

# DIFFÉRENCES GÉOGRAPHIQUES DE L'INCIDENCE DU CANCER DE LA THYROÏDE EN BELGIQUE: RÔLE DES STRATÉGIES DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATHOLOGIES THYROÏDIENNES

## SYNTHÈSE





# DIFFERENCES GEOGRAPHIQUES DE L'INCIDENCE DU CANCER DE LA THYROÏDE EN BELGIQUE: ROLE DES STRATEGIES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATHOLOGIES THYROÏDIENNES

## SYNTHESE

JULIE FRANCAERT, ANNICK VAN DEN BRUEL, BRIGITTE DECALLONNE, MARIELLE ADAM, CECILE DUBOIS, HARLINDE DE SCHUTTER, JOAN VLAYEN, SABINE STORDEUR





## ■ PRÉFACE

Lorsqu'un cancer augmente en fréquence et, à plus forte raison, lorsque cette fréquence montre des disparités géographiques importantes, l'opinion publique se sent inévitablement concernée. Des questions sont posées à l'autorité politique et, dans le meilleur des cas, celle-ci prend conseil auprès des scientifiques. Le cancer de la thyroïde en est un bel exemple. La Ministre de la Santé Publique a en effet demandé au KCE, à l'Institut Scientifique de Santé Publique (ISP) et à la Fondation Registre du Cancer d'apporter un éclairage scientifique sur la variabilité géographique de l'incidence du cancer de la thyroïde, que l'on observe dans les chiffres de la Fondation Registre du Cancer.

Peu de questions en épidémiologie présentent un tel défi que ce type de variabilité géographique d'un phénomène relativement peu fréquent sur un territoire relativement restreint. Il est rare qu'on puisse identifier de manière univoque une seule cause ou explication, au moment où l'opinion publique et, bien sûr, la presse demandent d'agir. Même une recherche bien menée doit souvent décevoir dans ce genre de sujet. Et donc, non, on ne peut pas de manière simpliste pointer du doigt les effets de Tchernobyl, du régime alimentaire, ou de tel autre « coupable ». Le cancer est très souvent un phénomène multi-causal, et il n'en va pas autrement pour le cancer de la thyroïde.

L'hypothèse d'un facteur lié à l'environnement a été examinée par l'ISP. Dans leur rapport, publié fin avril 2012, les chercheurs ont plus précisément analysé le nombre de cas de cancer de la thyroïde aux alentours d'installations nucléaires. Ils ont constaté une légère augmentation autour des sites de Fleurus et de Mol/Dessel, mais pas autour des centrales nucléaires de Tihange ou de Doel. De telles augmentations sont loin d'être exceptionnelles, et il n'y a pas de lien démontré avec une activité nucléaire, affirme l'ISP.

Le KCE a approché la question sous un tout autre angle. Se pourrait-il que, dans certaines parties du pays, on trouve davantage de cancers de la thyroïde en raison du fait qu'ils seraient dépistés de manière plus intensive, et que les différences de fréquence seraient dès lors davantage liées à une utilisation différente des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales, plutôt qu'à une incidence plus élevée de la pathologie dans la population ?

Pour répondre à cette question intrigante, nous avons examiné la situation dans d'autres pays, et notamment dans les régions limitrophes en France et aux Pays-Bas. L'analyse des données belges a été réalisée en partenariat avec la Fondation Registre du Cancer et nous la remercions pour cette collaboration fructueuse.

Même si ce rapport ne fournit pas de preuves définitives, il n'en offre pas moins matière à réflexion qui, nous osons l'espérer, inspirera les endocrinologues et les autres disciplines concernées.

Jean-Pierre CLOSON  
Directeur Général Adjoint

Raf MERTENS  
Directeur Général



## ■ SYNTHÈSE

### TABLE DES MATIÈRES

1.	<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
2.	<b>OBJECTIFS DE L'ÉTUDE</b> .....	<b>5</b>
3.	<b>MÉTHODOLOGIE</b> .....	<b>5</b>
4.	<b>VARIABILITE DES STRATEGIES DE DÉPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC</b> .....	<b>6</b>
4.1.	INTRODUCTION ET METHODES .....	6
4.2.	ASSOCIATION ENTRE LES PROCEDURES DE DEPISTAGE/DIAGNOSTIQUES ET LA DETECTION FORTUITE D'ANOMALIES SUR LA THYROÏDE .....	6
5.	<b>VARIABILITE DES STRATEGIES THÉRAPEUTIQUES DE LA THYROTOXICOSE</b> .....	<b>10</b>
5.1.	INTRODUCTION ET METHODES .....	10
5.2.	ASSOCIATION ENTRE LA PRISE EN CHARGE DE LA THYROTOXICOSE ET L'INCIDENCE DU CANCER DE LA THYROÏDE .....	10
6.	<b>VARIABILITE DES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DES NODULES THYROIDIENS</b> .....	<b>13</b>
6.1.	INTRODUCTION ET METHODES .....	13
6.2.	ASSOCIATION ENTRE LA PRISE EN CHARGE DE LA PATHOLOGIE NODULAIRE ET L'INCIDENCE DU CANCER DE LA THYROÏDE .....	13
7.	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>17</b>
8.	<b>RÉFÉRENCES</b> .....	<b>18</b>



## 1. INTRODUCTION

Le cancer de la thyroïde est un cancer relativement rare. Néanmoins, il représente plus de 95% de l'ensemble des cancers du système endocrinien<sup>1</sup>. Selon la Fondation Registre du Cancer (Belgian Cancer Registry - BCR)<sup>2</sup>, 1 992 nouveaux cas de cancer de la thyroïde ont été enregistrés en Belgique entre 2004 et 2006, ce qui correspond à un taux d'incidence global de 5,8 par 100 000 personnes-années, soit un taux intermédiaire comparativement aux autres pays européens (<2 pour la Serbie à >10 par 100 000 personnes-années pour la France).

Au niveau mondial, une augmentation du taux des cancers de la thyroïde a été rapportée entre 1970 et 2000. Cette augmentation est principalement attribuable aux cancers papillaires<sup>3-6</sup>. En Belgique, on ne dispose pas de données fiables avant 1999, année au cours de laquelle on a disposé, pour la première fois, de données pour la Flandre. Entre 1999 et 2008, la Flandre a enregistré une incidence croissante des cancers (de 1,4 à 2,0 pour les hommes et de 2,7 à 5,2 pour les femmes)<sup>2</sup>. Étant donné que pour la Wallonie et pour Bruxelles, les données disponibles ne couvraient que cinq années, il a été difficile de dégager des tendances temporelles.

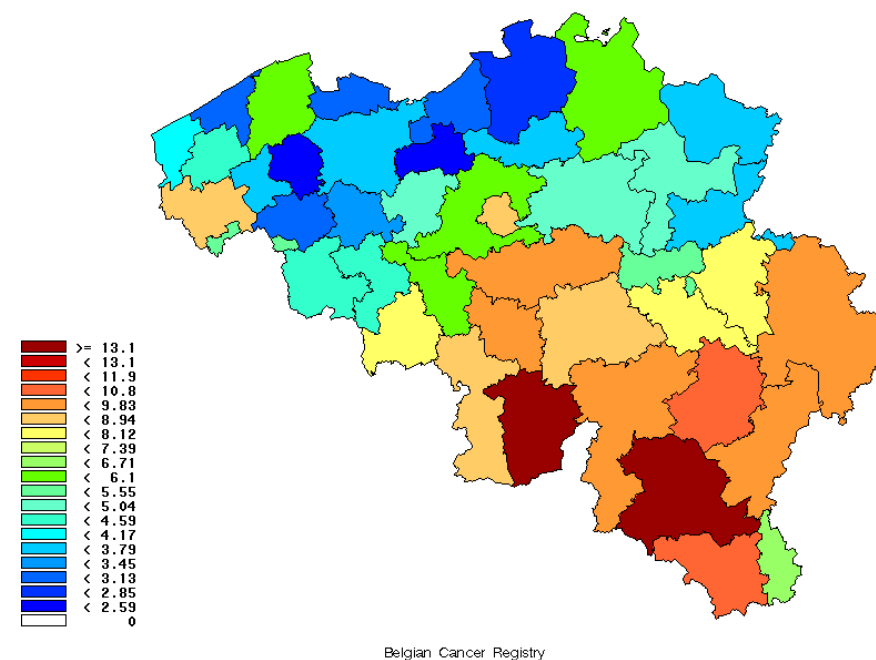
Les taux de mortalité rapportés en Belgique entre 2004 et 2008 (entre 0,1 et 0,8 par 100 000 personnes-années pour les femmes et entre 0,1 et 0,4 par 100 000 personnes-années pour les hommes)<sup>2</sup> se situent dans les mêmes fourchettes que celles rapportées au niveau international<sup>7</sup>. La survie globale à cinq ans s'améliore au fil du temps et à la fin des années 1990<sup>3</sup>, elle était de 91% en France. L'augmentation de l'incidence des types histologiques (papillaire et folliculaire) associés à un bon pronostic, combinée au diagnostic croissant de très petits cancers ( $\leq 1$  cm et  $\leq 2$  cm) liés à un faible risque de progression ainsi qu'à l'instauration précoce de traitements efficaces pourrait expliquer cette amélioration de la survie<sup>1</sup>.

Dans de nombreux pays, l'incidence du cancer de la thyroïde montre des variations géographiques pour lesquelles on ne dispose pas vraiment d'explication. Nous avons toutefois remarqué qu'en Belgique, l'incidence globale masqueait des variations substantielles entre les trois Régions avec des taux d'incidence plus élevés dans à Bruxelles et en Wallonie (6,7 par 100 000 personnes-années) et des taux d'incidence plus faibles en Flandre (3,3 par 100 000 personnes-années). Dans les trois Régions, le diagnostic histologique le plus fréquent est celui du carcinome papillaire

mais son incidence est néanmoins nettement plus élevée à Bruxelles et en Wallonie (6,8 par 100 000 personnes-années) qu'en Flandre (2,7 par 100 000 personnes-années). A Bruxelles et en Wallonie, l'incidence des cancers T1 ( $\leq 2$  cm de diamètre) est trois fois plus élevée qu'en Flandre et même plus de quatre fois plus élevée pour les très petites tumeurs T1a ( $\leq 1$ cm). Cette différence proportionnelle a été observée au niveau des carcinomes T1 tant papillaires que médullaires.

On a également observé une forte variation des taux d'incidence entre les différents arrondissements, avec des rapports d'incidence de 1 à 17 entre les taux d'incidence les plus faibles et les plus élevés (Figure 1).

**Figure 1. Carte des taux d'incidence du cancer de la thyroïde par arrondissement, hommes et femmes, 2004-2006**





La province néerlandaise du Limbourg, située à proximité de la frontière, a rapporté des taux d'incidence du cancer de la thyroïde similaires à ceux rapportés en Flandre pour les hommes (2,1 par 100 000 personnes-années) mais des taux inférieurs pour les femmes (3,6 par 100 000 personnes-années vs 6,1 par 100 000 personnes-années). Dans le sud du pays, des taux d'incidence très similaires ont été rapportés pour le département français de Marne-Ardenne et la Wallonie (4,7 vs 4,4 par 100 000 personnes-années pour les hommes et 14,0 vs 12,2 par 100 000 personnes-années pour les femmes).

Aux Pays-Bas, les faibles taux d'incidence enregistrés pour l'ensemble du pays depuis les années 1990 (3,1 par 100 000 personnes-années en 2010) s'expliquent par une consommation appropriée en iode et par une exposition limitée aux rayonnements ionisants. De plus, les Pays-Bas auraient également une approche diagnostique plus conservatrice des nodules thyroïdiens asymptomatiques, utiliseraient plus l'iode radioactif dans le traitement du goitre (toxique et non toxique) et procéderaient à une meilleure sélection préopératoire des patients grâce à l'utilisation accrue de la cytoponction à l'aiguille fine (FNAC)<sup>4</sup>. En France, la forte augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde sur une période de 30 ans<sup>8</sup> a été corrélée à l'augmentation du nombre des thyroïdectomies totales qui a entraîné l'examen d'une plus grande quantité de tissu thyroïdien par les pathologistes et a donc augmenté la probabilité de détection fortuite des petits cancers<sup>8</sup>.

A ce moment, les différences interrégionales observées en Belgique restent inexplicables. Elles pourraient être attribuées à des facteurs environnementaux (déficience en iode, pollution industrielle ou chimique, sources de radiation ionisantes, proximité de sites ou de centrales nucléaires), à des facteurs étiologiques ou prédisposant induisant le développement de tumeurs sur la thyroïde ou à des biais de détection. Cette dernière hypothèse suggère que l'utilisation plus ou moins intensive de procédures diagnostiques et thérapeutiques selon les Régions conduise à la découverte fortuite de tumeurs. Cette explication trouve écho dans une récente étude conduite par la Fondation Registre du Cancer qui relevait une incidence plus élevée de cancers de petite taille (en particulier des cancers papillaires  $\leq 1$  cm), découverts à un stade de développement précoce, parallèlement à un taux plus élevé de résections chirurgicales de la thyroïde à Bruxelles et en Wallonie<sup>9</sup>. Un lien causal n'a toutefois pu être

établi dans cette étude qui se limitait par ailleurs à une analyse descriptive et aux seules interventions chirurgicales.

Une analyse approfondie d'un ensemble plus large de techniques diagnostiques (incluant l'imagerie, la cytoponction à l'aiguille fine (FNAC), les tests fonctionnels) et thérapeutiques (chirurgie, recours aux médicaments et à l'iode radioactif) est nécessaire pour étudier la relation entre le recours plus ou moins intensif de ces approches pour une pathologie thyroïdienne, bénigne ou maligne, et l'incidence du cancer de la thyroïde.





## 2. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

La présente étude a été confiée par la Ministre de la Santé Publique et des Affaires Sociales au KCE qui a travaillé en étroite collaboration avec la Fondation Registre du Cancer. Parallèlement à cette première étude, la Ministre a également mandaté l'Institut Scientifique de Santé Publique (ISP/WIV) d'évaluer les risques potentiels pour la santé des populations vivant à proximité des centrales nucléaires ou d'autres installations sous la forme d'une étude épidémiologique menée au niveau national. Cette étude a fait l'objet d'un rapport distinct publié en avril 2012<sup>10</sup>.

L'objectif de la présente étude est d'évaluer dans quelle mesure les différences d'incidence du cancer de la thyroïde principalement observées entre la Flandre et la Wallonie et entre les différents arrondissements s'expliquent par des différences de stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Pour atteindre cet objectif, les questions suivantes ont été étudiées :

1. Quelle a été l'incidence du cancer de la thyroïde en Belgique sur la période 2004-2006 ainsi que sa distribution géographique entre les régions et les arrondissements ?
2. Y a-t-il une corrélation entre l'incidence des pathologies thyroïdiennes (y compris le cancer) et l'intensité d'utilisation des stratégies de dépistage et diagnostiques entre les régions et les arrondissements ?
3. Y a-t-il une corrélation entre l'incidence du cancer de la thyroïde et l'intensité du recours à la chirurgie thyroïdienne en tant que stratégie de traitement de la thyrotoxicose *a priori* bénigne entre les régions ?
4. Y a-t-il une corrélation entre l'incidence du cancer de la thyroïde et l'intensité du recours à la chirurgie thyroïdienne en cas de pathologie (nodulaire) structurale entre les régions ? Un recours plus intensif à la chirurgie pour le traitement des nodules est-il associé à un recours plus ou moins fréquent à la FNAC des nodules thyroïdiens ?
5. La littérature internationale montre-t-elle une variabilité similaire au niveau de l'incidence du cancer de la thyroïde et propose-t-elle des hypothèses explicatives ?

## 3. MÉTHODOLOGIE

Pour évaluer l'association entre les approches diagnostiques et thérapeutiques des maladies thyroïdiennes et la variabilité de l'incidence du cancer de la thyroïde entre les régions, nous avons conduit une étude rétrospective au niveau national. Les données recueillies étaient des données individualisées. Lorsque c'était possible, l'analyse a été stratifiée par région et par arrondissement.

D'une part, toutes les données du BCR relatives au cancer de la thyroïde ont été utilisées. Tous les patients enregistrés avec un diagnostic de cancer de la thyroïde (ICD-10 code C73) entre le 01/01/2004 et le 31/12/2006 ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques des patients (code d'identification patient, sexe, code postal du domicile et date de naissance) et les caractéristiques de la tumeur (date d'incidence, topographie, latéralité, taille, histologie, grade de différenciation, cTNM, pTNM) ont été obtenues à partir de la base de données du BCR. Sur la base de ces données, des taux d'incidence ajustés pour l'âge et pour le sexe ont été calculés (standardisation directe sur la base de la population standard européenne, European standard rate ou ESR), exprimés sous la forme du nombre de nouveaux cas par 100 000 personnes par an. D'autre part, les procédures diagnostiques et thérapeutiques pour l'ensemble des patients ayant des antécédents de pathologies thyroïdiennes non cancéreuses ou d'un cancer de la thyroïde ont été extraites des bases de données de l'AIM (Agence Intermutualiste) sur la base de leurs codes de nomenclature respectifs. Pour couvrir la majorité des interventions diagnostiques et thérapeutiques, les patients pour lesquels on disposait d'une date d'incidence comprise entre 2004 et 2006, des données relatives à l'assurance santé ont été collectées pour la période 2003-2008.

Les méthodes plus spécifiques utilisées pour répondre aux différentes questions de l'étude seront rapportées dans les sections y afférentes.



## 4. VARIABILITE DES STRATEGIES DE DÉPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC

### 4.1. Introduction et méthodes

L'hypothèse est qu'un recours plus intensif aux procédures de dépistage/diagnostiques pourrait potentiellement mener à une détection fortuite plus importante des pathologies thyroïdiennes, ce qui à son tour, mènerait à des procédures diagnostiques ou thérapeutiques supplémentaires susceptibles de révéler la présence d'une/de tumeur(s) thyroïdienne(s).

La découverte fortuite d'un cancer de la thyroïde peut être définie par la mise en évidence de la présence d'une tumeur à l'occasion d'un examen réalisé pour une autre raison, liée ou non à la thyroïde. Dans cette partie de l'étude, les tests suivants ont été considérés comme pouvant potentiellement mener à ce type de découverte fortuite : le dosage de la thyrostimuline (TSH), l'échographie du cou (ultrasound - US), l'échographie des carotides, la tomodensitométrie (CT scan), la tomographie à émission de positron (PET-scan) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Le dosage de la TSH sérique est un test de dépistage très sensible de la dysfonction thyroïdienne et il est fréquemment inclus dans l'arsenal des évaluations biochimiques. L'échographie du cou est souvent pratiquée chez les patients présentant des anomalies cliniques au niveau de la thyroïde mais elle est également fréquemment effectuée pour des raisons non liées à la thyroïde. Par conséquent, l'échographie du cou peut mener à la détection fortuite d'une pathologie de la thyroïde en raison de sa proximité des structures anatomiques examinées. De la même manière, la glande thyroïde apparaît clairement lors d'une échographie des carotides et les masses ou anomalies thyroïdiennes peuvent être découvertes fortuitement dans le cadre de cet examen. Enfin, les techniques d'imagerie de haute technologie telle que le PET scan ou l'IRM augmentent de manière substantielle les possibilités diagnostiques et offrent souvent des images d'une région anatomique étendue. Toutefois, leur utilisation extensive a également des effets délétères et entraîne, plus particulièrement, une augmentation de la découverte de cancers qui, s'ils

n'étaient pas découverts resteraient silencieux (sur-diagnostic). D'autres tests de dépistage spécifiques, par exemple les examens ou tests réalisés chez des personnes asymptomatiques comme la palpation du cou combinée à un dosage de la TSH dans le contexte d'un examen physique général régulier peut également mener à la détection fortuite d'un cancer.

L'échantillon permanent (EPS) des données administratives a été utilisé pour calculer les taux des tests diagnostiques. Les analyses ont été effectuées à la fois sur l'ensemble de la population belge et sur une population « restreinte » (dont étaient exclus les patients ayant des antécédents de pathologie thyroïdienne). Pour identifier cette dernière catégorie de patients, les traitements antérieurs ciblés ont été identifiés (thiamazole [Strumazol®] ou elthyroxine [LT4] ou iode radioactif [ $I^{131}$ ] ou thyroïdectomie) au cours de l'année précédant n'importe lequel des tests concernés.

Un modèle marginal d'équation d'estimation généralisée (GEE) a été utilisé pour évaluer les différences dans les taux des tests entre les différentes régions, en tenant compte de l'aspect longitudinal des données, avec un ajustement pour l'âge et le sexe et en tenant compte de la variabilité entre les arrondissements. Quel que soit le niveau géographique pris en compte (régions ou arrondissements) il correspondait au lieu de résidence du patient et non pas à l'endroit où le patient avait été diagnostiqué ou traité. Tous les résultats obtenus au niveau des arrondissements sont disponibles dans le rapport complet.

### 4.2. Association entre les procédures de dépistage/diagnostiques et la détection fortuite d'anomalies sur la thyroïde

Le Tableau 1 reprend les taux pour tous les tests considérés sur la période 2003-2008. Trois taux ont été rapportés : un taux brut pour la population globale et un taux standardisé (ESR) par région, à la fois pour l'ensemble de la population belge et pour la population sans antécédents de pathologie thyroïdienne (population restreinte). Pour chaque comparaison entre deux régions, un ratio de taux d'incidence (incidence rate ratio (IRR)) a été calculé sous la forme de l'exposant du coefficient obtenu à partir du modèle GEE avec son intervalle de confiance à 95% (IC 95%).



Tableau 1. Taux de l'ensemble des tests diagnostiques pris en compte, réalisés sur la période 2003-2008; comparaisons entre les régions belges

Taux (par 1 000 personnes années) par Région (période 2003-2008) European Standard Population					IRR : Incidence Rate Ratio (exposant des coefficients de régression) modèle GEE			
Paramètres	Belgique	Bruxelles (Bxl)	Flandre (Fl)	Wallonie (W)	Fl vs W IRR [IC 95 %] (valeur p)	Bxl vs W IRR IC [95 %] (valeur p)	Fl vs Bxl IRR IC [95 %] (valeur p)	Valeur p globale de l'effet des régions
<b>Dosage de la TSH</b>								
Taux brut – Population globale	434,2 [432,0 - 436,4]	382,7 [375, - 389,8]	428,8 [ 426,0 - 431,5]	459,1 [ 455,2 - 463,1]				
Taux std. – Population globale	377,0 [376,1 - 377,9]	359,7 [356,8 - 362,7]	366,3 [ 365,2 - 367,5]	400,7 [ 399,0 - 402,3]	0,93 [0,90 - 0,96] (p<0,0001)	0,89 [0,79 - 1,01] (p=0,07)	1,04 [0,92 - 1,18] (p=0,49)	p=0,0003
Taux std. – Population restreinte	340,6 [339,8 - 341,5]	320,6 [317,7 - 323,4]	338,3 [ 337,2 - 339,4]	350,1 [ 348,6 - 351,7]	0,98 [0,95 - 1,02] (p=0,30)	0,91 [0,80 - 1,03] (p=0,13)	1,08 [0,95 - 1,23] (p=0,22)	p=0,2564
<b>Échographie du cou</b>								
Taux brut – Population globale	12,4 [12,1 - 12,7]	15,8 [14,4 - 17,1]	7,3 [ 7,0 - 7,6]	20,6 [19,9 - 21,4]				
Taux std. – Population globale	11,6 [11,5 - 11,8]	15,8 [15,1 - 16,4]	6,8 [ 6,6 - 7,0]	19,3 [19,0 - 19,7]	0,39 [ 0,36 - 0,42] (p<0,0001)	0,82 [0,71 - 0,96] (p=0,0125)	0,47 [0,40 - 0,54 ] (p<0,0001)	p<0,0001
Taux std. – Population restreinte	7,9 [ 7,8 - 8,1]	10,5 [10,0 - 11,1]	5,1 [ 5,0 - 5,3]	12,5 [12,2 - 12,8]	0,44 [ 0,40 - 0,47] (p<0,0001)	0,84 [0,73 - 0,96 ] (p=0,0086)	0,52 [0,46 - 0,59 ] (p<0,0001)	p<0,0001
<b>Échographie du cou combinée à un dosage de la TSH dans un délai de 4 mois</b>								
Taux brut – Population globale	9,5 [ 9,2 - 9,8]	12,1 [10,9 - 13,3]	5,3 [ 5,0 - 5,6]	16,3 [15,6 - 16,9]				
Taux std. – Population globale	8,8 [ 8,6 - 8,9]	12,0 [11,5 - 12,6]	4,8 [ 4,7 - 4,9]	15,1 [14,7 - 15,4]	0,36 [0,32 - 0,39 ] (p<0,0001)	0,79 [0,67 - 0,94 ] (p=0,0075)	0,45 [0,38 - 0,53 ] (p<0,0001)	p<0,0001
Taux std. – Population restreinte	5,5 [ 5,4 - 5,6]	7,6 [ 7,2 - 8,1]	3,3 [ 3,2 - 3,4]	9,1 [ 8,8 - 9,3]	0,39 [0,36 - 0,43 ] (p<0,0001)	0,80 [0,68 - 0,94 ] (p=0,0076)	0,49 [0,42 - 0,57 ] (p<0,0001)	p<0,0001



Taux (par 1 000 personnes années) par Région (période 2003-2008) European Standard Population					IRR : Incidence Rate Ratio (exposant des coefficients de régression) modèle GEE			
Paramètres	Belgique	Bruxelles (Bxl)	Flandre (Fl)	Wallonie (W)	Fl vs W IRR [IC 95 %] (valeur p)	Bxl vs W IRR IC [95 %] (valeur p)	Fl vs Bxl IRR IC [95 %] (valeur p)	Valeur p globale de l'effet des régions
<b>Echographie des carotides</b>								
Taux brut – Population globale	17,7 [17,2 - 18,2]	19,3 [17,5 - 21,2]	16,1 [15,5 - 16,7]	20,1 [19,2 - 21,1]				
Taux std. – Population globale	12,9 [12,8 - 13,1]	16,6 [16,0 - 17,2]	11,3 [11,1 - 11,4]	15,0 [14,7 - 15,3]	0,74 [0,71 - 0,78] (p<0,0001)	1,17 [1,02 - 1,35 ] (p=0,0247)	0,63 [0,55 - 0,73 ] (p<0,0001)	p<0,0001
Taux std. – Population restreinte	12,5 [12,3 - 12,6]	16,0 [15,4 - 16,6]	11,0 [10,8 - 11,2]	14,4 [14,1 - 14,6]	0,76 [0,72 - 0,79] (p<0,0001)	1,16 [1,03 - 1,32 ] (p=0,0189)	0,65 [0,57 - 0,74 ] (p<0,0001)	p<0,0001
<b>Tests d'imagerie de haute technologie</b>								
Taux brut – Population globale	73,2 [72,3 - 74,1]	80,6 [77,1 - 84,1]	63,5 [62,4 - 64,6]	88,5 [86,7 - 90,3]				
Taux std. – Population globale	61,2 [60,9 - 61,5]	75,9 [74,6 - 77,3]	51,9 [51,5 - 52,3]	74,9 [74,2 - 75,6]	0,69 [0,63 - 0,76] (p<0,0001)	0,99 [0,88 - 1,11 ] (p=0,8535)	0,70 [0,62 - 0,79 ] (p<0,0001)	p=0,0002
Taux std. – Population restreinte	58,8 [58,5 - 59,2]	73,2 [71,9 - 74,5]	50,5 [50,1 - 50,9]	71,4 [70,7 - 72,1]	0,71 [0,64 - 0,78 ] (p<0,0001)	1,00 [0,88 - 1,13 ] (p=0,9422)	0,71 [0,63 - 0,80 ] (p<0,0001)	p=0,0002
<b>Tests d'imagerie de haute technologie combinés à un dosage de la TSH dans un délai de 4 mois</b>								
Taux brut – Population globale	45,5 [44,7 - 46,2]	50,6 [47,8 - 53,5]	39,4 [38,5 - 40,3]	55,0 [53,5 - 56,5]				
Taux std. – Population globale	36,6 [36,3 - 36,8]	46,2 [45,2 - 47,2]	30,8 [30,5 - 31,1]	44,9 [44,4 - 45,4]	0,68 [0,60 - 0,78 ] (p<0,0001)	0,98 [0,84 - 1,14 ] (p=0,75)	0,70 [0,61 - 0,81 ] (p<0,0001)	p=0,0008
Taux std. – Population restreinte	34,1 [33,9 - 34,4]	43,2 [42,2 - 44,2]	29,3 [29,0 - 29,6]	41,3 [40,8 - 41,8]	0,71 [0,62 - 0,82 ] (p<0,0001)	0,98 [0,84 - 1,15 ] (p=0,7959)	0,73 [0,63 - 0,84 ] (p<0,0001)	p=0,0018



De manière générale, les taux standardisés des tests diagnostiques pouvant potentiellement mener à la détection fortuite d'un cancer sont nettement plus élevés en Wallonie et/ou à Bruxelles qu'en Flandre. À l'exception du dosage de la TSH, tous les taux standardisés de Bruxelles ont été proches des taux obtenus pour la Wallonie.

Comme on s'y attendait, le dosage de la TSH est très fréquemment utilisé pour le dépistage de la dysfonction thyroïdienne dans la population générale : en Belgique, ce taux est d'environ 400 tests par 1 000 personnes-années. Toutefois, chez les patients qui n'ont pas d'antécédents de pathologie thyroïdienne, les taux du dosage de la TSH ont été similaires dans les différentes régions. Nous supposons que le dosage de la TSH serait plus intensif pour le suivi des patients ayant des antécédents de pathologie thyroïdienne ou le monitoring de leur traitement.

Comparativement au dosage de la TSH, l'échographie du cou a été beaucoup moins fréquente (environ 12 par 1 000 personnes-années) et elle a surtout été combinée à un dosage de la TSH dans un délai de 4 mois (9,5 par 1 000 personnes-années). L'échographie du cou a été moins fréquemment utilisée en Flandre que dans les deux autres Régions, aussi bien au niveau de la population globale qu'au niveau de la population n'ayant pas d'antécédents de pathologie thyroïdienne (population restreinte). Étant donné que ce type d'étude ne permet pas de retracer l'indication de l'échographie du cou, aucune explication ne peut être formulée avec certitude.

En ce qui concerne l'échographie des carotides, les résultats ont été relativement similaires à ceux de l'échographie du cou ; les différences entre les Régions ont été moins marquées mais néanmoins statistiquement significatives (11,3 pour la Flandre vs 15 pour la Wallonie).

En ce qui concerne les tests d'imagerie de haute technologie (CT scan, PET scan ou IRM), les taux standardisés ont été modérément élevés (taux brut d'environ 70 par 1 000 personnes-années pour la Belgique). Des taux standardisés supérieurs ont été observés en Wallonie comparativement à la Flandre (74,9 vs 51,9 par 1 000 personnes-années). Conformément aux recommandations de l'American Thyroid Association (ATA) (2009)<sup>11</sup>, des nodules thyroïdiens sont découverts fortuitement chez 1–2% environ des personnes chez qui un PET scan au <sup>18</sup>Fluoro-Deoxy-Glucose a été réalisé

pour d'autres raisons. De plus, les nodules positifs au <sup>18</sup>FDG PET sont liés à un risque accru de malignité et les cancers peuvent être plus agressifs. Par conséquent, ces lésions demandent une évaluation rapide et la mise en place de procédures diagnostiques et thérapeutiques (échographie diagnostique de la thyroïde, FNAC, biopsie,...).

En conclusion, en Belgique, sur la période étudiée (2003-2008), on note des variations géographiques substantielles dans l'utilisation de l'arsenal des tests diagnostiques pouvant mener à la détection fortuite d'un cancer de la thyroïde ou à d'autres investigations et traitements pouvant finalement aussi mener à la détection d'un plus grand nombre de cas. Toutefois, étant donné qu'on ne disposait pas de données cliniques sur les indications de ces tests diagnostiques dans le cadre de cette étude, on ne peut rien déduire sur le caractère approprié de leur utilisation.



## 5. VARIABILITE DES STRATEGIES THÉRAPEUTIQUES DE LA THYROTOXICOSE

### 5.1. Introduction et méthodes

La question suivante consistait à déterminer dans quelle mesure la variabilité régionale au niveau de l'incidence du cancer de la thyroïde pouvait être liée à l'intensité du recours à la chirurgie thyroïdienne en tant que stratégie thérapeutique face à une thyrotoxicose *a priori* bénigne. Trois principales options thérapeutiques sont disponibles pour le traitement de la thyrotoxicose : 1) les médicaments antithyroïdiens, 2) l'iode radioactif ( $I^{131}$ ) à faibles doses et 3) la chirurgie (thyroïdectomie totale ou partielle). Étant donné que le spécimen de résection chirurgicale est systématiquement examiné par un pathologiste, la probabilité de découvrir une tumeur thyroïdienne indolente est plus élevée après une résection chirurgicale qu'après les deux autres options thérapeutiques. L'hypothèse sous-jacente est qu'un recours plus intensif à la résection chirurgicale dans une région pourrait mener à une détection fortuite plus élevée du cancer de la thyroïde et ainsi faire augmenter son incidence dans cette région.

Le choix d'un traitement spécifique est en principe déterminé par l'étiologie de la thyrotoxicose, le volume de la thyroïde et/ou la co-morbidité. La résection chirurgicale est plus fréquemment choisie en présence d'un goitre important, d'une grossesse ou d'un souhait d'enfant ainsi que d'une ophtalmopathie prononcée<sup>12</sup>. La thyroïdectomie totale est l'approche chirurgicale de premier choix et se justifie par le taux de récurrence après thyroïdectomie partielle (30% dans une étude)<sup>13</sup> et un taux de complications similaire entre les deux procédures lorsqu'elles sont réalisées par des mains expertes<sup>12</sup>.

Étant donné qu'on ne disposait pas d'informations diagnostiques, les patients ont été considérés comme thyrotoxiques lorsqu'ils avaient reçu au moins une fois du Strumazol ou de l' $I^{131}$  ou une combinaison des deux. Tous les patients définis 'thyrotoxiques' entre 2003 et 2008 ont été inclus dans l'analyse de l'association entre la thyrotoxicose et la chirurgie

thyroïdienne. L'analyse de l'association entre la prise en charge de la thyrotoxicose et l'incidence du cancer de la thyroïde n'a inclus que les patients ayant eu un diagnostic de cancer de la thyroïde entre 2004 et 2006. Les analyses par région ont été basées sur le lieu de résidence des patients et non pas sur l'endroit où ils ont été traités.

### 5.2. Association entre la prise en charge de la thyrotoxicose et l'incidence du cancer de la thyroïde

En Belgique, l'incidence de la thyrotoxicose, telle que définie dans la présente étude, et ajustée pour l'âge a été d'environ 87 par 100 000 personnes-années. Ces taux ont toutefois été significativement plus élevés en Flandre (environ 102 par 100 000 personnes-années) qu'à Bruxelles (environ 79 par 100 000 personnes-années) et en Wallonie (environ 63 par 100 000 personnes-années).



**Table 2. Proportions brutes et standardisées pour l'âge des patients thyrotoxiques traités par chirurgie, médicament uniquement ou I<sup>131</sup>, par région**

	Total	Bruxelles	Flandre	Wallonie
<b>Proportions (% et IC à 95 %) pour :</b>				
<b>Thyrotoxicose traitée par chirurgie</b>	4,6 [4,4 - 4,7]	5,5 [4,9 - 6,1]	3,8 [3,7 - 4,0]	6,5 [6,1 - 6,9]
<b>Thyrotoxicose traitée par médicaments seulement</b>	64,5 [64,1 - 64,8]	68,0 [66,8 - 69,2]	67,0 [66,6 - 67,5]	55,5 [54,7 - 56,2]
<b>Thyrotoxicose traitée par I<sup>131</sup></b>	30,4 [30,1 - 30,8]	25,4 [24,3 - 26,6]	28,8 [28,4 - 29,2]	37,1 [36,3 - 37,8]
<b>Patients chirurgicaux avec thyrotoxicose</b>	9,2 [8,9 - 9,5]	8,7 [7,7 - 9,6]	13,6 [13,0 - 14,2]	5,9 [5,6 - 6,3]
<b>Proportion standardisée par rapport à l'âge (% et IC à 95 %) pour :</b>				
<b>Thyrotoxicose traitée par chirurgie</b>	7,7 [7,3 - 8,1]	8,3 [7,2 - 9,4]	6,7 [6,2 - 7,2]	10,1 [9,2 - 11,0]
<b>Thyrotoxicose traitée par médicaments seulement</b>	69,1 [68,5 - 69,7]	73,1 [71,5 - 74,6]	71,1 [70,5 - 71,8]	61,6 [60,4 - 62,9]
<b>Thyrotoxicose traitée par I<sup>131</sup></b>	22,4 [22,0 - 22,9]	17,2 [16,1 - 18,3]	21,8 [21,2 - 22,3]	26,8 [25,8 - 27,8]
<b>Patients chirurgicaux avec thyrotoxicose</b>	10,3 [9,8 - 10,8]	10,4 [9,0 - 11,7]	14,4 [13,6 - 15,3]	6,7 [6,2 - 7,3]



Le taux de thyrotoxicose standardisé pour l'âge calculé dans cette étude (87,4 par 100 000 personnes-années) se situe dans la fourchette attendue pour un pays présentant une faible carence en iode comme la Belgique<sup>14</sup>,<sup>15</sup>. Par contre, le fait qu'en Flandre, le taux de thyrotoxicose soit de 61,5 % supérieur à celui de la Wallonie est, lui, inattendu. La variabilité régionale de l'incidence de l'hyperthyroïdie a montré des incidences plus élevées dans les régions présentant une carence modérée en iode que dans les régions présentant une légère carence en iode, en raison d'un plus grand nombre de pathologies nodulaires toxiques dans les régions ayant une carence modérée en iode<sup>15</sup>. En Belgique, on note toutefois une légère carence en iode dans toutes les régions<sup>16</sup>. Pour cette raison, la différence entre les taux de thyrotoxicose des différentes régions belges ne peut très probablement pas s'expliquer par la variabilité de leur statut en iode.

Les facteurs contribuant hypothétiques comprennent la maladie thyroïdienne auto-immune ou une détection et/ou un traitement plus intensif de la thyrotoxicose. Enfin, une approche variable de la pathologie thyroïdienne en général peut également influencer le nombre de personnes à risque d'hyperthyroïdie, en ce sens que dans une population qui a un taux chirurgical élevé, le nombre de personnes à risque de développer un goitre multinodulaire toxique diminue dans les catégories d'âge plus avancées (étant donné qu'elles auront peut-être déjà subi une chirurgie de la thyroïde).

Le risque cumulé de subir une chirurgie de la thyroïde - en Belgique et par région - sur la base des taux d'incidence ajustés pour l'âge et le sexe rapportés entre 2003 et 2008 augmente tout au long de la vie. Toutefois, quelle que soit la catégorie d'âge, le risque cumulé reste toujours plus élevé en Wallonie que dans les deux autres Régions. Avant l'âge de 50 ans, le risque de subir une chirurgie de la thyroïde est deux fois plus élevé en Wallonie (2,6%) qu'en Flandre (1,2%). Avant l'âge de 75 ans, le risque cumulé s'élève jusqu'à 6,5% en Wallonie, 4,5% à Bruxelles et seulement 2,7% en Flandre.

Comme on s'y attendait, la chirurgie a été réalisée sur une minorité seulement des patients thyrotoxiques (7,7% pour la Belgique). La majorité des patients thyrotoxiques ont été traités avec des médicaments antithyroïdiens uniquement (69%) ou de l'iode radioactif uniquement (22%). Toutefois, on note un taux relativement supérieur de traitements

antithyroïdiens à Bruxelles et en Flandre. Par ailleurs, la chirurgie et l'iode radioactif sont plus souvent choisis comme options thérapeutiques de la thyrotoxicose en Wallonie. Alors que l'incidence de la thyrotoxicose est supérieure en Flandre (102 vs 63 en Wallonie par 100 000 personnes-années), la proportion des interventions chirurgicales de la thyroïde chez les patients thyrotoxiques est supérieure en Wallonie (10,1% vs 6,7% qu'en Flandre) (Tableau 2).

Si on se penche plus particulièrement sur les patients qui ont un cancer de la thyroïde, la proportion des patients ayant présenté des signes de thyrotoxicose l'année précédant leur première chirurgie est peu élevée (4,6% en Belgique) mais des différences significatives ont été rapportées entre la Flandre (6,2%) et la Wallonie (3,0%).

En conclusion, l'interaction entre les variations géographiques de l'incidence de la thyrotoxicose et son approche thérapeutique est synonyme d'un nombre légèrement plus élevé de patients opérés de la thyroïde chez qui les cancers ont une plus grande probabilité d'être détectés fortuitement en Wallonie qu'en Flandre. Étant donné l'incapacité de vérifier les facteurs confondants potentiels dans cette étude, ces résultats doivent cependant être interprétés avec précaution.





## 6. VARIABILITE DES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DES NODULES THYROIIDIENS

### 6.1. Introduction et méthodes

Ce chapitre a pour objectif d'évaluer l'association entre l'incidence du cancer de la thyroïde et l'intensité du recours à la chirurgie de la thyroïde en tant que stratégie thérapeutique dans les pathologies (nodulaires) structurales au travers des régions. Trois principales options thérapeutiques sont disponibles pour le traitement des pathologies nodulaires : 1) une approche conservative combinée à un suivi régulier si les tests de la fonction thyroïdienne ne montrent pas d'anomalies et s'il n'y a pas de problème de volume ou de suspicion de cancer; 2) une thyroïdectomie totale ou partielle si le volume pose un problème et/ou s'il y a suspicion de cancer et 3) de l'iode radioactif ( $I^{131}$ ) à faibles doses, un traitement auquel il est surtout recouru en cas de thyrotoxicose concomitante sans problème majeur de volume ou de suspicion de cancer.

Le recours plus intensif à la chirurgie pour le traitement des pathologies nodulaires pourrait s'expliquer par le recours moins fréquent à la FNAC lors du bilan pré-opératoire pour exclure le cancer de la thyroïde. Comme dans la prise en charge de la thyrotoxicose, la probabilité de découvrir une tumeur thyroïdienne indolente est plus élevée après une résection chirurgicale qu'avec les autres options thérapeutiques.

Étant donné que nous ne disposons pas de données diagnostiques, les patients ont été considérés être atteints d'une pathologie nodulaire (non toxique) lorsqu'ils avaient subi au moins une FNAC (ou biopsie) ou une chirurgie thyroïdienne ou une combinaison des deux, entre 2003 et 2008. Cette définition n'inclut pas les patients présentant des nodules thyroïdiens diagnostiqués cliniquement ou après un test d'imagerie (échographie, scintigraphie ou autre) chez qui des procédures diagnostiques ou thérapeutiques supplémentaires ont été considérées comme inutiles (p. ex. absence de caractéristiques suspectes du/des nodule(s) à l'échographie, petit diamètre du nodule, absence de symptômes liés au volume thyroïdien). Malgré une sous-estimation de la population totale atteinte d'une pathologie nodulaire thyroïdienne, cette définition offre

l'estimation la plus précise des patients atteints de nodules thyroïdiens nécessitant une stratégie diagnostique ou thérapeutique plus invasive. Une autre limitation de l'étude réside dans le fait qu'on ne dispose pas de données sur le poids de la thyroïde après les interventions chirurgicales, ni sur la présence ou l'absence de symptômes liés au volume thyroïdien susceptible de mener à la décision d'une intervention chirurgicale plutôt que d'une approche conservative.

L'association entre la prise en charge des pathologies nodulaires et l'incidence du cancer de la thyroïde ne reposait que sur les patients chez qui on avait diagnostiqué un cancer de la thyroïde entre 2004 et 2006.

### 6.2. Association entre la prise en charge de la pathologie nodulaire et l'incidence du cancer de la thyroïde

En Belgique, le taux des pathologies nodulaires telles que définies dans la présente étude, standardisé pour l'âge, a été d'environ 85 par 100 000 personnes-années. Ces taux ont toutefois été significativement moins élevés en Flandre (environ 66 par 100 000 personnes-années) et plus élevés à Bruxelles (environ 113 par 100 000 personnes-années) et en Wallonie (environ 110 par 100 000 personnes-années). Globalement, plus de la moitié des patients atteints d'une pathologie nodulaire a été traitée par chirurgie tandis que l'approche conservative a été préférée chez 44,1% des patients. Cette dernière stratégie a été plus fréquente chez les patients de 70 ans et plus (56,0%).

Tandis qu'en Wallonie deux tiers des patients ont été traités par chirurgie, en Flandre et à Bruxelles, l'approche conservative a été choisie pour un patient sur deux. Par conséquent, les proportions standardisées pour l'âge de la chirurgie dans le traitement de la pathologie nodulaire ont été plus élevées en Wallonie (69%) qu'en Flandre (47%) et à Bruxelles (48%).

C'est à Bruxelles qu'a été rapporté le taux le plus élevé de FNAC, suivies ou non d'une chirurgie (environ 79 par 100 000 personnes-années), comparativement à la Flandre (environ 50 par 100 000 personnes années) et à la Wallonie (environ 48 par 100 000 personnes années).

La résection chirurgicale n'a été précédée d'une FNAC que chez 18,6% seulement de l'ensemble des patients ayant subi une chirurgie et atteints d'une pathologie nodulaire documentée. Cette approche indique une probabilité pré-chirurgicale moyenne ou élevée de cancer de la thyroïde.



La proportion standardisée pour l'âge de cette procédure séquentielle a été plus élevée en Flandre (environ 23%) qu'à Bruxelles (environ 17%) et en Wallonie (13%). Sur l'ensemble du groupe des patients ayant subi une chirurgie thyroïdienne (quelle qu'ait été la raison de cette chirurgie) ces proportions ont été de respectivement 41%, 31% et 18%.

La proportion des patients atteints d'un cancer de la thyroïde sur l'ensemble des patients chirurgicaux a été relativement similaire dans les trois Régions (entre 10,3% et 11,5%).

Parmi les patients atteints d'un cancer de la thyroïde, la chirurgie a été précédée d'une FNAC dans 60% des cas en Flandre versus 43% à Bruxelles et 28% en Wallonie. Une première chirurgie étendue comprenant la résection des ganglions lymphatiques, indiquant une probabilité pré-chirurgicale très élevée de cancer de la thyroïde n'a été réalisée que chez 17% seulement des patients atteints d'un cancer de la thyroïde. En Wallonie, ce taux a été particulièrement moins élevé (12%) que dans les deux autres Régions dans lesquelles il a atteint 20-22%.

#### **Faible utilisation de la FNAC**

L'utilisation de la FNAC chez les patients chirurgicaux a été moins fréquente qu'escompté. La FNAC est considérée comme la procédure la plus utile, la plus précise et ayant le meilleur rapport coût efficacité pour l'évaluation des patients présentant des nodules thyroïdiens ou un goitre nodulaire<sup>11,17-19</sup>. En tant que telle, la FNAC réduit le taux de chirurgie thyroïdienne inutile chez les patients présentant des nodules bénins asymptomatiques<sup>20</sup> et permet une chirurgie appropriée pour les patients chez qui un cancer de la thyroïde a été diagnostiqué pré-opérativement. Par ailleurs, tous les nodules diagnostiqués cliniquement ou radiologiquement ne nécessitent pas une FNAC<sup>4</sup>.

Étant donné la proportion de FNAC préopératoire inférieure à celle escomptée, une analyse supplémentaire de la proportion des patients chez qui une FNAC et une échographie du cou ou une scintigraphie préopératoire ont été réalisées. Pour la Belgique, cette analyse a montré des proportions standardisées pour l'âge de 65% pour l'ensemble des patients ayant subi une chirurgie thyroïdienne et de 78,2% pour les patients atteints d'un cancer de la thyroïde ayant subi une chirurgie. Les taux les plus élevés pour l'ensemble des patients chirurgicaux (70,0%) et pour les patients cancéreux (84,2%) ont été rapportés en Flandre et les taux les plus faibles à la fois pour l'ensemble des patients chirurgicaux (60,6%) et les patients cancéreux (73,3%) ont été rapportés en Wallonie.



**Tableau 3. Proportions brutes et standardisées pour l'âge des patients atteints d'une pathologie nodulaire traitée par chirurgie (précédée ou non d'une FNAC) ou par une approche conservative, par région**

	Total	Bruxelles	Flandre	Wallonie
<b>Mesure des résultats sur l'ensemble des cas : Proportions % [IC 95 %]</b>				
A. Pathologie nodulaire traitée par chirurgie	54,7 [54,3 - 55,1]	45,8 [44,6 - 47,0]	44,8 [44,2 - 45,4]	68,3 [67,7 - 68,9]
B. Pathologie nodulaire avec approche conservative	45,3 [45,1 - 46,0]	54,5 [53,3 - 55,7]	55,4 [54,8 - 56,0]	31,9 [31,3 - 32,5]
C. Pathologie nodulaire traitée par chirurgie précédée d'une FNAC	15,9 [15,6 - 16,2]	15,3 [14,5 - 16,2]	20,0 [19,5 - 20,5]	11,5 [11,1 - 12,0]
D. Tous les patients chirurgicaux avec diagnostic cytologique préopératoire	26,8 [26,3 - 27,2]	30,9 [29,3 - 32,4]	39,6 [38,8 - 40,4]	16,0 [15,4 - 16,5]
<b>Mesure des résultats sur l'ensemble des cas : Proportions standardisées par rapport à l'âge % [IC 95 %]</b>				
A. Pathologie nodulaire traitée par chirurgie	56,1 [55,5 - 56,7]	48,0 [46,4 - 49,6]	47,1 [46,3 - 48,0]	69,1 [68,2 - 70,0]
B. Pathologie nodulaire avec approche conservative	44,1 [43,5 - 44,7]	52,3 [50,7 - 53,8]	53,1 [52,2 - 53,9]	31,2 [30,3 - 32,1]
C. Pathologie nodulaire traitée par chirurgie précédée d'une FNAC	18,0 [17,6 - 18,5]	16,6 [15,4 - 17,8]	22,5 [21,7 - 23,2]	13,4 [12,7 - 14,1]
D. Tous les patients chirurgicaux avec diagnostic cytologique préopératoire	28,9 [28,2 - 29,6]	31,0 [29,0 - 32,9]	41,3 [40,2 - 42,5]	18,0 [17,1 - 18,9]



**Tableau 4. Proportions brutes et standardisées pour l'âge des patients cancéreux traités par chirurgie par rapport à leur probabilité préopératoire de cancer de la thyroïde, par région (2004-2006)**

	Total	Bruxelles	Flandre	Wallonie
<b>Mesure des résultats sur l'ensemble des cas : Proportions % [IC 95 %]</b>				
E. Patients chirurgicaux avec diagnostic final de cancer de la thyroïde	9,9 [9,5 - 10,4]	12,4 [10,9 - 14,1]	10,1 [9,4 - 10,8]	9,3 [8,7 - 10,0]
F. Patients chirurgicaux avec un cancer de la thyroïde uniquement postopératoire	5,9 [5,5 - 6,2]	6,8 [5,7 - 8,1]	4,2 [3,7 - 4,7]	7,0 [6,5 - 7,5]
G. Patients cancéreux présentant une probabilité préopératoire moyenne/élevée de cancer	40,9 [38,6 - 43,3]	45,1 [38,5 - 52,0]	58,5 [54,7 - 62,1]	25,1 [22,3 - 28,2]
H. Patients cancéreux ayant une probabilité très élevée de cancer de la thyroïde	15,1 [13,4 - 16,8]	16,0 [11,6 - 21,6]	20,5 [17,6 - 23,7]	10,3 [8,4 - 12,6]
<b>Mesure des résultats sur l'ensemble des cas : Proportions standardisées par rapport à l'âge % [IC 95 %]</b>				
E. Patients chirurgicaux avec diagnostic final de cancer de la thyroïde	10,6 [9,9 - 11,3]	11,5 [9,6 - 13,4]	10,8 [9,7 - 11,9]	10,3 [9,3 - 11,3]
F. Patients chirurgicaux avec un cancer de la thyroïde uniquement postopératoire	6,1 [5,5 - 6,6]	6,5 [5,0 - 8,0]	4,4 [3,7 - 5,1]	7,4 [6,5 - 8,2]
G. Patients cancéreux présentant une probabilité préopératoire moyenne/élevée de cancer	42,6 [39,3 - 45,9]	43,4 [33,9 - 52,9]	59,5 [54,5 - 64,4]	27,8 [23,4- 32,3]
H. Patients cancéreux ayant une probabilité très élevée de cancer de la thyroïde	17,2 [14,5 - 19,8]	20,2 [11,9 - 28,5]	22,3 [17,9 - 26,6]	12,0 [8,6 - 15,3]

En conclusion, le taux des pathologies nodulaires, estimé par la réalisation d'une procédure invasive (FNAC ou chirurgie) a été substantiellement plus élevé en Wallonie (environ 110 par 100 000 personnes années) qu'en Flandre (environ 66 par 100 000 personnes années). Les taux de procédures chirurgicales ont été plus élevés en Wallonie qu'en Flandre avec un taux identique pour les FNAC mais des proportions inférieures d'interventions chirurgicales précédées d'une FNAC.

Cette situation pourrait s'expliquer par des différences de prévalence de la pathologie nodulaire thyroïdienne/du cancer de la thyroïde ainsi que de l'utilisation de différents seuils pour la FNAC et/ou la chirurgie. En raison des facteurs confondants potentiels et des limitations mentionnées plus haut, le caractère écologique de la présente étude ne permet cependant pas d'émettre de conclusions sur leur contribution précise / relative.

L'évaluation pathologique des échantillons chirurgicaux peut également contribuer à un taux de détection variable des tumeurs thyroïdiennes en fonction des seuils utilisés pour qualifier une petite anomalie de « cancer » ou du degré de précision de l'examen de la glande thyroïde (plus ou moins de coupes par glande thyroïde et épaisseur des sections)<sup>21,22</sup>. L'étude montre qu'il y a moyen d'améliorer l'utilisation optimale de l'échographie et de la FNAC pour sélectionner les patients qui requièrent une intervention chirurgicale. Des études supplémentaires sur la raison potentielle de la sous-utilisation de la FNAC (guidée par échographie) en tant que stratégie préopératoire pourraient s'avérer utiles.



## 7. CONCLUSION

Comparativement aux autres pays européens, la Belgique affiche un taux intermédiaire d'incidence du cancer de la thyroïde. Au cours de la période 2004-2006, le taux d'incidence européen standardisé a été de 5,8 par 100 000 personnes-années. La Wallonie enregistre une incidence plus élevée du cancer de la thyroïde, surtout due au carcinome papillaire T1 (le plus souvent infracentimétrique, T1a).

L'objectif de cette étude était d'évaluer dans quelle mesure les différences au niveau de l'incidence du cancer de la thyroïde entre les différentes Régions belges pouvaient s'expliquer par des différences dans le choix des stratégies diagnostiques et thérapeutiques avec une référence plus particulière à la thyrotoxicose et à la pathologie nodulaire. Les procédures diagnostiques suivantes ont été analysées: dosage de la TSH, échographie du cou, échographie des carotides, CT scan, IRM, PET scan et FNAC. Les stratégies thérapeutiques comprenaient la chirurgie, les médicaments antithyroïdiens et l'iode radioactif.

Globalement, la Wallonie a des taux plus élevés en ce qui concerne le recours aux méthodes d'imagerie diagnostique pouvant mener à la découverte fortuite d'un nodule thyroïdien. Les interventions chirurgicales ont aussi été plus fréquentes en Wallonie, aussi bien dans le cadre de la prise en charge de la pathologie nodulaire que de la thyrotoxicose. La combinaison d'une utilisation plus intensive des procédures d'imagerie et d'un recours plus intensif à la chirurgie pourrait mener à un nombre substantiellement plus élevé de découvertes fortuites de très petits nodules thyroïdiens et ainsi révéler un réservoir pathologique du cancer de la thyroïde<sup>22</sup>, indolent ou pas. L'incidence du carcinome papillaire T1a, en effet, été trois fois plus élevée en Wallonie (4,6 par 100 000 personnes-années) qu'en Flandre (1,4 par 100 000 personnes-années). Cette différence d'incidence a été plus spécialement marquée au niveau des tumeurs T1a ( $\leq 1$  cm).

Un ensemble de résultats convergents montre une étroite association entre l'utilisation de stratégies diagnostiques et thérapeutiques spécifiques et l'incidence du cancer.

Toutefois, de nombreuses limitations méthodologiques liées au design écologique de l'étude, à l'utilisation de données rétrospectives et à la définition des pathologies thyroïdiennes par le biais de leur traitement (en l'absence des diagnostics réels), nous empêchent de prouver de manière définitive un lien de causalité entre l'utilisation plus ou moins intensive des procédures diagnostiques et thérapeutiques et l'incidence du cancer de la thyroïde. L'agrégation des événements à un niveau géographique donné, par exemple au niveau d'une région ou d'un arrondissement, pourrait permettre d'observer des associations entre les différentes variables qui ne seraient pas observées au niveau individuel ou à d'autres échelles d'agrégation (p. ex. comparaison entre zones orientales et occidentales, entre zones urbaines et rurales, entre zones côtières et éloignées de la mer). Ce type d'étude peut être entaché de biais, surtout liés à son caractère écologique (l'incapacité des données groupées à refléter correctement les associations au niveau individuel)<sup>23, 24</sup>.

La variabilité des procédures diagnostiques et thérapeutiques pourrait également être liée à la discipline du médecin qui a examiné et traité le patient (endocrinologue, chirurgien, spécialiste en médecine nucléaire, ...) ainsi qu'à l'hôpital dans lequel il a été admis. En Belgique, la prise en charge des maladies du système endocrinien est exclusivement hospitalière mais n'est pas limitée aux grands centres de référence. Dans cette étude, il n'a pas été possible d'inclure les caractéristiques des prestataires de soins et des hôpitaux.

Enfin, cette étude suggère des domaines d'amélioration dans l'utilisation préopératoire de la FNAC, aussi bien dans le nord que dans le sud du pays. L'utilisation de la FNAC, telle que proposée par les recommandations internationales peuvent aider les cliniciens à distinguer les nodules bénins des nodules malins nécessitant un traitement. La diffusion des dernières recommandations internationales relatives à la prise en charge des patients présentant des nodules thyroïdiens et des cancers de la thyroïde différenciés<sup>11</sup> ainsi que des patients atteints d'une thyrotoxicose<sup>25</sup> pourrait très certainement permettre de contribuer à la réduction de la variabilité des stratégies diagnostiques et thérapeutiques en Belgique.



Des études supplémentaires au niveau individuel (patient) reposant sur un schéma plus puissant (p. ex. une étude de cas témoins permettant la collecte de plus amples informations sur les antécédents au sein d'un groupe de cas et d'un groupe de témoins, une étude prospective incluant les patients suivis pour une pathologie de la thyroïde,...) sont donc nécessaires pour évaluer l'association entre les pratiques diagnostiques/thérapeutiques et le diagnostic du cancer de la thyroïde et l'évaluation de la taille de la tumeur et tirer des conclusions plus probantes sur l'impact de la variabilité géographique de ces pratiques et sur les chiffres de l'incidence du cancer<sup>26</sup>.

## 8. RÉFÉRENCES

1. Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22(6):395-404.
2. Belgian Cancer Registry. *Cancer Incidence in Belgium 2004-2005*. Brussels: 2008.
3. Colonna M, Bossard N, Guizard AV, Remontet L, Grosclaude P. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: incidence, mortality and survival. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010;71(2):95-101.
4. Netea-Maier RT, Aben KKH, Casparie MK, den Heijer M, Grefte JMM, Slootweg P, et al. Trends in incidence and mortality of thyroid carcinoma in The Netherlands between 1989 and 2003: correlation with thyroid fine-needle aspiration cytology and thyroid surgery. *Int J Cancer*. 2008;123(7):1681-4.
5. Reynolds RM, Weir J, Stockton DL, Brewster DH, Sandeep TC, Strachan MWJ. Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(2):156-62.
6. 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(9):1335-9.
7. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control*. 2009;20(5):525-31.
8. Chérié-Challine L. Surveillance sanitaire en France en lien avec l'accident de Tchernobyl - Bilan actualisé sur les cancers thyroïdiens et études épidémiologiques en cours en 2006. Saint-Maurice: [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr); 2006. Available from: [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)
9. Francart J, Renard F, Van den Bruel A, Decallonne B, Van Eycken L. Is the difference in thyroid cancer incidence between the Belgian regions associated with variations in surgical practice? In: *Proceedings of 14th International Thyroid Congress; 2010; Paris*.



10. Bollaerts K, Fierens S, Simons K, Francart J, Poffijn A, et al. Monitoring of possible health effects of living in the vicinity of nuclear sites in Belgium. Brussels: Scientific Institute of Public Health, Operational Direction Surveillance and Public Health; 2012.
11. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.
12. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet*. 2012; 379(9821):1155-66.
13. Wilhelm SM, McHenry CR. Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Graves' disease in the United States. *World J Surg*. 2010;34(6):1261-4.
14. Abraham-Nordling M, Bystrom K, Torring O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(6):899-905.
15. Moreno-Reyes R, Van Oyen H, Vandevijvere S. Optimization of iodine intake in Belgium. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011;72(2):158-61.
16. Vandevijvere S, Dramaix M, Moreno-Reyes R. Does a small difference in iodine status among children in two regions of Belgium translate into a different prevalence of thyroid nodular diseases in adults? *Eur J Nutr*. 2011.
17. Milas Z, Shin J, Milas M. New guidelines for the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Minerva Endocrinol*. 2011;36(1):53-70.
18. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, et al. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract*. 2010;16 Suppl 1:1-43.
19. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):787-803.
20. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009;19(11):1159-65.
21. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006;295(18):2164-7.
22. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(9):605-13.
23. Greenland S, Morgenstern H. Ecological bias, confounding, and effect modification. *Int J Epidemiol*. 1989;18(1):269-74.
24. Piantadosi S, Byar DP, Green SB. The ecological fallacy. *Am J Epidemiol*. 1988;127(5):893-904.
25. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*. 2011;17(3):456-520.
26. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte Devolx B, Marechaud R, Niccoli-Sire P, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(2):133-9.



## COLOPHON

Titre:	Différences géographiques de l'incidence du cancer de la thyroïde en Belgique: rôle des stratégies diagnostiques et thérapeutiques dans la prise en charge des pathologies thyroïdiennes
Auteurs:	Julie Francart (Fondation Registre du Cancer / Stichting Kankerregister), Annick Van Den Bruel (AZ Brugge), Brigitte Decallonne (UZ Leuven), Marielle Adam (Fondation Registre du Cancer / Stichting Kankerregister), Cécile Dubois (KCE), Harlinde De Schutter (Stichting Kankerregister / Fondation Registre du Cancer), Joan Vlayen (KCE), Sabine Stordeur (KCE)
Relecture:	Chris De Laet (KCE), Christian Léonard (KCE), Raf Mertens (KCE), Jo Robays (KCE)
Experts externes:	Chantal Daumerie (Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles), Christel Faes (Interuniversity Institute for Biostatistics and statistical Bioinformatics, Hasselt et Louvain), Michel Meurisse (CHU Sart Tilman, Liège), Geert Molenberghs (Interuniversity Institute for Biostatistics and statistical Bioinformatics, Hasselt et Louvain), Isabelle Salmon (Hôpital Erasme, Bruxelles), Lodewijk Vanbladel (FANC / AFCN), Christophe Vanclooster (AZ Sint-Lucas Gent), An Van Nieuwenhuyse (WIV / ISP)
Remerciements:	Stephan Devriese (KCE), Stefaan Van de Sande (KCE), Agence Intermutualiste, Fondation Registre du Cancer
Validateurs externes:	Bernard Corvilain (Hôpital Erasme, Bruxelles), Laurence Leenhardt (Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France), Kris Poppe (Département Endocrinologie, UZ Bruxelles)
Conflits d'intérêt:	Kris Poppe s'est exprimé à un congrès de la firme Merck (Krakow 2011, European Thyroid Congres)
Layout:	Ine Verhulst

### Disclaimer:

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Finalement, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration.**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**

Date de publication:

24 mai 2012





Domaine: Health Services Research (HSR)  
MeSH: Thyroid Neoplasms, Thyrotoxicosis, Thyroid Nodule, Cohort studies, Epidemiologic factors, Utilization Review, Health Services, Belgium  
Classification NLM: WK 200 Thyroid Gland. Parathyroid Glands - Generals works  
Langue: français, anglais  
Format: Adobe® PDF™ (A4)  
Dépot légal: D/2012/10.273/28

Copyright: Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons «by/nc/nd »  
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-rapports-kce>.



Comment citer ce rapport?

Francart J, Van Den Bruel A, Decallonne B, Adam M, Dubois C, De Schutter H, Vlayen J, Stordeur S. Différences géographiques de l'incidence du cancer de la thyroïde en Belgique: rôle des stratégies diagnostiques et thérapeutiques dans la prise en charge des pathologies thyroïdiennes. Health Services Research (HSR). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2012. KCE Report 177Bs. D/2012/10.273/28.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.

