983) [68]	Colombia	Ecological study 1973–1977	Population of children in 41 localities in western Colombia correctly supplemented in iodide	Measurements of chemical components in drinking water	Phthalates Resorcinol Organic compounds	Prevalence of goiter, 15%	Bacterial contamination of water
Pavuk et al. (2004) [67]	Slovakia	Cohort study on place of residence	Men 115 residents near factor producing PCBs 7 thyroid cancers	Place of residence	Exposed to PCBs compared to overall population	1.26 [0.50–2.59]	Low number of cases Non-measured exposure Possible confounding bias
			Women 110 residents near factor producing PCBs 22 thyroid cancers		Exposed to PCBs compared to overall population (SIR)	0.98 [0.61–1.48]	

3.2.2. *Studies on specific occupational exposures*

The data from the above-described Swedish cohort was used in a second publication where the exposure to 13 different chemical compounds was assessed for each job title using a job-exposure matrix. An exposure score (none, possible, or probable exposure) was assigned to each occupation [62]. In men, a non-significant increased risk of thyroid cancer was observed with possible exposure to textile dust. In women, the risk for thyroid cancer increased significantly by a factor of 2 with probable exposure to solvents, occurring mainly in the shoe industry [62]. No association with the other exposures was observed (arsenic, asbestos, chrome/nickel, metals, oils, HPA, pesticides, or petroleum products).

In China, Wong et al. studied the associations between occupational exposures and thyroid cancer in an occupational cohort of 267,400 women employed in the textile industry in Shanghai in 1989. The incident cases of thyroid cancers in this cohort were identified until 1998. Occupational exposures were evaluated based on the job history of each woman through a job-exposure matrix specifically designed for this study. The authors reported an increased risk of thyroid cancer in women exposed for at least 10 years to benzene and formaldehyde [63].

Agricultural workers are more particularly exposed to pesticides. In a study from the Swiss cancer registries on cancer cases recorded between 1980 and 1993, an excess risk of thyroid cancer was observed in agricultural workers. However, according to the authors, this excess risk could stem from a deficit in iodine in the agricultural regions studied [64]. In the American prospective cohort on 90,000 pesticide applicators and their wives (Agricultural Health Study, AHS), the incidence of thyroid cancers was increased compared to the general population in the follow-up conducted up to 2001 [65]. In a publication on the subgroup of pesticide applicators, a moderate non-significant increase in the risk for thyroid cancer in agricultural workers exposed to Alachlor, an herbicide, was reported, but the authors underscored the lack of power resulting from the low number of cases [66].

These studies illustrate the difficulty of exposure assessment. Only broad classes of chemical substances can be taken into account, making unlikely the possibility of detecting the effect of a specific chemical. In addition, it is difficult to detect an association of rare or low dose exposures with thyroid diseases. These studies, however, may provide interesting clues for further research. The existence of an association between exposure to solvents in the Swedish study [62] and an association with benzene or formaldehyde in the study on textile workers [63] suggests that these exposures could play a role in thyroid carcinogenesis.

3.2.3. *Studies on environmental exposure*

In Slovakia, Pavuk et al. studied the incidence of cancers in 225 subjects living near a chemical factory producing PCBs and in 207 people living in a zone not exposed to PCBs. They reported higher standardized incidence ratios of thyroid cancer in women geographically not exposed to PCBs. According to

the authors, this result was explained by confounders such as lifestyle, and other environmental factors [67].

In other studies, environmental exposure to naturally occurring chemicals was found to be the cause of endemic goiters in areas without iodine deficiency. In a region located in western Colombia, the prevalence of goiter remained high despite adequate iodine intake by the population. It was found that the geological composition of sedimentary rock rich in organic matter (coal and shales) led to drinking water contamination by resorcinol, phthalate esters, and sulfur-containing organic compounds [68] with thyroid disrupting properties. Other examples of endemic goiter areas without iodine deficiency were identified in other regions of the world [22].

4. Discussion

The only risk factor of thyroid cancer currently established is exposure to ionizing radiation in childhood [14,15]. The existence of other risk factors is, however, suggested by recent studies. These are hormonal and reproductive factors as well as anthropometric, dietary, and genetic factors [16–21]. Very few epidemiological studies have investigated chemical environmental exposures as risk factors for thyroid cancer.

A large number of environmental chemicals interfere with thyroid hormone function and could cause goiters, benign nodules, or cancers. These pollutants, of industrial or natural origin, can alter regulation mechanisms, metabolism or excretion of thyroid hormones. These compounds, present in water, air, or food, could account for a large part of thyroid diseases. Synergistic effects of multiple exposures to thyroid disruptors could also occur. Knowledge of the role played by environmental exposure in human thyroid diseases is of primary importance. However, epidemiological studies are scarce, illustrating the complexity of evaluating human exposure to environmental chemicals at low levels. A second problem specific to thyroid diseases stems from the screening of thyroid nodules within large cohorts. The results of epidemiological studies are insufficient to draw conclusions on the causal link between exposure to a pollutant and occurrence of thyroid nodules in humans. However, they raised the hypothesis of a relation with certain occupations (wood, leather, and pulp and papermaking industries that are the source of many chemical exposures) or certain occupational exposures (pesticides or solvents). Conducting studies within populations in which the incidence of benign or malignant thyroid tumors is high, should be encouraged. Examples include populations where endemic goiter persists despite sufficient iodine intake [68] or populations with incidence rate of thyroid cancers not entirely explained by increased screening, as is the case in New Caledonia [2]. Conducting studies in Western populations presenting high levels of pollution by industrial pollutants is also a lead to explore. Taking into account multiple or concomitant exposures to thyroid function disruptors is also of major interest, because the effects of exposure to each of them, even at low doses, could be multiplied by the presence of other factors. Finally, it is useful to take into account the interactions

between exposure to environmental pollutants and other risk factors of thyroid diseases such as hormonal, dietary, or genetic factors.

Conflict of statement

The authors have not declared any conflict of interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found at <http://www.sciencedirect.com> and [doi:10.1016/j.respe.2010.05.005](https://doi.org/10.1016/j.respe.2010.05.005).

References

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
- [2] Truong T, Rougier Y, Dubourdieu D, Guihenneuc-Jouyau C, Orsi L, Hemon D, et al. Time trends and geographic variations for thyroid cancer in New Caledonia, a very high incidence area (1985–1999). *Eur J Cancer Prev* 2007;16:62–70.
- [3] Le Vu B, de Vathaire F, de Vathaire CC, Paofaite J, Roda L, Soubiran G, et al. Cancer incidence in French Polynesia 1985–95. *Trop Med Int Health* 2000;5:722–31.
- [4] Cancer incidence in five continents. Volume VIII. IARC Sci Publ 2002;1–781.
- [5] Kent WD, Hall SF, Isotalo PA, Houlden RL, George RL, Groome PA. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *CMAJ* 2007;177:1357–61.
- [6] Reynolds RM, Weir J, Stockton DL, Brewster DH, Sandeep TC, Strachan MW. Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:156–62.
- [7] Smailyte G, Miseikyte-Kaubriene E, Kurtinaitis J. Increasing thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978–2003. *BMC Cancer* 2006;6:284.
- [8] Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970–1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 2001;85:1335–9.
- [9] Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 2006;295:2164–7.
- [10] Verkooijen HM, Fioretta G, Pache JC, Franceschi S, Raymond L, Schubert H, et al. Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Cancer Causes Control* 2003;14:13–7.
- [11] Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, Schvartz C, Mace-Lesech J, Velten M, et al. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978–1997). *Eur J Cancer* 2002;38:1762–8.
- [12] Leux C, Colonna M, Guizard AV, Uhry Z, Velten M, Ganry O, et al. Time trends in the geographic variation of thyroid cancer incidence by tumor size from 1983 to 2000 in France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2009;57:403–10.
- [13] Franceschi S, Preston-Martin S, Dal Maso L, Negri E, La Vecchia C, Mack WJ, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer IV. Benign thyroid diseases. *Cancer Causes Control* 1999;10:583–95.
- [14] IARC. World Cancer report, OMS, Geneva, December 2008 <http://www.iarc.fr/fr/Media-Centre/IARC-News/World-Cancer-Report-2008>.
- [15] IARC 2000. Ionizing Radiation, Part I: X- and Gamma Radiation, and Neutrons. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 75. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- [16] Brindel P, Doyon F, Rachedi F, Boissin JL, Sebbag J, Shan L, et al. Anthropometric factors in differentiated thyroid cancer in French Polynesia: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2009;20:581–90.
- [17] Truong T, Orsi L, Dubourdieu D, Rougier Y, Hemon D, Guénel P. Role of goiter and of menstrual and reproductive factors in thyroid cancer: a population-based case-control study in New Caledonia (South Pacific), a very high incidence area. *Am J Epidemiol* 2005;161:1056–65.
- [18] Guignard R, Truong T, Rougier Y, Baron-Dubourdieu D, Guénel P. Alcohol drinking, tobacco smoking, and anthropometric characteristics as risk factors for thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia. *Am J Epidemiol* 2007;166:1140–9.
- [19] Truong T, Baron-Dubourdieu D, Rougier Y, Guénel P. Role of dietary iodine and cruciferous vegetables in thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia. *Cancer Causes Control* 2010;21(8):1183–92.
- [20] Brindel P, Doyon F, Rachedi F, Boissin JL, Sebbag J, Shan L, et al. Menstrual and reproductive factors in the risk of differentiated thyroid carcinoma in native women in French Polynesia: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2008;167:219–29.
- [21] Brindel P, Doyon F, Bourgain C, Rachedi F, Boissin JL, Sebbag J, et al. Family history of thyroid cancer and the risk of differentiated thyroid cancer in French polynesia. *Thyroid* 2010;20:393–400.
- [22] Brucker-Davis F. Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. *Thyroid* 1998;8:827–56.
- [23] Langer P. Persistent organochlorinated pollutants (PCB, DDE, HCB, dioxins, furans) and the thyroid – review 2008. *Endocr Regul* 2008;42:79–104.
- [24] Garry VF, Danzl TJ, Tarone R, Griffith J, Cervenka J, Krueger L, et al. Chromosome rearrangements in fumigant applicators: possible relationship to non-Hodgkin's lymphoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1:287–91.
- [25] Wong O, Fu H. Exposure to benzene and non-Hodgkin lymphoma, an epidemiologic overview and an ongoing case-control study in Shanghai. *Chem Biol Interact* 2005;153–4:33–41.
- [26] Wong O. Risk of acute myeloid leukaemia and multiple myeloma in workers exposed to benzene. *Occup Environ Med* 1995;52:380–4.
- [27] Coglian VJ, Grosse Y, Baan RA, Straif K, Secretan MB, El Ghissassi F. Meeting report: summary of IARC monographs on formaldehyde, 2-butoxyethanol, and 1-tert-butoxy-2-propanol. *Environ Health Perspect* 2005;113:1205–8.
- [28] Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Main KM. Environmental chemicals and thyroid function. *Eur J Endocrinol* 2006;154:599–611.
- [29] Brauer VF, Below H, Kramer A, Fuhrer D, Paschke R. The role of thiocyanate in the etiology of goiter in an industrial metropolitan area. *Eur J Endocrinol* 2006;154:229–35.
- [30] Braverman LE, He X, Pino S, Cross M, Magnani B, Lamm SH, et al. The effect of perchlorate, thiocyanate, and nitrate on thyroid function in workers exposed to perchlorate long-term. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:700–6.
- [31] Lamm SH, Braverman LE, Li FX, Richman K, Pino S, Howearth G. Thyroid health status of ammonium perchlorate workers: a cross-sectional occupational health study. *J Occup Environ Med* 1999;41:248–60.
- [32] Sagartz JE, Jhiang SM, Tong Q, Capen CC. Thyroid-stimulating hormone promotes growth of thyroid carcinomas in transgenic mice with targeted expression of the ret/PTC1 oncogene. *Lab Invest* 1997;76:307–18.
- [33] Steenland K, Cedillo L, Tucker J, Hines C, Sorensen K, Deddens J, et al. Thyroid hormones and cytogenetic outcomes in backpack sprayers using ethylenebis(dithiocarbamate) (EBDC) fungicides in Mexico. *Environ Health Perspect* 1997;105:1126–30.
- [34] Navarro Silvera SA, Miller AB, Rohan TE. Risk factors for thyroid cancer: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2005;116:433–8.
- [35] Thomas GA, Williams ED. Thyroid stimulating hormone (TSH)-associated follicular hypertrophy and hyperplasia as a mechanism of thyroid carcinogenesis in mice and rats. *IARC Sci Publ* 1999;1:45–59.
- [36] Zaidi SS, Bhatnagar VK, Gandhi SJ, Shah MP, Kulkarni PK, Saiyed HN. Assessment of thyroid function in pesticide formulators. *Hum Exp Toxicol* 2000;19:497–501.
- [37] Garry VF, Holland SE, Erickson LL, Burroughs BL. Male reproductive hormones and thyroid function in pesticide applicators in the Red River Valley of Minnesota. *J Toxicol Environ Health A* 2003;66:965–86.
- [38] Toft G, Flyvbjerg A, Bonde JP. Thyroid function in Danish greenhouse workers. *Environ Health* 2006;5:32.

- [39] Calvert GM, Sweeney MH, Deddens J, Wall DK. Evaluation of diabetes mellitus, serum glucose, and thyroid function among United States workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Occup Environ Med* 1999;56:270–6.
- [40] Panganiban L, Cortes-Maramba N, Dioquino C, Suplido ML, Ho H, Francisco-Rivera A, et al. Correlation between blood ethylenethiourea and thyroid gland disorders among banana plantation workers in the Philippines. *Environ Health Perspect* 2004;112:42–5.
- [41] Hagmar L. Polychlorinated biphenyls and thyroid status in humans: a review. *Thyroid* 2003;13:1021–8.
- [42] Below H, Zollner H, Volzke H, Kramer A. Evaluation of nitrate influence on thyroid volume of adults in a previously iodine-deficient area. *Int J Hyg Environ Health* 2008;211:186–91.
- [43] Gibbs JP, Ahmad R, Crump KS, Houck DP, Leveille TS, Findley JE, et al. Evaluation of a population with occupational exposure to airborne ammonium perchlorate for possible acute or chronic effects on thyroid function. *J Occup Environ Med* 1998;40:1072–82.
- [44] Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, Tibblin S, Melander A. Influence of cigarette smoking on goiter formation, thyroglobulin, and thyroid hormone levels in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:615–8.
- [45] Fukayama H, Nasu M, Murakami S, Sugawara M. Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;127:520–5.
- [46] Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Perrild H, Ovesen L, Jorgensen T. High occurrence of thyroid multinodularity and low occurrence of subclinical hypothyroidism among tobacco smokers in a large population study. *J Endocrinol* 2002;175:571–6.
- [47] Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jorgensen T. Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. *Arch Intern Med* 2002;162:439–43.
- [48] Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH levels in smokers and non-smokers. The 5th Tromso study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:343–7.
- [49] Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TI, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007;167:1428–32.
- [50] Ericsson UB, Lindgarde F. Effects of cigarette smoking on thyroid function and the prevalence of goitre, thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. *J Intern Med* 1991;229:67–71.
- [51] Fisher CL, Mannino DM, Herman WH, Frumkin H. Cigarette smoking and thyroid hormone levels in males. *Int J Epidemiol* 1997;26:972–7.
- [52] Steinmaus C, Miller MD, Howd R. Impact of smoking and thiocyanate on perchlorate and thyroid hormone associations in the 2001–2002 national health and nutrition examination survey. *Environ Health Perspect* 2007;115:1333–8.
- [53] Mack WJ, Preston-Martin S, Dal Maso L, Galanti R, Xiang M, Franceschi S, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. *Cancer Causes Control* 2003;14:773–85.
- [54] Negri E, Ron E, Franceschi S, La Vecchia C, Preston-Martin S, Kolonel L, et al. Risk factors for medullary thyroid carcinoma: a pooled analysis. *Cancer Causes Control* 2002;13:365–72.
- [55] Galanti MR, Hansson L, Lund E, Bergstrom R, Grimelius L, Stalsberg H, et al. Reproductive history and cigarette smoking as risk factors for thyroid cancer in women: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:425–31.
- [56] Wingren G, Hallquist A, Degerman A, Hardell L. Occupation and female papillary cancer of the thyroid. *J Occup Environ Med* 1995;37:294–7.
- [57] Wingren GB, Axelson O. Occupational and environmental determinants for benign thyroid disease and follicular thyroid cancer. *Int J Occup Environ Health* 1997;3:89–94.
- [58] Fincham SM, Ugnat AM, Hill GB, Kreiger N, Mao Y. Is occupation a risk factor for thyroid cancer? Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *J Occup Environ Med* 2000;42:318–22.
- [59] Lope V, Pollan M, Gustavsson P, Plato N, Perez-Gomez B, Aragonés N, et al. Occupation and thyroid cancer risk in Sweden. *J Occup Environ Med* 2005;47:948–57.
- [60] Sont WN, Zielinski JM, Ashmore JP, Jiang H, Krewski D, Fair ME, et al. First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am J Epidemiol* 2001;153(4):309–18.
- [61] Haselkorn T, Bernstein L, Preston-Martin S, Cozen W, Mack WJ. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Los Angeles County, 1972–1995. *Cancer Causes Control* 2000;11:163–70.
- [62] Lope V, Perez-Gomez B, Aragonés N, Lopez-Abente G, Gustavsson P, Plato N, et al. Occupational exposure to chemicals and risk of thyroid cancer in Sweden. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82:267–74.
- [63] Wong EY, Ray R, Gao DL, Wernli KJ, Li W, Fitzgibbons ED, et al. Reproductive history, occupational exposures, and thyroid cancer risk among women textile workers in Shanghai, China. *Int Arch Occup Environ Health* 2006;79:251–8.
- [64] Bouchardy C, Schuler G, Minder C, Hotz P, Bousquet A, Levi F, et al. Cancer risk by occupation and socioeconomic group among men—a study by the Association of Swiss Cancer Registries. *Scand J Work Environ Health* 2002;28(Suppl. 1):1–88.
- [65] Blair A, Sandler D, Thomas K, Hoppin JA, Kamel F, Coble J, et al. Disease and injury among participants in the Agricultural Health Study. *J Agric Saf Health* 2005;11:141–50.
- [66] Lee WJ, Hoppin JA, Blair A, Lubin JH, Dosemeci M, Sandler DP, et al. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;159:373–80.
- [67] Pavuk M, Cerhan JR, Lynch CF, Schecter A, Petrik J, Chovancova J, et al. Environmental exposure to PCBs and cancer incidence in eastern Slovakia. *Chemosphere* 2004;54:1509–20.
- [68] Gaitan E. Endemic goiter in western Colombia. *Ecol Dis* 1983;2:295–308.

Family history of malignant and benign thyroid diseases and risk of thyroid cancer: a population-based case–control study in New Caledonia

Christophe Leux · Thérèse Truong ·
Claire Petit · Dominique Baron-Dubourdieu ·
Pascal Guénel

Received: 22 September 2011 / Accepted: 14 March 2012 / Published online: 29 March 2012
© Springer Science+Business Media B.V. 2012

Abstract

Purpose Exceptionally high incidence rates of thyroid cancer have been observed in New Caledonia, particularly in Melanesian women, but familial aggregation of thyroid diseases in this population is unknown. We study the association between family history of malignant or benign thyroid diseases and non-medullary thyroid cancer in this country.

Methods We conducted a population-based case–control study including 332 cases with papillary or follicular carcinoma diagnosed in 1993–1999 and 412 controls, matched by sex and 5-year age-group.

Results Thyroid cancer was associated with a history of thyroid cancer in first-degree relatives (odds ratio (OR), 3.2; 95 % CI, 1.6–6.2) and with a family history of multinodular goiter (OR, 3.6; 95 % CI, 1.9–7.0). The ORs did not change by age at diagnosis and with the number of affected relatives. The study provides evidence that the familial component of thyroid cancer is particularly strong in men. Thyroid cancer was not associated with a family

history of thyroid diseases in Melanesians from the Loyalty Islands, the area with the highest incidence rates for thyroid cancer, possibly indicating a high frequency of genetic susceptibility variants and lack of genetic variation in this population subgroup.

Conclusion Overall our findings confirm an elevated risk of thyroid cancer in individuals with a family history of malignant or benign thyroid diseases, particularly in Melanesians where familial aggregation of thyroid cancer had never been investigated before. The study of genetic variants in candidate susceptibility genes for thyroid cancer may help clarifying the absence of an association in the subgroup of Melanesians from the Loyalty Islands.

Keywords Thyroid cancer · Case–control study · Familial cancer · New Caledonia

Abbreviations

CI	Confidence interval
FRR	Familial relative risk
OR	Odds ratio
NMTC	Non-medullary thyroid cancer
SIR	Standardized incidence ratio

Introduction

Worldwide estimates of thyroid cancer age-standardized incidence rates were 4.7 per 100,000 in women and 1.5 per 100,000 in men in 2008 [1], but there is considerable geographic variation in thyroid cancer incidence around the world. Elevated incidence rates were reported in France, Iceland, and Belarus [2] and in some Pacific populations [3]. Marked increases of thyroid cancer incidence,

C. Leux · T. Truong · P. Guénel (✉)
Environmental Epidemiology of Cancer, CESP Centre for
research in Epidemiology and Population Health, UMR-S 1018
Equipe 6, INSERM, Université Paris-Sud, 16 Avenue Paul
Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France
e-mail: pascal.guenel@inserm.fr

C. Leux · T. Truong · P. Guénel
Université Paris Sud 11, UMRS 1018, 94807 Villejuif, France

C. Petit
INSERM U625, Rennes, France

D. Baron-Dubourdieu
Laboratory of Anatomy and Cytopathology, Nouméa,
New Caledonia, France

essentially papillary carcinoma, have been observed for several decades in North America, Europe, and Australia [4–11]. The use of more sensitive diagnostic procedures and improved screening of thyroid cancer leading to the detection of occult thyroid tumors may partially explain this time trend [7, 11, 12], but does not totally account for the increased incidence [13, 14].

The incidence of thyroid cancer in New Caledonia, a French overseas territory in South Pacific, is exceptionally elevated. This country counts approximately 200,000 inhabitants of whom 45 % are native Melanesians, 35 % are of European origin, and 20 % are of various ethnic groups, mainly Polynesian or Asian. Very high annual incidence rates have been reported for all ethnic groups in 1985–1999, particularly in Melanesian women (71.4 per 100,000) and men (10.4 per 100,000) [15]. The reasons for the elevated incidence in this group remain unclear. Exposure to ionizing radiations, particularly during childhood, is the only well-established risk factor for thyroid cancer but radioactive fallout from atmospheric nuclear test carried out in French Polynesia in the 1960s and 1970s is not known to have affected New Caledonia located 4,500 km away. It has also been hypothesized that genetic susceptibility factors shared by native Melanesians may explain the occurrence of thyroid cancer in this population, but no data are available to support this hypothesis. In previous papers, we have reported that hormonal, reproductive, anthropometric factors, and history of benign thyroid disease were associated with thyroid cancer in New Caledonia and may account for part of the elevated incidence rates [15–17]. Studies of large databases in other populations have shown that the risk of thyroid cancer among first-degree relatives of thyroid cancer patients was increased threefold to tenfold, and that thyroid cancer is one of the cancers with the highest familial risk [18–23]. Case-control studies have also reported that the risk of thyroid cancer was associated with a family history of thyroid cancer in first-degree relatives [24–30]. The relative contribution in the familial aggregation of a true genetic predisposition or of environmental risk factors shared by family members cannot be determined from these reports. Studies based on a candidate gene approach have identified a few possible genetic polymorphisms conferring slight increased risk of thyroid cancer [31], and a recent genome-wide association study in Iceland reported that genetic variants close to the *FOXE1* and the *NKX2-1* genes, involved in the biological function of the thyroid gland, conferred marked increased risks [32]. In the present paper, we describe the association between family history of malignant or benign thyroid disease and the incidence of non-medullary thyroid cancer in New Caledonia, to investigate specific patterns of familial risk in this population.

Materials and methods

Case selection

We conducted a population-based case-control study. The cases were patients with a papillary or follicular cancer diagnosed between 1 January 1993 and 31 December 1999 who had been living in New Caledonia for at least 5 years at the time of cancer diagnosis. Thyroid cancer patients were identified from the two pathology laboratories of New Caledonia. Cases were also sought in the cancer registry of New Caledonia and in medical records of head and neck practitioners. All pathology reports were retrieved to determine the histological type of the tumor and the number and diameter of cancerous nodules in the thyroid gland. Data on tumor size, multifocality, and metastases were collected and coded from the original pathology report. The original histological slides were retrieved and reviewed by the pathologist whenever necessary.

Of the 369 cases of thyroid cancer eligible for the study, 37 (10 %) were not included because they refused to participate ($n = 9$), had died ($n = 21$), or could not be contacted ($n = 5$).

Control selection

Controls were randomly selected from recently updated electoral rolls that included the name, sex, address, and date of birth of all New Caledonia residents aged 18 years or older. The controls were frequency matched to the cases by gender and 5-year age-group. To achieve incidence density sampling of the source population, seven control groups were selected to match the seven case groups, each consisting of the cases diagnosed in a given year of the study period (referred to below as the “reference year”). Subjects were eligible as controls if they had been living in New Caledonia for at least 5 years at the reference year and if they had not been diagnosed with a thyroid cancer before or during that year. Of the 473 eligible controls, 61 (13 %) could not be interviewed because they had died ($n = 13$), refused to participate ($n = 24$), or could not be contacted ($n = 24$). The remaining 354 controls were included in the analyses.

Data collection

Data were collected as of 1998 by trained interviewers using a structured questionnaire during in-person interviews. All subjects signed an informed consent. The questionnaire included information on socio-demographic characteristics, reproductive history, previous medical conditions, anthropometric characteristics, residential history, occupations, leisure time activities, and diet.

Pedigrees of cases and controls were obtained. We requested information for all first-degree relatives on sex, date of birth and date of death, history of benign thyroid disease (goiter and nodule), history of thyroid or other cancer, and age at diagnosis. However, the date of birth and/or the date of death of the relatives was frequently missing, particularly among Melanesians. Study subjects were also asked to report on any thyroid disease among second or higher-degree relatives. Thyroid cancers among relatives notified by the study subjects were validated in the New Caledonia cancer registry. This cancer registry was established in the early 1980s, but cancer diagnoses among relatives that occurred before that period could not be retrieved.

Statistical analysis

Malignant or benign thyroid diseases in first-degree relatives were considered in the analysis only if they were diagnosed before or during the year of diagnosis of the index cases or the year of reference for the controls. When two cases of the same family were included in the study, the case with the earlier date of diagnosis was considered as an affected relative of the case with a later date of diagnosis, but the opposite was not true. The odds ratios were calculated using unconditional logistic regression, using R version 2.9.0 [33]. All odds ratios were adjusted for age (5-year age-groups), ethnic group (European, Melanesian, and other), number of siblings, and for gender in the analyses including men and women. In further analyses, we stratified the data by gender, age-group (≤ 40 , >40 years), ethnic group (Melanesians, other ethnic groups), and province of residence (North/south provinces, Loyalty islands). We also conducted analyses by tumor type (papillary or follicular carcinoma) and tumor size (≤ 10 , >10 mm) using polytomous logistic regression. Multivariate analyses were carried out to account for potential confounders such as body mass index and parity, but the odds ratios were similar and are not shown. Tests for trend were calculated by fitting models with continuous variables, assuming a log-linear relation between the number of affected relatives and cancer incidence.

Results

Characteristics of cases and controls

The socio-demographic characteristics of the cases and the controls are shown in Table 1. Due to frequency-matching, the distribution by age-group was similar in the two groups. Proportionally, more cases than controls were of Melanesian origin, reflecting the higher incidence of thyroid

cancer in this group. Among Melanesians, more cases than controls were living in the province of Loyalty Islands, reflecting the higher incidence rates in this province [15]. The mean number of siblings among cases and controls was 4.7 and 4.2, respectively.

Pathological characteristics of cases with and without a familial history of thyroid cancer

Table 2 describes pathological characteristics of cases with and without a family history of thyroid cancer among first-degree relatives. Mean age at diagnosis was 47.2 and 48.0 years for cases with and without a family history of thyroid cancer, respectively (Student's *t* test, $p = 0.72$). The proportion of small-size carcinomas, papillary histological subtype, and multifocal carcinomas was slightly higher in cases with a family history of thyroid cancer, but no statistically significant difference was observed between the two groups.

Family history of thyroid cancer or multinodular goiter

A family history of thyroid cancer in first-degree relatives was reported by 39 cases (11.7 %) and 15 controls (3.6 %) leading to an odds ratio of 3.2 (95 % CI, 1.6–6.2) (Table 3). The odds ratio did not increase with the number of affected first-degree relatives. The odds ratios associated with family history of thyroid cancer in a sibling or a parent were similar. Accounting for first- and higher-degree relatives did not change the association (OR = 3.3; 95 % CI, 1.9–5.9).

The odds ratio associated with a family history of multinodular goiter in first-degree relatives was 3.6 (95 % CI, 1.9–7.0). It increased with the number of affected first-degree relatives (p for trend <0.0001) (Table 3). The odds ratio was unchanged when accounting for a history of goiter among first- and higher-degree relatives.

Results of the stratified analyses by age-group, sex, ethnic group, and province are shown in Table 4. The odds ratio of thyroid cancer associated with a family history of thyroid cancer among first-degree relatives was slightly higher in persons aged 40 years or less than in older subjects, but the interaction between age and family history of thyroid cancer was not statistically significant (p for interaction: 0.76). The odds ratio for thyroid cancer in women was 2.6. Among men, there were 5 cases and no control with a family history of thyroid cancer, making the odds ratio virtually infinite (95 % confidence interval based on Fisher's exact test (1.45– ∞), $p = 0.0089$). Stratification by ethnic group indicated slightly higher odds ratios in non-Melanesians (p for interaction 0.68). Melanesians from the Southern and Northern provinces (i.e., mainland New Caledonia) had an odds ratio of 6.4 (95 % CI, 2.0–20.2),

Table 1 Socio-demographic characteristics of cases and controls

	Cases (total = 332)		Controls (total = 412)		OR ^a	95 % CI
	No.	%	No.	%		
<i>Gender</i>						
Female	293	88.3	354	85.9		
Male	39	11.7	58	14.1		
<i>Age (years)</i>						
<25	10	3.0	13	3.2		
25–29	21	6.3	31	7.5		
30–34	24	7.2	24	5.8		
35–39	35	10.5	43	10.4		
40–44	33	9.9	42	10.2		
45–49	35	10.5	44	10.7		
50–54	41	12.3	38	9.2		
55–59	39	11.7	55	13.3		
60–64	42	12.7	41	10.0		
65–69	33	9.9	57	13.8		
≥70	19	5.7	24	5.8		
<i>Ethnic group</i>						
Melanesian	244	73.5	189	45.9	1	Ref.
European	42	12.7	133	32.3	0.3	(0.2–0.4)
Other	46	13.9	90	21.8	0.4	(0.3–0.6)
<i>Province (Melanesians only)</i>						
South	75	30.7	81	42.9	1	Ref.
North	68	27.9	52	27.5	1.5	(0.9–2.4)
Loyalty Islands	101	41.4	56	29.6	2.1	(1.3–3.3)
<i>Number of siblings</i>						
0	23	6.9	65	15.8	1	Ref.
1–2	72	21.7	75	18.2	2.7	(1.5–4.8)
3–4	76	22.9	89	21.6	2.4	(1.4–4.3)
5–6	61	18.4	83	20.1	2.0	(1.1–3.5)
7–8	57	17.2	58	14.1	2.6	(1.4–4.8)
≥9	43	12.9	42	19.2	2.8	(1.5–5.3)

^a OR adjusted for age and gender

whereas Melanesians from the Loyalty Islands had an odds ratio of 1.3 (95 % CI, 0.4–4.6). The interaction between province of residence and family history of thyroid cancer was statistically significant ($p = 0.027$).

The association between thyroid cancer and a family history of multinodular goiter was higher in subjects aged less than 40 years (OR = 5.0, 1.6–16.1) than in older subjects (OR = 2.8, 1.2–6.3) (p for interaction 0.20). The odds ratio for a family history of multinodular goiter was 4.9 in Melanesians living in the South and North Provinces (95 % CI, 1.5–15.5), but it was only 1.5 in Melanesians from the Loyalty Islands (95 % CI, 0.3–7.4).

Results of the analyses by pathological characteristics are shown in Table 5. A family history of thyroid cancer was strongly associated with papillary carcinoma

(OR = 3.6, 95 % CI, 1.8–7.1) but not follicular carcinoma (OR = 1.3, 95 % CI, 0.3–5.2). Higher odds ratios were observed for multifocal than for unifocal thyroid cancers, and for microcarcinomas than for carcinomas >10 mm, but the differences were not statistically significant.

The association of thyroid cancer with a family history of multinodular goiter was somewhat higher for carcinomas >10 mm than for microcarcinomas. Odds ratios for papillary and follicular histological types were similar.

Discussion

We found a 3.2-fold increased odds ratio of non-medullary thyroid cancer in individuals with a family history of

Table 2 Histological characteristics of thyroid cancer among study cases ($n = 332$)

	With a family history of thyroid cancer among first-degree relatives ($n = 39$)		Without a family history of thyroid cancer among first-degree relatives ($n = 293$)		p
	n	%	n	%	
<i>Tumor size (mm)</i>					
≤10	22	56.4	145	49.5	0.790 ^a
>10	17	43.6	144	49.1	
Missing			4		
<i>Histology</i>					
Papillary	36	92.3	252	86.0	0.276 ^a
Follicular	3	7.7	41	14.0	
<i>Multifocality</i>					
Yes	25	64.1	164	56.7	0.383 ^a
No	15	34.9	125	43.3	
Missing			4		
<i>Extrathyroidal invasion</i>					
Lymph nodes	3	7.7	30	10.4	0.860 ^b
Metastasis	0	0	3	1.0	
No	36	92.3	256	88.6	
Missing			4		

^a Pearson's chi-squared test^b Yates' chi-squared**Table 3** Odds ratio of non-medullary thyroid cancer associated with a family history of thyroid cancer or multinodular goiter

	Family history of thyroid cancer			Family history of multinodular goiter		
	Ca/Co (332/412)	OR ^a	95 % CI	Ca/Co (332/412)	OR ^a	95 % CI
<i>First-degree relatives^b</i>						
No	231/322	1	Ref.	236/326	1	Ref.
Yes	39/15	3.2	(1.6–6.2)	40/16	3.6	(1.9–7.0)
<i>Parents^{b,c}</i>						
No	270/352	1	Ref.	267/352	1	Ref.
Yes	10/5	2.3	(0.7–7.3)	19/8	3.0	(1.3–7.3)
<i>Siblings^b</i>						
No	282/365	1	Ref.	289/367	1	Ref.
Yes	30/12	2.9	(1.4–5.9)	23/10	3.0	(1.3–6.9)
<i>Number of affected first-degree relatives^b</i>						
0	231/322	1	Ref.	236/326	1	Ref.
1	29/11	3.2	(1.5–6.8)	26/10	3.4	(1.5–7.8)
≥2	6/3	1.9	(0.5–8.0)	11/2	9.5	(1.8–50.2)
<i>All relatives^d</i>						
No	220/318	1	Ref.	221/319	1	Ref.
Yes	52/20	3.3	(1.9–5.9)	57/23	3.6	(2.1–6.3)

^a OR adjusted for age, gender, ethnic group, and number of siblings^b First-degree relatives with a diagnosis prior to the diagnosis of the case or to the reference year of the control^c OR adjusted for age, gender, and ethnic group^d Independently of the date of diagnosis

Table 4 Odds ratio of non-medullary thyroid cancer associated with a family history of thyroid cancer or with a family history of multinodular goiter in first-degree relatives

		Family history of thyroid cancer			Family history of multinodular goiter		
Affected first-degree relatives		Ca/Co (332/412)	OR	95 % CI	Ca/Co (332/412)	OR	95 % CI
<i>Age (years)^a</i>							
<40	No	71/102	1	Ref.	72/104	1	Ref.
	Yes	14/6	3.7	(1.2–11.7)	15/5	5.0	(1.6–16.1)
≥40	No	160/220	1	Ref.	164/222	1	Ref.
	Yes	25/9	2.9	(1.3–6.5)	25/11	2.8	(1.2–6.3)
<i>Sex^b</i>							
Female	No	204/275	1	Ref.	207/279	1	Ref.
	Yes	34/15	2.6	(1.3–5.2)	38/16	3.2	(1.7–6.3)
Male	No	27/47	1	Ref.	29/47	1	Ref.
	Yes	5/0	–	–	2/0	–	–
<i>Ethnic group^c</i>							
Melanesians	No	160/143	1	Ref.	170/149	1	Ref.
	Yes	34/11	3.2	(1.5–6.7)	29/7	3.5	(1.5–8.6)
Other	No	71/179	1	Ref.	66/177	1	Ref.
	Yes	5/4	5.1	(1.0–26.7)	11/9	4.5	(1.5–13.7)
<i>Province^c (Melanesians only)</i>							
Loyalty islands	No	64/35	1	Ref.	71/41	1	Ref.
	Yes	14/7	1.3	(0.4–4.6)	10/3	1.5	(0.3–7.4)
South/north	No	96/108	1	Ref.	99/108	1	Ref.
	Yes	20/4	6.4	(2.0–20.2)	19/4	4.9	(1.5–15.5)

^a OR adjusted for age, gender, ethnic group, and number of siblings^b OR adjusted for age, ethnic group, and number of siblings^c OR adjusted for age, gender, and number of siblings**Table 5** Odds ratio of non-medullary thyroid cancer associated with a family history of thyroid cancer or with a family history of multinodular goiter by pathological characteristics

		Family history of thyroid cancer			Family history of multinodular goiter		
Affected first-degree relatives		Ca/Co (332/412)	OR ^a	95 % CI	Ca/Co (332/412)	OR ^a	95 % CI
<i>Histology</i>							
Papillary	No	197/322	1	Ref.	203/326	1	Ref.
	Yes	36/15	3.6	(1.8–7.1)	35/16	3.6	(1.8–7.1)
Follicular	No	34/322	1	Ref.	33/326	1	Ref.
	Yes	3/15	1.3	(0.3–5.2)	5/16	2.8	(0.8–9.8)
<i>Multifocality</i>							
Unifocal	No	104/322	1	Ref.	105/326	1	Ref.
	Yes	14/15	2.9	(1.3–6.6)	13/16	2.6	(1.2–5.9)
Multifocal	No	124/322	1	Ref.	128/326	1	Ref.
	Yes	25/15	3.6	(1.7–7.6)	27/16	4.4	(2.0–9.5)
<i>Tumor size (mm)</i>							
≤10	No	117/322	1	Ref.	127/326	1	Ref.
	Yes	22/15	3.8	(1.8–8.0)	15/16	2.8	(1.2–6.2)
>10	No	117/322	1	Ref.	87/326	1	Ref.
	Yes	17/15	2.5	(1.1–5.5)	20/16	4.9	(2.3–10.4)

^a OR adjusted for age, gender, ethnic group, and number of siblings

thyroid cancer among first-degree relatives. The odds ratio was 5.1 in non-Melanesians, and 3.2 in all Melanesians. This study confirms a familial component of thyroid cancer risk in this population, a genetically distinct group of Pacific islanders [34], that had never been investigated previously with regard to familial cancer risk. We also found an odds ratio of 3.6 for thyroid cancer in individuals with a family history of multinodular goiter in first-degree relatives, a disorder predisposing to malignant thyroid tumors.

Clinical and pathological characteristics of familial cases

In our study, pathological characteristics were not significantly different between cases with and without a family history of thyroid cancer. However, there was an indication of a greater frequency of family history in the papillary than in the follicular subtype, which is consistent with previous studies [22, 35–37]. It has been postulated that thyroid cancer is more aggressive and occurs at a younger age in familial cases of thyroid cancer than in thyroid cancer patients without a family history [38–41] and these patients might need a more aggressive initial treatment [39–42]. However, this question remains controversial as other authors found no differences in tumor characteristics or in prognosis between familial and sporadic cases [37, 41, 43, 44].

Family history of thyroid cancer

Our findings in New Caledonia are consistent with findings in other populations that reported strong familial aggregation of non-medullary thyroid cancer. The relative risk of thyroid cancer in first-degree relatives of thyroid cancer patients ranged from 3 to 9 in studies based on large population databases conducted in Utah, Iceland, and Norway [18, 19, 21, 23]. In these studies, the familial relative risk of thyroid cancer was among the highest familial risk of all cancer sites. Studies from Norway and Sweden that compared the incidence of thyroid cancer in individuals with a family history of thyroid cancer among first-degree relatives to that in the general population reported standardized incidence ratios ranging from 3 to 6 [20, 22]. Case-control studies in populations of various ethnic groups also reported elevated odds ratios ranging from 3 to 8 for thyroid cancer in individuals with a family history of thyroid cancer [24, 26, 28–30, 45, 46].

Genetic predisposition or environmental factors

Familial aggregation of thyroid cancer could arise from genetic predisposition factors, from non-genetic lifestyle or

environmental exposures shared by family members, or from both [22, 28, 47, 48]. No clear pattern of genetic predisposition has been demonstrated for familial aggregation of thyroid cancer. Several linkage studies have identified several susceptibility loci on chromosomes 1q21, 2q21, 14q31 and 19p32 [49–53], but none of these loci accounts for a significant fraction of familial form of non-medullary thyroid cancer pedigrees [49–55]. Somatic mutations of *BRAF* and *RAS* were also identified in Portuguese families with several individuals affected with non-medullary thyroid cancer [56]. More recently, genetic variants associated with thyroid cancer have been studied in a genome-wide association study conducted in 378 and 37,196 Icelandic cases and controls. Two common gene polymorphisms associated with thyroid cancer were detected at chromosomes 9q22.33 and 14q13.3 [32]. In homozygous carriers of the rare allele for both variants, the estimated risk of thyroid cancer was 5.7-fold greater than that of non-carriers. These variants involved, respectively, the *FOXE1* and the *NKX2-1* genes, which encode for a thyroid transcription factor. It is of primary interest to replicate these findings in the Melanesian population of New Caledonia to see whether these genetic variants may account for the elevated incidence of thyroid cancer in this country.

Familial aggregation may also be related to environmental or lifestyle factors shared by family members. These factors may include iodine deficiency, a relatively common condition among Melanesians of New Caledonia, or frequent consumption of cruciferous vegetables that have high content of goitrogenic substances. We reported in an earlier paper that these exposures were associated with the incidence of thyroid cancer in our study [57]. It is also possible that interaction between genetic predisposition factors and environmental or lifestyle factors explain the familial aggregation of thyroid cancer. A high frequency of predisposing variant alleles combined with frequent exposures to environmental or lifestyle risk factors may explain the very high incidence of thyroid cancer in the country.

Disparities among Melanesians across geographical areas in New Caledonia

Overall, our results confirm a familial component of thyroid cancer risk in Melanesians, an ethnic group where, to our knowledge, it had never been reported before. Intriguingly, the odds ratio of thyroid cancer associated with a family history of the disease among Melanesians varied widely depending on the geographical area in New Caledonia. The odds ratio was 6.4 in Melanesians of mainland New Caledonia (North and South provinces), but it was close to unity in Melanesians of the Loyalty Islands,

the population subgroup with the highest incidence rates of thyroid cancer [15]. To explain this finding, it can be hypothesized that thyroid cancer is related to a few specific predisposing alleles shared by most Melanesians of the Loyalty Islands, an isolated population with possibly little genetic admixture. It is thus possible that highly prevalent deleterious alleles account for the elevated incidence of the disease in this specific population, while the lack of genetic variation prevents a familial component of thyroid cancer from being detected. Only few studies on the genetic structure of Melanesian population have been carried out [34], and to our knowledge, no such studies were conducted in the population of New Caledonia or Loyalty Islands. Genotyping candidate genes such as *FOXE1* in these populations may be of particular interest and will help clarifying this intriguing finding.

Gender disparities

Although the small number of cases in men did not allow a formal comparison of the odds ratios between genders, we found that 5 cases (including 4 Melanesians) versus 0 controls had a family history of thyroid cancer among men, possibly indicating that the risk of thyroid cancer associated with a family history of the disease is much higher in males than in females. Previous studies have pointed to a greater heritability of thyroid cancer in males than in females [23, 58]. In the Swedish Family-Cancer Database, thyroid cancer was 2.5 more frequent in male than in female offspring of thyroid cancer patients and was the only cancer site with an elevated familial sex ratio [58]. A greater familial risk in men could be accounted for by a lower susceptibility than women to non-genetically determined risk factors of thyroid cancer (e.g., hormonal and reproductive risk factors), making the relative contribution of genetic susceptibility.

Family history of benign thyroid disease

We reported a 3.6-fold increased risk of non-medullary thyroid cancer in study subjects with a family history of multinodular goiter. Previous studies reported a twofold to fourfold increased risk of thyroid cancer in individuals with a familial history of benign thyroid disease [25, 27, 28, 59–67]. Multinodular goiter is a relatively common disease among Melanesians of New Caledonia, possibly related to iodine deficiency [57], and it is strongly associated with thyroid cancer in epidemiological studies [16, 68]. The odds ratio for thyroid cancer related to a family history of multinodular goiter was noticeably higher in individuals with two or more affected relatives than in individuals with only one affected relative. It was also more elevated in individuals aged less than 40 years than in older

individuals, suggesting the role of a genetic predisposition. In another case–control study in Kuwait, Memon et al. [28] reported similar results. These findings suggest that common genetic predisposition factors may play a role in multinodular goiter and thyroid cancer, possibly in interaction with environmental factors such as iodine deficiency.

Study strengths and limits

Strengths of the study include a population-based design with exhaustive identification of thyroid cancer cases and a high participation rate among cases and controls. Another strength lies on a careful review of pathologic reports and slides. It allowed classifying thyroid tumors according to the size of carcinoma and assessing the effects of a possible detection bias due to improved diagnoses of small-size thyroid cancers. The effect of a detection bias may be limited as our results showed a similar distribution of tumor sizes in cases with and without a family history of thyroid cancer. Knowledge of the composition of the family of each subject was another important feature. It allowed us to take into account the role of family size as a potential confounder for the estimates of familial risk. The large number of siblings in Melanesians families of New Caledonia also increased the probability of observing familial cases of thyroid cancer or benign thyroid diseases among first-degree relatives.

Limitations of the study include small numbers of cases and controls that yielded low statistical power, particularly in stratified analyses by gender, ethnic group, or geographical area. There was also a potential for recall bias since family history data were self-reported by participants. Family history data were not validated from registry data except when affected relatives were also included as cases in the case–control study. Accuracy of reporting a family history of cancer was assessed in several case–control studies, but no substantial difference was generally observed between cases and controls in reporting familial cancers cases [69–71] suggesting that recall bias is more likely to be non-differential.

Conclusion

We have shown that the risk of thyroid cancer in New Caledonia was strongly associated with a family history of thyroid cancer or of multinodular goiter. This is the first study reporting results on the familial component of thyroid cancer in Melanesians of New Caledonia, a population where extremely high incidence of thyroid cancer has been reported. There was also indication that the familial component of thyroid cancer may be stronger in males than in

females. Although the familial aggregation of thyroid diseases in New Caledonia may be accounted for by environmental or lifestyle risk factors shared by family members, or by gene–environment interactions, genotyping studies of candidate genes among Melanesians are essential for a better understanding of the thyroid cancer incidence in this country. DNA samples are being collected among Melanesians of New Caledonia and will allow elucidating the present findings.

Acknowledgments This study was supported by grants from the “Fondation de France,” the “Association pour la Recherche contre le Cancer,” and the “Agence Française de Sécurité Sanitaire de l’Environnement et du Travail (AFSSET).” The authors wish to thank Dr Jean-Paul Grangeon (Direction des Affaires Sanitaires et Sociales Nouvelle-Calédonie) as well as the Provincial Health Authorities (DPASS Sud, DPASS Nord, DPASS Îles) for their support during data collection. They are particularly grateful to Michèle Reynier who coordinated the interviews of study subjects across New Caledonia.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM (2010) Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 127(12):2893–2917
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E (2010) Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 46(4):765–781
3. Cancer incidence in five continents, vol VIII. IARC Science Publication no. 155, pp 1–781 (2002)
4. Kent WD, Hall SF, Isotalo PA, Houlden RL, George RL, Groome PA (2007) Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *CMAJ* 177(11):1357–1361
5. Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y (2001) Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970–1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 85(9):1335–1339
6. Zheng T, Holford TR, Chen Y, Ma JZ, Flannery J, Liu W et al (1996) Time trend and age-period-cohort effect on incidence of thyroid cancer in Connecticut, 1935–1992. *Int J Cancer* 67(4):504–509
7. Davies L, Welch HG (2006) Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 295(18):2164–2167
8. Smalite G, Miseikyte-Kaubriene E, Kurtinaitis J (2006) Increasing thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978–2003. *BMC Cancer* 6:284
9. Reynolds RM, Weir J, Stockton DL, Brewster DH, Sandeep TC, Strachan MW (2005) Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62(2):156–162
10. Colonna M, Guizard AV, Schwartz C, Velten M, Raverdy N, Molinie F et al (2007) A time trend analysis of papillary and follicular cancers as a function of tumour size: a study of data from six cancer registries in France (1983–2000). *Eur J Cancer* 43(5):891–900
11. Burgess JR, Tucker P (2006) Incidence trends for papillary thyroid carcinoma and their correlation with thyroid surgery and thyroid fine-needle aspirate cytology. *Thyroid* 16(1):47–53
12. Leenhardt L, Grosclaude P, Cherie-Challine L (2004) Increased incidence of thyroid carcinoma in France: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid* 14(12):1056–1060
13. Yu GP, Li JC, Branovan D, McCormick S, Schantz SP (2010) Thyroid cancer incidence and survival in the national cancer institute surveillance, epidemiology, and end results race/ethnicity groups. *Thyroid* 20(5):465–473
14. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE et al (2009) Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980–2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(3):784–791
15. Truong T, Rougier Y, Dubourdieu D, Guihenneuc-Jouyau C, Orsi L, Hemon D et al (2007) Time trends and geographic variations for thyroid cancer in New Caledonia, a very high incidence area (1985–1999). *Eur J Cancer Prev* 16(1):62–70
16. Truong T, Orsi L, Dubourdieu D, Rougier Y, Hemon D, Guenel P (2005) Role of goiter and of menstrual and reproductive factors in thyroid cancer: a population-based case-control study in New Caledonia (South Pacific), a very high incidence area. *Am J Epidemiol* 161(11):1056–1065
17. Guignard R, Truong T, Rougier Y, Baron-Dubourdieu D, Guenel P (2007) Alcohol drinking, tobacco smoking, and anthropometric characteristics as risk factors for thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia. *Am J Epidemiol* 166(10):1140–1149
18. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH (1994) Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 86(21):1600–1608
19. Hemminki K, Vaitinen P (1999) Familial cancers in a nationwide family cancer database: age distribution and prevalence. *Eur J Cancer* 35(7):1109–1117
20. Hemminki K, Eng C, Chen B (2005) Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 90(10):5747–5753
21. Kerber RA, O’Brien E (2005) A cohort study of cancer risk in relation to family histories of cancer in the Utah population database. *Cancer* 103(9):1906–1915
22. Frich L, Glatte E, Akslen LA (2001) Familial occurrence of nonmedullary thyroid cancer: a population-based study of 5673 first-degree relatives of thyroid cancer patients from Norway. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10(2):113–117
23. Hrafnkelsson J, Tulinius H, Jonasson JG, Sigvaldason H (2001) Familial non-medullary thyroid cancer in Iceland. *J Med Genet* 38(3):189–191
24. Galanti MR, Ekblom A, Grimelius L, Yuen J (1997) Parental cancer and risk of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 75(3):451–456
25. Horn-Ross PL, Morris JS, Lee M, West DW, Whittemore AS, McDougall IR et al (2001) Iodine and thyroid cancer risk among women in a multiethnic population: the Bay Area Thyroid Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10(9):979–985
26. Ron E, Kleinerman RA, LiVolsi VA, Fraumeni JF Jr (1991) Familial nonmedullary thyroid cancer. *Oncology* 48(4):309–311
27. Mack WJ, Preston-Martin S, Bernstein L, Qian D (2002) Life-style and other risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females. *Ann Epidemiol* 12(6):395–401
28. Memon A, Berrington De Gonzalez A, Luqmani Y, Suresh A (2004) Family history of benign thyroid disease and cancer and risk of thyroid cancer. *Eur J Cancer* 40(5):754–760
29. Brindel P, Doyon F, Bourgain C, Rachedi F, Boissin JL, Sebbag J et al (2010) Family history of thyroid cancer and the risk of

- differentiated thyroid cancer in French polynesia. *Thyroid* 20:393–400
30. Xu L, Li G, Wei Q, El-Naggar AK, Sturgis EM (2011) Family history of cancer and risk of sporadic differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 118(5):1228–1235
 31. Adjadj E, Schlumberger M, de Vathaire F (2009) Germ-line DNA polymorphisms and susceptibility to differentiated thyroid cancer. *Lancet Oncol* 10(2):181–190
 32. Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF, Jonasson JG, Sigurdsson A, Bergthorsson JT et al (2009) Common variants on 9q22.33 and 14q13.3 predispose to thyroid cancer in European populations. *Nat Genet* 41(4):460–464
 33. R Development Core Team (2011) R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN:3-900051-07-0. <http://www.R-project.org>
 34. Friedlaender JS, Friedlaender FR, Reed FA, Kidd KK, Kidd JR, Chambers GK et al (2008) The genetic structure of Pacific Islanders. *PLoS Genet* 4(1):e19
 35. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, Tsang R, Brierley J, Renard H et al (2001) Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 86(11):5307–5312
 36. Leprat F, Bonichon F, Guyot M, Trouette H, Trojani M, Vergnot V et al (1999) Familial non-medullary thyroid carcinoma: pathology review in 27 affected cases from 13 French families. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50(5):589–594
 37. Loh KC (1997) Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. *Thyroid* 7(1):107–113
 38. Grossman RF, Tu SH, Duh QY, Siperstein AE, Novosolov F, Clark OH (1995) Familial nonmedullary thyroid cancer. An emerging entity that warrants aggressive treatment. *Arch Surg* 130(8):892–897; discussion 8–9
 39. Lupoli G, Vitale G, Caraglia M, Fittipaldi MR, Abbruzzese A, Tagliaferri P et al (1999) Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet* 353(9153):637–639
 40. Alsanea O, Wada N, Ain K, Wong M, Taylor K, Ituarte PH, et al. (2000) Is familial non-medullary thyroid carcinoma more aggressive than sporadic thyroid cancer? A multicenter series. *Surgery* 128(6):1043–1050; discussion 50–51
 41. Uchino S, Noguchi S, Kawamoto H, Yamashita H, Watanabe S, Yamashita H et al (2002) Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrence rate in a large study population. *World J Surg* 26(8):897–902
 42. Sippel RS, Caron NR, Clark OH (2007) An evidence-based approach to familial nonmedullary thyroid cancer: screening, clinical management, and follow-up. *World J Surg* 31(5):924–933
 43. Triponez F, Wong M, Sturgeon C, Caron N, Ginzinger DG, Segal MR et al (2006) Does familial non-medullary thyroid cancer adversely affect survival? *World J Surg* 30(5):787–793
 44. Maxwell EL, Hall FT, Freeman JL (2004) Familial non-medullary thyroid cancer: a matched-case control study. *Laryngoscope* 114(12):2182–2186
 45. Mack WJ, Preston-Martin S, Bernstein L, Qian D, Xiang M (1999) Reproductive and hormonal risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8(11):991–997
 46. Horn-Ross PL, Canchola AJ, Ma H, Reynolds P, Bernstein L (2011) Hormonal factors and the risk of papillary thyroid cancer in the california teachers study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20(8):1751–1759
 47. Fagin JA (1997) Familial nonmedullary thyroid carcinoma—the case for genetic susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab* 82(2):342–344
 48. Burgess JR, Duffield A, Wilkinson SJ, Ware R, Greenaway TM, Percival J et al (1997) Two families with an autosomal dominant inheritance pattern for papillary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 82(2):345–348
 49. Bignell GR, Canzian F, Shayeghi M, Stark M, Shugart YY, Biggs P et al (1997) Familial nontoxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial nonmedullary thyroid cancer. *Am J Hum Genet* 61(5):1123–1130
 50. Canzian F, Amati P, Harach HR, Kraimps JL, Lesueur F, Barbier J et al (1998) A gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia maps to chromosome 19p13.2. *Am J Hum Genet* 63(6):1743–1748
 51. Malchoff CD, Sarfarazi M, Tendler B, Forouhar F, Whalen G, Joshi V et al (2000) Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 85(5):1758–1764
 52. McKay JD, Lesueur F, Jonard L, Pastore A, Williamson J, Hoffman L et al (2001) Localization of a susceptibility gene for familial nonmedullary thyroid carcinoma to chromosome 2q21. *Am J Hum Genet* 69(2):440–446
 53. He H, Nagy R, Liyanarachchi S, Jiao H, Li W, Suster S et al (2009) A susceptibility locus for papillary thyroid carcinoma on chromosome 8q24. *Cancer Res* 69(2):625–631
 54. Lesueur F, Stark M, Tocco T, Ayadi H, Delisle MJ, Goldgar DE et al (1999) Genetic heterogeneity in familial nonmedullary thyroid carcinoma: exclusion of linkage to RET, MNG1, and TCO in 56 families. *NMTC Consortium. J Clin Endocrinol Metab* 84(6):2157–2162
 55. Bevan S, Pal T, Greenberg CR, Green H, Wixey J, Bignell G et al (2001) A comprehensive analysis of MNG1, TCO1, fPTC, PTEN, TSHR, and TRKA in familial nonmedullary thyroid cancer: confirmation of linkage to TCO1. *J Clin Endocrinol Metab* 86(8):3701–3704
 56. Cavaco BM, Batista PF, Martins C, Banito A, do Rosario F, Limbert E, et al. (2008) Familial non-medullary thyroid carcinoma (FNMT): analysis of fPTC/PRN, NMTC1, MNG1 and TCO susceptibility loci and identification of somatic BRAF and RAS mutations. *Endocr Relat Cancer* 15(1):207–215
 57. Truong T, Baron-Dubourdieu D, Rougier Y, Guenel P (2010) Role of dietary iodine and cruciferous vegetables in thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia. *Cancer Causes Control* 21(8):1183–1192
 58. Hemminki K, Li X (2002) Gender effects in familial cancer. *Int J Cancer* 102(2):184–187
 59. Wingren G, Hatschek T, Axelson O (1993) Determinants of papillary cancer of the thyroid. *Am J Epidemiol* 138(7):482–491
 60. Paoff K, Preston-Martin S, Mack WJ, Monroe K (1995) A case-control study of maternal risk factors for thyroid cancer in young women (California, United States). *Cancer Causes Control* 6(5):389–397
 61. Kolonel LN, Hankin JH, Wilkens LR, Fukunaga FH, Hinds MW (1990) An epidemiologic study of thyroid cancer in Hawaii. *Cancer Causes Control* 1(3):223–234
 62. Preston-Martin S, Jin F, Duda MJ, Mack WJ (1993) A case-control study of thyroid cancer in women under age 55 in Shanghai (People's Republic of China). *Cancer Causes Control* 4(5):431–440
 63. D'Avanzo B, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Talamini R (1995) History of thyroid diseases and subsequent thyroid cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 4(3):193–199
 64. Hallquist A, Hardell L, Degerman A, Boquist L (1994) Thyroid cancer: reproductive factors, previous diseases, drug intake, family history and diet. A case-control study. *Eur J Cancer Prev* 3(6):481–488

65. Sokic SI, Adanja BJ, Vlajinac HD, Jankovic RR, Marinkovic JP, Zivaljevic VR (1994) Risk factors for thyroid cancer. *Neoplasma* 41(6):371–374
66. Iribarren C, Haselkorn T, Tekawa IS, Friedman GD (2001) Cohort study of thyroid cancer in a San Francisco Bay area population. *Int J Cancer* 93(5):745–750
67. Levi F, Franceschi S, La Vecchia C, Negri E, Gulie C, Duruz G et al (1991) Previous thyroid disease and risk of thyroid cancer in Switzerland. *Eur J Cancer* 27(1):85–88
68. Franceschi S, Preston-Martin S, Dal Maso L, Negri E, La Vecchia C, Mack WJ, et al. (1999) A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. *Cancer Causes Control* 10(6):583–595
69. Kerber RA, Slattery ML (1997) Comparison of self-reported and database-linked family history of cancer data in a case-control study. *Am J Epidemiol* 146(3):244–248
70. Soegaard M, Jensen A, Frederiksen K, Hogdall E, Hogdall C, Blaakaer J et al (2008) Accuracy of self-reported family history of cancer in a large case-control study of ovarian cancer. *Cancer Causes Control* 19(5):469–479
71. Mitchell RJ, Brewster D, Campbell H, Porteous ME, Wyllie AH, Bird CC et al (2004) Accuracy of reporting of family history of colorectal cancer. *Gut* 53(2):291–295