

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abderrahmane Mira de Bejaia



Faculté de Médecine
Département de Médecine



THÈSE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

Docteur BOUKHERIS Houda

Maître-Assistante en Épidémiologie et Médecine Préventive

Profil Épidémiologique des Cancers Thyroïdiens dans la Région d'Oran 1993 - 2006

Présentée et soutenue publiquement le 09 janvier 2023

Jury

Présidente	Professeur BOUAOUD Souad	Faculté de Médecine de Sétif
Directrice de Thèse	Professeur BRAKNI Lila	Faculté de Médecine d'Alger
Co-Directeur	Professeur BOUBEZARI Reda-Fihri	Faculté de Médecine de Bejaia
Examineur	Professeur AIT HAMADOUCHE Nadia	Faculté de Médecine d'Alger
Examineur	Professeur OUAIL Djameleddine	Faculté de Médecine de Bejaia

Année 2023

Remerciements

Cette thèse doctorale symbolise l'aboutissement d'une longue et passionnante aventure, et une véritable immersion dans les domaines de l'épidémiologie descriptive, et de l'épidémiologie de terrain. Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont accompagnée pendant ces années inoubliables.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance au **Professeur Bouaoud Souad** de la Faculté de Médecine de Sétif pour avoir accepté de présider le jury de soutenance de cette thèse, pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail de recherche, pour la pertinence de ses remarques, sa clarté d'esprit, et pour n'avoir ménagé aucun effort pour valoriser et enrichir le manuscrit final.

Je tiens à remercier ma Directrice de thèse le **Professeur Brakni Lila** de la Faculté de Médecine d'Alger pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour son enthousiasme, ses compétences scientifiques, et ses qualités humaines. La confiance qu'elle m'a accordée, sa disponibilité et sa bienveillance m'ont permis de finaliser mes recherches en toute sérénité.

Je remercie le **Professeur Boubezari Reda-Fihri** pour avoir accepté de co-diriger cette thèse, pour son enthousiasme, ses encouragements, ses précieux conseils, le professionnalisme dont il a fait preuve pour m'aider à finaliser ce travail, et pour les qualités humaines que tous les enseignants chercheurs de la faculté de médecine de Bejaia lui reconnaissent.

Je remercie le **Professeur Ait Hamadouche Nadia** pour avoir accepté d'expertiser ce travail et de faire partie du Jury de soutenance. Je lui suis reconnaissante pour ses remarques pertinentes, ses encouragements, et sa confiance indéfectibles.

Je remercie le **Professeur Ouail Djameleddine** pour avoir accepté de faire partie du Jury de thèse. Je tiens à lui exprimer ma reconnaissance pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail de thèse, pour sa clarté d'esprit et sa vivacité, et pour toutes ses remarques pertinentes pour enrichir le manuscrit final, et la confiance qu'il m'a toujours accordée.

Enfin je tiens à exprimer ma reconnaissance au **Professeur Boudjit Lotfi**, Vice-Doyen de la post-graduation et de la recherche scientifique de la faculté de Médecine de Bejaia pour sa bienveillance, son enthousiasme, ses encouragements et ses compétences scientifiques.

Ce travail de recherche a débuté à la **Faculté de Médecine d'Oran**. Je remercie mon premier Directeur de thèse, le **Professeur Lakhdar Mokhtari** désormais retraité, pour qui je tiens à exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour m'avoir aidée, avec sa bienveillance et son enthousiasme à contourner toutes les difficultés de terrain à la phase initiale.

Cette thèse Doctorale conclue des années de collaborations avec des équipes de recherche étrangères, des années riches d'enseignements dans le domaine de l'épidémiologie des cancers. Une aventure que j'ai toujours qualifié de « véritable expédition », et un rêve que le **Professeur Midoun Nori** de la Faculté de Médecine d'Oran m'a permis de concrétiser. Je tiens à lui exprimer ma reconnaissance pour son enthousiasme, sa générosité, sa confiance, sa bienveillance, son amitié et pour son ouverture d'esprit. Ses compétences et ses qualités professionnelles font de lui « LA référence » dans le domaine de l'épidémiologie des cancers dans tout l'Ouest algérien. Je tiens également à lui témoigner mon admiration pour avoir réussi à aussi bien structurer le SEMEP de l'EHU dont il est chef de service depuis plus de 15 ans, et pour avoir au fil des années réussi à former une équipe de jeunes épidémiologistes, et pour les avoir si bien encadré et permis d'accéder au rang magistral.

Je remercie le **Professeur Bachir Bouaidjra Nouredine** du CHU d'Oran pour m'avoir accueilli dans son service de chirurgie adulte (CCA), et permis de travailler dans d'excellentes conditions, pour l'intérêt qu'il a manifesté à mon travail et partagé avec moi son expérience de la chirurgie thyroïdienne, et pour m'avoir ouvert les portes de son service et mis à ma disposition ses archives.

Je tiens également à remercier le **Professeur Boumansour Nawal** de la faculté de médecine d'Oran dont la contribution bienveillante m'a permis d'accéder aux données sur le cancer de la thyroïde du registre du cancer hospitalier de l'EHU dont elle est la coordinatrice, et pour avoir partagé avec moi son expérience de terrain qui m'a permis d'enrichir ce manuscrit.

Je remercie également les **Professeurs Brahim Mohamed Farouk, Chaib Taleb, Si Merabet Nouredine, Setti Amina, Lecheheb Mohamed, Boubekour Mohamed, Berrada Setti**, des services de chirurgie du CHU et de l'EHU d'Oran, et le **Docteur Mohamedi Fatiha** du service d'endocrinologie du CHU d'Oran pour m'avoir si gentiment accueilli dans leurs services, pour leur confiance, et pour avoir permis, par leur contribution et leur bienveillance de mener à bien ce travail.

Je suis reconnaissante au **Docteur Bettayeb Arslan** du SEMEP de l'EHU d'Oran pour sa contribution bienveillante, son soutien, sa disponibilité, ses encouragements, et tout l'intérêt qu'il a manifesté très tôt pour ce travail de recherche.

Cette aventure s'est étendue au **CHU de Tlemcen**, et je tiens à exprimer ma profonde gratitude au **Professeur Berber Necib** responsable du service de médecine nucléaire pour m'avoir si gentiment accueilli dans son service, et partagé avec moi ses données et son expérience

professionnelle et celle des études doctorales. Il a contribué à enrichir mon manuscrit de son expérience de terrain. Ses précieux conseils m'ont permis non seulement de mener à bien ce travail, mais aussi d'interpréter les données épidémiologiques avec beaucoup de clarté d'esprit.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance au **Docteur Medjahedi Abdelkader** du même service pour son accueil chaleureux et pour le temps qu'il m'a accordé.

Je remercie le **Professeur Meguenni Kaouel**, de la faculté de médecine de Tlemcen, et toute son équipe du SEMEP du CHU de Tlemcen, les **Docteurs Achour Zineb, Attar Sarra, Saiem Hafida, Rouigueb Kada et Benbachir Fatma Zohra** pour leur soutien, leur confiance, leur contribution et leur investissement. Les membres de cette équipe n'ont ménagé aucun effort pour me permettre de mener à bien mes recherches.

La réalisation de ce travail de thèse a nécessité l'interaction avec de nombreux professionnels du secteur privé de la wilaya d'Oran, une expérience très enrichissante et des rencontres avec des professionnels très compétents et avec de grandes qualités humaines, qui m'ont accueilli au sein de leur établissements et partagé avec moi bien plus que les données sur le cancer de la thyroïde. Je tiens à exprimer ma reconnaissance aux **Docteurs Benali Fatiha, Kahia Tani Samira, Bourouis Miloud, Korso Tlemceni Abdelatif, Bouzid Ahmed Toufik, Kechmir Khadidja, Laghouati Mohamed El Amine**. Et tous les chirurgiens des cliniques **Ennadjah, Errahmane, Chelia, El Abed, Elies** pour avoir accepté de partager avec moi leurs données sur le cancer de la thyroïde, et leur expérience de la chirurgie thyroïdienne.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance aux professionnels du SEMEP du CHU d'Oran pour leur soutien et leur amitié indéfectibles au fil des années : les **Docteurs Benrabah Lydia, El Ketroussi Fouzia, Hebali Nora**, sans oublier **Dalila et Salima** si présentes et bienveillantes.

Il serait incorrect d'occulter toutes ces personnes de la faculté de Médecine d'Oran qui m'ont soutenue de façon inconditionnelle et facilité la mise en œuvre de ce travail de recherche :

Les Doyens successifs, les **Professeurs Lakhdar Mokhtari, Cherrak Anwer et Snaouber Abdelmadjid** pour leur soutien et leurs encouragements, et pour m'avoir aidé à surmonter les difficultés de mise en place de cette étude, et Messieurs **Maamar Djamel, Mokhtari Mourad, Benyahia Tarik et Bensarradj Sidi Mohamed**. Et Mesdames **Hachem Fatima et Hennad Sakina**.

Merci à tous d'avoir permis à ce travail de voir le jour

Dédicaces

A ma défunte mère. Tu avais touché et embrassé la première version de cette thèse doctorale. C'est pour toi (et sur tes conseils) que j'ai réalisé cette thèse, mais tu n'es plus là pour apprécier le fruit d'un investissement professionnel de plusieurs années. Le sentiment de manque, et la douleur sont omniprésents et m'accompagneront toute ma vie. Je garderai de toi le souvenir d'une mère aimante et bienveillante, altruiste, généreuse, et au sourire éternel. Mais aussi le souvenir d'une professionnelle de la santé qui a beaucoup œuvré pour le bien être de sa communauté. Tu étais, et tu resteras une lumière hors du commun.

Pour toi Mama, une pensée vaut mille mots.

À mon père pour son soutien, sa patience, et ses conseils clairvoyants et très précieux.

À ma sœur, ma meilleure amie, pour ses encouragements, sa patience et son soutien indéfectibles, et pour avoir su me redonner confiance en moi à chaque fois que j'ai douté.

À mes deux frères pour leur soutien et leurs encouragements.

À ma nièce Nihad (le petit ange Nidou), pour la postérité...Merci d'être la continuité de notre histoire.

Take the first step in faith. You don't have to see the whole staircase, just take the first step.

Martin Luther King (1929-1968)

After all, what matters is not the first, but the last chapter of our life which shows how well we ran the race.

Paulo Coelho

Only if you have been in the deepest valley, can you ever know how magnificent it is to be on the highest mountain.

Richard Nixon (1913-1994)

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	i
Dédicaces	iv
Table des matières	vi
Liste des abréviations	xiii
Liste des symboles	xiv
Liste des tableaux	xvii
Liste des figures	xix
Liste des annexes	xii
Avant-propos	xiii
I. Revue de la littérature	
I. Introduction	2
1. La glande thyroïde	2
1.1. Rappels anatomiques	2
1.2. Rappels physiologiques	3
2. Les pathologies thyroïdiennes	4
2.1. Les dysthyroïdies	4
2.2. Les nodules thyroïdiens	5
2.3. Le cancer de la thyroïde	5
2.3.1. Classification anatomopathologique des cancers de la thyroïde	6
2.3.1.1. Carcinome papillaire	6
2.3.1.2. Microcarcinomes thyroïdiens	7
2.3.1.3. Carcinome vésiculaire (folliculaire)	8
2.3.1.4. Carcinome peu différencié	8
2.3.1.5. Carcinome anaplasique	9
2.3.1.6. Carcinome médullaire	10
2.3.2. Évolution de la classification pTNM	13
3. Épidémiologie descriptive	15
3.1. Incidence du cancer de la thyroïde	15
3.2. Évolution de l'incidence du cancer de la thyroïde	22
3.3. Causes possibles de l'augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde	31
3.3.1. Arguments en faveur d'une augmentation apparente	31

3.3.2. Arguments en faveur d'une augmentation réelle	32
4. Facteurs de risque du cancer de la thyroïde	34
4.1. L'exposition aux rayonnements ionisants	34
4.1.1. Irradiation externe de source médicale	34
4.1.2. Accidents et essais nucléaires	35
4.1.3. Facteurs modificateurs du risque de cancers thyroïdiens radio-induits	36
4.1.3.1. La dose de rayonnements ionisants	36
4.1.3.2. Âge au moment de l'exposition et temps de latence	37
4.1.3.3. Statut iodé et autres pathologies associées	37
4.1.4. Aspects anatomopathologiques et biologiques des cancers radio-induits	38
4.1.5. Diagnostic, traitement et suivi des cancers thyroïdiens radio-induits	39
4.2. Niveaux de TSH et thyroïdites auto-immunes	40
4.3. Antécédents personnels de goitre et de nodules bénins de la thyroïde	41
4.4. Facteurs nutritionnels et apport en iode alimentaire	42
4.4.1. Carence et supplémentation en iode alimentaire	42
4.4.2. Consommation de café	43
4.4.3. Consommation de légumes	43
4.4.4. Consommation de fruits de mer et autres aliments	43
4.4.5. Consommation de macronutriments	44
4.4.6. Nitrate	44
4.5. Antécédents familiaux et prédisposition génétique	45
4.6. Facteurs hormonaux et reproductifs	45
4.7. Facteurs anthropométriques et diabète	47
4.8. Consommation de tabac et d'alcool	49
4.8.1. Le tabagisme actif	49
4.8.2. Consommation d'alcool	50
4.9. Expositions aux polluants et perturbateurs de la fonction thyroïdienne	51
4.10. Facteurs liés au style de vie	51
5. Démarche diagnostique et bilan initial devant une suspicion de cancer de la thyroïde	53
6. Prise en charge conventionnelle des cancers différenciés de la thyroïde	54
6.1. Chirurgie initiale	54
6.2. Totalisation isotopique	55
6.3. Hormonothérapie thyroïdienne après chirurgie	55

6.4. Surveillance au cours du suivi	55
6.4.1. Dosage de la thyroglobuline	55
6.4.2. Échographie cervicale	55
6.4.3. Scintigraphie à l'iode 131	56
6.4.4. Tomographie par émission de positrons	56
6.4.5. Radiothérapie externe conventionnelle	56
6.4.6. Chimiothérapies	56
7. Prise en charge et suivi des patients à Oran	56
II. Problématique et objectifs	56
1. Problématique	57
2. Objectifs	58
2.1. Objectif général	58
2.2. Objectifs spécifiques	58
3. Contexte géographique	59
4. Contexte démographique	60
5. Contexte économique	62
6. Enseignement supérieur et secteur de la santé	62
7. Le registre du cancer d'Oran	63
II. Présentation de l'étude	
1. Matériel et méthodes	66
1.1. Type et période d'étude	66
1.2. Lieu de l'étude	66
1.3. Population étudiée	66
1.3.1. Définition de cas	66
1.3.2. Critères d'éligibilité	67
1.3.2.1. Critères d'inclusion	67
1.3.2.2. Critères d'exclusion	67
1.3.3. Identification des sources d'information, recueil et validation des données	67
1.3.3.1. Méthodes de recueil des informations dans la wilaya d'Oran	68
1.3.3.2. Méthodes de recueil des informations dans les autres wilayas de l'ouest	68
1.3.3.3. Méthodes de recueil des informations dans les wilayas des régions Centre et Est	68
1.3.4. Organisation pratique du recueil des données	69

1.3.5. Mise en forme des données recueillies	69
1.3.6. Gestion des doublons	69
1.3.7. Vérification du diagnostic histopathologique	69
1.3.8. Validation du lieu de résidence	70
1.3.9. Données sur la population générale de la wilaya d'Oran	70
1.3.10. Considérations éthiques	70
1.4. Méthodes d'analyse statistique	72
1.4.1. Définition des variables d'intérêt	72
1.4.2. Caractéristiques démographiques, cliniques et anatomopathologiques	72
1.4.3. Taux d'incidences bruts, standardisés et tendances	73
1.4.3.1. Taux spécifique pour la classe d'âge $i : a_i$	73
1.4.3.2. Taux brut (TB) global (tout âge confondu) pour 100 000 personnes-année	74
1.4.3.3. Taux d'incidence annuelle standardisée pour 100 000 personnes-année	74
1.4.4. Estimation de la variation annuelle de l'incidence exprimée en pourcentage	75
1.4.5. Étude de l'incidence avec l'approche Âge-Période-Cohorte	76
1.4.6. Comparaison des données du RCO aux données de la recapture	78
III. Résultats	
Chapitre 1. Description des caractéristiques démographiques, cliniques et anatomopathologiques de la cohorte	81
1. Description de la cohorte	81
1.1. Entre le 1 ^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2006	81
1.2. Entre le 1 ^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2013	82
1.1. Caractéristiques démographiques	86
1.1.1. Période 1993-2006	86
1.1.2. Période 1993-2013	87
1.2. Circonstances de diagnostic	88
1.3. Caractéristiques anatomopathologiques	96
1.3.1. Période 1993-2006	96
1.3.2. Période 1993-2013	96
1.4. Caractéristiques des patients selon le type histopathologique	107
Chapitre 2. Évolution de l'incidence	109
1. Incidence standardisée	109
1.1. Période 1993-2006	109

1.2. Période 1993-2013	110
1.2.1. Incidence spécifique par âge	110
1.2.2. Incidence par sexe et par type histopathologique	110
1.2.3. Évolution de l'incidence globale	119
1.2.4. Évolution de l'incidence selon les caractéristiques démographiques	119
1.2.5. Évolution de l'incidence selon le type histopathologique	120
1.2.6. Évolution de l'incidence selon la taille de la tumeur et le type histopathologique	125
1.2.7. Évolution de l'incidence des nodules thyroïdiens par sexe	129
2. Application du model âge-période-cohorte	130
2.1. Évolution de l'incidence selon l'âge au diagnostic - Âge longitudinal	130
2.2. Évolution de l'incidence selon la période de diagnostic - Effet période	131
2.3. Évolution de l'incidence selon la cohorte de naissance - Effet cohorte	133
2.4. Analyse du « drift » ou « âge-dérive » et de la tendance de l'incidence ajustée	136
Chapitre 3. Évaluation de la qualité des données sur le cancer de la thyroïde dans le RCO	141
1. Comparaison des données du RCO aux données résultant du processus de recapture	141
Chapitre 4. Discussion	146
1. Synthèse des principaux résultats	146
2. Caractéristiques démographiques, facteurs hormonaux et carence en iode	158
3. Circonstances de diagnostic	151
4. Caractéristiques des carcinomes de la thyroïde par type histopathologique	152
4.1. Le carcinome de type papillaire	153
4.2. Le carcinome de type vésiculaire	153
4.3. Le carcinome peu différencié	154
4.4. Le carcinome de type anaplasique	154
4.5. Le carcinome de type médullaire	155
5. Incidence standardisée globale et tendances évolutives	155
6. Causes possibles de l'augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde à Oran	161
6.1. L'exposition aux rayonnements ionisants comme explication possible	161
6.2. Carence et supplémentation alimentaire en iode alimentaire	166
6.3. Associations goitres, nodules thyroïdiens bénins et cancer de la thyroïde	171
6.4. Poids, taille, et résistance à l'insuline	172
6.5. Évolution des pratiques médicales	173
6.5.1. Évolution des thyroïdectomies : une augmentation des thyroïdectomies totales	173

6.5.2. Évolution des techniques de préparation des pièces de thyroïdectomie pour examen microscopique	174
6.5.3. L'accès aux services de santé	174
6.5.4. Naissance dans des zones d'endémie goitreuse et mouvements migratoires internes	175
6.6. L'augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde à Oran est-elle réelle ou bien la conséquence d'un surdiagnostic ?	176
7. Forces et limites de l'étude	177
8. Pourquoi ne pas avoir réalisé notre étude à partir du RCO ?	179
IV. Conclusion	
Conclusion	186
V. Perspectives	
1. Extension de la présente étude aux années les plus récentes	189
2. Mise en place d'études étiologiques	189
3. Poursuivre la démarche d'amélioration de la qualité des données du RCO	189
3.1. Formation continue et stabilisation des personnels en charge du RCO	189
3.2. Impliquer les médecins praticiens et les laboratoires dans les activités du registre	190
4. Mise en place des registres national spécialisés du cancer de la thyroïde	192
5. Mise en place d'une banque de données pour l'étude des polymorphismes génétiques	192
6. Surveillance à long terme des malades traités pour cancer de la thyroïde	192
7. Poursuivre le programme d'iodation du sel de table	193
8. Vérifier le diagnostic anatopathologique	193
Références bibliographiques	194
Annexes	
Annexe 1. Classification TNM des tumeurs thyroïdiennes	218
Annexe 2. Standards recommandés pour la définition de la date d'incidence. Réseau Européen des registres du Cancer, 1999	219
Annexe 3. Services impliqués dans le processus de recapture des cancers de la thyroïde	220
Annexe 4. Lettre de demande d'autorisation d'accès aux dossiers médicaux	221
Annexe 5. Fiche de recueil des données	222
Annexe 6. Fonctions et paramètres calculés dans le model âge-période-cohorte	223
Annexe 7. Table des tests d'hypothèse	224
Annexe 8. Informations manquantes sur les différentes variables analysées	225
Annexe 9. Types histopathologiques retrouvés durant le processus de recapture et codes morphologiques correspondants	226

Annexe 10. Incidence standardisée (population mondiale) du cancer de la thyroïde pour 100 000 et ratio d'incidence stratifiée sur le sexe, les types histopathologiques majeurs et la période de diagnostic, et variations annuelles de l'incidence, Oran, 1993-2013	227
Annexe 11. Taux de mortalité cumulative des carcinomes thyroïdiens de type vésiculaire selon les caractéristiques anatomopathologiques	228
Annexe 12. Incidence annuelle du cancer de la thyroïde standardisée (population mondiale) pour 100 000 globale et pour le type papillaire.	229
Annexe 13. Variations annuelles en Pourcentage de l'incidence des nodules solitaires stratifiées sur l'âge et le sexe, Oran, 1993-2013.	230
Annexe 14. Variations annuelles en Pourcentage de l'incidence des nodules multiples stratifiées sur l'âge et le sexe, Oran, 1993-2013.	231
Annexe 15. Variations annuelles en Pourcentage de l'incidence des nodules solitaires associés aux cancers de la thyroïde de type papillaire, stratifiées sur le sexe et l'âge, Oran, 1993-2013.	232
Annexe 16. Variations annuelles en Pourcentage de l'incidence des nodules multiples associés aux cancers de la thyroïde de type papillaire, stratifiées sur le sexe et l'âge, Oran, 1993-2013.	233
Productions scientifiques issues du travail de thèse	235
Publications issues du travail de thèse	238
Résumé	257
Abstract	258
ملخص	259

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN - acide désoxyribonucléique
AIRTUM - Italian Association of Cancer Registries
AMP - Adénosine Monophosphate cyclique
ANCSCH - Australian National Cancer Statistics Clearing House
APC- Âge-Période-Cohorte
ATA - American Thyroid Association
BPA - Bisphénol A
Bq - becquerel
BRAF - gène situé sur le chromosome 7 et responsable de la production de la protéine B-Raf.
CAC - Centre Anti-Cancer
CASNOS- Caisse des Assurances Sociales des Non-Salariés
CHU - Centre Hospitalier et Universitaire
CIM-10 - Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} édition
CIM-O-3 - Classification Internationale des Maladies pour l'oncologie, 3^{ème} édition
CIRC - Centre International de Recherche sur le Cancer
CMT- Carcinome Médullaire de la Thyroïde
CNAS- Caisse Nationale des Assurances Sociales (travailleurs Salariés)
CPD - Carcinome peu différencié de la thyroïde
CPFV - Carcinome papillaire dans sa forme vésiculaire
CPMC - Centre Pierre et Marie Curie
CPT- Carcinome Papillaire de la thyroïde
CRR - Cohort Rate Ratio (ratio d'incidence dans une cohorte comparée à une cohorte de référence)
CT - Cancer de la Thyroïde
CTA - Carcinome thyroïdien de type anaplasique
CTP- Carcinome thyroïdien de type papillaire
CTV - Carcinome thyroïdien de type vésiculaire
CMT - Carcinome médullaire de la thyroïde
CPFV - Carcinome papillaire dans sa forme vésiculaire
DATHYRCA - Danish Thyroid Cancer national database
Dl - Degrés de liberté
DS - déviation standard
DSP - Direction de la Santé et de la Population
DUOX - Dual oxydase
EHU - Établissement Hospitalier et Universitaire
ENCR - European Network of Cancer Registries (Réseau Européen des Registres du Cancer)
EPSP - Etablissement Public de Santé de Proximité
ER α - récepteur alpha des œstrogènes
ER β 1 - récepteur bêta-1 des œstrogènes
FRANCIM - France Cancer Incidence et Mortalité (réseau français des registres du cancer)
FTT - Fitted Temporal Trend - tendance de l'incidence ajustée

GBD - Global Burden of Disease Study
 GMN - goitre multinodulaire
 GPH - Goitre parenchymateux hétérogène
 GMNH - Goitre multinodulaire hétérogène
 Gy - Gray
 HCG - Gonadotrophine Chorionique humaine
H-RAS - protéine régulatrice de la division cellulaire. Altération oncogénique du gène *H-RAS* fréquemment observée dans les cancers de la tête et du cou
 HT - Hormones thyroïdiennes
 IC95% - Intervalle de confiance à 95%
 IGF-1 - Insulin-like Growth Factor One
¹³¹I - Iode 131
 IMC - Indice de Masse Corporelle
 INSP - Institut National de Santé Publique
K-RAS - altération oncogénique du gène *KRAS*
 Ln - logarithme népérien
 Log - logarithme
 LongAge - Age longitudinal
 MCPT - Microcarcinome Papillaire Thyroïdien
 MCT - Microcarcinome thyroïdien
 MM - Millimètre
 MS - Ministère de la Santé
 mGy - milligray
 mSv - millisievert
 MTR - Morphology Tumor Registry (Luxembourg)
 N - Nombre (effectif)
 NADPH - nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
 NCI - National Cancer Institute, Bethesda, Marylande, USA
 NCR - Netherlands Cancer Registry
 NEM - Néoplasie Endocrinienne Multiple
 NFT - Nodule Froid Thyroïdien
 ni - nombre de personnes-années exposées dans une classe d'âge ri
 NIH - National Institutes of Health, Bethesda, Marylande, USA
 NIH-AARP - The National Institutes of Health-the American Association of Retired Persons
 NOX - NADPH oxydase
N-RAS - enzyme qui, chez l'homme, est codée par le gène *N-RAS*
 OMS - Organisation Mondiale de la Santé
 ONS - Office National des Statistiques
p - Degré de signification des tests statistiques
PAX8 - Paired boxed gène 8. Protéine produite par les cellules de la glande thyroïde normale et certaines tumeurs thyroïdiennes
 PBB - Polybromobiphényles
 PBDEs - Polybromodiphényléthers
 PCB - Biphenyls polychlorés

PHAHs - Hydrocarbonespolyhalogénés
 PIK3CA - Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
 PMSI - Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PPAR γ - Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
 PRR - Period Rate Ratio (Ratio de période)
 PRUHV - Pathology Registry of the University Hospital of Vigo (Spain)
 PTEN - protéine Phosphatase and TENsin homolog qui code pour un gène suppresseur de tumeur qui inhibe la voie PI3K-AKT
 pTNM - pathologie Taille Nodules Métastases (stadification anatomopathologique post-chirurgicale)
RAS - Famille de protéines au rôle proto-oncogène (gène muté)
 RCO - Registre du Cancer d'Oran
 RERF - Radiation Effects Research Foundation
RET/PTC - Translocation dans les cancers thyroïdiens de type papillaire
 RI - Rayonnements ionisants
r_i - classe d'âge spécifique
 ROS - reactive oxygen species
 RR - Risque Relatif
 SAI - Sans Autre Indication
 SEER - Surveillance Epidemiology and End Results
 SEMEP - Service d'Epidémiologie et Médecine Préventive
 SIR - Standardized Incidence Ratio (Taux d'incidence standardisée)
 SPCR - Sao Paulo Cancer Registry (Brésil)
 SPSS - Statistical Package for the Social Sciences (logiciel d'analyse statistique des données)
 SRRTC - Sicilian Regional Registry of Thyroid Cancer (Italy)
 T3 - Triiodothyronine
 T4 - Thyroxine (Tétraiodothyronine)
 TBG - Thyroxin Binding Globulin
 TCR-RA - Thyroid Cancer Registry of Rhône-Alpes Region (France)
 TDM - Tomodensitométrie
 TEP - Tomodensitométrie par Emission de Positrons
 TEP-FDG - Tomodensitométrie par Emission de Positrons - fluorodésoxyglucose
 Tg - Thyroglobuline
TP53 - facteur de transcription
 TRH - Thyrolibérine
TRK - protéine (mutation génétique)
 TSH - Thyroestimuline
 UICC/AJCC - Union for International Cancer Control / American Joint Committee on Cancer
 UNSCEAR - United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
V600 BRAF - mutation spécifique du gène BRAF impliquée dans la prolifération cellulaire
 VAP- Variation Annuelle en Pourcentage

LISTE DES SYMBOLES

a_i - taux spécifique par âge

e - exponentielle

% pour cent

< inférieur

= égale

> supérieur

\pm plus ou moins

\leq inférieur ou égal

\geq supérieur ou égal

^{131}I - Iode 131

γ gamma

β bêta

Λ lambda

Σ somme

p_i - effectifs de chaque classe d'âge de la population mondiale de référence

r - Coefficient de corrélation

r^2 - Coefficient de détermination

LISTE DES TABLEAUX

Numéro	Titre	Page
Tableau 1	Classification histopathologique des tumeurs thyroïdiennes, OMS 2004	11
Tableau 2	Évolution de la classification pTNM depuis 2009	14
Tableau 3	Incidence du cancer de la thyroïde standardisée (population mondiale) dans différents registres du cancer	18
Tableau 4	Variations Annuelles en Pourcentage de l'incidence des cancers de la thyroïde estimées dans différents pays	24
Tableau 5	Incidence et mortalité du cancer de la thyroïde standardisées sur la population mondiale, pour 100 000, globale pour la région Afrique du Nord et Moyen-Orient et par pays chez les deux sexes en 1990 et 2019	27
Tableau 6	Analyse décomposée des causes de variations de l'incidence du cancer de la thyroïde pour la région Afrique du Nord et Moyen-Orient, globale, et par pays, chez les deux sexes, 1990 et 2019	28
Tableau 7	Causes possibles de l'augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde	33
Tableau 8	Facteurs liés au cancer de la thyroïde et sens de la liaison	52
Tableau 9	Population type de référence (mondiale)	74
Tableau 10	Évolution du nombre de thyroïdectomies et des cancers thyroïdiens, 1993-2013	85
Tableau 11	Caractéristiques démographiques et circonstances de diagnostic des cancers de la thyroïde chez les deux sexes, Oran, 1993-2006	87
Tableau 12	Caractéristiques démographiques et circonstances de diagnostic des cancers de la thyroïde chez les femmes, Oran, 1993-2013	90
Tableau 13	Caractéristiques démographiques et circonstances de diagnostic des cancers de la thyroïde chez les hommes, Oran, 1993-2013	92
Tableau 14	Caractéristiques démographiques et cliniques des cancers de la thyroïde chez les femmes, stratifiées sur l'âge et la période de diagnostic, Oran, 1993-2013	93
Tableau 15	Caractéristiques démographiques, et cliniques des cancers de la thyroïde chez les hommes stratifiées sur l'âge et la période de diagnostic, Oran, 1993-2013	95
Tableau 16	Caractéristiques anatomopathologiques des cancers de la thyroïde chez les deux sexes, Oran, 1993-2006	98
Tableau 17	Caractéristiques anatomopathologiques des cancers de la thyroïde selon la période de diagnostic chez les femmes, Oran, 1993-2013	100
Tableau 18	Caractéristiques anatomopathologiques des cancers de la thyroïde selon la période de diagnostic chez les hommes Oran, 1993-2013	102
Tableau 19	Distribution des cancers de la thyroïde selon le type histopathologique et le sexe, Oran, 1993-2013	103

Tableau 20	Caractéristiques anatomopathologiques des cancers thyroïdiens selon l'âge et la période de diagnostic chez les femmes	104
Tableau 21	Caractéristiques anatomopathologiques des cancers thyroïdiens selon l'âge et la période de diagnostic chez les hommes	106
Tableau 22	Incidence annuelle du cancer de la thyroïde standardisée (population mondiale) pour 100 000, globale et pour le type papillaire, Oran, 1993-2006.	109
Tableau 23	Cas incidents de cancers de la thyroïde et incidence standardisée (population mondiale) pour 100 000	113
Tableau 24	Taux d'incidence cumulés bruts et ajustés sur l'âge (population mondiale) pour 100 000, et ratio d'incidence des cancers de la thyroïde globalement, par sexe et pour les types histopathologiques majeurs, Oran, 1993-2013	114
Tableau 25	Incidence standardisée (population mondiale) des cancers de la thyroïde pour 100 000 selon les caractéristiques démographiques et anatomopathologiques stratifiée sur la période de diagnostic, et variations annuelles de l'incidence, Oran, 1993-2013	117
Tableau 26	Incidence standardisée et ratio d'incidence selon la taille de la tumeur et la période de diagnostic	118
Tableau 27	Incidence standardisée, et ratio d'incidence selon la taille de la tumeur	118
Tableau 28	Tests de signification statistiques des effets de l'âge, de la période et de la cohorte de naissance sur l'incidence du cancer de la thyroïde chez les femmes et les hommes globalement, et chez les femmes et les hommes avec un cancer thyroïdien de type papillaire, Oran, Algérie, 1993-2013.	140
Tableau 29	Sources d'information sur les cancers de la thyroïde, RCO <i>versus</i> recapture.	141
Tableau 30	Bases de diagnostic des cancers de la thyroïde, RCO <i>versus</i> recapture.	143
Tableau 31	Types histopathologiques des cancers de la thyroïde dans le RCO et les données de recapture	144
Tableau 32	Variables divergentes entre le RCO et le processus de recapture, 1996-2013	144
Tableau 33	Comparaison des codes morphologiques, RCO <i>versus</i> données recapturées	145
Tableau 34	Incidence du cancer de la thyroïde standardisée (population mondiale) dans différents registres du cancer	158
Tableau 35	Variations Annuelles en Pourcentage de l'incidence des cancers de la thyroïde estimées dans différents pays	160
Tableau 36	Critères OMS du statut nutritionnel en iode basé sur les concentrations en iode urinaire chez les enfants d'âge scolaire	170

LISTE DES FIGURES

Numéro	Titre	Page
Figure 1	La glande thyroïde	2
Figure 2	Physiologie de la glande thyroïde	4
Figure 3	Aspects microscopiques des types histopathologiques majeurs des cancers thyroïdiens	12
Figure 4	Taux d'incidence pour 100 000 des cancers de la thyroïde standardisés sur la population mondiale chez les hommes et les femmes (2020)	19
Figure 5	Incidence et mortalité standardisées (population mondiale) du cancer de la thyroïde pour 100 000, chez les femmes et les hommes, dans différentes régions du monde 2020	20
Figure 6	Incidence et mortalité standardisées (population mondiale) du cancer de la thyroïde pour 100 000, chez les femmes et les hommes en Afrique, 2020	20
Figure 7	Incidence et mortalité standardisées (population mondiale) du cancer de la thyroïde pour 100 000, chez les femmes et les hommes en Afrique du Nord, 2020	21
Figure 8	Incidence standardisée (population mondiale) du cancer de la thyroïde pour 100 000, chez les femmes et les hommes en Algérie à partir de 14 registres de population, 2017	21
Figure 9	Tendances des taux d'incidence standardisés sur l'âge (population mondiale) pour 100 000 pour le cancer de thyroïde globalement, et pour les types histologiques majeurs, chez les hommes, dans quelques pays, 1960-2007.	25
Figure 10	Tendances des taux d'incidence standardisés sur l'âge (population mondiale) pour 100 000 pour le cancer de thyroïde globalement, et pour les types histologiques majeurs, chez les femmes, dans quelques pays, 1960-2007.	26
Figure 11	Tendances de l'incidence, de la prévalence, de la mortalité, et des années de vie perdues en incapacité pour le cancer de la thyroïde en Afrique du Nord et au Moyen-Orient durant la période 1990-2019.	29
Figure 12	Incidence, prévalence, mortalité, et années de vie perdues en incapacité par cancer de la thyroïde ajustées sur l'âge et standardisées sur la population mondiale de référence, selon l'âge et le sexe, Afrique du Nord et Moyen-Orient, 1990-2019.	30
Figure 13	Bilan de suivi des sujets avec des antécédents d'exposition aux rayonnements ionisants externes durant l'enfance	40
Figure 14	Mortalité et années de vie perdues en incapacité par cancer de la thyroïde attribuables à un indice de masse corporelle élevé, étude GBD, 2019.	49
Figure 15	Localisation de la wilaya d'Oran et communes qui la composent	60
Figure 16	Pyramide des âges dans la wilaya d'Oran en 2020	61
Figure 17	Indicateurs démographiques de la wilaya d'Oran, 2020	61
Figure 18	Évolution de l'incidence du cancer de la thyroïde, standardisée sur la population mondiale exprimée pour 100 000, RCO, 1996-2013.	64
Figure 19	Évolution de l'incidence du cancer de la thyroïde, standardisée (population mondiale exprimée pour 100 000, chez les femmes dans les wilayas d'Alger	64

	(2001-2018), de Sétif (1986-2018) et de 20 wilayas de la région Est algérien (2014-2017)	
Figure 20	Collecte des informations par la méthode de vérification indépendante des cas, et l'approche multisource, et validation des informations par croisements multiples	71
Figure 21	Évolution du nombre annuel de thyroïdectomies réalisées dans les établissements de santé de la wilaya d'Oran, 1993-2013	84
Figure 22	Évolution du nombre de thyroïdectomies (A) et des cancers de la thyroïde (B) chez les résidents de la wilaya d'Oran, selon le sexe et l'âge, Oran, 1993-2013	84
Figure 23	Corrélation entre le nombre de thyroïdectomies et le nombre de cancers thyroïdiens découverts, Oran, 1993-2013.	85
Figure 24	Critères de sélection de la date d'incidence des cancers thyroïdiens diagnostiqués dans la wilaya d'Oran, 1993-2013.	86
Figure 25	Distribution des cancers de la thyroïde selon le sexe et l'âge, Oran, 1993-2013	88
Figure 26	Distribution des cancers de la thyroïde selon le sexe et la taille tumorale, Oran, 1993-2013	99
Figure 27	Âge des malades au diagnostic selon le type histopathologique, Oran, 1993-2013	107
Figure 28	Taux d'incidence spécifique par âge chez les femmes, chez les hommes, par type histopathologique, et ratio d'incidence femmes:hommes, Oran, 1993-2013	111
Figure 29	Taux d'incidence spécifique par âge chez les femmes, chez les hommes, par type histopathologique, et ratio d'incidence femmes:hommes, Oran, 1993-2013	112
Figure 30	Variations Annuelles de l'incidence exprimées en Pourcentage du cancer de la thyroïde chez les femmes (A) et les hommes (B), Oran, 1993-2013	119
Figure 31	Évolution de l'incidence des cancers de la thyroïde stratifiée sur le sexe et l'âge	120
Figure 32	Évolution de l'incidence des cancers thyroïdiens globale et par type histopathologique, Oran, 1993-2013	121
Figure 33	Variations Annuelles exprimées en Pourcentage de l'incidence des cancers de la thyroïde stratifiée sur de type histopathologique, le sexe et l'âge, Oran, 1993-2013	124
Figure 34	Évolution de l'incidence des cancers de la thyroïde selon la taille, et Variations Annuelles de l'incidence exprimées en Pourcentages, pour tous les types histopathologiques et le type papillaire, Oran, 1993-2013.	126
Figure 35	Variations Annuelles de l'incidence du cancer de la thyroïde exprimées en pourcentage, stratifiées sur le sexe et la taille de la tumeur, Oran, 1993-2013.	127
Figure 36	Variations Annuelles de l'incidence du cancer de la thyroïde de type papillaire exprimées en pourcentage, stratifiées sur le sexe et la taille de la tumeur, Oran, 1993-2013.	128
Figure 37	Variations annuelles en Pourcentage de l'incidence des nodules solitaires (A et B) et des nodules multiples (C et D) selon le sexe, Oran, 1993-2013.	129
Figure 38	Incidence spécifique à l'âge dérivée du model Âge-Période-Cohorte ajustée sur la période de diagnostic et la cohorte de naissance chez les femmes (A), chez les	131

	hommes (B), et chez les femmes (C) et les hommes (D) avec un cancer de type papillaire.	
Figure 39	Évolution du ratio d'incidence de période ajusté sur l'âge et la cohorte de naissance chez les femmes (A) et les hommes (B), et chez les femmes (C) et les hommes (D) avec un cancer de type papillaire	132
Figure 40	Évolution du ratio d'incidence de cohorte ajusté sur l'âge et la période de diagnostic chez les femmes (A) et les hommes (B), et chez les femmes (C) et les hommes (D) avec un cancer de la thyroïde de type papillaire	135
Figure 41	Drift (âge dérive) dérivé du model âge-période-cohorte chez les femmes (A) et les hommes (B), et chez les femmes (C) et les hommes (D) avec un cancer de la thyroïde de type papillaire	138
Figure 42	Tendances temporelles dérivées du modèle âge-période-cohorte ajustées sur l'âge, la période de diagnostic et la cohorte de naissance chez les femmes (A), chez les femmes avec un CTP (B), chez les hommes (C) et chez les hommes avec un CTP (C)	139
Figure 43	Distribution des sources d'information des cancers de la thyroïde.	142
Figure 44	Évolution du nombre de cancers de la thyroïde dans le RCO <i>versus</i> notre collecte	143
Figure 45	Incidence standardisée pour 100 000 (population mondiale), dans le monde, en Algérie, et dans différentes wilayas d'Algérie	159
Figure 46	Évolution de l'incidence du cancer de la thyroïde, standardisée (population mondiale) exprimée pour 100 000, chez les femmes dans les wilayas d'Alger (2001-2018), de Sétif (1986-2018), dans 20 wilayas de la région Est (2014-2017), et à Oran (1993-2013)	161
Figure 47	Troisième essai nucléaire aérien réalisé par la France à In Ekker, près de Reggane	163
Figure 48	Trajectoire du nuage radioactif du premier essai nucléaire réalisé par l'armée française dans le Sahara algérien le 13 février 1960 (opération Gerboise bleue)	164
Figure 49	Statut d'iode dans différents pays, basé sur les concentrations urinaires médianes d'iode chez les enfants d'âge scolaire.	170
Figure 50	Les 10 premiers pays avec un nombre d'enfants d'âge scolaire important présentant une déficience iodée basé sur les concentrations urinaires médianes nationales en iode (< 100 µg/l), 2011.	171
Figure 51	Évolution de la couverture par les registres du cancer en Algérie	184

LISTE DES ANNEXES

Numéro	Titre	Page
Annexe 1	Classification TNM des cancers thyroïdiens	218
Annexe 2	Standards recommandés pour la définition de la date d'incidence. Règles pour le choix de la date d'incidence par ordre de priorité décroissant. Réseau Européen des registres du Cancer, 1999	219
Annexe 3	Services inclus lors de la recapture des cancers de la thyroïde.	220
Annexe 4	Courrier adressé aux chefs de services et responsables des cliniques privées et laboratoires d'anatomo-cytopathologie pour accéder aux dossiers médicaux et comptes rendus des études microscopiques des pièces de thyroïdectomie	221
Annexe 5	Fiche de recueil des données - Recapture	222
Annexe 6	Fonctions et paramètres calculés dans le model Âge-Période-Cohorte	223
Annexe 7	Tests d'hypothèses dans le modèle âge-période-cohorte	224
Annexe 8	Informations manquantes sur les différentes variables analysées	225
Annexe 9	Types histopathologiques de cancers de la thyroïde tels que rapportés dans les comptes rendus anatomopathologiques et codes morphologiques correspondants	226
Annexe 10	Evolution de l'incidence du cancer de la thyroïde standardisée (population mondiale) pour 100 000 chez les hommes et pour les types histopathologiques majeurs.	227
Annexe 11	Taux de mortalité cumulative des carcinomes thyroïdiens de type vésiculaire selon les caractéristiques anatomopathologiques	228
Annexe 12	Incidence annuelle du cancer de la thyroïde standardisée (population mondiale) pour 100 000 globale et pour le type papillaire.	229
Annexe 13	Variations annuelles exprimées en Pourcentage de l'incidence des nodules solitaires stratifiées sur l'âge et le sexe, Oran, 1993-2013.	230
Annexe 14	Variations annuelles en Pourcentage de l'incidence des nodules multiples stratifiées sur l'âge et le sexe, Oran, 1993-2013.	231
Annexe 15	Variations annuelles en Pourcentage de l'incidence des nodules solitaires associés aux cancers de la thyroïde de type papillaire, stratifiées sur le sexe et l'âge, Oran, 1993-2013.	232
Annexe 16	Variations annuelles en Pourcentage de l'incidence des nodules multiples associés aux cancers de la thyroïde de type papillaire, stratifiées sur le sexe et l'âge, Oran, 1993-2013.	233

Avant-propos

L'incidence du cancer de la thyroïde (CT) a augmenté de façon régulière et continue ces trois dernières décennies dans de nombreuses régions du monde. Cette augmentation s'est faite aux dépens des cancers de type papillaire et des tumeurs de petite taille, et a été attribuée à un surdiagnostic d'incidentalomes, du fait de changements dans les pratiques médicales. Cependant une augmentation réelle, liée à l'exposition à des carcinogènes connus ou encore méconnus ne peut être exclue.

Les données qui décrivent l'incidence du CT et ses tendances concernent l'Europe, l'Amérique du Nord, et quelques pays d'Amérique du Sud et d'Asie. Les rares études publiées en Afrique se sont appuyées sur des séries hospitalières. En Algérie, le CT représente le troisième cancer féminin, et une augmentation de son incidence a été observée dans la wilaya de Sétif depuis 1986, et dans celle d'Alger depuis 2001. Dans les services de chirurgie de la wilaya d'Oran, une augmentation de la fréquence des chirurgies thyroïdiennes pour pathologies supposées bénignes, avec découverte de cancers à l'étude microscopique des pièces de thyroïdectomies, et un allongement des délais d'attente dans le seul service de médecine nucléaire basé au CHU de Tlemcen ont été rapportés. Du fait de l'absence de données épidémiologique sur le sujet dans la wilaya d'Oran, nous avons mis en place une étude afin de décrire l'évolution du profil épidémiologique du CT sur une période de 21 ans, avec l'intention d'utiliser les données du registre du cancer d'Oran (RCO). Mais devant l'instabilité de la courbe d'incidence nous avons mis en œuvre un processus de collecte active des données, en utilisant le système multisource et la méthode de vérification indépendante des cas. Aux fins de comparabilité internationale, nous avons suivi les recommandations du Réseau Européen des Registres du Cancer, de l'Association Internationale des Registres du Cancer, et la 3^{ème} classification internationale des maladies pour l'oncologie afin de définir les cas, la date d'incidence et les types histopathologiques.

Cette thèse comporte quatre chapitres :

- Une description des caractéristiques cliniques et anatomopathologiques des CT et leur évolution temporelle.
- Une estimation de l'incidence et ses tendances selon les caractéristiques démographiques et anatomopathologiques, et de la variation annuelle de l'incidence en pourcentage.
- Une estimation de l'incidence avec application du modèle âge-période-cohorte, et une estimation du drift net et drifts locaux.
- Une discussion des hypothèses sur les causes possibles des tendances observées.

**Profil Épidémiologique des Cancers
Thyroïdiens dans la Région d'Oran
1993 - 2006**

I. Revue de la Littérature

I. Introduction

1. La glande thyroïde

1.1. Rappels anatomiques

La glande thyroïde est le plus grand organe endocrine du corps humain (1,2). De consistance molle, elle est localisée dans la région cervicale en avant de la trachée à laquelle elle est rattachée par le ligament de Gruber. Moulée sur l'axe trachéo-laryngé, la glande thyroïde est de consistance ferme, de couleur rosée, et pèse de 25 à 30 grammes (figure 1). Elle est entourée d'une capsule avasculaire (ou gaine viscérale péri-thyroïdienne) qui lui est propre et qui est différente de la loge thyroïdienne. Elle est formée de deux lobes latéraux de part et d'autre du larynx unis par une partie rétrécie : l'isthme. Les deux lobes ont un sommet supérieur, ainsi qu'une grande base inférieure. On leur décrit trois faces : médiale, postérieure et antéro-latérale. Sa hauteur est d'environ 6 cm pour une longueur de 6 à 8 cm. Chez l'adulte, la glande thyroïde régule le métabolisme systémique par l'intermédiaire des hormones thyroïdiennes (1,2). 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 (T3) et la tétraïodothyronine ou thyroxine (T4), sous le contrôle des hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire (thyrostimuline (TSH) et thyroïdolibérine (TRH)). Les cellules parafolliculaires régulent le métabolisme du calcium, par l'intermédiaire de la sécrétion de calcitonine.

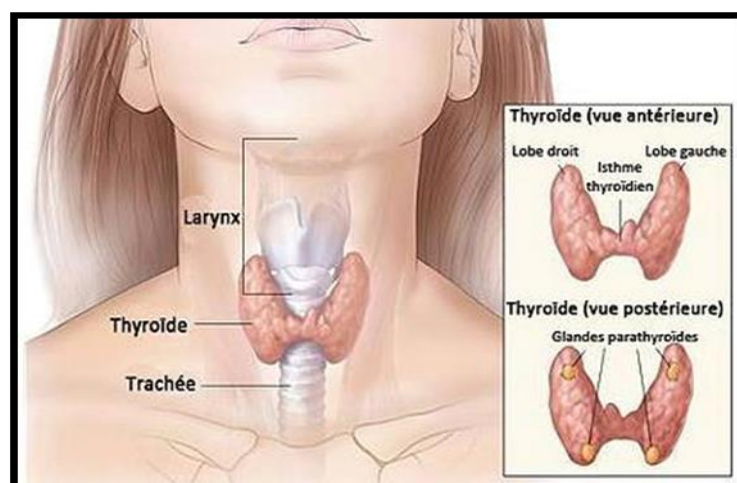


Figure 1. La glande thyroïde

Source: Richard Glickman-Simon, MD, Assistant Professor, Department of Public Health and Community Medicine, Tufts University School of Medicine.

1.2. Rappels physiologiques

L'hypothalamus sécrète de la Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) ou thyrotropin releasing factor (TRF) qui va stimuler la libération de Thyréostimuline ou Thyroid Stimulating Hormone (TSH) par l'anté-hypophyse. La TSH se fixe sur un récepteur présent sur la thyroïde et provoque la synthèse d'hormones thyroïdiennes (HT) (1,2) : la Thyroxine ou Tetraiodothyronine (T4), forme inactive à durée de vie longue (7 jours), et la Triiodothyronine (T3), forme active à durée de vie courte (environ 1 jour). La synthèse de la T3 et T4 est un processus biochimique complexe dépendant de l'organisation structurale des cellules thyroïdiennes en vésicules. Elle se fait à partir de l'iode minéral contenu dans l'alimentation (2). L'iode est capté par les cellules thyroïdiennes, puis oxydé et fixé sur des acides aminés : les tyrosines de la thyroglobuline. La lumière de la vésicule stocke la thyroglobuline iodée. Les cellules thyroïdiennes puisent dans cette réserve pour libérer les HT dans la circulation sanguine. La T4 est le produit majoritaire de sécrétion, la T3, l'hormone de plus forte affinité pour le récepteur nucléaire des HT, étant générée dans le foie, le rein et au sein même des tissus utilisateurs par monodésiodation de la T4. La synthèse des HT combine deux réactions biochimiques : la fixation d'un ou deux atomes d'iode, sur des résidus thyrosine de la thyroglobuline (Tg) et le couplage covalent de deux thyrosines iodées, par réarrangement au sein de la molécule de Tg, pour donner la T4 ou la T3. Les HT circulent dans le sang sous deux formes : liées pour plus de 98% à trois protéines d'affinité décroissante pour les HT, la Thyroxin-Binding Globulin (TBG), la trans-thyretine (pré-albumine), et l'albumine, et libre en proportions infimes, mais la seule biologiquement active car accessible au transport intra-cellulaire des tissus cibles. Les HT sont catabolisées dans les tissus cibles par désiodations séquentielles sous l'influence de désiodases spécifiques. La synthèse des HT est dépendante de l'apport d'iode. Bien que la thyroïde stocke et récupère une partie de l'iode utilisée, l'insuffisance d'apport en iode induit des perturbations, dont la nature et l'intensité sont fonction du degré de carence. Toutes les étapes de la fonction thyroïdienne ainsi que la trophicité de la glande sont sous le contrôle de la TSH hypophysaire, elle-même sous la dépendance de la TRH hypothalamique. C'est le niveau de la T4 circulante qui régule le niveau de sécrétion de la TSH. La calcitonine produite par les cellules C, est un antagoniste physiologique de la parathormone, ces deux hormones agissent pour maintenir la concentration normale de calcium dans le sang et le milieu extra-cellulaire. Les HT sont sécrétées dans le sang selon les besoins, et ciblent presque toutes les cellules du corps, avec une action sur le métabolisme glucidique, lipidique, protidique, hydrique, et sur le métabolisme de base par un effet calorigène (figure 2). Ces actions ont un impact sur le tissu musculaire

(contrôle de la contraction, et du fonctionnement normal du myocarde), nerveux (conduction nerveuse, et diminution des temps réflexe), tube digestif (accélération du transit), croissance et développement des tissus osseux, nerveux, et le fonctionnement normal des organes génitaux.

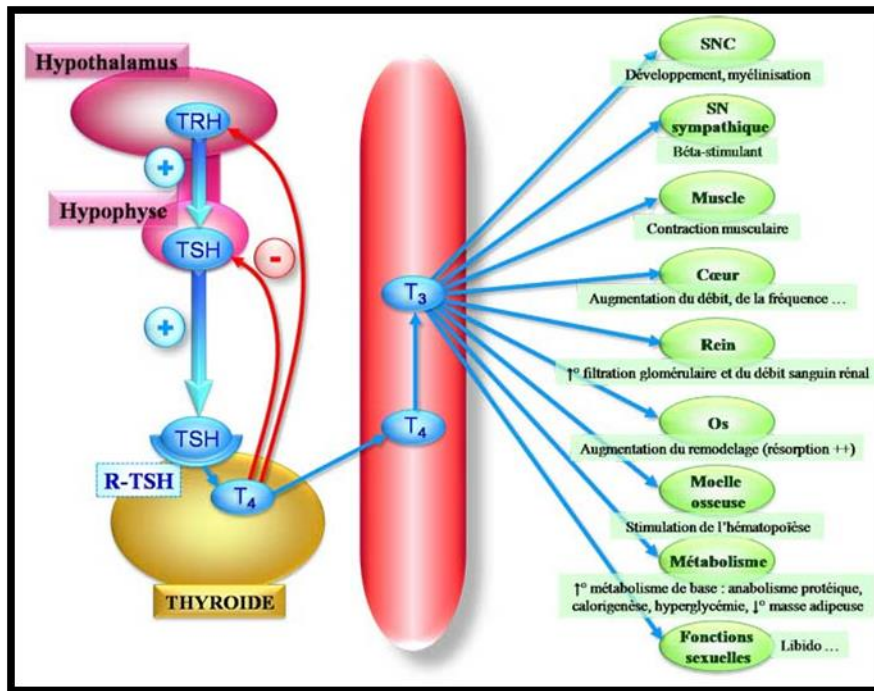


Figure 2. Physiologie de la glande thyroïde

Source : www.memobio.fr

2. Les pathologies thyroïdiennes

Les pathologies thyroïdiennes sont assez fréquentes dans la population générale et touchent plus souvent les femmes que les hommes (2,3). Elles sont représentées par les troubles du fonctionnement de la thyroïde (dysthyroïdies), ou d'anomalies de structure (goitres et nodules).

2.1. Les dysthyroïdies

Les hypothyroïdies sont responsables de la majeure partie des dysthyroïdies (3). En France, dans une étude de cohorte qui a inclus 12 741 individus avec un suivi moyen de 7,5 ans, l'incidence annuelle moyenne des dysthyroïdies était de 267 cas pour 100 000 (403 pour 100 000 chez les femmes, et 70 pour 100 000 chez les hommes) (4). Les principales causes d'hypothyroïdie sont les thyroïdites auto-immunes dont la thyroïdite de Hashimoto, et la thyroïdite atrophique, les hypothyroïdies après ablation de la thyroïde ou traitement par l'iode

^{131}I) (3,4). L'hyperthyroïdie est liée dans 90% des cas à la maladie de Basedow, au goitre multinodulaire toxique et à l'adénome toxique (3,4).

2.2. Les nodules thyroïdiens

Les nodules thyroïdiens sont fréquents dans la population générale et leur fréquence augmente avec l'âge et varie selon le sexe (2,3). Dans une étude de cohorte réalisée en France, l'incidence annuelle moyenne des nodules et goitres était 651 cas pour 100 000. Elle était de 906 pour 100 000 chez les femmes, et de 317 pour 100 000 chez les hommes (3). La prévalence des nodules palpables varie de 1 à 6 %, selon l'âge et le sexe. Celle des nodules découverts à l'échographie serait de 11% à 55% en population générale (3,4,5). Dans une étude réalisée sur 1000 individus sains, 34,7% avaient au moins un nodule (4). Parmi eux 44% étaient des femmes, et 17,7% des hommes. Dans cette même étude au moins un nodule était retrouvé chez 25% des participants de moins de 50 ans, et 42% chez les individus âgés de plus de 50 ans. Le plus petit nodule mesurait 3 mm. Les études réalisées à partir de séries d'autopsie rapportent une prévalence entre 8% et 65% (6). Les nodules thyroïdiens sont asymptomatiques dans 84% des cas, et sont détectés de manière fortuite dans 67% par une échographie thyroïdienne, dans 15% des cas lors d'une tomодensitométrie (TDM) thoracique, et dans 1% à 2% lors d'une imagerie par résonance magnétique (IRM), ou d'une tomographie par émission de positrons au fluorodeoxyglucose (TEP-FDG) demandées pour une autre cause (4). Les nodules découverts fortuitement sont appelés incidentalomes (3-6). Environ 5% des nodules thyroïdiens sont des cancers (2,3).

2.3. Le cancer de la thyroïde

Le cancer de la thyroïde (CT) est une tumeur solide relativement rare qui représente 1% à 5% des cancers diagnostiqués chez les femmes et moins de 2% des cancers diagnostiqués chez les hommes dans les pays développés, mais représente le cancer du système endocrine le plus fréquent (1-3,7). Plus de 95% des CT dérivent des cellules vésiculaires (3), et une minorité (4% à 10%), appelés cancers médullaires (CMT), proviennent des cellules C pouvant être sporadiques ou héréditaires. Les cancers dérivés des cellules vésiculaires sont classés en cancers différenciés, cancers peu différenciés et cancers indifférenciés ou anaplasiques. La majorité des CT provenant des cellules vésiculaires sont des formes différenciées, correspondant aux types histopathologiques papillaire et vésiculaire, généralement peu agressifs et caractérisés par une survie longue. Les carcinomes thyroïdiens anaplasiques (CTA), aussi de souche vésiculaire, sont des tumeurs hautement agressives dont la survie n'excède pas 1 an. Le carcinome peu

différencié (CPD) de pronostic intermédiaire, plus connu sous le terme de carcinome insulaire, survenant de novo ou sur un carcinome différencié préexistant a été individualisé dans la dernière classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (3). Dans cette même classification, les tumeurs oncocytaires sont classées comme des variantes cytologiques des différents types histopathologiques, différenciés ou peu différenciés et non comme un groupe histopathologique distinct. Les autres types histopathologiques sont plus rares. Le tableau 1 présente les types histopathologiques des CT tels que définis par l'OMS (2).

L'apparition d'une masse palpable au niveau de la glande thyroïde peut être le premier signe d'appel, mais la découverte peut aussi être fortuite, lors d'une échographie thyroïdienne ou lors de l'examen microscopique d'une pièce de thyroïdectomie réalisée en raison d'un goitre (3). Rare chez l'enfant, l'incidence du CT s'élève à partir de la deuxième décennie de la vie pour atteindre, chez les femmes un pic en fin de période d'activité génitale, alors que chez les hommes ce pic se situe vers la sixième décennie (3). L'incidence du CT est deux à douze fois plus élevée chez la femme que chez l'homme selon les régions du monde (1-10). Ces différences dans les taux d'incidence selon le sexe sont très marquées entre 15 et 39 ans, et semblent décliner avec l'âge (2,10,11). La survie globale à 10 ans est de 80% à 90% pour les cancers différenciés, mais pour les CTA la survie ne dépasse pas 10% à 15% (2,12-17).

En dépit de l'augmentation de son incidence, la mortalité par CT est restée très faible (0,2 à 0,6 pour 100 000 chez les femmes et 0,2 à 0,4 pour 100 000 chez les hommes) (9,10).

Malgré leur bon pronostic, les CT 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 (17).

2.3.1. Classification anatomopathologique des cancers de la thyroïde

Les CT représentent un groupe hétérogène de néoplasmes qui arborent des caractéristiques cliniques et pathologiques distinctes (2,18). Les cancers différenciés de la thyroïde, incluant les carcinomes thyroïdiens papillaires (CTP), les carcinomes thyroïdiens vésiculaires (CTV), et plus rarement les CT à cellules de Hürthle représentent près de 95% des CT. Le tableau 1 présente les différents types histopathologiques (3), mais nous ne décrivons que les types histopathologiques majeurs.

2.3.1.1. Carcinome papillaire

C'est un carcinome différencié à cellules vésiculaires dont le diagnostic repose sur des anomalies nucléaires spécifiques, sans qu'il soit nécessaire de démontrer la présence

de papilles ou de signes d'envahissement capsulaire ou vasculaire (2,18,19). Il représente plus de 80% des CT, et se voit à tout âge avec une très nette prédominance féminine (4:1). Son maximum de fréquence se situe chez l'adulte, surtout féminin entre 20 et 40 ans. Après 50 ans la prédominance féminine tend à décroître. L'exposition aux rayonnements ionisants (RI) externes et internes en est le facteur étiologique majeur (19,20). Le CTP est également le type le plus fréquent dans les régions riches en iode, et son incidence s'élève avec l'institution d'une prophylaxie iodée dans les zones à carence endémique (20). Toutes les pathologies thyroïdiennes peuvent s'associer au CTP. La taille du CTP se situe très souvent entre 20 et 40 mm, et la multifocalité s'observe d'emblée dans 22% à 35% des cas. Les envahissements ganglionnaires locorégionaux sont fréquents et concernent 30% à 50% des cas. Les métastases à distance par voie veineuse sont rares (6% à 14%) et sont surtout l'apanage des carcinomes papillaires à forme vésiculaire (CPFV) qui représentent 18% à 40% des CTP (2,18).

Les altérations moléculaires impliquées dans le développement du CTP sont représentées par les réarrangements chromosomiques (*RET* et *TRK*) et les mutations ponctuelles touchant un oncogène spécifique (*BRAF* et *RAS*) (18). L'exposition aux RI est le mécanisme principal incriminé dans la survenue des réarrangements de type *RET/PTC* (19,20). La mutation activatrice de l'oncogène *BRAF* est l'altération moléculaire la plus fréquemment observée des CTP, et serait liée à l'instauration d'une prophylaxie iodée (18-20). La présence de la mutation *BRAF* est corrélée avec des caractéristiques d'agressivité tumorale (18). C'est un élément de pronostic péjoratif qui joue un rôle dans la tumorigenèse et la promotion de la dédifférenciation. La mutation de *RAS* est très rare, mais retrouvée avec une fréquence atteignant 45%, dans les formes agressives de la variante vésiculaire du CTP (18). La signature moléculaire des CT a également retenu l'attention parmi les populations d'Afrique du Nord et du moyen-Orient (21,22). Une étude réalisée à partir de 536 cas de CTP a retrouvé une incidence élevée d'altérations de *PIK3CA* (21). L'effet synergique possible des altérations de *PIK3CA* et des mutations de *BRAF* suggèrent leur rôle majeur dans la tumorigenèse des CTP (21,22).

2.3.1.2. Microcarcinomes thyroïdiens

Les microcarcinomes thyroïdiens (MCT) sont des tumeurs ≤ 10 mm (2,18). Ils représentent environ 40% des CT opérés (18). Le microcarcinome thyroïdien de type papillaire (MCTP) est une variante du CTP de découverte fortuite et dont la taille n'excède pas 10 mm (2). Sur les pièces de thyroïdectomies réalisées pour pathologies thyroïdiennes bénignes, le MCTP est retrouvé fortuitement dans 5% à 25% des cas (18,23,24). Au Japon, chez 1 235 patients avec un MCTP qui ont opté pour une surveillance active par échographie thyroïdienne une à deux

fois par an (vs chirurgie immédiate), la fréquence des patients qui ont présenté une croissance nodulaire ≥ 3 mm était de 8% à dix ans et 3,8% avaient des métastases ganglionnaire (25). Le risque de progression était significativement élevé chez les individus qui avaient moins de 40 ans à l'inclusion. La mortalité n'a pas significativement varié entre les individus suivis activement et ceux opérés dès le diagnostic. Parmi les patients surveillés activement, 8% ont été opérés. Les complications chirurgicales (paralysies des cordes vocales, hypoparathyroïdies permanentes ou transitoires), et le taux de patients sous lévothyroxine (66,1% vs 20,7 %, $p < 0,0001$), étaient significativement plus importants chez les individus qui ont choisi une chirurgie immédiate comparés à ceux qui ont opté pour une surveillance active (25).

Dans une méta-analyse regroupant 9 études, et totalisant 4 156 patients suivis activement pour MCTP à faible risque (T1a ou T1b, N0, M0), et dont le diamètre maximal était de $6,8 \pm 2$ mm, une croissance nodulaire ≥ 3 mm était observée durant la surveillance dans 4,4 % (IC95% : 3,2%-5,8%), les métastase ganglionnaire dans 1,0% (IC95% : 0,7%-1,4%), et la mortalité spécifique par CT était de 0,03% (IC95% : 0,0005%-0,2%) (26).

2.3.1.3. Carcinome vésiculaire (folliculaire)

Le CTV est une tumeur épithéliale maligne provenant de la cellule vésiculaire ne comportant pas de stigmates nucléaires de CTP. Il représente 5% à 10% des CT (2). Son incidence est en diminution en raison d'une meilleure reconnaissance des CTP et des CPFV, et de la mise en place de la prophylaxie iodée, puisque cette tumeur est plus fréquente dans les zones d'endémie goitreuse ou carencées en iode (2,18,27). Le CTV s'observe vers 50 ans, et le sex-ratio est de 1.5 femmes pour 1 homme (28). Il se présente comme une masse arrondie intra-thyroïdienne, mesurant habituellement plus de 20 mm de diamètre, sans adénopathies, et sans signes de compression locale. Dans 5% à 20% des cas des métastases pulmonaires et osseuses sont concomitantes ou révélatrices de la tumeur (28).

RAS est la mutation ponctuelle la plus fréquente dans les CTV correspondant aux 3 gènes *RAS* humains *H-RAS*, *N-RAS*, *K-RAS*, retrouvées dans 40% à 50% des CTV classiques et sont souvent associés à une dédifférenciation. Les réarrangements *PAX8/PPAR γ* représentent la seconde altération moléculaire la plus fréquente, présente dans 35% des CTV (28,29).

2.3.1.4. Carcinome peu différencié

C'est un carcinome de souche vésiculaire dont l'architecture vésiculaire est limitée. Il occupe, tant sur le plan morphologique qu'évolutif une position intermédiaire entre les carcinomes

différenciés (CTP et CTV) et le CTA. En Europe le CPD représente environ 4% de l'ensemble des CT, alors qu'aux USA ce taux paraît plus bas (2,18,30). Il se voit chez les deux sexes autour de 55-60 ans, avec un sex-ratio proche de 1. Sa fréquence semble élevée dans les zones carencées en iode. Le goitre endémique semble être un terrain propice à son apparition. On connaît 3 schémas de développement du CPD : (i) une dédifférenciation focale d'un CTP, (ii) une dédifférenciation focale d'un CTV, (iii) et la survenue de novo sans cancer différencié préexistant (2,18). La plupart des CPD se présentent comme des masses cervicales solitaires de grande taille, avec ou sans adénopathies. La présence de métastases pulmonaires ou osseuses révélatrices du diagnostic n'est pas rare (20%). La taille des CPD est supérieure à celle des carcinomes différenciés mesurant 30 à 50 mm. Le CPD conserve une immunoréactivité à la thyroglobuline, ce qui permet de le traiter sur le même mode que les cancers différenciés. En revanche, le traitement n'est pas standardisé, et le CPD se traite comme un cancer différencié agressif. La survie est de 50% à 5 ans (31).

La mutation de *RAS* est observée dans 35% des CPD, le plus souvent *N-RAS*. Dans ce cas le carcinome différencié associé au CPD est un CTV (18). La mutation de *BRAF* se voit dans 15% des CPD, elle est de type *V600 BRAF*. Dans ce cas le carcinome différencié associé est un CTP. Les mutations propres aux CPD et aux CTA portent sur la protéine *TP53* et sont observées dans 35% des CPD, et sur la protéine β -caténine observée dans 25% des CPD (18).

2.3.1.5. Carcinome anaplasique

Également appelé carcinome indifférencié, le CTA est une tumeur maligne hautement agressive, composée en totalité ou en partie de cellules indifférenciées et qui représente 1% à 2% de l'ensemble des CT (2,18). Une incidence élevée a été observée dans les zones carencées en iode, ou de faible niveau socio-économique, probablement du fait d'un long délai de dépistage des CT. Son incidence est en diminution dans plusieurs régions du monde (16) en raison de la réduction de la carence iodée et du goitre endémique, du dépistage et du traitement des CT, et de l'avènement de l'immunohistochimie permettant de séparer les CTA des cancers médullaires (CMT) et des lymphomes. Le CTA est une tumeur du sujet âgé, survenant dans 25% avant l'âge de 60 ans, avec une légère prédominance féminine (1.5:1). Le facteur principal est un CT le plus souvent un CTP, préexistant ou inconnu (32), ou une pathologie thyroïdienne bénigne, le plus souvent un goitre. Le CTA se présente le plus souvent comme une masse cervicale de croissance très rapide, et parfois d'un nodule thyroïdien connu ou inchangé durant plusieurs années, qui brusquement augmente rapidement de volume. Le plus souvent ce sont des métastases ganglionnaires cervicales et/ou pulmonaires qui sont le premier signe clinique.

Au moins 40% des malades ont des métastases à distance au moment du diagnostic dont 50% aux poumons. Dans la classification de l'UICC/AJCC tous les CTA sont de stade IV (33) (Annexe 1).

Les mutations observées dans les CTA sont celles communes aux CTA et aux carcinomes différenciés (*BRAF* et *RAS*), et celles spécifiques aux CTA dont les principales sont les mutations de *TP53*, des mutations survenant sur les gènes codant pour la β -caténine, et la voie de mutation PIK3/PTEN/AKT (18).

2.3.1.6. Carcinome médullaire

Le CMT est un CT provenant des cellules C. Il représente 5% à 10% des CT et se présente sous forme sporadique ou héréditaire (18). La forme sporadique représente 65% des cas. Le pic de fréquence se situe autour de 50 ans pour la forme sporadique et 30 ans pour la forme héréditaire. Le sex-ratio est proche de 1, avec une légère prédominance féminine. Le caractère héréditaire est retrouvé dans 30% à 35% des CMT, du fait d'une mutation germinale du proto-oncogène *RET*. Cette mutation est responsable de la Néoplasie Endocrinienne Multiple (NEM) de type 2 qui comporte la NEM2A qui représente 75% à 90% des cas familiaux, le CMT familial qui représente 15% et la NEM2B qui représente 5% des cas.

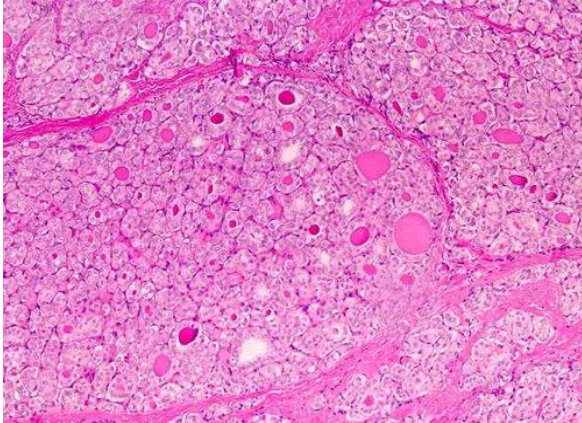
La tumeur est de taille très variable de 20 à 30 mm, parfois plus volumineuse pouvant atteindre jusqu'à 120 mm. Le CMT sporadique est unilatéral alors que le CMT héréditaire est bilatéral. Ces caractéristiques morphologiques peuvent cependant être mises en défaut, le gold standard du caractère héréditaire du CMT étant l'étude moléculaire. Le stade anatomique des CMT est le même que celui des carcinomes de souche vésiculaire (18) (Annexe 1), en revanche les stades AJCC/UICC sont différents de ceux établis pour les carcinomes de souche vésiculaire. Le seul traitement efficace du CMT est chirurgical et consiste en une thyroïdectomie totale qui doit aboutir à l'ablation de tout tissu tumoral. Selon les cas cette thyroïdectomie sera complétée par un curage ganglionnaire latéral, homo ou bilatéral. Une radiothérapie est administrée en complément de la chirurgie si celle-ci était incomplète ou impossible. Il n'y a pas de traitement hormonal antagoniste, mais un traitement hormonal thyroïdien substitutif est institué. La figure 3 présente des illustrations de coupes microscopiques des types histopathologiques majeurs classiques.

Tableau 1. Classification histopathologique des tumeurs thyroïdiennes, OMS 2004

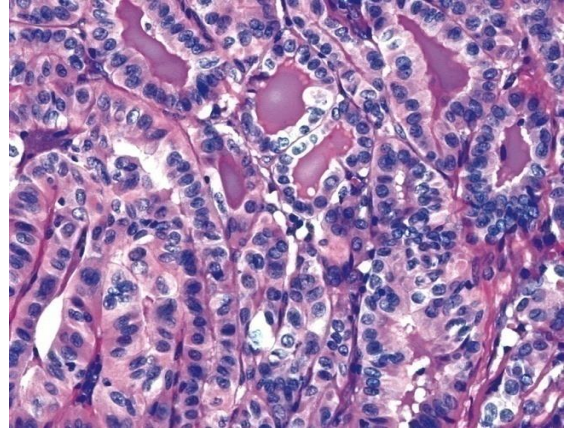
Carcinomes thyroïdiens	Adénome thyroïdien et tumeurs apparentées
Carcinome papillaire	Adénome vésiculaire
Carcinome vésiculaire (folliculaire)	Tumeur trabéculaire hyalinisante
Carcinome peu différencié	Autres tumeurs thyroïdiennes
Carcinome indifférencié (anaplasique)	Tératome
Carcinome épidermoïde	Lymphome primitif et plasmocytome
Carcinome mucoépidermoïde	Thymome ectopique
Carcinome mucoépidermoïde sclérosant, avec éosinophilie	Angiosarcome
Carcinome mucineux	Tumeurs des muscles lisses
Carcinome médullaire	Tumeurs des gaines des nerfs périphériques
Carcinome mixte médullaire et vésiculaire	Paragangliome
Carcinomes à cellules fusiformes avec différenciation de type thymus-like	Tumeur fibreuse solitaire
Carcinome à différenciation thymus-like	Tumeurs à cellules dendritiques folliculaires
	Histiocytose à cellules de Langerhans
	Tumeurs secondaires

Source : DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al : *Pathology and genetics of tumors of endocrine organs*. IARC Press, Lyon, 2004

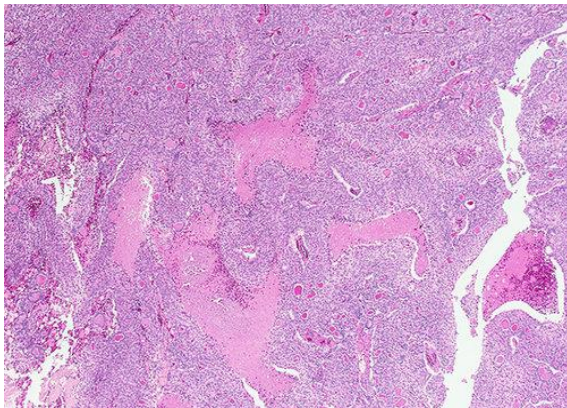
Carcinome papillaire



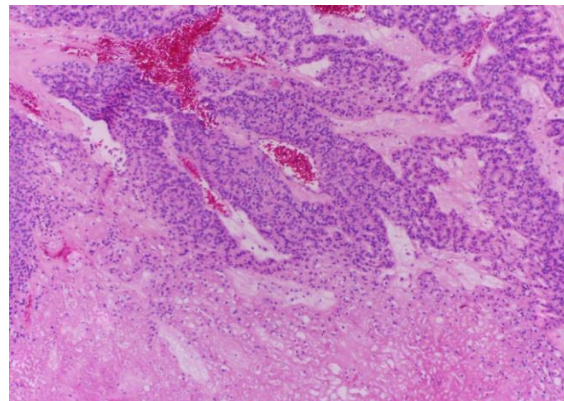
Carcinome papillaire variante vésiculaire



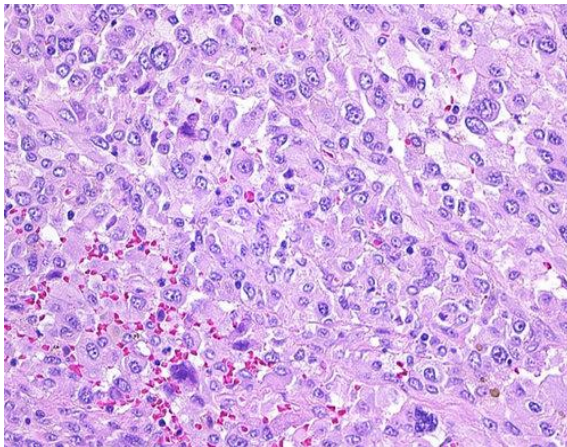
Carcinome vésiculaire



Carcinome peu différencié



Carcinome anaplasique



Carcinome médullaire

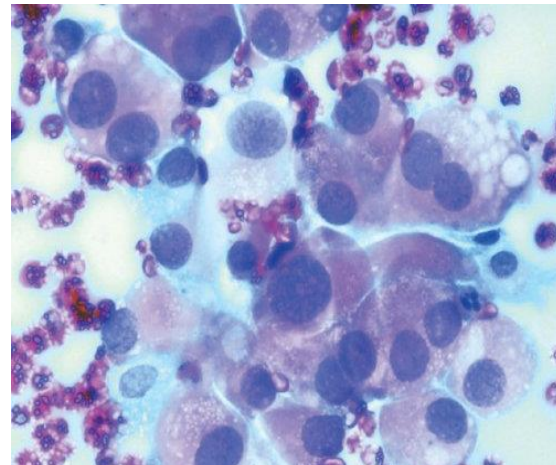


Figure 3. Aspects microscopiques des types histopathologiques majeurs des cancers thyroïdiens

Source : Delellis RA, LR, Heitz PU, et al. *Pathology and genetics of tumors of endocrine organs. Press I, editor. Lyon 2004*

2.3.2. Évolution de la classification pTNM

La stadification du CT utilise la classification TNM qui est périodiquement mise à jour dans le cadre de l'effort international de lutte contre le cancer (UICC). Les mise à jour sont largement diffusée. Ainsi, plusieurs révisions ont été publiées, dont la dernière en 2017, et représente la huitième édition. Les trois lettres définissent la propagation du cancer sur le site de la tumeur primitive (**T**), dans les ganglions lymphatiques voisins (**N** pour *node* en anglais) et à distance pour les métastases (**M**). Cette classification s'applique pour des cancers qui n'ont pas encore été traités, et a été conçue afin de permettre des échanges d'informations entre médecins et chercheurs des tous les pays, par le biais d'un langage commun. La classification TNM permet d'établir un stade synthétique du CT, et contribue ainsi à codifier le traitement, et à envisager le pronostic. Le tableau 2 présente l'évolution récente de la classification pTNM (34).

Tableau 2. Evolution de la classification pTNM depuis 2009.

	pTNM 7ème édition (2010)		pTNM 8ème édition (2017)	
T	T1a	T ≤ 1 cm	T ≤ 1 cm (avec ou sans extension microscopique extra thyroïdienne)	
	T1b	T > 1 cm et ≤ 2 cm	T > 1 cm et ≤ 2 cm (avec ou sans extension microscopique extra thyroïdienne)	
	T2	T > 2 cm et ≤ 4 cm	T > 2 cm et ≤ 4 cm (avec ou sans extension microscopique extra thyroïdienne)	
	T3	T > 4 cm et / ou extension extra thyroïdienne minimale (quelle que soit la taille tumorale)	T > 4 cm : T3a avec ou sans extension microscopique extra thyroïdienne) ou T3b avec extension macroscopique aux muscles péri-thyroïdiens. (muscles sternohyoïdien, sternothyroïdien, thyrohyoïdien ou omohyoïdien)	
	T4a	Quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extra-thyroïdienne et invasion des tissus sous cutanées, ou du larynx, ou de la trachée, ou de l'œsophage ou du nerf récurrent	Quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extra-thyroïdienne et invasion des tissus sous cutanées, ou du larynx, ou de la trachée, ou de l'œsophage ou du nerf récurrent	
	T4b	Quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extra thyroïdienne et invasion du fascia pré-vertébral, de la carotide ou des vaisseaux médiastinaux	Quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extra thyroïdienne et invasion du fascia pré-vertébral, de la carotide ou des vaisseaux médiastinaux	
N	N0	Pas d'envahissement ganglionnaire	Pas d'envahissement ganglionnaire	
	Nx	Statut ganglionnaire inconnu (pas de curage)	Statut ganglionnaire inconnu (pas de curage)	
	N1a	Envahissement ganglionnaire secteur VI (central)	Envahissement ganglionnaire du secteur VI (secteurs prétrachéal ou recurrentiels) ou VII (médiastinal supérieur)	
	N1b	Envahissement ganglionnaire secteur latéral ou médiastinal	Envahissement ganglionnaire latéro-cervical (I, II, III, IV ou V) ou retropharyngé	
M	M0	Pas de métastase à distance	Pas de métastase à distance	
	M1	Métastase à distance	Métastase à distance	

Source : Mijin Kim, Won Gu Kim, Hye-Seon Oh, et al. Comparison of the Seventh and Eighth Editions of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2017 Sep;27(9):1149-1155.

3. Épidémiologie descriptive

3.1. Incidence du cancer de la thyroïde

Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), 449 000 nouveaux cas de CT ont été diagnostiqués dans le monde en 2020 chez les femmes, et 137 000 chez les hommes, soit des taux d'incidence standardisés sur l'âge pour 100 000 de 10,1 et 3,1 respectivement (9). En 2020, le CT était le 9^{ème} cancer le plus incident dans le monde. La mortalité standardisée sur l'âge pour 100 000 était estimée à 0.5 chez les femmes et 0.3 chez les hommes (9).

L'incidence des CT est caractérisée par de fortes variations ethniques et géographiques (9,10) (Tableau 3, figures 4 et 5). Les taux d'incidence varient de plus de 10 fois chez les femmes dans les parties du monde à incidence élevée et de 5 fois chez les hommes (12). Les taux d'incidence pour 100 000 les plus élevés sont observés en Corée du sud (35) (107,3 chez les femmes et 21,1 chez les hommes), en Nouvelle-Calédonie (71,4 chez les femmes de l'ethnie mélanésienne) (36) et dans les îles Hawaïi (11,9 et 4,5 chez les femmes et les hommes respectivement). En Europe, le taux d'incidence standardisé pour 100 000 estimé dans 40 pays était de 8,9 chez les femmes et 3,1 chez les hommes en 2008. Les taux d'incidence les plus élevés étaient observés en Italie (20,0 chez les femmes), 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), en Islande (15,1 chez les femmes et 3,2 chez les hommes), et en Finlande (8,0 chez les femmes et 2,5 chez les hommes), alors que les taux d'incidence les plus bas étaient observés aux pays bas (3,6 chez les femmes et 1,4 chez les hommes), au Danemark (4,1 chez les femmes et 1,9 chez les hommes) et en Espagne (4,1 chez les femmes et 2,6 chez les hommes) (9). On estime que vers 2040 le CT sera le 4^{ème} cancer le plus incident chez les deux sexes dans le groupe des 24-49 ans (37,38).

En Afrique les taux d'incidence sont relativement faibles comparés aux autres régions du monde, avec les taux les plus élevés observés en Afrique du Sud et les taux les plus faibles en Mauritanie et au Sénégal (figure 6) (9). Ces niveaux d'incidence ont été attribués en partie à la rareté des données épidémiologiques sur le cancer dans les pays à moyen et faible revenu (39).

En Afrique du Nord et au Moyen Orient, l'étude « Global Burden of Disease in North Africa and the Middle East » (GBD) sur la charge globale de morbidité a estimé l'incidence, la prévalence, et la mortalité par CT, et les années de vie perdues, et années de vie perdues en incapacité dûes au CT chez les hommes et les femmes dans 21 pays de la région d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient (22). Les pays inclus dans cette région et considérés dans l'analyse

étaient l'Afghanistan, l'Algérie, Bahreïn, l'Égypte, l'Iran, l'Iraq, la Jordanie, le Kuwait, le Liban, la Libye, le Maroc, Oman, la Palestine, le Qatar, l'Arabie Saoudite, le Soudan, la Syrie, la Tunisie, la Turquie, les Emirats Arabes Unies, et le Yémen. Pour ses estimations, l'étude GBD a considéré plusieurs sources d'informations sur les maladies et traumatismes (22,38). En 2019, avec 19 253 nouveaux cas, le CT représentait 1,7% de tous les nouveaux cas de cancers enregistrés en Afrique du Nord (2,0% pour les femmes et 0,8% pour les hommes) (21). L'incidence standardisée pour 100 000 était estimée à 3,5 (2,9-4,0), avec des taux plus élevés chez les femmes comparées aux hommes (5,2 et 2,0 respectivement). Les taux d'incidence les plus élevés étaient observés au Liban (7,9), en Arabie Saoudite (6,0), en Algérie (4,3), et au Maroc (4,0) (22). L'incidence augmentait avec l'âge pour culminer durant la 7^{ème} décennie de vie. Chez les femmes les taux les plus élevés étaient observés dans le groupe 65-69 ans et chez les hommes dans le groupe 55-59 ans (22).

En 2019, l'étude GBD a estimé le nombre de nouveaux cas de CT en Algérie à 1 827, et l'incidence standardisée globale pour 100 000 à 4,3 (22). Selon les données du CIRC, en 2020 le CT était le 3^{ème} cancer féminin et le 8^{ème} cancer masculin en Algérie, avec une fréquence allant de 6% à 9,8% de tous les cancers selon les régions (9). L'incidence standardisée pour 100 000 pour les deux sexes était estimée à 4,9 (8,0 chez les femmes et 1,8 chez les hommes) (9). Des variations régionales sont également observées avec des taux d'incidence standardisés pour 100 000 allant 6,2 à 18,8 chez les femmes et 1,4 à 2,1 chez les hommes (40-44). En termes d'incidence l'Algérie se situe en position intermédiaire entre le Maroc qui affiche le taux d'incidence le plus élevé et le Soudan avec le taux d'incidence le plus faible (figure 7).

De grandes variabilités géographiques de l'incidence standardisée sont observées en Algérie. Ainsi à partir de données des registres du cancer de population des différentes wilayas, dans la région Ouest du pays, en 2016, l'incidence standardisée pour 100 000 était estimée à 11,3 chez les femmes, et 2,2 chez les hommes pour la période 2003-2014 dans la wilaya de Tlemcen (45), et de 5,5 chez les femmes et de 0,6 chez les hommes dans la wilaya de Saida (figure 8). Dans la région Centre, l'incidence standardisée était de 18,8 chez les femmes et de 2,0 chez les hommes dans la wilaya d'Alger, de 10,4 chez les femmes et 2,4 chez les hommes dans la wilaya de Tizi Ouzou, de 7,6 chez les femmes et de 1,9 chez les hommes dans la wilaya de Médéa, et de 4,3 chez les femmes et 1,6 chez les hommes dans la wilaya de Boumerdes (figure 8). Dans la région Est, l'incidence était estimée durant la période 2014-2017, à partir des registres du cancer de population couvrant 20 wilayas de l'Est et du Sud-Est algérien et totalisant une

population de 16 826 987 dont 8 498 113 femmes (50,5%). Le taux d'incidence du CT ajustée sur l'âge et standardisée sur la population mondiale de référence estimée pour 100 000 était de 12,3 chez les femmes (40), avec cependant de grandes variabilités géographiques. Les taux d'incidence les plus élevés étaient observés dans la wilaya de Bordj Bou Areridj (27,9 pour 100 000 chez les femmes et 5,9 pour 100 000 chez les hommes), et les taux d'incidence les plus faibles observés dans les wilayas de Jijel (4,7 pour 100 000 chez les femmes et 1,6 pour 100 000 chez les hommes), et de Guelma (2,9 pour 100 000 chez les femmes, et aucun cas notifié chez les hommes) (figure 8) (40).

Selon les données du CIRC, en 2020 la prévalence du CT à 5 ans pour 100 000 était de 16,3 en Algérie. Elle était estimée à 18,4 au Maroc, 10,9 en Tunisie, et à 9,8 en Lybie (9).

En 2019, l'étude GBD a estimé le nombre de décès par CT à 2 290 en Afrique du Nord et au Moyen-Orient, soit un taux de mortalité standardisés de 0,5 pour 100 000, sans différences statistiquement significatives entre les femmes et les hommes (22). Dans cette étude les taux de mortalité les plus élevés étaient observés chez les femmes ≥ 80 ans et chez les hommes dans le groupe des 75-79 ans. En Afrique du Nord les taux de mortalité standardisés pour 100 000 les plus faibles étaient observés en Tunisie (0,4), et les taux de mortalité les plus élevés au Maroc (0,7). L'Algérie et la Lybie se situaient en position intermédiaire (0,5). Le nombre global d'années de vie perdues en incapacité était de 1 230 000 chez les deux sexes (22).

Selon les estimations du CIRC, en 2020 la mortalité standardisée imputable au CT pour 100 000 était de 0,80 en Algérie (0,39 chez les hommes et 1,0 chez les femmes) (9). Les taux de mortalité les plus élevés étaient observés au Maroc et en Lybie (0,99 et 0,89), et les taux de mortalité les plus faibles observées en Tunisie (0,47) (9).

Tableau 3. Incidence du cancer de la thyroïde standardisée (population mondiale) dans différents registres du cancer

Auteurs	Source*	Période d'étude	Nombre de cas		Taux d'incidence [†]	
			Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Lital Keinan-Boker et al., Israël (2016) (28)	ICR	1980-2012	17 055		2.5-11.5	7.3-18.1
Colonna et al., France (2015) [‡] (29)	France	1982-2010	1 718	6 541	0.6-3.5	2.1-2.6
Luka Vučemilo et al., Croatie (2015) (30)	CNCR	1988-2010	1 355	5 453	1.9-4.5	5.7-17.9
Veiga et al., Brésil (2013) (54)	SPCR	1997-2008	2 579	13 313	4.42	18.4
Hamdi Cherif et al., Algérie (2013) (25)	SCR-A	2006-2010	43	200	1.4	6.2
AIRTUM Working Group, Italie (2012) (31)	AIRTUM	1998-2002	675	2 579	5.2	15.5
Londero et al., Danemark (2012) [§] (32)	DATHYRCA	1996-2008	1 350		1.4-2.2	
Chen et al., U.S.A (2009) (47)	SEER	1988-2005	7 458	23 308	2.5-5.1	6.4-14.9
Sassolas et al., France (2009) (33)	TCR-RA	1998-2006	1 256	4 111	2.5-3.9	8.1-12.7
Rego-Iraeta et al., Espagne (2009) (34)	PRUHV	1978-2011	70	252	0.3-3.2	1.6-8.2
Pellegriti et al., Italie (2009) (35)	SRRTC	2002-2004	366	1 584	3.7	17.8
Netea-Maier et al., Pays Bas (2008) (36)	NCR	1989-2003	1 451	3 629	0.9-1.1	3-13.1
Scheiden et al., Luxembourg (2006) (37)	MTR	1983-1999	74	236	3.0-5.7	9.0-10.5
Giedre Smailyte et al., Lituanie (2006) [¶] (38)	CRL	1978-2003	57	316	0.7-2.5	1.5-11.4
Burgess et al., Australie (2002) (53)	ANCSCH	1982-1997	9 053		1.3-2.0	2.9-5.5

*Abréviations : ICR, Israël Cancer Registry ; CNCR, Croatian National Cancer Registry ; SPCR, Sao Paulo Cancer Registry (Brésil) ; SCR-A, Setif Cancer Registry, Algérie ; AIRTUM, Italian Association of Cancer Registry ; DATHYRCA, Danish Thyroid Cancer national database (Danemark) ; SEER, Surveillance Epidemiology and End Results (registres du cancer de population, USA) ; TCR-RA, Thyroid Cancer Registry of Rhône-Alpes Region (France) ; PRUHV, Pathology Registry of the University Hospital of Vigo (Espagne) ; SRRTC, Sicilian Regional Registry of Thyroid Cancer (Italie) ; NCR, Netherlands Cancer Registry (Pays bas) ; MTR, Morphology Tumor Registry (Luxembourg) ; CRL, Cancer Registry of Lithuania ; ANCSCH, Australian National Cancer Statistics Clearing House ; *acronyme de la cohorte ; [†]L'intervalle donne l'incidence au début et à la fin de la période d'étude ; tous les taux sont ajustés sur l'âge (population mondiale pour 100,000 personnes-années) ; [‡]l'étude a inclus les cancers de la thyroïde de type papillaire de huit registres du cancer couvrant huit départements français: Ardennes, Bas-Rhin, Calvados, Doubs, Isère, Marne, Somme, et Tarn ; [§] taux d'incidence global pour les cancers papillaires chez 353 hommes et 997 femmes inclus dans l'étude ; les taux d'incidence sont ceux en 1996 et en 2008 ; [¶] le nombre de cancers de la thyroïde pour l'année 2003.*

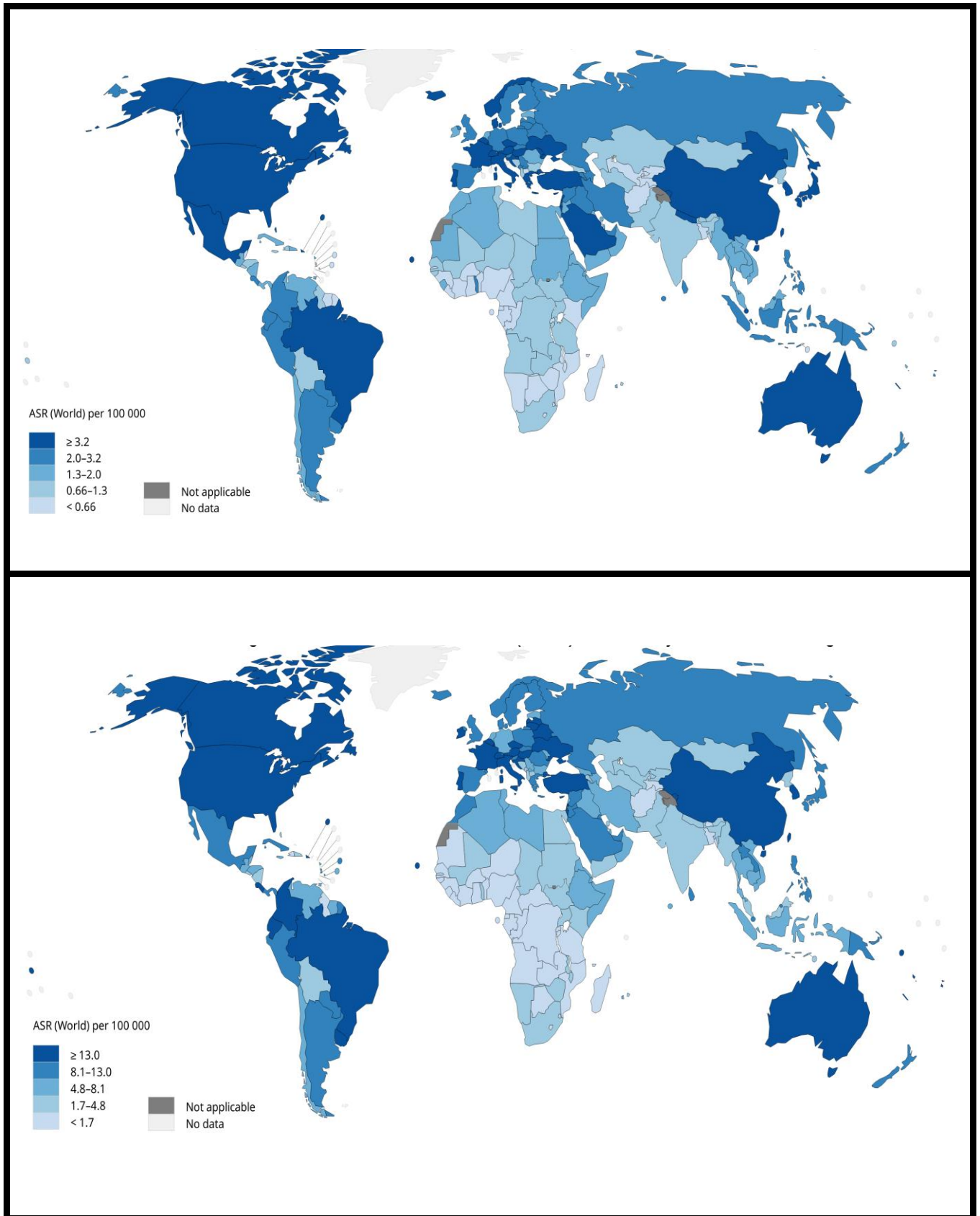


Figure 4. Taux d'incidence pour 100 000 des cancers de la thyroïde standardisés sur la population mondiale chez les hommes et les femmes, 2020

Source: GLOBOCAN 2020

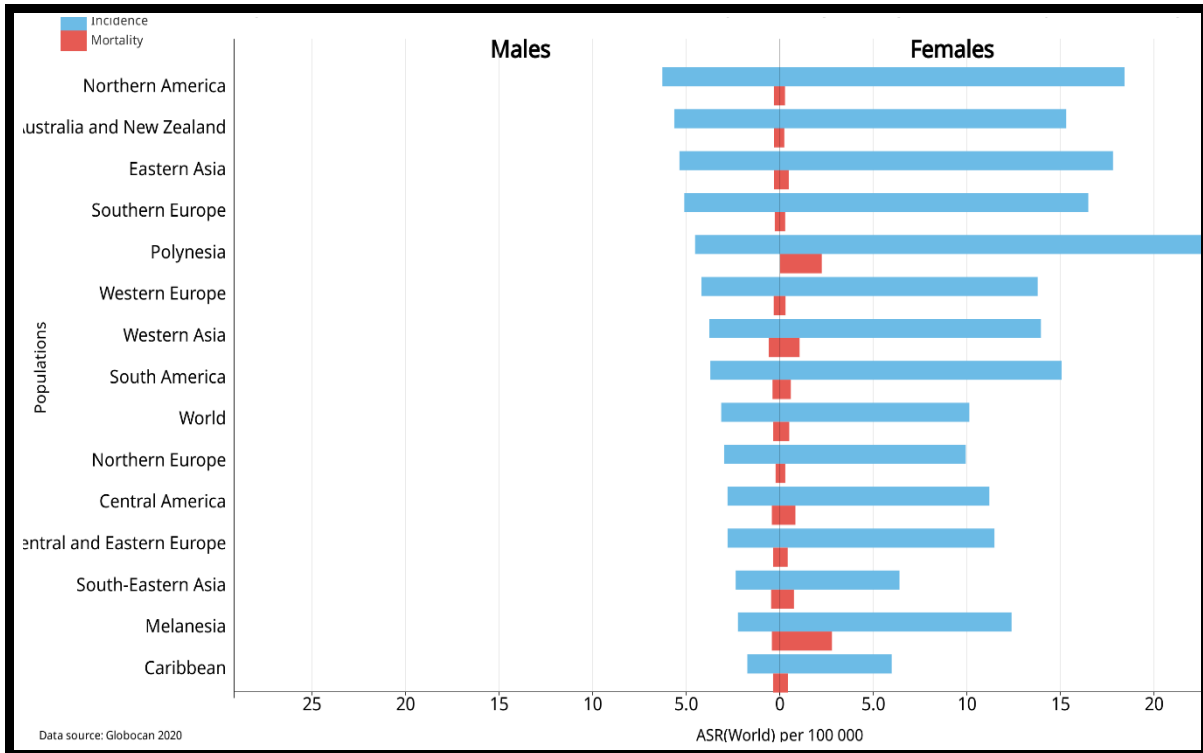


Figure 5. Incidence et mortalité standardisées (population mondiale) du cancer de la thyroïde pour 100 000, chez les femmes et les hommes, dans différentes régions du monde, 2020

Source : globocan 2020

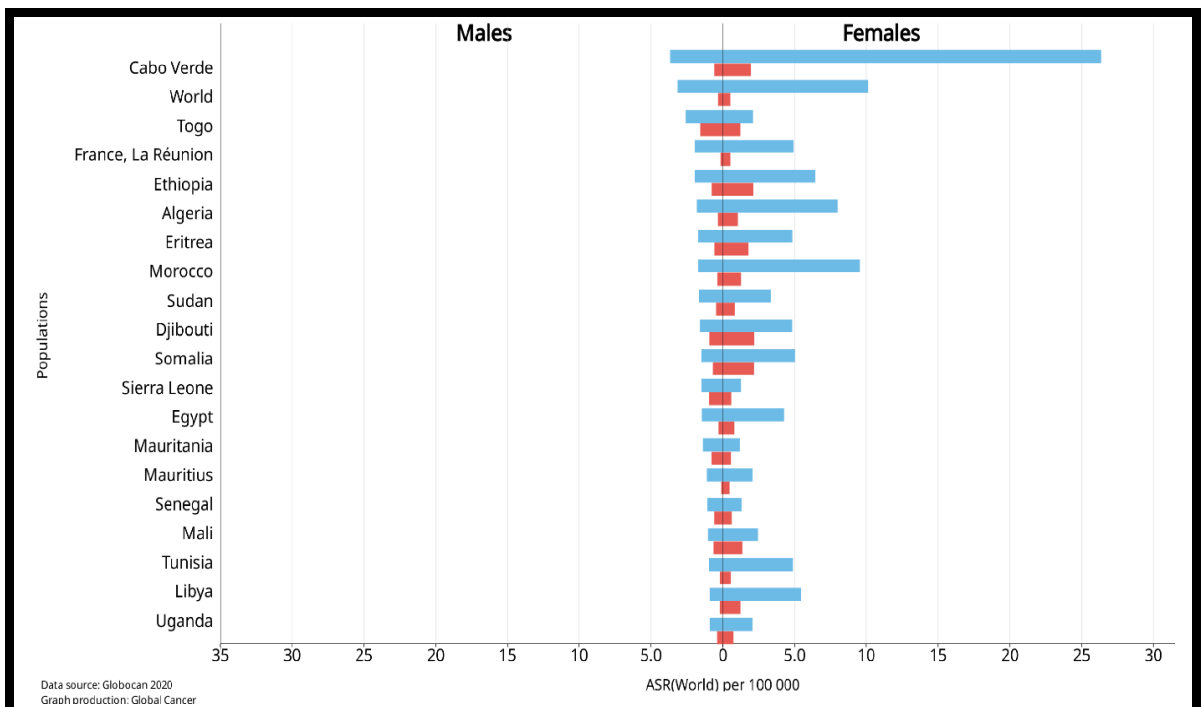


Figure 6. Incidence et mortalité standardisées (population mondiale) du cancer de la thyroïde pour 100 000, chez les femmes et les hommes en Afrique, 2020

Source : globocan 2020

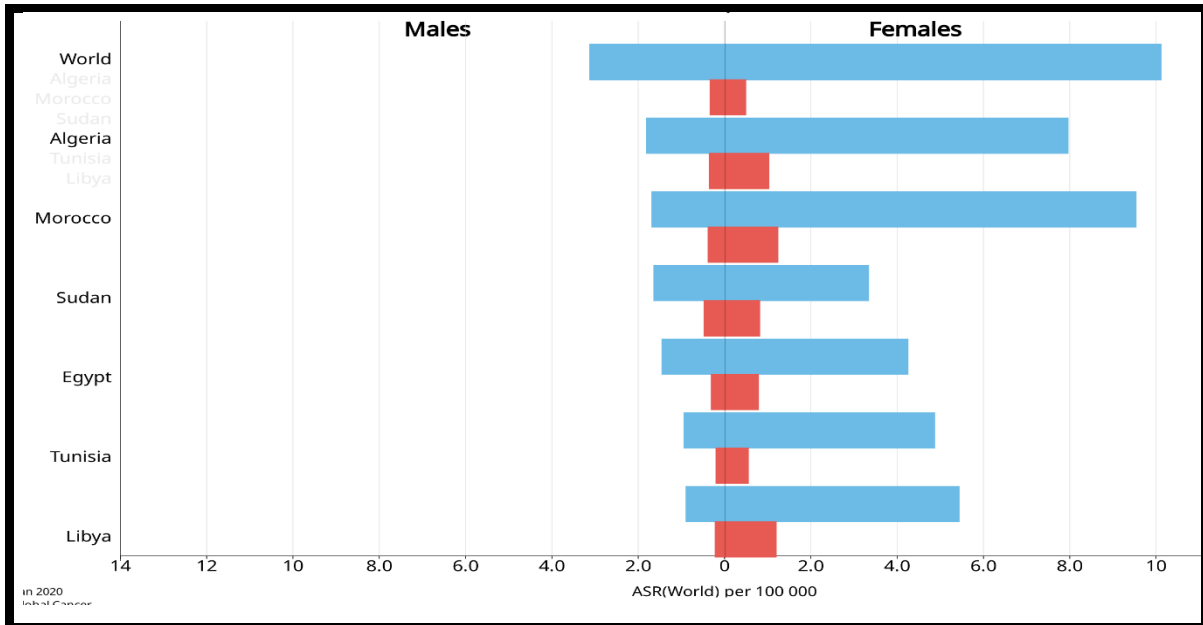


Figure 7. Incidence et mortalité standardisées (population mondiale) du cancer de la thyroïde pour 100 000, chez les femmes et les hommes en Afrique du Nord, 2020

Source : globocan 2020

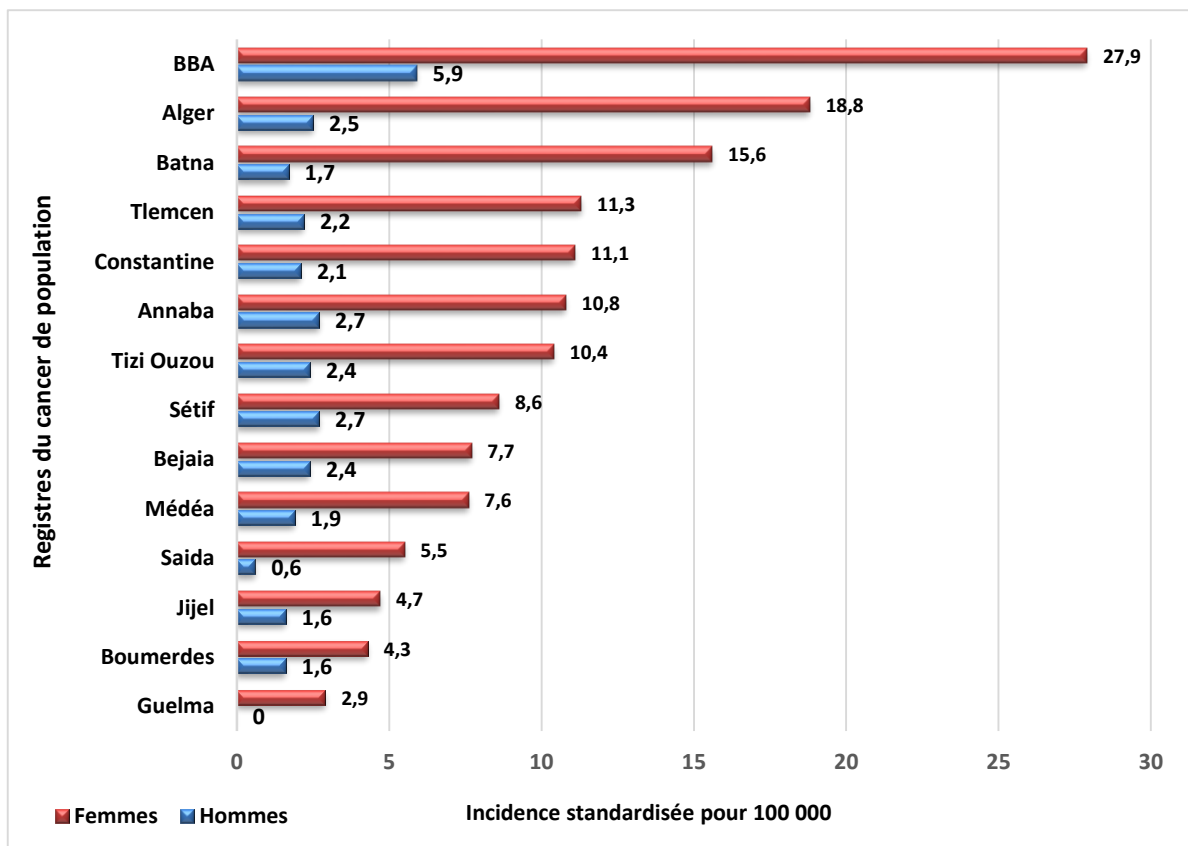


Figure 8. Incidence standardisée (population mondiale) du cancer de la thyroïde pour 100 000, chez les femmes et les hommes en Algérie à partir de 14 registres de population, 2017

3.2. Évolution de l'incidence du cancer de la thyroïde

Depuis le début des années 1980, l'incidence du CT a augmenté de façon importante et continue dans plusieurs régions du monde (tableau 4, figures 9 et 10), notamment en Afrique du Nord (40-43,46), en Europe (47-65), en Amérique du Nord (66-71), en Australie (72,73), en Asie (74-77), et en Amérique Centrale et Amérique du Sud (78-83). Cette augmentation s'est faite principalement aux dépens des CTP de petite taille, et indépendamment des taux de base initiaux (27,46,47,65,68). Il a été suggéré qu'à l'impact des pratiques médicales, et de l'accès aux services de santé (84-93) sont venus se surajouter des facteurs de risque tels que les antécédents d'irradiation cervicale (94-103), la prédisposition génétique (104-110), les facteurs hormonaux (111-115), les facteurs nutritionnels (116-121), la résidence en zone d'endémie goitreuse (3,18,117-121), et les antécédents de maladies thyroïdiennes (122-129). Le rôle de certains polluants et perturbateurs de la fonction thyroïdienne a également été évoqué (16).

Des données récentes montrent un ralentissement de l'augmentation de l'incidence dans certaines régions du monde (130-133). Aux USA par exemple, après une tendance à l'augmentation avec une Variation Annuelle de l'incidence exprimée en Pourcentage (VAP) de l'ordre de +8% entre 2000 et 2009, la VAP a chuté à +2,8% entre 2009 et 2012 (130). Les auteurs ont estimé que ce ralentissement pourrait marquer le début d'une période de changement dans les pratiques de dépistage des nodules à faible risque de CT. Une incidence stable ne traduirait pas une inversion de la part du surdiagnostic, mais signifierait au moins que le phénomène ne s'aggrave pas (130). En Corée du Sud par exemple où l'augmentation de l'incidence était plus dramatique, la fréquence des chirurgies thyroïdiennes a baissé avec la sensibilisation du grand public (133).

Selon l'étude GBD, l'incidence du CT a également augmenté en Afrique du Nord et au Moyen-Orient entre 1990 et 2019 (22). Ainsi, le nombre de nouveaux cas de CT était estimé à 3 882 en 1990 et à 19 253 en 2019 (tableau 5). Les taux d'incidence pour 100 000 ajustée sur l'âge et standardisée sur la population mondiale correspondants étaient de 1,7 (1,4 à 2,0) en 1990 et de 3,5 (2,9 à 4,0) en 2019. Entre 1990 et 2019, l'incidence a augmenté de 2.6 à 5.1 chez les femmes, et de 0.8 à 2.0 chez les hommes. Après ajustement sur l'accroissement de la population et son vieillissement, la variation de l'incidence pour toute la période était de 256,8% (tableau 6). Les variations d'incidence les plus élevés étaient observées en Arabie Saoudite (1 318,7%), aux Emirats Arabes Unis (1 058,5%), et au Qatar (677,7%).

En Algérie, le nombre de nouveaux cas de CT est passé de 374 en 1990 à 1 827 en 2019 (tableau 5) (22). L'incidence pour 100 000 ajustée sur l'âge et standardisée sur la population mondiale de référence était estimée à 2,2 en 1990 et à 4,3 en 2019, des taux d'incidence proches des estimations faites pour la Lybie, et le Maroc, mais supérieures à celles faites pour la Tunisie durant les mêmes périodes. La variation globale de l'incidence après ajustement sur la population et son vieillissement était estimée à 245.5% (tableau 6) (22). En 2019, l'Algérie arborait les taux d'incidence et la variation globale de l'incidence les plus élevés d'Afrique du Nord. Les données des registres du cancer de population montrent également une tendance à l'augmentation de l'incidence du CT dans au moins 3 régions différentes du pays. Dans la région Est, les données colligées à partir de 20 registres montrent une augmentation de l'incidence de 7,7 pour 100 000 à 12,3 pour 100 000 chez les femmes, et de 1.8 pour 100 000 à 2,4 pour 100 000 chez les hommes entre 2014 et 2017 (40). Dans la wilaya de Sétif, l'incidence standardisée a augmenté de 0,9 pour 100 000 durant la période 1986-1990 à 8,6 pour 100 000 durant la période 2011-2015 chez les femmes, et de 0,3 pour 100 000 durant la période 1986-1990 à 2,7 pour 100 000 durant la période 2011-2015 chez les hommes (40,41). Dans la wilya d'Alger l'incidence standardisée chez les femmes est passée de 7,9 pour 100 000 en 2001 à 18,8 pour 100 000 en 2019 (42,43).

Paradoxalement à une incidence en augmentation entre 1990 et 2019, la mortalité par CT dans la région d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient est restée stable (figures 11 et 12) (22). Le nombre de décès était estimé à 923 en 1990 et à 2 290 en 2019, avec des taux de mortalité de l'ordre de 0,5 pour 100 000, et en baisse chez les femmes (tableau 5) (22). Les Taux de mortalité les plus faibles étaient observés en Tunisie (0,4), et les taux de mortalité les plus élevés au Maroc (0,7) (22). L'Algérie et la Lybie se situaient en position intermédiaire (0,5).

Pour toute la région, le nombre d'années de vie en incapacité par CT était de 14,4% en 1990 et de 14,9% en 2019 (tableau 6) (22). En Algérie le nombre d'années de vie perdues en incapacité était de 14,0% (11,0%-18,8%) en 1990 et de 15,1% (11,7%-19,1%) en 2019 (22).

Tableau 4. Variations Annuelles en Pourcentage de l'incidence des cancers de la thyroïde estimées dans différents pays

Auteur (année)	Pays	Années		VAP (%)*	
				Femmes	Hommes
Lital Keinan-Boker et al. (2016) (28)	Israel	1980	2012	2.28-6.47 ^{††}	7.28-18.05 [‡]
				2.25-4.27 [§]	2.50-15.25 [§]
Colonna et al. (2015) (29)	France	1982	2010	7.2	7.8
Hamdi Cherif et al. (2013) (25)	Algérie	1996	2013	3.2	5.3
F. A. Hagggar et al. (2012) (54)	Australie	1982	2007	—	
F. A. Hagggar et al. (2012) (54)		1982	2000	2.0	
Y.Wang et al. (2012) (54)	Chine (Shangai)	1983	2007	4.9	—
L. F. Ellison et al. (2012) (99)	Canada	2002	2008	7.3	8.4
L. dal Maso et al. (2011) (40)	Italie	1991/95	2001/05	145 [†]	12.7 [†]
B. A. Kilfoy et al. (2009) (4)	Danemark	1973/1977	1998/2002	81.3 [†]	20.0 [†]
B. A. Kilfoy et al. (2009) (4)	Finlande	1973/1977	1998/2002	62.8 [†]	29.4 [†]
B. A. Kilfoy et al. (2009) (4)	Israel (juifs)	1973/1977	1998/2002	95.2 [†]	34.6 [†]
B. A. Kilfoy et al. (2009) (4)	Japon	1973/1977	1998/2002	85.7 [†]	52.4 [†]
		1983	2000	—	2.6
A. Rego-Iraeta et al. (2009) (34)	Espagne	1978	2001	9.4	2.6
B. A. Kilfoy et al. (2009) (4)	Suisse	1973/1977	1998/2002	85.7 [†]	5.3 [†]
http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/	Royaume Uni	1993	2008	2.3	0.6
A. Y. Chen et al. (2009) (47)		1998	2005	7.0	6.3
http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html	USA	1997	2009	7.0	—
M. Colonna et al. (2007) (47)	France	1983	2000	8.98	8.13
S. Liu et al. (2001) (108)	Canada	1970/72	1994/96	3.5 [*]	3.2 [*]

Abréviations : VAP, Variation Annuelle de l'incidence estimée en Pourcentage ; *pourcentage d'augmentation annuel ; †Pourcentage de changement temporel (% augmentation) pour la période indiquée ; ‡population arabe ; §Population juive

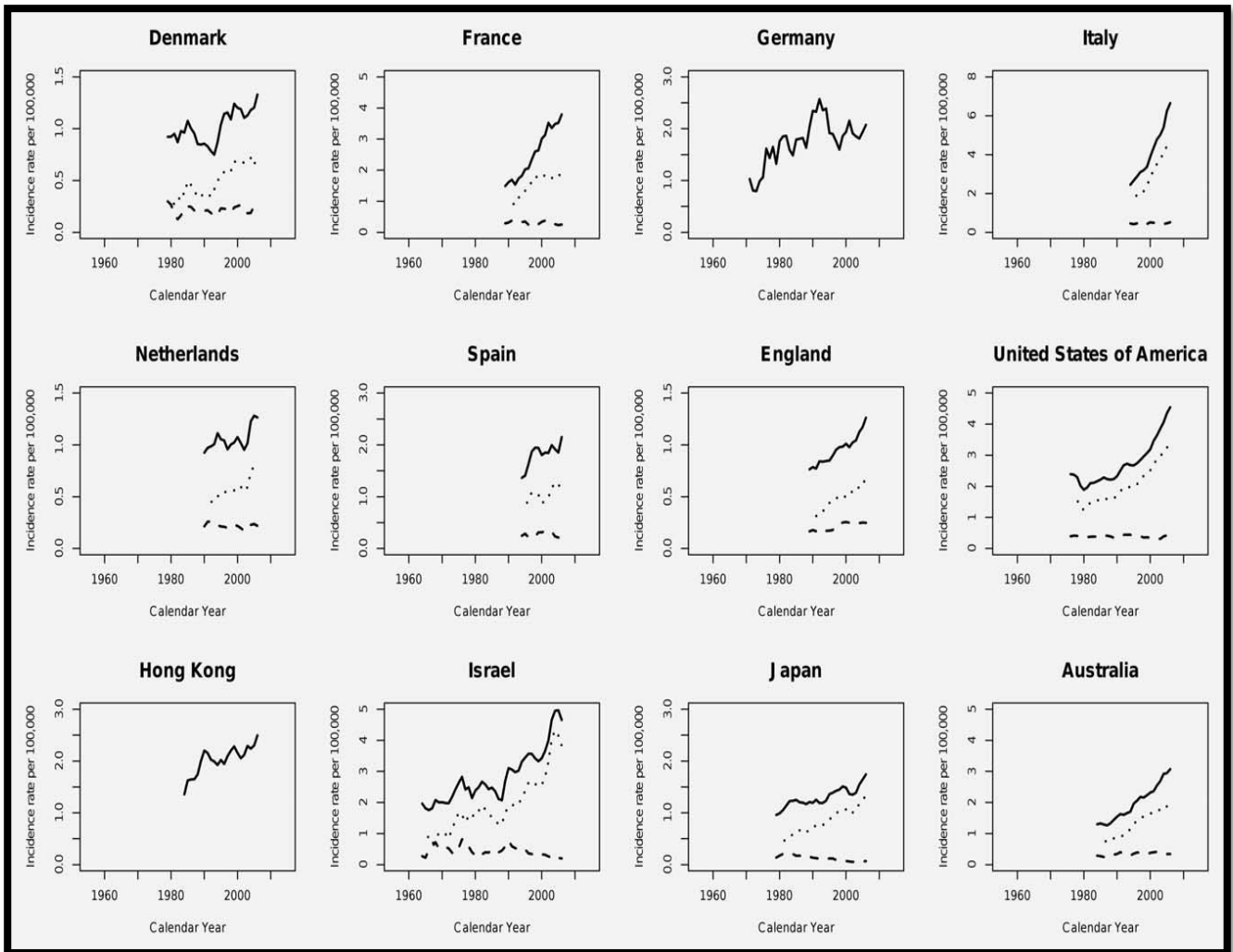


Figure 9. Tendances des taux d'incidence standardisés sur l'âge (population mondiale) pour 100 000 pour le cancer de thyroïde globalement, et pour les types histologiques majeurs, chez les hommes, dans quelques pays, 1960-2007

- Tous les cancers de la thyroïde
- Type papillaire
- Type vésiculaire

Source : La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, et al. *Int J Cancer*. 2015 May 1;136(9):2187-95.

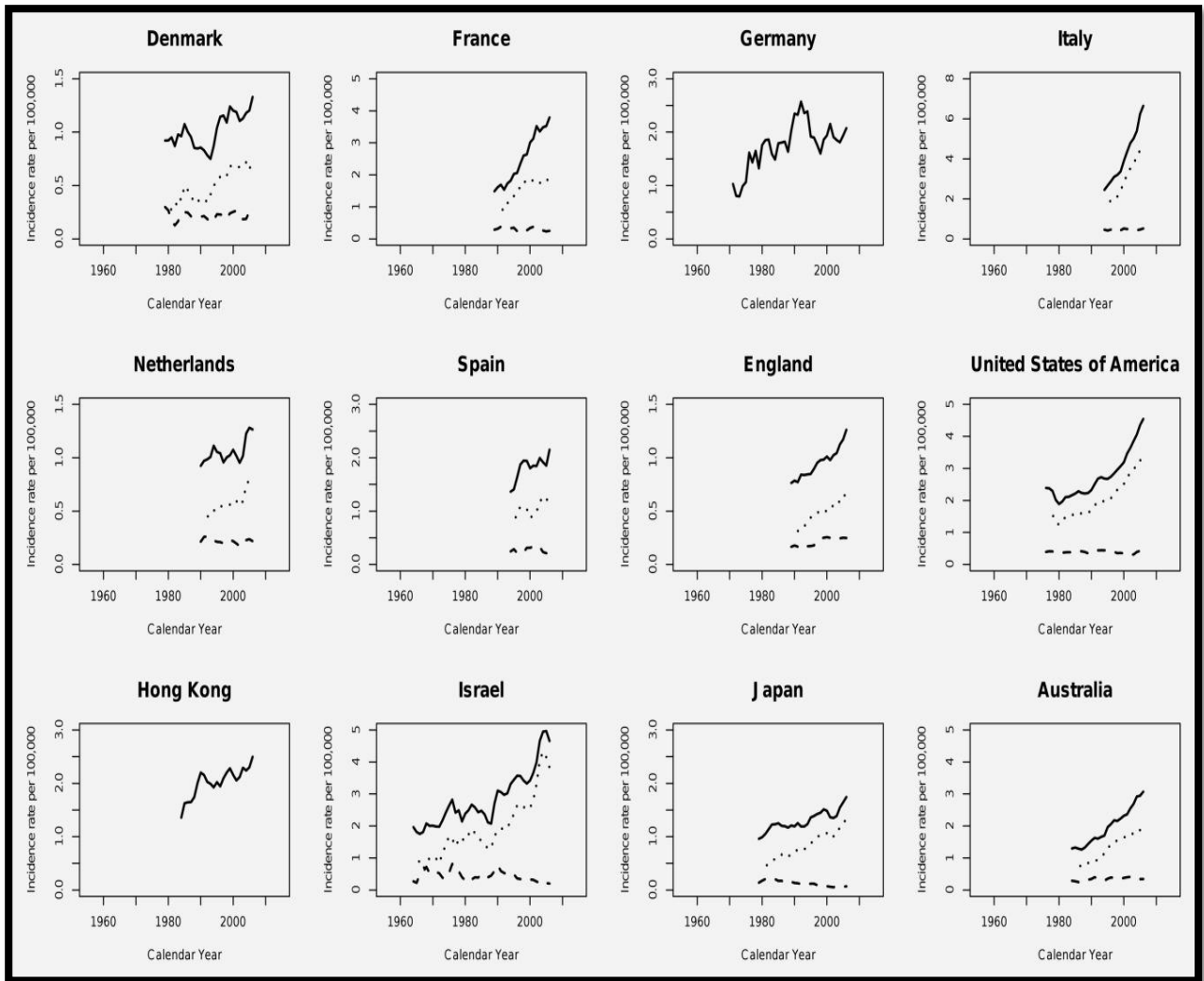


Figure 10. Tendances des taux d'incidence standardisés sur l'âge (population mondiale) pour 100 000 pour le cancer de thyroïde globalement, et pour les types histologiques majeurs, chez les femmes, dans quelques pays, 1960-2007

- Tous les cancers de la thyroïde
- Type papillaire
- Type vésiculaire

Source : La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, et al. *Int J Cancer*. 2015 May 1;136(9):2187-95.

Tableau 5. Incidence et mortalité du cancer de la thyroïde standardisées sur la population mondiale, pour 100 000, globale pour la région Afrique du Nord et Moyen-Orient et par pays chez les deux sexes en 1990 et 2019.

Pays	1990				2019			
	Incidence		Mortalité		Incidence		Mortalité	
	Effectif	Taux	Effectif	Taux	Effectif	Taux	Effectif	Taux
Global région	3,882 (3,233 à 4,451)	1.7 (1.4 à 2.0)	923 (753 à 1 188)	0.5 (0.4 à 0.7)	19 253 (15,675 à 22,281)	3.5 (2.9 à 4.0)	2,290 (1,981 à 2,669)	0.5 (0.5 à 0.7)
Afghanistan	122 (62 à 199)	1.6 (0.8 à 2.6)	56 (34 à 84)	0.8 (0.5 à 1.2)	439 (221 à 726)	2.2 (1.3 à 3.4)	118 (75 à 173)	0.9 (0.6 à 1.2)
Algérie	374 (278 à 490)	2.2 (1.7 à 2.8)	61 (48 à 85)	0.5 (0.4 à 0.8)	1,827 (1214 à 2508)	4.3 (3 à 5.8)	172 (136 à 214)	0.5 (0.4 à 0.7)
Bahrein	5 (4 à 6)	2 (1.7 à 2.5)	1 (1 à 1)	0.8 (0.7 à 1.0)	45 (34 à 58)	3.4 (2.6 à 4.3)	5 (3 à 6)	0.7 (0.5 à 0.9)
Egypte	574 (466 à 707)	1.3 (1.1 à 1.6)	130 (111 à 190)	0.4 (0.3 à 0.7)	2 008 (1 406 à 2 720)	2.3 (1.7 à 3.2)	271 (186 à 435)	0.4 (0.3 à 0.7)
Iran	539 (450 à 639)	1.6 (1.3 à 1.9)	99 (86 à 118)	0.4 (0.4 à 0.5)	3,198 (1999 à 3649)	3.6 (2.3 à 4.1)	341 (245 à 375)	0.5 (0.4 à 0.5)
Iraq	189 (140 à 252)	1.8 (1.4 à 2.5)	43 (33 à 61)	0.5 (0.4 à 0.8)	1,282 (895 à 1779)	4 (2.8 à 5.5)	159 (120 à 201)	0.7 (0.5 à 0.9)
Jordanie	57 (43 à 74)	2.8 (2.2 à 3.6)	11 (9 à 13)	(0.7 à 1.0)	321 (249 à 417)	3.6 (2.8 à 4.7)	34 (28 à 43)	0.6 (0.5 à 0.7)
Kuwait	37 (32 à 42)	3.4 (3 à 3.8)	4 (3 à 4)	0.7 (0.6 à 0.8)	149 (120 à 186)	3.8 (3.1 à 4.7)	12 (10 à 14)	0.6 (0.5 à 0.7)
Liban	86 (63 à 113)	3.3 (2.5 à 4.3)	15 (12 à 21)	0.7 (0.6 à 1.0)	431 (306 à 582)	7.9 (5.7 à 10.8)	35 (28 à 46)	0.7 (0.5 à 0.9)
Lybie	58 (40 à 79)	2.2 (1.6 à 2.9)	9 (7 à 12)	0.5 (0.4 à 0.7)	258 (170 à 364)	3.6 (2.5 à 5)	25 (18 à 33)	0.5 (0.4 à 0.7)
Maroc	390 (286 à 501)	2.1 (1.7 à 2.7)	99 (76 à 122)	0.7 (0.5 à 0.9)	1,462 (1013 à 2109)	4 (2.8 à 5.7)	226 (168 à 301)	0.7 (0.6 à 1.0)
Oman	16 (12 à 22)	1.5 (1.1 à 2.1)	3 (2 à 4)	0.4 (0.3 à 0.6)	112 (82 à 146)	3.3 (2.5 à 4)	3.3 (2.5 à 4)	0.5 (0.4 à 0.6)
Palestine	25 (17 à 36)	2.3 (1.6 à 3.3)	6 (4 à 8) 0.7	0.7 (0.5 à 1)	110 (77 à 139)	3.4 (2.4 à 4.3)	15 (11 à 18)	0.7 (0.5 à 0.9)
Qatar	4 (3 à 5)	1.8 (1.4 à 2.2)	1 (0 à 1)	0.7 (0.6 à 0.9)	59 (41 à 85)	2.9 (2.2 à 4)	3 (2 à 5)	0.6 (0.4 à 0.7)
Arabie Saoudite	136 (97 à 196)	1.4 (1 à 2.2)	29 (21 à 46)	0.5 (0.4 à 0.9)	2,259 (1528 à 3157)	6 (4.4 à 7.9)	121 (93 à 154)	0.7 (0.5 à 0.8)
Soudan	128 (77 à 189)	1.1 (0.7 à 1.6)	43 (29 à 60)	0.5 (0.3 à 0.6)	569 (354 à 853)	2.1 (1.4 à 3.1)	102 (71 à 135)	0.5 (0.4 à 0.7)
Syrie	37 (26 à 48)	0.5 (0.3 à 0.7)	9 (6 à 12)	0.2 (0.1 à 0.2)	138 (89 à 190)	1 (0.6 à 1.3)	21 (13 à 28)	0.2 (0.1 à 0.2)
Tunisie	116 (91 à 147)	1.8 (1.4 à 2.3)	20 (16 à 26)	0.4 (0.3 à 0.5)	494 (337 à 717)	3.8 (2.6 à 5.4)	49 (36 à 68)	0.4 (0.3 à 0.6)
Turquie	892 (650 à 1138)	2.1 (1.5 à 2.7)	257 (196 à 316)	0.7 (0.6 à 0.9)	3,271 (2493 à 4322)	3.5 (2.7 à 4.7)	455 (353 à 635)	0.5 (0.4 à 0.8)
Emirates Arabes	24 (15 à 33)	2.2 (1.2 à 3.1)	4 (2 à 5)	0.8 (0.3 à 1.2)	444 (229 à 710)	3.9 (2.1 à 5.9)	42 (22 à 66)	(0.4 à 1.2)
Yémen	69 (41 à 108)	1.1 (0.7 à 1.6)	23 (16 à 34)	0.5 (0.3 à 0.7)	356 (228 à 517)	1.9 (1.3 à 2.7)	72 (52 à 97)	0.5 (0.4 à 0.7)

Les valeurs entre parenthèses sont l'intervalle de confiance à 95%; les taux sont standardisés sur l'âge et exprimés pour 100 000.

Source : Nejadghaderi SA, Moghaddam SS, Azadnajafabad S, et al. Burden of thyroid cancer in North Africa and Middle East 1990–2019. *Front Oncol.* 2022 sep 23;12:955358

Tableau 6. Analyse décomposée des causes de variations de l'incidence du cancer de la thyroïde pour la région Afrique du Nord et Moyen-Orient, globale, et par pays, chez les deux sexes, 1990 et 2019.

Pays	Nouveaux cas		Cas attendus en 2019		% de nouveaux cas attribués aux raisons des variations			% 1990-2019 des variations globales de l'incidence
	Années		Dus aux changements démographiques	Dus aux changements démographiques et au vieillissement	Dus aux changements démographiques	Dus au vieillissement de la population	Dus à des variations de l'incidence	
	1990	2019						
Global	3 882	19 253	6 848	39 284	76.4%	62.7%	256.8%	396%
Afghanistan	122	439	410	327	235.2%	-68.4%	92.3%	259.1%
Algérie	374	1 827	619	909	65.5%	77.3%	245.5%	388.3%
Bahrein	5	45	14	26	184.0%	258.3%	386.9%	829.2%
Egypte	574	2 008	1 021	1 142	77.9%	21.1%	150.8%	249.8%
Iran	539	3 198	776	1 353	44.0%	106.9%	342.3%	493.1%
Iraq	189	1 282	453	589	139.4%	72.1%	366.9%	578.3%
Jordanie	57 321	321	176	256	208.4%	140.5%	113.5%	462.5%
Kuwait	37	149	92	138	151.6%	124.2%	30.9%	306.7%
Liban	86	431	136	178	58.1%	49.2%	293.6%	400.8%
Lybie	58	258	93	154	59.0%	104.6%	179.1%	342.6%
Maroc	390	1 462	555	769	42.1%	54.9%	177.4%	274.5%
Oman	16	112	38	51	135.9%	79.3%	368.7%	583.8%
Palestine	25 110	110	60	74	139.4%	54.0%	145.6%	339.1%
Qatar	4	59	25	32	543.5%	192.7%	677.7%	1 413.9%
Arabie Saoudite	136	2 259	303	465	122.7%	118.7%	1 318.7%	1 560.2%
Soudan	128	569	258	282	102.0%	19.0%	225.1%	346.1%
Syrie	37	138	41	74	12.4%	88.3%	174.1%	274.8%
Tunisie	116	494	159	236	37.1%	66.3%	223.6%	327.0%
Turquie	892	3 271	1 215	1 941	36.1%	81.4%	148.9%	266.5%
Emirates Arabes	24	444	116	195	393.7%	338.0%	1 058.5%	1 790.2%
Yémen	69	356	159	196	129.5%	53.3%	231.4%	414.1%

Source : Nejadghaderi SA, Moghaddam SS, Azadnajafabad S, et al. Burden of thyroid cancer in North Africa and Middle East 1990–2019. *Front Oncol.* 2022 sep 23;12:955358

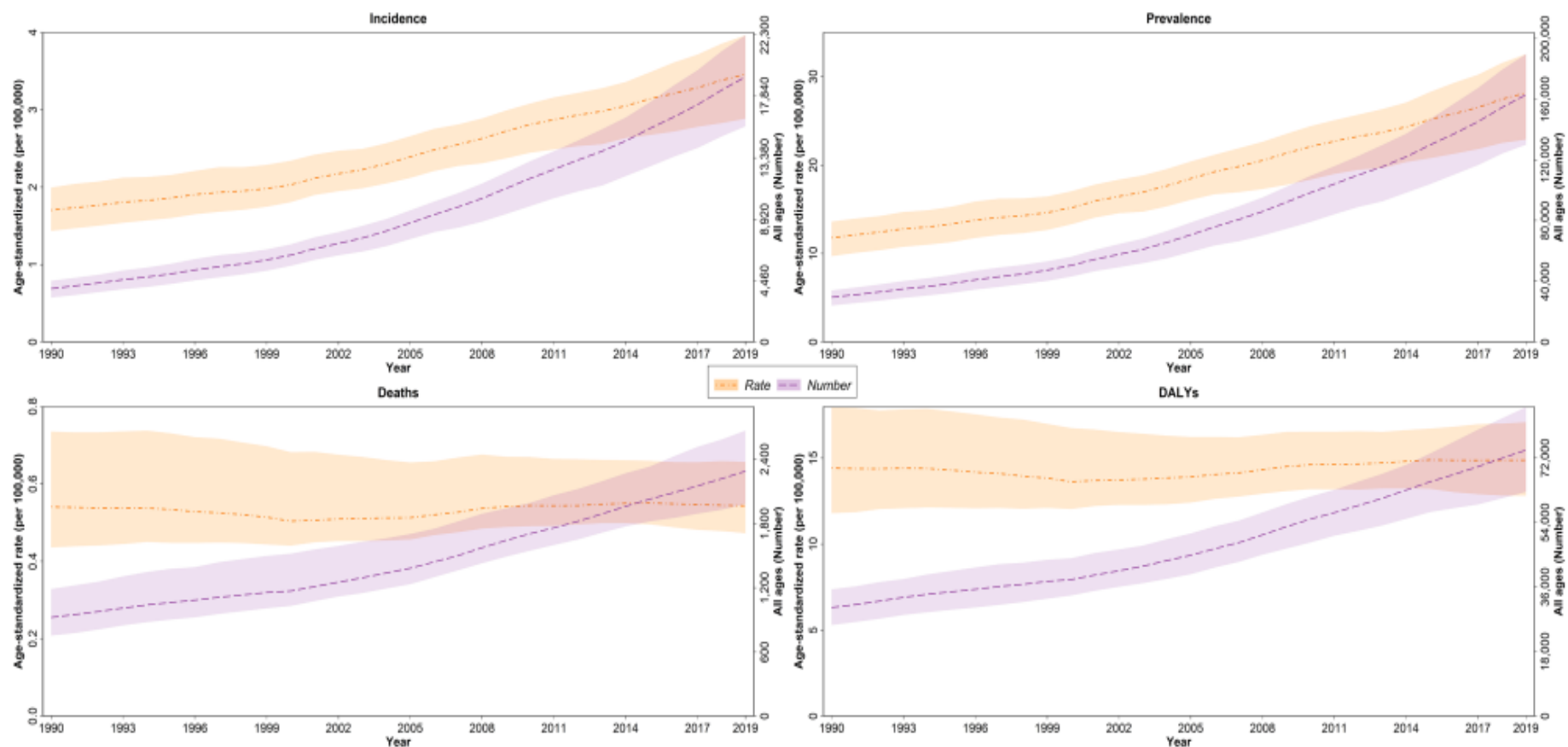
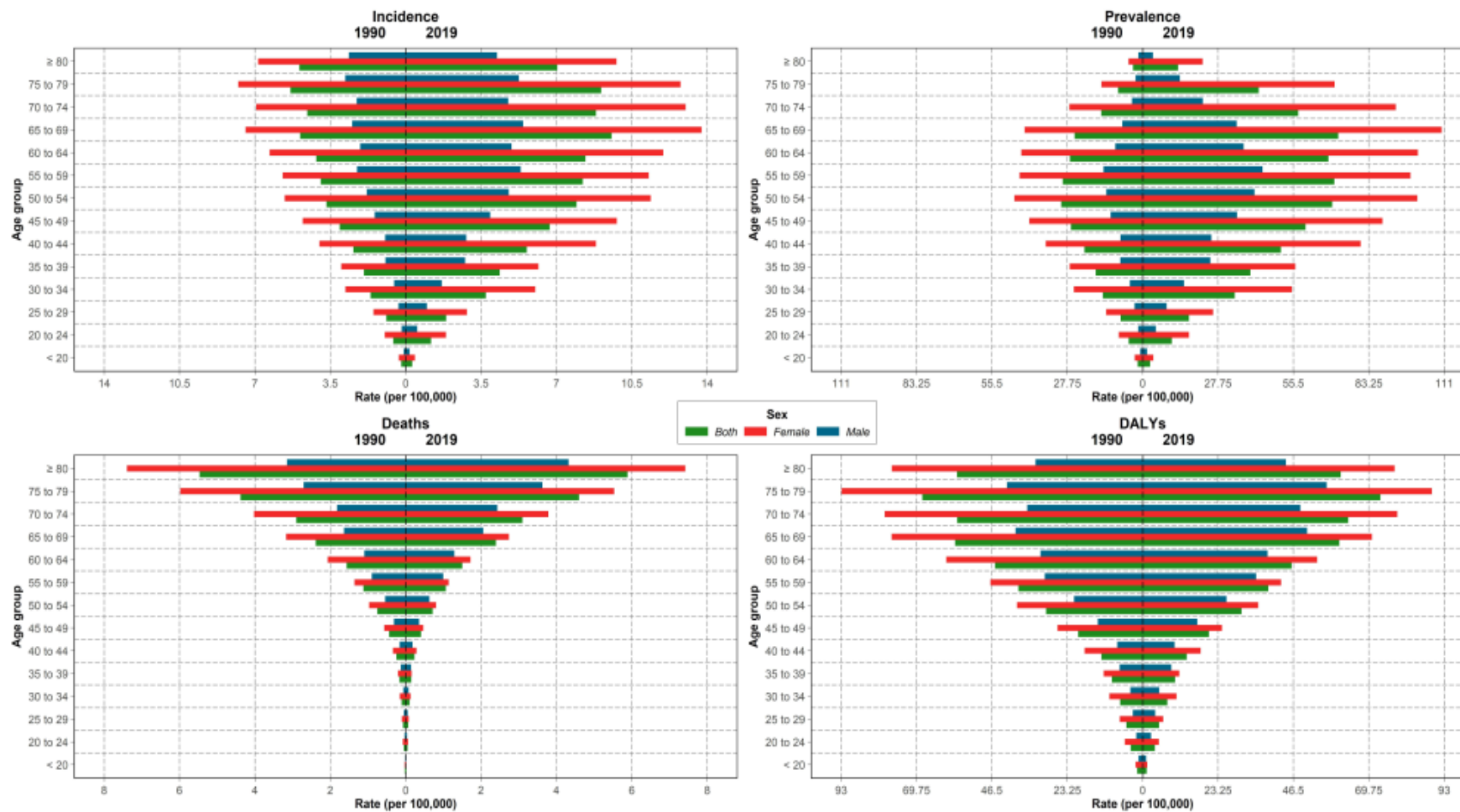


Figure 11. Tendances de l'incidence, de la prévalence, de la mortalité, et des années de vie perdues en incapacité pour le cancer de la thyroïde, Afrique du Nord et Moyen-Orient, 1990-2019 (les taux sont ajustés sur l'âge et standardisés sur la population mondiale de référence).

Source : Nejadghaderi SA, Moghaddam SS, Azadnajafabad S, et al. Burden of thyroid cancer in North Africa and Middle East 1990-2019. *Front Oncol.* 2022 sep 23;12:955358



. Figure 12. Incidence, prévalence, mortalité, et années de vie perdues en incapacité par cancer de la thyroïde ajustées sur l'âge et standardisées sur la population mondiale de référence, selon l'âge et le sexe, Afrique du Nord et Moyen-Orient, 1990-2019

Source : Nejadghaderi SA, Moghaddam SS, Azadnajafabad S, et al. Burden of thyroid cancer in North Africa and Middle East 1990–2019. *Front Oncol.* 2022 sep 23;12:955358

3.3. Causes possibles de l'augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde

A l'heure actuelle, il est difficile de faire la distinction entre l'augmentation de l'incidence du CT liée à une augmentation de la détection par le dépistage actif des formes subcliniques, de celle due à une augmentation réelle, cependant quelques hypothèses ont été proposées pour expliquer les tendances observées, dont les principales sont résumées dans le tableau 7.

3.3.1. Arguments en faveur d'une augmentation apparente

Le recours plus fréquent à l'échographie, à la scintigraphie thyroïdiennes, à l'échodoppler du cou, et à la tomodensitométrie par émission de positrons (TEP), l'introduction de la cytoponction, l'augmentation du nombre de thyroïdectomies totales pour goitre multinodulaire (GMN), et l'étude microscopique plus poussée des pièces de thyroïdectomie comportant un plus grand nombre de sections, a permis d'identifier un nombre plus élevé de MCT (18,49,54,72,84-93). La plus grande part de l'augmentation de l'incidence du CT est due à l'augmentation des CTP de petite taille (35,134-136) sans changement dans la mortalité spécifique qui serait attendue si l'augmentation était réelle (12,35,59). Davies et Welch l'ont qualifié de "sur-diagnostic" (137). Le fait que la plupart de cette augmentation de l'incidence est due aux cancers de petite taille n'est pas inattendu, car 80% des CTP sont de petite taille (<20 mm) (137). Le MCTP fortuit est retrouvé dans 5% à 17% des thyroïdectomies totales ou partielles, et une association positive de l'incidence du CT aux indicateurs socioéconomiques favorisant l'accès aux soins a été suggérée (138,139). La généralisation du recours aux procédures diagnostiques sensibles a affecté l'incidence du CT plus que les autres sites anatomiques parce que le CT a une progression indolente et pourrait passer inaperçu aux stades précliniques pendant plusieurs années (27). Deux facteurs peuvent avoir contribué au ratio actuel de 8:1 des CTP/CTV : le changement de la classification morphologique de l'OMS de 1988, considérant le CPFV comme CTP, et la correction de la carence en iode (140).

Une étude européenne récente réalisée par le CIRC, à partir de données sur le CT colligées dans vingt-cinq pays, a montré que plus de 830 000 femmes et plus de 220 000 hommes ont été surdiagnostiqués entre 2008 et 2012 (141). Durant cette même période, l'incidence des CT a augmenté de façon dramatique alors que la mortalité, déjà à des niveaux faibles (< 1/100 000), est restée stable ou a baissé. Dans 40% à 50% des cas, l'augmentation de l'incidence concernait des CTP infracentimétriques. Le surdiagnostic était attribué à l'amélioration des techniques d'imagerie médicale, et au recours plus fréquent à celles-ci. La baisse de la mortalité était liée à l'amélioration de la prise en charge des CT et des nodules.

En Corée du Sud où les procédures de dépistage ont été introduites en 2000, l'incidence a été multipliée par 15 au cours des années suivantes. En 2014, la « Coalition des médecins pour la prévention du surdiagnostic du CT » a découragé le dépistage par échographie thyroïdienne entraînant une diminution de l'incidence du CT de 40% en 3 mois (35). De même, la prévalence du CT en Biélorussie après l'accident de Tchernobyl, ou au Japon après L'accident de Fukushima est beaucoup plus élevé à l'échographie thyroïdienne de dépistage qu'à l'examen clinique chez les populations exposées et non exposées (142).

3.3.2. Arguments en faveur d'une augmentation réelle

les antécédents d'irradiation cervicale (143-154), la prédisposition génétique (104-110), les facteurs hormonaux (111-115), les facteurs nutritionnels (116-122), la résidence en zone d'endémie goitreuse (120-122), les antécédents de maladies thyroïdiennes (121-128), et plus récemment, certains polluants et perturbateurs de la fonction thyroïdienne ont été évoqués comme causes possibles de l'augmentation de l'incidence des CT (27). Si l'amélioration du dépistage était la seule cause de l'augmentation de l'incidence, et si les CT en excès étaient le fait d'un réservoir de tumeurs de petite taille occultes, aucun changement dans l'incidence des CT de plus grande taille, palpables, et des CT de type histopathologique plus agressifs ne serait attendu (12,27,74). Bien au contraire, l'augmentation de l'incidence des CT de petites taille aurait dû s'accompagner d'un déclin progressif des CT de plus grande taille diagnostiqués à des stades avancés (27). Or l'augmentation de l'incidence des tumeurs de petite taille s'est accompagnée d'une augmentation de l'incidence des tumeurs de plus grande taille (>20 mm), suggérant que le dépistage n'est pas la seule cause. De plus, l'augmentation de l'incidence a concerné presque exclusivement les CTP et les CPFV, alors que le recours à une meilleure détection aurait dû voir augmenter l'incidence de tous les types histopathologiques (27,74).

Enfin, quand l'augmentation de la détection est la seule cause, une augmentation du cancer est attendue dans toutes les tranches d'âge et les deux sexes. Hors l'incidence du CT a augmenté chez les femmes plus que chez les hommes (158% et 106% respectivement), avec un effet cohorte de naissance manifeste, probablement du fait de l'exposition à de nouveaux facteurs de risque (47,68). Bien qu'une différence dans l'intensification du dépistage selon l'âge et le sexe ne peut être exclue, les différences séculaires dans les tendances entre les deux sexes et l'effet cohorte de naissance suggèrent qu'une détection plus accrue n'est pas la seule cause de l'augmentation de l'incidence du CT. L'explication alternative est que l'augmentation de l'incidence du CT est réelle, du fait de facteurs de risque inconnus, et que les technologies

médicales actuelles ont permis un diagnostic précoce alors que ces cancers sont encore de petite taille (134,156).

Un autre facteur qui plaide en faveur d'une augmentation réelle de l'incidence des CT est l'augmentation de la mortalité (132). Aux USA, entre la période 1994-1997 et 2010-2013, la mortalité annuelle par CT a augmenté de 1.1%. Les variations n'étaient pas significatives pour les CTP, à l'exception pour ceux diagnostiqués à des stades avancés (132).

Les CT surviennent habituellement vers 40-50 ans, mais des études récentes montrent que l'incidence est en augmentation chez les adolescents et les adultes jeunes (157-161), suggérant l'intervention de nouveaux facteurs de risque plutôt que l'intensification du dépistage.

Tableau 7. Causes possibles de l'augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde

A L'augmentation est apparente. Pas plus de cancers, mais plus de détection

- (i) Large diffusion des procédures médicales avancées (échographie, cytoponction)
- (ii) L'augmentation de l'incidence concerne essentiellement les MCT
- (iii) Détection plus grande des MCT incidents du fait de :
 - (1) Thyroïdectomies totales pour des pathologies thyroïdiennes bénignes plus fréquentes
 - (2) Examens pathologiques plus détaillés et comportant plus de sections
 - (3) Découvertes de nodules incidents à l'occasion d'examens pour d'autres pathologies
- (iv) Haute fréquence des petits cancers asymptomatiques découverts lors d'autopsies
- (v) Plus grande performance des registres du cancer de population

B L'augmentation est réelle du fait de l'exposition à de nouveaux facteurs de risque

- (I) L'incidence des tumeurs de grande taille a également augmenté
 - (ii) L'incidence des grandes tumeurs à des stades avancés n'est pas faible contrairement à ce qui devrait être si la détection était fréquente
 - (iii) Seul le type papillaire est en augmentation
 - (iv) L'augmentation de l'incidence n'est pas proportionnelle à l'âge et le sexe (l'effet période de diagnostic est plus grand pour les femmes et il existe un effet cohorte de naissance)
 - (v) L'amélioration des registres aurait dû avoir le même effet sur d'autres types de cancers
 - (vi) Taux de mortalité :
 - (1) Un taux de mortalité stable résulte d'une détection précoce et d'un meilleur traitement contrebalançant l'augmentation du nombre de cas
 - (2) La progression du CT est très lente et l'augmentation de l'incidence pourrait affecter la mortalité seulement après plusieurs décennies
 - (3) Des données récentes montrent que la mortalité est en augmentation en particulier chez les hommes
-

Source : Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol.* 2013;965212.

4. Facteurs de risque du cancer de la thyroïde

A l'heure actuelle seule l'exposition aux RI reçus pendant l'enfance et l'adolescence est un facteur de risque clairement établi et bien quantifié (143-147). D'autres facteurs de risque ont été suggérés comme causes possibles (tableau 8), mais les conclusions des études ne vont pas toutes dans la même direction du fait de la rareté des CT, de leur évolution lente pouvant induire des biais de détection, du faible nombre des études épidémiologiques, et aux différences méthodologiques entre études (162).

4.1. L'exposition aux rayonnements ionisants

Parmi tous les facteurs suspectés de jouer un rôle dans la carcinogénèse thyroïdienne, l'exposition aux RI est le facteur de risque le plus clairement établi, le mieux quantifié, et le plus documenté. Comparée aux autres organes, la thyroïde est plus vulnérable à l'effet des RI, en raison de sa position dans le corps et de sa capacité à concentrer l'iode (143-147). Le risque est significativement élevé pour des doses à la thyroïde de l'ordre de 50-100 mGy, et augmente avec l'augmentation des doses reçues (147). Un tiers des tumeurs thyroïdiennes survenant après exposition aux RI sont des CT, et la plupart des CT radio-induits sont des CTP (19). Les CTP surviennent au moins 5 à 10 ans après irradiation, mais peuvent également survenir plusieurs décennies après exposition (19). Cliniquement les CTP radio-induits sont semblables aux CTP sporadiques, et ne sont pas habituellement agressifs (19).

4.1.1. Irradiation externe de source médicale

Dans les années 1940 et 1950, les RI étaient utilisés pour le traitement de pathologies bénignes telles que l'hypertrophie du thymus, les angiomes cutanés, les végétations adénoïdes, l'acné, et la teigne du cuir chevelu (19). La radiothérapie externe reçue pour le traitement de la maladie de Hodgkin ou pour une tumeur thoracique ou abdominale expose la glande thyroïde à des doses non négligeables de RI, en particulier chez les enfants (143,144,163). Le risque de CT après irradiation externe est très élevé lorsque l'irradiation survient dans l'enfance et l'adolescence (110,144-146). L'évidence d'un lien causal vient également d'irradiations internes par les iodes radioactifs tels que l'iode 131 (¹³¹I) à usage médical, à visée diagnostique ou thérapeutique (151). Les examens médicaux et dentaires ont augmenté l'exposition de la thyroïde aux rayons X (164,132-136), et contribué à l'augmentation de l'incidence des CT, en particulier celle des CTP (27,155). Les TDM qui ne représentent que 15% des examens radiologiques, délivrent plus de 50% de la dose de RI absorbée par patient (101,153). Le rôle des TDM dans l'augmentation des CT de l'enfant est déjà documenté (153-155), mais un effet

carcinogène chez l'adulte ne peut être exclu, comme indiqué par l'augmentation de l'incidence du CT chez les femmes survivantes des bombardements de Hiroshima et Nagasaki en 1945, et qui avaient plus de 20 ans au moment des explosions (150).

4.1.2. Accidents et essais nucléaires

En août 1945, l'armée américaine a fait exploser deux bombes atomiques sur les villes de Hiroshima et Nagasaki au Japon à trois jours d'intervalle. Depuis 1950, la Radiation Effects Research Foundation (RERF) a enquêté sur les effets à long terme sur la santé de l'exposition aux RI chez les survivants de la bombe atomique. Dans une cohorte de 105 401 sujets, 371 CT ont été diagnostiqués entre 1958 et 2005. L'excès de risque relatif de CT 60 ans après l'exposition à 1 Gy à l'âge de 10 ans était estimé à 1,28 (IC 95% : 0,59-2,70). Le risque diminue avec l'âge à l'exposition et est minime pour les sujets de la cohorte exposés après l'âge de 20 ans. Environ 36% des CT chez les sujets exposés avant l'âge de 20 ans étaient attribuables à l'exposition aux RI (165).

En 1986, après l'accident de Tchernobyl en Ukraine, des quantités considérables d'iodes radioactifs ont été libérées dans l'atmosphère (plus de 1019 Bq) (166). Dans les jours qui ont suivi l'accident, le nuage radioactif s'est propagé sur de vastes territoires du nord et de l'ouest de l'Europe. Les premiers cas de CT ont été observés dès 1990 chez les enfants exposés (165). En 1995, le taux d'incidence du CT en Biélorussie a atteint 40 pour 1 million. Près de 7 000 CT sont survenus parmi les 2 millions de sujets exposés et qui avaient moins de 18 ans au moment de l'accident, et l'incidence actuelle demeure élevée. Une relation positive entre la dose de RI délivrée à la glande thyroïde et le risque de CT était observée chez les enfants, (167).

Le 11 mars 2011, de grandes quantités d'isotopes radioactifs, dont l'¹³¹I étaient libérés lors de la catastrophe nucléaire de Fukushima au Japon (19). Paradoxalement, la dose de RI à la glande thyroïde était faible en raison des mesures de sécurité mises en place par les autorités (blindage, évacuation des territoires les plus contaminés et restrictions alimentaires), et l'absorption d'iode par la thyroïde était faible en raison de l'apport alimentaire élevé en iode. La dose moyenne absorbée par la thyroïde des résidents était <1 mSv. Dans les 5 années qui ont suivi l'accident, il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence des CT (1 à 5 par million d'enfants) (168). Le suivi par échographie thyroïdienne des 300 000 individus qui vivaient à Fukushima et qui avaient moins de 18 ans au moment de l'accident se poursuit. Lors de la première évaluation de dépistage, 100 CT ont été observés dans la population dépistée, et une incidence similaire était retrouvée dans une population témoin japonaise d'enfants et d'adolescents non exposés. Ces cas

ont été découverts peu après l'accident, et pour ceux qui ont développé un CT, la dose de RI à la thyroïde était faible (<10 mSv). L'incidence du CT n'a pas augmenté, et la distribution selon l'âge au diagnostic est similaire à celle observée en France et en Italie chez les enfants non exposés, mais différente de celle observée à Tchernobyl (169). Le diagnostic de ces cas a été attribuée à la sensibilité des procédures de dépistage.

Il est généralement admis que le risque de CT diminue lorsque l'exposition survient au-delà de l'âge de 25-30 ans (149). Les mécanismes de la carcinogénèse thyroïdienne après exposition aux RI ne sont pas encore élucidés, mais semblent liés à des lésions de l'ADN qui induisent une instabilité génétique à l'origine de la transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse durant les phases de mitose. Les différences de radiosensibilité selon l'âge peuvent être expliquées par une fréquence plus élevée des mitoses durant l'enfance, comparée à l'âge adulte (166). Même s'il a été démontré que le risque de CT est particulièrement élevé lorsque l'exposition survient dans l'enfance et l'adolescence, il est important de souligner que les niveaux de risque sont conditionnés par le recours aux techniques de dépistage des anomalies thyroïdiennes (19).

4.1.3. Facteurs modificateurs du risque de cancers thyroïdiens radio-induits

4.1.3.1. La dose de rayonnements ionisants

Le principal facteur de risque de CT radio-induit est la dose de RI délivrée à la glande thyroïde. Dans une analyse groupée de sept études en 1995 (147), étendue à 12 études en 2008 (144), le risque de CT a significativement augmenté avec une dose moyenne de RI reçue à la thyroïde pendant l'enfance de l'ordre de 0,05-0,1 Gy, sans seuil au dessous duquel le risque peut être totalement exclu (145). En raison de ces observations, on recommande actuellement de limiter les TDM chez les jeunes enfants car ces dernières peuvent délivrer jusqu'à 10 mSv, et lorsque leur réalisation s'impose les doses délivrées doivent être les plus faibles possibles (19).

Le risque de CT augmente de façon linéaire jusqu'à 20-29 Gy (OR : 9,8 ; IC95% : 3,2-34,8). À des doses supérieures à 30 Gy, la réduction de l'effet dose-réponse est cohérente avec l'hypothèse de mort cellulaire, même si le risque demeure significatif (143,144). Chez les enfants qui ont reçu une dose de 1 Gy à la thyroïde, le risque de CT variait de 5,1 à 8,5 et près de 88% des CT étaient attribuables à l'exposition aux RI (144,146). Une estimation similaire du risque a été observée après exposition aux RI externes et chez les enfants contaminés au moment de l'accident de Tchernobyl (167).

Les études épidémiologiques réalisées sur les populations qui ont reçu ^{131}I pour des raisons médicales en Suède n'ont pas confirmé le rôle des débits de doses élevés comme facteurs déterminants des CT radio-induits (19), de plus la survenue de CT dans les Îles Marshall a été attribuée à l'exposition à des radio-isotopes d'iode à courte durée de vie. Les études sur les conséquences de l'accident de Tchernobyl ont clairement montré que l'exposition à des faibles débits de doses d'iode radioactif, y compris ^{131}I , peut induire un CT à un jeune âge avec un risque similaire que celui faisant suite à une exposition aux RI externes à un débit de dose élevé.

4.1.3.2. Âge au moment de l'exposition et temps de latence

Dans une analyse groupée de 12 études, les enfants qui avaient moins de 4 ans au moment de l'exposition aux RI avaient un risque de CT par Gy cinq fois plus élevé comparés aux enfants âgés entre 10 et 14 ans (145). Il a été démontré par ailleurs que l'excès de risque par Gy est 10 fois plus élevé chez les enfants traités pour un cancer à l'âge de 0-1 an comparés à ceux traités selon les mêmes modalités à l'âge de 15-20 ans (144,145). Des observations similaires ont été faites au Japon chez les survivants des bombardements atomiques et après l'accident de Tchernobyl, pour qui le risque était maximal lorsque l'exposition survenait à un jeune âge et diminuait avec l'âge à l'exposition (167,170). Le risque de CT après exposition externe serait 2 à 3 fois plus élevé chez les femmes comparées aux hommes (19), mais ces résultats n'ont pas été confirmés dans l'analyse groupée de 12 études (144), ni chez les enfants contaminés après l'accident de Tchernobyl (170). Après exposition aux RI, le temps de latence minimum pour développer un CT était de 5 à 10 ans (146,170-172). Cependant, un intervalle plus court a été observé après l'accident de Tchernobyl, et a été attribué au nombre important d'enfants contaminés. L'augmentation significative de l'incidence chez les enfants était liée à la rareté du CT dans la population générale à un âge jeune (19). Le risque augmente et culmine à 20-35 ans, et décroît par la suite, cependant chez les survivants des bombardements de Nagasaki et Hiroshima, un excès de risque a été rapporté jusqu'à 60 ans après l'exposition (148).

4.1.3.3. Statut iodé et autres pathologies associées

En cas de carence iodée, la captation de l'iode radioactif par la glande thyroïde est élevée, et il en résulte une absorption de doses élevées de RI (19). La carence iodée peut augmenter le taux de prolifération des cellules thyroïdiennes facilitant la survenue de CT, ce qui pourrait être le cas des enfants contaminés en Biélorussie, en Ukraine et en Russie (173,174).

Dans une cohorte de 4 338 survivants à 5 ans d'un cancer dans l'enfance, le risque de CT a augmenté après une splénectomie et diminué après de fortes doses de RI à la glande pituitaire

(19). L'hypothèse avancée est qu'après une splénectomie, les altérations immunologiques pourraient être impliquées dans le développement du CT et que l'irradiation hypophysaire provoquerait une baisse des niveaux de TSH sérique entraînant une stimulation thyroïdienne plus faible.

La chimiothérapie n'est pas considérée comme un facteur de risque de CT ou un facteur modificateur de la réponse à la dose de RI après une radiothérapie pour un cancer dans l'enfance (147). Cependant, la chimiothérapie reçue pour un cancer dans l'enfance multiplie le risque de CT par 4 si elle est administrée seule (19). Le risque lié à la chimiothérapie vient s'ajouter au risque de radiothérapie lorsqu'elles sont administrées de façon concomittente (19). Le risque de CT est plus élevé chez les sujets avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25 ou une grande surface corporelle (163). Ces données montrent que le risque de CT radio-induit peut être modifié par de nombreux facteurs, mais les biais de dépistage doivent toujours être considérés.

4.1.4. Aspects anatomopathologiques et biologiques des cancers radio-induits

Le CTP est la forme histopathologique la plus fréquente de CT diagnostiqué après une exposition aux RI (19). Après l'accident de Tchernobyl, la plupart des enfants ont présenté un CTP agressif après une période de latence courte, alors que les enfants plus âgés avaient des CTP moins agressifs et découverts après une période de latence plus longue (19). Le CTP a également été observé chez de jeunes enfants indépendamment de l'exposition aux RI, montrant que ce sous-type est associé à un âge plus jeune de survenue du CT (174,175).

Les RI induisent des dommages de l'ADN soit directement ou en générant des espèces réactives de l'oxygène (ROS) (165). Le tissu thyroïdien contient un taux élevé de NADPH oxydases, et d'enzymes génératrices de ROS connues sous le nom de NOX/DUOX. L'exposition aux RI augmente l'expression de DUOX1, conduisant à une production importante de ROS dans la glande thyroïde, ce qui peut expliquer sa grande sensibilité aux RI (176). Les dommages de l'ADN comprennent la cassure simple ou double-brin qui entraîne des délétions et des réarrangements. Les thyrocytes normaux se multiplient pendant la phase de croissance, surtout avant l'âge de 5 ans, ce qui peut favoriser l'accumulation d'erreurs génétiques en cas d'exposition aux RI. Le nombre de mitoses diminue avec l'âge, ce qui peut expliquer la grande sensibilité de la glande thyroïde aux effets cancérigènes de RI à la naissance, et qui diminue avec l'âge, pour devenir faible voire non significatif après l'âge de 15-20 ans (147,173,174).

Une signature du transcriptome qui comprend des gènes exprimés différemment dans les CT sporadiques comparées aux CT radio-induits après une exposition aux RI dans l'enfance, permet de distinguer ces deux groupes de tumeurs avec une sensibilité de 0,92 et une spécificité de 0,85 (177,178). Ces données suggèrent que les CT radio-induits ont des caractéristiques moléculaires spécifiques (178-182).

4.1.5. Diagnostic, traitement et suivi des cancers thyroïdiens radio-induits

Une connaissance de l'histoire naturelle des CT radio-induits revêt une importance clinique capitale pour la surveillance des effets délétères à long terme sur la santé des RI reçus à la tête et au cou (19). Le risque de CT radio-induits peut être estimé selon l'âge à l'exposition et la dose délivrée à la glande thyroïde. Un examen physique, une échographie de la glande thyroïde et de la chaîne ganglionnaire lymphatique sont initialement réalisés, et les patients qui ont des antécédents d'exposition aux RI durant l'enfance doivent être soumis à un suivi à vie. La figure 12 illustre l'algorithme pour la décision, la prise en charge et le suivi de personnes exposées aux RI durant l'enfance. Les patients sans anomalies peuvent être évalués à intervalles réguliers allant de 1 à 5 ans, selon les autres facteurs de risque associés et qui incluent le jeune âge au moment de l'exposition aux RI, des doses élevées de RI reçus au cou, la susceptibilité personnelle et familiale, et une élévation des niveaux de concentrations sériques de la Tg. Un traitement par lévothyroxine est envisagé afin de maintenir le niveau de TSH dans la plage de référence (faible à normale).

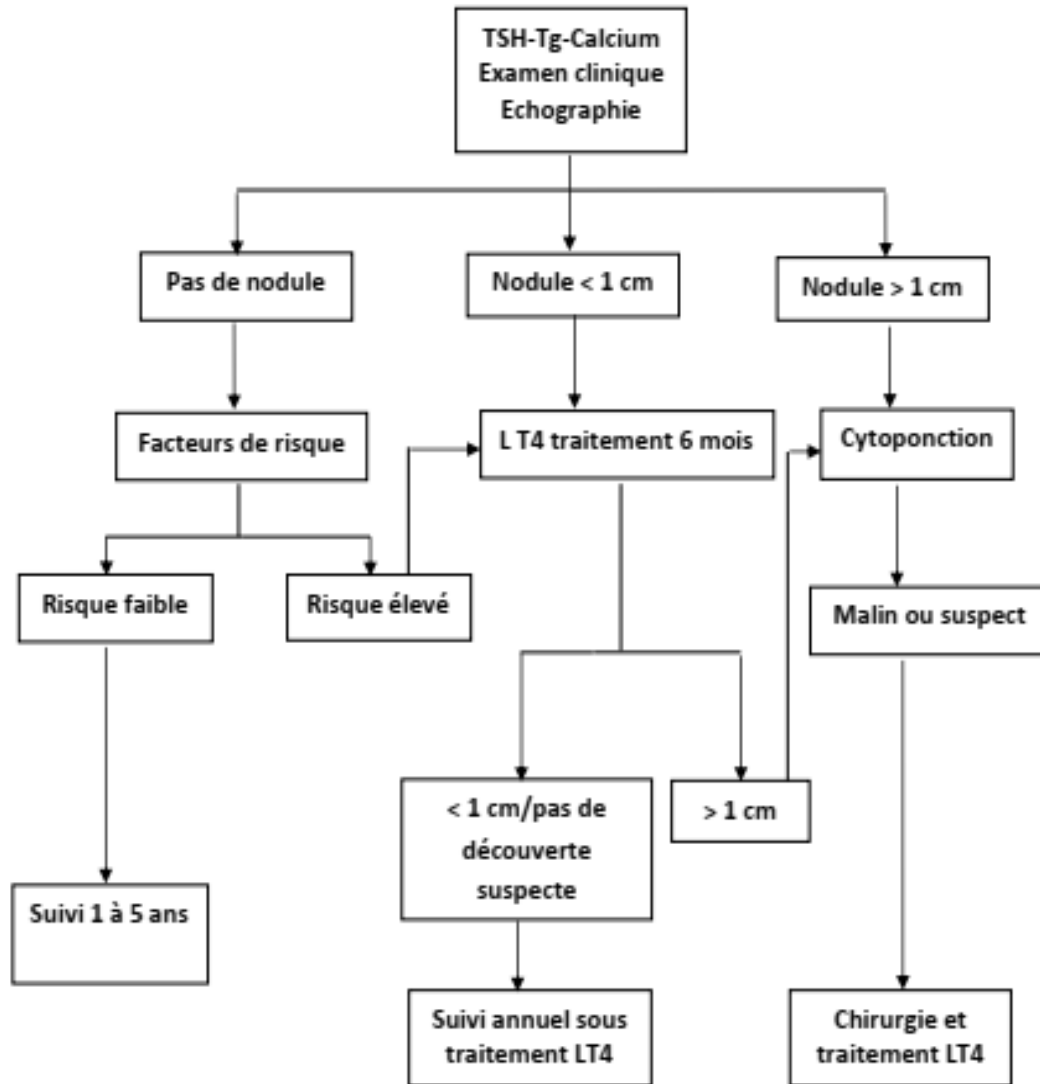


Figure 13. Bilan de suivi des sujets avec des antécédents d'exposition aux rayonnements ionisants externes durant l'enfance

Source : Iglesias ML, Schmidt A, Al Ghuzlan A, et al. Radiation exposure and thyroid cancer : a review. Arch Endocrinol Metab 2017 Mar-Apr; 61(2):180-187

4.2. Niveaux de TSH et thyroïdites auto-immunes

La TSH serait un facteur de risque des CT et un médiateur des associations observées avec les RI, l'obésité, et la consommation de tabac. Le rôle de la TSH dans la progression du CT est indiqué par la baisse du taux de rechutes et l'amélioration de la survie des CT traités avec la TSH-suppressive L-T4 (183-187), et par une fréquence plus élevée de la thyroïdite chronique auto-immune de Hashimoto, cause commune d'hypothyroïdisme dans les pays occidentaux, avec l'augmentation de la consommation d'iode (188-190). L'incidence de la thyroïdite de

Hashimoto a augmenté au cours des deux dernières décennies, parallèlement à l'augmentation de l'incidence du CT (188).

Le lien causal entre la thyroïdite de Hashimoto et le CTP est controversé. Des niveaux élevés de TSH trouvés chez les patients hypothyroïdiens atteints d'une maladie thyroïdienne auto-immune peuvent stimuler la prolifération épithéliale folliculaire, favorisant le développement d'un CTP. La thyroïdite auto-immune pourrait également induire une tumorigenèse thyroïdienne via la production de cytokines pro-inflammatoires et le stress oxydatif (189). Histologiquement, une dysplasie épithéliale folliculaire sous la forme de microfollicules dispersés dépourvus de colloïde folliculaire ou de follicules de forme irrégulière dans la thyroïdite de Hashimoto a été observée. Il existe également plusieurs similitudes entre la thyroïdite de Hashimoto et le CTP dans les profils cytologiques et immunomarqueurs (190).

Les études microscopiques réalisées sur le matériel de cytoponction à l'aiguille fine n'ont pas montré une augmentation significative du CTP chez les patients avec une thyroïdite de Hashimoto (191-194), alors que les études microscopiques réalisées sur les séries de pièces de thyroïdectomies ont montré une fréquence élevée de l'association de la thyroïdite de Hashimoto avec le CTP (195-197). Ces résultats contradictoires ont été expliqués par les biais de sélection, du fait que les malades qui ont bénéficié d'une cytoponction avaient une comorbidité (198).

4.3. Antécédents personnels de goitre et de nodules bénins de la thyroïde

Le risque de CT augmente avec la durée de résidence dans des zones d'endémie goitreuse, mais les risques relatifs sont inférieurs à 2, non significatifs, et pour des durées de résidence supérieures à 20 ans (120-122). Une forte association a été mise en évidence entre les antécédents personnels de GMN ou de nodules thyroïdiens bénins et le risque de CT (124-128). La prévalence des CT dans les nodules thyroïdiens uniques a été estimée à 5% (125), et à 4%-18% dans les GMN (199-202). Les patients avec des nodules thyroïdiens multiples auraient le même risque de cancer que ceux avec un nodule unique (201-205).

Plusieurs études ont montré que les antécédents de maladies bénignes de la thyroïde représentent le facteur de risque de CT le plus important (188,190,191,193,195-206). Dans une analyse groupée de 12 études cas-témoin (203) Franceschi et al. ont trouvé une relation significative entre les maladies bénignes de la thyroïde telles que l'hyperthyroïdie, les goitres, les nodules et adenomes et le CT. Le risque de CT était de 1,4 (IC 95% : 1,0-2,1) chez les femmes et 3,1 (IC 95% : 1,0-9,8) chez les hommes avec une hyperthyroïdie, de 5,9 (IC 95% : 4,2-8,1) chez les femmes et 38,3 (IC 95% : 5,0-291,2) chez les hommes avec des ATCD de

goitre, et de 29,9 (IC 95% : 14,5-62,0) chez les femmes avec des antécédents de nodules et d'adénomes thyroïdiens bénins. Le risque était très élevé pour les goitres et les nodules bénins dans les 2-4 ans précédant le diagnostic de cancer. Dans une autre étude réalisée en 2009 aux USA, Meinhold et al. (206) ont trouvé un risque plus élevé de CT chez les hommes avec des antécédents de maladies thyroïdiennes bénignes (HR=6,45). Les malades avec des antécédents de nodules thyroïdiens auraient un risque plus élevé de CTV comparé au CTP (94). Les tumeurs thyroïdiennes bénignes dont l'origine est la carence en iode bloquent la production d'HT avec un effet directe sur la TSH. La suppression de la TSH par l'utilisation de la thyroxine est souvent un traitement efficace du CT. Certains facteurs de risque communs pour la production excessive de TSH ou le déséquilibre de sa sécrétion joue un rôle important dans le développement des tumeurs bénignes et CT (185-187). Cependant les biais de mémoire et l'accès aux soins de santé sont des facteurs à prendre en considération lors de l'interprétation des résultats (19). La détection des nodules et des CT pourraient survenir plus tôt chez les malades dont l'accès aux services de santé est facile (21,91,138).

4.4. Facteurs nutritionnels et apport en iode alimentaire

4.4.1. Carence et supplémentation en iode alimentaire

La carence en iode peut provoquer des maladies bénignes et un apport excessif affecte la fonction thyroïdienne, provoquant dans les deux cas une augmentation du risque de CT (120). Dans son étude Horn-Ross et al. (207), ont montré qu'une augmentation de l'apport en iode chez les femmes considérée à faible risque de CT en raison de l'utilisation de multivitamines, était associée à une réduction du risque de CT. La carence en iode, affecte la fonction thyroïdienne en diminuant les niveaux des hormones thyroïdiennes de façon directe et indirecte, augmentant la sécrétion de TSH, et par conséquent, le risque de CT (120). Les niveaux de consommation d'iode sont connus pour influencer la distribution des types histopathologiques plutôt que l'incidence elle-même, avec une augmentation des CTV et moins de CTP dans les zones à carence iodée (76,117-122). Quand la carence iodée est corrigée par supplémentation en iode alimentaire, les niveaux de TSH sériques baissent et le ratio CTP:CTV augmente (117,121,207,208). L'association à la supplémentation en iode du changement de CTV à CTP serait due à la fréquence des mutations *BRAF* (*V600E*), une altération moléculaire typique des CTP (209-211). L'augmentation mondiale de la consommation d'iode et l'augmentation parallèle de la prévalence des CTP avec mutations *BRAF* corrobore l'hypothèse du rôle possible de la consommation d'iode dans l'augmentation de l'incidence des CTP (212).

4.4.2. Consommation de café

La consommation quotidienne de café a été associée à une réduction du risque de CT (213). Le mécanisme du rôle protecteur du café contre le CT serait l'effet stimulant de la caféine sur la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMP) intracellulaire, un régulateur de l'activité cellulaire (214). Cependant plusieurs études n'ont pas retrouvé de lien entre la consommation de café et le risque CT (215), et la raison possible des différences des résultats observés entre études serait la méthode de mesure de la consommation de café. Certaines études ont considéré la consommation à long terme, alors que d'autres ont considéré la fréquence de consommation (215).

4.4.3. Consommation de légumes

La consommation de légumes réduirait le risque de CT de 20% (213). La consommation de légumes contenant des substances goitrigènes peut réduire le nombre total de CT en raison de la nature des crucifères (213,216,217). Dans une étude cas-témoin menée par Memon et al. en 2002 chez les Koweïtiens, il n'y avait pas de relation claire entre le CT et la consommation de crucifères (117). Les légumes crucifères, y compris le chou, le brocoli, les choux de Bruxelles et le chou-fleur, contiennent divers types de composés tels que les flavonoïdes, les phénols et les isothiocyanates, en plus de substances goitrigènes, dont le rôle protecteur contre le CT a été démontré dans les études expérimentales sur des modèles animaux (218,219). L'inhibition de la cancérogénèse, ainsi que les dommages macromoléculaires et la modulation de la fonction immunitaire sont les mécanismes qui aident à prévenir le CT et qui peuvent être produits par les légumes. Cependant, les mécanismes par lesquels ces éléments agissent sur les carcinogènes du CT restent à élucider (213).

4.4.4. Consommation de fruits de mer et autres aliments

Dans une étude cas-témoins réalisée à Los Angeles aux USA, et qui a inclus 292 femmes diagnostiquées avec un CT entre 1980 et 1983, et appariées à 292 témoins de même sexe, Mack et al. ont montré qu'une forte consommation de coquillages dans l'enfance réduit le risque de CT (OR=0,2 ; IC 95% : 0,05-0,7) (220). Parmi les femmes diagnostiquées avec un CTP (82% des cas), la forte consommation de fruits de mer à l'âge adulte avait un rôle protecteur contre le CT (220). Le risque de CT diminuait avec la consommation de vin, de thé, et de certaines herbes. Parmi les individus avec un CTP le risque était élevé avec la prise de multivitamines pour une durée excédant 10 ans (OR=2,9, IC 95% : 1,2-7,4) (220). Le rôle protecteur de la consommation d'aliments marins a été attribué à la présence d'iode dans ces aliments.

4.4.5. Consommation de macronutriments

Dans une étude cas-témoin réalisée par Franceschi et al. en Italie, à partir de 245 cas de CT appariés sur le sexe et l'âge à 411 témoins (221), les féculents et diverses sources de matières grasses et de protéines animales augmentaient le risque de CT, alors qu'une forte consommation d'aliments riches en iode tels que le poisson, les légumes verts et les fruits avait un effet protecteur. Dans une autre étude cas-témoin réalisé au Brésil en 2012 à partir de 115 cas de cancers différenciés de la thyroïde, Marcello et al. ont montré qu'une consommation excessive de protéines et de glucides était associée à un risque élevé de CT (OR=5,89 ; IC 95% : 3,124-11,103 ; P<0,001) (222), et qu'une consommation excessive de protéines et de carbohydrates étaient associée à un risque élevé de cancer différencié de la thyroïde (OR=4,60 ; IC 95% : 1,63-12,95; P=0,004) et (OR=4,90 ; IC 95% : 2,59-9,28; P<0,001). La consommation de protéines et le mécanisme de la carcinogénèse thyroïdienne qui en découle n'est pas connu, mais des niveaux élevés de nitrosamine dans certaines viandes augmenteraient le risque de CT (223). Il a été suggéré que la relation entre protéines animales et le risque de cancer peut être liée à l'effet de la régulation du facteur de croissance insuline-like growth factor one (IGF-1), également appelé somatomédine C qui est un activateur de cancer. Les protéines animales peuvent augmenter l'accumulation d'IGF-1 (224).

4.4.6. Nitrate

Dans une étude de cohorte aux USA, qui a inclus 21 977 femmes résidant dans l'Iowa aux USA, et qui ont consommé la même eau potable pendant au moins 10 ans, Ward et al. ont trouvé une association positive entre le risque de CT et la consommation d'eau avec des concentrations moyennes en nitrates excédant 5 mg/l pendant plus de 5 ans (RR=2,6 ; IC 95% : 1,1-6,2) (225). La contamination de l'eau potable par les nitrates pose un réel problème de santé publique, et l'apport élevé de nitrate dans le régime alimentaire augmenterait le risque de CT (RR=2,9 ; IC 95% : 1,0-8,1 ; p=0,046). Dans une autre étude prospective réalisée aux USA chez des individus retraités, et visant à évaluer l'apport alimentaire en nitrate sur la base d'un questionnaire de fréquence de consommation, l'apport en nitrate était associé à un risque élevé de CT chez les hommes, mais pas chez les femmes. Le nitrate alimentaire se trouve dans les charcuteries, et différents types de légumes. Le nitrate augmenterait le risque de CT en inhibant l'absorption d'iode du fait de la liaison sodium-iode sur la surface des follicules thyroïdiens. Des niveaux élevés de nitrate dans l'eau potable ont été associés à une augmentation du volume thyroïdien, à des niveaux élevés de TSH et à d'autres troubles thyroïdiens subcliniques (226,227).

4.5. Antécédents familiaux et prédisposition génétique

Le CT est l'un des cancers qui a la composante héréditaire la plus élevée, avec un risque estimé entre 3 à 8 fois chez les apparentés de premier degré d'individus atteints de CT (104-110). Dans une étude cas-témoins réalisée en Suède à partir de 517 cas de CT appariés sur l'âge et le sexe à 517 témoins, Galanti et al. ont montré que des antécédents maternels de cancer étaient plus fréquents chez les femmes atteintes d'un CTV que chez leurs témoins (OR=2,11 ; IC 95% : 0,96-4,67). Les parents des cas avec un CTP avaient un risque significativement élevé de CT (OR=4,25 ; IC 95% : 1,16-10,89), et les mères des cas avec un CTV avaient un risque significativement élevé de cancer de l'estomac (OR=3,65 ; IC 95% : 0,99-9,35) par rapport à la population générale (228). Les cas familiaux de CT ne se limitaient pas au CTP, et l'auteur a suggéré qu'un schéma héréditaire de carcinogenèse est possible pour certains cancers différenciés non médullaires de la thyroïde. L'auteur a également tenu à souligner que des expositions environnementales partagées entre membres de la même famille peuvent également expliquer les associations parent-enfant de cancer observées dans cette étude.

Les formes familiales de CT ont été décrites pour le CTM, et s'intègrent dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM 2A/B) (229). Le risque est élevé chez les sujets atteints du syndrome de Gardner et les sujets atteints de la maladie de Cowden.

4.6. Facteurs hormonaux et reproductifs

L'incidence du CT est deux à trois fois plus élevée chez les femmes comparées aux hommes (27,74). Le taux d'incidence chez la femme augmente tôt dans la vie, et reste élevé pendant toute la période reproductive. Cette distribution d'incidence selon le sexe et l'âge est en faveur de l'intervention de facteurs hormonaux. L'âge tardif aux premières règles (111-115,230,231), et une ménopause précoce seraient positivement associés au risque de CT (230). Un lien entre le CT et la parité a été observé dans les populations de Nouvelle Calédonie, de Polynésie française, et du Koweït où le nombre d'enfants par femme est élevé, et l'allaitement augmenterait de façon transitoire le risque de CT (111,114,115). Cependant une large étude de cohorte récente a montré l'absence d'association entre les CT et le nombre de grossesses, l'allaitement, le statut ménopausique, et l'âge à la ménarche et à la ménopause (113). Dans cette même étude une association positive était retrouvée avec les antécédents d'infertilité, une grossesse récente, le type de ménopause, le recours aux contraceptifs oraux et la durée de consommation de ceux-ci. Les résultats de cette étude ne soutiennent pas un rôle des facteurs hormonaux et reproductifs dans le CT, mais une augmentation du risque liée à l'intensification

de la surveillance et du dépistage des femmes suivies pour infertilité, une grossesse récente, ou des femmes qui ont bénéficié d'une ménopause chirurgicale.

L'avortement augmenterait le risque de CT chez les femmes qui ont eu un CT avant l'âge de 35 ans (232). Une étude cas-témoins en Norvège et en Suède a révélé qu'il existe une relation significative entre CT et le nombre de naissances vivantes, de grossesses, une histoire de grossesses incomplètes, et la prise de médicaments pour augmenter la fertilité, ou le traitement hormonal de substitution. Un premier accouchement avant l'âge de 20 ans ou moins de 5 ans après les premières règles était associé à une augmentation du risque de CT. Les femmes avec une histoire de ménopause artificielle avaient un risque de CT plus élevé comparées aux femmes qui ont eu une ménopause normale (233). Mack et al. (113) ont montré que des règles irrégulières augmentent le risque de CT. La TSH est un stimulant présumé du CT qui augmente pendant la puberté et la fécondité, ce qui peut expliquer son rôle comme promoteur de la carcinogenèse thyroïdienne (215).

L'exposition aux œstrogènes exogènes a augmenté du fait d'une augmentation de la consommation de produits riches en œstrogènes de sources médicales et environnementales, notamment les contraceptifs oraux, l'hormonothérapie substitutive et la consommation de viande d'animaux traités par l'hormone de croissance. Cependant les preuves qui établissent un lien entre ces facteurs et le risque de CT ne sont pas concluantes (215,234).

Les œstrogènes et leurs récepteurs jouent un rôle important dans la prolifération, la migration et l'invasion du CT (235-237). Les œstrogènes exercent un effet stimulant sur la croissance par l'intermédiaire d'un récepteur des œstrogènes (ER) lié à la membrane. Dans les études sur model animal, l'activation de l'ER α semble induire le développement du CT tandis que l'ER β de type sauvage (ER β 1) joue un rôle protecteur (234). Cependant, ces observations n'ont pas été confirmées chez les humains.

Une étude cas-témoin a montré que les adduits œstrogène-ADN étaient plus élevés dans l'urine des femmes atteintes d'un CT comparées aux femmes saines (234). L'explication avancée est que le métabolisme des œstrogènes serait déséquilibré chez les patientes atteintes de CT et la formation d'adduits œstrogène-ADN pourrait jouer un rôle dans l'initiation du CT (238). Les femmes qui ont eu un CT auraient un risque élevé de cancer du sein à récepteurs d'œstrogènes positifs comparées aux femmes saines dans la population générale, cependant la relation causale entre les perturbations thyroïdiennes et le cancer du sein n'a pas été clairement établie (239). Dans une étude de cohorte prospective multicentrique, les femmes qui avaient subi une hystérectomie avaient un risque significativement plus élevé de CT comparées aux femmes sans

antécédents d'hystérectomie (240). Dans cette même étude, les femmes qui ont subi une hystérectomie, et une hormonothérapie de substitution était associé à un risque faible de CT. Des recherches additionnelles sont nécessaires afin de clarifier le rôle possible de facteurs de confusion, et qui auraient conduit à poser l'indication d'une hystérectomie (240).

Les patients atteints d'acromégalie ont un risque plus élevé de CT et doivent être dépistés régulièrement (241,242). L'acromégalie a un effet goitrigène, stimulé par la THS et l'IGF-1 (241). Les nodules thyroïdiens palpables sont souvent observés chez les patients atteints d'acromégalie et le risque de CT est plus élevé chez les patients avec une association acromégalie et nodules thyroïdiens (242).

4.7. Facteurs anthropométriques et diabète

Plusieurs études ont mis en évidence une association positive entre la taille et le risque de CT (243-260). Une méta-analyse récente a montré une forte association et un effet dose-réponse entre la taille et le CT chez les femmes et les hommes (261).

Chez les femmes, toutes les études ont montré une association positive entre le poids au diagnostic et le risque de CT (245,247-250,253,254), alors que chez les hommes, cette association était incohérente entre études (248-250,254). L'augmentation de la prévalence de l'obésité ces dernières années serait un facteur contributeur aux tendances de l'incidence des CT observées depuis plusieurs décennies (250). Une association positive a été observée entre l'IMC et le risque de CT chez les femmes (245,249-251,253-260) et les hommes (243,255,258), en particulier pour le CTP (258). Dans une analyse groupée de 22 études prospectives avec plus de 2 millions de participants, l'IMC était positivement associé aux CTP, CTV et CTA, mais pas au CTM (243,261). Dans cette même analyse, l'IMC était positivement associé à une mortalité élevée par CT (RR=1,29 ; IC 95% : 1,07-1,55). Le risque de CT est également fortement associé à la surface corporelle (246,248). Dans une méta-analyse d'études prospectives, une augmentation de l'IMC de 5 Kg/m² augmentait le risque de CT de 1,33 chez les hommes et de 1,14 chez les (262). Cependant, dans les études génomiques cas-témoins, certaines variantes génétiques liées à l'obésité n'étaient pas liées au risque de CTP (222).

Aux USA, l'étude prospective NIH-AARP Diet and health portant sur 457 331 individus âgés entre 50 et 71 ans a estimé la fraction du risque de CTP attribuable au surpoids et à l'obésité (263). Comparés aux individus de la cohorte avec un poids normal (18,5-24,9 Kg/m²), les individus qui présentaient un surpoids ou une obésité avaient 1,26 fois (IC 95% : 1,05-1,52) et 1,30 fois (IC 95% : 1,05-1,62) plus de risque de développer un CTP respectivement. Le risque

était estimé à près de 3 fois (RR=2,95 ; IC 95%, 1,25-6,87), et plus de 5 fois pour les CTP >4 cm (RR=5,42 ; IC95% : 2,24-13,1). Le surpoids et l'obésité comptaient pour 13,6% et 57,8% de la VAP globale (5,9% par année pour les CTP, et 4,5% par année pour les CTP >4 cm) (260). Dans une méta-analyse de 7 études de cohorte avec un total de 5 154 cas de CT, le risque de CT du fait d'un surpoids était estimé à 1,13 (IC 95% : 1,04-1,22), et l'obésité était également significativement associée au risque de CT, avec la présence d'un effet dose-réponse positif et robuste pour l'IMC (RR=1,18 ; IC 95% : 1,11-1,25). Cette association n'était pas observée chez les malades de la cohorte asiatique. Dans cette étude, l'association surpoids, et obésité était également robuste pour les CTP (264).

En Afrique et au Moyen-Orient, le nombre d'années de vie perdues en incapacité et de décès par CT attribuables à un IMC élevé ont varié de 11,3% à 17,1% et de 11,2% à 16,7%, entre 1990 et 2019 (22). L'Arabie Saoudite et le Qatar affichaient les indicateurs les plus élevés, en particulier chez les femmes (figure 14) (22). Les variations globales des taux d'incidence du CT estimées en 1990 et 2019 étaient également les plus élevés dans ces deux pays (tableau 6).

A l'heure actuelle la relation entre le diabète et le risque de CT n'est pas clairement établie. Dans une méta-analyse de 14 études de cohorte et 3 études cas-témoins les femmes atteintes de diabète avaient un risque élevé de CT comparées aux femmes non diabétiques (263). Cependant, un dépistage actif du diabète peut être à l'origine d'un surdiagnostic de CT et d'une augmentation apparente de l'incidence du CT (234). Une étude de cohorte réalisée aux USA avec un suivi médian de 15,9 ans de 147 934 femmes sans CT au début du suivi n'a pas retrouvé d'association significative entre le risque de CT et le diabète (RR=1,09 ; IC 95% : 0,79-1,52), le traitement du diabète ou la durée du diabète chez les femmes ménopausées (265).

Kilfoy et al. ont évalué l'association entre le diabète autodéclaré et le risque de cancer différencié de la thyroïde dans l'étude « NIH-AARP Diet and Health Study », une étude de cohorte prospective qui a inclus 200 556 femmes et 295 992 hommes, âgés de 50 à 71 ans, avec un suivi moyen de 10 ans (266). Dans cette cohorte 9% des participants ont rapporté des antécédents de diabète. Le risque de CT associé au diabète était significativement élevé chez les femmes (RR=1,46, IC 95% : 1,01-2,10), mais pas chez les hommes (HR=1,04 ; IC 95% : 0,69-1,58). Chez les femmes, le risque était plus élevé pour le CTV (RR=1,92 ; IC 95% : 0,86-4,27) comparé au CTP (RR=1,25 ; IC 95% : 0,80-1,97).

Le lien possible entre l'obésité, le diabète et le CT est expliqué par les niveaux élevés de résistance à l'insuline et de TSH (234). La résistance à l'insuline peut activer l'insuline et la voie IGF, qui sont importantes pour la prolifération cellulaire et l'apoptose (266,267). Les niveaux

élevés d'insuline circulante peuvent influencer le risque de CT par le biais des récepteurs de l'insuline qui sont surexprimés par les cellules cancéreuses. Cependant, les effets spécifiques de l'hyperinsulinémie et de la résistance à l'insuline sur le risque de CT ne sont pas élucidés.

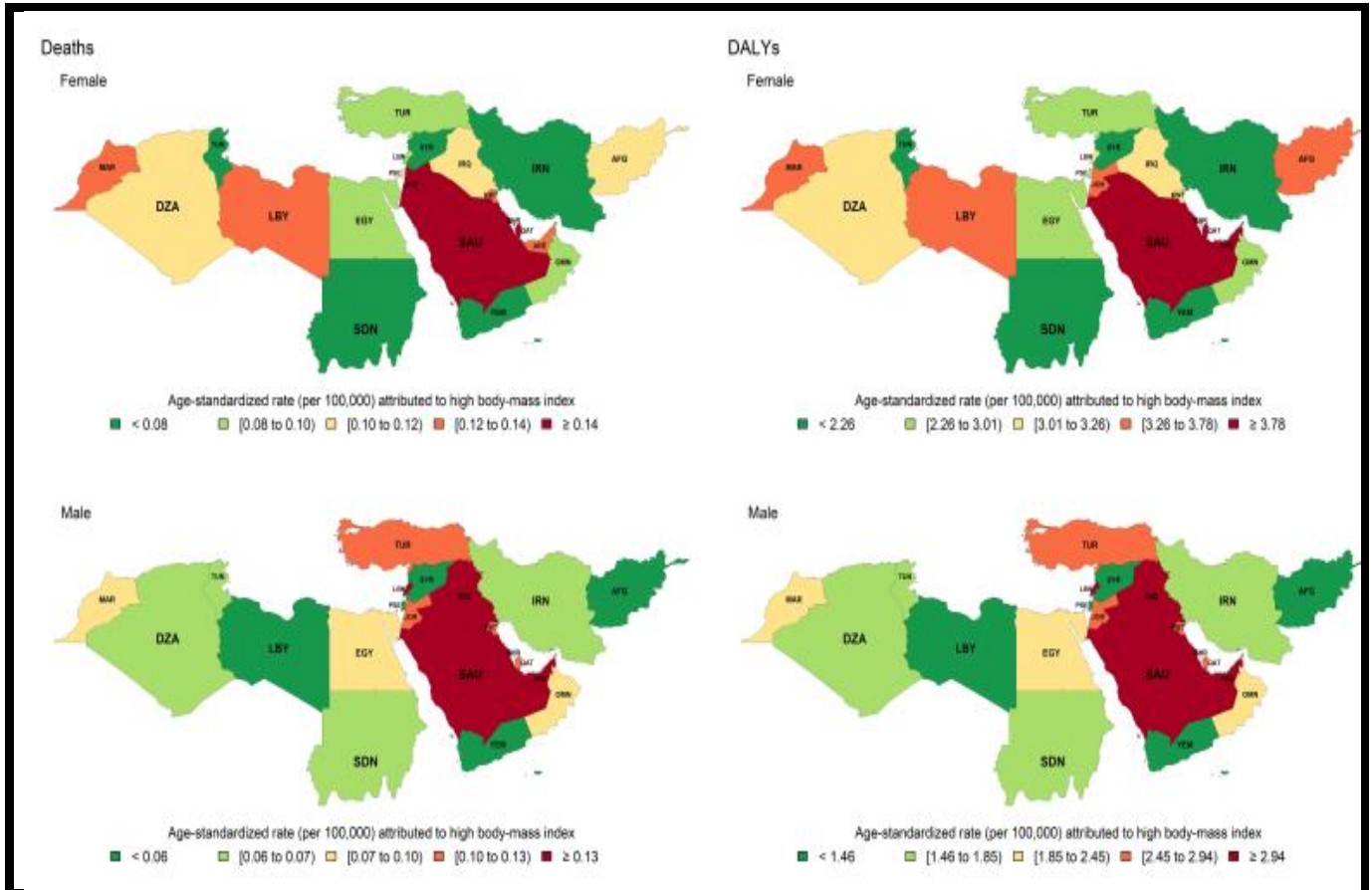


Figure 14. Mortalité et années de vie perdues en incapacité par cancer de la thyroïde attribuables à un indice de masse corporelle élevé, étude GBD, 2019

AFG, Afghanistan; DZA, Algérie; BHR, Bahreïn; EGY, Égypte; IRN: Iran ; IRQ, Irak; JOR, Jordanie; KWT, Koweït; LBN, Liban; LBY, Libye; MAR, Maroc; OMN, Oman; PSE, Palestine; QAT, Qatar; SAU, Rabie Saoudite; SDN, Soudan; SYR, Syrie; TUN, Tunisie; TUR, Turquie; ARE, Emirats Arabes Unies; YEM, Yemen.

Source : Nejadghaderi SA, Moghaddam SS, Azadnajafabad S, et al. (2022) Burden of thyroid cancer in North Africa and Middle East 1990–2019. *Front. Oncol.* 12:955358.

4.8. Consommation de tabac et d'alcool

4.8.1. Le tabagisme actif

Plusieurs études ont mis en évidence le rôle protecteur du tabagisme actif contre le CT (214,250,256). Dans une étude comparant les non-fumeurs aux fumeurs, le risque de CT chez les femmes et les hommes était de 0,71 et 0,77 respectivement. Cette réduction du risque de CT était présente dans tous les groupes d'âges. En 2012, Kitahara et al. ont analysé l'association

entre la consommation de tabac, et d'alcool et le risque de CT en colligeant les données de 5 études prospectives totalisant 384,433 hommes et 361,664 femmes (268). Au cours du suivi, 1 003 cas incidents de CT (335 hommes et 668 femmes) ont été identifiés. Comparées aux personnes qui n'ont jamais fumé, le tabagisme actuel était associé à un risque réduit de CT (RR=0,68 ; IC 95% : 0,55-0,85). Aucune réduction du risque n'était observée chez les anciens fumeurs comparés aux individus de la cohorte qui n'ont jamais fumé. L'intensité, la durée et un nombre de paquets-années plus élevés étaient associés à des réductions supplémentaires du risque chez les anciens fumeurs et les fumeurs actuels. L'effet protecteur du tabagisme était plus prononcé pour les CTP comparés aux CTV, avec une réduction de 30% à 40% du risque de CTP, et éventuellement celui de CTV (268). Cependant cette association n'existait pas dans l'étude de cohorte menée par Navarro Silvera et al. (269). L'analyse groupée de 14 études cas-témoins a montré un effet protecteur pour les fumeurs actuels par rapport aux non-fumeurs, et une relation dose-effet inverse avec la durée et l'intensité du tabagisme (270).

Si le tabagisme a réellement un effet protecteur, les propriétés anti-oestrogéniques de la fumée de tabac et la réduction du niveau de TSH pourraient être les mécanismes biologiques explicatifs (250). Bien que la plupart des études cas-témoins qui ont tenté d'élucider le lien entre CT et tabagisme ont révélé une relation protectrice, les d'études de cohorte ne sont pas allées dans la même direction, probablement en raison de la présence de facteurs de confusion (256). La prévalence du tabagisme actif a baissé dans les mêmes régions géographiques où l'incidence du CT a augmenté. L'hypothèse biologique est que le tabagisme est lié à une réduction des niveaux sériques de TSH, T3 et T4, et une augmentation du risque de la maladie de basedow et la baisse du niveau des œstrogènes circulantes (271).

4.8.2. Consommation d'alcool

Des études portant sur le risque de CT et la consommation d'alcool ont mis en évidence un effet protecteur de l'alcool sur le CT (206,213,272,273), tandis que d'autres n'ont pas révélé cette relation (250,268). Les individus qui consomment de l'alcool jusqu'à 4 fois par semaine ont un risque de CT de 0,7 comparés à ceux qui n'en consomment pas ou qui en consomment occasionnellement (214). Le mécanisme à l'origine de cet effet protecteur est la modification des hormones stéroïdes sexuelles (268). La réduction du risque de CT peut être due à une diminution de la prolifération des cellules thyroïdiennes en réponse à la TSH modifiée sous l'effet de la TRH, qui a toujours été signalée chez consommateur d'alcool (250). Les études qui ont considéré la consommation concomitante de tabac et d'alcool ont montré un effet protecteur de la consommation d'alcool même après ajustement sur la consommation de tabac

(274-276). Cependant, certaines études étaient limitées par la méthode de collecte des informations réalisée à partir de questionnaires auto-administrés, et qui peut avoir conduit à une classification d'individus dans des groupes de fréquence et de niveaux de consommation différentes des niveaux réels de consommation (268).

4.9. Expositions aux polluants et perturbateurs de la fonction thyroïdienne

Certains composés qui possèdent des propriétés génotoxiques peuvent exercer un effet cancérigène direct sur la glande thyroïde, alors que d'autres produits chimiques tels que les nitrates peuvent favoriser le processus néoplasique par perturbation de la fonction thyroïdienne (27,225,266). L'environnement volcanique a été associé à une incidence élevée du CT (53,277). Les individus exerçant des professions potentiellement exposées à des polluants industriels polyhalogénés tels que les polychlorobiphényles (PCB), les polybromobiphényles (PBB), et les utilisateurs de pesticides ont un risque élevé de CT (278-281).

4.10. Facteurs liés au style de vie

L'activité physique joue un rôle dans la médiation du risque de cancer (282), et de nombreuses maladies chroniques seraient attribuables à une sédentarité croissante. L'activité physique influencerait le risque de CT en améliorant la capacité endogène de réparation de l'ADN, en réduisant la graisse corporelle et la résistance à l'insuline, et en modifiant les facteurs inflammatoires circulants (283-285). Les données de deux études cas-témoins réalisées à Cuba et en France et colligeant 1 008 cas de CT différenciés de la thyroïde appariés à 1 088 témoins ont été analysées par Xhaard et al. (286). Le risque de CT était légèrement réduit chez les sujets qui ont déclaré pratiquer une activité physique récréative (OR=0,8 ; IC 95% : 0,5-1,0). Dans cette étude, la fréquence hebdomadaire d'exercice (heures/semaine) semblait plus pertinente que la durée (années). L'auteur a conclu que l'activité physique récréative à long terme et pratiquée depuis l'enfance peut réduire le risque de CT différencié de la thyroïde. Cependant, les mécanismes par lesquels le risque de CT différencié diminue avec une activité physique régulière ne sont pas encore complètement élucidés.

Dans une méta-analyse sur l'association entre l'activité physique et le CT, les informations ont été extraites à partir de sept études de cohortes et cas-témoins totalisant 939 305 individus dont 2 250 cas incidents de CT (287). L'estimation du risque des études de cohorte et des études cas-témoins combinées n'a indiqué aucune association entre l'activité physique et le CT (RR=1,06 ; IC 95% : 0,79-1,42). Les analyses en sous-groupes ont révélé une association positive significative entre l'activité physique et le CT dans les études de cohorte (RR=1,28 ; IC 95% :

1,01-1,63), alors que la relation était inverse dans les études cas-témoins (RR=0,70 ; IC 95% : 0,48-1,03 ; p=0,005) (287). Cependant ces études sont limitées par leur méthodologie. En effet l'utilisation de questionnaires auto-administrés peut avoir occasionné des biais de sélection et de mémoire qui peuvent avoir masqué d'éventuelles associations. Lorsque de nombreux facteurs comportementaux sont collectés, l'amplitude de l'effet potentiellement cancérigène est susceptible d'être masqué (234).

Tableau 8. Facteurs liés au cancer de la thyroïde et sens de la liaison

Facteur	Facteurs modifiables	Facteurs non-modifiables	Facteurs Protecteurs	Facteurs de risque
Sexe (femmes)		*		*
Âge		*		*
Rayonnements ionisants	*			*
Tabagisme	*		*	
Alcool	*		*	
Poids	*			*
Taille		*		*
Café	*		*	
Carence iodée	*			*
Légumes	*		*	
Fruits de mer	*		*	
Protéines	*			*
Nitrate	*			*
Goitre	*			*
Nodules et tumeurs bénignes	*			*
ATCD familiaux de CT		*		
Naissances vivantes	*			*
Grossesses	*			*
Contraception orale	*			*
Hormonothérapie de substitution	*			*
Ménopause artificielle	*			*
Règles irrégulières	*			*
Acromégalie	*			*

Source : Khodamoradi F ; Ghoncheh M ; Mehri M ; et al. Incidence, mortality and risk factors of thyroid cancer in the world: e review. World Cancer Research Journal. WCRJ 2018; 5 (2): e1093

5. Démarche diagnostique et bilan initial devant une suspicion de cancer de la thyroïde

Les circonstances de diagnostic du CT les plus fréquentes sont représentées par la découverte de nodules thyroïdiens lors d'un examen clinique, la modification rapide de la consistance, du volume ou de la sensibilité d'un nodule (unique ou multiple), la découverte fortuite d'un nodule thyroïdien lors d'une échographie, d'un doppler cervical pour investigation des artères du cou, d'un scanner thoracique (TDM), d'une tomодensitométrie à émission de positrons et au 2-[18]-Fluoro-2-désoxy-D-glucose (TEP-FDG), ou lors d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) (288). Il est important de souligner que ces circonstances diagnostic définissent l'incidentalome thyroïdien (2). La découverte d'incidentalomes peut également se faire lors de l'examen microscopique de la pièce de thyroïdectomie chez des malades initialement opérés pour pathologie supposée bénigne (2,288). Plus rarement les circonstances de diagnostic sont la découverte d'une adénopathie cervicale de consistance ferme et évolutive, ou l'apparition de troubles fonctionnels (dysphonie, dysphagie, dyspnée). Le CT peut également être découvert au stade de métastases pulmonaires et osseuses, ou lors d'enquêtes familiales des formes de CT héréditaires (CTM).

Lors de l'examen médical, l'anamnèse précise les antécédents personnels de maladie thyroïdienne, d'irradiation cervicale, et les antécédents familiaux de CT, et de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM-2) (288). L'examen clinique recherche la présence d'un nodule et précise ses caractéristiques (sa consistance, sa mobilité lors de la déglutition, son degré d'adhésion au plan cutané), et explore les aires ganglionnaires cervicales à la recherche de signes de localisation métastatique ganglionnaire.

Le bilan initial comprend une échographie cervicale qui recherche les signes de forte suspicion de malignité et oriente vers le nodule à ponctionner, et explore l'ensemble du trajet du tractus thyroïdien à la recherche de tissu ectopique (288). La laryngoscopie est indiquée en cas de dysphonie, d'antécédents de chirurgie cervicale, de signes de compression ou de signes d'invasion, et permet de vérifier la mobilité des cordes vocales avant la chirurgie. Une TDM ou une IRM peuvent être discutées en cas de nodule plongeant ou de goitre multinodulaire, afin de préciser l'extension ganglionnaire ou médiastinale, l'existence d'une compression trachéale ou œsophagienne et les rapports vasculaires en préopératoire.

La cytoponction échoguidée du nodule thyroïdien à l'aiguille fine ou d'une adénopathie cervicale suspecte, accompagnée du dosage de la thyroglobuline sur le liquide de rinçage est indiquée selon la taille du nodule et la classification européenne EU-TIRADS 2017 (289,290).

Les résultats cytologiques sont présentés selon la classification de Bethesda qui propose une stratification du risque de CT (289).

Les examens biologiques complémentaires consistent en un dosage de la TSH qui permet de déterminer ses niveaux sériques, et permet d'évaluer la fonction thyroïdienne. La calcémie est également dosée et permet d'évaluer la fonction des parathyroïdes, en particulier avant une thyroïdectomie totale étant donné le risque d'hypoparathyroïdie. Enfin le dosage de la est indiqué en cas d'histoire familiale de CMT ou de forte suspicion de malignité (288).

6. Prise en charge conventionnelle des cancers différenciés de la thyroïde

La prise en charge du CT est pluridisciplinaire réunissant endocrinologues, chirurgiens, et médecins nucléaires, qui ont un rôle central dans l'exploration, le traitement et la surveillance des patients, et plus récemment, l'implication des oncologues favorisée par l'essor des thérapies ciblées (291). La survie des patients est longue, justifiant la nécessité d'un suivi long, afin de permettre un diagnostic précoce, et une prise en charge rapide des effets délétères à long terme des traitements, en particulier le risque de seconds cancers. L'American Thyroid Association (ATA) a publié son premier guide des pratiques pour la standardisation de la prise en charge et le suivi des nodules et CT différenciés en 1996, suivi de révisions dont la plus récente publiée en 2015 (292). Ces guides des pratiques sont destinés à mettre à disposition des médecins praticiens d'outils pour une prise en charge standardisée des malades selon un algorithme décisionnel.

6.1. Chirurgie initiale

La chirurgie est le seul traitement curatif du CT. Son objectif est d'éradiquer les tissus cancéreux macroscopiques. Lorsque l'examen microscopique pré ou per-opératoire est en faveur de la malignité, une thyroïdectomie totale est réalisée, même en cas de tumeur unifocale infra-centimétrique (pT1). Lorsque l'examen microscopique extemporané n'a pas permis d'obtenir le diagnostic de malignité et qu'une simple lobectomie ou lobo-isthmectomie a été réalisée, une totalisation chirurgicale est réalisée lorsque le diagnostic de cancer est confirmé, et constitue un préalable à l'administration du complément isotopique. Un curage ganglionnaire associé à la thyroïdectomie est indiqué lorsque des adénopathies cervicales suspectes sont mises en évidence en pré- ou per-opératoire (293).

6.2. Totalisation isotopique

L'administration post-chirurgicale d'¹³¹I, également appelée radiothérapie métabolique interne vectorisée, ira-thérapie de totalisation, totalisation isotopique ou ablation isotopique a pour buts de (i) détruire le tissu thyroïdien normal restant pour faciliter la surveillance ultérieure par le dosage de la Tg sérique, l'échographie cervicale et si nécessaire la scintigraphie diagnostique à l'¹³¹I du corps entier, (ii) traiter d'éventuels foyers tumoraux postopératoires macro ou microscopiques, (iii) compléter le bilan d'extension par la scintigraphie post-thérapeutique (290,291). En 2009, l'ATA a recommandé de réduire l'application d'¹³¹I aux CT de moins de 10 mm (293).

6.3. Hormonothérapie thyroïdienne après chirurgie

L'hormonothérapie thyroïdienne s'impose pour tous les patients opérés d'un CT, quelle que soit l'ampleur de l'exérèse (188). Elle a pour objectif d'assurer les besoins en hormones thyroïdiennes, et d'obtenir un freinage d'éventuels tissus cancéreux résiduels, ou persistants en dépit de la chirurgie et de l'administration d'¹³¹I. Lorsqu'une rémission est obtenue, l'hormonothérapie est prescrite à posologie substitutive.

6.4. Surveillance au cours du suivi

6.4.1. Dosage de la thyroglobuline

La Tg est produite à la fois par les cellules thyroïdiennes normales et par les cellules cancéreuses, et sa production est sous le contrôle de la TSH. Lors du suivi, la Tg sérique et les anticorps anti-Tg qui lui est associée doivent être dosés au moins 3 mois après le traitement initial, puis tous les 6-12 mois. La persistance ou la réapparition d'anticorps anti-Tg circulants en regard d'une Tg indétectable peut être considérée comme un indicateur de persistance de la maladie (294,295).

6.4.2. Échographie cervicale

Six à 12 mois après la chirurgie, une échographie cervicale est effectuée afin d'examiner la loge thyroïdienne, et les compartiments ganglionnaires central et latéraux. Celle-ci peut détecter des ganglions de 2-3 mm de diamètre. Le renouvellement annuel de l'échographie après le premier contrôle n'est justifié qu'en cas d'élévation de la Tg au cours du suivi (193,194).

6.4.3. Scintigraphie à l'iode 131

La scintigraphie diagnostique corps entier est indiquée chez les patients à risque élevé de maladie résiduelle, chez les malades à haut risque (tumeurs pT3 ou pT4, adénopathies ou métastases d'emblée), en cas de Tg détectable et augmentant à des dosages successifs, et en cas de persistance d'anticorps anti-Tg à des taux significatifs (296-301).

6.4.4. Tomographie par émission de positrons

La TEP-FDG présente un intérêt diagnostique et pronostique. Elle complète l'échographie cervicale, la TDM cervico-thoracique, et l'imagerie par résonance magnétique des os et du cerveau. Elle est recommandée après traitement initial d'un CT différencié lorsqu'il existe une élévation confirmée et significative du taux de Tg et lorsque la scintigraphie après dose traceuse ou thérapeutique d'¹³¹I est négative (302).

6.4.5. Radiothérapie externe conventionnelle

Les CT sont peu radiosensibles, et la radiothérapie externe ne peut être proposée qu'à titre complémentaire et palliatif sur des lésions résiduelles, ou lors de récurrences locorégionales, et métastases non accessibles à la chirurgie et/ou ne fixant pas l'¹³¹I (303).

6.4.6. Chimiothérapies

Les chimiothérapies ciblées doivent être envisagées uniquement en cas de développement incontrôlable, après échec de toutes les autres possibilités de traitement (304).

7. Prise en charge et suivi des patients à Oran

A Oran, les chirurgies thyroïdiennes sont pratiquées sur les GMN, les nodules froids thyroïdiens (NFT), les nodules chauds, les thyroïdites, les goitres basedowifiés, et les maladies de Basedow réfractaires au traitement médical. Dans le secteur public, la majorité des malades sont adressés par les médecins endocrinologues des services d'endocrinologie du Centre Hospitalo-universitaire d'Oran (CHUO) et de l'Établissement Hospitalier Universitaire d'Oran (EHUO), qui représentent les services de référence des maladies endocriniennes y compris la pathologie thyroïdienne. Accessoirement certains malades sont adressés des services de médecine interne. Les malades adressés des cabinets d'endocrinologie du secteur privé sont d'abord référés à l'un des deux services d'endocrinologie (CHUO ou EHUO) pour avis et examens complémentaires. Ce sont les médecins endocrinologues des services d'endocrinologie du CHUO ou de l'EHUO qui posent l'indication de la thyroïdectomie après examen, cytoponction selon le cas, et

évaluation. Après avoir posé l'indication opératoire, les endocrinologues précisent également l'extension de la chirurgie thyroïdienne à pratiquer (lobectomie, lobo-isthmectomie, ou thyroïdectomie totale). Durant la chirurgie thyroïdienne, un examen extemporané est réalisé, et si le caractère malin est confirmé, une thyroïdectomie totale est réalisée. Quel que soit le résultat de l'examen extemporané, une fois la chirurgie thyroïdienne réalisée, la pièce de thyroïdectomie est adressée à un laboratoire d'anatomocytopathologie du secteur public ou privé, pour examen microscopique. Si l'examen microscopique de la pièce de thyroïdectomie confirme le caractère malin, la totalisation chirurgicale est pratiquée dans un délai maximum de 3 semaines, et complétée par un curage ganglionnaire s'il s'agit d'un CTP. Le malade est ensuite adressé au service d'endocrinologie référent où une hormonothérapie de substitution (Levothyroxine) est prescrite à dose croissante, puis au service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen pour administration d'une radiothérapie métabolique vectorisée (irathérapie). Le suivi du malade est assuré concomitamment par les médecins traitants des services d'endocrinologie, de médecine nucléaire et de chirurgie. En chirurgie le suivi est assuré pour une durée moyenne de deux ans.

II. Problématique et objectifs

1. Problématique

Peu d'études ont décrit l'épidémiologie et le fardeau sur le système de santé du CT en Algérie. Cependant, plusieurs chirurgiens de la wilaya d'Oran ont rapporté une augmentation du nombre de malades opérés pour des pathologies thyroïdiennes supposées bénignes mais dont l'étude microscopique de la pièce de thyroïdectomie a révélé un CT. Tout en sachant que certains chirurgiens sensibilisés par les endocrinologues n'opèrent que les malades avec une cytoponction suspecte de malignité. Le flux croissant de malades porteurs de pathologies thyroïdiennes a retenti sur les délais de prise en charge, en particulier sur l'allongement des délais d'attente des malades pour la deuxième chirurgie thyroïdienne de totalisation lorsque l'étude microscopique de la pièce de thyroïdectomie a révélé la présence d'un carcinome et que la thyroïdectomie initiale était partielle. Alors que cette deuxième chirurgie thyroïdienne dite de totalisation devrait se faire dans un délai maximum de 3 semaines après la chirurgie initiale, ce délai peut s'allonger jusqu'à 3 mois, avec un retentissement psychologique significatif chez les malades après l'annonce du diagnostic de CT. Ces mêmes chirurgiens ont déploré la fermeture du service de médecine nucléaire du CHU d'Oran au début des années 1990, et le retard accusé à rendre opérationnel le nouveau service de médecine nucléaire de l'EHU, ce qui contraint les malades résidents de la wilaya d'Oran à se déplacer jusqu'au service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen pour la prise en charge et le suivi. Quant aux médecins nucléaires

du CHU de Tlemcen, ils ont également rapporté un nombre important et en accroissement continu de malades en provenance des services d'endocrinologie de la wilaya d'Oran, occasionnant un allongement des délais d'attente pour l'administration de la radiothérapie métabolique vectorisée.

A la lumière de ces déclarations, et étant donné l'évidence grandissante d'une tendance à la hausse de l'incidence du CT, nous nous sommes posés les questions suivantes :

- L'incidence du CT est-elle en augmentation dans la wilaya d'Oran ?
- Si oui, (i) cette augmentation est-elle réelle liée à l'exposition à des facteurs de risque connus ou nouveaux, (ii) ou apparente causée par l'évolution des pratiques médicales ?

En dépit de la prise de conscience du flux croissant de malades porteurs de pathologies thyroïdiennes, le CT n'a bénéficié que de très peu d'attention dans la wilaya d'Oran, et les mêmes chirurgiens qui ont rapporté une augmentation du nombre de malades diagnostiqués avec un CT ont déploré le manque d'études épidémiologiques descriptives et étiologiques.

Nous avons effectué une recherche bibliographique et n'avons retrouvé que 2 publications internationales et 4 rapports non publiés sur des études d'incidence du CT réalisées à partir de registres du cancer généraux de population dans 5 wilayas de l'Ouest, du Centre et de l'Est d'Algérie (Tlemcen, Alger, Sétif, Guelma et El Taref) (39-44). Parmi ces études seules celles réalisées à partir des registres du cancer généraux de population d'Alger et de Sétif ont évalué l'incidence annuelle et ses tendances, et observé une augmentation franche de l'incidence des CT (39-42). Cependant seule l'étude réalisée dans la wilaya de Sétif a quantifié la VAP chez les hommes et les femmes (40).

2. Objectifs

2.1. Objectif général

- Décrire les caractéristiques démographiques, clinicopathologiques, et estimer l'incidence des CT diagnostiqués chez les résidents permanents de la wilaya d'Oran entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2013.

2.2. Objectifs spécifiques

- Décrire l'**évolution** de ces caractéristiques démographiques, et clinicopathologiques entre 1993 et 2013.

- Décrire **les tendances** de l'incidence des CT, globalement, puis selon les caractéristiques démographiques, selon la taille tumorale, et les types histopathologiques.
- Estimer les VAP de l'incidence globalement, et selon les caractéristiques démographiques, pour les types histopathologiques majeurs, et la taille tumorale.
- Ré-estimer l'incidence du CT, le drift net (âge-dérive) et le drift spécifique avec application du modèle Âge-Période-Cohorte.
- Enfin discuter les facteurs qui ont pu causer les tendances observées.

Initialement limitée à l'année 2006, nous avons étendu notre étude jusqu'à l'année 2013. Cette initiative était entreprise pour des considérations (i) statistiques, le CT étant relativement rare parmi les cancers, une étude plus longue allait nous permettre de cumuler un plus grand nombre de cas, d'augmenter la puissance statistique et permettre une analyse fine, (ii) et dans une perspective de comparabilité internationale, une étude sur une période plus longue devait nous permettre de vérifier l'allure de la courbe d'incidence durant les années les plus récentes. En effet, dans certaines régions du monde un ralentissement de l'accroissement de l'incidence des CT durant les années les plus récentes est observé depuis quelques années (131). Les hypothèses avancées pour expliquer cette tendance sont la standardisation des procédures diagnostiques et thérapeutiques, et un tarissement des MCT occultes, ce qui conforte l'hypothèse de la part du **surdiagnostic** dans les augmentations de l'incidence observées depuis les années 1980 (131).

3. Contexte géographique

La wilaya d'Oran est une subdivision administrative algérienne située au Nord-Ouest du pays d'une superficie de 2 114 km², et qui a pour chef-lieu la ville éponyme. Celle-ci est la deuxième plus grande ville d'Algérie et l'une des plus importantes métropole du Maghreb. C'est une ville portuaire de la mer Méditerranée, située au Nord-Ouest à 432 km de la capitale Alger (figure 15). La ville s'élève au fond d'une baie ouverte au nord sur le golfe d'Oran et dominée directement à l'ouest par la montagne de l'Aïdour (ou Murdjajo), d'une hauteur de 429 mètres qui la sépare de la commune de Mers-el-Kébir. Au sud, elle est bordée par les communes d'Es-Senia, par le plateau de Moulay Abdelkader al-Jilani (Moul el Meida). L'agglomération s'étend de part et d'autre du ravin de Oued Rhi. La ville d'Oran s'étend sur une superficie de près de 75 km². La wilaya du même nom compte 26 communes et 9 daïras qui regroupent plus de la moitié de la population résidente. Oran est la plus grande commune d'Algérie en termes de population. La wilaya d'Oran est délimitée au Nord par la mer méditerranée, au Sud-Est par la

wilaya de Mascara, à l'Ouest par la wilaya d'Aïn Temouchent, à l'Est par la wilaya de Mostaganem et au sud par la wilaya de Sidi Bel Abbès.

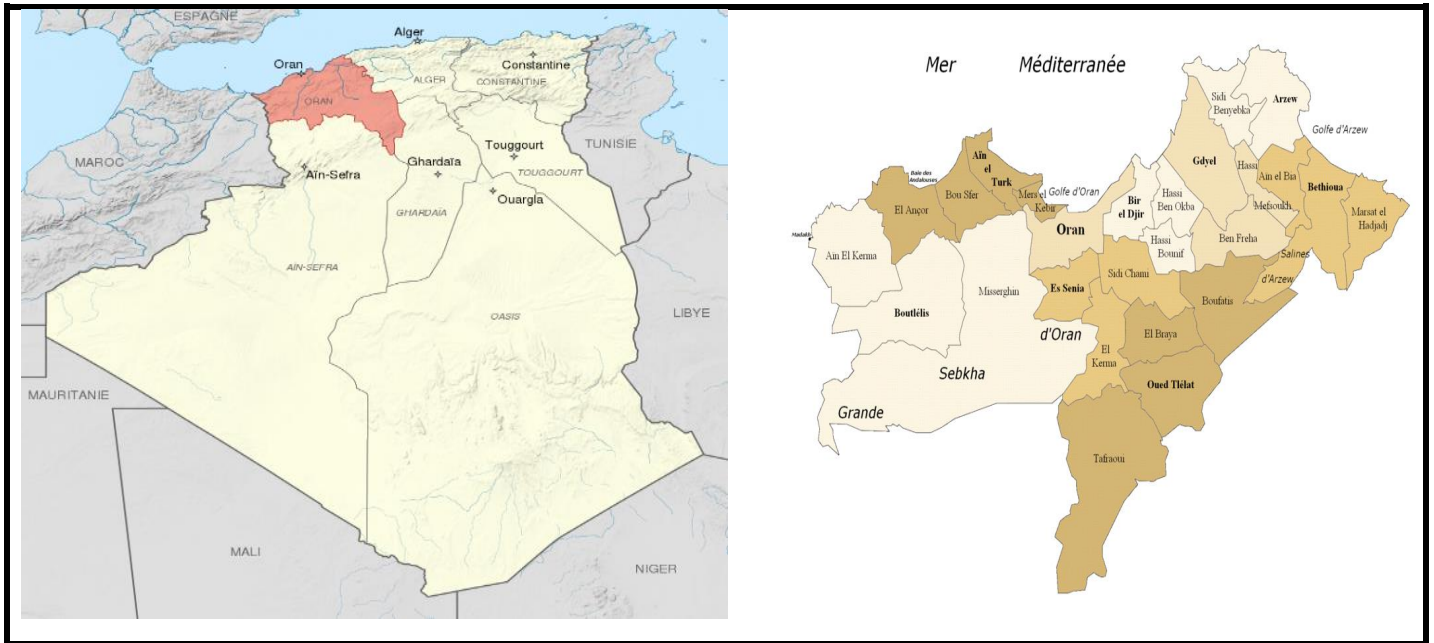


Figure 15. Localisation de la wilaya d'Oran et communes qui la composent

Source : Office National des Statistiques, Oran, 2011

4. Contexte démographique

En 2020 la wilaya d'Oran comptait 2 041 744 habitants, avec une densité de 959 habitants par Km². La pyramide des âges met en avant une importante population jeune (figure 16). En 2020, près de 50% de la population avait moins de 30 ans, et 25% avait moins de 15 ans. Le nombre de nouvelles naissances au 1^{er} janvier 2021 était de 39 255 (figure 17). Le taux d'accroissement annuel moyen de la wilaya est de 1.31% (figure 16) (305). Une diminution des naissances est observée depuis 1993. Le taux d'urbanisation qui était de 83% en 1977 a atteint 92% en 2008.

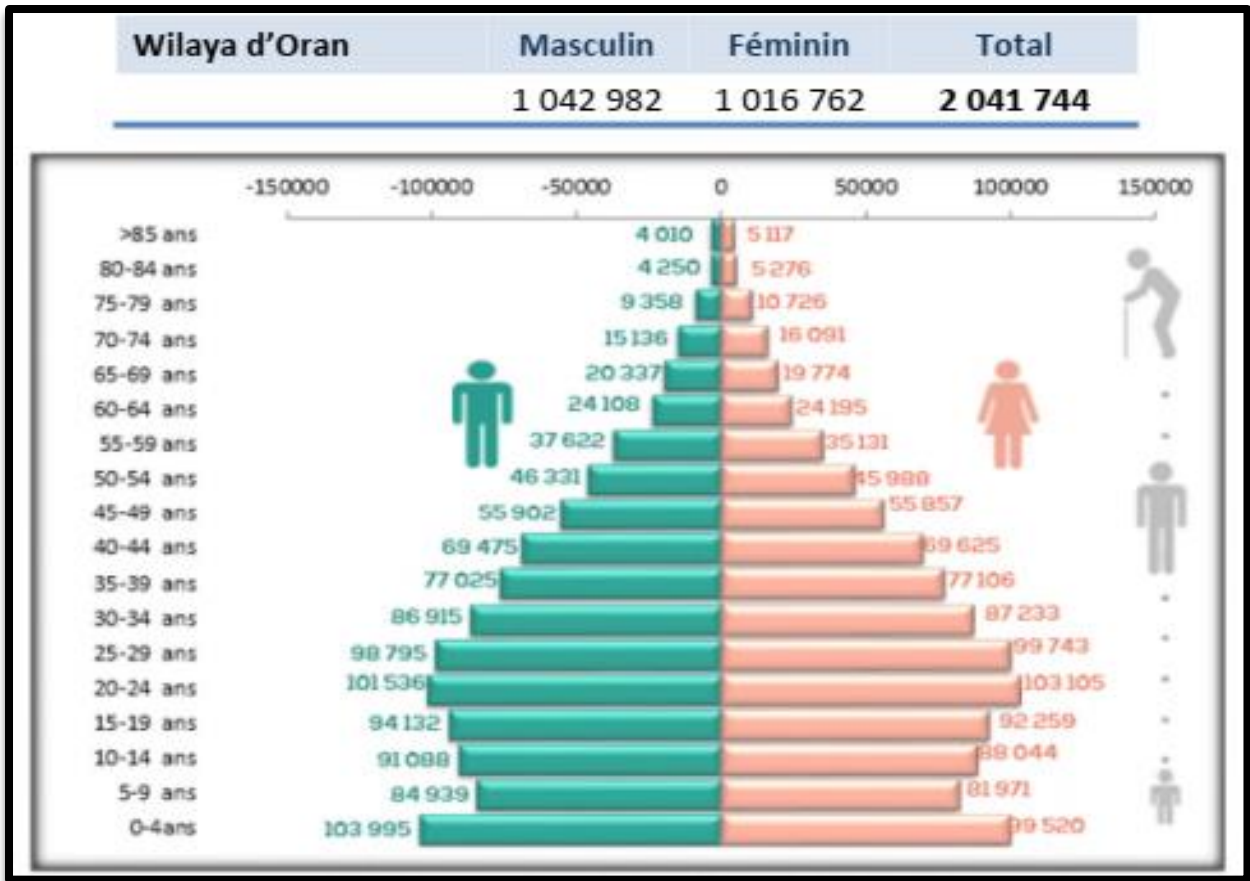


Figure 16. Pyramide des âges dans la wilaya d'Oran en 2020

Source : Observatoire régional de la santé, Oran, année 2020

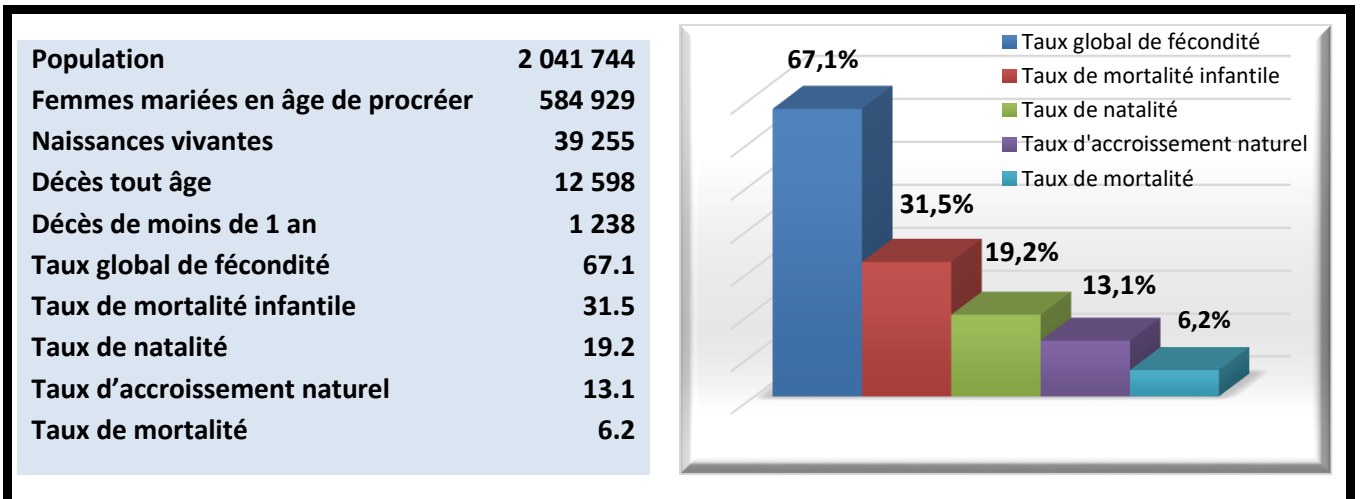


Figure 17. Indicateurs démographiques de la wilaya d'Oran, 2020

Source : Observatoire Régional de la Santé, Oran, année 2020.

5. Contexte économique

Avec trois zones industrielles (Arzew, Hassi Ameer, et Es-Sénia), Oran est un pôle économique important. L'industrie pétrochimique domine le paysage économique, et a permis le développement de l'industrie sidérurgique, des matériaux de construction, du textile et de l'agro-alimentaire. Le secteur public est dominant, et le secteur privé n'est représenté que dans la plasturgie, l'agro-alimentaire, et l'industrie du bois et du papier.

6. Enseignement supérieur et secteur de la santé

La wilaya d'Oran compte un très grand pôle universitaire, avec plusieurs universités et établissements d'enseignement supérieur. En 2014, le secteur de la santé comptait trois hôpitaux généraux et trois CHU totalisant 126 services spécialisés et 2 939 lits d'hospitalisation, neuf établissements Publics de Santé de Proximité (EPSP) totalisant 48 polycliniques et 109 salles de soins réparties sur les 26 communes. Dans le secteur privé, la wilaya d'Oran comptait 22 cliniques de chirurgie, 9 laboratoires d'anatomocytopathologie, 17 cabinets médicaux spécialisés en médecine interne et 7 cabinets spécialisés en endocrinologie. La prise en charge et le suivi des cancers sont assurés par un Centre anti-Cancer (CAC) situé dans la commune de Misserghine, d'une capacité de 180 lits répartis sur deux services d'oncologie médicale (pédiatrique et adulte), un service de radiothérapie, et un hôpital du jour. Le CHU et l'EHU d'Oran comptent également deux services d'oncologie médicale chacun, et deux services de radiothérapie. L'EHU compte également un service de médecine nucléaire, mais le traitement des CT est administré au service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen, qui représente à l'heure actuelle le seul service de tout l'Ouest algérien habilité à administrer l'ira-thérapie.

La prise en charge médicale et le suivi des maladies métaboliques et endocriniennes sont assurés par deux services de médecine interne, et deux services d'endocrinologie.

En 2014, la wilaya d'Oran comptait 3 560 médecins dont 690 généralistes et 2 870 médecins spécialistes (349 dans le secteur privé). Le secteur public comptait 5 072 professionnels paramédicaux.

La couverture médicale était de :

- 1 médecin généraliste pour 1 379 habitants.
- 1 médecin spécialiste pour 1 880 habitants.
- 1 agent paramédical pour 317 habitants.

7. Le registre du cancer d'Oran

Le registre du cancer d'Oran (RCO) a été établi en 1993, mais l'enregistrement électronique des informations sur le cancer n'a commencé qu'en 1996. Le RCO est un registre général de population qui couvre toute la population de la wilaya d'Oran. Le RCO est basé dans le Service d'Épidémiologie et Médecine Préventive (SEMEP) du CHU d'Oran, au sein de l'unité « registre du cancer et biostatistiques ». Deux médecins épidémiologistes coordonnent les activités du registre. Les informations sur les cas incidents de cancer proviennent des services de médecine et de chirurgie, et des laboratoires des secteurs public et privé, **qui acceptent de collaborer**. Les certificats médicaux de décès ne sont pas utilisés comme source d'information pour le registre. La collecte est effectuée sur un mode actif. La validation et le codage des données collectées sont assurés par des médecins résidents en épidémiologie, et la saisie par un technicien en informatique. Des rapports annuels sur l'incidence et les caractéristiques des cancers sont publiés depuis 1996 à ce jour.

En nous appuyant sur les cas incidents de CT enregistrés dans le RCO depuis 1996, nous avons évalué les tendances de l'incidence du CT par la méthode des données historiques. Chez les femmes, comme chez les hommes, les courbes d'incidence étaient instables et ne dessinaient aucune tendance (figure 18). L'exhaustivité semblait plus élevée durant les années qui ont suivi la mise en place du RCO comparée aux années les plus récentes, et la tendance à la baisse observée à partir de l'année 2001 pouvait suggérer un manque d'exhaustivité. De plus, comparées aux données des registres du cancer de population d'autres wilayas, notamment les wilayas de Sétif et d'Alger, et aux données groupées des registres du cancer de population couvrant vingt wilayas des régions Est et Sud-Est du pays, les données du RCO semblent en contradiction avec les tendances observées dans ces wilayas, et qui dessinent une tendance à l'augmentation franche du CT depuis plus de 30 ans pour certaines régions (figure 19) (40-42).

Nous avons conclu que les données du RCO ne sont pas suffisamment robustes pour une étude d'incidence comparable aux tendances nationales et internationales, et avons entrepris **une collecte active** des données sur le CT par la méthode de vérification indépendante des cas et le système multisource en adéquation avec les recommandations exigées par le réseau européen des registres du cancer (306).

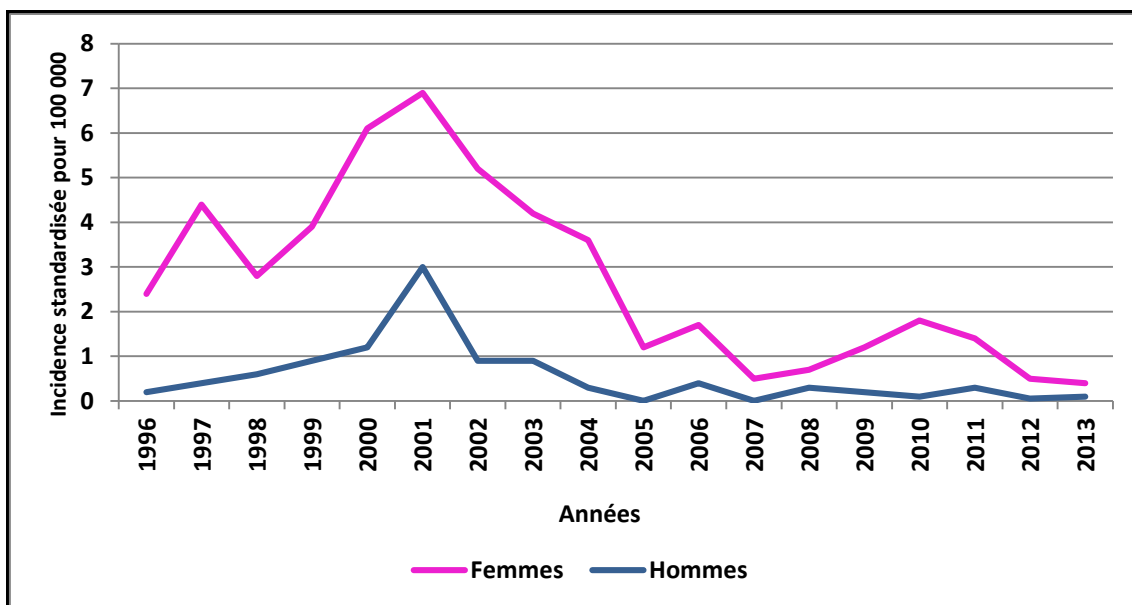


Figure 18. Évolution de l'incidence du cancer de la thyroïde, standardisée sur la population mondiale exprimée pour 100 000, RCO, 1996-2013

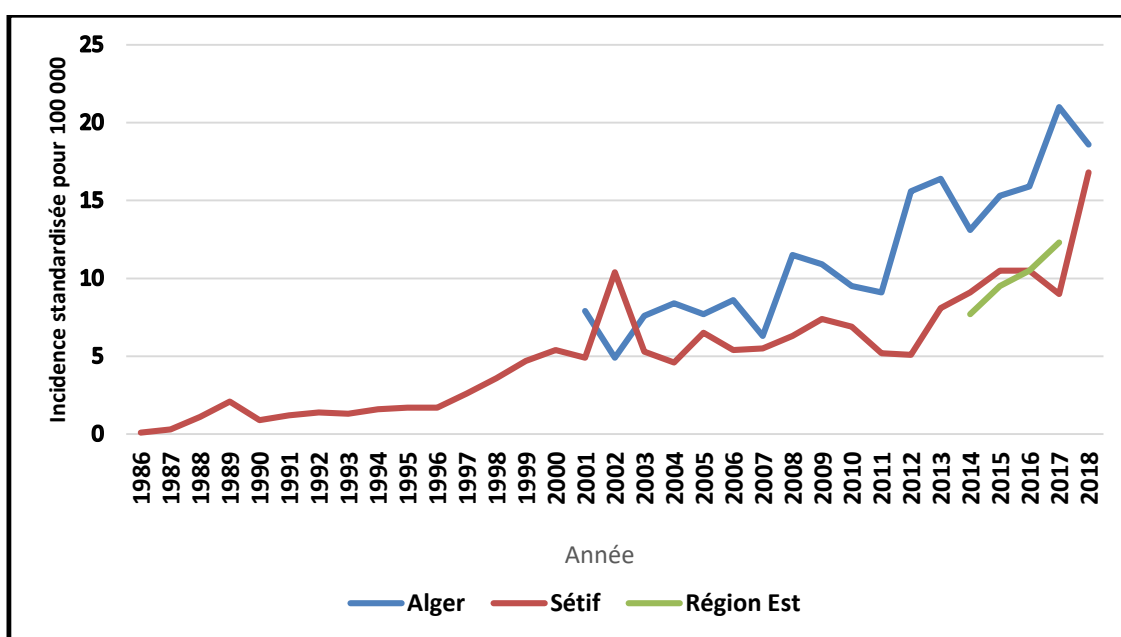


Figure 19. Évolution de l'incidence du cancer de la thyroïde, standardisée (population mondiale exprimée pour 100 000, chez les femmes dans les wilayas d'Alger (2001-2018), de Sétif (1986-2018) et de 20 wilayas de la région Est algérien (2014-2017)

Sources : adaptée à partir des références 39 à 42

II. Présentation de l'étude

1. Matériel et méthodes

1.1. Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive multicentrique avec une collecte rétrospective des données sur les CT avec preuve histopathologique, diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2013.

1.2. Lieu d'étude

L'étude a été réalisée dans **tous les établissements de santé de la wilaya d'Oran des secteurs public et privé** impliqués dans le diagnostic, le traitement et le suivi des CT, et opérationnels entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2013.

1.3. Population étudiée

1.3.1. Définition de cas

Le diagnostic de CT est anatomopathologique basé sur l'examen macro et microscopique de la pièce de thyroïdectomie. Lors de la lecture du compte rendu anatomopathologique, nous avons accordé une attention particulière à la présence de nodules et/ou de kystes, à leurs nombres et leur taille, et au diagnostic histopathologique retenu.

Tous les CT code topographique C73.9 (307) étaient subdivisés en sous types morphologiques majeurs codés selon la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie, 3^{ème} édition (CIM-O-3) (308) : nous avons regroupé les types histopathologiques en 6 catégories :

- les CTP (codes CIM-O-3 : 8050, 8260, 8341-8344, 8350, 8450-8460) ;
- les CTV (codes CIM-O-3 : 8190, 8290, 8330-8335) ;
- les CPFV (codes CIM-O-3 : 8340) ;
- les CPD (codes CIMO-3 : 8300) ;
- les CTA (codes CIM-O-3 : 8012, 8020-8035) ;
- les CMT (codes CIM-O-3 : 8345, 8346, 8347, 8510-8513) ;
- les carcinomes sans autres indications (carcinomes, SAI) (codes CIM-O-3 : 8000, 8010-8015, 8230, 8337) ;
- et les carcinomes spécifiés mais classés dans la catégorie 'autres carcinomes' (CIM-O-3 : 8052, 8333, 8337, 8070, 8140, 9591, 8800).

Dans l'étude sur l'incidence (2^{ème} chapitre), les CTP et les CPFV ont été regroupés dans la catégorie des CTP, et les CPD dans la catégorie des CTA.

1.3.2. Critères d'éligibilité

1.3.2.1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans l'étude tous les **résidents permanents** de la wilaya d'Oran, qui ont bénéficié d'une thyroïdectomie entre le 1^{er} Janvier 1993 et le 31 décembre 2013, et dont l'examen microscopique de la pièce de thyroïdectomie a conclu à un carcinome primitif de la thyroïde. Et les résidents permanents de la wilaya d'Oran, mais traités et suivis pour CT dans les établissements de santé d'autres wilayas durant la même période. La date d'incidence était définie selon l'algorithme du réseau européen des registres du cancer (306) (annexe 2).

Compte tenu de l'approche multisource de notre recherche, un algorithme de priorité a été établi afin de définir la source d'information primitive à prendre en considération. Ainsi, les laboratoires d'anatomopathologie n'étaient considérés comme source d'information primitive que pour les malades avec un CT pour qui il n'y avait aucune autre source d'information.

1.3.2.2. Critères d'exclusion

Après validation des données sur les CT, ont été exclus :

- les dossiers médicaux sans compte rendu anatomopathologique ;
- et les dossiers des malades traités à Oran, mais non-résidents de la wilaya d'Oran.

1.3.3. Identification des sources d'information, recueil et validation des données

En adoptant l'approche quantitative de vérification indépendante des cas, nous avons procédé à une recapture des cas de CT à partir de toutes les sources d'information existantes.

Cette seconde étape a consisté à :

- identifier à partir de la littérature et des algorithmes de prise en charge des CT les spécialités et services impliqués dans les activités de diagnostic, de traitement et de suivi des CT ;
- identifier à partir du RCO les sources d'information durant la période étudiée ;
- obtenir à partir du service des structures de santé de la Direction de la Santé et de la Population de la wilaya d'Oran, la liste des services et laboratoires des secteurs public et privé impliqués dans les activités de diagnostic, de traitement et de suivi des CT, de même que leurs adresses et contacts téléphoniques (annexe 3). La multiplication des sources d'information, communément appelé « système multisource » devait nous permettre d'atteindre un taux d'exhaustivité maximum et de garantir un recueil d'informations

démographiques, cliniques, et anatomopathologiques complètes autour de chaque cas de CT identifié ;

- s'entretenir avec les chirurgiens, médecins endocrinologues, médecins internistes, médecins nucléaires et médecins anatomopathologistes des secteurs public et privé, afin d'identifier les spécificités et traditions locales de diagnostic et de traitement des CT, et obtenir l'accord des différents responsables pour accéder aux dossiers médicaux (annexe 4) ;
- identifier tous les cas de CT par une collecte active à partir des protocoles opératoires, des dossiers médicaux et des comptes rendus d'anatomopathologie ;
- Retenir le diagnostic histopathologique par une recherche active du compte rendu anatomopathologique de chaque malade qui a bénéficié d'une thyroïdectomie ;
- valider le lieu de résidence pour chaque malade diagnostiqué avec un CT ;

1.3.3.1. Méthodes de recueil des informations dans la wilaya d'Oran

Nous avons établi une liste de toutes les structures de santé des secteurs public et privé impliquées dans le diagnostic et le traitement du CT, et actives durant la période d'étude. Une recherche additionnelle était entreprise auprès de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie pour les salariés des secteurs public et privé (CNAS, CASNOS), afin d'identifier parmi les assurés et leurs ayants droits, ceux diagnostiqués avec un CT. La figure 20 résume près de 3 années de collecte active, et de validation des données sur les CT dans les établissements de santé de la wilaya d'Oran.

1.3.3.2. Méthodes de recueil des informations dans les autres wilayas de l'Ouest

Les collaborations avec les coordinateurs des registres du cancer des autres wilayas de l'ouest étaient facilitées par l'organisation de ces registres en réseau, et par le fait que le CHU de Tlemcen héberge le seul service de médecine nucléaire de tout l'Ouest algérien. Nous y avons entrepris une collecte active des informations sur tous les CT en exploitant les dossiers médicaux de tous les résidents de la wilaya d'Oran traités pour CT durant la période étudiée.

1.3.3.3. Méthodes de recueil des informations dans les wilayas des régions Centre et Est

La recherche des résidents d'Oran traités pour CT s'est étendue aux services de médecine nucléaire d'Alger (Centre Pierre et Marie Curie, CHU Mustapha, CHU de Bologhine, et CHU de Bab El Oued), et de Constantine (CHU Ibnou Badis).

1.3.4. Organisation pratique du recueil des données

Dans les services de chirurgie des établissements de santé des secteurs public et privé de la wilaya d'Oran, nous avons consulté tous les protocoles opératoires et identifié les malades résidents d'Oran qui ont bénéficié d'une thyroïdectomie, et d'une analyse histopathologique. Cette lecture initiale des protocoles opératoires était suivie d'une lecture des dossiers médicaux afin de compléter les informations cliniques autour de chaque cas, et de retenir le diagnostic histopathologique et le lieu de résidence.

Une recherche active et un recueil d'informations étaient également initiés dans les laboratoires d'anatomopathologie, les services d'endocrinologie, de médecine interne, de radiothérapie, d'oncologie médicale, du SEMEP de l'EHU, du CAC de Misserghine, de la CNAS, de la CASNOS, et du service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen. Les informations étaient recueillies sur la base d'une fiche de renseignement (annexe 5). Nous n'avons pas pu, malheureusement, avoir accès aux données des services de médecine nucléaire du CHU de Bab el Oued, de Bologhine, et les services de médecine nucléaire relevant de structures militaires.

1.3.5. Mise en forme des données recueillies

Pour chaque service investigué, les données recueillies étaient colligées dans un fichier Excel, puis tous les fichiers étaient fusionnés par spécialité, avec en première colonne le nom du service, et la spécialité. Cette approche nous a permis d'obtenir une base de données unique, d'identifier les doublons, de compléter les informations autour de chaque cas, et de déterminer le nombre de sources par cas.

1.3.6. Gestion des doublons

Une organisation du fichier par ordre alphabétique a permis d'identifier et d'éliminer les doublons. Les variables prises en compte pour l'identification des doublons étaient le nom de famille (nom de jeune fille pour les femmes mariées), l'âge (ou la date de naissance), et la date de l'intervention chirurgicale, et/ou de deuxième chirurgie de totalisation.

1.3.7. Vérification du diagnostic histopathologique

La fusion de toutes les bases de données a également permis (i) de retenir le diagnostic histopathologique pour chaque cas, (ii) ou de le confirmer lorsque celui-ci avait été mentionné dans le dossier médical seulement, (iii) et d'identifier les malades dont la seule source d'information était les laboratoires d'anatomopathologie. Nous n'avons aucune information sur **la validation du diagnostic histopathologique définitif des CT par le RCP.**

1.3.8. Validation du lieu de résidence

Nous avons identifié, parmi tous les malades diagnostiqués avec un CT ceux qui étaient des résidents permanents de la wilaya d'Oran durant la période d'étude, et entrepris des démarches afin d'identifier les résidents d'Oran diagnostiqués avec un CT et traités dans d'autres wilayas. L'absence de mention du lieu de résidence des malades identifiés à partir des comptes rendus d'anatomopathologie et des protocoles opératoires a été contournée par le croisement des données nominatives et démographiques avec celles des malades identifiés dans les services de médecine nucléaire, d'endocrinologie, d'oncologie médicale, de radiothérapie, et de la CNAS. Le croisement devait porter sur les identifiants (nom de jeune fille pour les femmes mariées), la date de naissance (ou bien l'âge), et la date de l'intervention chirurgicale. Pour les malades dont le lieu de résidence n'a pas été retrouvé à partir des sources médicales, nous avons eu recours aux bureaux des admissions des établissements de santé investigués, et aux listes électorales des services d'état civil de la wilaya d'Oran.

1.3.9. Données sur la population générale de la wilaya d'Oran

Les données démographiques sur la population générale de la wilaya d'Oran par sexe et par groupes quinquennaux d'âges étaient obtenues de l'Office National des Statistiques (309) pour chaque année de 1993 à 2013.

1.3.10. Considérations éthiques

Tous les questionnaires renseignés étaient rangés dans une armoire fermée à clé, à laquelle seul l'investigateur principal avait accès. Au terme du processus de saisie informatique, tous les cas de CT étaient classés par ordre chronologique de diagnostic, puis anonymisés avec attribution d'un numéro d'identifiant pour des raisons de traçabilité.

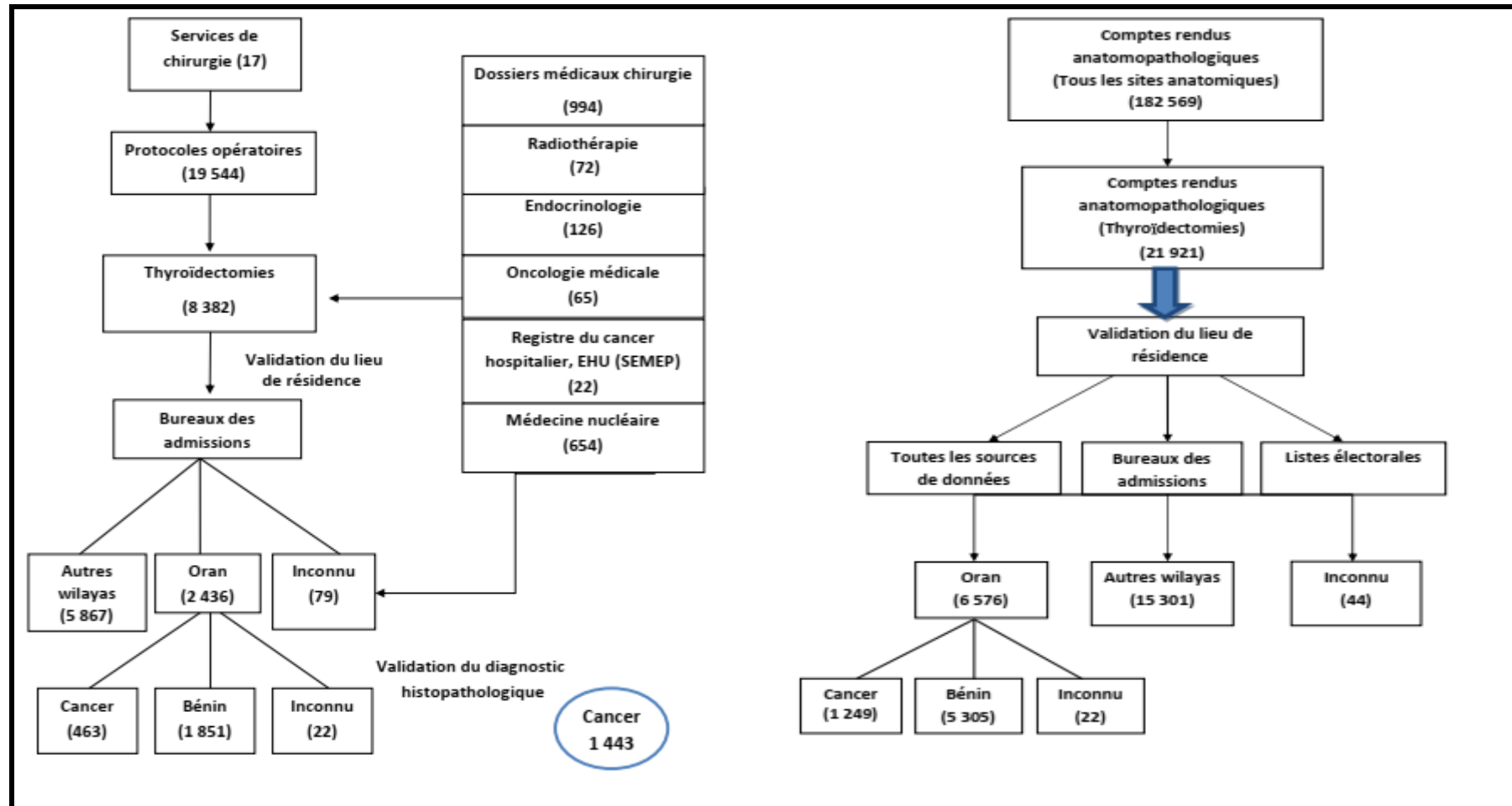


Figure 20. Collecte des informations par la méthode de vérification indépendante des cas, et l'approche multisource, et validation des informations par croisements multiples

Après validation du lieu de résidence et du diagnostic anatomopathologique par croisements multiples entre toutes les sources d'information, et gestion des doublons, 1 443 nouveaux cas de cancers de la thyroïde diagnostiqués durant la période 1993-2013 étaient retenus pour l'étude.

1.4. Méthodes d'analyse statistique

1.4.1. Définition des variables d'intérêt.

Les définitions d'items et les codes utilisés dans notre étude devaient être en accord avec ceux utilisés dans d'autres systèmes. Les codes démographiques (groupes d'âge) devaient être identiques à ceux utilisés par l'ONS qui fournit les dénominateurs pour les analyses statistiques et les calculs des taux bruts d'incidence.

Les variables étudiées étaient l'âge à la date d'incidence (en années), calculé comme la différence entre la date d'incidence et la date de naissance. L'âge était analysé en variable continue et en catégories (<45 ans, 45-55 ans, 56-65, ≥65 ans). Deux strates d'âge étaient également définies : <45 ans *versus* ≥45 ans. L'âge de 45 ans était utilisé comme limite pour la stratification des malades en deux groupes car cet âge est utilisé dans le système UJCC/TNM comme facteur pronostic. De plus le seuil de 45 ans représente l'âge médian dans la plupart des études consultées. Les autres variables étudiées étaient le sexe (Hommes=1, Femmes=2), les circonstances de diagnostic, la date d'incidence, le critère de sélection de la date d'incidence, le diagnostic histopathologique (6 groupes : CTP, CTV, CTA, CMT, autres carcinomes spécifiés, et carcinomes SAI), la taille des CT exprimée en millimètres, en variable continue et en catégories (≤10 mm, 11-20 mm, 21-40 mm, >40 mm), MCT *versus* carcinome supra-centimétrique (≤10 mm *versus* >10 mm) selon la définition de l'OMS (2), puis (≤20 mm *versus* >20 mm), et la présence d'effractions capsulaires (oui/non), et d'embolies vasculaires (oui/non).

Les données étaient analysées pour la période 1993-2006 en deux périodes calendaires (1993-1999 et 2000-2006), puis pour la période 1993-2013 divisée en 4 périodes calendaires (1993-1997, 1998-2002, 2003-2007, 2008-2013).

1.4.2. Caractéristiques démographiques, cliniques et anatomopathologiques

Toutes les analyses ont porté sur les malades inclus dans la cohorte pour deux périodes : la période 1993-2006, puis pour l'extension de l'étude jusqu'à l'année 2013 une deuxième analyse était réalisée pour la période 1993-2013. Les analyses ont été réalisées pour les femmes et les hommes séparément. Les variables considérées étaient l'âge à la date d'incidence, le sexe, la période de diagnostic, le nombre annuel de chirurgies thyroïdiennes et le nombre correspondant de CT découverts à l'issue de l'étude microscopique des pièces de thyroïdectomie, les circonstances diagnostiques, le type histopathologique, la taille tumorale, et la présence d'effractions capsulaires et d'embolies vasculaires. L'âge et la taille tumorale étaient présentés sous formes de moyennes accompagnées de la déviation standard (DS) et de

médianes (accompagnées des valeurs extrêmes). Les données étaient présentées pour l'ensemble de la période d'étude, puis en fréquences réparties d'abord sur 2 périodes calendaires (1993-1999 et 2000-2006), puis sur 4 périodes calendaires (1993-1997, 1998-2002, 2003-2007, 2008-2013). Les données étaient également présentées pour les deux strates d'âge (<45 ans et ≥45 ans). Les caractéristiques des malades étaient également comparées selon le type histopathologique et la taille de la tumeur (≤ 10 mm *versus* >10 mm). Le test de corrélation linéaire de Pearson était utilisé afin d'évaluer la corrélation entre le nombre de chirurgies thyroïdiennes réalisées annuellement et le nombre de CT diagnostiqués. Le test du Khi-2, le test exact de Fisher et le test de Kruskal-Wallis étaient utilisés pour la comparaison de variables catégoriques. L'analyse de la variance était utilisée pour la comparaison de moyennes. Tous les tests statistiques d'hétérogénéité et de tendance étaient bilatéraux, au seuil de signification de 5%. L'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS (IBM SPSS statistics version 20.0).

1.4.3. Taux d'incidences bruts, standardisés, et tendances

L'incidence annuelle est définie comme le nombre de nouveaux cas de CT, dans une population déterminée sur une période d'une année. En épidémiologie des cancers, les études d'incidence permettent de formuler des hypothèses sur les facteurs de risque possibles. Alors que l'incidence spécifique par âge peut refléter les différences dans les mécanismes de la carcinogénèse et/ou de susceptibilité de l'hôte, les variations des tendances temporelles de l'incidence peuvent refléter les changements de facteurs d'exposition, des méthodes et techniques de dépistage et de diagnostic, ou bien des changements dans les classifications histopathologiques. La caractérisation des cancers en types histopathologiques revêt également une importance capitale car elle permet non seulement d'ajuster le traitement, mais aussi de déterminer le pronostic, et faciliter l'identification de facteurs de risque (310). Nous avons calculé le taux d'incidence spécifique par âge, et le taux brut global comme suit :

1.4.3.1. Taux spécifique pour la classe d'âge i : a_i

Le taux spécifique était calculé en rapportant le nombre de cas dans la classe d'âge (r_i) au nombre correspondant de personnes-années exposées (n_i), et exprimé pour 100 000.

$$a_i = r_i / n_i \times 100\,000$$

1.4.3.2. Taux brut (TB) global (tout âge confondu) pour 100 000 personnes-année

Ce taux est obtenu en divisant le nombre total de cas (R) par le nombre total de personnes-années exposées, et exprimé pour 100 000. Le résultat traduit le nombre annuel de nouveaux cas pour 100 000 habitants.

$$TB = R / N \times 100\ 000$$

1.4.3.3. Taux d'incidence annuelle standardisée sur l'âge pour 100 000

Nous avons calculé les taux d'incidence standardisés sur l'âge par la méthode de standardisation directe également appelée méthode de la population type. Les effectifs de la population de référence utilisés étaient ceux de la population mondiale de référence (OMS) (311), dont la somme $\sum p_i = 100\ 000$ par convention (tableau 9).

- Les taux spécifiques par âge calculés à partir de notre population (a_i) étaient multipliés par les effectifs de chaque classe d'âge de la population mondiale de référence (p_i) comme suit :

$$\sum a_i \times p_i$$

Tableau 9. Population type de référence (mondiale)

Classe d'âge	Population OMS
0-4	7 900
5-9	8 700
10-14	8 600
15-19	8 400
20-24	8 200
25-29	8 000
30-34	7 600
35-39	7 100
40-44	6 600
45-49	6 000
50-54	5 400
55-59	4 600
60-64	3 800
65-69	3 000
70-74	2 300
75-79	1 600
80-84	970
85+	700
Total	100 000

Source : Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, et al. Age standardization of rates: a new WHO standard, Geneva, WHO, 2001

Pour toute la période d'étude, les taux d'incidence global bruts et standardisés sur l'âge étaient calculés pour les femmes et les hommes et exprimés pour 100 000 personnes-années, et les intervalles de confiance à 95% étaient calculés selon une distribution de poisson (312,313).

1.4.4. Estimation de la variation annuelle de l'incidence exprimée en pourcentage

Les taux d'incidence spécifiques ajustés sur l'âge pour 100 000 personnes-années étaient également calculés pour chaque année et les tendances temporelles de l'incidence était analysées avec estimation des VAP pour la période 1993-2013. Nous avons calculé les taux d'incidence selon le sexe, l'âge (<45 ans *versus* ≥45 ans), les 6 types histopathologiques majeurs (CTP, CTV, CTA, CMT, autres carcinomes spécifiés, et carcinomes SAI), la taille des CT en considérant deux stratifications différentes : une première stratification qui identifie les MCT (≤10 mm *versus* >10 mm), et une seconde qui considère les CT de petite taille incluant les MCT (≤20 mm *versus* >20 mm). Le rationnel pour cette dernière stratification est que les CT ≤20 mm causent rarement des symptômes. Les taux d'incidence étaient calculés pour les périodes 1993-1997, 1998-2002, 2003-2007, et 2008-2013. Les Taux d'incidence n'étaient pas calculés lorsque le nombre de cancers était inférieur à 10. Les ratios d'incidence étaient calculés afin de comparer les taux d'incidence entre les femmes et les hommes.

Le programme de régression Joinpoint (Version 4.7.0.0, Février 2019) (314,315) était utilisé afin d'analyser les tendances temporelles de l'incidence ajustée sur l'âge sur toute la période d'étude (21 ans), et d'estimer les VAP chez les femmes et les hommes séparément, pour les types histopathologiques majeurs, pour les strates d'âge (<45 ans *versus* ≥45 ans), et pour les tailles des CT (≤10 mm *versus* >10 mm et ≤20 mm *versus* >20 mm). L'analyse avec la régression Joinpoint était aussi utilisée pour calculer les taux d'incidence spécifiques à l'âge dans les groupes d'âge de 5 ans. En raison du faible nombre de CT chez les malades <15 ans (n=10) et les malades >79 ans (n=8), nous avons restreint le calcul des taux d'incidence aux malades âgés entre 15 et 79 ans. L'analyse a inclus une transformation logarithmique des taux d'incidence, l'erreur standard, un maximum de 5 points de rupture, et un minimum de 4 ans entre deux points de rupture. Le but de cette approche, était d'identifier les points de rupture possibles où un changement significatif de tendance de l'incidence était survenu. La méthode identifie les points de rupture sur la base de modèles de régression avec 0-5 points de rupture. Le modèle final sélectionné était le model le plus parcimonieux, avec la VAP estimée basée sur la tendance dans chaque segment. L'estimation de la VAP a reposé sur le modèle $\ln(Y_x) = b_0 + b_1x$; $\ln(Y_x)$ étant le logarithme népérien du taux de l'année x. La VAP de l'année x à l'année x+1 s'écrit :

$$VAP = \frac{e^{b_0+b_1(x+1)} - e^{b_0+b_1x}}{e^{b_0+b_1x}} \times 100 = (e^{b_1} - 1) \times 100$$

Parce que la transformation logarithmique ne peut pas être réalisée si l'incidence standardisée est nulle, une situation rencontrée chez les hommes de notre cohorte (195 CT sur une période de 21 ans), nous avons remplacé la valeur zéro par 1 pour 1 million. La VAP était estimée pour l'ensemble des malades, chez les femmes et les hommes séparément, dans les deux strates d'âge, pour les types histopathologiques majeurs, et selon la taille des CT. Dans la description des tendances évolutives, les termes "augmentation significative" ou "diminution significative" signifiait que la pente de la courbe était statistiquement significative ($p < 0.05$). Pour les tendances non-significatives ($p > 0.05$), nous avons utilisé le terme "stable" (pour les VAP entre -0.5% et 0.5%), "augmentation statistiquement non-significative" (pour les VAP $> 0.5\%$), et "diminution statistiquement non-significative" (pour les VAP $< -0.5\%$). Tous les tests statistiques étaient bilatéraux. Les taux d'incidence par sexe ajustés sur l'âge et standardisés sur la population mondiale étaient calculés à l'aide de SEER*Stat (316).

1.4.5. Étude de l'incidence avec l'approche Âge-Période-Cohorte

A côté des méthodes descriptives non paramétriques décrites, nous avons également eu recours au modèle paramétrique Âge-Période-Cohorte (APC) afin de compléter l'analyse descriptive initiale, et d'évaluer les effets de l'âge au diagnostic, de la période de diagnostic, et de la cohorte de naissance, sur les tendances observées (annexes 6 et 7). Les effets de l'âge, de la cohorte de naissance et de la période ne sont pas identifiables indépendamment, puisque ces trois variables sont liées : cohorte = période - âge. Le modèle APC est utile pour distinguer les effets sur les tendances de l'incidence de la période de diagnostic et de la cohorte de naissance (317). L'âge représente un marqueur de substitution de l'accumulation avec le temps d'événements et d'expositions à des carcinogènes (317,318). L'effet période de diagnostic comprend les facteurs qui, simultanément affectent tous les groupes d'âge, du fait de changements dans les pratiques de dépistage, les techniques de diagnostic, ou de classification des maladies, la mise en place de programmes de prévention qui peuvent affecter simultanément toute une population, et le degré de performance des registres du cancer. L'effet période de diagnostic est transversal car il implique tous les groupes d'âge et cohortes de naissance durant une période donnée. L'effet cohorte de naissance, également appelé « effet génération », décrit les variations de risque de survenue de la maladie selon l'année de naissance, et les changements temporels dans les groupes nés durant la même période, coïncidant avec des changements d'exposition de la

population à des facteurs de risque, ou du fait de changements de style de vie. Contrairement à l'effet période de diagnostic, l'effet cohorte de naissance est longitudinal parce qu'il reflète des différences possibles dans l'apparition de nouveaux facteurs de risque à travers les différentes générations (318-320). L'analyse de l'effet cohorte de naissance est utilisée pour identifier les cohortes à risque, donnant ainsi des informations pour la mise en place de programmes de surveillance et de prévention.

Nous avons pris en considération les patients âgés entre 15 et 79 ans en raison du nombre faible de CT avant l'âge de 15 ans (n=10), et après l'âge de 79 ans (n=8). L'âge était divisé en 13 groupes de 5 ans, et la période d'étude en 4 périodes : 1993-1997, 1998-2002, 2003-2007, 2008-2013. Nous avons évalué successivement (i) la courbe d'âge longitudinale qui assemble les taux spécifiques à l'âge de la cohorte étudiée, ajustés sur l'effet période de diagnostic, (ii) le ratio d'incidence de période qui représente le taux relatif de CT dans une période calendaire donnée versus une période de référence ajustée sur l'âge et l'effet cohorte de naissance non-linéaire, (iii) le ratio d'incidence de cohorte qui décrit le taux relatif de CT dans une cohorte de naissance donnée versus la cohorte de référence ajustée sur l'âge et l'effet période calendaire non-linéaire, (iv) et nous avons estimé le « drift » ou « âge-dérive » dans chaque groupe d'âge (318). Le « drift », homologue de la VAP dans l'étude de l'incidence standardisée, est l'évolution linéaire significative de l'incidence observée au cours de l'étude et qui ne peut être attribuée ni à la période de diagnostic ni à la cohorte de naissance. Sur la base d'un model log-linéaire avec une distribution de poisson, le model APC classique s'exprime comme suit :

$$\log [\lambda (a, p)] = f(a) + g(p) + h(c)$$

- Pour la courbe d'âge longitudinale, le taux d'incidence attendu pour 100 000 personnes-années parmi les personnes nées une année donnée c et suivie à l'âge a s'exprime par :

$$R(a | c) = LongAge(a | c_0) \times CRR(c | c_0) \times e^{PD(c+a)}$$

- Les taux d'incidence attendus par période conditionnels à l'âge s'expriment par :

$$R(p|a) = FTT(p|a_0) \times \frac{CrossAge(a|p_0)}{CrossAge(a_0|p_0)} \times e^{CD(p-a)}$$

- Si on calcule les régressions log-linéaires de $R(p|a)$ versus a (une régression pour chaque groupe d'âge), les drifts locaux sont égaux aux pentes des lignes de régression βa exprimées comme une estimation de la variation annuelle de l'incidence $100\% \times (e^{\beta a} - 1)$. A partir de l'expression pour $R(p|a)$, on déduit que les différences entre les drifts locaux et le drift net sont une fonction des déviations de cohorte $CD(p - a)$.

L'analyse a été réalisée pour les femmes et les hommes globalement, puis pour les CTP chez les femmes et les hommes séparément. Le test de Wald était utilisé pour tester l'hétérogénéité des « drifts locaux ». Les « drifts locaux » sont déterminés par la pente (dérivation) du ratio d'incidence de la courbe de la cohorte. En d'autres termes, « les drifts locaux » sont des tendances de l'effet cohorte de naissance, une valeur que la VAP ne peut pas décrire de façon adéquate. Si les « drifts locaux » sont significatifs cela signifie qu'il y a un effet cohorte de naissance. Les points de référence ont été calculés par les formules suivantes :

- Âge de référence = (Nombre de groupes d'âge + 1) / 2 : 47,5 ans
- Période de référence = (Nombre de périodes + 1) / 2 : année 2000,5
- Cohorte de référence = (période de référence – âge de référence + Nombre de groupes d'âge) : cohorte née en 1953.

Les effets période et cohorte significatifs étaient détectés en comparant les différences dans les déviations en utilisant le test de Wald. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux au risque 5%. L'analyse a été réalisée avec l'outil d'analyse Age-Période-Cohorte du National Cancer Institute/National Institutes of Health (NCI/NIH) : <https://analysistools.nci.nih.gov/apc/> (318).

1.4.6. Comparaison des données du RCO aux données de la recapture

Nous avons comparé les données résultant du processus de recapture aux données du RCO pour la période 1996-2013. Les comparaisons entre les deux bases de données ont porté sur les variables communes que sont le nombre de services et spécialités inclus, le nombre de cas de CT, le degré de similitude dans le report des noms et prénoms, la date de naissance (ou l'âge), le sexe, la date d'incidence, la base de diagnostic, la distribution des types histopathologiques, et les codes morphologiques correspondants (CIM-O-3). Les différences entre les variables étaient exprimées en pourcentages. Le nombre de malades par source d'information (et les fréquences qui y correspondent) étaient calculés dans les deux bases de données. Le taux d'exhaustivité était estimé en rapportant le nombre de cas de CT dans le RCO à celui résultant du processus de recapture. Les différences entre les distributions étaient estimées par la comparaison de deux pourcentages observés sur deux échantillons indépendants, à l'aide du test du Khi2. Tous les tests étaient bilatéraux au seuil de signification 5%.

III. Résultats

Cette thèse comporte quatre chapitres :

- Dans le premier chapitre nous avons décrit les caractéristiques démographiques, cliniques et anatomopathologiques de la cohorte, et leur évolution.
- Dans le deuxième chapitre nous avons décrit successivement (i) l'incidence globale brute et standardisée, (ii) les tendances de l'incidence standardisée globale, et selon les caractéristiques démographiques et anatomopathologiques, (iii) l'incidence avec application du modèle Âge-Période-Cohorte afin de distinguer les effets de l'âge, de la période de diagnostic, et de la cohorte de naissance, (iv) et nous avons estimé le « drift net » pour toute la période étudiée, et le « drift spécifique » par classe d'âge.
- Dans le troisième chapitre nous avons comparé les données du RCO aux données que nous avons activement collecté pour les besoins de notre étude. Cette démarche devait nous permettre d'identifier les différences entre les deux bases de données, et de saisir l'opportunité de cette expérience afin de proposer, pour l'ensemble des registres de population la mise en place d'une démarche d'amélioration continue de la qualité des données, et encourager la recherche.
- Dans le quatrième chapitre nous discuterons toutes les hypothèses sur les causes possibles des tendances observées.

Chapitre 1. Description des caractéristiques démographiques, cliniques et anatomopathologiques de la cohorte

1. Description de la cohorte

1.1. Entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2006, 9 057 thyroïdectomies ont été réalisées dans les services de chirurgie dont 3 408 (37,6%) chez les résidents permanents de la wilaya d'Oran. Parmi eux, 677 ont eu une confirmation histopathologique de CT (19,9%) (figure 21). Lorsque les données étaient stratifiées sur le sexe et l'âge, chez les femmes <45 ans, le nombre annuel de chirurgies thyroïdiennes est passé de 55 en 1993 à 102 en 2006, et le nombre de CT diagnostiqués à l'issue de ces chirurgies est passé de 6 en 1993 à 26 en 2006. Chez les femmes ≥ 45 ans, le nombre annuel de chirurgies thyroïdiennes est passé de 29 en 1993 à 125 en 2006, et le nombre annuel de CT diagnostiqués est passé de 5 en 1993 à 30 en 2006 (figure 22). Le nombre de chirurgies thyroïdiennes réalisées entre 1993 et 2006 était significativement plus élevé chez les femmes <45 ans comparées aux femmes ≥ 45 ans ($p=0,002$).

Chez les femmes <45 ans, il y avait une corrélation positive et statistiquement significative entre l'évolution du nombre annuel de chirurgies thyroïdiennes et le nombre annuel de CT diagnostiqués durant la période 1993-2006 ($r=85,0\%$; $p=0.0001$). Dans 72% des cas l'augmentation du nombre de CT durant cette période était liée à une augmentation du nombre de thyroïdectomies.

Chez les femmes ≥ 45 ans il y avait également une corrélation positive et statistiquement significative entre l'évolution du nombre annuel de chirurgies thyroïdiennes et le nombre annuel de CT diagnostiqués durant la période 1993-2006 ($r=81,0\%$; $p=0.0004$). Dans 65,6% des cas l'augmentation du nombre de CT durant la période 1993-2006 était liée à une augmentation du nombre annuel de thyroïdectomies réalisées.

Chez les femmes <45 ans, le ratio chirurgies thyroïdiennes:CT est passé de 9,1:1 en 1993 à 3,9:1 en 2006, tandis que chez les femmes ≥ 45 ans le ratio chirurgies thyroïdiennes:CT est passé de 5,9:1 en 1993 à 4,2:1 en 2006.

Chez les hommes <45 ans, le nombre annuel de chirurgies thyroïdiennes est passé de 5 en 1993 à 17 en 2006, et celui des CT diagnostiqués à l'issue de ces chirurgies est passé de 1 en 1993 à 2 en 2006 (figure 22). L'évolution du nombre de CT diagnostiqués chez les hommes <45 ans durant la période 1993-2006 ne semble pas être corrélée à l'évolution du nombre de chirurgies thyroïdiennes durant cette même période ($r=0.27$; $p=0.35$).

Chez les hommes ≥ 45 ans, le nombre annuel de chirurgies thyroïdiennes est passé de 5 en 1993 à 17 en 2006 tandis que le nombre annuel de CT diagnostiqués à l'issue de ces chirurgies est passé de 1 en 1993 à 7 en 2006 (figure 22). Contrairement aux hommes < 45 ans, chez les hommes ≥ 45 ans, il y avait une corrélation positive et statistiquement significative entre l'évolution du nombre annuel de chirurgies thyroïdiennes et celui des CT diagnostiqués à l'issue de ces chirurgies ($r=0,90$; $p<0,0001$). Chez les hommes de ≥ 45 ans, 81% de l'augmentation des CT entre 1993 et 2006 était liée à l'augmentation du nombre de chirurgies thyroïdiennes.

Chez les hommes < 45 ans, le ratio chirurgies thyroïdiennes:CT est passé de 5:1 en 1993 à 8,5:1 en 2006, tandis que chez les hommes ≥ 45 ans le ratio chirurgies thyroïdiennes:CT est passé de 5:1 en 1993 à 2,4:1 en 2006.

1.2. Entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2013, 21 921 thyroïdectomies ont été réalisées dont 7 521 chez des résidents permanents de la wilaya d'Oran (34,3%) (figure 21). Après validation du diagnostic histopathologique, du lieu de résidence, et gestion des doublons, le nombre de CT diagnostiqués durant cette période chez les résidents permanents de la wilaya d'Oran était de 1 443 (19,2%) (figure 21). L'augmentation annuel du nombre de CT était positivement et significativement corrélée à l'augmentation du nombre de chirurgies thyroïdiennes (tableau 10, figure 23). Le ratio thyroïdectomies:CT est passé de 6,33:1 durant la période 1993-1997 à 3,73:1 durant la période 2008-2013 ($r=0,92$; $p<0,001$). Dans 85% des cas l'augmentation du nombre de CT durant la période 1993-2013 était liée à une augmentation des thyroïdectomies réalisées (tableau 10).

Lorsque les données étaient stratifiées sur le sexe et l'âge, chez les femmes < 45 ans, le nombre annuel de chirurgies thyroïdiennes est passé de 55 en 1993 à 170 en 2013, et le nombre de CT diagnostiqués à l'issue de ces chirurgies est passé de 6 en 1993 à 52 en 2013. Chez les femmes ≥ 45 ans, le nombre annuel de chirurgies thyroïdiennes est passé de 29 en 1993 à 179 en 2013, et le nombre annuel de CT diagnostiqués est passé de 5 en 1993 à 47 en 2013 (figure 22). Le nombre de chirurgies thyroïdiennes réalisées entre 1993 et 2006 était significativement plus élevé chez les femmes < 45 ans comparées aux femmes ≥ 45 ans ($p<0,001$).

Chez les femmes < 45 ans, il y avait une corrélation positive et statistiquement significative entre l'évolution du nombre annuel de chirurgies thyroïdiennes et le nombre annuel de CT diagnostiqués durant la période 1993-2013 ($r=88,4\%$; $p<0,0001$). Dans 77% des cas l'augmentation du nombre de CT durant cette période était liée à une augmentation du nombre de thyroïdectomies.

Chez les femmes ≥ 45 ans il y avait également une corrélation positive et statistiquement significative entre l'évolution du nombre annuel de chirurgies thyroïdiennes et le nombre annuel de CT diagnostiqués durant la période 1993-2013 ($r=86,2\%$; $p<0.0001$). Dans 74,3% des cas l'augmentation du nombre de CT durant la période 1993-2013 était liée à une augmentation du nombre annuel de thyroïdectomies réalisées.

Chez les femmes <45 ans, le ratio chirurgies thyroïdiennes:CT est passé de 9,1:1 en 1993 à 3,27:1 en 2013, tandis que chez les femmes ≥ 45 ans le ratio chirurgies thyroïdiennes:CT est passé de 5,9:1 en 1993 à 3,8:1 en 2013.

Chez les hommes <45 ans, le nombre annuel de chirurgies thyroïdiennes est passé de 5 en 1993 à 20 en 2013, et celui des CT diagnostiqués à l'issue de ces chirurgies est passé de 1 en 1993 à 9 en 2013 (figure 22). L'évolution du nombre annuel de CT diagnostiqués était durant la période 1993-2013 était positivement corrélée à l'évolution du nombre de chirurgies thyroïdiennes réalisées durant cette même période ($r=0.59$; $p=0.0049$). Chez les hommes <45 ans 34,8% de l'augmentation des CT entre 1993 et 2013 était liée à l'augmentation du nombre de chirurgies thyroïdiennes réalisées durant la même période.

Chez les hommes ≥ 45 ans, le nombre annuel de chirurgies thyroïdiennes est passé de 5 en 1993 à 27 en 2013 tandis que le nombre annuel de CT diagnostiqués à l'issue de ces chirurgies est passé de 1 en 1993 à 7 en 2013 (figure 22). Il y avait une corrélation positive et statistiquement significative entre l'évolution du nombre annuel de chirurgies thyroïdiennes et celui des CT diagnostiqués à l'issue de ces chirurgies ($r=0,58$; $p=0.006$). Chez les hommes de ≥ 45 ans, 33,6% de l'augmentation des CT entre 1993 et 2013 était liée à l'augmentation du nombre de chirurgies thyroïdiennes réalisées durant la même période.

Chez les hommes <45 ans, le ratio chirurgies thyroïdiennes:CT est passé de 5:1 en 1993 à 2,2:1 en 2013, tandis que chez les hommes ≥ 45 ans le ratio chirurgies thyroïdiennes:CT est passé de 5:1 en 1993 à 2,2:1 en 2013.

La date d'incidence sélectionnée était par ordre de fréquence décroissante la date de la chirurgie thyroïdienne initiale dans 74,4% des cas, la date de réception de la pièce de thyroïdectomie par le laboratoire dans 25,4% des cas, et la date de la chirurgie de totalisation lorsque la thyroïdectomie initiale était partielle (0,2%) (figure 24).

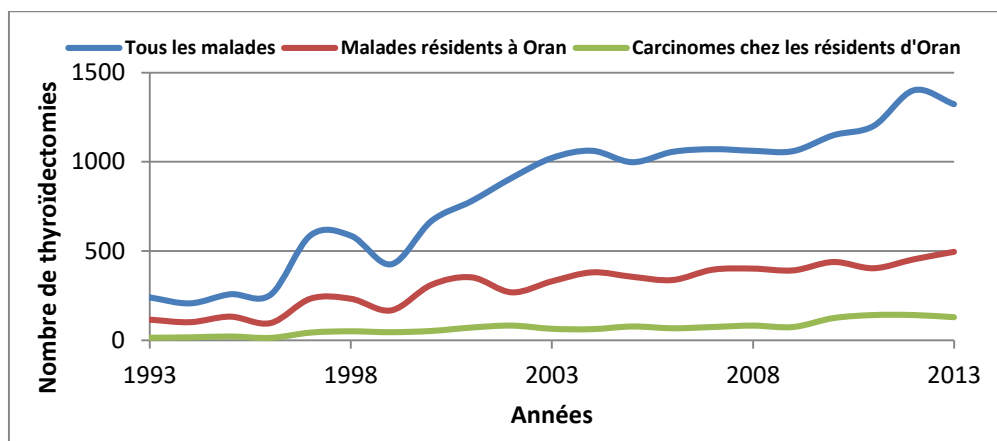


Figure 21. Évolution du nombre annuel de thyroïdectomies réalisées dans les établissements de santé de la wilaya d'Oran, 1993-2013

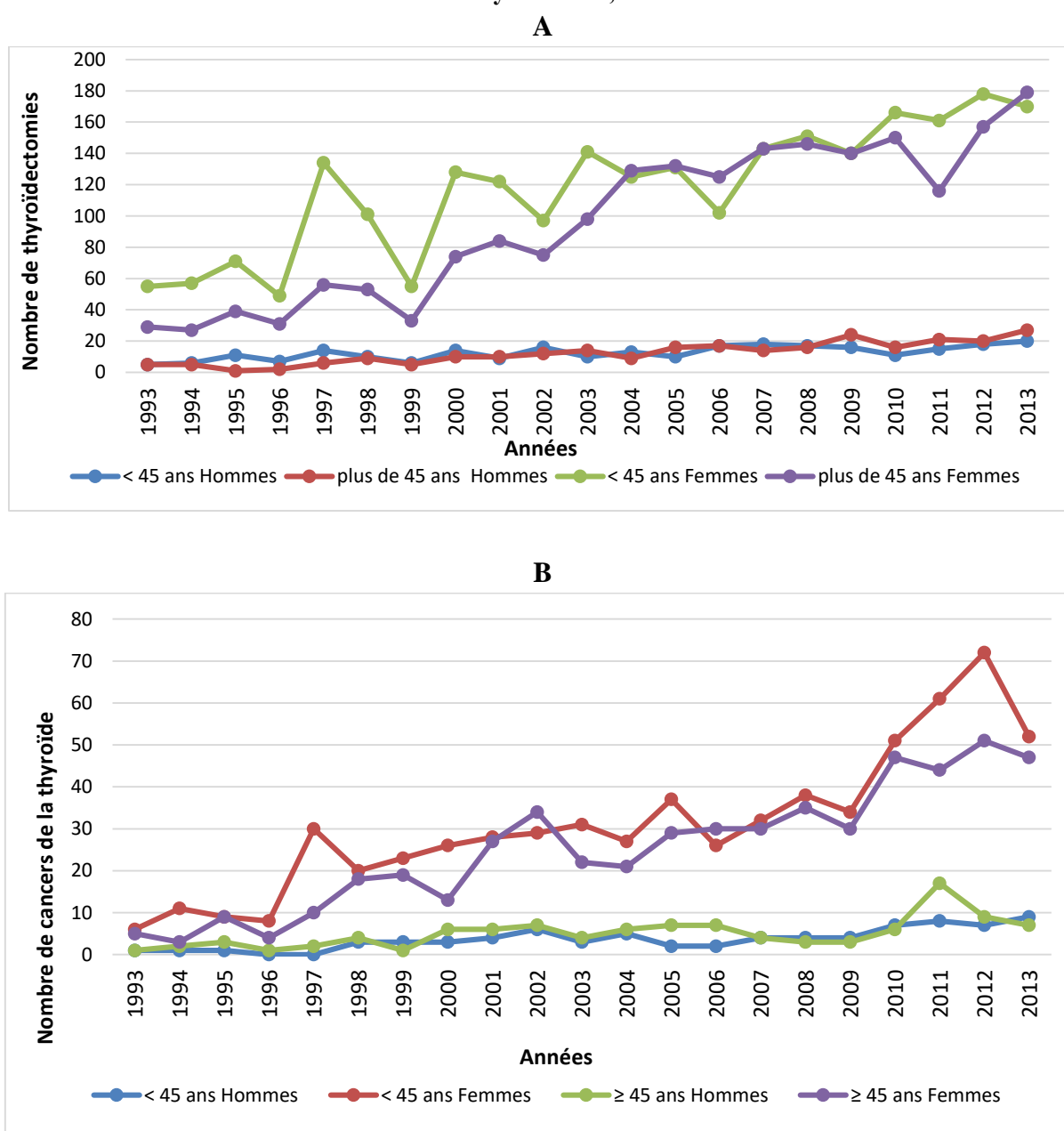


Figure 22. Évolution du nombre de thyroïdectomies (A) et des cancers de la thyroïde (B) chez les résidents de la wilaya d'Oran, selon le sexe et l'âge, Oran, 1993-2013

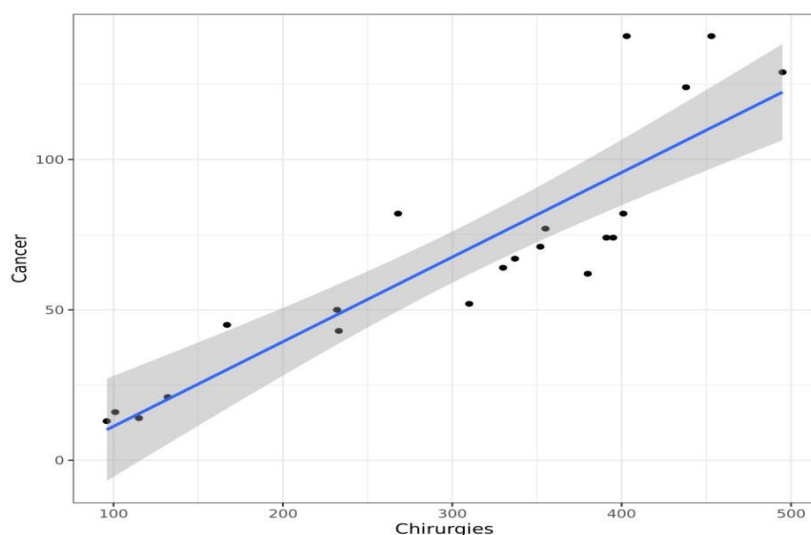


Figure 23. Corrélation entre le nombre de thyroïdectomies et le nombre de cancers thyroïdiens découverts, Oran, 1993-2013

Tableau 10. Évolution du nombre de thyroïdectomies et des cancers thyroïdiens, 1993-2013

	Tous les patients opérés	Patients opérés et résidents à Oran	Cancers de la thyroïde	Ratio*	p [†]	r	r ²
Période de diagnostic							
1993-1997	1 549	677	107	6.33:1	< 0,001	0,92	0.85
1998-2002	3 370	1 329	300	4.43:1			
2003-2007	5 209	1 797	344	5.11:1			
2008-2013	7 196	2 581	692	3.73:1			

Abréviations : r, coefficient de corrélation ; r², coefficient de détermination ; * Nombre de patients résidant à Oran qui ont bénéficié d'une thyroïdectomie durant une période donnée rapporté au nombre de patients diagnostiqués avec un cancer de la thyroïde durant la même période ; † p, test de signification statistique du test de corrélation.

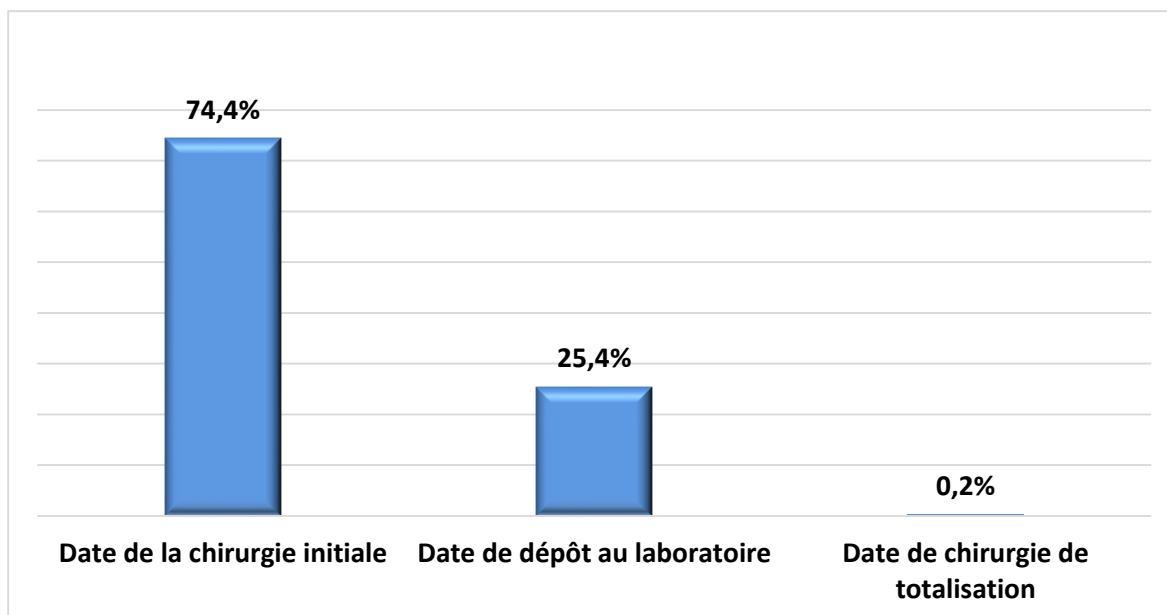


Figure 24. Critères de sélection de la date d'incidence des cancers thyroïdiens diagnostiqués dans la wilaya d'Oran, 1993-2013

1.1. Caractéristiques démographiques

1.1.1. Période 1993-2006

Entre 1993 et 2006, 678 résidents de la wilaya d'Oran ont été diagnostiqués avec un CT dont 96 (14,1%) étaient des hommes, et 582 (85,9%) des femmes. Le sex-ratio femmes:hommes (F:H) était de 6,4:1. L'âge moyen était de $43,8 \pm 15,2$ et 50% des malades avaient moins de 43 ans au moment du diagnostic. Les circonstances de diagnostic étaient dominées par la découverte d'un nodule à l'autopalpation du cou, ou de troubles fonctionnels évocateurs ayant conduit à la consultation médicale (48,9%), lors du suivi d'un goitre ou de nodules bénins (9,4%), fortuitement lors d'un examen médical (4,1%), ou à l'occasion d'une exploration radiologique du cou réalisée pour une autre cause (2,2%) (tableau 11). Les malades n'avaient aucun antécédent personnel de maladies thyroïdiennes dans 96,6% des cas. La maladie thyroïdienne associée au CT et découverte à l'examen anatomopathologique était les NFT (46,6%), les goitres (46,0%), et les thyroïdites (7,6%) (tableau 11). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre ces caractéristiques durant les deux périodes étudiées.

Tableau 11. Caractéristiques démographiques et circonstances de diagnostic des cancers de la thyroïde chez les deux sexes, Oran, 1993-2006

Caractéristiques	Total (n=678)	1993-1999 (n=203)	2000-2006 (n=475)	P*
Sex-ratio (F:H)	6.4 :1	7.5:1	5.6 :1	0.2
Age au diagnostic (années) (Moy±DS)	43.8±15.2	42.4±14.3	45.0±15.5	<0.05
(Médiane (Min-Max))	43 (11-94)	40.5 (11-80)	44 (12-94)	
	N (%)	n (%)	n (%)	
< 45	338 (49.8)	107 (52.7)	231 (48.6)	0.7
45-54	134 (19.8)	40 (19.7)	94 (19.8)	
55-64	120 (17.7)	31 (15.3)	89 (18.7)	
≥ 65	86 (12.7)	25 (12.3)	61 (12.8)	
Circonstances de diagnostic^f				
Autopalpation du cou	332 (48.9)	89 (74.8)	243 (75.9)	0.1
Suivi de goitre / nodules	64 (9.4)	14 (11.8)	50 (15.6)	
Lors d'un examen médical	28 (4.1)	08 (6.7)	20 (6.2)	
Imagerie médicale	15 (2.2)	08 (6.7)	07 (2.2)	
Antécédents de maladie thyroïdienne^f				
Aucune	432 (96.6)	77 (93.9)	355 (97.3)	0.1
Goitre [†]	13 (2.9)	05 (6.1)	08 (2.2)	
Thyroïdite [‡]	02 (0.5)	0	02 (0.5)	
Diagnostic anatomopathologique^f				
NFT	292 (46.4)	89 (47.1)	203 (46.1)	0.5
Goitre [‡]	289 (46.0)	89 (47.1)	200 (45.5)	
Thyroïdite [§]	48 (7.6)	11 (5.8)	37 (8.4)	

*Abréviations : n, fréquences ; F, femmes ; H, hommes ; Moy, moyenne ; DS, déviation standard ; Min, minimum ; Max, maximum ; NFT, nodule froid thyroïdien. *p test statistique d'hétérogénéité ; **comparaison de deux moyennes; †inclus les goitres colloïdes, les goitres parenchymateux, les goitres multinodulaires, et les goitres hétérogènes multinodulaires ; ‡inclus la maladie de basedow, les thyroïdites de Hashimoto, les thyroïdites lymphocytaires, et la maladie de Quervain. ¶Les données manquantes sont présentées dans l'annexe 8.*

1.1.2. Période 1993-2013

Entre 1993 et 2013 1 443 résidents permanents de la wilaya d'Oran ont été diagnostiqués avec un CT avec preuve histopathologique dont 1 248 (86,5%) chez les femmes et 195 (13,5%) chez les hommes (sex-ratio femmes:hommes=6,4:1). Le sex-ratio n'a pas varié significativement durant la période d'étude (p=0,76) (tableau 12). Le nombre de thyroïdectomies réalisées et celui des CT diagnostiqués durant la même période était significativement plus élevé chez les

femmes comparées aux hommes, quelle que soit la strate d'âge et a significativement augmenté durant la période étudiée (figure 22).

Chez les femmes, l'âge moyen au diagnostic (\pm DS) était de $43,7 \pm 14,8$ ans (tableau 12), et l'âge modal était 20-39 ans (40,1%) (figure 25). Cinquante pour cent des femmes avaient moins de 43 ans au moment du diagnostic de leur CT. L'âge au diagnostic n'a pas varié de façon significative durant la période étudiée ($p=0,48$) (tableau 12). La fréquence des femmes <45 ans était plus élevée comparée à celle des femmes ≥ 45 ans (57,2% et 42,8% respectivement) sans variations statistiquement significatives durant la période d'étude ($p=0,1$).

Chez les hommes, l'âge moyen au diagnostic (\pm DS) était de $48,1 \pm 15,3$ ans, sans variations significatives durant la période étudiée ($p=0,82$) (tableau 12). L'âge modal était 40-59 ans (42,1%) (figure 25). Cinquante pour cent des hommes avaient moins de 49 ans au moment du diagnostic de leur CT. La fréquence des hommes ≥ 45 ans était plus élevée comparés aux hommes <45 ans (53,3% et 46,7%), sans variations statistiquement significatives durant la période d'étude (46,2% en 1993-1997 à 50,5% en 2008-2013 ; $p=0,7$) (tableau 12).

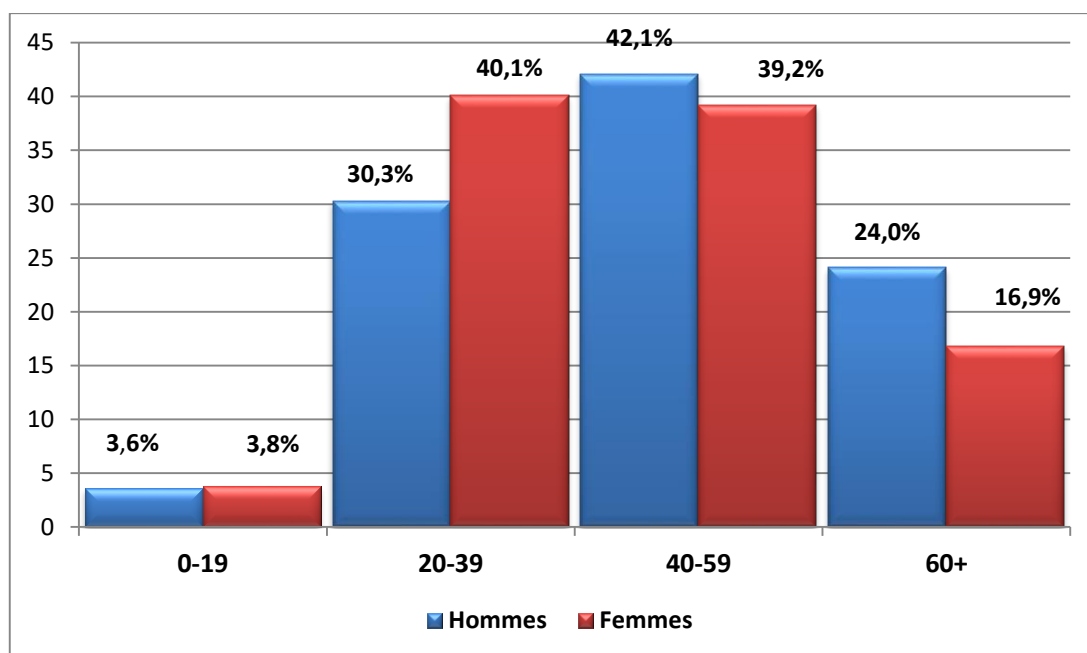


Figure 25. Distribution des cancers de la thyroïde selon le sexe et l'âge, Oran, 1993-2013

1.2. Circonstances de diagnostic

Chez les femmes dans 83,1% des cas c'est la découverte par la malade elle-même d'une adénopathie cervicale, d'une gêne à la déglutition ou bien de signes cliniques évoquant une

dysthyroïdie qui a motivé la consultation et conduit au diagnostic de CT (tableau 12). Cette catégorie de patientes a significativement augmenté de 71,9% durant la période 1993-1997 à 86,8% durant la période 2008-2013 ($p=0,01$). Les CT découverts chez des femmes initialement suivis pour goitres et/ou nodules thyroïdiens bénins, ou découverts fortuitement lors d'un examen médical représentaient respectivement 10.0% et 5.7% des cas, avec une tendance à la baisse durant la période étudiée, sans pour autant atteindre un degré de signification statistique (tableau 12). La découverte fortuite de la maladie par individualisation d'un incidentalome lors d'un examen radiologique du cou réalisé pour un autre motif représentait 1,2% des cas, et n'a pas varié significativement durant la période d'étude ($p=0,57$) (tableau 12).

Les CT étaient diagnostiqués chez des femmes sans antécédent de pathologies thyroïdiennes dans 84.5% des cas, avec une baisse significative (de 83.3% à 71,7% des cas ; $p < 0.001$), et une augmentation de la fréquence des CT découverts chez des femmes avec une histoire de goitre ou de thyroïdite (de 13.3% à 23.3% ; $p < 0.001$ et de 3.3% à 5.0% ; $p < 0.001$) (tableau 12).

A l'examen microscopique de la pièce de thyroïdectomie, la pathologie thyroïdienne bénigne associée au CT était représentée par les NFT (49.7%), les goitres (43.2%) et les thyroïdites (3.2%), sans variations statistiquement significatives durant la période étudiée (tableau 12).

Tableau 12. Caractéristiques démographiques et circonstances de diagnostic des cancers de la thyroïde chez les femmes, Oran, 1993-2013

Caractéristiques	Total (n=1 248)	1993-1997 (n=96)	1998-2002 (n=255)	2003-2007 (n=297)	2008-2013 (n=600)	P*
Sex-ratio (F:H)	6.4:1	7.4:1	5.8:1	6.3:1	6.6:1	0.76
Age au diagnostic (années) (Moy±DS)**	43.7±14.8	38.8±15.8	43.9±13.7	44.5±14.9	44.1±14.8	0.48 [†]
Médiane (Min-Max)	43 (11-94)	36 (13-80)	43 (11-81)	43 (14-94)	42 (12-85)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	0.1 [†]
	(n=1248)	(n=96)	(n=255)	(n=297)	(n=600)	
< 45	714 (57.2)	65 (67.7)	142 (55.7)	163 (54.9)	344 (57.3)	
45-54	244 (19.6)	16 (16.7)	55 (21.6)	55 (18.5)	118 (19.7)	
55-64	168 (13.5)	7 (7.3)	36 (14.1)	54 (18.2)	71 (11.8)	
≥ 65	122 (9.8)	8 (8.3)	22 (8.6)	25 (8.4)	67 (11.2)	
Circonstances de diagnostic	(n=827)	(n=57)	(n=141)	(n=205)	(n=424)	0.08 [†]
Autopalpation du cou	687 (83.1)	41 (71.9)	113 (80.1)	165 (80.5)	368 (86.8)	0.01
Suivi de goitre / nodules	83 (10.0)	9 (15.8)	16 (11.3)	26 (12.7)	32 (7.5)	0.07
Lors d'un examen médical	47 (5.7)	6 (10.5)	11 (7.8)	13 (6.3)	17 (4.0)	0.09
Imagerie médicale	10 (1.2)	1 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.5)	7 (1.7)	0.57
Antécédents de maladie thyroïdienne	(n = 761)	(n = 30)	(n = 176)	(n = 233)	(n = 322)	<0.001 [†]
Aucune	643 (84.5)	25 (83.3)	168 (95.5)	219 (94.0)	231 (71.7)	<0.001
Goitre [‡]	94 (12.4)	4 (13.3)	6 (3.4)	9 (3.9)	75 (23.3)	<0.001
Thyroïdite [§]	24 (3.2)	1 (3.3)	2 (1.1)	5 (2.1)	16 (5.0)	<0.001
Diagnostic anatomopathologique	(n = 1 125)	(n = 90)	(n = 233)	(n = 271)	(n = 531)	0.07 [†]
NFT	559 (49.7)	44 (48.9)	119 (51.1)	124 (45.8)	272 (51.2)	0.75
Goitre [‡]	486 (43.2)	39 (43.3)	96 (41.2)	124 (45.8)	227 (42.7)	0.82
Thyroïdite [§]	80 (6.5)	7 (7.8)	18 (6.9)	23 (8.5)	32 (5.1)	0.15

*Abréviations : n, fréquences ; F, femmes ; H, hommes ; Moy, moyenne ; DS, déviation standard ; Min, minimum ; Max, maximum ; NFT, nodule froid thyroïdien. *p test statistique de tendance ; ** analyse de la variance ; † p test statistique d'hétérogénéité entre les groupes ; ‡ inclus les goitres colloïdes, les goitres parenchymateux, les goitres multinodulaires, et les goitres hétérogènes multinodulaires ; § inclus la maladie de basedow, les thyroïdites de Hashimoto, les thyroïdites lymphocytaires, et la maladie de Quervain. Les données manquantes pour chaque variable sont présentées dans l'annexe 8.*

Chez les hommes les circonstances de diagnostic étaient dominées par la découverte fortuite par le malade lui-même d'une tuméfaction au cou, ou de troubles fonctionnels dans 69,8% des cas. Ce mode de découverte a augmenté de 33,3% en 1993-1997 à 76,5% en 2008-2013 sans atteindre un degré de signification statistique (p=0.11) (tableau 13). La découverte fortuite du CT lors d'un examen médical chez des hommes initialement suivis pour goitre et/ou nodules ou lors d'un examen médical fortuit représentait 18.9% et 1.2% des cas respectivement et leur

fréquence n'a pas varié significativement durant la période étudiée. Les CT découverts au décours d'un examen radiologique pour un autre motif représentaient 10,1% des cas, et leur fréquence a significativement baissé de 33,3% à 3,5% ($p < 0,001$) (tableau 13).

Le diagnostic de CT était porté dans 87,8% chez des hommes sans aucune pathologie thyroïdienne connue, avec une baisse significative de 100% à 72,7% des cas ($p < 0,01$). La fréquence des hommes porteurs de goitres représentait 11,4%, mais a significativement augmenté avec le temps (tableau 13).

Les maladies thyroïdiennes bénignes sous-jacentes individualisées à l'étude microscopique de la pièce de thyroïdectomie étaient les NFT (47,1%), les goitres (47,7%), et les thyroïdites (5,1%), sans variations statistiquement significatives durant la période étudiée (tableau 13).

Après stratification sur l'âge, le sex-ratio femmes:hommes était de 7,8:1 chez les femmes < 45 ans et de 5,1:1 chez les femmes ≥ 45 ans (tableau 14).

La découverte fortuite de la maladie par la malade elle-même était significativement plus fréquente chez les femmes < 45 ans comparées aux femmes ≥ 45 ans (85,3% et 79,4% respectivement, $p < 0,001$), et a significativement augmenté chez les femmes < 45 ans ($p = 0,017$), tandis que chez les femmes ≥ 45 ans aucune variation significative n'était observée ($p = 0,31$) (tableau 14).

La découverte de la maladie à la suite d'un examen médical fortuit représentait 14,5% et 17,8% chez les femmes < 45 ans et ≥ 45 ans respectivement, avec une baisse de fréquence chez les femmes < 45 ans et une augmentation chez les femmes ≥ 45 ans sans différences statistiquement significatives (tableau 14). La fréquence des CT diagnostiqués suite à la découverte d'un incidentalome au décours d'un examen radiologique du cou pour un autre motif, et bien que basée sur un très faible nombre de cas était 14 fois plus fréquente chez les femmes ≥ 45 ans comparées aux femmes < 45 ans (2,8% et 0,2% respectivement) (tableau 14).

Tableau 13. Caractéristiques démographiques et cliniques des cancers de la thyroïde chez les hommes, Oran, 1993-2013

Caractéristiques	Total (n=195)	1993-1997 (n=13)	1998-2002 (n=44)	2003-2007 (n=47)	2008-2013 (n=91)	P*
Age au diagnostic (années) (Moy±DS)	48.1±15.3 49 (11-81)	47.3±11.9 51 (20-60)	47.4±17.2 49 (11-81)	49.8±15.2 49 (24-80)	47.5±14.9 46 (28-79)	0.82**
Médiane (Min-Max)						
	n (%) (n=195)	n (%) (n=13)	n (%) (n=44)	n (%) (n=47)	n (%) (n=91)	0.7†
< 45	91 (46.7)	7 (53.8)	20 (45.5)	19 (40.4)	45 (49.5)	
45-55	36 (18.5)	3 (23.1)	9 (20.5)	9 (19.1)	15 (16.5)	
56-65	37 (19.0)	3 (23.1)	7 (15.9)	8 (17.0)	19 (20.9)	
> 65	31 (15.9)	0 (0)	8 (18.2)	11 (23.4)	12 (13.2)	
Circonstances de diagnostique	(n=171)	(n=9)	(n=34)	(n=43)	(n=85)	0.049†
Autopalpation du cou	118 (69.8)	3 (33.3)	22 (64.7)	29 (67.4)	65 (76.5)	0.11
Suivi de goitre / nodules	32 (18.9)	3 (33.3)	6 (17.6)	9 (20.9)	15 (17.6)	0.9
Lors d'un examen médical	2 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.4)	NA
Imagerie médicale	17 (10.1)	3 (33.3)	6 (17.6)	5 (11.6)	3 (3.5)	<0.001
Antécédents de maladie thyroïdienne	(n = 123)	(n = 6)	(n = 35)	(n = 38)	(n = 44)	<0.01†
Aucune	108 (87.8)	6 (100)	34 (97.1)	36 (94.7)	32 (72.7)	<0.01
Goitre‡	14 (11.4)	0 (0)	1 (2.9)	2 (5.2)	11 (25.0)	<0.01
Thyroïdite§	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	NA
Diagnostic anatomopathologique	(n = 174)	(n = 11)	(n = 42)	(n = 45)	(n = 76)	<0.01†
NFT	82 (47.1)	3 (27.3)	24 (57.1)	11 (24.4)	44 (57.9)	0.32
Goitre‡	83 (47.7)	8 (72.7)	17 (40.5)	28 (62.2)	30 (39.5)	0.65
Thyroïdite§	9 (5.1)	0 (0)	1 (2.4)	6 (13.3)	2 (2.6)	0.60

*Abréviations : n, fréquences ; F, femmes ; H, hommes ; Moy, moyenne ; DS, déviation standard ; Min, minimum ; Max, maximum ; NA, non applicable ; NFT, nodule froid thyroïdien. *p test statistique de tendance ; ** analyse de la variance ; † p test statistique d'hétérogénéité entre les groupes ; ‡ inclus les goitres colloïdes, les goitres parenchymateux, les goitres multinodulaires, et les goitres hétérogènes multinodulaires ; § inclus la maladie de Basedow, les thyroïdites de Hashimoto, les thyroïdites lymphocytaires, et la maladie de Quervain. Les données manquantes pour chaque variable sont présentées dans l'annexe 8.*

Tableau 14. Caractéristiques démographiques et cliniques des cancers de la thyroïde chez les femmes, stratifiées sur l'âge et la période de diagnostic, Oran, 1993-2013

Age	< 45 ans (n=714)						≥ 45 ans (n=534)					
Caractéristiques	Total (714)	1993-1997 (n=65)	1998-2002 (n=142)	2003-2007 (n=163)	2008-2013 (n=344)	P*	Total (n=534)	1993-1997 (n=31)	1998-2002 (n=113)	2003-2007 (n=134)	2008-2013 (n=256)	P*
Sexe-ratio (F:H)	7.8:1	9.3:1	7.1:1	8.6:1	7.6:1	0.26	5.1:1	5.2:1	4.7:1	4.8:1	5.6:1	0.67
Age Moyen (années)	33.2±7.9	30.0±8.9	33.7±7.4	33.1±7.8	33.7±7.7	0.084 [†]	57.6±9.3	56.2±10.2	56.4±8.8	57.9±8.9	58.1±9.6	0.49 [†]
(± DS) Médiane	34	31	35	34	34		56	54	55	57	56	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Circonstances de diagnostic	(n=475)	(n=37)	(n=72)	(n=117)	(n=249)	0.092**	(n=354)	(n=21)	(n=68)	(n=89)	(n=178)	0.78**
• Fortuite												
Malade elle même	405 (85.3) [‡]	25 (67.6)	59 (81.9)	97 (82.9)	224 (89.9)	0.017	281 (79.4) [‡]	16 (76.2)	52 (76.5)	68 (76.4)	145 (81.5)	0.31
Examen médical	69 (14.5)	11 (29.7)	13 (18.1)	20 (17.1)	25 (10,0)	0.2	63 (17.8)	4 (1.1)	15 (22.1)	20 (22.5)	26 (14.6)	0.44
• Imagerie médicale	1 (0.2)	1 (2.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.084	10 (2.8)	1 (0.3)	1 (1.5)	1 (1.1)	7 (3.9)	0.17
												0.68

Abréviations : n, effectifs ; p test de signification statistique ; F, femmes ; H, hommes, DS : déviation standard ; *p de tendance ; ** p d'hétérogénéité ; † analyse de la variance ; ‡ p d'hétérogénéité pour la comparaison des femmes <45 ans versus femmes ≥45 ans (p<0,001).

Chez les hommes, l'apparition de signes physiques ou fonctionnels ayant motivé une consultation spontanée était la circonstance de diagnostic la plus fréquente dans les deux strates d'âge, avec cependant une fréquence significativement plus élevée chez les hommes <45 ans comparés aux hommes ≥ 45 ans (92,5% et 86,0% respectivement ; $p=0,03$), et une tendance à l'augmentation, mais seulement significative chez les hommes ≥ 45 ans ($p=0,028$) (tableau 15).

La découverte de la maladie chez des hommes au décours d'un examen radiologique réalisé pour une autre cause était plus de 2 fois plus fréquente chez les hommes ≥ 45 ans comparés aux hommes <45 ans (13,0% et 5,2% respectivement), mais une baisse significative de cette circonstance de diagnostic était observée chez les hommes ≥ 45 ans ($p<0,001$) (tableau 15).

Tableau 15. Caractéristiques démographiques, et cliniques des cancers de la thyroïde chez les hommes stratifiées sur l'âge et la période de diagnostic, Oran, 1993-2013

Age	< 45 ans (n=91)						≥ 45 ans (n=104)					
	Total (91)	1993-1997 (n=7)	1998-2002 (n=20)	2003-2007 (n=19)	2008-2013 (n=45)	P*	Total (n=104)	1993-1997 (n=6)	1998-2002 (n=24)	2003-2007 (n=28)	2008-2013 (n=46)	P*
Age Moyen (années) (± DS) Médiane	32.4±7.8 35	31.3±11.5 31	31.0±10.2 33	32.9±8.3 33	33.7±7.3 36	0.9**	59.4±9.2 58	55.3±4.4 54	60.1±10.2 58	59.5±9.1 61	59.6±9.3 58	0.77**
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Circonstances de diagnostic	(n = 77)	(n = 2)	(n = 16)	(n = 18)	(n = 41)	0.92†	(n = 100)	(n = 6)	(n = 24)	(n = 25)	(n = 43)	
• Fortuite												0.03†
Malade lui même	72 (92.5) †	2 (100)	15 (93.8)	17 (84.3)	38 (92.7)	0.55	86 (86.0) †	3 (51.0)	19 (38.2)	21 (84.0)	41 (95.4)	0.028
Examen médical	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	NA	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	NA
• Imagerie médicale	4 (5.2)	0 (0)	1 (6.2)	1 (5.6)	2 (4.9)	0.99	13 (13.0)	3 (50.0)	5 (20.8)	4 (16.0)	1 (2.3)	<0.001

Abréviations : n, effectifs ; p test de signification statistique ; DS : déviation standard ; NS, non significatif ; NA, non applicable ; *p de tendance ; ** analyse de la variance ; † p d'hétérogénéité pour la comparaison des hommes <45 ans versus femmes ≥45 ans (p=0,03).

1.3. Caractéristiques anatomopathologiques

1.3.1. Période 1993-2006

Le tableau 16 présente les caractéristiques anatomopathologiques des CT globalement pour les deux sexes, pour les périodes 1993-2006, puis pour les périodes 1993-1999 et 2000-2006.

Les nodules thyroïdiens étaient observés chez 87,6% des malades dont 69,3% étaient des nodules solitaires. Les nodules étaient plus fréquemment diagnostiqués durant la période 2000-2006 comparés à la période 1993-1999 (79,4% et 90,9% ; <0.001).

La taille moyenne des CT était de 29.6 ± 17.9 mm (30.31 ± 18.7 en 1993-1999 et 29.4 ± 17.7 mm en 2000-2006). Les MCT représentaient 15,4% de l'ensemble des CT. Celle-ci était de 16,1% en 1993-1999, et de 15,2% en 2000-2006 sans différences statistiquement significatives ($p=0,9$). Entre 1993 et 2006, 40,8% des CT mesuraient <20 mm (43,5% en 1993-1999 et 40,1% en 2000-2006). Les CT >40 mm représentaient 17,9% des CT (19,4% en 1993-1999 et 17,5% en 2000-2006). La taille tumorale n'a pas significativement varié durant la période étudiée.

Les effractions capsulaires et les embolies vasculaires étaient présentes dans 73,3% et 64,9% des CT respectivement, et étaient significativement plus fréquents durant la période 2000-2006 comparée à la période 1993-1999 (66,3% en 1993-1999 et 75,9% en 2000-2006 ; $p=0.09$ pour les effractions capsulaires ; et 57,9% en 1993-1999 et 66,8% en 2000-2006 ; $p=0.02$ pour les embolies vasculaires).

Entre 1993 et 2006, les CTP et les CTV étaient les types histopathologiques prédominants (47,1% et 38,1% respectivement). Les carcinomes SAI et les CTA ne représentaient que 6,8% et 6,5% de tous les CT. Ces distributions des types histopathologiques ont significativement varié de 1993-1999 à 2000-2006. Ainsi la fréquence des CTV est passée de 43,3% en 1993-1999 à 35,8% en 2000-2006, tandis que la fréquence des CTP est passée de 40,4% en 1993-1999 à 49,9%. Les carcinomes SAI qui représentaient 9,3% en 1993-1999 ne représentaient plus que 5,7% en 2000-2006, tandis que la fréquence des CTA est passée de 4,4% en 1993-1999 à 7,4% en 2000-2006. Ces variations dans distributions des différents histopathologiques entre les périodes 1993-1999 et 2000-2006 étaient statistiquement significatives.

1.3.2. Période 1993-2013

Le tableau 17 présente les caractéristiques anatomopathologiques des CT chez les femmes globalement pour la période 1993-2013, puis pour les périodes 1993-1997, 1998-2002, 2003-2007 et 2008-2013.

Des nodules thyroïdiens étaient observés chez 93,5% des femmes, dont 62,5% étaient des nodules solitaires. Une augmentation dans la fréquence des CT associés aux nodules thyroïdiens était observée durant la période étudiée (81,1% en 1993-1997 à 95,1% en 2008-2013 ; $p<0,001$), du fait de l'augmentation de la fréquence des CT associées aux nodules multiples (21,7% en 1993-1997 à 40,7% en 2008-2013 ; $p<0,01$).

La taille moyenne des CT était de $26,4\pm 17,3$ mm. Cinquante et un pour cent (51%) des CT étaient des carcinomes de petite taille (≤ 20 mm), 21,3% étaient des MCT, et 14,0% des carcinomes >40 mm (tableau 17, figure 26). Une baisse significative de la taille des CT était observée durant la période étudiée (de $32,6\pm 19,4$ mm en 1993-1997, à $24,4\pm 16,8$ mm en 2008-2013 ($p<0,01$), accompagnée d'une augmentation significative de la fréquence des MCT (6,1% en 1993-1997 à 25,2% en 2008-2013 ; $p=0,014$), et d'une baisse significative de fréquence des CT 21-40 mm (39,4% en 1993-1997 à 30,7% en 2008-2013 ; $p=0,036$) et des CT >40 mm (21,2% en 1993-1997 à 11,6% en 2008-2013 ; $p=0,15$).

Les effractions capsulaires et les emboles vasculaires étaient présentes dans 57,7% et 50,1% des cas respectivement. Une augmentation de la fréquence des CT présentant des effractions capsulaires et des emboles vasculaires était observée jusqu'à la période 2003-2007. À partir de 2008, une fréquence significativement plus élevée des CT ne présentant ni effractions capsulaires ni emboles vasculaires était observée ($p<0,001$).

Le nombre de CT a augmenté de 109 cas en 1993-1997 à 691 cas en 2008-2013, tandis que le nombre de CTP a augmenté de 44 en 1993-1997 à 480 en 2008-2013. L'augmentation du nombre de CT était due à une augmentation des CTP 88,1% des cas et aux CT ≤ 20 mm dans 38 ;7% des cas. La part de l'augmentation dues aux MCT était de 16,3%.

Les CTP représentaient le type histopathologique prédominant (59,5%), suivis des CTV (30,4%), des carcinomes SAI (5,1%), des CTA (1,6%), et des CMT (0,8%). Les CPFV représentaient 16,3% de l'ensemble des types histopathologiques. Durant la période 1993-1997 la fréquence des CTP et des CTV était similaire (42,7% pour les CTP et 42,7% pour les CTV). Une augmentation de la fréquence des CTV était observée jusqu'à la période 1998-2002, mais à partir de l'année 2003 une augmentation significative de la fréquence des CTP et une baisse significative de fréquence des CTV étaient observées pour représenter 69,8% pour les CTP et 21,7% pour les CTV ; $p<0,001$ durant la période 2008-2013. Durant la même période une baisse non-significative de fréquence des carcinomes SAI (9,4% durant la période 1993-1997 à 4,5% durant la période 2008-2013 ; $p=0,26$), et une baisse significative des CTA (2,1% durant la période 1993-1997 à 1,2% durant la période 2008-2013 ; $p=0,016$), et des autres carcinomes

spécifiés (3,1% durant la période 1993-1997 à 1,8% durant la période (2008-2013 ; $p < 0,001$) étaient observée. La fréquence des CPFV est restée stable (17,7% durant la période 1993-1997 à 16,5% durant la période 2008-2013).

Tableau 16. Caractéristiques anatomopathologiques des cancers de la thyroïde chez les deux sexes, Oran, 1993-2006

	Total (n=678)	1993-1999 (n=203)	2000-2006 (n=255)	P*
Nodules	n (%)	n (%)	n (%)	
OUI	390 (87.6)	100 (79.4)	290 (90.9)	< 0.001
NON	55 (12.3)	26 (20.6)	29 (9.1)	
Nombre de nodules				
1	242 (69.3)	65 (73.0)	177 (68.1)	0.38
≥ 2	107 (30.7)	24 (27.0)	83 (31.9)	
Taille tumorale (mm) Moy ± DS	29.6±17.9	30.31±18.7	29.4±17.7	
Médiane, (Min-Max)	25 (2-90)	26 (3-80)	25 (2-90)	
≤ 10	43 (15.4)	10 (16.1)	33 (15.2)	0.9
11-20	71 (25.4)	17 (27.4)	54 (24.9)	
21-40	115 (41.2)	23 (37.1)	92 (42.4)	
> 40	50 (17.9)	12 (19.4)	38 (17.5)	
Effractions capsulaires				
OUI	214 (73.3)	53 (66.3)	161 (75.9)	0.09
NON	78 (26.7)	27 (33.7)	51 (24.1)	
Emboles vasculaires				
OUI	176 (64.9)	43 (59.7)	133 (66.8)	0.02
NON	95 (35.1)	29 (40.2)	66 (33.2)	
Types histologiques				
Carcinomes papillaires [†]	319 (47.1)	82 (40.4)	237 (49.9)	0.048
<i>Carcinomes papillaires dans leur forme vésiculaire</i>	86 (12.7)	28 (13.8)	58 (12.2)	
Carcinomes vésiculaires	258 (38.1)	88 (43.3)	170 (35.8)	
Carcinomes SAI	46 (6.8)	19 (9.3)	27 (5.7)	
Carcinomes anaplasiques [§]	44 (6.5)	9 (4.4)	35 (7.4)	
Carcinomes médullaires	3 (0.4)	1 (0.5)	2 (0.4)	
Autres [¶]	8 (1.2)	4 (2.0)	4 (0.8)	

Abréviations : n, effectifs ; p de signification statistique; mm : millimètres ; moy, moyenne ; DS, déviation standard ; Min, valeur minimum ; max, valeur maximum ; SAI, sans autres indication ; NA, non applicable *comparaison de moyennes ; † inclue les carcinomes papillaires dans leur forme vésiculaire ; § inclue les carcinomes peu différenciés ; ¶ inclue tous les autres carcinomes spécifiés (Annexe 9).
Les données manquantes pour chaque variable sont présentées dans l'annexe 8.

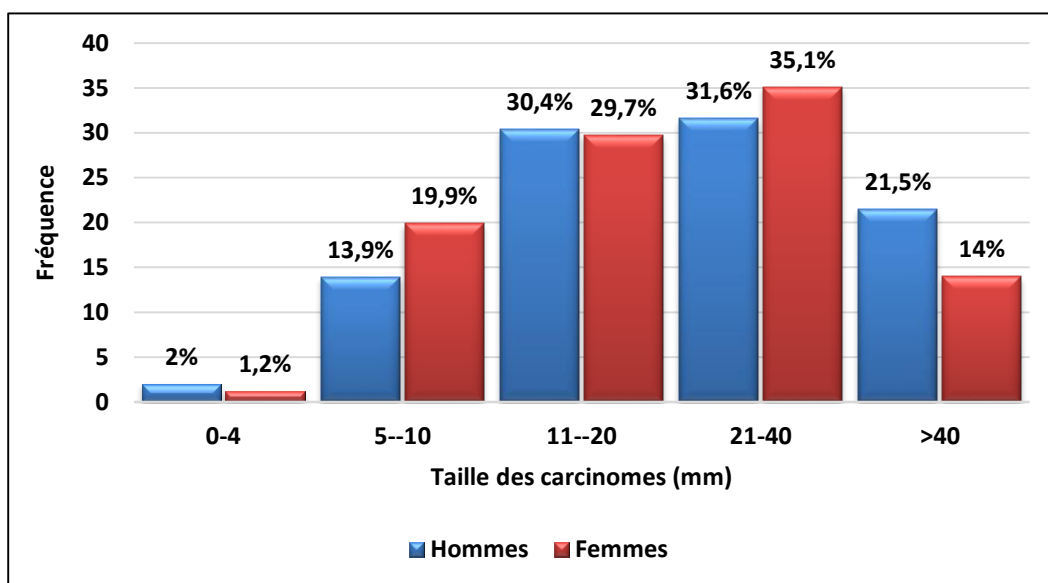


Figure 26. Distribution des cancers de la thyroïde selon le sexe et la taille tumorale, Oran, 1993-2013

Tableau 17. Caractéristiques anatomopathologiques des cancers de la thyroïde selon la période de diagnostic chez les femmes, Oran, 1993-2013

	Total (n=1 248)	1993-1997 (n=96)	1998-2002 (n=255)	2003-2007 (n=297)	2008-2013 (n=600)	P*
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Nodules	(n = 980)	(n = 74)	(n = 167)	(n = 252)	(n = 487)	
OUI	916 (93.5)	60 (81.1)	153 (91.6)	240 (95.2)	463 (95.1)	
NON	64 (6.5)	14 (18.9)	14 (8.4)	12 (4.8)	24 (4.9)	<0.001
Nombre de nodules	(n = 741)	(n = 46)	(n = 104)	(n = 203)	(n = 388)	
1	463 (62.5)	36 (78.3)	75 (72.1)	122 (60.1)	230 (59.3)	
≥ 2	278 (37.5)	10 (21.7)	29 (27.9)	81 (39.9)	158 (40.7)	<0.01
Taille de la tumeur (mm)	26.4±17.3	32.6±19.4	30.1±17.7	27.4±17.2	24.4±16.8	
Moy ± DS						
Médiane, (Min-Max)	20 (2-100)	30.6 (3-80)	30.0 (5-85)	23.5 (2-90)	20 (2-100)	<0.01**
	(n=649)	(n=33)	(n=83)	(n=172)	(n=361)	<0.001†
≤ 10	138 (21.3)	2 (6.1)	13 (15.7)	32 (18.6)	91 (25.2)	0.014
11-20	193 (29.7)	11 (33.3)	15 (18.1)	50 (29.1)	117 (32.4)	0.072
21-40	227 (35.0)	13 (39.4)	39 (47.0)	64 (37.2)	111 (30.7)	0.036
> 40	91 (14.0)	7 (21.2)	16 (19.3)	26 (15.1)	42 (11.6)	0.15
Effractions capsulaire	(n=631)	(n=49)	(n=92)	(n=156)	(n=334)	
OUI	364 (57.7)	27 (55.1)	65 (70.7)	118 (75.6)	154 (46.1)	<0.001
NON	267 (42.3)	22 (44.9)	27 (29.3)	38 (24.4)	180 (53.9)	
Emboles vasculaires	(n=563)	(n=42)	(n=80)	(n=150)	(n=2911)	
OUI	282 (50.1)	21 (50.0)	49 (61.2)	107 (71.3)	105 (36.1)	<0.001
NON	281 (49.9)	21 (50.0)	31 (38.8)	43 (28.7)	186 (63.9)	
Types histologiques	(n=1 248)	(n=96)	(n=255)	(n=297)	(n=600)	
Carcinomes papillaires‡	742 (59.5)	41 (42.7)	107 (42.0)	175 (58.9)	419 (69.8)	<0.001
Carcinomes papillaire dans leur forme vésiculaire	204 (16.3)	17 (17.7)	35 (13.7)	53 (17.8)	99 (16.5)	0.24
Carcinomes vésiculaires	379 (30.4)	41 (42.7)	115 (45.1)	93 (31.3)	130 (21.7)	<0.001
Carcinomes SAI	64 (5.1)	9 (9.4)	14 (5.5)	14 (4.7)	27 (4.5)	0.26
Carcinomes anaplasiques§	20 (1.6)	2 (2.1)	7 (2.7)	4 (1.3)	7 (1.2)	0.016
Carcinomes médullaires	10 (0.8)	0 (0)	2 (0.8)	2 (0.7)	6 (1.0)	NA
Autres¶	33 (2.6)	3 (3.1)	10 (3.9)	9 (3.0)	11 (1.8)	<0.001

Abréviations : n, effectifs ; p de signification ; mm : millimètres ; moy, moyenne ; DS, déviation standard ; Min ; valeur minimum ; max, valeur maximum ; SAI, sans autres indication ; NA, non applicable *p de tendance ; **Analyse de la variance ; †test d'hétérogénéité ; ‡inclue les carcinomes papillaires dans leur forme vésiculaire ; § inclue les carcinomes peu différenciés ; ¶inclue tous les autres carcinomes spécifiés (Annexe 9). Les données manquantes pour chaque variable sont présentées dans l'annexe 8.

Chez les hommes, des nodules thyroïdiens étaient observés dans 90.3% des cas, dont 68.9% étaient des nodules solitaires. La fréquence des nodules a augmenté (de 80.0% en 1993-21997 à 87.7% en 2008-2013) du fait de l'augmentation de la fréquence des malades avec des nodules multiples (de 20.0% en 1993-1997 à 34.0% en 2008-2013), mais ces variations n'ont pas atteint un degré de signification statistique (tableau 18).

La taille moyenne des carcinomes diagnostiqués était de $29,7 \pm 19,1$ mm, et a significativement baissé durant la période étudiée ($p=0,048$) (tableau 17). Parmi l'ensemble des CT, 46,3% étaient des carcinomes de petite taille (≤ 20 mm), 15,9% des MCT et 21,5% des carcinomes >40 mm (figure 26). La fréquence des MCT a significativement baissé (66,7% durant la période 1993-1997 à 18,2% durant la période 2008-2013 ; $p<0,01$), tandis que la fréquence des CT > 11 mm n'a pas significativement varié durant la période d'étude (tableau 18).

Pour l'ensemble de la période d'étude, les CTP étaient prédominants (51,8%), suivis des CTV (25,6%), des carcinomes SAI (9,7%), des CTA (5,1%), et des CMT (1,0%).

Les CTV prédominaient jusqu'à la période 1998-2002, puis une inversion du ratio CTP:CTV était observée à partir de 2002. Durant la période étudiée la fréquence des CTP a presque triplé (23,1% durant la période 1993-1997 à 67,0% durant la période 2008-2013 ; $p<0,001$), tandis que celle des CTV ($p=0,046$), des CTA ($p=0,027$), et des autres carcinomes spécifiés ($p<0,001$) a significativement baissé. Une baisse de fréquence des carcinomes SAI était également observée sans pour autant atteindre un degré de signification statistique ($p=0,096$) (tableau 18).

Les distributions des types histopathologiques majeurs étaient similaires chez les femmes et les hommes, mais une fréquence significativement plus élevée des CTV chez les femmes (30,4%), et des carcinomes SAI chez les hommes (9,7%) étaient observées (tableau 19).

Tableau 18. Caractéristiques anatomopathologiques des cancers de la thyroïde selon la période de diagnostic chez les hommes Oran, 1993-2013

	Total (n=195)	1993-1997 (n=13)	1998-2002 (n=44)	2003-2007 (n=47)	2008-2013 (n=91)	P*
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Nodules	(n = 144)	(n = 10)	(n = 28)	(n = 41)	(n = 65)	
OUI	130 (90.3)	8 (80.0)	27 (96.4)	38 (92.7)	57 (87.7)	
NON	14 (9.7)	2 (20.0)	1 (3.6)	3 (7.3)	8 (22.3)	0.2
Nombre de nodules	(n = 90)	(n = 5)	(n = 10)	(n = 28)	(n = 47)	
1	62 (68.9)	4 (80.0)	8 (80.0)	19 (67.9)	31 (66.0)	
≥ 2	28 (31.1)	1 (20.0)	2 (20.0)	9 (32.1)	16 (34.0)	0.81
Taille de la tumeur (mm)	29.7±19.1	8.5 [†] ±2.1	27.1±18.1	36±13.2	28.2±19.4	
Moy ± DS						
Médiane, (Min-Max)	25 (3-70)	(7-10)	21 (10-65)	31 (12-70)	20 (3-70)	0.048**
	(n=79)	(n=3)	(n=10)	(n=22)	(n=44)	0.03 [†]
≤ 10	13 (16.5)	2 (66.7)	3 (30.0)	0 (0)	8 (18.2)	<0.01
11-20	24 (30.4)	0 (0)	2 (20.0)	7 (31.8)	15 (34.1)	0.74
21-40	25 (31.6)	1 (33.3)	3 (30.0)	8 (36.4)	13 (29.5)	0.81
> 40	17 (21.5)	0 (0)	2 (20.0)	7 (31.8)	8 (18.2)	0,56
Effraction capsulaire	(n=83)	(n=8)	(n=6)	(n=23)	(n=46)	
OUI	45 (54.2)	7 (87.5)	5 (83.3)	15 (65.2)	18 (39.1)	0.012
NON	38 (45.8)	1 (12.5)	1 (12.5)	8 (34.8)	28 (60.9)	
Emboles vasculaires	(n=73)	(n=5)	(n=8)	(n=20)	(n=40)	
OUI	34 (46.6)	4 (80.0)	7 (87.5)	10 (50.0)	13 (32.5)	<0.01
NON	39 (53.4)	1 (20.0)	1 (12.5)	10 (50.0)	27 (67.5)	
Types histopathologique	(n=195)	(n=13)	(n=44)	(n=47)	(n=91)	
Carcinome papillaire [‡]	101 (51.8)	3 (23.1)	12 (27.3)	25 (53.2)	61 (67.0)	<0.001
<i>Carcinome papillaire dans leur forme vésiculaire</i>	13 (6.7)	0 (0)	2 (4.5)	3 (6.4)	8 (8.8)	0.33
Carcinome vésiculaire	50 (25.6)	6 (46.1)	16 (36.3)	10 (21.3)	18 (19.8)	0.046
Carcinomes SAI	19 (9.7)	3 (23.1)	6 (13.6)	5 (10.6)	5 (5.5)	0.096
Carcinome anaplasique [§]	10 (5,1)	0 (0)	5 (11.4)	4 (8.5)	1 (1.1)	0.027
Carcinome médullaire	2 (1,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.2)	NA
Autres [¶]	13 (6,7)	1 (7.7)	5 (11.4)	3 (6.4)	4 (4.4)	<0.001

Abréviations : n, effectifs ; p de signification ; mm : millimètres ; moy, moyenne ; DS, déviation standard ; Min ; valeur minimum ; max, valeur maximum ; SAI, sans autres indication ; NA, non applicable ; *p de tendance ; **analyse de la variance ; †P d'hétérogénéité ; ‡incline les carcinomes papillaires dans leur forme vésiculaire ; §incline les carcinomes peu différenciés ; ¶incline tous les autres carcinomes spécifiés (Annexe 9). Les données manquantes pour chaque variable sont présentées dans l'annexe 8.

Tableau 19. Distribution des cancers de la thyroïde selon le type histopathologique et le sexe, Oran, 1993-2013

Types histopathologiques	Femmes	Hommes	P
	n (%)	n (%)	
Type papillaire	743 (59.5)	101 (51.8)	NS
Type vésiculaire	379 (30.4)	50 (25.6)	<0.05
Carcinomes, SAI	64 (5.1)	19 (9.7)	<0.05
Carcinome anaplasique	20 (1.6)	10 (5.1)	NS
Carcinome médullaire	10 (0.8)	02 (1.0)	NS
Autres carcinomes spécifiés	32 (2.6)	13 (6.7)	NS
Total	1 248	195	1 443

Abréviations : n, effectifs, SAI, sans autre indication ; p, test de signification statistique

Chez les femmes, lorsque les données étaient stratifiées sur l'âge, la taille moyenne des CT était de $25,9 \pm 17,0$ mm chez les femmes <45 ans, et de $27,1 \pm 17,7$ mm chez les femmes ≥ 45 ans. Une baisse significative de la taille des CT était observée, de $30,6 \pm 15,8$ mm durant la période 1993-1997 à $24,8 \pm 16,8$ mm durant la période 2008-2013 chez les femmes <45 ans ($p=0,01$), et de $38,3 \pm 25,8$ mm à $24,5 \pm 16,8$ mm ($p=0,048$) chez les femmes ≥ 45 ans. La fréquence des MCT était similaire dans les deux strates d'âge (21,2% et 21,3% respectivement), et a augmenté de 4,2% en 1993-1997 à 25,0% en 2008-2013 ($p=0,042$) chez les femmes <45 ans, tandis que chez les femmes ≥ 45 ans la fréquence des MCT n'a augmenté de façon significative (11,1% en 1993-1997 à 25,5% en 2008-2013 ; $p=0,48$). La fréquence des CT >40 mm était plus élevée chez les femmes ≥ 45 ans comparées aux femmes <45 ans (11,8% et 17,2%), avec une baisse de fréquence non-significative dans les deux strates d'âge durant la période d'étude (tableau 20).

Les CT présentant des effractions capsulaires et des embolies vasculaires étaient plus fréquents chez les femmes ≥ 45 ans comparées aux femmes <45 ans, sans différence statistiquement significative (61,6% versus 55,0%, $p=0,7$ et 52,2% versus 48,7% ; $p=0,4$), cependant une baisse significative des carcinomes présentant ces critères d'agressivité tumorale était observée durant la période d'étude dans les deux strates d'âge (tableau 20).

Tableau 20. Caractéristiques anatomopathologiques des cancers thyroïdiens selon l'âge et la période de diagnostic chez les femmes

	< 45 (n=714)					P*	≥ 45 (n=534)					P*
	Total (714)	1993-1997 (n=65)	1998-2002 (n=142)	2003-2007 (n=163)	2008-2013 (n=344)		Total (n=534)	1993-1997 (n=31)	1998-2002 (n=113)	2003-2007 (n=134)	2008-2013 (n=256)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Taille de la tumeur (mm) Moy ± DS	25.9±17.0	30.6±15.8	30.7±25.4	26.5±16.8	24.8±16.8	0.01 [†]	27.1±17.7	38.3±25.9	29.4±15.9	29.4±17.5	24.5±16.8	0.048 [†]
Médiane, (Min-Max)	20 (2-100)	30 (10-70)	30 (5-85)	20 (2-85)	20 (2-100)		22 (2-80)	20 (3-80)	25 (5-75)	30 (5-76)	20 (2-80)	
	(n=381)	(n=24)	(n=48)	(n=91)	(n=220)	0.09 [‡]	(n=268)	(n=9)	(n=37)	(n=81)	(n=141)	0.11 [‡]
≤ 10	81 (21.2)	1 (4.2)	7 (14.6)	18 (19.8)	55 (25.0)	0.042	57 (21.3)	1 (11.1)	6 (16.2)	14 (17.3)	36 (25.5)	0.48
11-20	116 (30.4)	8 (33.3)	8 (16.7)	31 (34.1)	69 (31.4)	0.25	77 (28.7)	3 (33.3)	7 (18.9)	19 (23.5)	48 (34.0)	0.11
21-40	139 (36.5)	11 (45.8)	23 (47.9)	30 (33.0)	75 (34.1)	0.11	88 (32.8)	2 (22.2)	16 (43.2)	34 (41.9)	36 (25.5)	0.041
> 40	45 (11.8)	4 (16.7)	8 (16.7)	12 (13.2)	21 (9.5)	0.3	46 (17.2)	3 (33.3)	8 (21.6)	14 (17.3)	21 (14.9)	0.43
Effraction capsulaire	(n=376)	(n=37)	(n=57)	(n=78)	(n=204)		(n=255)	(n=12)	(n=35)	(n=78)	(n=130)	
OUI	207 (55.0)	19 (51.3)	44 (77.2)	55 (70.5)	89 (43.6)		157 (61.6)	8 (66.7)	21 (60.0)	63 (80.8)	65 (50.0)	
NON	169 (45.0)	18 (48.7)	13 (22.8)	23 (29.5)	115 (56.4)	<0.001	98 (38.4)	4 (33.3)	14 (40.0)	15 (19.2)	65 (50.0)	<0.001
Emboles vasculaires	(n=337)	(n=31)	(n=50)	(n=80)	(n=176)		(n=226)	(n=11)	(n=30)	(n=70)	(n=115)	
OUI	164 (48.7)	15 (48.4)	36 (72.0)	55 (68.8)	58 (32.9)		118 (52.2)	6 (54.5)	13 (43.3)	52 (74.3)	47 (40.9)	
NON	173 (51.3)	16 (51.6)	14 (28.0)	25 (31.2)	118 (67.1)	<0.001	108 (47.8)	5 (45.5)	17 (56.7)	18 (25.7)	68 (59.1)	<0.001

Abréviations : n, effectifs ; mm, millimètres ; Moy, moyenne ; DS, déviation standard ; Min, valeur minimum ; Max, valeur maximum ; *p de tendance ; †analyse de la variance ; ‡p d'hétérogénéité

La taille moyenne des CT diagnostiqués était de $28,9 \pm 19,1$ mm chez les hommes <45 ans, et de $30,5 \pm 19,3$ mm chez les hommes ≥ 45 ans, sans variations statistiquement significatives durant la période étudiée (tableau 21).

La fréquence des effractions capsulaires et des embolies vasculaires était plus élevée chez les hommes ≥ 45 ans comparés aux hommes <45 ans. Durant la période étudiée la fréquence des CT présentant des effractions capsulaires a significativement baissé chez les hommes <45 ans ($p=0.022$), tandis que celle des embolies vasculaires a significativement baissé chez les hommes ≥ 45 ans ($p=0.011$) (tableau 21).

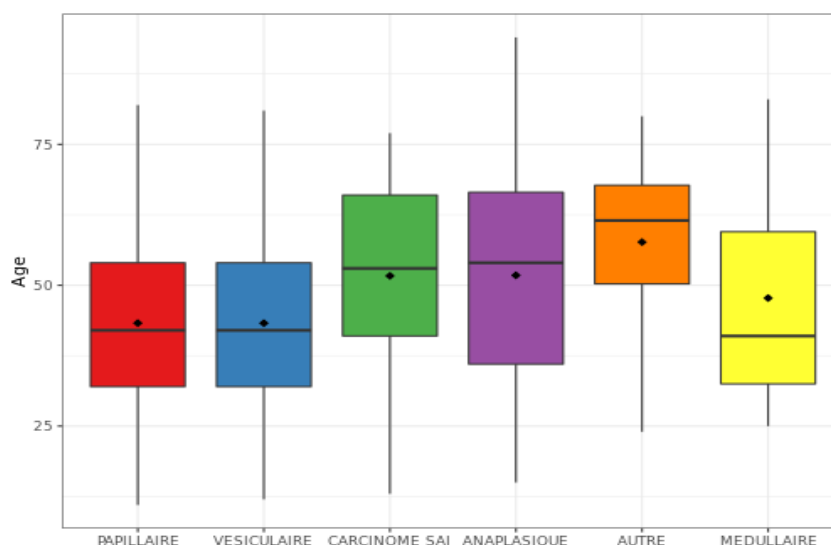
Tableau 21. Caractéristiques anatomopathologiques des cancers thyroïdiens selon l'âge et la période de diagnostic chez les hommes

	< 45 (n=91)					<i>P</i> *	≥ 45 (n=104)					<i>P</i> *
	Total (91)	1993-1997 (n=7)	1998-2002 (n=20)	2003-2007 (n=19)	2008-2013 (n=45)		Total (n=104)	1993-1997 (n=6)	1998-2002 (n=24)	2003-2007 (n=28)	2008-2013 (n=46)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Taille de la tumeur (mm) Moy ± DS	28.9±19.1	NA	25.4±19.2	33.6±17.8	28.2±19.1	0.47†	30.5±19.3	8.5±2.1	30.0±18.2	37.7±19.0	28.2±19.3	0.096†
Médiane, (Min-Max)	21 (3-70)		21 (10-65)	30 (15-70)	20 (3-70)		25 (5-70)	8,5 (7-10)	30 (10-50)	35 (12-70)	22,5 (5-70)	
	(n=42)	(n=1)	(n=6)	(n=10)	(n=25)	0.7‡	(n=37)	(n=2)	(n=4)	(n=12)	(n=19)	0.1‡
≤ 10	7 (16.7)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	5 (20.0)	0.32	6 (16.2)	2 (100)	1 (25.0)	0 (0)	3 (15.8)	0.012
11-20	13 (30.9)	0 (0)	1 (16.7)	3 (30.0)	9 (36.0)	0.57	11 (29.7)	0 (0)	1 (25.0)	4 (33.3)	6 (31.6)	0.99
21-40	13 (30.9)	1 (100)	2 (33.3)	4 (40.0)	6 (24.0)	0.45	12 (32.4)	0 (0)	1 (25.0)	4 (33.3)	7 (36.8)	0.99
> 40	9 (21.4)	0 (0)	1 (16.7)	3 (30.0)	5 (20.0)	0.99	8 (21.6)	0 (0)	1 (25.0)	4 (33.3)	3 (15.8)	0.33
Effraction capsulaire	(n=39)	(n=3)	(n=3)	(n=10)	(n=23)		(n=44)	(n=3)	(n=5)	(n=13)	(n=23)	
OUI	20 (51.3)	3 (100)	2 (66.7)	8 (80.0)	7 (43.1)		25 (56.8)	2 (66.7)	5 (100)	7 (53.8)	11 (47.8)	
NON	19 (48.7)	0 (0)	1 (33.3)	2 (20.0)	16 (56.9)	0.022	19 (43.2)	1 (33.3)	0 (0)	6 (46.2)	12 (52.2)	0.15
Emboles vasculaires	(n=40)	(n=2)	(n=3)	(n=7)	(n=18)		(n=43)	(n=3)	(n=5)	(n=13)	(n=22)	
OUI	13 (43.3)	1 (50.0)	2 (70.0)	5 (71.4)	5 (27.8)		22 (51.7)	3 (100)	5 (100)	5 (38.5)	8 (36.4)	
NON	17 (56.7)	1 (50.0)	1 (30.0)	2 (28.6)	13 (72.2)	0.34	21 (48.3)	0 (0)	0 (0)	8 (61.5)	14 (63.6)	0.011

Abréviations : n, effectifs ; mm, millimètres ; Moy, moyenne ; DS, déviation standard ; Min, valeur minimum ; Max, valeur maximum ; *p de tendance ; †analyse de la variance ; ‡p d'hétérogénéité.

1.4. Caractéristiques des patients selon le type histopathologique

L'âge de survenue des CT variait selon le type histopathologique. Les CTP, les CTV et les CTM étaient diagnostiqués durant la 4^{ème} décennie de vie, alors que les CTA survenaient vers le milieu de la 5^{ème} décennie ($p < 0,001$) (figure 25). La nette prédominance féminine observée dans les CTP et les CTV était moins prononcée chez les patients avec un CTA (sex-ratio=7,4:1 ; 7,5:1 ; et 2,3:1 respectivement ; $p < 0,001$).



Types histopathologiques	Âge moyen (\pm écart-type)	médiane [Q25-75]	min	max	n	<i>p</i>
Type papillaire	43.3 \pm 14.7	42.0 [32.0-54.0]	11.0	82.0	800	<0.001
Type vésiculaire	43.3 \pm 14.9	42.0 [32.0-54.0]	12.0	81.0	402	
Carcinome SAI	51.7 \pm 16.1	53.0 [41.0-66.0]	13.0	77.0	73	
Anaplasique	51.8 \pm 19.6	54.0 [36.0-66.5]	15.0	94.0	55	
Médullaire	47.7 \pm 19.4	41.0 [32.5-59.5]	25.0	83.0	11	
Autres	57.7 \pm 15.1	61.5 [50.2-67.8]	24.0	80.0	18	

Figure 27. Âge des malades au diagnostic selon le type histopathologique, Oran, 1993-2013

Abréviations : Q, quartile ; min, minimum ; max, maximum ; n, nombre ; SAI, sans autre indication ; *p*, test de signification statistique

Les CTP et les carcinomes SAI étaient significativement de plus petites tailles ($24,3\pm 16,6$ mm et $22,1\pm 21$ respectivement) comparés aux CTV, aux CTA, et aux CMT ($32,1\pm 18,4$ mm, $33,8\pm 11,7$, et $32,5\pm 14,4$ mm ; $p<0,001$). Les CT ≤ 20 mm étaient significativement plus fréquents dans les CTP et les carcinomes SAI (57,9% et 75,0% respectivement), alors que les CT >20 mm étaient significativement plus fréquents dans les CTV (65,2%), les CTA (81,2%), et les CMT (75,0%) ($p<0,001$).

La multifocalité était rare, et plus fréquemment observée dans les CTP (18,8%) comparés aux CTV (8,6%). Dans les autres types histopathologiques le caractère multifocal était basé sur un trop faible nombre de cas.

Les effractions capsulaires et les embolies vasculaires étaient significativement plus fréquents dans les CTV (80,0% et 89,5% ; $p<0,001$) et les CTA (72,3% et 76,5% ; $p<0,001$).

Seize malades présentaient des métastases au moment du diagnostic, dont les localisations les plus fréquentes étaient osseuses (n=7), musculaires (n=5), pulmonaires (n=3), hépatiques (n=2), spléniques (n=1), thymiques (n=1) et mammaires (n=1).

Chapitre 2. Évolution de l'incidence

1. Incidence standardisée

1.1. Période 1993-2006

Entre 1993 et 2006 678 cas de CT ont été diagnostiqués dont 583 (86,0%) chez les femmes et 95 (14,0%) chez les hommes. Parmi tous les CT diagnostiqués 317 (46,7%) étaient des CTP. L'incidence standardisée globale était estimée à 6,2 pour 100 000. Elle était de 1.8 pour 100 000 chez les hommes, et 9,9 pour 100 000 chez les femmes. L'incidence standardisée des CTP durant la même période était estimée à 0.6 pour 100 000 chez les hommes, et 4,8 pour 100 000 chez les femmes (tableau 22).

Tableau 22. Incidence annuelle du cancer de la thyroïde standardisée (population mondiale) pour 100 000, globale et pour le type papillaire, Oran, 1993-2006.

	Cancers de la thyroïde				Cancers de type papillaire			
	Hommes		Femmes		Hommes		Femmes	
	N	IS	N	IS	N	IS	N	IS
1993	3	0.7	11	2.7	1	0.1	4	1.2
1994	3	0.9	14	3.1	0	0.0	8	1.9
1995	3	0.8	17	4.7	1	0.3	10	2.5
1996	1	0.3	13	2.6	0	0.0	6	1.2
1997	3	0.7	41	9.1	1	0.1	13	3.0
1998	6	1.6	42	8.5	3	0.8	17	3.7
1999	4	1.0	41	10.8	1	0.2	16	4.4
2000	9	2.8	43	10.5	2	0.4	16	4.0
2001	12	3.5	59	15.2	4	1.0	25	6.4
2002	13	3.5	70	17.8	2	0.5	33	8.4
2003	7	1.9	57	13.2	3	0.7	36	8.3
2004	12	3.1	50	11.7	7	1.8	23	5.2
2005	9	2.4	68	16.0	5	1.1	38	8.4
2006	10	2.6	57	13.9	5	1.2	39	9.1

Abréviations : N, effectifs ; IS, incidence standardisée (population mondiale) exprimés pour 100 000.

1.2. Période 1993-2013

1.2.1. Incidence spécifique par âge

L'incidence spécifique par âge a augmenté à partir de l'âge de 20 ans jusqu'à l'âge de 60 ans chez les femmes (figure 28 A et figure 29), et à partir de l'âge de 40 ans chez les hommes, avec un pic à 75 ans (figure 28 B et figure 29). Pour les CTP une augmentation de l'incidence était également observée à partir de l'âge de 20 ans et jusqu'à l'âge de 60 ans chez les femmes (figure 28 A et figure 29), et à partir de 40 ans et jusqu'à l'âge de 75 ans chez les hommes pour décroître ensuite (figure 28 B et figure 29). Pour les CTV, l'incidence a augmenté à partir de 20 ans et jusqu'à 65 ans chez les femmes, et à partir de 40 ans et jusqu'à 65 ans chez les hommes (figure 29). Le ratio F:H est resté élevé jusqu'à l'âge de 40 ans, pour baisser ensuite (figure 28 C).

1.2.2. Incidence par sexe et par type histopathologique

L'incidence globale ajustée sur l'âge et standardisée sur la population mondiale était de 6,9 pour 100 000 habitants, avec des variations selon le sexe et l'âge (tableau 23). L'incidence était de 11,7 pour 100 000 chez les femmes et de 2,0 pour 100 000 chez les hommes, et de 4,3 pour 100 000 chez les individus <45 ans et de 13,6 pour 100 000 chez les individus ≥ 45 ans. Les CTP et les CTV arboraient les taux d'incidence standardisée les plus élevés (3,9 pour 100 000 et 2,0 pour 100 000 respectivement). Lorsque la taille tumorale était considérée, les taux les plus élevés étaient observés, par ordre décroissant pour les CT 21-40 mm (1,2 pour 100 000), les CT 11-20 mm (1,0 pour 100 000), et les MCT (0,7 pour 100 000). L'incidence standardisée était similaire pour les CT ≤ 20 mm et les CT >20 mm (1,7 pour 100 000) (tableau 23).

Lorsque les données étaient stratifiées sur le type histopathologique l'incidence standardisée était plus élevée pour les CTP (6,9 pour 100 000 chez les femmes et 1,0 pour 100 000 chez les hommes), et les CTV (3,5 pour 100 000 chez les femmes et 0,5 pour 100 000 chez les hommes), suivis des carcinomes, SAI et des CTA (tableau 24). Pour l'ensemble des malades le RI F:H était de 5,8 (IC 95% : 4,9-6,8 ; $p < 0,05$). Les RIs les plus élevés étaient observés pour les CTP et les CTV (6,9 ; IC 95% : 5,6-8,7 ; $p < 0,05$ et 7,0 ; IC 95% : 5,1-9,7 ; $p < 0,05$), et les RIs les plus faibles pour les CTA (2,1 ; IC 95% : 0,9-5,2 ; $p < 0,05$), les carcinomes spécifiés (1,9 ; IC 95% : 1,0-4,2 ; $p < 0,05$), et les carcinomes SAI (3,0 ; IC 95% : 1,8-5,4 ; $p < 0,05$). Cependant pour les CTA la différence observée n'était pas statistiquement significative (tableau 24).

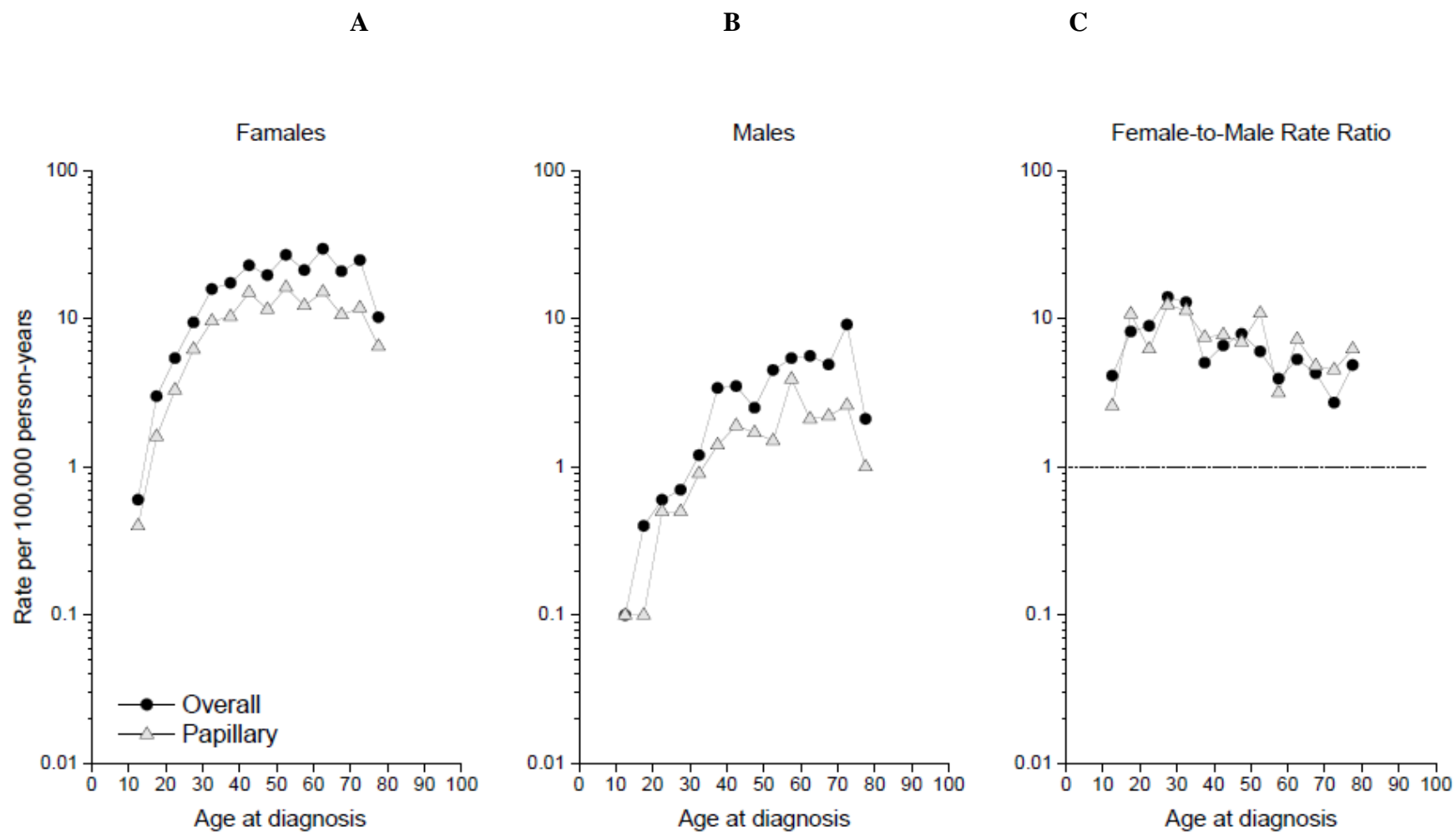


Figure 28. Taux d'incidence spécifique par âge chez les femmes, chez les hommes, pour tous les cancers de la thyroïde, pour les cancers de la thyroïde de type papillaire, et ratio d'incidence femmes:hommes, Oran, 1993-2013

*Log. SEER*Stat*

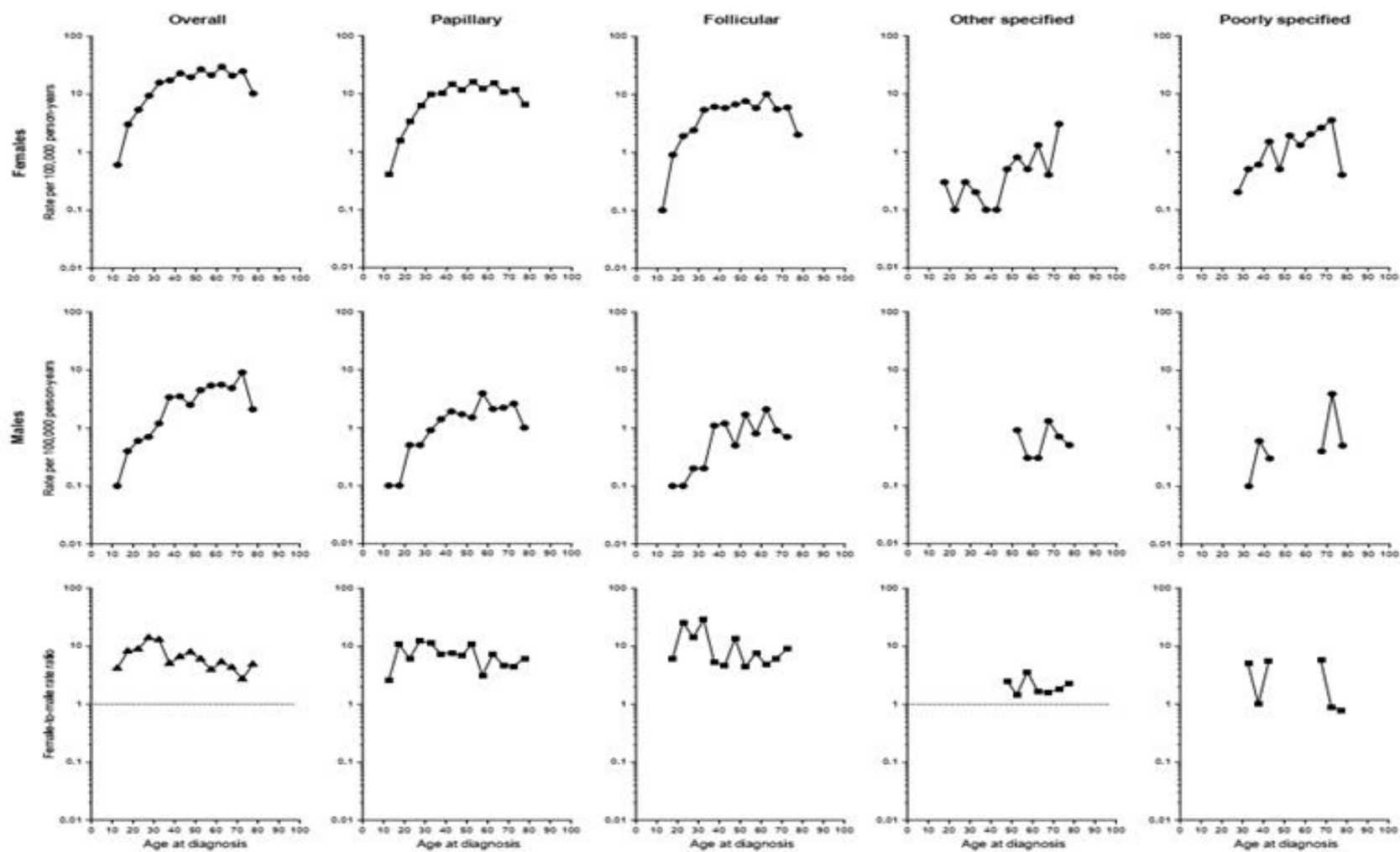


Figure 29. Taux d'incidence spécifique par âge chez les femmes, chez les hommes, par type histopathologique, et ratio d'incidence femmes:hommes, Oran, 1993-2013

Log : SEER*Stat

Tableau 23. Cas incidents de cancers de la thyroïde et incidence standardisée (population mondiale) pour 100 000

Caractéristiques	N	IS	IC 95%
Total	1 443	6.9	6.5-7.3
Sexe			
Femmes	1 248	11.7	11.0-12.4
Hommes	195	2.0	1.7-2.3
Age (années)			
< 45	805	4.3	4.0-4.6
>=45	638	13.6	12.6-14.7
Histologie			
Carcinome papillaire	843	3.9	3.7-4.2
Carcinome vésiculaire	429	2.0	1.8-2.2
Carcinome anaplasique	30	0.2	0.1-0.3
Carcinome médullaire	12	0.1	0.0-0.1
Autres carcinomes	46	0.2	0.2-0.3
Carcinomes, SAI	83	0.4	0.3-0.5
Taille de la tumeur (mm)			
≤10	151	0.7	0.6-0.8
11-20	217	1.0	0.9-1.2
21-40	252	1.2	1.0-1.3
>40	108	0.5	0.4-0.6
≤20	368	1.7	1.6-1.9
>20	360	1.7	1.6-1.9

Abréviations : N, effectifs ; IS, incidence standardisée ajustée sur la population mondiale de référence et exprimée pour 100 000 personnes-année ; IC, intervalle de confiance ; SAI, sans autre indication ; mm, millimètres.

Tableau 24. Taux d'incidence cumulés bruts et ajustés sur l'âge (population mondiale) pour 100 000, et ratio d'incidence des cancers de la thyroïde globalement, par sexe et pour les types histopathologiques majeurs, Oran, 1993-2013

	Total			Femmes			Hommes			Ratio F:H		
	N	IB	IS	N	IB	IS	N	IB	IS	RI	IC 95%	P*
Total	1 443	5.2	6.9	1248	9.1	11.7	195	1.4	2.0	5.8	4.9-6.8	<0.05
Carcinomes papillaires	843	3.9	3.9	742	6.9	6.9 [†]	101	1.0	1.0	6.9 [†]	5.6-8.7	<0.05
Carcinomes vésiculaires	429	2.0	2.0	379	3.5	3.5 [†]	50	0.5	0.5	7.0	5.2-9.7	<0.05
Carcinomes anaplasiques	30	0.2	0.2	20	0.2	0.2	10	0.1	0.1	2.1	0.9-5.2	NS
Carcinomes médullaires	12	0.1	0.1	10	0.1	0.1	2	0.0	0.0	4.6	0.9-46.8	NS
Autres carcinomes spécifiés	46	0.2	0.2	33	0.3	0.3	13	0.2	0.2	1.9	1.0-4.2	0.04
Carcinomes SAI	83	0.2	0.4	64	0.7	0.7 [†]	19	0.2	0.2	3.0 [†]	1.8-5.4	<0.05

*Abréviations : F, femmes ; H, Hommes ; N, effectifs ; IB, incidence brute ; IS, incidence standardisée ; RI, ratio d'incidence femmes:hommes; IC, intervalle de confiance; NS, non significatif ; *p d'hétérogénéité ; †p<0,05*

Le tableau 25 résume les données d'incidence durant les 4 périodes étudiées, pour les deux sexes avec les VAP spécifiques à chaque période et pour toute la période étudiée.

Pour l'ensemble des malades l'incidence a triplé, de 2,6 pour 100 000 en 1993-1997 à 7,8 pour 100 000 en 2008-2013. L'incidence était significativement plus élevée chez les femmes comparées aux hommes durant les 4 périodes étudiées, et a significativement augmenté entre 1993 et 2013 chez les femmes comparées aux hommes (VAP : +3,72% ; p<0,05, et +3,23% ; p>0,05). L'incidence était également plus élevée chez les malades ≥45 ans comparés aux malades <45 ans quelle que soit la période considérée, cependant l'augmentation annuelle de l'incidence n'était significative que pour les malades <45 ans. Une augmentation significative de l'incidence était également observée pour les CTP (de 1,0 pour 100 000 en 1993-1998 à 5,3 pour 100 000 en 2008-2013 ; VAP : +7,37% ; p<0,05). Pour les CTV, après une augmentation de 1,0 pour 100 000 en 1993-1997 à 3,1 pour 100 000 en 1998-2002, une baisse significative était observée pour atteindre 1,7 pour 100 000 en 2008-2013 (VAP : -3,78 ; p<0,05).

Durant la période étudiée, l'incidence des MCT a augmenté de 10 fois, et celle des carcinomes 11-20 mm et de 21-40 mm, de 5,8 fois et 4 fois respectivement. La VAP était plus élevée et

significative pour les carcinomes ≤ 20 mm comparés aux carcinomes > 20 mm (+10,34% ; $p < 0,05$ et +4,53% ; $p < 0,05$ respectivement).

L'augmentation de l'incidence était très prononcée et significative durant la période 1998-2002, pour tous les malades (VAP : +22,0% ; $p < 0,05$), chez les femmes (VAP : +20,4% ; $p < 0,05$), chez les malades dans les deux strates d'âge (< 45 ans et ≥ 45 ans) (VAP : +16,5% ; $p < 0,05$ et +25,9% ; $p < 0,05$) respectivement, pour les CTP et les CTV (VAP : +21,4% ; $p < 0,05$ et +19,6% ; $p < 0,05$ respectivement), et pour les CT ≤ 20 mm (+19,9% ; $p < 0,05$) et les CT > 20 mm (VAP : +21,7% ; $p < 0,05$).

L'incidence était plus élevée chez les femmes ≥ 45 ans comparées aux femmes < 45 ans durant les 4 périodes étudiées, et a augmenté de façon continue (de 3,5 pour 100 000 en 1993-1997 à 9,0 pour 100 000 en 2008-2013 chez les femmes < 45 ans, et de 7,3 pour 100 000 en 1993-1997 à 24,6 pour 100 000 en 2008-2013) chez les femmes ≥ 45 ans. Le RI F:H était plus élevé dans la strate des < 45 ans comparée à la strate ≥ 45 ans durant les 4 périodes étudiées (annexe 10).

Chez les hommes l'incidence des CT était moins élevée comparée à celle observée chez les femmes, et a augmenté de 0,7 pour 100 000 en 1993-1997 à 2,2 pour 100 000 en 2008-2013. Les taux d'incidence étaient plus élevés chez les hommes ≥ 45 ans comparés aux hommes < 45 ans durant les 4 périodes d'étude (tableau 25).

Lorsque les données étaient stratifiées sur le type histopathologique, chez les femmes une augmentation de l'incidence des CTP était observée sur toute la période étudiée, de 2,0 pour 100 000 en 1993-1997 à 9,2 pour 100 000 en 2008-2013. L'incidence des CTP était significativement plus élevée chez les femmes ≥ 45 ans, et a augmenté de 3,2 pour 100 000 en 1993-1997 à 15,7 pour 100 000 en 2008-2013 (annexe 10).

L'incidence était plus élevée chez les hommes ≥ 45 ans comparés aux hommes < 45 ans, et augmenté dans les deux strates d'âge de 0,1 pour 100 000 en 1993-1997 à 0,8 pour 100 000 en 2008-2013 chez les hommes < 45 ans, et de 0,2 pour 100 000 à 3,0 pour 100 000 en 2008-2013 chez les hommes ≥ 45 ans) (annexe 10).

Chez les femmes l'incidence des CTV a augmenté de 1,8 pour 100 000 en 1993-1997 à 5,4 pour 100 000 1998-2002, pour baisser à partir de 2003-2007 jusqu'à atteindre 2,9 pour 100 000 en 2008-2013. L'incidence des CTV était significativement plus élevée chez les femmes ≥ 45 ans durant les 4 périodes d'étude (annexe 10). Le RI F:H était moins élevé durant 1993-1997 (5,2) et a augmenté jusqu'à atteindre 7,2 à la fin de la période d'étude (annexe 10). Le RI dans

la strate des <45 ans était très élevé au début de la période d'étude (8,5), puis a baissé sensiblement à la fin de la période d'étude (6,4). Chez les patients ≥ 45 ans le RI était de 2,1 au début de la période d'étude et a augmenté pour atteindre 5,4 à la fin de la période d'étude.

Chez les hommes, l'incidence des CTV a augmenté de 0,3 pour 100 000 en 1993-1997 à 0,8 pour 100 000 en 1998-2002, puis a baissé jusqu'à atteindre 0,4 pour 100 000 en 2008-2013. L'incidence était plus élevée chez les hommes ≥ 45 ans comparés aux hommes <45 ans quelle que soit la période étudiée (annexe 10).

Quelle que soit la période étudiée l'incidence était plus élevée chez les hommes ≥ 45 ans comparés aux hommes <45 ans, mais une baisse de l'incidence était observée à partir de 2003-2007 chez les hommes ≥ 45 ans. Le RI ≥ 45 ans:<45 ans a augmenté de 1,6 en 1993-1997 à 4,5 en 2003-2007 pour baisser jusqu'à atteindre 2,7 en 2008-2013.

Pour les CMT, et les CTA, le très faible nombre de cas n'a pas permis une étude détaillée des tendances de l'incidence, mais un nombre de cas plus élevé à la fin de la période d'étude montre un RI près de 3 fois supérieur chez les femmes comparées aux hommes pour les CMT et de 6 fois supérieur chez les femmes comparées aux hommes pour les CTA. Pour les carcinomes SAI, comme pour les autres carcinomes spécifiés, les RI les plus élevés étaient observés durant la période 1993-1997 et 2008-2013 (annexe 10).

Pour l'ensemble des patients, l'incidence des MCT a été multipliée par 10 (0,1 pour 100 000 en 1993-1997 à 1,1 pour 100 000 en 2008-2013 ; VAP : +13,10% ; $p < 0,05$), alors que celle des CT de 11-20 mm a été multipliée par près de 6 (0,3 pour 100 000 en 1993-1997 à 1,5 pour 100 000 en 2008-2013 ; VAP : +9,15% ; $p < 0,05$) (tableau 26). L'incidence des CT de 21-40 mm et celle des CT >40 mm a été multiplié par près de 5 et 3 respectivement, avec cependant une tendance au ralentissement à partir de la période 2003-2007 et des VAP moins prononcées (+4,80% ; $p < 0,05$ et +4,40% ; $p < 0,05$ respectivement) comparées à celles observées pour les CT de plus petites tailles (tableau 26).

Durant la période étudiée, l'incidence des CT ≤ 20 mm était multipliée par 7,1 et celle des CT >20 mm par 4,1. Les plus grandes VAP étaient observées pour les CT ≤ 20 mm comparées aux CT >20 mm (VAP : +10,34% ; $p < 0,05$ et +4,53% ; $p < 0,05$) (tableau 27).

Tableau 25. Incidence standardisée (population mondiale) des cancers de la thyroïde pour 100 000 selon les caractéristiques démographiques et anatomopathologiques stratifiée sur la période de diagnostic, et variations annuelles de l'incidence, Oran, 1993-2013

	1993-1997				1998-2002				2003-2007				2008-2013				VAP*
	N	IS	IC 95%	VAP	N	IS	IC 95%	VAP	N	IS	IC 95%	VAP	N	IS	IC 95%	VAP	
Tous	109	2.6	2.1-3.2	+28.5	299	7.5	6.6-8.4	+22.0 [†]	344	8.3	7.4-9.2	+4.1	691	7.8	7.2-8.4	+8.4	
Sexe																	
Hommes	13	0.7	0.3-1.2	-6.4	44	2.5	1.8-3.4	+28.3	47	2.5	1.8-3.4	+1.9	91	2.2	1.7-2.7	+13.1	+3.23
Femmes	96	4.5	3.6-5.6	+35.3	255	12.4	10.9-14.1	+20.4 [†]	297	14.0	12.4-15.7	+4.1	600	13.4	12.3-14.5	+7.1	+3.72 [†]
Age (années)																	
< 45	72	1.9	1.5-2.5	+40.0	162	4.3	3.7-5.1	+16.5 [†]	182	4.6	4.0-5.4	-1.0 [†]	389	5.1	4.6-5.7	+10.5	+4.30 [†]
≥ 45	37	4.4	3.1-6.1	+14.8	137	15.6	13.1-18.5	+25.9 [†]	162	17.7	15.1-20.5	+7.8	302	14.7	13.1-16.5	+6.6	+3.06
Histologie																	
Papillaire	44	1.0	0.7-1.4	+15.9	119	3.0	2.4-3.6	+21.4 [†]	200	4.6	4.0-5.4	+5.6	480	5.3	4.9-5.9	+8.0	+7.37 [†]
Vésiculaire	47	1.1	0.8-1.5	-2.82	131	3.1	2.6-3.7	+19.6 [†]	103	2.6	2.1-3.2	-13.2	148	1.7	1.4-2.0	+8.2	-3.78 [†]
Anaplasique	2	0.1	0.0-0.3	NA	12	0.3	0.2-0.3	NA	8	0.2	0.1-0.5	NA	8	0.1	0.0-0.2	NA	NA
Médullaire	0	0.0	0.0-0.1	NA	2	0.0	0.0-0.2	NA	2	0.0	0.0-0.2	NA	8	0.1	0.0-0.2	NA	NA
Autres	4	0.1	0.0-0.4	NA	15	0.2	0.2-0.7	+43.1	12	0.3	0.1-0.6	-4.5	15	0.2	0.1-0.3	+18.7	NA
Carcinomes SAI	12	0.3	0.1-0.6	-5.1	20	0.3	0.3-0.9	+12.0	19	0.5	0.3-0.8	+15.0	32	0.4	0.3-0.6	+13.0	+1.02
Taille tumorale (mm)																	
≤10	4	0.1	0.0-0.3	+206.4	16	0.4	0.2-0.6	+21.4	32	0.8	0.5-1.1	+1.1	99	1.1	0.9-1.4	+22.1	+13.10 [†]
11-20	11	0.3	0.1-0.5	38.4	17	0.4	0.2-0.7	+30.6 [†]	57	1.3	1.0-1.7	+5.8	132	1.5	1.2-1.8	+4.3	+9.15 [†]
21-40	14	0.3	0.1-0.5	+44.0	42	1.0	0.7-1.4	+30.1	72	1.7	1.3-2.2	-5.5	124	1.4	1.1-1.6	+6.7	+4.80 [†]
>40	7	0.2	0.1-0.4	NA	18	0.5	0.3-0.8	+0.5	33	0.8	0.6-1.2	+11.5	50	0.6	0.4-0.8	-2.3	+4.40
≤20	15	0.4	0.2-0.6	+29.0 [†]	88	0.8	0.5-1.2	+19.9	89	2.1	1.6-2.6	+7.3	231	2.6	2.3-3.0	+11.2	+10.34 [†]
>20	21	0.5	0.3-0.8	+34.2	60	1.5	1.1-1.9	+21.7 [†]	105	2.6	0.3-2.1	+0.9	174	1.9	1.6-2.2	+4.5	+4.53 [†]

Abréviations : N, nombre ; IS, taux d'incidence standardisée sur l'âge (population mondiale de référence) et exprimée pour 100 000 personnes-année ; IC, intervalle de confiance ; VAP, variation annuelle de l'incidence exprimée en pourcentage ; NA, non applicable ; mm, millimètres ; *VAP sur toute la période étudiée ; † la VAP est significativement différente de zéro ; ‡ la VAP en 2003-2007 est significativement différente de la VAP en 1993-1997.

Tableau 26. Incidence standardisée et ratio d'incidence selon la taille de la tumeur et la période de diagnostic

Période de diagnostic	≤ 10 mm				11-20 mm				21-40 mm				>40 mm			
	N	IS*	RI	IC 95%	N	IS	RI	IC 95%	N	IS	RI	IC 95%	N	IS	RI	IC 95%
1993-1997	4	0.1	Ref		11	0.3	Ref		14	0.3	Ref		7	0.2	Ref	
1998-2002	16	0.4 [†]	3.4	1.1-14.3	17	0.4	1.7	0.7-4.2	42	1.0 [†]	3.5	1.8-7.3	18	0.5	2.4	0.9-7.4
2003-2007	32	0.8 [†]	7.0	2.5-28.2	57	1.3 [†]	5.1 [†]	2.6-11.1	72	1.7 [†]	6.1	3.3-12.2	33	0.8 [†]	4.4	1.8-12.7
2008-2013	99	1.1 [†]	10.1	3.8-39.2	132	1.5 [†]	5.8 [†]	3.1-12.3	124	1.4 [†]	4.8	2.6-9.4	50	0.6 [†]	3.0	1.3-8.5
VAP		13.10 [‡]				9.15 [‡]				4.80 [‡]				4.40 [‡]		

Abréviations : mm, millimètres ; N, effectifs ; IS, incidence standardisée sur l'âge (population mondiale de référence) et exprimée pour 100 000 personnes-année ; RI, ratio d'incidence ; IC, intervalle de confiance ; Ref, référence ; VAP, variation annuelle de l'incidence exprimée en pourcentage ; *Les taux sont exprimés pour 100 000 et ajustés sur l'âge de la population mondiale ; †Le taux est significativement différent du taux pour l'année 1993-1997 ($p < 0,05$) ; ‡ $p < 0,05$

Tableau 27. Incidence standardisée, et ratio d'incidence selon la taille de la tumeur

Période de diagnostic	≤ 20 mm				>20 mm			
	N	IS*	RI	IC 95%	N	IS	RI	IC 95%
1993-1997	15	0.4	Ref		21	0.5	Ref	
1998-2002	33	0.8 [†]	2.2	1.1-4.5	60	1.5	3.1 [†]	1.8-5.6
2003-2007	89	2.1 [†]	5.7	3.2-10.9	105	2.6	5.4 [†]	3.3-9.5
2008-2013	231	2.6 [†]	7.1	4.1-13.2	174	1.9	4.1 [†]	2.5-7.0
VAP		10.34 [†]				4.53 [†]		

Abréviations : mm, millimètres ; N, effectifs ; IS, incidence standardisée sur l'âge (population mondiale de référence) et exprimée pour 100 000 personnes-année ; RI, ratio d'incidence ; IC, intervalle de confiance ; Ref, référence ; VAP, variations annuelles de l'incidence exprimée en pourcentage ; *Les taux sont exprimés pour 100 000 et ajustés sur l'âge de la population mondiale ; ‡ $p < 0,05$; †Le taux est significativement différent du taux pour l'année de référence 1993-1997 ($p < 0,05$).

1.2.3. Évolution de l'incidence globale

Entre 1993 et 2013 une augmentation significative de l'incidence était observée chez les femmes, alors que chez les hommes cette augmentation n'a pas atteint un degré de signification statistique (VAP : +3,72%, $p < 0,05$ et +3,23%, $p > 0,05$ respectivement) (figure 30 A et B).

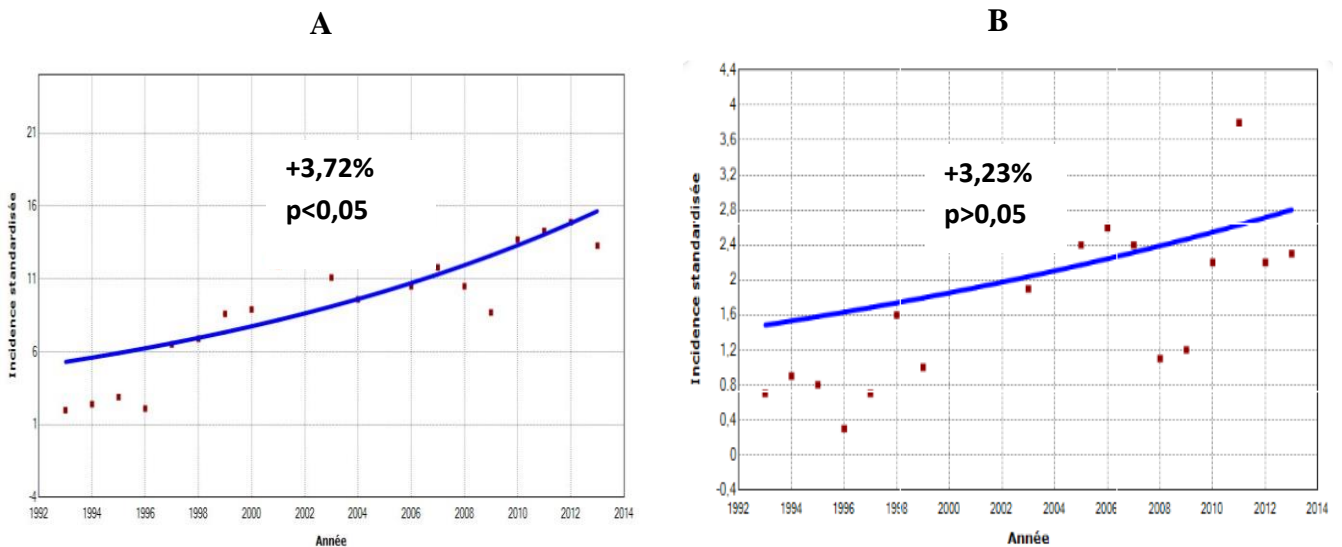


Figure 30. Variations Annuelles de l'incidence exprimées en Pourcentage du cancer de la thyroïde chez les femmes (A) et les hommes (B), Oran, 1993-2013

1.2.4. Évolution de l'incidence selon les caractéristiques démographiques

Une augmentation continue et significative de l'incidence était observée chez les femmes <45 ans (VAP : +2,0% ; $p < 0,05$) (figure 31 A), alors que chez les femmes ≥ 45 ans l'augmentation de l'incidence était très prononcée, rapide et significative jusqu'à 2001 (VAP : +26,23% ; $p < 0,05$), suivie d'une baisse non-significative jusqu'à la fin de la période étudiée (VAP : -1,59% ; $p > 0,05$) (figure 31 B).

Chez les hommes, une augmentation des CT était observée dans la strate des <45 ans (VAP : +5,39% ; $p > 0,05$) (figure 31 C), bien que n'ayant pas atteint un degré de signification statistique, tandis que chez les hommes ≥ 45 ans, une augmentation significative de l'incidence était observée jusqu'à 2001 (VAP : +27,22% ; $p < 0,05$), suivie d'une baisse non-significative jusqu'à la fin de la période d'étude (VAP : -2,81% ; $p > 0,05$) (figure 31 D).

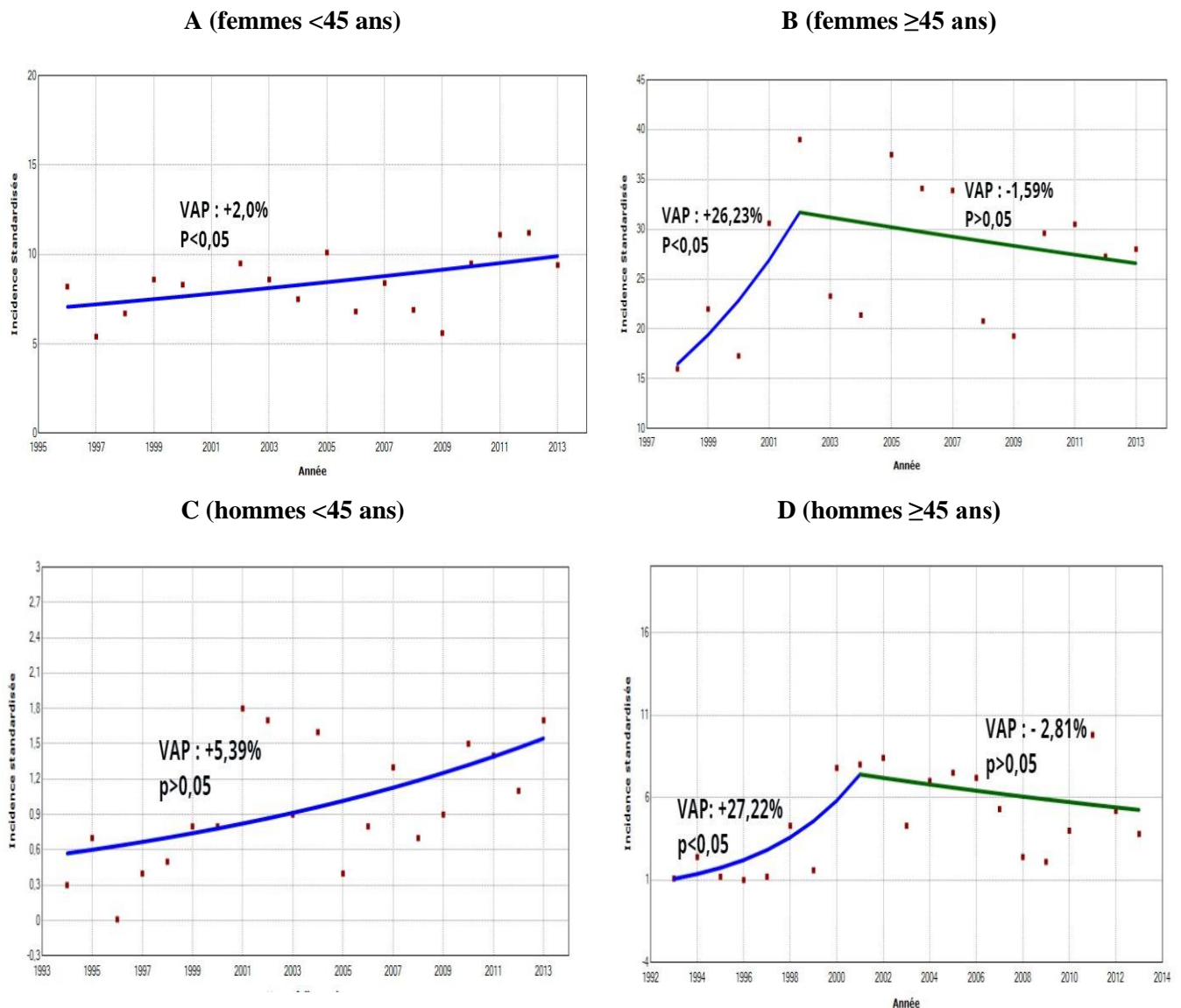


Figure 31. Évolution de l'incidence du cancer de la thyroïde stratifiée sur le sexe et l'âge

1.2.5. Évolution de l'incidence selon le type histopathologique

La figure 32 illustre l'évolution de l'incidence des CT globalement, et pour les types histologiques majeurs. Pour l'ensemble des malades une augmentation de l'incidence des CT était observée durant la période d'étude dont 74,9% était due à une augmentation des CTP (VAP : +7,37% ; p<0,05), et 37,1% aux carcinomes ≤20 mm. Chez les femmes 88,1% de l'augmentation de l'incidence des CT observée entre 1993 et 2013 était due une augmentation des CTP et 38,7% à des carcinomes ≤20 mm. La part de l'augmentation d'incidence des CT attribuable aux MCT était de 16,3%. Durant la même période une baisse significative de l'incidence des CTV était observée (VAP : -3,78% ; p<0,05).

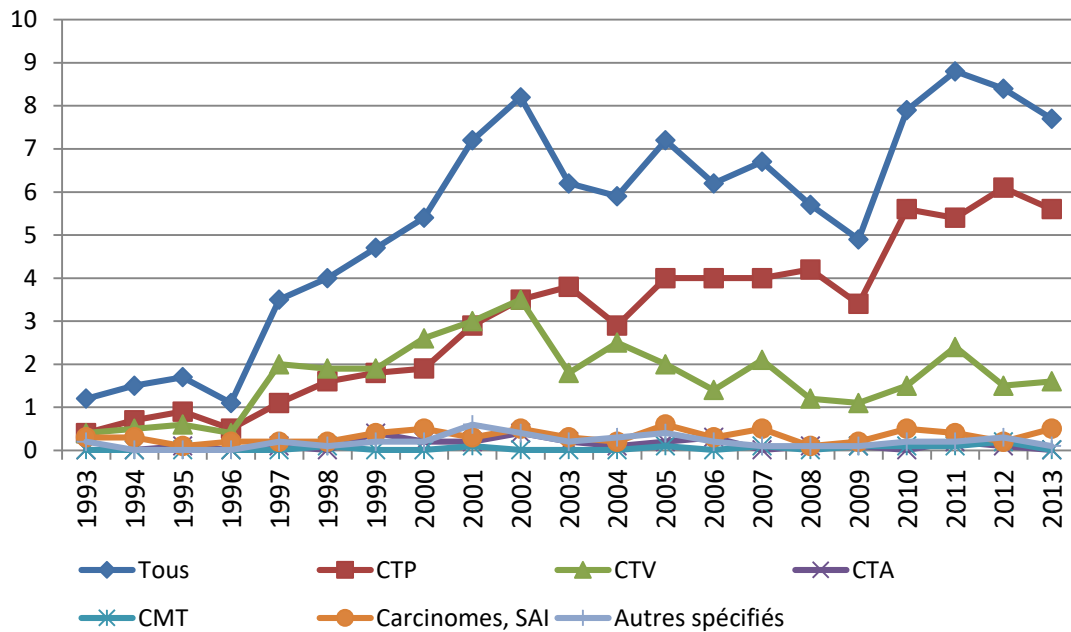


Figure 32. Évolution de l'incidence des cancers thyroïdiens globale et par type histopathologique, Oran, 1993-2013

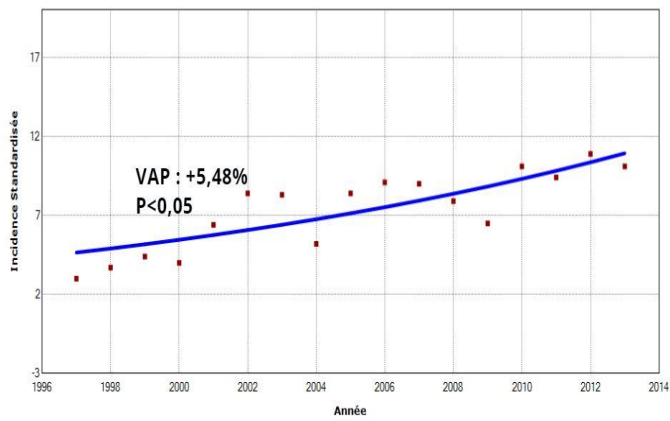
Lorsque les données étaient stratifiées sur le type histopathologique et le sexe, chez les femmes une augmentation régulière et continue de l'incidence des CTP était observée jusqu'à la fin de la période étudiée (VAP : +5,48% ; $p < 0,05$) (figure 33 A). Chez les hommes l'augmentation de l'incidence des CTP était plus rapide comparée à celle observée chez les femmes (VAP : +14,38% ; $p < 0,05$) (figure 33 B). Lorsque les données étaient stratifiées sur l'âge, l'augmentation de l'incidence des CTP était significative et continue chez les femmes <45 ans comme chez les femmes ≥ 45 ans (VAP : +8,11%, $p < 0,05$ et +5,58%, $p < 0,05$ respectivement) (figure 33 C et D). Chez les hommes une augmentation significative de l'incidence des CTP était observée dans les deux strates d'âge, mais contrairement aux femmes, celle-ci était plus rapide chez les hommes ≥ 45 ans (VAP : +26,51% $p < 0,05$) comparés aux hommes <45 ans (VAP : +15,55% ; $p < 0,05$) (figure 33 E et F). Quelle que soit la strate d'âge étudiée, les VAP étaient plus prononcées chez les hommes comparés aux femmes.

Lorsque seuls les CTV étaient considérés dans l'analyse, une baisse significative de l'incidence était observée chez les femmes (VAP : -3,95% ; $p < 0,05$), alors que chez les hommes, et bien que n'ayant pas atteint un degré de signification statistique, une augmentation de l'incidence était observée (VAP : +2,15%, $p > 0,05$) (figure 33 G et H).

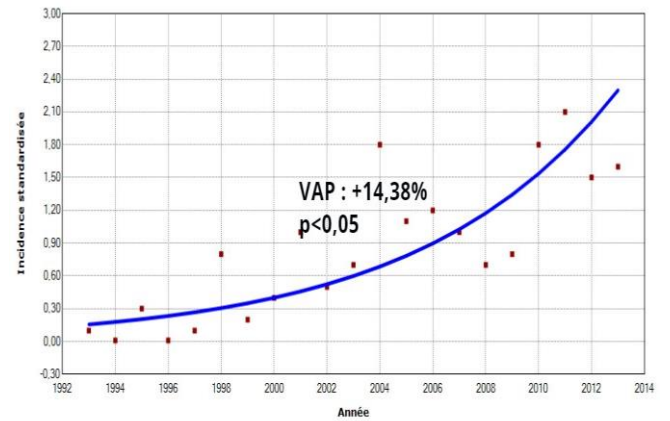
Chez les femmes <45 ans, une augmentation non-significative de l'incidence était observée jusqu'en 1997 (VAP : +68,29% ; $p > 0,05$), suivie d'une baisse significative de celle ci jusqu'à

la fin de la période étudiée (VAP : -4,27% ; $p < 0,05$) (figure 33 I). Chez les femmes ≥ 45 ans, une augmentation significative de l'incidence des CTV était observée jusqu'en 2001 (VAP : +27,61% ; $p < 0,05$), suivie d'une baisse significative de l'incidence jusqu'à la fin de la période d'étude (VAP : -6,79% ; $p < 0,05$) (figure 33 J). Chez les hommes une augmentation continue, modérée et non-significative de l'incidence des CTV était observée quelle que soit la strate d'âge étudiée (figure 33 K et L).

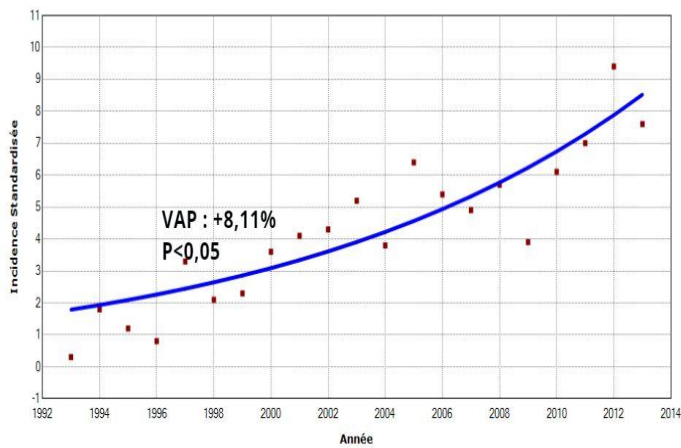
A (CTP chez les femmes)



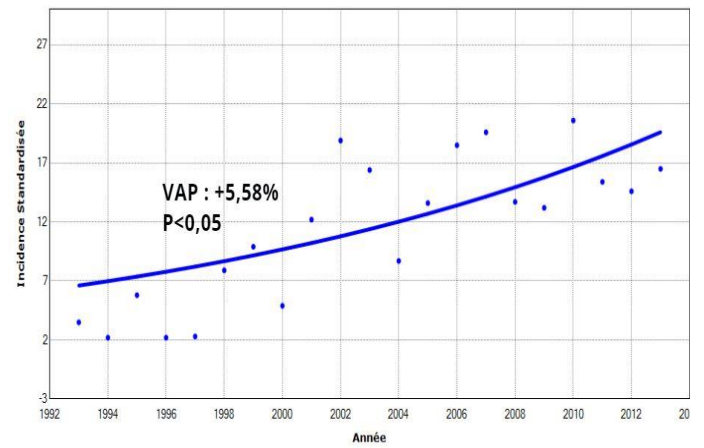
B (CTP chez les hommes)



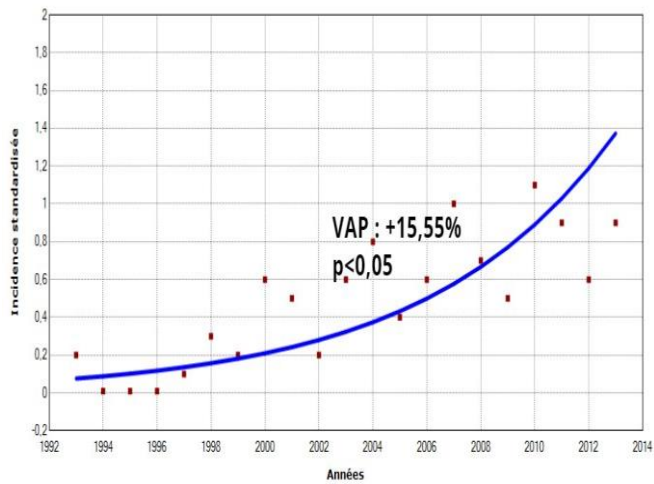
C (CTP chez les femmes <45 ans)



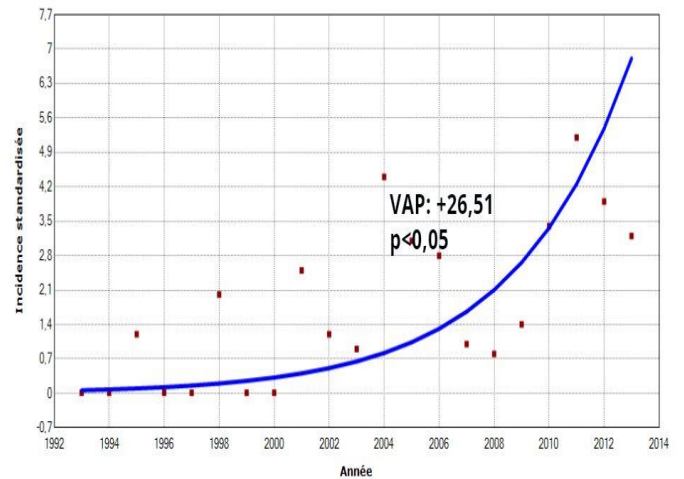
D (CTP chez les femmes ≥45 ans)



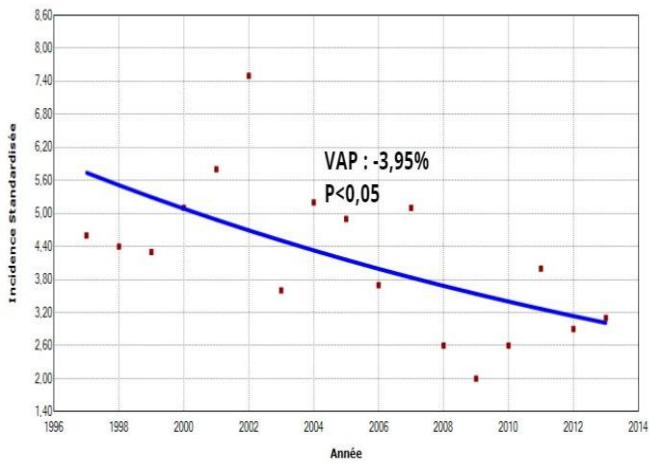
E (CTP chez les hommes <45 ans)



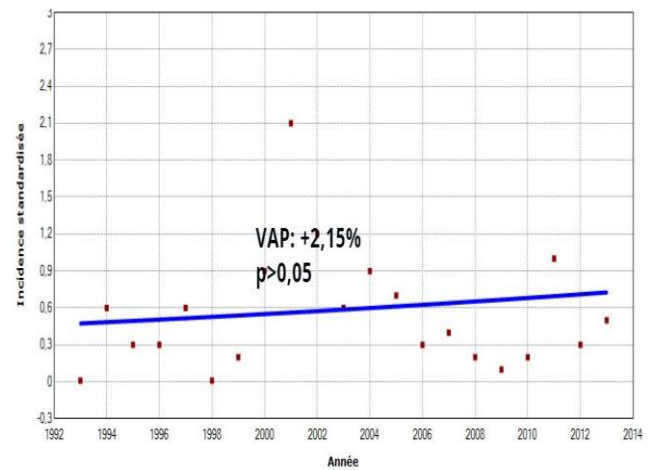
F (CTP chez les hommes ≥45 ans)



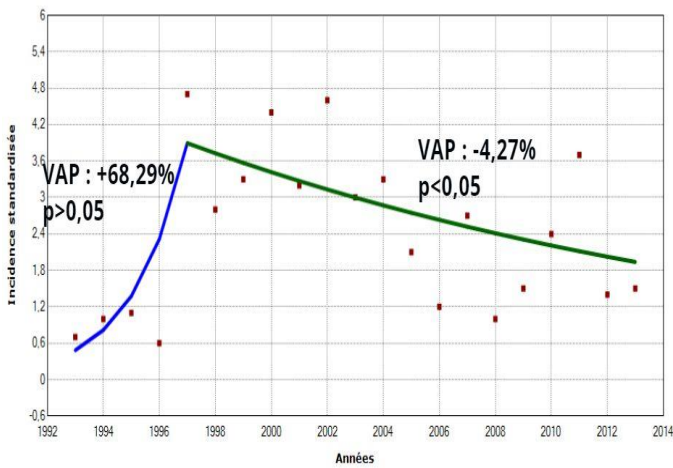
G (CTV chez les femmes)



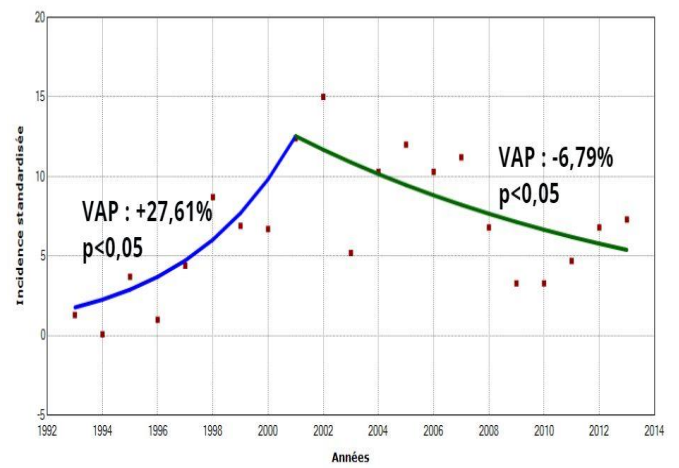
H (CTV chez les hommes)



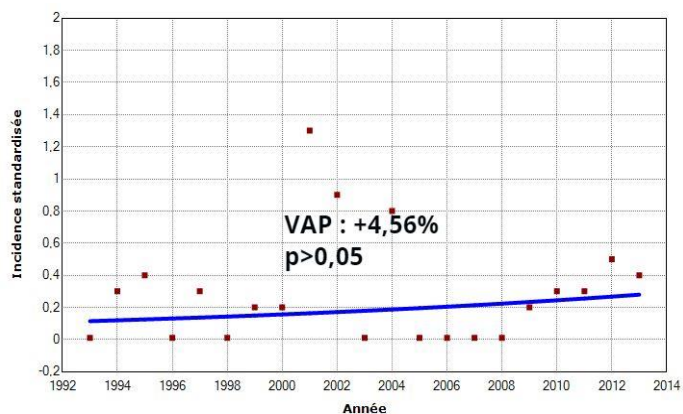
I (CTV chez les femmes <45 ans)



J (CTV chez les femmes ≥45 ans)



K (CTV chez les Hommes <45 ans)



L (CTV chez les Hommes ≥45 ans)

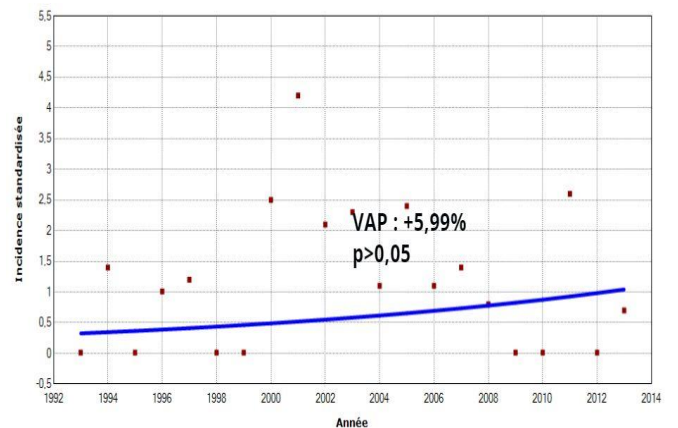


Figure 33. Variations Annuelles exprimées en Pourcentage de l'incidence des cancers de la thyroïde stratifiée sur le type histopathologique, le sexe et l'âge, Oran, 1993-2013

1.2.6. Évolution de l'incidence selon la taille de la tumeur et le type histopathologique

Durant la période étudiée une augmentation significative de l'incidence des CT de toutes tailles était observée, à l'exception des CT >40 mm. Les VAP les plus importantes étaient observées pour les MCT et les MCTP (VAP : +13,10% ; $p<0,05$ et +12,43% ; $p<0,05$ respectivement) (figure 34). Une augmentation significative de l'incidence des CTP >40 mm était également observée (VAP : +8,85% ; $p<0,05$).

Lorsque les données étaient stratifiées sur le sexe, une augmentation significative de l'incidence des MCT était observée chez les femmes (VAP : +17,34% ; $p<0,05$), alors que chez les hommes l'augmentation de l'incidence des MCT n'a pas atteint un degré de signification statistique (VAP : +9,85% ; $p>0,05$) (figure 35 A et B). Durant la même période une augmentation significative de l'incidence des CT 11-20 mm était observée chez les femmes comme chez les hommes, bien que près de trois fois plus rapide chez les hommes comparés aux femmes (VAP : +23,34% ; $p<0,05$ et +8,95% ; $p<0,05$) (figure 35 C et D). Une augmentation de l'incidence des CT >40 mm était également observée, mais seulement significative chez les hommes (VAP : +20,24 ; $p<0,05$) (figure 35 E et F).

Lorsque seuls les CTP étaient considérés dans l'analyse, une augmentation significative de l'incidence des MCTP était observée chez les femmes (VAP : +16,72%, $p<0,05$), alors que chez les hommes cette augmentation était modérées et non-significative (VAP : +4,14%, $p>0,05$) (figure 36 A et B). Une augmentation significative de l'incidence des carcinomes 11-20 mm était observée chez les femmes comme chez les hommes, bien que plus prononcée chez les hommes comparés aux femmes (VAP : +24,41% ; $p<0,05$ et +15,12% ; $p<0,05$) (figure 36 C et D). Une augmentation de l'incidence était également observée pour les CTP >40 mm chez les femmes et chez les hommes (VAP : +13,79%, $p<0,05$ et +10,97%, $p<0,05$) (figure 36 E et F).

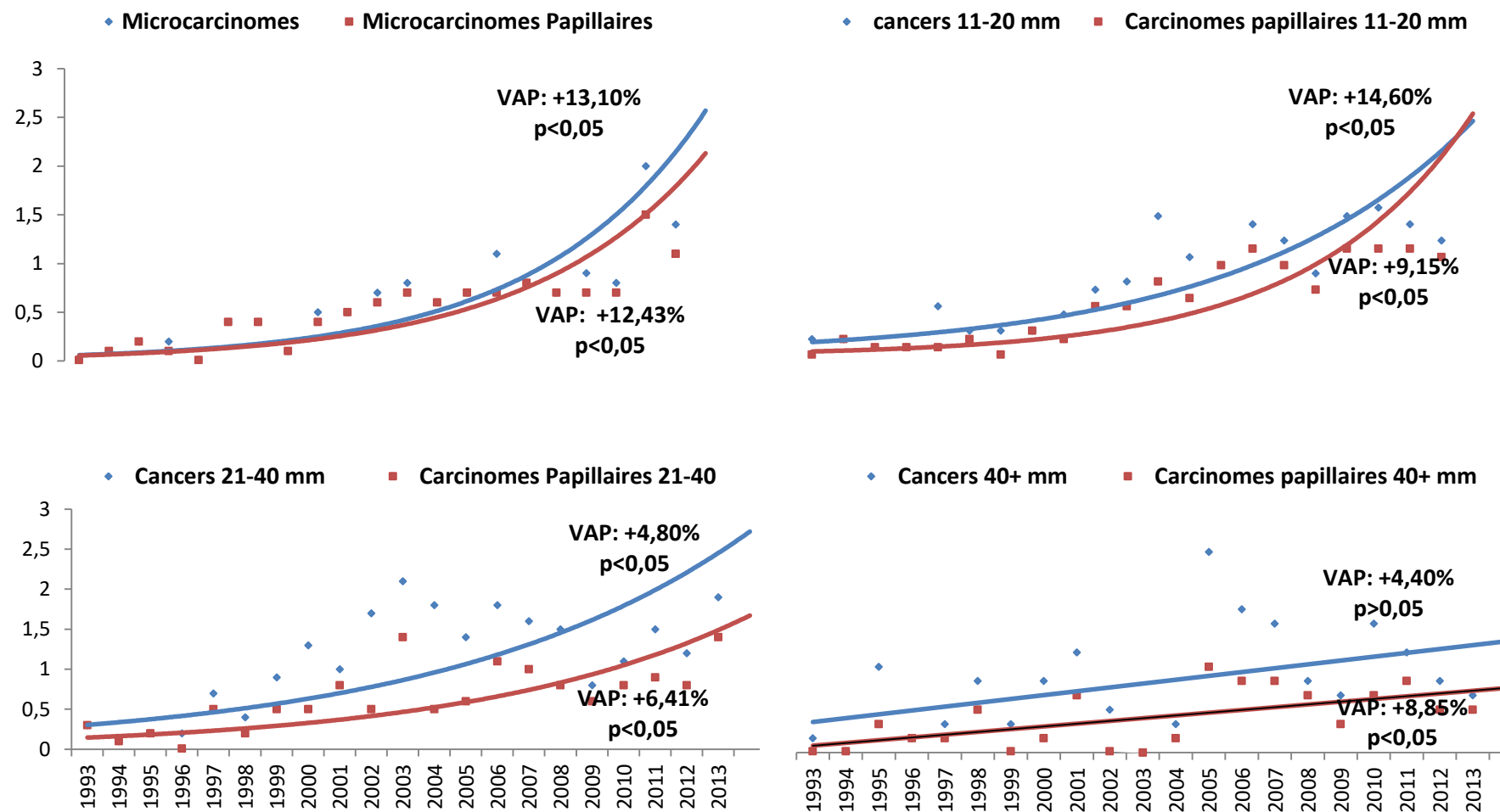
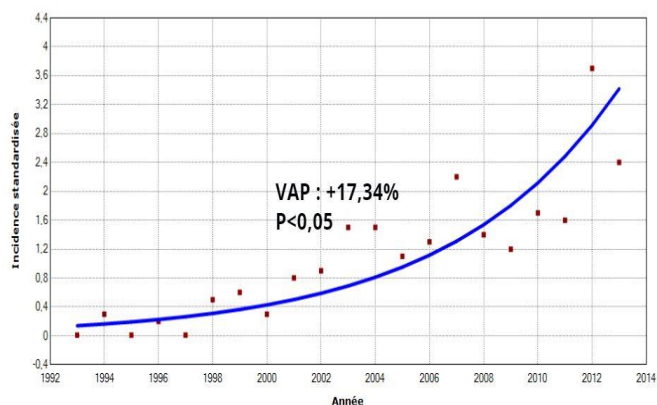
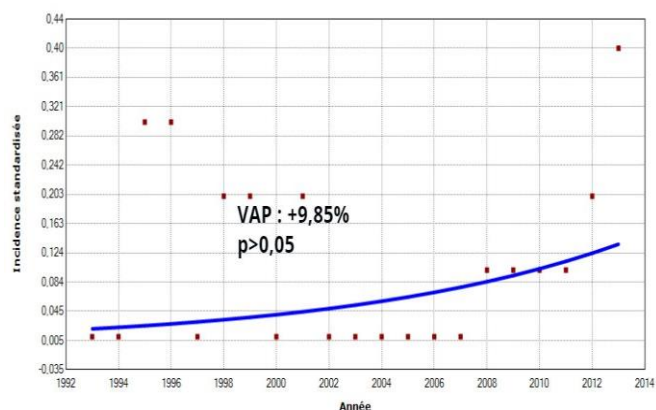


Figure 34. Évolution de l'incidence des cancers de la thyroïde selon la taille, et Variations Annuelles de l'incidence exprimées en Pourcentages, pour tous les types histopathologiques et pour le type papillaire, Oran, 1993-2013.

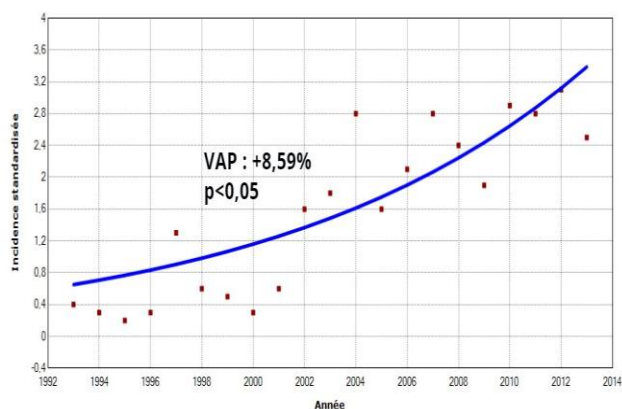
A (Microcarcinomes femmes)



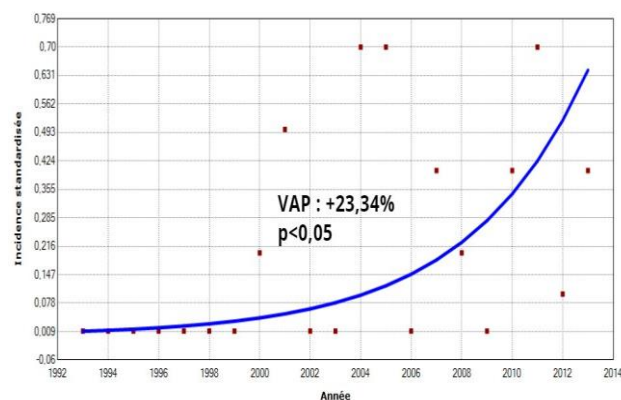
B (Microcarcinomes hommes)



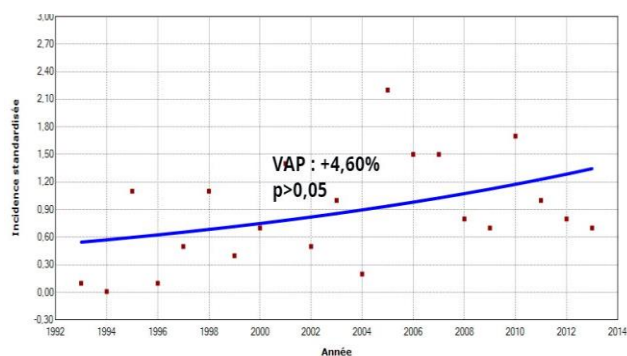
C (Carcinomes femmes 11-20 mm)



D (Carcinomes hommes 11-20 mm)



E (Carcinomes femmes >40 mm)



F (Carcinomes hommes >40 mm)

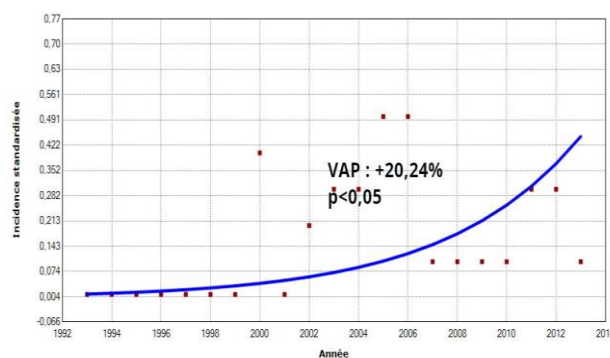


Figure 35. Variations Annuelles de l'incidence du cancer de la thyroïde exprimées en pourcentage, stratifiées sur le sexe et la taille de la tumeur, Oran, 1993-2013

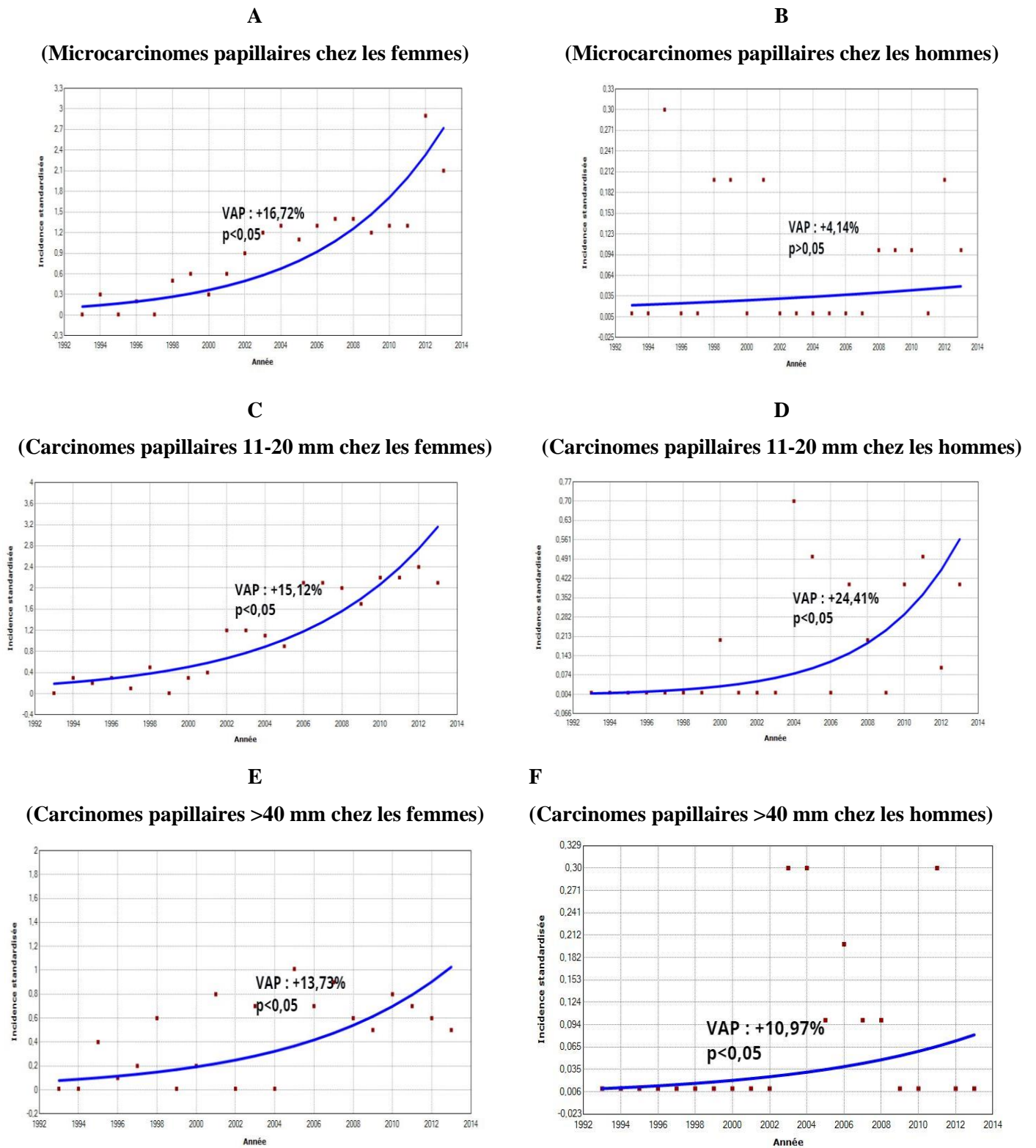


Figure 36. Variations Annuelles de l'incidence du cancer de la thyroïde de type papillaire exprimées en pourcentage, stratifiées sur le sexe et la taille de la tumeur, Oran, 1993-2013

1.2.7. Évolution de l'incidence des nodules thyroïdiens par sexe

Durant la période étudiée une augmentation continue et significative de l'incidence des nodules solitaires était observée chez les femmes comme chez les hommes, cependant près de deux fois plus rapide chez les hommes comparés aux femmes (+8,04% ; $p < 0,05$ et +4,63% ; $p < 0,05$ respectivement) (figure 37 A et B). L'incidence des nodules multiples a également significativement augmenté chez les femmes et les hommes, cependant la VAP était près de 3 fois plus élevée chez les hommes comparés aux femmes (+22,07% ; $p < 0,05$ et +8,29% ; $p < 0,05$ respectivement) (figure 37 C et D). Chez les hommes comme chez les femmes la VAP était significativement plus élevée pour les nodules multiples comparés aux nodules solitaires.

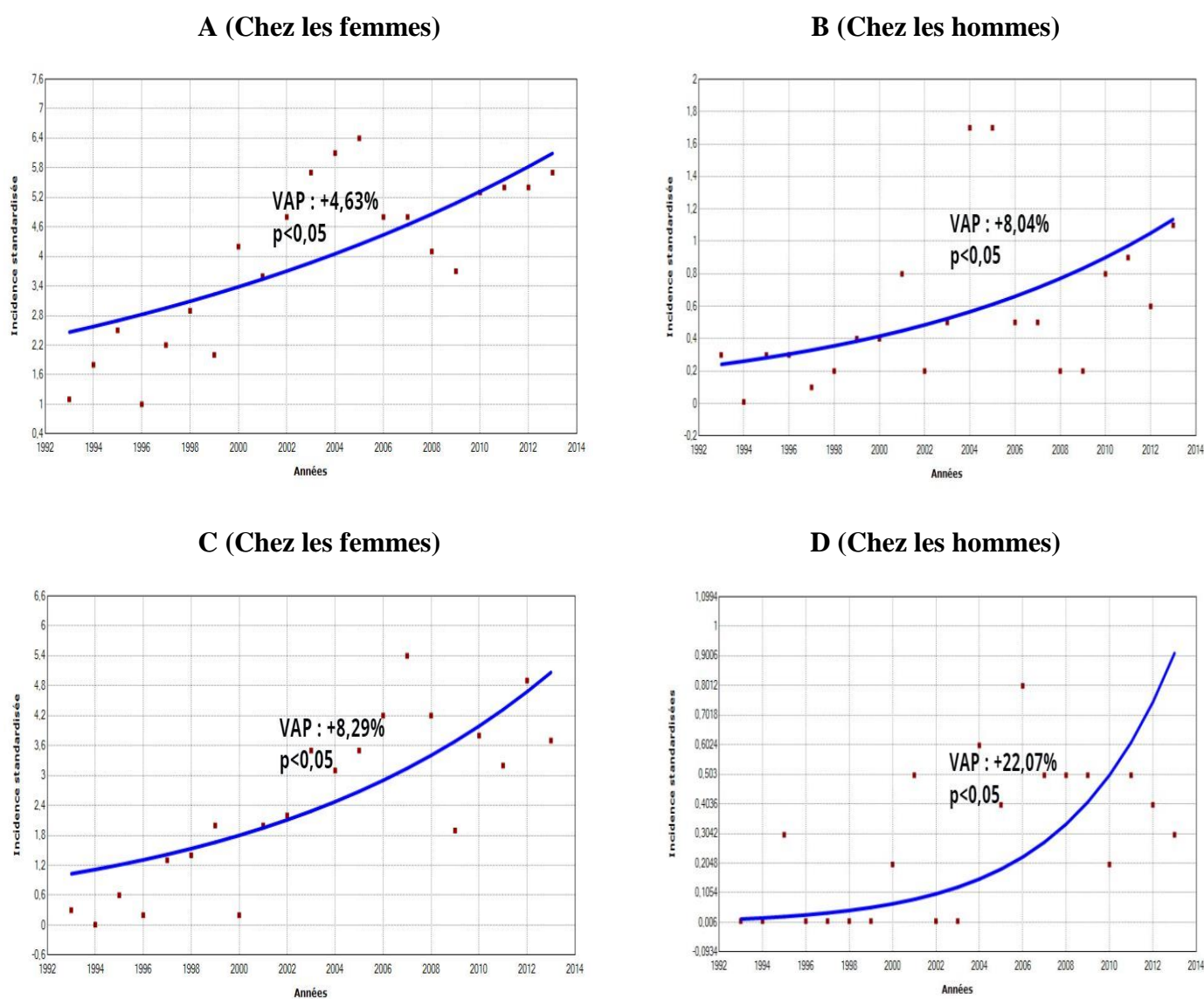


Figure 37. Variations annuelles en Pourcentage de l'incidence des nodules solitaires (A et B) et des nodules multiples (C et D) selon le sexe, Oran, 1993-2013.

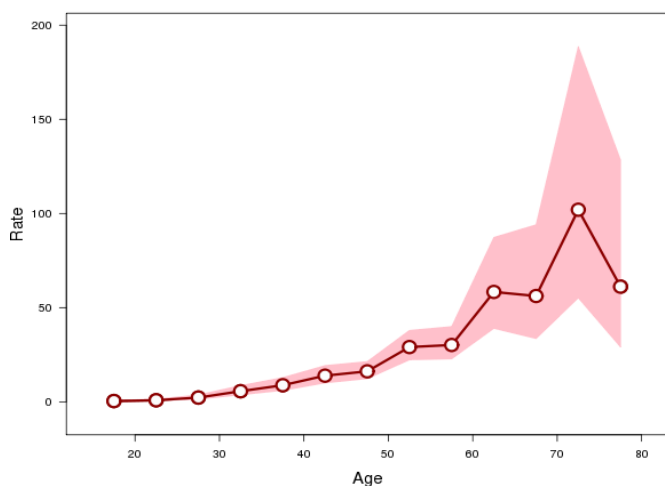
2. Application du model Âge-Période-Cohorte pour l'analyse de l'incidence

2.1. Évolution de l'incidence selon l'âge au diagnostic - Âge longitudinal

Quelle que soit la cohorte de naissance et la période de diagnostic, une augmentation significative de l'incidence était observée à partir de l'âge de 27 ans, et a doublé par quinquennat d'âge pour culminer à 72 ans chez les femmes ($p < 0,001$), alors que chez les hommes l'augmentation de l'incidence devenait significative à partir de 40 ans pour culminer à 72 ans ($p = 0,11$) (figure 38 A et B). Quand seuls les CTP étaient considérés dans l'analyse, l'incidence devenait significative à partir de 30 ans pour atteindre un maximum à 75 ans chez les femmes ($p < 0,001$), alors que chez les hommes celle-ci devenait significative à partir de 55 ans pour atteindre son taux maximum à 75 ans ($p = 0,02$) (figure 38 C et D) (tableau 28). Chez les femmes comme chez les hommes l'augmentation de l'incidence des CTP était non-linéaire.

A

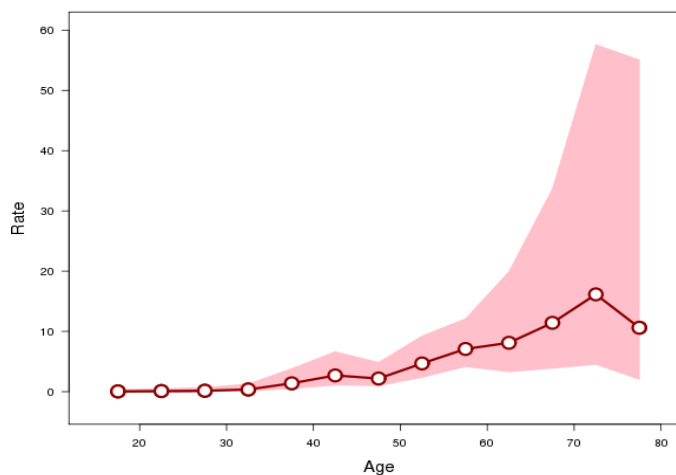
Longitudinal Age Curve



Âge	Incidence	IC 95%
17.5	0.43	0.22-0.82
22.5	0.85	0.48-1.50
27.5	2.27	1.38-3.72
32.5	5.65	3.69-8.65
37.5	8.82	6.04-12.89
42.5	13.90	10.01-19.28
47.5	16.20	12.27-21.39
52.5	29.87	22.29-37.95
57.5	30.20	22.79-39.98
62.5	58.35	38.99-87.32
67.5	56.19	33.58-94.04
72.5	102.01	55.17-188.63
77.5	61.16	29.12-128.47

B

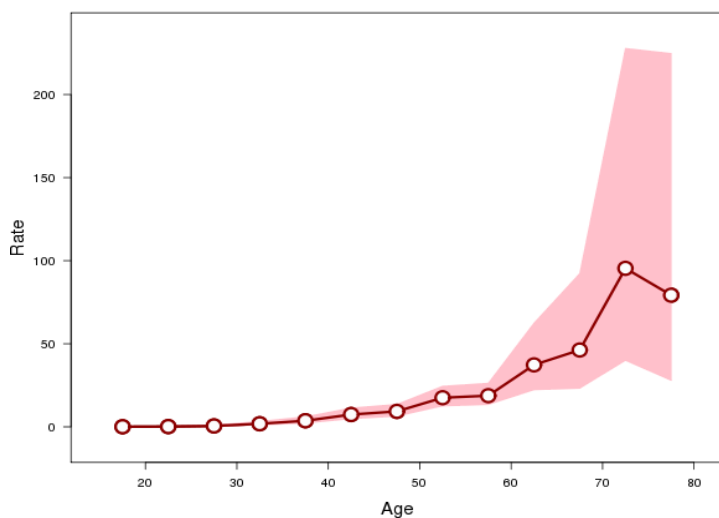
Longitudinal Age Curve



Âge	Incidence	IC 95%
17.5	0.04	0.01-0.39
22.5	0.1	0.02-0.50
27.5	0.15	0.03-0.69
32.5	0.36	0.10-1.28
37.5	1.39	0.51-3.82
42.5	2.69	1.09-6.64
47.5	2.18	0.98-4.85
52.5	4.68	2.37-9.25
57.5	7.09	4.15-12.10
62.5	8.11	3.30-19.92
67.5	11.42	3.88-33.64
72.5	16.15	4.53-57.59
77.5	10.61	2.04-55.08

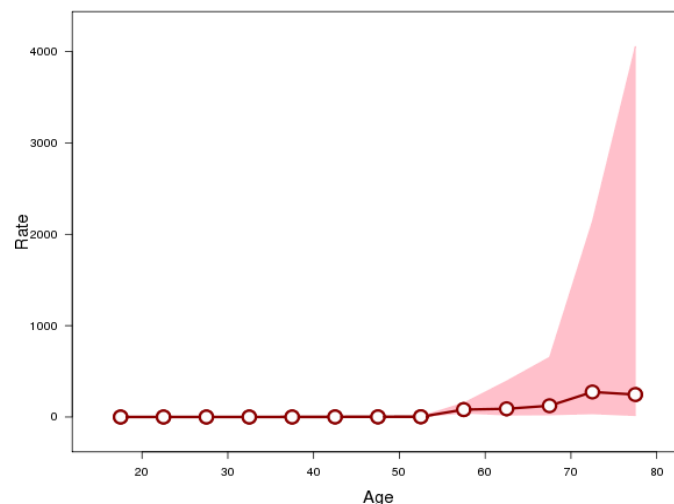
C

Longitudinal Age Curve



D

Longitudinal Age Curve



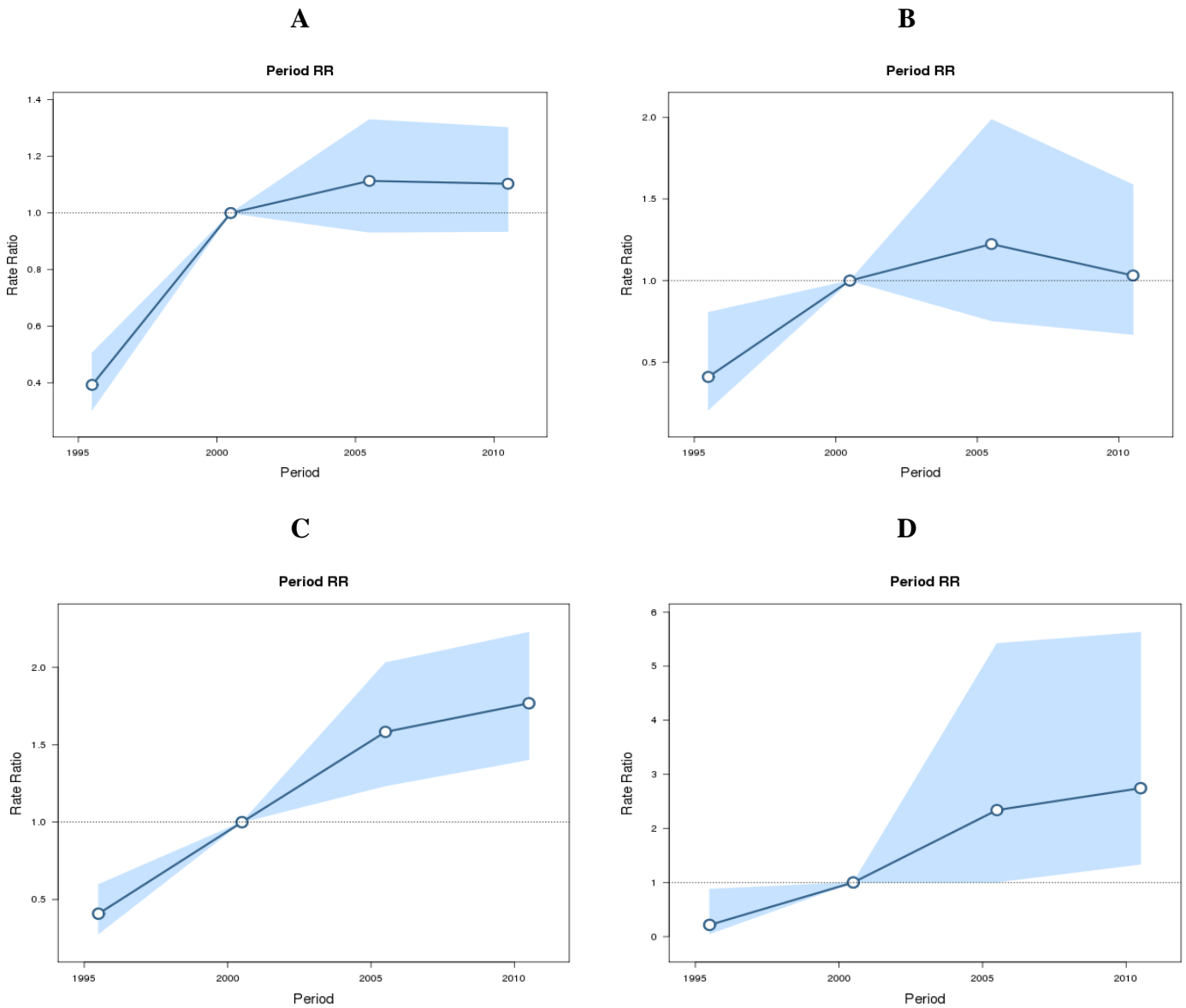
Âge	Incidence	IC 95%
17.5	0.06	0.02-0.15
22.5	0.15	0.06-0.35
27.5	0.55	0.27-1.11
32.5	1.85	1.03-3.33
37.5	3.66	2.20-6.08
42.5	7.41	4.82-11.38
47.5	9.30	6.38-13.55
52.5	17.55	12.53-24.48
57.5	18.75	13.38-26.29
62.5	37.29	22.26-62.48
67.5	46.24	23.16-92.32
72.5	95.40	39.95-227.80
77.5	79.23	27.93-224.75

Âge	Incidence	IC 95%
17.5	0.00	0.00-0.11
22.5	0.02	0.00-0.40
27.5	0.03	0.00-0.62
32.5	0.06	0.00-0.86
37.5	0.21	0.02-2.24
42.5	0.92	0.15-5.46
47.5	1.36	0.33-5.64
52.5	2.61	0.74-9.17
57.5	81.23	42.79-154.19
62.5	90.08	20.56-394.68
67.5	123.16	23.16-654.95
72.5	273.88	35.00-2143.40
77.5	245.85	14.90-4056.43

Figure 38. Incidence spécifique à l'âge dérivée du model Âge-Période-Cohorte ajustée sur la période de diagnostic et la cohorte de naissance chez les femmes (A), chez les hommes (B), et chez les femmes (C) et les hommes (D) avec un cancer de type papillaire

2.2. Évolution de l'incidence selon la période de diagnostic - Effet période

Un effet période de diagnostic était présent chez les femmes, avec augmentation de l'incidence des CT jusqu'à l'année 2000 puis stabilisation jusqu'à la fin de la période d'étude ($p < 0,001$) (figure 39 A). Un effet période de diagnostic était également présent chez les hommes ($p = 0,01$) (figure 39 B). Lorsque seuls les CTP étaient considérés dans l'analyse, l'effet période de diagnostic était manifeste et le RIP devenait significatif à partir de l'an 2000 chez les femmes ($p < 0,001$) (figure 39 C), alors que chez les hommes l'augmentation du RIP devenait significative à partir de 2005 ($p < 0,001$) (figure 39 D) (tableau 28).



Abbréviations : RR : rate ratio (ratio d'incidence de période (RIP) avec l'année 2000 prise comme année de référence pour le calcul des taux d'incidence relatifs).

Figure 39. Évolution du ratio d'incidence de période ajusté sur l'âge et la cohorte de naissance chez les femmes (A) et les hommes (B), et chez les femmes (C) et les hommes (D) avec un cancer de type papillaire

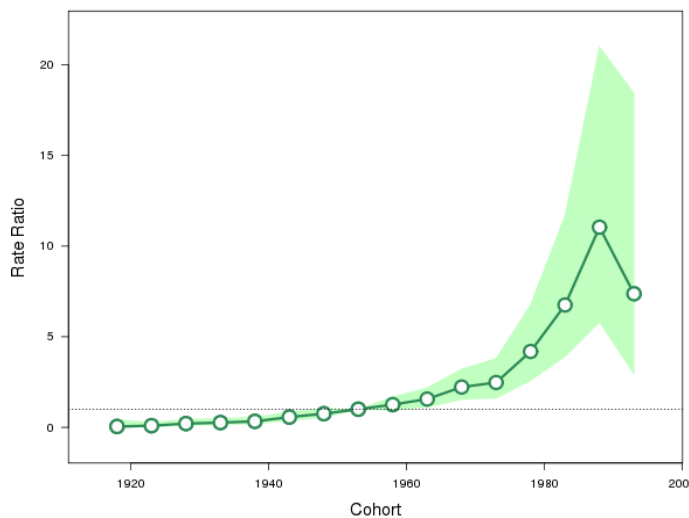
2.3. Évolution de l'incidence selon la cohorte de naissance - Effet cohorte

Considérant l'année 1953 comme année de naissance de référence, un effet cohorte de naissance était présent chez les femmes nées à partir de 1958, avec l'incidence la plus élevée observée chez les femmes nées en 1988 ($p < 0,001$) (figure 40 A). Les mêmes tendances étaient observées lorsque seuls les CTP étaient pris en considération dans l'analyse ($p < 0,001$) (figure 40 C) (tableau 28).

Chez les hommes, un effet cohorte de naissance était présent et significatif pour les générations nées à partir de 1973 comparées aux générations précédentes, cependant, contrairement aux observations faites chez les femmes, l'effet cohorte de naissance disparaissait chez les hommes nés en 1988 ($p = 0,1$) (figure 40 B). Lorsque seuls les CTP étaient pris en considération dans l'analyse, un effet cohorte de naissance était présent chez les hommes nés à partir de 1973, avec l'incidence la plus élevée observée chez les hommes nés en 1993 ($p < 0,001$) (figure 40 D) (tableau 28).

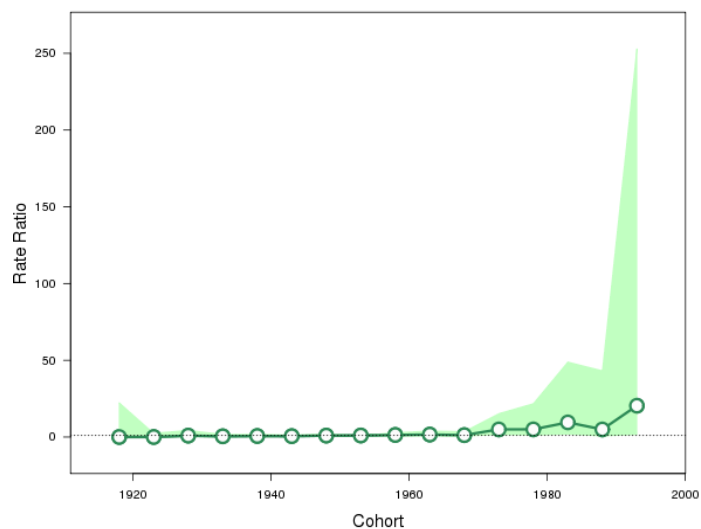
A

Cohort RR



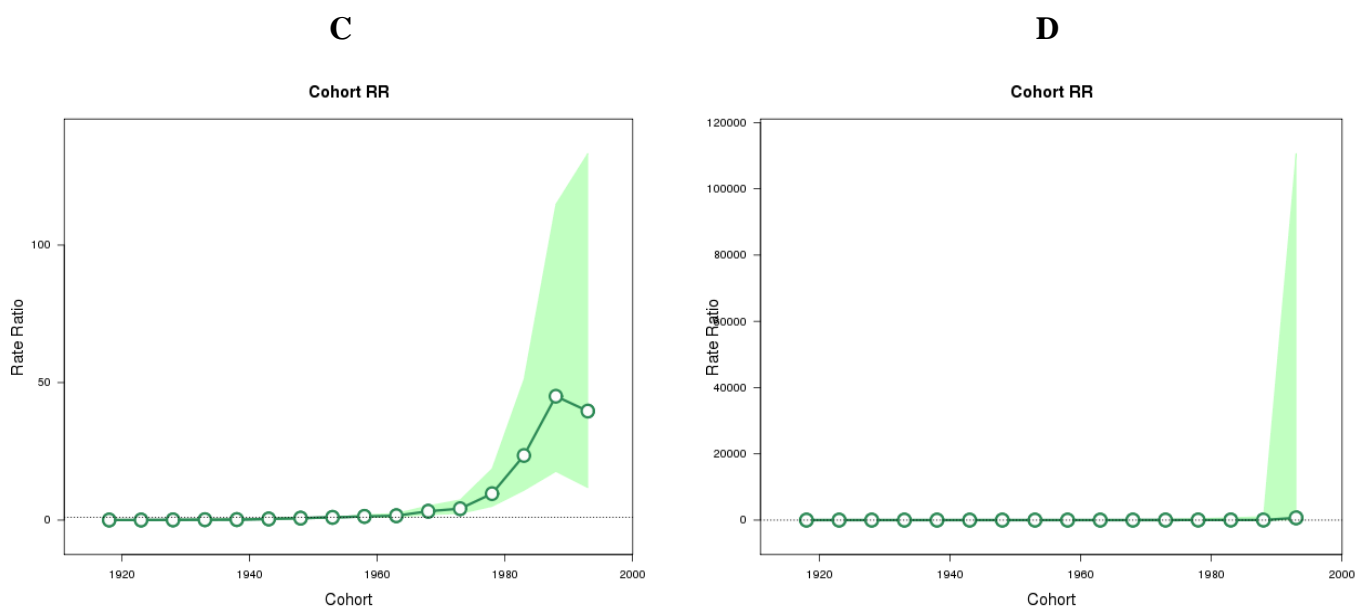
B

Cohort RR



Cohorte	Ratio d'incidence	IC 95%
1918	0.048	0.01-0.42
1923	0.092	0.03-0.27
1928	0.21	0.10-0.44
1933	0.26	0.14-0.49
1938	0.33	0.20-0.55
1943	0.57	0.38-0.86
1948	0.75	0.55-1.04
1953	1	1
1958	1.25	0.94-1.68
1963	1.56	1.12-2.18
1968	2.22	1.54-3.21
1973	2.47	1.61-3.79
1978	4.19	2.59-6.77
1983	6.75	3.90-11.68
1988	11.04	5.81-20.99
1993	7.37	2.95-18.43

Cohorte	Ratio d'incidence	IC95%
1918	0.04	0.00-22.39
1923	0.03	0.00-2.51
1928	0.91	0.19-4.41
1933	0.49	0.14-1.77
1938	0.67	0.23-1.94
1943	0.59	0.26-1.33
1948	0.93	0.43-2.03
1953	1	1
1958	1.36	0.63-2.91
1963	1.61	0.65-3.96
1968	1.24	0.43-3.60
1973	4.98	1.62-15.30
1978	5.01	1.15-21.80
1983	9.54	1.86-48.92
1988	4.97	0.57-43.24
1993	20.41	1.65-252.98



Cohorte	Ratio d'incidence	IC95%
1918	0.035	0.00-0.32
1923	0.032	0.01-0.16
1928	0.08	0.02-0.27
1933	0.15	0.06-0.37
1938	0.19	0.09-0.39
1943	0.42	0.24-0.73
1948	0.72	0.48-1.08
1953	1	1
1958	1.35	0.92-1.96
1963	1.59	1.03-2.48
1968	3.22	1.99-5.22
1973	4.17	2.35-7.40
1978	9.62	4.95-18.70
1983	23.50	10.79-51.20
1988	45.04	17.66-114.85
1993	39.65	11.79-133.31

Cohorte	Ratio d'incidence	IC95%
1918	0.00	0.00-1.44
1923	0.00	0-0.17
1928	0.01	0.00-0.12
1933	0.01	0.00-0.13
1938	0.02	0.00-0.11
1943	0.03	0.01-0.11
1948	0.05	0.01-0.19
1953	1	1
1958	1.51	0.38-5.94
1963	2.04	0.37-11.18
1968	3.53	0.45-27.73
1973	17.94	1.40-230.60
1978	26.92	1.55-467.52
1983	33.35	1.49-744.79
1988	31.56	0.93-1076.60
1993	693.46	4.35-110662.5

Abréviations : RR : rate ratio (ratio d'incidence). L'année 1953 a été prise comme année de référence pour les calculs des taux d'incidence relatifs ; IC, intervalle de confiance.

Figure 40. Évolution du ratio d'incidence de cohorte ajusté sur l'âge et la période de diagnostic chez les femmes (A) et les hommes (B), et chez les femmes (C) et les hommes (D) avec un cancer de la thyroïde de type papillaire

2.4. Analyse du « drift » (âge-dérive)

Après ajustement sur la période de diagnostic et la cohorte de naissance, l'augmentation annuelle de l'incidence du CT (drift ou âge-dérive) était estimée à +6,6% (IC 95% : 5,0%-8,2% ; $p < 0,001$) chez les femmes, et +6,1% (IC 95% : 1,9%-10,5% ; $p < 0,001$) chez les hommes (Figure 41 A et B).

Chez les femmes les drifts les plus importants étaient observés chez les 25-29 ans (+8,02% ; IC 95% : 7,06%-13,93%), et les 70-75 ans (+8,5% ; IC 95% : 2,1%-15,3%), alors que chez les hommes les drifts les plus importants étaient observés chez les 25-29 ans (+13,03% ; IC 95% : 3,49%-23,44%) et les 30-34 ans (+10,07% ; IC 95% : 1,80%-19,01%).

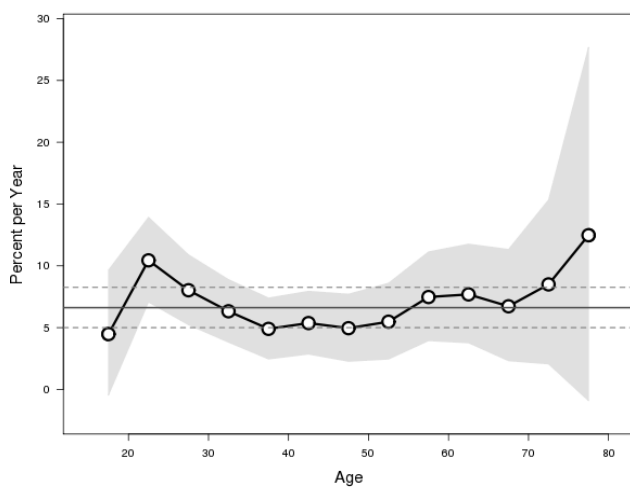
Lorsque seuls les malades diagnostiqués avec un CTP étaient considérés dans l'analyse, les drifts étaient estimés à +10,2% (IC 95% : 7,8%-12,7% ; $p < 0,001$) chez les femmes, et +18,5% (IC 95% : 9,5%-28,2% ; $p < 0,001$) chez les hommes (figure 41 C et D). Chez les femmes les drifts étaient plus prononcés aux âges extrêmes de la vie, avec les valeurs les plus élevées observées chez les 20-24 ans (+17,4% ; IC 95% : 12,05%-23,06%), les 25-29 ans (+14,6% ; IC 95% : 10,24%-19,05%), et les 30-34 ans (+11,9% ; IC95% : 8,2%-15,8%). Tout en restant significativement élevée une décélération de l'incidence était observée à partir de 35 ans pour augmenter de nouveau chez les femmes > 55 ans. Chez les hommes l'augmentation de l'incidence était seulement significative chez les 55-59 ans (+1,74% ; IC 95% : 0,72-2,75).

Le tableau 28 résume les tests de signification statistique des effets de l'âge, de la période et de la cohorte de naissance sur l'incidence du CT chez les femmes et les hommes, et chez les femmes et les hommes avec un CTP pour la période 1993-2013. Chez les hommes comme chez les femmes, le netdrift, analogue de la VAP a significativement augmenté durant la période d'étude, l'effet période et l'effet cohorte de naissance étaient présents et significatifs chez les femmes et les hommes, et chez les femmes et les hommes avec un CTP.

L'incidence du CT ajustée a augmenté significativement chez les femmes jusqu'à l'année 2005 puis s'est stabilisée (figure 42 A), alors que chez les hommes, l'augmentation de l'incidence était significative et continue jusqu'à l'année 2010 (figure 42 B). Lorsque seuls les CTP étaient considérés dans l'analyse, l'augmentation de l'incidence était significative chez les femmes à partir de l'années 2000 (figure 42 C), alors que chez les hommes les variations de l'incidence n'ont pas atteint un degré de signification statistique (figure 42 D).

A

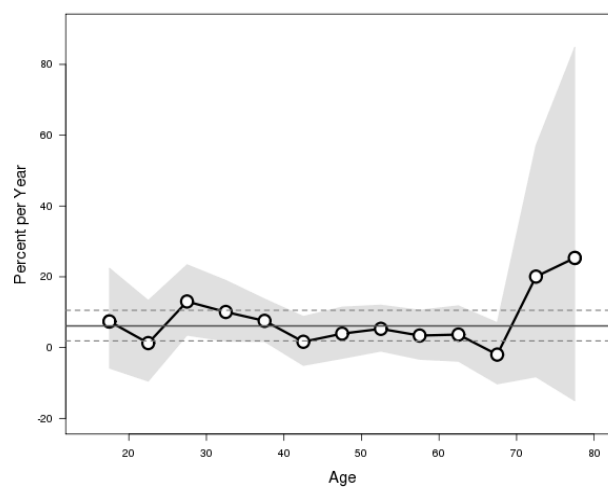
Local Drifts with Net Drift



Age	% par année	IC 95%
15-19	4.478	-0.46-9.66
20-24	10.44	7.06-13.93
25-29	8.02	5.22-10.90
30-34	6.32	3.81-8.89
35-39	4.90	2.46-7.40
40-44	5.37	2.85-7.95
45-49	4.95	2.27-7.71
50-54	5.48	2.44-8.60
55-59	7.48	3.94-11.13
60-64	7.69	3.76-11.76
65-69	6.73	2.31-11.33
70-74	8.50	2.07-15.34
75-79	12.48	-0.92-27.68

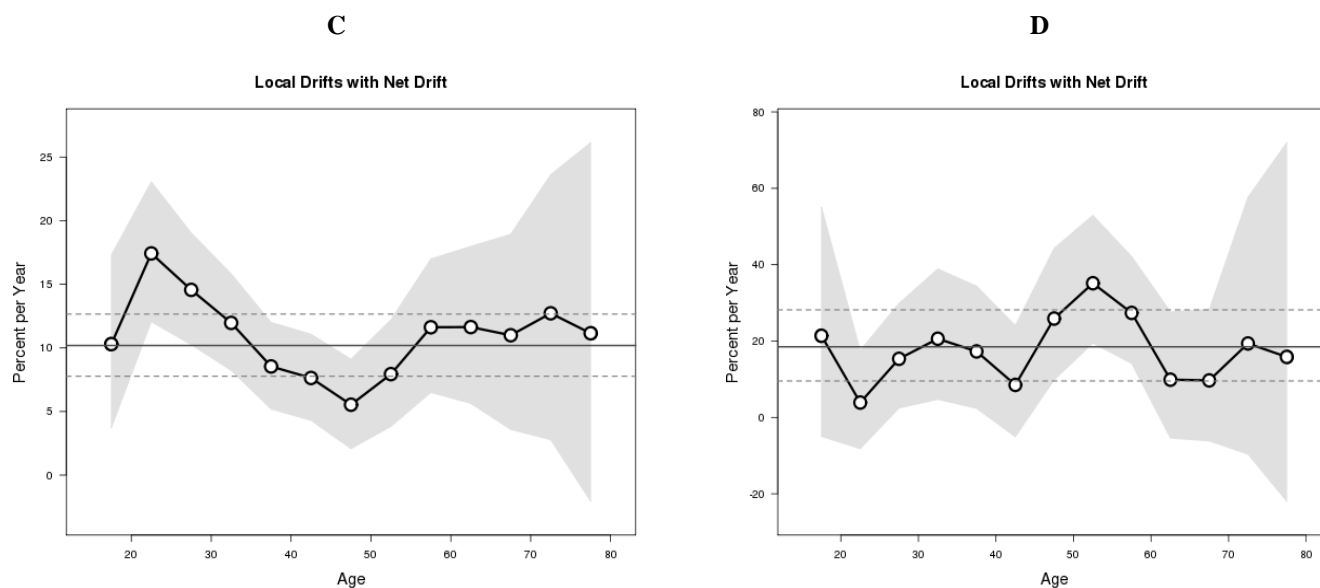
B

Local Drifts with Net Drift



Age	% par année	IC 95%
15-19	7.39	-5.81-22.43
20-24	1.28	-9.50-13.34
25-29	13.03	3.49-23.44
30-34	10.07	1.80-19.01
35-39	7.56	1.70-13.76
40-44	1.65	-5.05-8.83
45-49	3.94	-3.073-11.47
50-54	5.30	-1.01-12.02
55-59	3.41	-3.32-10.60
60-64	3.68	-3.87-11.83
65-69	-1.97	-10.27-7.09
70-74	20.06	-8.27-57.14
75-79	25.33	-15.02-84.84

Abréviations : % : pourcentage d'augmentation de l'incidence ; IC, intervalle de confiance à 95% ;

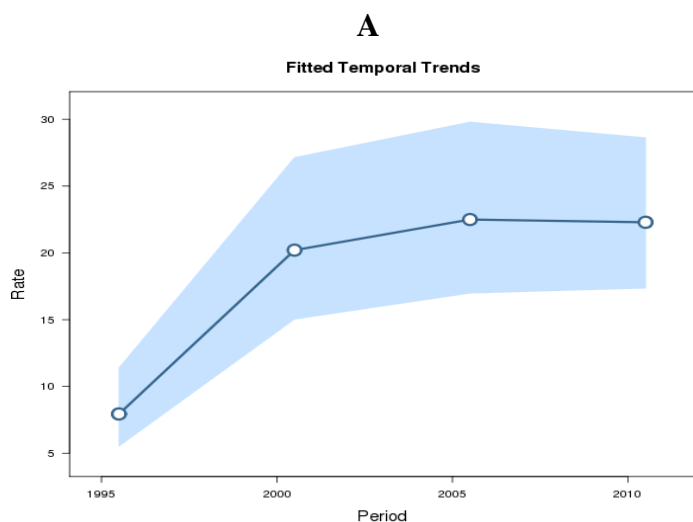


Age	% par année	IC 95%
15-19	10.30	3.71-17.30
20-24	17.43	12.05-23.06
25-29	14.56	10.25-19.05
30-34	11.96	8.23-15.83
35-39	8.54	5.18-12.01
40-44	7.63	4.29-11.08
45-49	5.53	2.07-9.11
50-54	7.94	3.82-12.22
55-59	11.62	6.49-17.00
60-64	11.64	5.63-17.99
65-69	10.99	3.58-18.94
70-74	12.72	2.78-23.62
75-79	11.15	-2.06-26.14

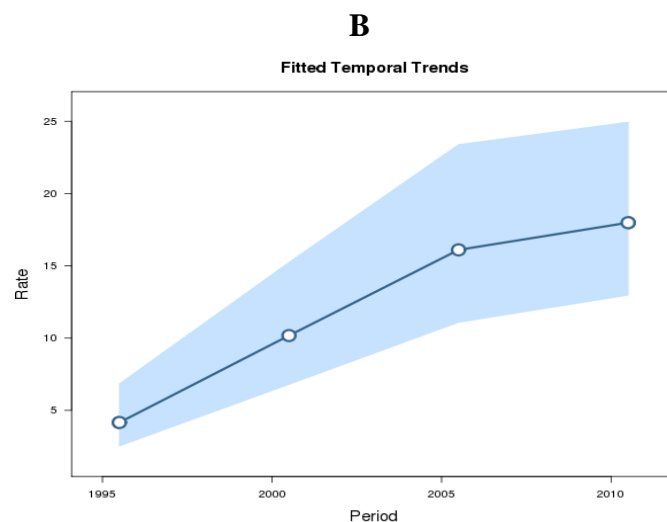
Age	% par année	IC 95%
15-19	-1.26	-3.96-1.44
20-24	0.69	-0.47-1.86
25-29	0.21	-1.01-1.44
30-34	-0.20	-1.26-0.86
35-39	-0.01	-1.03-1.00
40-44	0.40	-0.60-1.40
45-49	-0.25	-1.30-0.79
50-54	-0.65	-1.74-0.43
55-59	1.74	0.73-2.75
60-64	0.80	-0.34-1.93
65-69	0.06	-0.89-1.01
70-74	-0.18	-1.51-1.14
75-79	-1.34	-3.03-0.35

Abréviations : % : pourcentage annuel d'augmentation de l'incidence ; IC, intervalle de confiance à 95%.

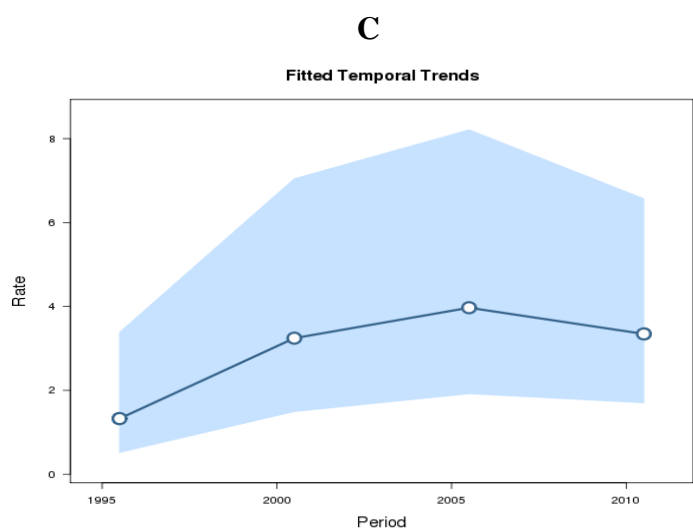
Figure 41. Drift (âge dérive) dérivé du model âge-période-cohorte chez les femmes (A) et les hommes (B), et chez les femmes (C) et les hommes (D) avec un cancer de la thyroïde de type papillaire



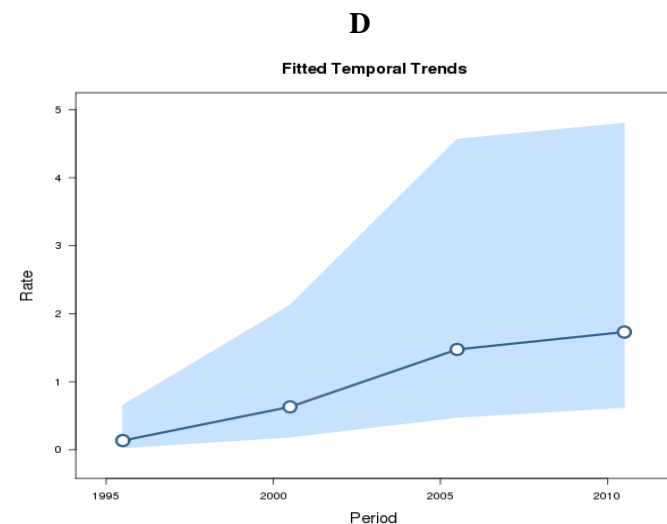
Période	Taux	IC 95%
1995.5	7.94	5.54-11.39
2000.5	20.20	15.04-27.14
2005.5	22.49	16.99-29.79
2010.5	22.29	17.36-28.62



Période	Taux	IC 95%
1995.5	4.16	2.53-6.84
2000.5	10.17	6.79-15.24
2005.5	16.10	11.08-23.39
2010.5	17.98	12.96-24.95



Période	Taux	IC 95%
1995.5	1.33	0.52-3.38
2000.5	3.24	1.49-7.05
2005.5	3.97	1.92-8.21
2010.5	3.35	1.70-6.57



Période	Taux	IC 95%
1995.5	0.4	0.03-0.66
2000.5	0.63	0.19-2.13
2005.5	1.48	0.48-4.57
2010.5	1.73	0.62-4.80

Abréviations : IC, intervalle de confiance à 95%.

Figure 42. Tendances temporelles dérivées du modèle âge-période-cohorte ajustées sur l'âge, la période de diagnostic et la cohorte de naissance chez les femmes (A), chez les femmes avec un CTP (B), chez les hommes (C) et chez les hommes avec un CTP (C)

Tableau 28 : Tests de signification des effets de l'âge, de la période et de la cohorte de naissance sur l'incidence du cancer de la thyroïde chez les femmes et les hommes globalement, et chez les femmes et les hommes avec un cancer thyroïdien de type papillaire, Oran, Algérie, 1993-2013.

Tous les cancers thyroïdiens						
Test de Wald pour les fonctions estimées	Femmes			Hommes		
	Chi-2	dl	P	Chi-2	dl	P
NetDrift = 0	67.45	1	< 0.001	8.17	1	0.004
All Age Deviations = 0	64.12	11	< 0.001	16.72	11	0.11
All Period Deviations = 0	40.66	2	< 0.001	7.18	2	0.03
All Cohort Deviations = 0	13.83	14	0.46	13.32	14	0.50
All Period RR = 1	74.37	3	< 0.001	10.15	3	0.02
All Cohort RR = 1	90.79	15	< 0.001	21.69	15	0.12
All Local Drifts = Net Drift	13.29	13	0.42	13.28	13	0.43

Cancers thyroïdiens de type papillaire						
	Femmes			Hommes		
NetDrift = 0	73.72	1	< 0.001	17.95	1	< 0.001
All Age Deviations = 0	49.17	11	< 0.001	22.44	11	0.02
All Period Deviations = 0	15.52	2	< 0.001	4.31	2	0.12
All Cohort Deviations = 0	19.94	14	0.13	21.91	14	0.08
All Period RR = 1	77.06	3	< 0.001	20.92	3	< 0.001
All Cohort RR = 1	100.85	15	< 0.001	41.84	15	< 0.001
All Local Drifts = Net Drift	18.74	13	0.13	21.71	13	0.06

Abréviations : dl, nombre de degrés de liberté ; p, probabilité alpha que le résultat soit lié au hasard ; RR, rate ratio (ratio = incidence dans une classe d'âge relative à une classe de référence)

Chapitre 3. Évaluation de la qualité des données sur le cancer de la thyroïde dans le RCO

1. Comparaison des données sur le cancer de la thyroïde entre le RCO et les données résultant de notre collecte

Durant la période 1996-2013, 558 CT ont été enregistrés dans le RCO, alors qu'à l'issue de la collecte active que nous avons initié nous avons identifié 1 391 cas durant la même période. Pour le CT, le taux d'exhaustivité dans le RCO était de 40,1% pour la période 1996-2013. En moyenne, nous avons eu accès à 3 sources d'information indépendantes, mais pour des raisons de traçabilité, nous n'avons pas pu évaluer le nombre de sources par cas dans le RCO. Cependant, dans les rapports annuels, globalement, le nombre de sources moyen par cas variait de 1,9 à 2,9 selon les années. Le doublement des cas de CT durant notre collecte active a résulté d'un doublement du nombre de sources d'information du fait de l'inclusion d'un plus grand nombre d'établissements de santé et de services impliqués dans le diagnostic, le traitement et le suivi des CT, mais également d'une collecte active initiée dans le service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen qui représente le seul service de tout l'Ouest algérien habilité à traiter le CT par l'administration de la radiothérapie métabolique interne vectorisée communément appelée ira-thérapie (tableau 29).

Tableau 29. Sources d'information sur les cancers de la thyroïde, RCO versus recapture.

	RCO	Recapture	Exhaustivité
Nombre de cancers de la thyroïde	558	1 391	40.1%
Services de santé inclus			
Hôpitaux/Cliniques (18)	4	8	
Services de chirurgie (20)	8	17	
Laboratoires d'anatomopathologie (12)	5	12	
Oncologie médicale (2)	2	2	
Radiothérapie (2)	2	2	
Médecine nucléaire (1)	1	1	
Endocrinologie (1)	0	1	
CNAS/CASNOS (2)	1	1	
Total services	23	44	

*Abréviations : RCO, Registre du Cancer d'Oran ; CNAS, Caisse Nationale des Assurances Sociales des Travailleurs Salariés ; CASNOS, Caisse d'Assurance Sociale des Non Salariés ; NS, non significatif ; *Rapport entre le nombre de CT dans le RCO et le nombre de CT résultant du processus de recapture ; †p d'hétérogénéité >0,05*

Dans le RCO 59,6% des CT ont été identifiés dans les laboratoires d’anatomopathologie, alors que notre collecte active nous a permis d’en identifier 52,5% dans le service de médecine nucléaire de Tlemcen et 27,0% des CT dans les laboratoires (figure 43).

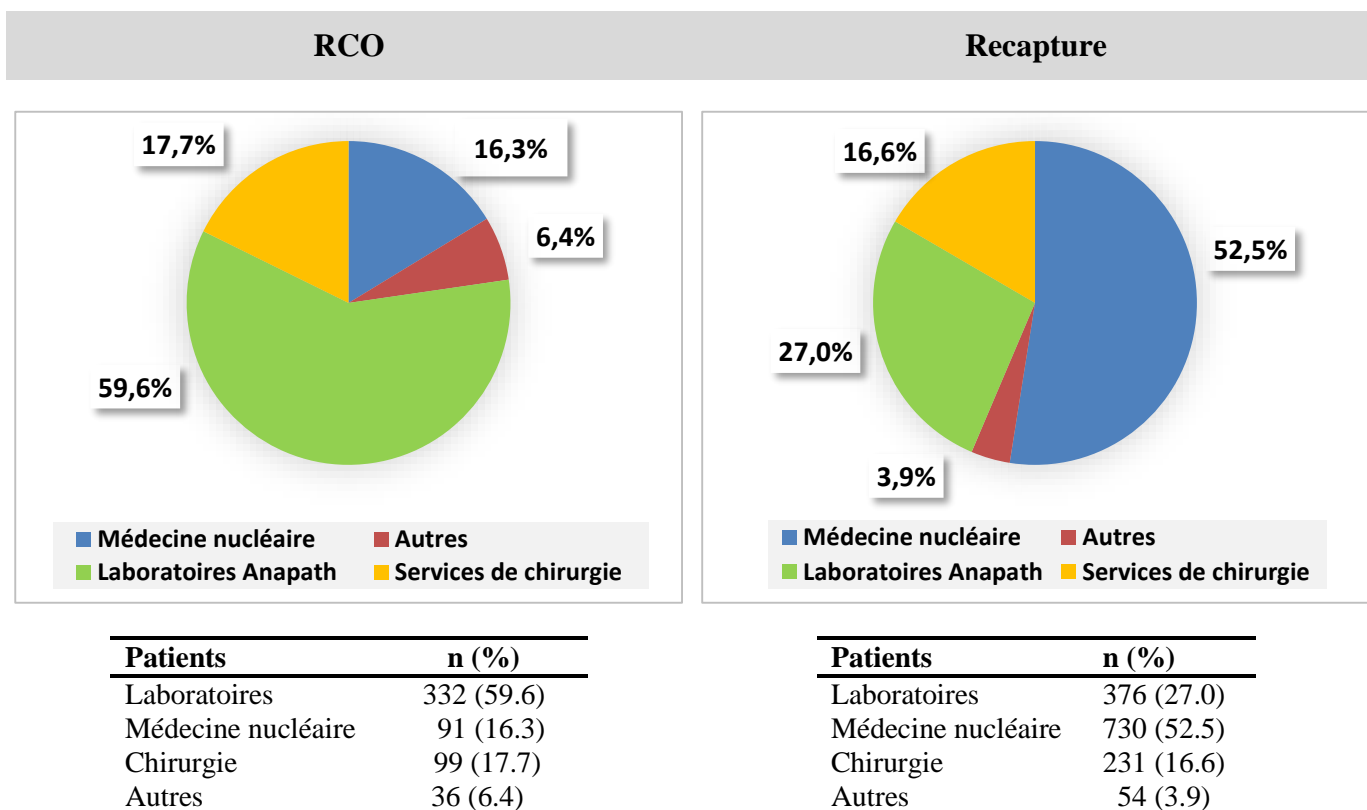


Figure 43. Distribution des sources d’information des cancers de la thyroïde.

L’estimation de l’incidence annuelle à partir des données sur le CT que nous avons pu collecter montrait une tendance à l’augmentation de l’incidence pour la période 1993-2013 (figure 44).

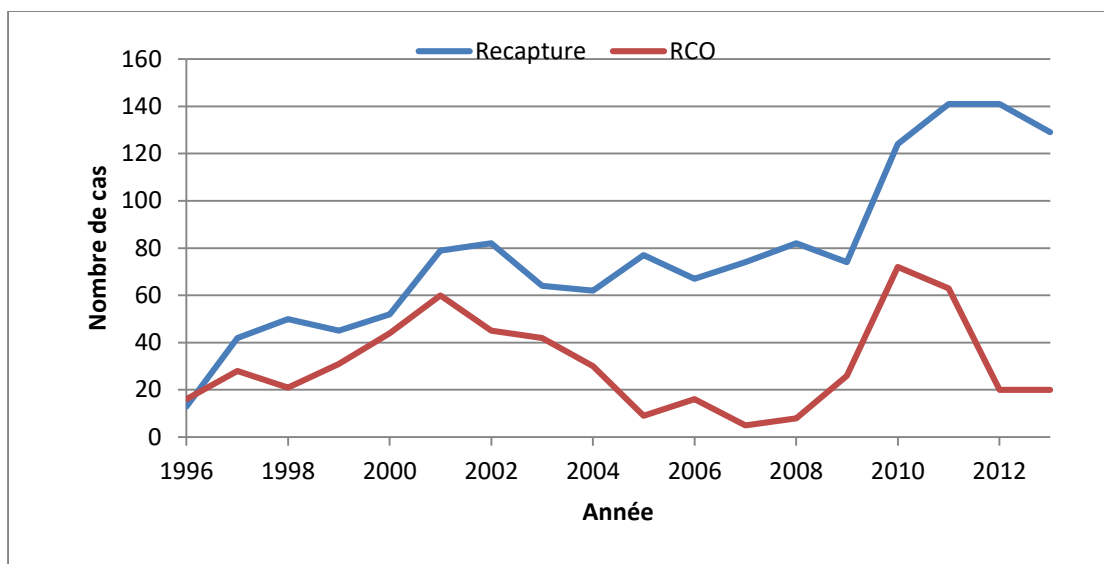


Figure 44. Évolution du nombre de cancers de la thyroïde, RCO *versus* notre collecte

Nous n’avons inclus dans notre étude que les CT avec preuve histopathologique, alors que dans le RCO, dans 13,7% des cas la base de diagnostic du CT n’a pas été reportée (tableau 30).

Tableau 30. Bases de diagnostic des cancers de la thyroïde, RCO *versus* notre collecte.

Type histologique	RCO n (%)	Recapture n (%)
Histologie de la tumeur primitive	463 (83%)	1 391 (100%)
Histologie des métastases	11 (2%)	0 (0%)
Imagerie médicale	6 (1%)	0 (0%)
Chirurgie	2 (0.3%)	0 (0%)
Inconnu	76 (13.7%)	0 (0%)

L’étude de la distribution des CT selon leur type histopathologique a montré de grandes similitudes dans les distributions par type histopathologique entre le RCO et notre base de données et qui montrait la prédominance des CTP, suivis des CTV et des carcinomes SAI. Cependant la fréquence des CTV était significativement plus élevée dans notre base de données (34%) que dans le RCO (27%), et celle des carcinomes SAI significativement plus élevée dans le RCO (20%) comparé à notre base de données (6%) (tableau 31).

Tableau 31. Types histopathologiques des CT, RCO versus notre collecte

Type histologique	RCO n (%)	Données collectées n (%)	p
Papillaire	273 (49%)	779 (54%)	NS
Vésiculaire	151 (27%)	491 (34%)	< 0,001
Carcinome, SAI	116 (20%)	87 (6%)	< 0,001
Carcinome anaplasique	11 (2%)	43 (3%)	NS
Carcinome médullaire	0 (0%)	14 (1%)	NS
Autres carcinomes spécifiés	11 (2%)	29 (2%)	NS

Abréviations : RCO, registre du cancer d'Oran ; n, nombre de malades par source d'information ; p, test de signification statistique des différences de distribution entre le RCO et recapture ; NS, non significatif ; SAI, sans autre indication.

Les différences entre les données sur le CT du RCO et les données que nous avons collectées concernaient par ordre de fréquence décroissante, la date d'incidence (42,5%), la date de naissance (25,8%), et les codes morphologiques (21,2%) (tableau 32). Dans le RCO, les dates retenues pour déterminer la date d'incidence étaient la date d'envoi du compte rendu d'anatomopathologie au chirurgien (28,2%), la date de rechute (4,9%), la date de réception de la pièce de thyroïdectomie par le pathologiste (4,5%), et la date de la chirurgie thyroïdienne de totalisation lorsque la chirurgie thyroïdienne initiale était partielle (3,1%) (tableau 32).

Tableau 32. Variables divergentes entre le RCO et notre base de données, 1996-2013

Variables divergentes	n	%
Date d'incidence*	122	42.5
Date de naissance	74	25.8
CIM-O-3	61	21.2
Prénom	37	13.0
Nom	27	9.4
Ce qui était considéré comme date d'incidence dans le RCO		
Date d'envoi du rapport d'anatomopathologie	81	28.2
Date des rechutes survenues jusqu'à 5 années après le diagnostic initial	14	4.9
Date de réception du spécimen par le pathologiste	13	4.5
Date de la chirurgie thyroïdienne pour totalisation	9	3.1

*Abréviations : n, effectifs ; CIM-O-3, Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie, 3^{ème} édition ; RCO, Registre du Cancer d'Oran. *Dans notre base de données la date d'incidence correspondait, par ordre de fréquence décroissante, à la date de la thyroïdectomie initiale (74,4%), la date d'envoi de la pièce opératoire au médecin pathologiste (25,4%), et à la date de totalisation de la thyroïdectomie initiale (0,2%).*

Les comparaisons des codes morphologiques ont montré que les divergences les plus fréquentes concernaient les CPFV codés dans le RCO comme CTP SAI (54,1%), les carcinomes spécifiés codés comme carcinomes SAI (24,6%), et les CTV codés comme CTP (11,5%) (tableau 33).

Tableau 33. Comparaison des codes morphologiques, RCO versus données recapturées

Codes morphologiques divergents (n=61)		
Types histopathologiques, Recapture	Types histopathologiques, RCO	n (%)
Carcinome vésiculaire	Carcinome papillaire, SAI	7 (11.5)
	Carcinome, SAI	7 (11.5)
	Carcinome anaplasique	2 (3.3)
Carcinome papillaire	Carcinome, SAI	6 (9.8)
	Carcinome vésiculaire	2 (3.3)
	Carcinome anaplasique	1 (1.6)
	Carcinome papillaire, SAI	33 (54.1)
Carcinome papillaire dans sa forme vésiculaire		
Carcinome anaplasique	Carcinome, SAI	2 (3.3)
Carcinome médullaire	Carcinome, SAI	1 (1.6)

Abréviations : n, effectifs ; RCO, Registre du Cancer d'Oran; SAI, sans autre indication

Chapitre 4. Discussion

1. Synthèse des principaux résultats

Les objectifs de notre étude sont de décrire les caractéristiques démographiques et clinicopathologiques des CT chez les résidents permanents de la wilaya d'Oran et leur évolution, ainsi que l'incidence globale et ses tendances. Initialement limitée à la période 1993-2006 (14 ans), nous avons étendu notre étude à la période 1993-2013 (21 ans). Le CT étant un cancer relativement rare parmi les cancers des autres sites anatomiques, cette extension de la période étudiée devait nous garantir (i) un cumul de données sur une période plus longue (21 ans) pour la réalisation d'analyses fines, (ii) une analyse statistique des données avec suffisamment de puissance statistique, (iii) et nous permettre de vérifier la tendance de la courbe d'incidence durant les années les plus récentes.

Durant la période étudiée, 1 443 nouveaux cas de cancers primitifs de la thyroïde ont été diagnostiqués chez des résidents de la wilaya d'Oran, dont 1 248 (86,5%) chez des femmes. L'âge moyen au diagnostic était de $43,7 \pm 14,8$ ans pour les femmes et $48,1 \pm 15,3$ ans pour les hommes, sans différence statistiquement significative. La prédominance féminine était plus prononcée chez les malades <45 ans comparés aux malades ≥ 45 ans, et durant les années les plus anciennes, mais moins prononcée pour les CTA. L'âge de survenue des CT variait selon le type histopathologique. Les CTP, les CTV, et les CTM étaient diagnostiqués durant la 4^{ème} décennie de vie, alors que les CTA étaient diagnostiqués durant la cinquième décennie de vie. Chez les femmes comme chez les hommes, dans plus de 80% des cas la découverte de la maladie était fortuite par la découverte par les malades eux-mêmes d'une tuméfaction du cou ou l'apparition d'anomalies fonctionnelles. Cette circonstance de diagnostic était significativement plus fréquente chez les malades <45 ans et a significativement augmenté durant la période étudiée. Les types histopathologiques les plus fréquents étaient les CTP (58,4%) et les CTV (28,3%). Une diminution significative de la taille des CT était observée durant la période étudiée, avec une augmentation significative de la fréquence des MCT et une baisse de fréquence des carcinomes >40 mm observée chez les femmes seulement. La fréquence des CT présentant des critères d'agressivité tumorale que sont les embolies vasculaires et les effractions capsulaires était plus élevée dans les CTV et les CTA, mais une baisse significative des tumeurs présentant ces caractéristiques d'agressivité était observée à partir de 2008. Une augmentation significative de la fréquence des CTP accompagnée d'une

baisse significative de la fréquence des CTV, des CTA, et des carcinomes SAI était observée durant la période étudiée, tandis que la fréquence des CPFV est restée stable.

Pour toute la période 1993-2013, l'incidence standardisée globale était de 11,7 pour 100 000 chez les femmes et de 2,0 pour 100 000 chez les hommes. En 21 ans l'incidence du CT a quintuplé chez les femmes (2,7 pour 100 000 en 1993 à 14,2 pour 100 000 en 2013 ; $p < 0,05$), et triplé chez les hommes (0,7 pour 100 000 en 1993 à 2,3 pour 100 000 en 2013 ; $p < 0,05$) (annexe 12). Chez les femmes comme chez les hommes les taux d'incidence les plus élevés étaient observés dans la strate des ≥ 45 ans, alors que l'augmentation de l'incidence était plus prononcée dans la strate des < 45 ans. Dans la strate des < 45 ans l'augmentation de l'incidence était près de deux fois plus élevée chez les hommes comparés aux femmes (VAP : +5,39% et +2,0% respectivement), même si chez les hommes celle-ci n'a pas atteint un degré de signification statistique.

L'incidence des CTP est passée de 1,2 pour 100 000 en 1993 à 10,2 pour 100 000 en 2013 chez les femmes; (VAP : +5,48% ; $p < 0,05$), et de 0,1 pour 100 000 en 1993 à 1,6 pour 100 000 en 2013 chez les hommes; (VAP : +14,4% ; $p < 0,05$). L'augmentation de l'incidence était plus importante chez les femmes < 45 ans comparées aux femmes ≥ 45 ans (VAP : +8,11% ; $p < 0,05$ et +5,58% ; $p < 0,05$), alors que chez les hommes, l'augmentation de l'incidence était plus élevée chez les ≥ 45 ans comparés aux < 45 ans (+26,51% ; $p < 0,05$ et +15,55% ; $p < 0,05$). Durant la même période une baisse significative de l'incidence des CTV était observée chez les femmes (VAP : -3,95% ; $p < 0,05$), alors que chez les hommes une augmentation de l'incidence des CTV était observée, bien que n'ayant pas atteint un degré de signification statistique.

Durant la période étudiée, l'incidence des MCT a été multipliée par 10, et celle des carcinomes de 11-20 mm par près de 6. L'augmentation de l'incidence des MCT était élevée et significative chez les femmes, tandis que chez les hommes celle-ci était modérée et non-significative (VAP : +17,34% ; $p < 0,05$ et VAP : +9,85% ; $p > 0,05$). Celle des carcinomes de 11-20 mm était près de 3 fois plus élevée chez les hommes comparés aux femmes (VAP : +23,34% ; $p < 0,05$ et VAP : +8,59% ; $p < 0,05$ respectivement). Durant la même période une augmentation de l'incidence des carcinomes > 40 mm était observée, mais seulement significative chez les hommes.

Lorsque seuls les malades avec un CTP étaient considérés dans l'analyse, les mêmes tendances étaient observées chez les hommes et les femmes, avec une augmentation de l'incidence des MCTP chez les deux sexes, mais seulement significative chez les femmes, et une augmentation significative de l'incidence des CTP > 40 mm chez les hommes et les femmes.

En 21 ans, l'incidence des CT à Oran a triplé chez les hommes et quintuplé chez les femmes. Dans 74,9% des cas cette augmentation était due à une augmentation de l'incidence des CTP (dans 88,1% des cas chez les femmes), aux carcinomes <20 mm dans 38,7% des cas, et aux MCT dans 16,3% des cas. Durant la même période, l'incidence des CTV et celle des CTA a significativement baissé.

L'analyse de l'incidence avec application du model Âge-Période-Cohorte a permis de mettre en évidence un effet période de diagnostic avec une augmentation significative de l'incidence des CTP chez les femmes observée à partir de l'année 2000, et un effet cohorte de naissance, avec une augmentation de l'incidence observée chez les femmes et les hommes nés dans les années 1980. Le drift net était de +6,6% chez les femmes et de +6,1% chez les hommes. Les augmentations d'incidence les plus élevées étaient observées chez les femmes aux âges extrêmes de la vie (25-29 ans, et 70-75 ans), et chez les hommes dans le groupe des 25-34 ans. Pour les CTP, le drift net était de +10,2% chez les femmes et +18,5% chez les hommes, avec l'augmentation de l'incidence la plus importante observée chez les femmes aux âges extrêmes de la vie reproductive (20-34 ans et >55 ans), et les hommes âgés entre 55 et 59 ans.

A notre connaissance, notre étude est la première dans tout le continent africain à décrire, à partir de données collectées en population générale les caractéristiques démographiques, cliniques et anatomopathologiques du CT, l'incidence et les drifts nets et locaux avec utilisation du modèle age-ériode-cohorte, mais la seconde étude après celle de Keinan-Boker et al. (45) à décrire l'évolution de l'incidence des CT avec estimation de la VAP selon les caractéristiques démographiques et anatomopathologiques.

2. Caractéristiques démographiques, facteurs hormonaux et carence en iode

L'âge relativement jeune des malades de notre cohorte correspond à l'âge de survenue des CT en Afrique, mais plus jeune comparé à l'âge de survenue des CT dans les pays développés. Ceci peut être expliqué par la structure d'âge de la population générale, celle-ci étant relativement jeune comparée aux populations des pays d'Amérique du Nord et d'Europe, où la majorité des études ont été réalisées. Selon les données de l'Observatoire Régional de la Santé pour la région Ouest, en 2020 près de 50% de la population de la wilaya d'Oran, avait moins de 30 ans, et 25% avait moins de 15 ans. Cependant même dans les pays développés, les CT semblent survenir avec une plus grande fréquence chez les adolescents et les adultes jeunes depuis quelques années (321-323). Dans la wilaya de Sétif, en Algérie, l'augmentation la plus

rapide de l'incidence chez les femmes était observée dans le groupe des 15-44 ans (+9.8% ; IC 95%, +5,6%--14,2% ; $p<0.05$) entre 1986 et 2010 (40).

Le sex-ratio F:H élevé dans notre étude a été observé dans toutes les régions du monde couvertes par des registres du cancer de population qui rapportent une incidence 2 à 12 fois plus élevée chez les femmes selon les régions (324,325). Le CT est rare chez l'enfant, mais son incidence s'élève à partir de la deuxième décennie de vie pour atteindre un pic en fin de période d'activité génitale chez la femme, alors que chez l'homme ce pic se situe vers la 6^{ème} décennie de vie (2). Cette distribution d'incidence selon le sexe et l'âge a été attribuée aux facteurs hormonaux. Plusieurs études épidémiologiques ont tenté d'élucider le rôle dans la carcinogénèse thyroïdienne des facteurs hormonaux et reproductifs chez les femmes. Les facteurs de risque identifiés étaient l'âge tardif aux premières règles (113,114,269,326), et une ménopause précoce ou artificielle (327). Un lien entre le CT et la parité a été observé dans les populations de Nouvelle Calédonie, de Polynésie française, et du Koweït où le nombre d'enfants par femme est élevé (110,113,114,327). L'augmentation de la TSH au cours de la puberté, des grossesses et durant la prise de contraceptifs oraux, et la forte stimulation de la glande thyroïde qu'elle induit a été suggérée comme cause possible de l'augmentation de l'incidence des CT durant la période reproductive chez les femmes (328,329). Bien que cette hypothèse soit confortée par les disparités d'incidence observées entre les sexes, par la présence d'œstrogènes dans les tumeurs thyroïdiennes (330), et leur rôle promoteur dans la carcinogénèse thyroïdienne chez les rats (331), le rôle des œstrogènes circulantes dans l'augmentation du risque de CT chez l'être humain n'a pas été démontré. Deux études prospectives n'ont pas trouvé de liens significatifs entre les facteurs hormonaux et reproductifs et le risque de CT (206,332), mais le risque était élevé chez les femmes avec des antécédents de pathologies mammaires bénignes, et chez les femmes ménopausées traitées par une hormonothérapie de substitution (333). L'allaitement a été suggéré comme pouvant jouer un rôle dans l'augmentation transitoire du risque de CT (122), et l'utilisation de drogues pour la fertilité pourrait avoir contribué à augmenter le risque de CT (334). L'association positive retrouvée avec les antécédents d'infertilité, de grossesse récente, le type de ménopause, l'utilisation de contraceptifs oraux, a été attribuée à l'intensification de la surveillance et du dépistage des femmes suivies pour infertilité, pour une grossesse récente, ou des femmes qui ont bénéficié d'une ménopause chirurgicale. Dans une méta-analyse portant sur 6 études de cohortes et 3 études cas-témoins, le risque de CTP était plus élevé avec l'âge tardif à la ménopause (1,39 ; IC95%, 1,03-1,89, $p=0,032$). Aucune association significative n'était

démontrée entre le risque de CTP et les autres facteurs hormonaux, tels que la contraception orale, l'hormonothérapie de substitution, l'âge à la ménarche, la parité, l'âge à la première naissance, le statut ménopausique, et l'allaitement. Des analyses en sous-groupes ont confirmé ces résultats (334).

Dans notre étude le rôle possible de l'intervention de facteurs hormonaux et reproductifs est conforté par une fréquence significativement plus élevée des CT chez les femmes <45 ans et la diminution significative des disparités entre les deux sexes chez les malades ≥45 ans, suggérant l'intervention, dans cette dernière strate d'âge, de facteurs de risque communs aux deux sexes.

Outre les facteurs hormonaux et reproductifs, la carence en iode a été suggérée comme cause possible des disparités observées entre les sexes. En Suisse, avant 1973, le ratio F:H du CT était de 1,4 à 1,6 dans les zones d'endémie goitreuse, et de 2,1 à 3,0 dans les zones où l'apport en iode était adéquat (335). En Chine, après mise en place du programme d'iodation du sel de table l'augmentation annuelle de l'incidence est passée de 4,9% en 1983-2002 à 19,9% en 2003-2007 chez les femmes (335). En Australie la suspension du programme d'iodation du sel mis en place en 1970 a engendré une augmentation de l'incidence des CT de 6,7% par année chez les femmes et de 4,4% par année chez les hommes. Cette augmentation était plus marquée pour les CTP et dans les zones à carence en iode modérée comparée aux zones où la consommation d'iode était adéquate (72).

Le sex-ratio F:H de 6,4:1 observé dans notre cohorte pourrait être expliqué par le statut iodé, et des différences significatives d'incidence ont été observées selon le type histopathologique (9,24,25,28,29). Dans la plupart des registres du cancer les CTP sont les types prédominants (70% à 90% des CT), alors que les CTV représentent 5% à 10% (8,335). En Afrique, la distribution des CT selon le type histopathologique varie selon les régions avec une prédominance des CTV dans les régions carencées en iode où le goitre sévit à l'état endémique (2). La carence iodée chronique a été associée à une augmentation de l'incidence des CTV et CTA, Mais lorsque la supplémentation en iode alimentaire est introduite le ratio CTP:CTV augmente dans un délai de 15 à 40 ans, sans variation de l'incidence globale (335).

Le statut en iode des populations est évalué sur la base de ses concentrations dans l'urine. L'OMS définit un apport adéquat en iode sur les concentrations suivantes : Apport excessif en iode, >300 µg/L; supplémentation plus qu'adéquate, 200-299, 300 µg/L; adéquate, 100-199

$\mu\text{g/L}$; carence iodée légère, 50-900 $\mu\text{g/L}$; carence modérée en iode, 20-49 $\mu\text{g/L}$; et carence en iode sévère, $<20 \mu\text{g/L}$ (119,335). Une étude récente réalisée en population générale par l'Institut National de Santé Publique a montré que les personnes incluses avaient une excrétion urinaire en iode adéquate, reflet d'une supplémentation en iode optimum (rapport non publié). Parmi les cas de CT étudiés, la distribution des CTP et des CTV était similaire durant la période 1993-1997. Cependant une tendance à l'augmentation de la fréquence des CTP et à la baisse de la fréquence des CTV était observée, ce qui peut traduire un passage du statut de carence iodée au statut de supplémentation suffisante à excessive. Aux USA des études à partir de l'expérience « Étude sur la Santé et la Nutrition « U.S. Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) » a indiqué que la supplémentation en iode de la population américaine est restée stable depuis 2000 (336-339). Une autre étude NHANES réalisée en 2007-2008 a montré que les enfants de 6-11 ans ont une supplémentation alimentaire en iode plus qu'adéquate avec une excrétion urinaire médiane d'iode de 215 $\mu\text{g/L}$ (340). Les comparaisons entre les régions selon la consommation d'iode étaient utilisées pour expliquer les différentes tendances dans le ratio CTP:CTV. Au Brésil le ratio CTP:CTV a augmenté de 2,6 à 8,5 (229%) chez les femmes, et de 2,7 à 8,6 (211%) chez les hommes de 1997-2000 à 2005-2008 (78). Aux USA, l'augmentation du ratio CTP:CTV était moins importante, avec une augmentation de 9,1 à 11,7 (29%) chez les femmes et de 6,5 à 7,5 (16%) chez les hommes durant la même période (78). Considérant le délai de latence de 15 à 40 ans pour l'expression clinique des phases antérieures du niveau de nutrition en iode (335), dans notre étude, il est possible que le ratio CTP:CTV durant la période 1993-1997 reflète la période de carence iodée à Oran, alors que l'augmentation du ratio CTP:CTV durant les périodes les plus récentes (2003-2013) traduit une supplémentation en iode adéquate à excessive. Nous pouvons suggérer que l'évolution de la consommation d'iode par les habitants de la wilaya d'Oran entre 1993 et 2013 pourrait expliquer, au moins en partie, les tendances observées pour les types histopathologiques majeurs étudiés.

3. Circonstances de diagnostic

La fréquence élevée des malades consultant spontanément après la découverte de symptômes évocateurs de la maladie ne peut avoir comme seule explication un meilleur accès aux services de santé, en raison du caractère gratuit des soins dans le secteur public en Algérie instauré en 1974, et la flexibilité du système de santé. En revanche l'expansion du secteur de santé privé depuis le début des années 1990 peut avoir contribué à l'augmentation du nombre de patients

qui consultent dès l'apparition d'anomalies physiques ou fonctionnelles. Parmi les 11 laboratoires d'anatomopathologie participant, 9 se trouvaient dans le secteur privé, en revanche 4% des thyroïdectomies seulement ont été réalisées dans des cliniques du secteur privé.

La prédominance des malades <45 ans consultant spontanément dès l'apparition de symptômes et la tendance à l'augmentation de leur fréquence durant la période d'étude peut être expliquée par un meilleur niveau d'instruction des malades les plus jeunes, un meilleur accès à l'information médicale, l'inquiétude suscitée par l'épidémie de cancer observée en Algérie depuis plusieurs années, et probablement la prise de conscience des malades de la nécessité de consulter tôt dès l'apparition d'anomalies physiques ou fonctionnelles. Un autre facteur qui expliquerait la prédominance des consultations spontanées chez les malades <45 ans est la prédominance des femmes dans cette strate d'âge, celles-ci étant connues pour être plus consommatrices de soins de santé que les hommes.

Alors que dans les pays développés, le recours à l'imagerie médicale a été la cause d'une épidémie d'incidentalomes thyroïdiens (27), dans notre étude, la découverte d'incidentalomes lors d'un examen radiologique du cou était la circonstance de découverte du CT la moins fréquente (1,2% chez les femmes et 10,1% chez les hommes). L'augmentation de l'incidence des CT observée depuis plus de 30 ans dans les pays développés a été attribuée à un recours plus fréquent à l'échographie thyroïdienne, à l'échodoppler des vaisseaux du cou notamment pour l'investigation de l'hypertension artérielle (HTA), et aux TDM de la tête et du cou (341-347). L'accès facile de la population à l'imagerie médicale à Oran ne semble pas avoir joué un rôle majeur dans la découverte de la maladie. En revanche une plus grande fréquence de découverte d'incidentalomes chez les malades ≥ 45 ans comparés aux malades <45 ans au décours d'un examen échodoppler peut être expliquée par la forte prévalence de l'HTA chez les malades les plus âgés, nécessitant le recours à l'imagerie médicale pour l'exploration des artères du cou.

4. Caractéristiques des carcinomes de la thyroïde par type histopathologique

Dans la plupart des registres du cancer, les CTP sont prédominants avec des fréquences variant de 70% à 90%. Les CTV représentent 5% à 10% des types histopathologiques, selon les populations étudiées (8,10). En Afrique, la distribution des types histopathologiques varie selon les régions, avec prédominance du CTV dans certaines régions, des disparités attribuées aux différences régionales de la carence iodée, et au goitre endémique (348).

Dans notre cohorte, les CTP prédominaient (58,3%) suivis des CTV (29,7%). Cette distribution a varié selon les périodes, avec une prédominance des CTV observée jusqu'à 1998-2002 (43,7%), puis à partir de 2003, une prédominance des CTP suivis des CTV pour représenter 69,4% et 21,4% respectivement durant la période 2008-2013.

Les causes possibles de l'évolution des CT et des tendances de l'incidence observées par type histopathologique sont discutées plus loin.

4.1. Le carcinome de type papillaire

Il se voit à tout âge, avec une très nette prédominance féminine. Sa fréquence maximum se situe entre 20 et 40 ans. Après 50 ans, la fréquence féminine décroît. Il se présente comme un nodule solitaire, parfois associé à des adénopathies cervicales, ou asymptomatique découvert fortuitement par la palpation, lors d'une échographie, ou par l'examen d'une pièce de thyroïdectomie réséquée pour une pathologie bénigne. La taille du CTP varie de 1 mm à 100 mm, le plus souvent autour de 20 mm à 40 mm. Les CT sont multifocaux d'emblée dans 20% des cas.

Parmi les cas de CT étudiés, l'âge moyen des malades au diagnostic était de $43,2 \pm 14,6$ ans. Près de 50% des malades avaient moins de 42 ans. Dans 91,7% des cas des nodules étaient présents, et dans 59,2% des cas il s'agissait de nodules solitaires. Les MCT étaient plus fréquents dans les CTP que dans les autres types histopathologiques (25,8%), et la tumeur était multifocale dans 18,8% des cas, corroborant les données de la littérature. Témoins du potentiel agressif de certains CTP, les effractions capsulaires et emboles vasculaires étaient observées dans 44,1% et 35,4% des cas, sans variations avec l'âge. Ces caractéristiques d'agressivité des CTP seraient liées à des mutations de type *BRAF* fréquentes dans les zones d'endémie goitreuse lorsqu'une prophylaxie iodée est instaurée (2).

4.2. Le carcinome de type vésiculaire

Il s'observe vers 50 ans avec un sex-ratio F:H de 1,5:1. Le CTV se présente le plus souvent sous forme d'une masse solitaire intrathyroïdienne mesurant plus de 20 mm de diamètre. Les MCT sont pratiquement inexistants.

Dans notre cohorte, les CTV étaient caractérisés par un âge de survenue relativement jeune et une grande prédominance féminine comparés aux observations faites dans d'autres populations (2). En accord avec les données de la littérature, 74% des CTV étaient associés à des nodules

solitaires. Le CTV était exceptionnel chez les enfants (n=4). Alors que les MCT vésiculaires sont quasi-inexistants, 9,4% des MCT observés dans notre étude étaient associés à des CTV. Le caractère localisé des CTV observé dans notre étude (91,4%) est également en accord avec les données de la littérature. La fréquence élevée des effractions capsulaires et des embolies vasculaires observée dans notre cohorte (80,0% et 72,3% respectivement) témoigne du caractère plus agressif, et d'un potentiel métastatique plus élevé des CTV comparés aux CTP. Alors que pour tous les types histopathologiques la maladie était découverte à la suite de consultations spontanées motivées par la découverte d'anomalies par les malades eux même, les CTV étaient découverts chez des malades déjà traités et/ou suivis pour goitre ou nodules thyroïdiens bénins.

4.3. Le carcinome peu différencié

La prévalence du CPD a été estimée à 4% en Europe, mais ce taux serait beaucoup plus bas aux USA (2). Sa fréquence semble élevée dans les régions à carence iodée, et le goitre favoriserait son apparition. Le CPD surviendrait à la suite d'une dédifférenciation d'un CTP ou d'un CTV, ou bien de novo sans cancer différencié préexistant. Il se présente habituellement sous forme de masse cervicale solitaire de grande taille avec ou sans adénopathies. La taille des CPD est supérieure à celle des carcinomes différenciés (30 à 50 mm). Le sex-ratio est proche de 1 et l'âge de survenue se situe autour de 55-60 ans. Dans notre cohorte la fréquence des CPD était de 2%, avec un âge moyen de survenue similaire à celui des CTP et des CTV (43,7±20,9 ans). Cinquante pour cent des malades avaient plus de 48 ans au moment du diagnostic ce qui semble conforter l'hypothèse d'une histoire naturelle plus longue du CPD comparé aux CTP et CTV, mais aussi de la possibilité de coexistence parmi les cas de CT de malades qui ont développé des CPD sur des CT préexistants, et de malades avec des CPD survenus de novo. Le sex-ratio F:H de 2,6:1 observé dans notre cohorte rapproche nos données de celles observées dans d'autres populations, où le CPD semble survenir avec une fréquence équivalente chez les hommes et les femmes (2).

4.4. Le carcinome de type anaplasique

C'est une tumeur très rare (1% à 2%), avec une incidence particulièrement élevée dans les zones à carence iodée, et de faible niveau socio-économique, probablement du fait d'un long délai de diagnostic des carcinomes différenciés. Dans les pays développés l'incidence des CTA est en nette diminution sous l'effet de la correction de la carence iodée, et d'une intensification

de la détection et du traitement des cancers différenciés. Le CTA est une tumeur du sujet âgé survenant dans moins de 25% avant 60 ans, et extrêmement rare avant 40 ans avec une légère prédominance féminine (sex-ratio F:H=1,5:1). La plupart des CTA se développent à partir de carcinomes différenciés préexistants, le plus souvent des CTP non traités ou méconnus.

Dans notre étude, le CTA représentait 4,1% de l'ensemble des CT diagnostiqués. L'âge moyen de survenue était de $51,7 \pm 19,6$ ans et 50% des malades avaient plus de 54 ans au moment du diagnostic. Un sex-ratio de 2,3:1 rapproche nos données de celles observées dans les populations des pays développés. Les circonstances de diagnostic étaient dominées par la découverte d'une adénopathie cervicale par les malades, sans antécédents de pathologie thyroïdienne dans 87,0% des cas. En revanche l'examen microscopique de la pièce de thyroïdectomie a retrouvé un goitre associé au diagnostic de cancer dans 50,9% des cas. Les nodules étaient présents dans 76,3% des cas, la taille moyenne des cancers était de $33,8 \pm 7$ mm, et la tumeur de plus grand diamètre n'a pas excédé 40 mm contrairement aux autres types histopathologiques.

4.5. Le carcinome de type médullaire

Sa fréquence est estimée entre 5% et 10%. L'âge au diagnostic est variable : autour de 50 ans pour les formes sporadiques et 30 ans pour les formes familiales. Le sex-ratio est à peu près égal avec une légère prédominance féminine. Dans notre cohorte l'âge moyen au diagnostic était de $47,7 \pm 19,4$ ans, et 50% des malades avaient moins de 41 ans. Contrairement aux observations faites dans les pays développés, le sex-ratio F:H était de 5:1. La taille moyenne de la tumeur était de $32,5 \pm 14,4$ mm, et la tumeur de plus grande taille n'a pas excédé 50 mm.

5. Incidence standardisée globale et tendances évolutives

Dans toutes les populations étudiées l'incidence était près de 2 fois plus élevée dans les pays à revenu élevé que dans les pays à revenu moyen et faible (11,10 pour 100 000 et 4,70 pour 100 000 chez les femmes et 3,60 pour 100000 et 1,40 pour 100 000 chez les hommes) (12). Avec une incidence de 11,7 pour 100 000 chez les femmes et de 2,0 pour 100 000 chez les hommes l'incidence du CT dans la wilaya d'Oran est comparable à celles estimées dans les pays à revenu élevé (tableau 34). L'incidence du CT observée dans notre étude est également élevée comparée aux estimations faites par le CIRC pour l'ensemble du pays à partir de 18 registres couvrant 50% de la population algérienne (8,1 pour 100 000 chez les femmes) (9). En revanche les estimations faites pour la période 2014-2017 dans quinze registres du cancer de

population couvrant différentes régions d'Algérie situent la wilaya d'Oran en position intermédiaire entre les wilayas où le taux d'incidence du CT est élevé (Bordj Bou Areridj, Alger, et Batna) et les wilayas où le taux d'incidence du CT est faible (Guelma, Boumerdes, Jijel, Saida, Médéa et Bejaia) (figure 45). Les estimations annuelles du CT faites dans les wilayas d'Alger et de Sétif montrent que les niveaux d'incidence du CT sont nettement plus élevés dans la wilaya d'Oran comparées à ceux observés dans les wilayas d'Alger et de Sétif (figure 46).

Notre étude confirme les tendances observées dans d'autres populations d'Amérique du Nord, d'Amérique du Sud, d'Europe, d'Asie et des îles du Pacifique, que sont une augmentation de l'incidence des CT du fait de l'augmentation de l'incidence des CTP et celle des CT ≤ 20 mm.

Considérant les VAP estimées, la wilaya d'Oran arbore des VAP faibles comparées à celles estimées dans certains pays d'Europe et d'Asie (Italie, Finlande, Suisse et Japon) où l'incidence du CT a augmenté très rapidement, et des pays tels que l'Australie et le Canada où les VAP sont modérées (tableau 35).

Notre étude confirme également les tendances observées dans les wilayas de la région Est et Sud-Est de l'Algérie, et des wilayas de Sétif et d'Alger (40-42) (figure 45).

Dans les wilayas d'Oran, comme dans celle de Sétif, les VAP estimées chez les femmes étaient élevées comparées à celles estimées chez les hommes (tableau 36). Dans de nombreuses régions du monde, les VAP sont plus élevées chez les femmes comparées aux hommes (27,47,68,73). Cependant des VAP du CT élevées chez les hommes comparés aux femmes a été observée au Canada (14,344) et en France (45).

Les VAP estimées chez les femmes de la wilaya d'Oran (1993-2013) sont plus faibles (+3,72%) comparées à celles observées dans la wilaya de Sétif (1986-2010) (+5,3%). Chez les femmes <45 ans, la VAP est également élevée dans la wilaya de Sétif (+9,8%) comparée à celle observée dans la wilaya d'Oran (+2,0%).

Après une augmentation dramatique de l'incidence du CT sur plusieurs décennies, dans certaines régions telles que l'Amérique du Nord et l'Asie une tendance à la baisse des VAP est observée durant les années les plus récentes (130-132), une tendance qui signe un début de décroissance de l'incidence du CT dans ces régions. Ces tendances ont été en grande partie attribuées à la standardisation du diagnostic, du suivi, et de la prise en charge des nodules thyroïdiens.

En Algérie, les données d'incidence les plus récentes montrent que la tendance à l'augmentation se poursuivait encore en 2016 à Sétif et en 2018 à Alger. Dans la wilaya de Sétif, l'incidence du CT chez les femmes est passée de 0,1 pour 100 000 en 1986 à 9,6 pour 100 000 en 2016. Dans cette même wilaya la VAP chez les femmes pour la période 1986-2016 était estimée à +6,8% ($p < 0,05$).

Tableau 34. Incidence du cancer de la thyroïde standardisée (population mondiale) dans différents registres du cancer

Auteurs	Source*	Période d'étude	Nombre de cas		Taux d'incidence [†]	
			Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Boukheris et al. Oran, Algérie, (2021)	Oran**	1993-2013	195	1 248	2.0	11.7
Lital Keinan-Boker et al., Israël (2016) (28)	ICR	1980-2012	17 055		2.5-11.5	7.3-18.1
Colonna et al., France (2015) (29)	France	1982-2010	1 718	6 541	0.6-3.5	2.1-2.6
Luka Vučemilo et al., Croatie (2015) (30)	CNCR	1988-2010	1 355	5 453	1.9-4.5	5.7-17.9
Veiga et al., Brésil (2013) (54)	SPCR	1997-2008	2 579	13 313	4.42	18.4
Hamdi Cherif et al., Algérie (2013) (25)	SCR-A	2006-2010	43	200	1.4	6.2
AIRTUM Working Group, Italie (2012) (31)	AIRTUM	1998-2002	675	2 579	5.2	15.5
Londero et al., Danemark (2012) (32)	DATHYRCA	1996-2008	1 350		1.4-2.2	
Chen et al., U.S.A (2009) (47)	SEER	1988-2005	7 458	23 308	2.5-5.1	6.4-14.9
Sassolas et al., France (2009) (33)	TCR-RA	1998-2006	1 256	4 111	2.5-3.9	8.1-12.7
Rego-Iraeta et al., Espagne (2009) (34)	PRUHV	1978-2011	70	252	0.3-3.2	1.6-8.2
Pellegriti et al., Italie (2009) (35)	SRRTC	2002-2004	366	1 584	3.7	17.8
Netea-Maier et al., Pays Bas (2008) (36)	NCR	1989-2003	1 451	3 629	0.9-1.1	3-13.1
Scheiden et al., Luxembourg (2006) (37)	MTR	1983-1999	74	236	3.0-5.7	9.0-10.5
Giedre Smailyte et al., Lituanie (2006) (38)	CRL	1978-2003	57	316	0.7-2.5	1.5-11.4
Burgess et al., Australie (2002) (53)	ANCSC	1982-1997	9 053		1.3-2.0	2.9-5.5

*Abréviations : ICR, Israël Cancer Registry ; CNCR, Croatian National Cancer Registry ; SPCR, Sao Paulo Cancer Registry (Brésil) ; SCR-A, Setif Cancer Registry, Algérie ; AIRTUM, Italian Association of Cancer Registry ; DATHYRCA, Danish Thyroid Cancer national database (Danemark) ; SEER, Surveillance Epidemiology and End Results (registres du cancer de population, USA) ; TCR-RA, Thyroid Cancer Registry of Rhône-Alpes Region (France) ; PRUHV, Pathology Registry of the University Hospital of Vigo (Espagne) ; SRRTC, Sicilian Regional Registry of Thyroid Cancer (Italie) ; NCR, Netherlands Cancer Registry (Pays bas) ; MTR, Morphology Tumor Registry (Luxembourg) ; CRL, Cancer Registry of Lithuania ; ANCSC, Australian National Cancer Statistics Clearing House ; *acronyme de la cohorte ; †L'intervalle donne l'incidence au début et à la fin de la période d'étude ; tous les taux sont ajustés sur l'âge (population mondiale pour 100,000 personnes-années) ; ** présente étude réalisée dans la wilaya d'Oran, Algérie à partir de données collectées en population générale. .*

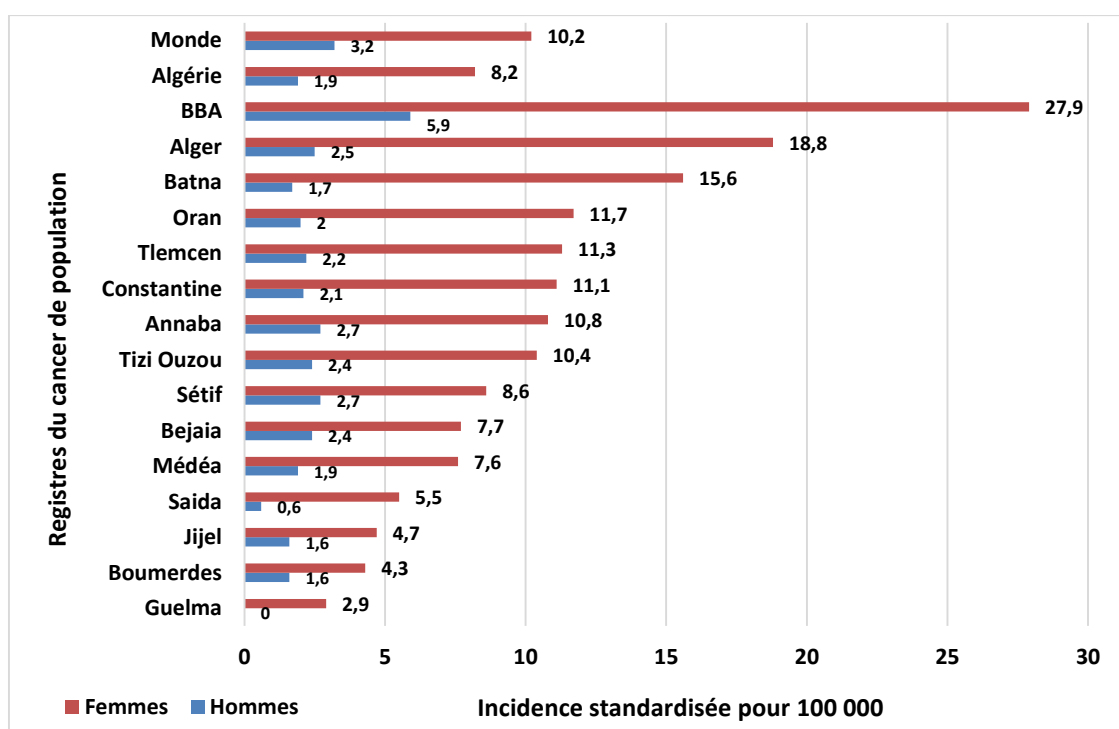


Figure 45. Incidence standardisée pour 100 000 (population mondiale), dans le monde, en Algérie, et dans différentes wilayas d'Algérie

Tableau 35. Variations Annuelles en Pourcentage de l'incidence des cancers de la thyroïde estimées dans différents pays

Auteur (année)	Pays	Années		VAP (%)*	
				Femmes	Hommes
Boukheris et al. (2021), Oran	Algérie	1993	2013	3.72	3.23
Lital Keinan-Boker et al. (2016) (28)	Israël	1980	2012	2.28-6.47 ^{††}	7.28-18.05 [‡]
				2.25-4.27 [§]	2.50-15.25 [§]
Colonna et al. (2015) (29)	France	1982	2010	7.2	7.8
Hamdi Cherif et al. (2013) (25)	Algérie	1996	2013	5.3 [†]	3.2
F. A. Hagggar et al. (2012) (54)	Australie	1982	2007	—	
F. A. Hagggar et al. (2012) (54)		1982	2000	2.0	
Y.Wang et al. (2012) (54)	Chine (Shangai)	1983	2007	4.9	—
L. F. Ellison et al. (2012) (99)	Canada	2002	2008	7.3	8.4
L. dal Maso et al. (2011) (40)	Italie	1991/95	2001/05	145 [†]	12.7 [†]
B. A. Kilfoy et al. (2009) (4)	Danemark	1973/1977	1998/2002	81.3 [†]	20.0 [†]
B. A. Kilfoy et al. (2009) (4)	Finlande	1973/1977	1998/2002	62.8 [†]	29.4 [†]
B. A. Kilfoy et al. (2009) (4)	Israël (juifs)	1973/1977	1998/2002	95.2 [†]	34.6 [†]
B. A. Kilfoy et al. (2009) (4)	Japon	1973/1977	1998/2002	85.7 [†]	52.4 [†]
		1983	2000	—	2.6
A. Rego-Iraeta et al. (2009) (34)	Espagne	1978	2001	9.4	2.6
B. A. Kilfoy et al. (2009) (4)	Suisse	1973/1977	1998/2002	85.7 [†]	5.3 [†]
http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/	Royaume Uni	1993	2008	2.3	0.6
A. Y. Chen et al. (2009) (47)		1998	2005	7.0	6.3
http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html	USA	1997	2009	7.0	—
M. Colonna et al. (2007) (47)	France	1983	2000	8.98	8.13
S. Liu et al. (2001) (108)	Canada	1970/72	1994/96	3.5 [*]	3.2 [*]

Abréviations : VAP, Variation Annuelle de l'incidence estimée en Pourcentage ; *pourcentage d'augmentation annuel ; †Pourcentage de changement temporel (% augmentation) pour la période indiquée ; ‡population arabe ; §Population juive

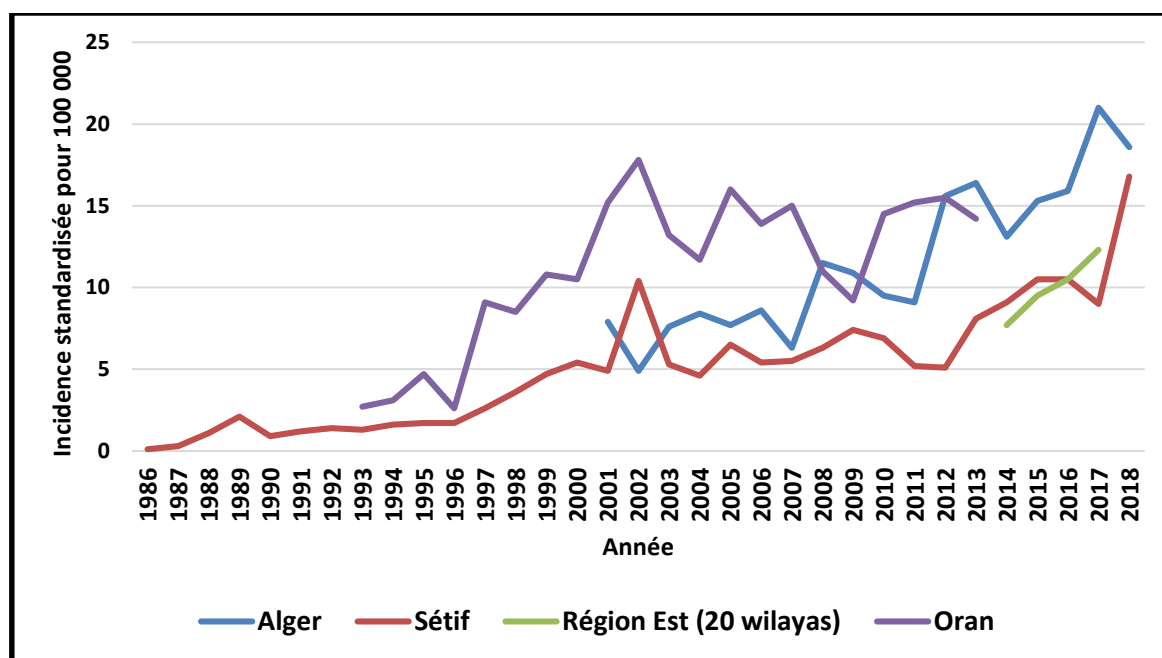


Figure 46. Évolution de l'incidence du cancer de la thyroïde, standardisée (population mondiale) exprimée pour 100 000, chez les femmes dans les wilayas d'Alger (2001-2018), de Sétif (1986-2018), dans 20 wilayas de la région Est (2014-2017), et à Oran (1993-2013)

Sources : adaptée à partir des références 39 à 42.

Les données d'incidence de la wilaya d'Oran sont dérivées de l'étude actuelle.

6. Causes possibles de l'augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde à Oran

6.1. L'exposition aux rayonnements ionisants comme explication possible

Parmi les facteurs qui ont pu causer une augmentation de l'incidence des CT, l'exposition de la glande thyroïde aux RI pourrait être suspectée. L'exposition aux RI dans l'enfance et l'adolescence est un facteur de risque de CT clairement établi et bien quantifié, en particulier pour les CTP (96,102), avec un excès de risque de 7 par Gy (103,147,234). Le risque de CT a été attribué aux RI reçus pour le traitement de pathologies bénignes entre les années 1930 et 1960 (94,97), aux radiographies dentaires (350,351), et plus récemment à l'imagerie médicale par TDM, en particulier chez les enfants (352,353). L'augmentation du nombre d'examens par TDM durant l'enfance pourrait être la cause de l'augmentation du nombre de CT observée dans les pays développés (153,154), mais un effet carcinogène chez les adultes est possible, comme en témoigne l'augmentation de l'incidence des CT chez les femmes survivantes des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki et qui avaient plus de 20 ans au moment de l'explosion (165). Une autre source d'irradiation de la thyroïde est représentée par l'usage d' ^{131}I pour le diagnostic des pathologies thyroïdiennes et le traitement de l'hyperthyroïdie. Une méta-analyse a conclu que l'usage d' ^{131}I pour le traitement de l'hyperthyroïdie multiplie le

risque de CT par 2 ; (RR : 1,99 ; CI 95%: 0,92-1,33) (353). La radiothérapie reçue pour le traitement des cancers de la tête et du cou est une source additionnelle d'irradiation de la thyroïde (143,144,354-360). Dans une cohorte d'enfants survivants d'un premier cancer 7,5% de tous les seconds cancers étaient des CT (361).

Dans notre cohorte, le recours aux TDM, et l'exposition aux RI qui en a résulté pourrait avoir contribué à l'augmentation de l'incidence des CT. Etant donné le risque potentiel de cancer, des recherches sur la fréquence de recours aux TDM et sur le matériel de contraste utilisé dans les structures de santé de la wilaya d'Oran sont requises. Une autre source d'exposition aux RI qui aurait contribué à l'augmentation de l'incidence des CT est la RT reçue pour traiter les cancers de la tête, du cou, des leucémies et lymphomes. La fréquence non négligeable des cancers nécessitant des traitements par radiothérapie, et l'allongement de la survie des malades traités a probablement augmenté le nombre de survivants exposés aux effets délétères sur la santé à long terme des hautes doses de RI. Parmi tous les CT inclus dans notre cohorte, nous ne connaissons pas la proportion de ceux qui représentaient des seconds cancers, et notre exploration des dossiers médicaux à la recherche des antécédents médicaux, de notions de radiothérapie, d'exposition à l'¹³¹I, aux radiographies, et aux TDM était infructueuse.

Une autre source de RI pourrait être liée aux essais nucléaires conduits par l'armée française entre 1960 et 1966 dans le Sahara algérien. Les retombées sur la santé des essais et accidents nucléaires sont bien documentées et découlent des tests nucléaires conduits dans les années 1950 et 1960, de l'étude des effets à long terme sur la santé des bombardements de Hiroshima et Nagasaki en Août 1945, et de l'impact des retombées radioactives en Europe après l'accident de Tchernobyl survenu en Avril 1986 (362-371).



Figure 47. Troisième essai nucléaire aérien réalisé par la France à In Ekker, près de Reggane

Opération Gerboise rouge, le 27 décembre 1960 près de Reggane, dans le sud algérien. AFP PHOTO FILES/HO

Entre 1960 et 1966, l'armée française a réalisé 17 essais nucléaires sur les sites entre In Ecker et Reggane dans le Sahara algérien dont 13 souterrains. L'explosion générée par le troisième essai nucléaire aérien réalisé le 27 décembre 1960 (opération Gerboise rouge) était quatre fois plus importante que celle de Hiroshima le 6 Août 1945 (figure 47). L'étendue des retombées nucléaires du premier essai a atteint des zones allant bien au-delà du Sahara, et observée jusqu'à deux semaines après le premier test aérien. Dès le lendemain de l'explosion, le nuage radioactif a recouvert toute l'Afrique du Nord, et a traversé tout le désert, pour atteindre Tamanrasset, l'Afrique subsaharienne et l'Afrique centrale. Trois jours plus tard, le nuage est remonté vers l'Afrique de l'Ouest, et en deux semaines, il a atteint les côtes méditerranéennes espagnoles, et a recouvert la moitié de la Sicile en Italie (figure 48). Certains radioéléments éjectés par les explosions aériennes, tels que l' ^{131}I ou le césium 137, ont pu être inhalés par les populations, mais les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour quantifier les doses de RI auxquelles les populations ont été exposées, et ne permettent pas d'établir le lien causal entre l'incidence des CT et les tendances observées et les tests nucléaires réalisés. L'augmentation significative de l'incidence chez les femmes nées à partir de 1960, et qui a coïncidé avec les essais nucléaires réalisés dans le Sahara algérien, pourrait suggérer un rôle possible des retombées nucléaires sur la santé de la population étudiée.

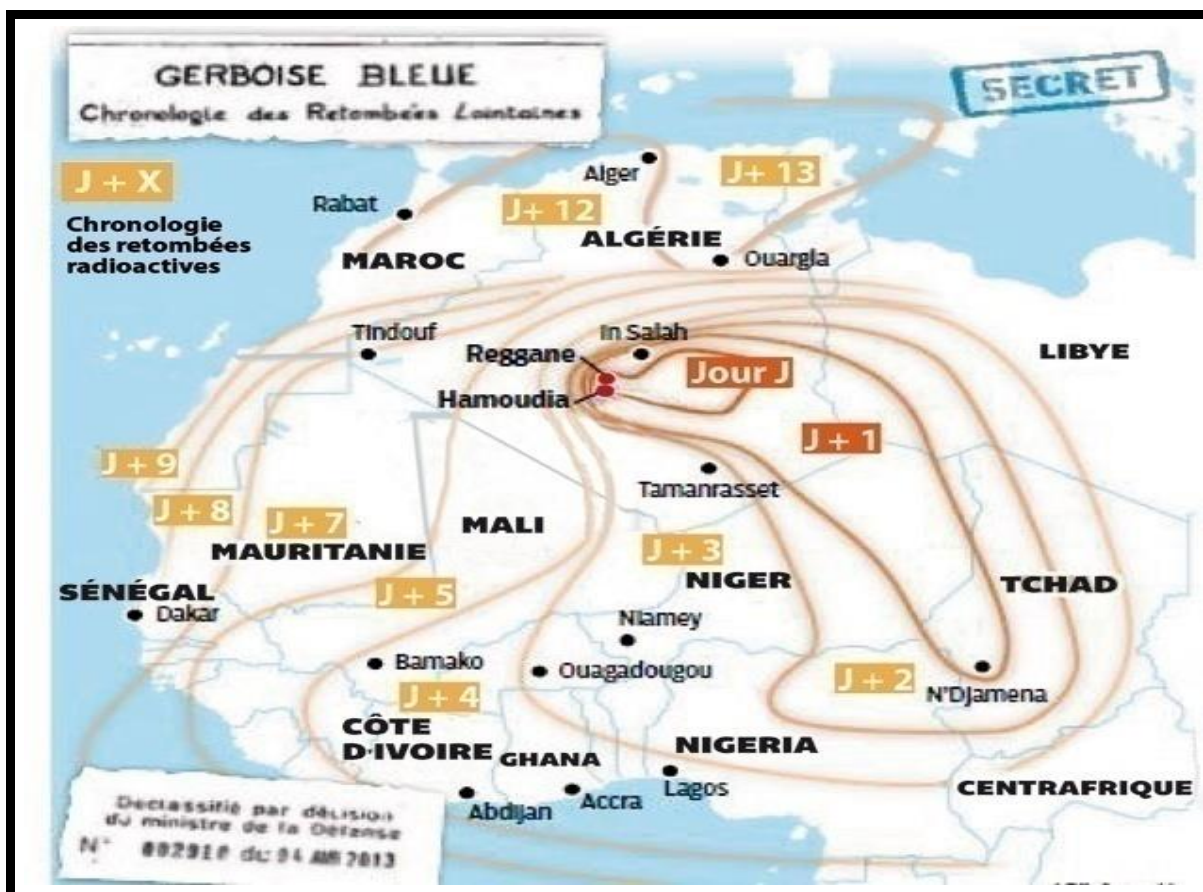


Figure 48. Trajectoire du nuage radioactif du premier essai nucléaire réalisé par l'armée française dans le Sahara algérien le 13 février 1960 (opération Gerboise bleue)

Carte de l'étendue du nuage radioactif du premier essai nucléaire - opération Gerboise Bleue du 13 février 1960 à In Ecker, Reggane, Sahara algérien. AFP PHOTO FILES/HO. 2014

Cependant nos résultats doivent être interprétés avec précaution et plusieurs éléments suggèrent que l'exposition aux RI n'est pas la seule cause des tendances observées :

- l'augmentation de l'incidence des CTP aurait dû concerner les femmes comme les hommes des mêmes générations (nées entre 1940 et 1966). Or, même si une augmentation significative de l'incidence des CT chez les femmes a coïncidé avec les essais nucléaires de 1960, l'augmentation de l'incidence chez les hommes nés à partir de 1973 suggère que d'autres facteurs de risque sont impliqués.
- Les disparités observées entre les deux sexes, en particulier parmi les malades jeunes, et durant les périodes anciennes, ne peuvent être expliquées par la seule exposition aux RI.
- La présence d'un effet période de diagnostic pour les CTP, la baisse d'incidence des CTV et des CTA, et la stabilité de l'incidence des CPFV suggèrent que d'autres facteurs tels que les pratiques médicales qui auraient favorisé la découverte d'incidentalomes de CTP, la

mise en place du programme d'iodation du sel de table en 1967 pour lutter contre le goitre endémique, et des facteurs autres que l'exposition aux RI sont impliqués.

- Une augmentation plus élevée de l'incidence des CTP observée chez les femmes aux âges extrêmes de la vie reproductive et chez les hommes dans le groupe d'âge des 55-59 ans suggère l'implication de facteurs hormonaux chez les femmes et de facteurs de susceptibilité individuelle chez les hommes.
- Si les RI seuls étaient impliqués dans les tendances observées, l'augmentation de l'incidence aurait concerné les individus de la cohorte qui avaient moins de 20 ans au moment des essais nucléaires. Or, dans notre cohorte l'augmentation de l'incidence des CTP n'était pas significative chez les femmes comme chez les hommes nés avant 1960.

Il est important de souligner qu'il est difficile d'établir le lien causal avec les essais nucléaires conduits par l'armée française dans le Sahara algérien pour plusieurs raisons :

- Les CT ne sont pas tous dus aux RI seulement, et peuvent apparaître plusieurs décennies après l'exposition.
- Le lien avec l'exposition aux RI se démontre d'un point de vue statistique, et l'information sur les doses délivrées lors des essais nucléaires et reçues par les populations exposées n'est pas connue à ce jour.
- Pour l'accident de Tchernobyl par exemple, une absence de corrélation entre le niveau des retombées radioactives et la distribution géographique de l'incidence des CT a été observée au pays de Galles (370,371), en Italie (49), et en France (47); et des tendances similaires ont été observées dans des pays qui n'ont pas été affectés par les retombées de l'accident de Tchernobyl (e.g., Pays-Bas, USA) (62,344).
- L'attribution de l'augmentation de l'incidence des CT à l'exposition aux RI seuls, en particulier d'origine médicale est actuellement jugée spéculative, car même si l'exposition aux RI dans l'enfance compte pour une part négligeable des nouveaux cas de CT diagnostiqués chaque année, certains cas en excès pourraient avoir été identifiés du fait d'une surveillance intensifiée des individus exposés dans l'enfance (172). Afin d'appuyer cette hypothèse certains chercheurs ont eu recours aux données de biologie moléculaires et les études génétiques : Les CTP radio-induits semblent avoir des mutations chromosomiques somatiques de types *RET* (373-377), alors que les CTP sporadiques ont une prévalence plus élevée des mutations de type *BRAF* V600E (*BRAF* Val600Glu), ou mutations *RAS* (378-381). Les études en population générale ont montré que les CTP avec

des mutations de type *RET* ont baissé alors que les CTP présentant les mutations *BRAF* (209,212,383) ou *RAS* ont augmenté (381).

6.2. Carence et supplémentation en iode alimentaire

L'iode alimentaire influence la distribution du type histopathologique des CT, plutôt que son incidence globale, avec une plus grande fréquence des CTV dans les régions à carence iodée, également connues pour être des zones d'endémie goitreuse (27,213,382-386). Quand cette carence est corrigée, le ratio CTP:CTV augmente avec un temps de latence de 15 à 40 ans (120). Ainsi, la prévalence des CTV et leur distribution géographique sont utilisées comme indicateurs pour l'évaluation de la carence en iode (120,121). Les concentrations médianes d'iode urinaire chez les enfants d'âge scolaire sont utilisées pour établir le statut de suffisance ou de carence en iode alimentaire telles que définies par l'OMS (384) (tableau 36).

Dans notre cohorte les CTV représentaient 29,7% des types histopathologiques, alors que dans les pays développés, leur fréquence n'excède pas 10%. Cette prévalence faible des CTV dans les pays développés a été attribuée à la mise en place de programmes d'iodation du sel alimentaire dès les années 1920, afin de lutter contre le goitre endémique (120). Par exemple, en Suisse le sel iodé a été introduit en 1923 ; durant la période 1925-1941, 40% des CT étaient des CTV, 38% des CTA et 8% des CTP. Durant la période 1962-1973, 33% des cancers étaient des CTP, 30% des CTV et 24% des CTA. En Autriche, le sel iodé a été introduit en 1962, et le ratio CTP:CTV, est passé de 0,2 en 1952-1959 à 0,87 en 1970-1975. Comparant l'Iceland où la consommation d'iode est excessive, à la Scotland où la consommation d'iode est adéquate, le ratio CTP:CTV était de 6,5 en Iceland et 3,6 en Scotland durant la période 1944-1964. En Espagne, le sel iodé était introduit en 1985, et durant la période 1978-2001, le ratio CTP:CTV a augmenté de 2,3 à 11,5. En Argentine, le sel iodé était introduit en 1963, et le ratio CTP:CTV a augmenté de 1,7 à 3,9 entre 1958 et 2007. En Chine, à la suite de la mise en place du programme d'iodation du sel en 1996, la VAP des CTP est passée de 4,9% en 1958-2002, à 19,9% en 2003-2007 (120).

En Afrique, la distribution des CT selon le type histopathologique varie selon les régions, avec une prédominance des CTV dans les régions avec une déficience en iode et prévalence élevée du goitre endémique (12,74,348). Quand une supplémentation en iode est introduite dans une population carencée en iode il y a une inversion du ratio CTP-à-CTV dans un délai de 15 à 40 ans, sans changement dans l'incidence globale des CT (120).

L'Algérie était une région du monde à carence iodée modérée (382-384) (figure 49 et 50). En 1967, en constatant des taux de prévalence élevés du goitre endémique, le Ministère de la Santé a rendu obligatoire l'utilisation de sel enrichi en iode, d'abord dans les régions les plus affectées, dites zones d'endémie goitreuse, puis dans tout le pays à partir de 1990 (385). En 2013, l'UNICEF estimait que 67.3% des ménages consommaient du sel iodé en Algérie (386). Les comparaisons en termes de consommation de sel iodé entre régions étaient utilisées pour expliquer les différentes tendances du ratio CTP-à-CTV. Au Brésil le ratio CTP:CTV a augmenté de 2,6 à 8,5 (229%) chez les femmes et de 2,7 à 8,6 (211%) chez les hommes de 1997-2008 à 2005-2008 (78). Aux USA, l'augmentation du ratio CTP-à-CTV était moins prononcée, de 9,1 à 11,7 (29%) chez les femmes et de 6,5 à 7,5 (16%) chez les hommes durant la même période (78). Des rapports de l'étude américaine NHANES, a indiqué que la consommation de sel iodé est resté à un niveau adéquat et stable aux USA depuis 2000 (337-340).

Considérant le temps de latence de 15 à 40 ans pour l'expression clinique des phases passées de consommation de sel iodé (120), nous assumons que le ratio CTP:CTV faible durant la première période de l'étude (1993-1997) reflète la période de déficience iodée, alors que le ratio CTP:CTV élevé durant la dernière période de l'étude (2003-2013) reflète une consommation d'iode adéquate à excessive. Une baisse d'incidence des effractions capsulaires et embolies vasculaires est en adéquation avec une augmentation du ratio CTP:CTV dans un contexte de supplémentation en sel iodé, les CTP ayant un potentiel agressif moins élevé que celui des CTV.

Les fréquences des CTP et des CTV étaient similaires durant la période 1993-1997, cependant l'augmentation de l'incidence des CTP et la baisse de celle des CTV durant la période étudiée pourraient traduire un passage du statut de déficience iodée à un statut de consommation de sel iodé adéquate à excessive. En 2006-2009, une étude cas-témoins réalisée dans la wilaya d'Oran chez un groupe de femmes enceintes et leurs contrôles non-enceintes a montré que la médiane de la concentration urinaire en iode (UIC) était de 204 µg/L chez les femmes enceintes et de 227 µg/L chez les contrôles ; les deux groupes affichant des valeurs optimales (387,388). Une étude réalisée en 2018 à partir de 507 individus résidant dans la ville d'Oran a montré que la ville d'Oran est en suffisance iodée avec une iodurie médiane de 131,8 µg/L, une proportion de 83% d'individus avec une iodurie >100 µg/L, et 3,4% des individus dont l'iodurie <50 µg/L (385). Une autre étude réalisée à Alger a montré que les concentrations en iode urinaires sont à la limite supérieure de la normale chez les femmes en âge de procréer (390).

Un faisceau d'éléments soutient l'hypothèse d'une redistribution des types histopathologiques des CT du fait de la correction de la carence en iode :

- la baisse de l'incidence des CTV, et l'augmentation du ratio CTP:CTV à partir de 2000.
- La présence d'un effet période de diagnostic plus prononcé pour les CTP.
- Un temps de latence d'environ 10 ans écoulé depuis la mise en place du programme d'iodation du sel de table au début des années 1990 et l'amorce de l'inversion du ratio CTP:CTV.
- Les disparités d'incidence observées entre les femmes et les hommes, et qui pourraient être la conséquence de la correction de la carence en iode tel que cela a été suggéré dans les pays d'Europe et d'Asie (60,120).
- La prévalence élevée des GMN et des NFT.
- Une tendance à l'augmentation de l'incidence des nodules chez les femmes et les hommes, avec les accélérations d'incidences les plus importantes observées pour les nodules et goitres associés aux CTP.

Les GMN et les NFT ont été associés à une augmentation de l'incidence des CTP (28,202-204), du fait que la carence comme la supplémentation en iode semble promouvoir le développement de pathologies thyroïdiennes bénignes qui conduiraient à des chirurgies thyroïdiennes et au diagnostic d'incidentalomes de CTP. L'augmentation du nombre de thyroïdectomies réalisées pour des pathologies thyroïdiennes bénignes durant la période étudiée, l'augmentation de l'incidence des nodules thyroïdiens (figure 35, annexe 13), et des CTP de petite taille, et la présence d'un effet période de diagnostic pour les CTP soutiennent cette hypothèse, et donc l'effet d'un surdiagnostic. Il est important de souligner que lorsque le programme d'iodation du sel alimentaire est mis en place dans une population, les délais de correction du goitre endémique sont d'environ 40 ans (120). Ceci peut expliquer la prévalence significativement élevée dans notre cohorte des GMN chez les malades ≥ 45 ans comparés aux malades < 45 ans (94,5% et 89,4% respectivement ; $p < 0.002$). En Suisse par exemple, 30 ans après la correction de la carence en iode la prévalence du goitre était de 75% chez les 50-60 ans (120).

Même si le statut en iode alimentaire a joué un rôle dans les tendances observées, d'autres facteurs de risque ne peuvent être exclus. Par exemple aux USA, en Chine et en suisse une augmentation de l'incidence des CT a été observée indépendamment des niveaux de consommation d'iode, et le rôle causal de facteurs tels que l'exposition aux polluants industriels, l'obésité et l'amélioration des services de santé a été suggéré (120).

Le rôle concomitant de l'exposition aux RI et de la carence en iode dans l'augmentation de l'incidence des CT a également été suggéré. Le risque de CT radio-induit est 2 à 3 fois plus élevé dans les zones à carence iodée (94,391-394). Zablotska et al. (396) a examiné près de 12,000 individus en Biélorussie ≤ 18 ans au moment de l'accident de Tchernobyl. Après ajustement sur les doses de RI, le taux de prévalence des CT était significativement plus élevé chez les personnes qui ont rapporté une histoire de nodules (OR : 23,21), de goitre diffus (OR : 5,15), et chez les personnes avec un goitre diffus ou nodulaire lors du dépistage (ORs: 19,79 et 3,16).

Dans une étude réalisée en Palestine sur le risque de CT chez les individus traités par les RI pour teigne du cuir chevelu, Ron et al. ont montré que le risque de développer un CT était multiplié par 4 (IC 95% : 2,3-7,9) (392,393). Dans une autre étude le risque était élevé parmi les immigrants juifs marocains qui avaient été traités pour teigne du cuir chevelu selon les mêmes modalités au Maroc avant d'arriver en Palestine, et non parmi les individus nés en Palestine (394). L'attribution du risque de CT à la seule exposition aux RI était entourée d'incertitudes, et l'auteur a tenu à souligner que les immigrants marocains vivaient dans les montagnes de l'Atlas marocain, connues pour leur déficience en iode (393).

La baisse d'incidence des CTA observée durant les années les plus récentes, est probablement liée, au moins en partie à la correction de la carence iodée, comme cela a été observé dans plusieurs pays d'Europe et d'Amérique du Sud (120). L'explication avancée sur les raisons d'une fréquence élevée des CTA dans les zones à carence en iode sévère est que lorsque le goitre est endémique dans une population, les individus ne consultent pas rapidement dès l'apparition d'anomalies, ce qui retarde le diagnostic, et permet à des carcinomes différenciés à progression indolente de se dédifférencier en CTA (395,396).

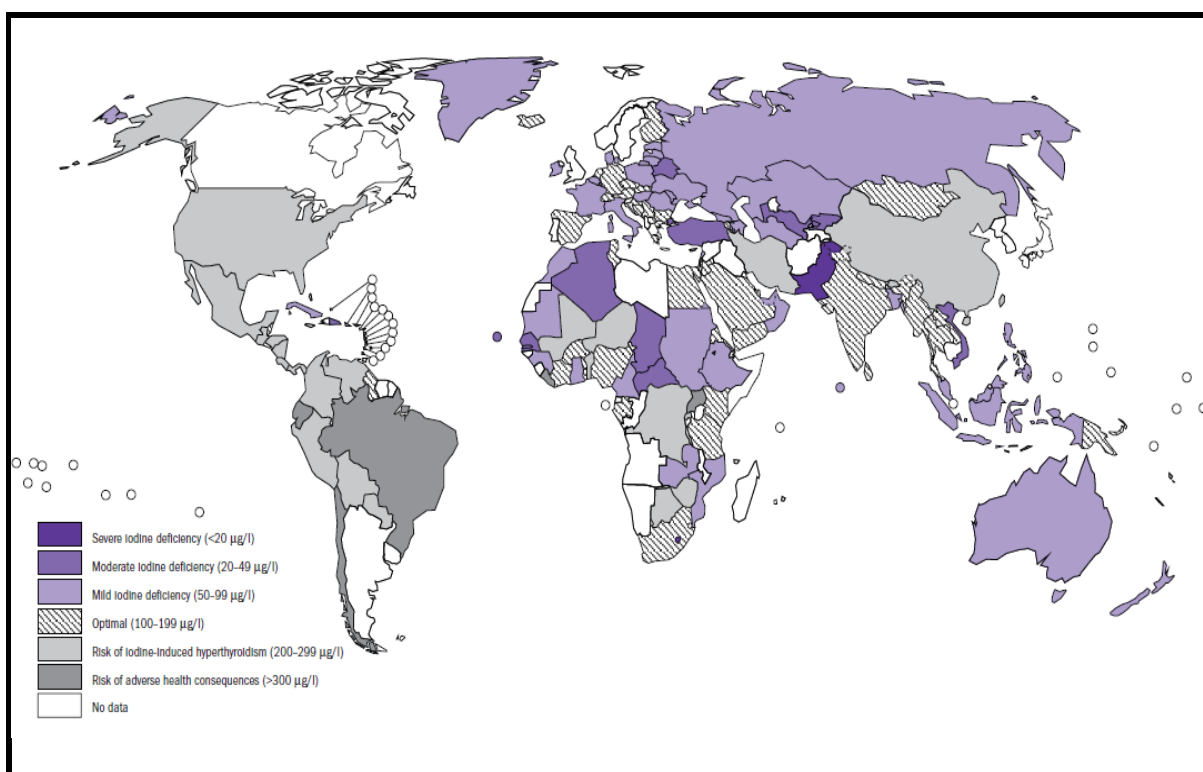


Figure 49. Statut d'iode dans différents pays, basé sur les concentrations urinaires médianes d'iode chez les enfants d'âge scolaire

Abréviations: UIC, Urinary Iodine Concentration (concentration urinaire en iode).

Source : Andersson M, Karumbunathan V, and Zimmermann MB. Global iodine status in 2011, and trends over the past decades. *J. Nut.* 2012 Feb 29

Tableau 36. Critères OMS du statut nutritionnel en iode basé sur les concentrations en iode urinaire chez les enfants d'âge scolaire

UIC médiane (µg/L)	Cosommation d'iode	Statut iodé
< 20	Insuffisante	Déficiência sévère
20-49	Insuffisante	Déficiência modérée
50-99	Insuffisante	Déficiência légère
100-199	Adéquate	Optimal
200-299	Plus qu'adéquate	Risque d'hyperthyroïdisme
≥ 300	Excessive	Risque d'effets délétères sur la santé

Source : Andersson M, Karumbunathan V, and Zimmermann MB. Global iodine status in 2011, and trends over the past decades. *J. Nut.* 2012 Feb 29.

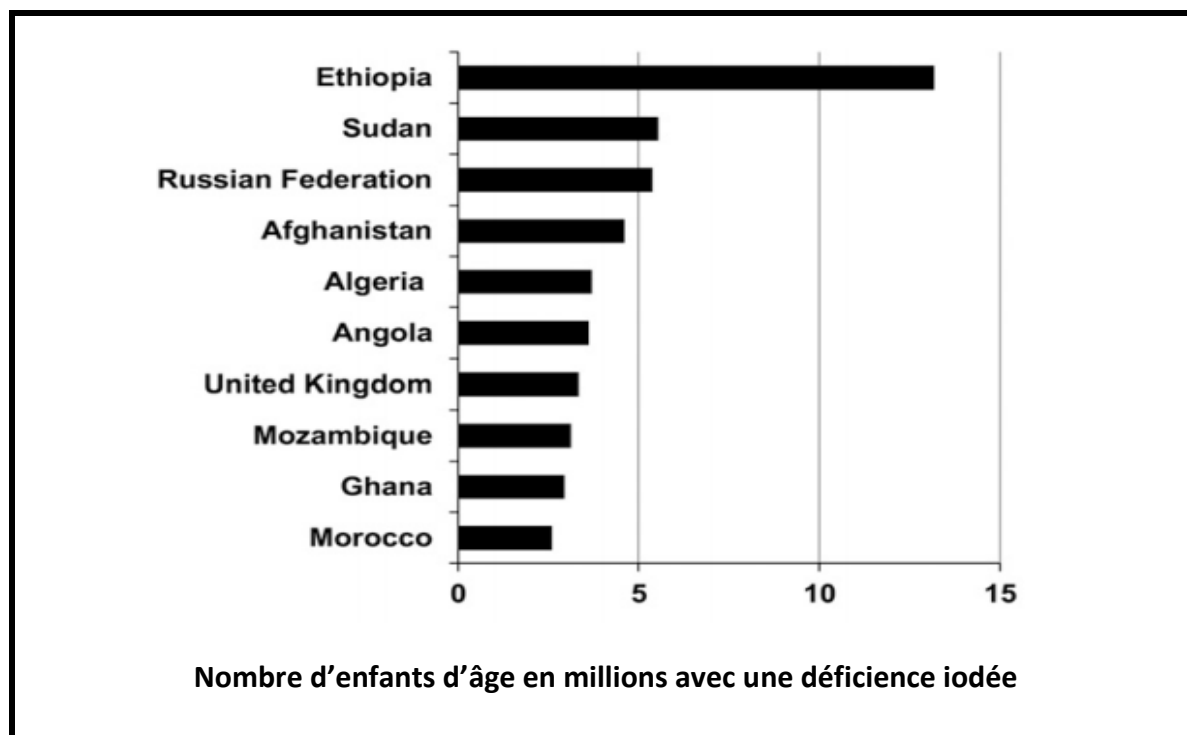


Figure 50. Les 10 premiers pays avec un nombre d'enfants d'âge scolaire important présentant une déficience iodée basé sur les concentrations urinaires médianes nationales en iode (< 100 µg/l), 2011

Source : Andersson M, Karumbunathan V, and Zimmermann MB. Global iodine status in 2011, and trends over the past decades. J. Nut. 2012 Feb 29

6.3. Associations goitres, nodules thyroïdiens bénins et cancer de la thyroïde

La prévalence des CT associés aux nodules solitaires a été estimée à 5% (201,202), et à 4%-18% dans les GMN (125,204). Le risque de CT serait équivalent chez les patients porteurs de nodules solitaires et multiples (128,204), cependant une méta-analyse a rapporté une fréquence plus élevée des CT dans les NFT comparé aux GMN, dans les populations résidant dans des zones à carence iodée (332). Dans une étude cas-témoins le risque de CT chez les femmes avec une histoire de goitre était de 5,9 (IC 95% : 4,2-8,1), de 5,5 (IC 95% : 3,9-7,8) pour les CTP, et de 6,9 (IC 95% : 3,8-12,4) pour les CTV. Chez les femmes avec une histoire de nodules et d'adénomes bénins, le risque de CT était de 29,9 (IC95% : 14,5-62,0), de 28,9 (IC95% : 13,6-61,2) pour les CTP, et de 62,3 (IC 95% : 18,9-205,8) pour les CTV. Chez les hommes avec une histoire de goitre, le risque de CT était de 38,3 (IC 95% : 5,0-291,2) (120).

Un surdiagnostic n'est pas exclu car l'augmentation de l'incidence des CT a coïncidé avec une augmentation du nombre de thyroïdectomies réalisées en raison de goitres et de nodules bénins de la thyroïde, le diagnostic plus fréquent d'incidentalomes de CTP découverts à l'examen

microscopique des pièces opératoires, et une augmentation significative de l'incidence des MCT et des CT ≤ 20 mm. Cependant le sur-diagnostic ne peut pas à lui seul expliquer les tendances observées, car l'augmentation des MCT était accompagnée d'une augmentation des CTP >40 mm chez les femmes, et les CT >40 mm tout type histopathologique confondu chez les hommes.

6.4. Poids, taille, et résistance à l'insuline.

L'obésité a été associée à une augmentation du risque de CT (254), de la mortalité par CT et du nombre d'années de vie perdues en incapacité (22). La résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie qui sont des caractéristiques typique de l'obésité seraient présentes chez 50% des patients avec un CTP (397-400), et l'IMC serait directement lié au CT chez les femmes (400). Il semblerait qu'il y ait eu un parallélisme entre l'évolution rapide de la prévalence de l'obésité et de l'incidence des CT (254,399), en particulier pour le CTP (400). En Algérie le nombre d'années de vie perdues en incapacité, et la mortalité imputables au CT ont augmenté de 14,0% à 15,1% entre 1990 et 2019 (22).

Dans notre cohorte, sur les 300 malades avec des données anthropométriques documentées, 64 (21.3%) avaient un IMC $>33\text{Kg/m}^2$ et 12 (4%) présentaient un surpoids. Même si ces données ne sont pas représentatives de toute la cohorte, l'obésité pourrait avoir joué un rôle dans l'augmentation de l'incidence des CTP observée, en particulier chez les femmes. Cette hypothèse est soutenue par une incidence élevée des CTP observée chez les femmes, en particulier celles nées en 1988, et qui coïncide avec les changements des habitudes alimentaires, du style de vie, et d'une prévalence élevée de l'obésité. En 2010, la prévalence de l'obésité chez les adultes âgés entre 35 et 70 ans était estimée à 9,1% (IC95% : 7,1%-11,0%) chez les hommes et 30,1% (IC95% : 27,8%-32,4%) chez les femmes (401). Dans cette même étude les habitudes alimentaires étaient marquées par une consommation élevée de produits gras et sucrés, faible en fruits et légumes, et associées à une activité physique de faible intensité (401). La prévalence du diabète a également augmenté à Oran de 7,1% en 1998 à 10,5% en 2008 (402).

Durant toute la période étudiée l'incidence du CT était 6 fois plus élevée chez les femmes comparées aux hommes. Le tabagisme a un effet protecteur du CT (260), et sa prévalence a augmenté de façon dramatique en Algérie chez les hommes, de 7,1% en 1978 à 43,5% en 2014 (403). Cette observation pourrait expliquer les taux d'incidence du CT particulièrement bas chez les hommes comparés à ceux observés chez les femmes.

6.5. Évolution des pratiques médicales

L'augmentation de l'incidence la plus importante et la plus significative était observée durant la période 1998-2002. Par ailleurs un effet période significatif était observé à partir de 2000. Une tendance que pourraient expliquer l'introduction de l'échographie thyroïdienne à Oran au début des années 1990, et celle de la cytoponction thyroïdienne échoguidée en 1998. Un changement des pratiques médicales qui a affecté les malades de façon transversale.

6.5.1. Évolution des thyroïdectomies : une augmentation des thyroïdectomies totales

Dans les services de chirurgie d'Oran, les thyroïdectomies totales pour goitres nodulaires ou nodules thyroïdiens bénins étaient fréquentes durant la période étudiée et ont significativement augmenté. Il a été suggéré que les chirurgies thyroïdiennes larges ont contribué au phénomène de sur-diagnostic par la découverte fortuite de carcinomes de petite taille chez des malades opérés pour goitre (27,53,84,347). Dans notre étude, les goitres et les NFT représentaient plus de 90% des pathologies thyroïdiennes bénignes qui ont conduit à une thyroïdectomie. Deux arguments plaident en faveur d'une augmentation de l'incidence des CT du fait d'une augmentation de la fréquence des incidentalomes découverts fortuitement lors de l'examen microscopique des pièces de thyroïdectomies : (i) l'augmentation de l'incidence des nodules thyroïdiens bénins durant toute la période étudiée, et qui a conduit à la réalisation de thyroïdectomies larges chez des malades jeunes et sans antécédents de maladies thyroïdiennes, (ii) et l'augmentation de l'incidence des MCT. Cependant il est difficile d'attribuer l'augmentation de l'incidence des CT à la seule augmentation du nombre de thyroïdectomies réalisées durant la période d'étude. En effet, si l'intensification des chirurgies thyroïdiennes était la seule cause, l'augmentation de l'incidence du CT aurait également concerné les autres types histopathologiques. Or, l'augmentation de l'incidence du CT a concerné les CTP exclusivement, et les tumeurs ≤ 20 mm, en particulier chez les malades nés dans les années 1980, avec les taux d'incidences les plus élevés observés chez les femmes aux âges extrêmes de la vie reproductive et chez les hommes ≥ 45 ans. Même si les thyroïdectomies totales ont contribué à l'augmentation de l'incidence des CT, d'autres facteurs de risque sont probablement impliqués.

6.5.2. Évolution des techniques de préparation des pièces de thyroïdectomie pour examen microscopique

Dans les laboratoires d'anatomopathologie de la wilaya d'Oran, les techniques de préparation des pièces de thyroïdectomie, qui consistent à multiplier le nombre de sections tissulaires pour un examen microscopique minutieux, ont été adoptées par les médecins pathologistes dès la diffusion des recommandations de cette pratique dans les pays développés. Le rôle de ces techniques dans la découverte de MCT a été largement débattu et suggéré comme cause possible de l'augmentation de l'incidence des CT observée dans les pays développés (27,64,85,404-406).

Dans notre cohorte, l'augmentation du nombre de thyroïdectomies totales, et la réalisation de sections tissulaires multiples et plus fines peuvent avoir contribué, au moins en partie à l'augmentation de l'incidence des CT, d'autant qu'une partie de cette augmentation a concerné les MCT. Cependant l'attribution des tendances observées dans notre étude au rôle exclusif des techniques de préparation des pièces de thyroïdectomie serait spéculative, car l'augmentation de l'incidence des CTP était accompagnée d'une baisse de l'incidence des CTV et des CTA, et d'une stabilité de l'incidence des CPFV suggérant que notre étude a été réalisée durant une période où les techniques de préparation des pièces de thyroïdectomies pour étude microscopique étaient standardisées, et en adéquation avec les recommandations des sociétés savantes. L'augmentation de l'incidence des CT ≥ 40 mm chez les hommes, et des CTP ≥ 40 mm chez les hommes comme chez les femmes durant la période étudiée suggèrent que d'autres facteurs ont influencé les tendances observées.

6.5.3. L'accès aux services de santé

En 1974 a été instauré sur ordonnance présidentielle l'accès gratuit de la population algérienne aux services de santé publique. Dans cette conception du système de santé, la population devient consommatrice de soins de santé, consultant spontanément dès l'apparition de symptômes. Dans notre étude, le CT était une découverte fortuite chez 83,1% des femmes et 69,8% des hommes, sans antécédents de pathologies thyroïdiennes, et qui consultaient spontanément en raison de la survenue d'anomalies physiques, le plus souvent une tumeur au cou d'apparition récente et découverte par autopalpation, ou bien une dysphonie, ou une gêne respiratoire. Dans certains pays, le système de couverture sociale facilitant l'accès aux soins de certaines franges socio-économiques de la population a été évoqué comme cause des disparités de l'incidence des CT observées entre différents groupes ethniques (138,406). En Afrique du Nord et au

Moyen Orient, l'étude GBD a montré une relation positive entre le niveau de développement socio-économique et l'incidence du CT (22). En effet le niveau d'instruction de la population était positivement associé à une incidence élevée de CT. Il a également été suggéré que les performances des techniques de diagnostic pendant la période étudiée pourraient être responsables des tendances observées. L'expansion du secteur de la santé dans la wilaya d'Oran, et la mise à disposition de la population générale de plateaux techniques spécialisés et performants, l'augmentation du nombre de médecins spécialistes, et l'organisation du système de santé ont probablement facilité l'accès d'une population bien informée, et plus consommatrice de soins de santé, en particulier les femmes. Mais dans un contexte d'histoire de carence et de supplémentation organisée en iode alimentaire, mais aussi d'évolution du style de vie de la population, et du rôle possible de facteurs de risque environnementaux, le modèle d'organisation du système de santé peut avoir facilité le diagnostic de CT, mais ne peut être considéré comme le facteur causal exclusif.

6.5.4. Naissance dans des zones d'endémie goitreuse et mouvements migratoires internes

L'Algérie est connue pour ses mouvements migratoires internes, les populations se déplaçant vers les grandes métropoles du Nord du pays, et le littoral en particulier, pour y effectuer des études et s'y sédentariser, ou bien à la recherche d'un emploi. La wilaya d'Oran n'ayant jamais été citée comme zone d'endémie goitreuse, il est possible que certains malades résidants dans la wilaya d'Oran, mais originaires d'autres régions d'Algérie connues pour une carence iodée passée et une endémie goitreuse se sont établis et sédentarisés dans la wilaya d'Oran. Par exemple, dans une étude réalisée en Grèce, la fréquence des CTP entre 1963 et 2000 était plus élevée chez les individus nés dans les zones où l'apport en iode était suffisant comparés à ceux nés dans les zones carencées en iode, alors que le statut en iode de la zone de résidence n'était pas lié au type histopathologique (407).

Dans notre cohorte l'information sur le lieu de naissance et de résidence d'origine n'a pu être retrouvée que pour 270 malades. Par ordre de fréquence décroissante les wilayas de naissance étaient Tlemcen, Tiaret, Mostaganem, Bordj Bou Arreridj, Alger, Chlef, Bejaia, Sétif, Tizi Ouzou et Jijel, des wilayas où le goitre sévit à l'état endémique. Afin d'étayer le rôle possible de l'endémie goitreuse dans les tendances observées, les études descriptives futures devraient inclure l'information sur le lieu de naissance et les durées de résidence dans les différentes régions du pays.

6.6. L'augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde à Oran est-elle réelle ou bien la conséquence d'un sur-diagnostic ?

La nature descriptive de notre étude ne nous permet pas de distinguer entre l'effet sur l'incidence des changements dans les pratiques médicales et celui des autres facteurs de risque.

L'augmentation de l'incidence des CT observée est probablement multifactorielle, à la fois apparente du fait d'une augmentation de l'incidence des nodules thyroïdiens bénins, des thyroïdectomies pour pathologies thyroïdiennes bénignes, et la corrélation positive observée entre l'augmentation du nombre de thyroïdectomies et l'incidence des CT, d'une amélioration des techniques de préparation des pièces opératoires par les médecins pathologistes, d'un examen microscopique minutieux des pièces de thyroïdectomie qui a permis la découverte de MCT, d'un meilleur niveau d'instruction et d'un meilleur accès à l'information de la population, en particulier chez les individus <45 ans, les conduisant à consulter spontanément dans un système de santé conçu pour faciliter l'accès aux soins de santé de toute la population quel que soit son statut socio-économique. Cette hypothèse est confortée par une augmentation de l'incidence des MCT, et par la présence d'un effet période de diagnostic robuste pour les CTP, probablement lié à l'effet à long terme de la supplémentation en iode alimentaire et la redistribution des types histopathologiques qui en a résulté dès l'année 2000, et à l'évolution des pratiques médicales survenues dans les années 1990, avec l'introduction de l'échographie thyroïdienne dans la wilaya d'Oran en 1993, et celle de la cytoponction échoguidée en 1998. L'accès aux techniques modernes d'imagerie médicale évoqué dans les pays développés comme cause de l'augmentation de l'incidence des incidentalomes thyroïdiens ne semble pas avoir joué un rôle majeur dans les tendances observées dans notre cohorte, en raison de la faible proportion des CT découverts au décours d'explorations radiologiques. De plus notre étude a été réalisée durant une période où l'imagerie médicale était développée et performante dans la wilaya d'Oran, et la population peut être considérée comme homogène en termes de couverture médicale et d'accès et/ou de consommation des services et soins de santé.

Une augmentation réelle de l'incidence des CT est probable. Cette hypothèse est confortée par :

- La présence d'un effet cohorte de naissance avec l'incidence la plus élevée observée chez les résidents d'Oran nés dans les années 1980.
- Une augmentation de l'incidence des CT ≥ 40 mm chez les hommes, et des CTP ≥ 40 mm chez les femmes et les hommes.

- Une augmentation de l'incidence des CT due dans 74,9% des cas à une augmentation de l'incidence des CTP.
- Une augmentation de l'incidence chez les femmes aux âges extrêmes de la vie reproductive.

Le rôle de l'exposition aux RI restera difficile à démontrer en l'absence de données sur la fréquence des malades traités par radiothérapie pour un autre cancer, et chez qui le CT diagnostiqué dans notre étude était un second cancer. Le lien entre le risque de CT et les retombées radioactives des essais nucléaires conduits dans le Sahara algérien entre 1960 et 1966, ou d'une sur-exposition possible de la population générale aux RI de source médicale (imagerie médicale) sera difficile à établir en l'absence d'informations sur les doses auxquelles les résidents d'Oran ont été exposés. Seules les études de biologie moléculaire permettront la caractérisation des CTP en CTP sporadiques ou CTP radio-induits.

L'hypothèse d'une exposition aux RI de source médicale et des retombées nucléaires à long terme est actuellement jugée spéculative, mais les rôles de la carence et de la supplémentation en iode alimentaire, de l'obésité liée au changement du style de vie des nouvelles générations, d'une exposition aux polluants et perturbateurs de la fonction thyroïdienne sont à considérer comme causes possibles des tendances observées.

La surveillance des nodules thyroïdiens bénins et la prise de décision d'opérer doit se faire selon les recommandations universelles en vigueur, étant donné le risque de différenciation des CT différenciés. À ce titre, il est également important de souligner que dans notre cohorte la taille des CT n'était pas corrélée à leur potentiel agressif. En effet 29,2% des MCT présentaient des effractions capsulaires, et 23,9% des embolies vasculaires.

7. Forces et limites de l'étude

Dans une perspective de comparabilité, et afin d'assurer une exhaustivité maximum, nous avons procédé à une recapture des CT diagnostiqués sur une longue période (1993-2013), chez les résidents permanents de la wilaya d'Oran, une population considérée comme homogène, en multipliant les sources d'information, et en utilisant la méthode de vérification indépendante des cas. Ce recueil actif a permis de presque tripler le nombre de CT comparé à celui du RCO. Nous n'avons inclus les CT qu'après validation :

- du diagnostic histopathologique par croisement de chaque cas inclus avec le compte rendu anatomopathologique correspondant. La validité du diagnostic histopathologique était confortée par le degré d'expertise de trois médecins pathologistes qui ont fourni 85% des comptes rendus correspondant aux cas de CT diagnostiqués durant la période 1993-2013.

- Et du lieu de résidence par croisements multiples entre les différentes sources d'information, ce qui nous a également permis de compléter les informations cliniques et démographiques autour de chaque cas. L'absence de mention du lieu de résidence sur les comptes rendus anatomopathologiques, une lacune majeure habituellement rencontrée par les coordinateurs du RCO, a été contournée par les croisements multiples entre les dossiers médicaux, les registres des bureaux des admissions de chaque structure de santé investiguée, et les listes électorales des services d'état civil.

En dépit de notre démarche proactive, et de nos efforts pour garantir une exhaustivité maximum quelques limites doivent être évoquées :

- sur les 21 cliniques de chirurgie que comptait la wilaya d'Oran en 2014, 17 ont accepté de participer. Les 4 cliniques non participantes se trouvaient toutes dans le secteur privé. Les motifs de refus évoqués étaient (i) l'absence d'archives, (ii) les considérations éthique liées au respect du secret médical, (iii) le manque d'intérêt pour la recherche médicale et la santé publique, (iv) et le manque de transparence du secteur privé vis-à-vis de l'administration des impôts (sous déclaration des activités et revenus réels), les responsables des cliniques ayant exprimé leurs craintes que les données collectées au sein de leur cliniques soient transmises à l'administration des impôts et utilisées pour d'éventuels redressements fiscaux.
- L'absence de politique d'archivage dans les services de chirurgie et laboratoires d'anatomopathologie a limité notre accès aux dossiers médicaux et protocoles opératoires des malades diagnostiqués et traités durant la décennie 1990. Le manque d'espace dans les salles d'archives était le premier motif évoqué par les responsables. Depuis 2004, plusieurs services ont entrepris un archivage électronique des dossiers médicaux, une initiative qui facilitera à l'avenir l'exploitation de l'information médicale aux fins de recherche.
- Nous avons également éliminé tous les cas de CT inclus dont nous n'avons pas pu valider le diagnostic histopathologique et/ou le lieu de résidence.
- Notre recherche de cas de CT dans les registres du cancer des autres wilayas du pays n'a pas été fructueuse car les registres excluent les malades qui résident dans d'autres wilayas sans en garder la trace.
- Durant la période 2004-2009, le service de médecine nucléaire de Tlemcen, qui nous a fourni près de 60% des cas de CT pour la période 1993-2013 a fermé, et tous les malades de l'Ouest algérien nouvellement diagnostiqués avec un CT durant cette période ou anciens ont été redirigé vers les services de médecine nucléaire d'Alger (CHU de Bab El Oud, CPMC-CHU Mustapha, et hôpital de Bologhine). Afin de garantir une exhaustivité

maximum, nous avons étendu notre recherche des résidents de la wilaya d'Oran traités et suivis pour un CT à ces trois CHU d'Alger, mais notre recherche était infructueuse car nous n'avons pas pu avoir accès aux dossiers médicaux.

- Notre recherche des résidents de la wilaya d'Oran traités et suivis pour CT en France s'est également avérée infructueuse pour des raisons de traçabilité liées à l'organisation du système d'information des hôpitaux en France. Trois situations se sont présentées :
 - Les patients ont bénéficié d'une prise en charge de la CNAS qui leur a remboursé les frais de traitement sur présentation de factures. Ces patients ne figuraient pas dans le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) des hôpitaux français où ils ont été traités car ils se sont acquittés des frais médicaux directement.
 - Les patients n'ont pas bénéficié de prise en charge de la CNAS, et ne figuraient pas dans le PMSI mais uniquement sur la facturation, sans informations sur le diagnostic.
 - Les patients étaient assurés en France (retraités qui ont travaillé en France), et figuraient dans le PMSI, mais il est probable qu'ils aient donné une adresse en France.
 - Quant aux registres français, ils n'enregistrent que les résidents permanents en France.

Toutes ces limites ont été contournées par la participation d'un grand nombre de services de chirurgie des secteurs publics et privés, du service d'endocrinologie de la wilaya d'Oran, et du service de médecine nucléaire de Tlemcen où les dossiers médicaux étaient complets et correctement archivés.

Les limites évoquées n'ont pas pu invalider notre étude car les caractéristiques démographiques de la population étudiée et anatomopathologiques des CT diagnostiqués, et l'évolution de l'incidence globale du CT et celle des CTP, des CTV, et de la taille des CT semblent en adéquation avec les tendances internationales observées, et également en adéquation avec les tendances observées dans les wilayas de Sétif et d'Alger. Les tendances de l'incidence des différents types histopathologiques sont également en adéquation avec l'effet attendu de la mise en place au début des années 1990 du programme d'iodation du sel de table afin de corriger la carence iodée, et de lutter contre le goitre endémique et les formes agressives de CT.

8. Pourquoi avoir eu recours à une collecte active des données sur le cancer de la thyroïde ?

De 1996 à 2013, 558 CT ont été enregistrés dans le RCO, tandis que notre collecte active initiée dans tous les établissements de santé des secteurs public et privé qui ont accepté de participer nous a permis d'en identifier 1 391 durant la même période. Le doublement des cas de CT a résulté du doublement du nombre de sources d'information (44 *versus* 23), mais aussi la

conséquence d'une collecte active dans le service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen qui est l'unique service de tout l'Ouest Algérien habilité à administrer la radiothérapie métabolique interne vectorisée (ira-thérapie). La transmission des informations sur les cas de CT parmi les résidents permanents de la wilaya d'Oran par RCO dans le service de médecine nucléaire se fait habituellement selon un mode passif.

Alors que 59,6% des CT dans le RCO étaient identifiés dans les laboratoires, cette proportion représentait 27,0% dans le processus de recapture, et n'a concerné que les CT pour lesquels la seule source d'information était les laboratoires. Nous avons initié une collecte active dans le service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen, ce qui nous a permis d'y identifier 52,5% des cas de CT et de considérer ce service comme source primitive. Dans le RCO, le service de médecine nucléaire représentait la source d'information des CT dans 16,3% des cas seulement, probablement du fait que les données dans ce service sont collectées sur un mode passif. Habituellement, et durant la période étudiée les informations sur les cas incidents du CT sont transmises aux coordinateurs du RCO périodiquement.

La comparaison des types histopathologiques des CT enregistrés dans les deux bases de données a montré de grandes similitudes dans les distributions globales, mais une fréquence significativement plus élevée des CTV dans notre base de donnée comparée au RCO (34% et 27% ; $p < 0,01$) et une fréquence plus élevée des carcinomes SAI dans le RCO comparé à notre base de données (20% et 6% ; $p < 0,01$). Il est possible que ces différences soient liées au mode de report des types histopathologiques figurant dans les conclusions des comptes rendus anatomopathologiques.

Dans les études d'incidence, analyser des données exhaustives et validées revêt une importance capitale. L'exhaustivité est définie par le fait que tous les cancers incidents diagnostiqués dans la population cible durant une période donnée sont inclus et pris en compte dans l'analyse, et la validité comme l'exactitude des caractéristiques attribuées aux données.

Le diagnostic de CT est anatomopathologique, basé sur l'examen microscopique de la pièce de thyroïdectomie, et les registres du cancer de population représentent la source d'information la plus appropriée pour en évaluer l'incidence et son évolution, en particulier lorsque les données ont été enregistrées sur de longues périodes et lorsqu'elles sont exhaustives.

Un registre du cancer est une structure qui collecte, archive, analyse et interprète les données sur tous les nouveaux cas de cancers qui apparaissent dans une population et une zone géographique définies, durant une période de temps donnée, selon un processus permanent et

systematique. Parmi les conditions nécessaires au développement d'un registre figurent l'existence d'un système de santé performant avec un accès facile de la population à celui-ci, un accès facile des chercheurs aux informations cliniques et anatomopathologiques, et l'existence de données démographiques sur la population générale de référence (408).

Les objectifs d'un registre du cancer sont de déterminer l'incidence du cancer dans une communauté, et d'orienter les programmes de santé vers les actions prioritaires (306,408-421). Les données d'un registre prennent de la valeur si elles ont été enregistrées sur de longues périodes, si elles sont exhaustives, et si leur comparabilité dans le temps est assurée (411). L'étude des tendances régionales du cancer au sein du même pays permet d'identifier les disparités géographiques tandis que l'analyse des tendances internationales peut aider à identifier les régions du monde où un effort de recherche peut être instructif (413,414), d'autant que la mise en place d'études étiologiques à partir de données collectées en population générale réduit les biais de sélection.

L'évaluation régulière de la qualité des données d'un registre fait partie des recommandations du Centre International de Recherche sur le Cancer (306,419), du Réseau Européen des Registres du Cancer, de l'Association Internationale des Registres du Cancer et de l'Association Américaine des Registres du Cancer (306,413). Les méthodes d'évaluation sont bien documentées et très largement diffusés (306,408-423).

Un des problèmes qui peut rendre difficile la comparaison des données épidémiologiques entre régions est le problème de non-exhaustivité, lié aux difficultés à identifier et à inclure tous les cancers incidents. Trois raisons peuvent altérer l'exhaustivité :

- Les personnes porteuses d'un cancer ne rentrent jamais en contact avec une structure de soins, en particulier aux âges extrêmes de la vie.
- L'omission de certaines sources d'information lors de la collecte des données.
- L'absence de confirmation histopathologique de certains cancers.

Etant donné le caractère gratuit des soins de santé instauré en Algérie en 1974, et qui garantit un accès universel aux services de santé dans le secteur public, les difficultés d'accès aux services de santé ne peuvent pas avoir représenté une entrave à l'identification des cas de CT, d'autant plus que la wilaya d'Oran est dotée de structures de santé universitaires spécialisées, avec des plateaux techniques performants qui couvrent toutes les spécialités. Le manque d'exhaustivité du CT dans le RCO pourrait être lié au manque d'intérêt et refus de participer aux activités du registre de certains établissements ou services de santé.

Dans le RCO 59,6% des CT étaient identifiés dans les laboratoires d'anatomopathologie, alors que cette proportion était de 27,3% dans le processus de recapture. L'identification des cancers à partir des laboratoires d'anatomopathologie seuls reflète les difficultés à accéder aux dossiers médicaux dans les services cliniques lors de la collecte des données pour les registres. Lors de notre collecte active nous n'avons considéré les laboratoires comme source d'information unique et primaire que pour les cas de CT non identifiés ailleurs, et lorsque seuls les comptes rendus d'anatomopathologie étaient disponibles, nous avons validé le lieu de résidence des malades en procédant à des croisements avec les listes électorales.

Parmi les points forts de la collecte active des données sur le CT que nous avons initié, nous citerons la multiplication des sources d'information par inclusion de tous les établissements de santé qui ont accepté de participer. Cette démarche nous a permis de doubler le nombre de CT comparé à celui du RCO, ce qui nous a permis la comparaison de nos résultats aux données nationales et internationales. Ainsi, nous avons inclus dans notre étude tous les services avec lesquels les résidents d'Oran étaient susceptibles de rentrer en contact pour une pathologie thyroïdienne bénigne ou maligne, et avons effectué des croisements multiples afin de valider le diagnostic histopathologique et le lieu de résidence.

Nous avons discuté les instabilités observées dans notre courbe d'incidence entre 2004 et 2008 (figure 32), avec les médecins du service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen, du fait que 52,5% des CT provenaient de ce service. Entre 2004 et 2008 le service de médecine nucléaire a fermé, et tous les malades ont été orientés vers les trois services de médecine nucléaire d'Alger (CHU Mustapha, CHU Bab El Oued, et CHU de Bologhine). Vers la fin de l'année 2008, le service a repris ses activités ce qui explique la tendance à la hausse avec une pente abrupte des taux d'incidence observée à partir de 2009.

Dans les laboratoires d'anatomopathologie opérationnels depuis plus de 25 ans, notre accès aux archives des années 1990 était limité par l'absence de fichiers électroniques et par la détérioration des fichiers papier existants rendant très difficiles leur lecture.

Nous avons étendu notre recherche des CT aux malades traités en France, mais cette recherche s'est avérée infructueuse pour des raisons discutées précédemment.

La comparaison des données sur le CT dans le RCO et notre base de données nous a permis de d'émettre des hypothèses sur les obstacles possibles à l'enregistrement des cas de CT dans le RCO :

- La non inclusion de toutes les sources d'information existantes.

- Une collecte transversale effectuée par un passage unique.
- L'absence de mention du lieu de résidence des malades sur les comptes rendus d'anatomopathologie, ce qui rend difficile leur exploitation lorsque les laboratoires d'anatomopathologie sont la source d'information unique.
- Les difficultés d'accéder aux dossiers médicaux de quelques établissements de santé du secteur privé, en raison du manque d'intérêt exprimé par les responsables de ces établissements.
- L'absence de politique d'archivage dans plusieurs services investigués, le manque d'espace dans les salles d'archives, et le caractère incomplet des dossiers médicaux.

L'augmentation du nombre de registres du cancer dans le pays ces 20 dernières années (figure 51), et la mise en place du plan national de lutte contre le cancer, interpelle sur la nécessité de mettre à disposition des chercheurs des données exhaustives et valides dans un souci de comparabilité nationale et internationale, et d'aider les décideurs en santé à orienter les ressources vers les problèmes de santé prioritaires.

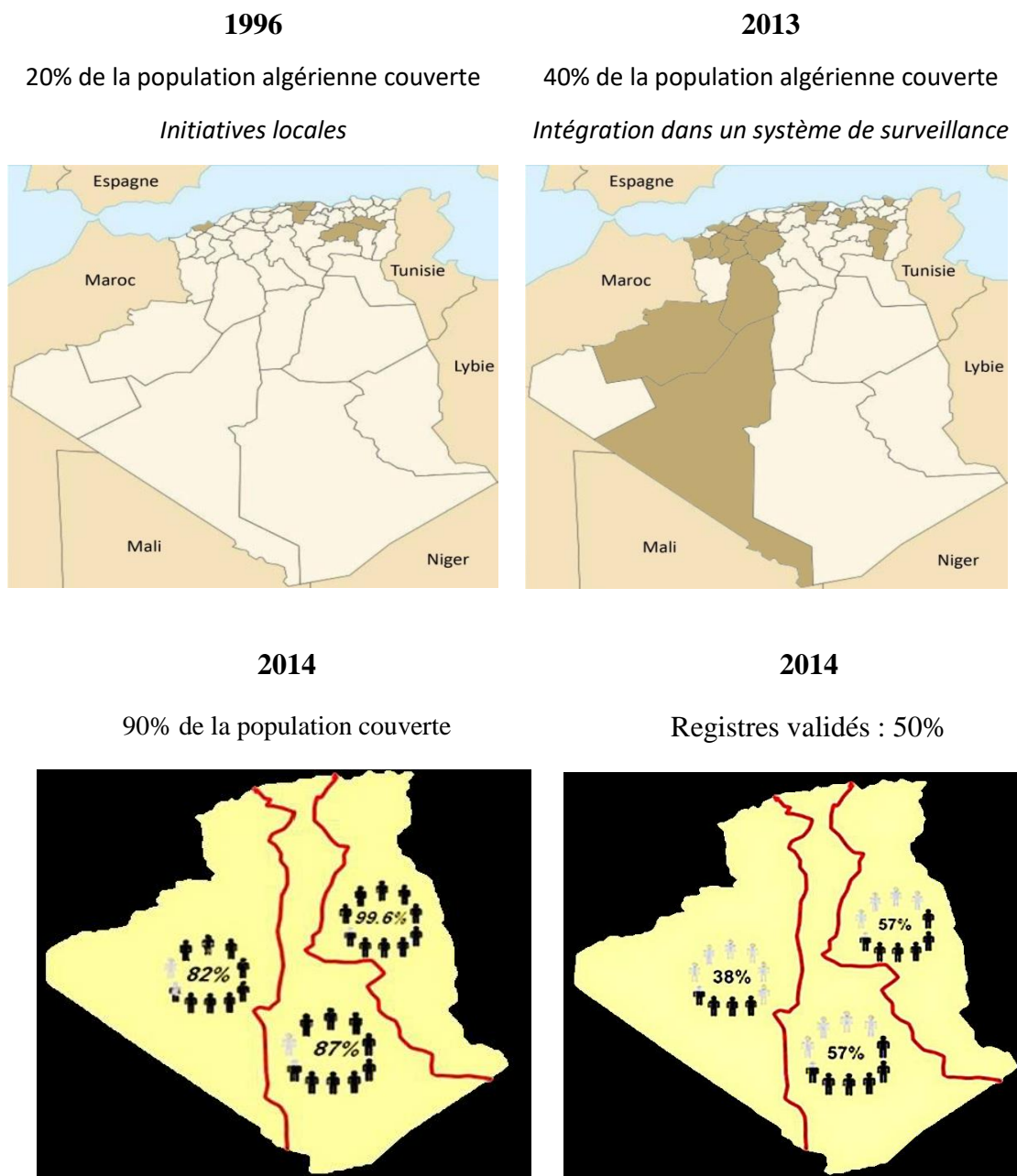


Figure 51. Évolution de la couverture par les registres du cancer en Algérie

Source ; plan national de lutte contre le cancer 2009-2015

IV. Conclusion

Conclusion

Les objectifs de cette thèse sont de décrire l'évolution des caractéristiques démographiques et anatomopathologiques, et l'incidence des CT et ses tendances dans la wilaya d'Oran entre 1993 et 2006, avec une extension jusqu'à l'année 2013, à partir de données collectées en population générale par la méthode de vérification indépendante des cas et le système multisource. À l'instar de nombreuses régions du monde, et d'autres wilayas d'Algérie, notre étude confirme l'augmentation de l'incidence des CT dans la wilaya d'Oran due à une augmentation des CTP et à une augmentation de l'incidence des CT ≤ 20 dans 38,9% des cas. L'origine de cette augmentation est probablement multifactorielle. Une augmentation apparente a probablement représenté une partie du phénomène du fait de l'augmentation de l'incidence des nodules thyroïdiens bénins, et de l'augmentation parallèle du nombre de thyroïdectomies, de l'adoption des nouvelles recommandations pour la préparation des pièces de thyroïdectomie dans les laboratoires d'anatomopathologie, et qui ont permis la découverte d'incidentalomes. La correction de la carence iodée par supplémentation de la population en sel de table iodé rendue obligatoire en Algérie en 1992 a probablement contribué à la baisse de l'incidence des CTV, des CTA, et à l'augmentation de l'incidence des CTP.

Notre étude confirme une augmentation réelle de l'incidence des CT. Les disparités observées entre les deux sexes suggèrent que des facteurs de susceptibilités liées au sexe ont joué un rôle important comme l'atteste l'incidence élevée chez les femmes aux âges extrêmes de la vie reproductive, alors que chez les hommes l'incidence la plus élevée était observée à la cinquième décennie de vie. L'hypothèse d'une augmentation réelle liée à l'exposition à des facteurs de risque environnementaux, et au changement du style de vie est également confortée par la présence d'un effet cohorte de naissance, avec l'incidence la plus élevée observée chez les individus nés dans les années 1980, et par l'augmentation de l'incidence des CT ≥ 40 mm.

Nous ne disposons pas de données sur la mortalité, et de ce fait nous ne pouvons pas comparer les niveaux de celle-ci à l'évolution de l'incidence, mais l'amorce d'une baisse de l'incidence des CT présentant des caractéristiques d'agressivité laisse à penser que la survie des malades a probablement augmenté.

Même si l'intensification des thyroïdectomies a amplifié l'incidence et contribué au phénomène de surdiagnostic, le programme de supplémentation en iode alimentaire de la population a probablement joué un rôle non négligable dans les tendances observées. Le contrôle du sel de table commercialisé devrait se poursuivre étant donné son rôle dans la redistribution des types

histopathologiques du CT en faveur de CTP de bon pronostic, et la baisse d'incidence des CT présentant des caractéristiques d'agressivité tumorale.

Les divergences observées entre le RCO et nos données peuvent être expliquées par notre démarche proactive qui nous a permis d'inclure deux fois plus de services de santé. En plus de toutes les sources d'information médicales, le recours aux listes électorales a permis d'identifier des cas supplémentaires. Dans le RCO, la fréquence élevée des cas diagnostiqués à partir des laboratoires d'anatomopathologie interpelle sur la nécessité d'exploiter toutes les autres sources de diagnostic de CT, en particulier le service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen qui doit représenter la source d'information initiale pour le CT pour l'Oranie. Aussi, la collecte dans ce service doit se faire sur un mode actif. Cette démarche devrait être facilitée du fait de l'existence d'une base de données électronique dans le service de médecine nucléaire de Tlemcen qui inclue les données nominatives et les informations sur le lieu de résidence de tous les malades pris en charge et suivis dans le service. Nous soulignons également l'importance que revêt la recherche active du diagnostic histopathologique. Les différences observées entre les codes morphologiques enregistrés dans le RCO et celles de notre base de données étaient parfois le fait des médecins pathologistes. Ces derniers devraient être sensibilisés sur l'importance d'une description détaillée, et d'un report fidèle de toutes les observations faites lors des examens microscopiques des pièces de thyroïdectomie, et l'importance que revêt un diagnostic histopathologique précis et en adéquation avec les dernières classifications. Le diagnostic histopathologique peut être surestimé du fait d'un diagnostic erroné, d'où la nécessité de la mise en place d'un comité de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Depuis 2014, des actions visant à assurer une exhaustivité maximum des données sur le cancer dans le RCO ont été entreprises, notamment l'inclusion d'un plus grand nombre d'établissements de santé. L'évaluation de la qualité des données du RCO devrait se poursuivre et être réalisée à intervalles réguliers. Cette démarche permettrait d'assurer une comparabilité des données d'incidence de la wilaya d'Oran aux données internationales, et dans une perspective de santé publique, la mise à disposition des décideurs en santé d'indicateurs qui permettraient l'orientation des programmes de prévention vers les problèmes de santé prioritaire et leur évaluation.

V. Perspectives

1. Extension de la présente étude aux années les plus récentes

La collecte des informations sur les résidents de la wilaya d'Oran traités dans les services de médecine nucléaire d'Alger et une étude plus longue étendue jusqu'aux années les plus récentes sont prévues, et permettront d'affiner l'analyse statistique de la présente étude, et de vérifier l'allure de la courbe d'incidence durant les années récentes.

La présente étude sera également reproduite en s'appuyant sur des données de CT collectées à l'échelle nationale, avec la participation des services de médecine nucléaire du territoire national. Cette initiative permettra de caractériser les CT, d'estimer l'incidence globale et ses tendances sur une période de 30 ans, et d'identifier les disparités géographiques éventuelles.

2. Mise en place d'études étiologiques

En 21 ans, l'incidence du CT a triplé dans la wilaya d'Oran, chez les femmes comme chez les hommes. En dehors du rôle causal de l'exposition aux rayonnements ionisants, les autres facteurs de risque suspectés sont encore sujets à controverse. Il est important de clarifier le rôle de ces facteurs de risque par la mise en place d'études étiologiques. Pour se faire, la première démarche à entreprendre est de sensibiliser les responsables et médecins coordinateurs des registres sur la nécessité de faciliter l'accès des médecins chercheurs aux données des registres, et d'encourager toutes les initiatives visant à exploiter les données cumulées sur de très longues périodes pour la réalisation d'études épidémiologiques.

3. Poursuivre la démarche d'amélioration de la qualité des données des registres

La généralisation de la couverture par des registres du cancer généraux de population à toutes les wilayas du pays depuis 2014, et l'initiation de la validation de ces registres a permis une amélioration de la qualité des données collectées. Cette initiative doit être pérennisée et devrait permettre la réalisation d'études épidémiologiques à partir de données robustes, et l'évaluation des programmes de prévention. Dans le contexte actuel de globalisation, où les efforts de recherche et de soutien à celle-ci ciblent les régions du monde où l'incidence des cancers est élevée, les actions à entreprendre sont :

3.1. La formation continue et la stabilisation des personnels en charge des registres

Aux fins de comparaison de l'incidence des CT entre les différents registres (entre régions), une standardisation des méthodes de collecte devrait être initiée. La formation des personnels impliqués dans les activités de collecte, et de codage des données devrait être un préalable

indispensable qui permettrait la mise à disposition des chercheurs et décideurs en santé d'indicateurs qui reflètent le fardeau du CT sur les services de santé. Il est fortement recommandé de procéder à une collecte active dans tous les services impliqués, et en particulier dans le service de médecine nucléaire dans le cas du CT, en répétant les passages à intervalles réguliers afin d'augmenter la probabilité de retrouver des dossiers médicaux initialement non disponibles. L'expérience a montré qu'une collecte transversale des données sur le cancer par passage unique dans les services a montré ses limites et peut altérer l'exhaustivité des registres.

La recherche active du lieu de résidence doit être entreprise dès que celui-ci fait défaut. L'une des difficultés rencontrées lors de notre collecte était l'ambiguïté du lieu de résidence entre les différentes sources d'information et pour le même malade. De nos entretiens avec les responsables des services de santé, il est apparu que le lieu de résidence à prendre en considération est celui des registres des admissions et non celui figurant dans le dossier médical. Lors de notre étude, nous avons eu recours aux listes électorales des services d'état civil des Assemblées Populaires Communales (APC) de la wilaya d'Oran. Cette initiative nous a permis de valider le lieu de résidence des malades pour lesquels l'information n'avait pas été retrouvée dans les services de santé. Cette initiative pourrait par exemple être adoptée par les registres et aiderait à limiter l'élimination de cas de cancers faute d'information sur le lieu de résidence.

3.2. Impliquer les médecins praticiens et les laboratoires dans les activités du registre

Lors de la réalisation de cette étude, nous avons déploré le refus de participer de 4 cliniques de chirurgie et d'un laboratoire d'anatomopathologie. Les motifs évoqués par les responsables étaient (i) l'absence d'archives, (ii) les considérations éthiques liées au respect de l'anonymat des malades, (iii) le manque d'intérêt pour la recherche médicale et la santé publique, (iv) et la crainte que les données collectées soient transmises à l'administration des impôts. L'institutionnalisation depuis 2014 des registres, et la mise en place d'un plan national de lutte contre le cancer devrait s'accompagner d'une large diffusion des textes réglementaires, en mettant l'accent sur le rôle de la surveillance épidémiologique des cancers par les registres, de l'importance de participer aux activités des registres en autorisant l'accès aux services cliniques dans les secteurs public et privé, et en facilitant l'accès aux dossiers médicaux. La diffusion des textes réglementaires doit s'accompagner de clarifications sur le levée des considérations éthiques liées au secret médical lors de la mise en place des registres, et de l'importance que revêt l'implication des médecins cliniciens dans les activités de recherche et de santé publique.

Certains médecins du secteur privé, en particulier les responsables des laboratoires d'anatomopathologie ont manifesté leur intérêt pour l'épidémiologie et la recherche, et leur désir de participer aux activités des registres en transmettant, ou en autorisant l'accès aux données de leur laboratoires. Le secteur de la santé étant en permanence évolution, la liste des établissements de santé opérationnels doit être mise à jour chaque année auprès de la Direction de la Santé et de la Population de la wilaya d'Oran, afin d'identifier les établissements de santé et spécialités des secteurs public et privé nouvellement ouverts.

Dans la caractérisation des CT en types histopathologiques, des variations entre observateurs limitent les comparaisons des données des registres. Aux fins de comparaisons entre registres, et donc entre populations, il est important d'uniformiser les techniques d'exams macroscopiques et microscopiques des médecins pathologistes, d'encourager les relectures, et de les sensibiliser sur l'importance :

- du typage histopathologique des CT, et de la réalisation d'études poussées sur les pièces de thyroïdectomie, y compris la réalisation d'études immunohistochimiques.
- D'un report fidèle des observations faites lors de l'étude microscopique des pièces de thyroïdectomies, y compris la présence de nodules, leurs tailles, la multifocalité de la tumeur, la présence d'embolies vasculaires, d'effractions capsulaires, et de nécroses.
- L'adoption de la classification proposée par Yuri Nikiforov afin de permettre une meilleure classification des malades en catégories pronostiques (Annexe 11) (305), la classification actuelle de l'OMS étant jugée insuffisante pour distinguer le potentiel évolutif attribuable à la capsule et aux vaisseaux, et ne permettant pas de classer les situations intermédiaires.

L'implication des médecins praticiens devrait également porter sur l'importance que revêt un dossier médical complet et correctement renseigné, notamment par le report des données anthropométriques, et les antécédents médicaux lors de l'examen clinique initial.

L'informatisation des dossiers médicaux, une démarche déjà adoptée par quelques services notamment au CHU et à l'EHU, et la mise en place du dossiers patient est une initiative qui devrait être généralisée à tous les services du secteur public, et aux établissements de santé du secteur privé. Cette initiative facilitera la collecte des données pour les registres.

Lors de la collecte des données pour cette étude le registre du cancer hospitalier du SEMEP de l'EHU, a été d'un très grand apport et démontré l'intérêt des registres hospitaliers dans la facilitation et la rapidité de collecte de données validées sur le cancer, et qui peuvent alimenter

rapidement un registre général de population. Nous recommandons également la mise en place de registres hospitaliers dans tous les établissements de santé dotés de service d'oncologie médicale.

4. Mise en place du registres national spécialisé du cancer de la thyroïde

Le cancer de la thyroïde était relativement rare, mais il est actuellement considéré comme l'un des cancers dont l'incidence augmente très rapidement dans de nombreuses régions du monde, et dans au moins trois régions et vingt deux wilayas d'Algérie. Ces tendances justifient la mise en place d'un registre national qui permettrait une estimation de l'incidence globale en Algérie, et l'identification des disparités géographiques entre les différentes régions. Un registre national permettra la mise en place d'études descriptives avec suffisamment de puissance statistique pour permettre des analyses fines, et des études étiologiques sans biais de sélection. Ces études permettront d'identifier les facteurs de risque dont les plus élevés et modifiables feront l'objet de mesures de prévention.

5. Mise en place d'une banque de données pour l'étude des polymorphismes génétiques

Les travaux futurs devront inclure les études de biologie moléculaire et génétique pour le typage des mutations génétiques, qui orienteraient sur les facteurs de risque. La mise en place d'un registre national du CT devrait s'accompagner de la mise en place d'une banque pour le stockage tissulaire qui permettrait de réaliser des études sur les polymorphismes génétiques, de caractériser les CT dans la population algérienne, et de distinguer les CTP sporadiques des CTP radio-induits.

6. Surveillance à long terme des malades traités pour cancer de la thyroïde

Les effets délétères sur la santé des traitements anticancéreux, en particulier sur le risque de survenue de seconds cancers ne sont plus à démontrer (424,425), et imposent une surveillance à moyen et à long terme des malades traités pour CT. Dans une méta-analyse récente, le risque de cancer du sein était significativement élevé après un CT (1,24 ; IC 95%, 1,16-1,33) (426). Dans une étude de cohorte portant sur 52 103 CT diagnostiqués durant la période 1973-2008 aux USA, le risque de second cancer après un CT variait de 10% à 150%, et était significativement élevé pour tous les sites anatomiques, en particulier pour les seconds cancers des glandes salivaires et des reins, chez les patients avec des MCT, chez les malades diagnostiqués après 1994, et chez les malades qui ont reçu une iro-thérapie (426). Dans une étude plus récente, le risque de second cancer après un CTP était de 1,16 ; (IC 95% : 1,12-1,21).

Dans cette même étude, les risques les plus élevés étaient observés pour les os et les articulations (4,26 ; IC 95% : 2,33-7,15), les glandes salivaires (4,15 ; IC 95% : 2,76-6,0), et les leucémies aiguës lymphocytaires (3,98 ; IC 95% : 2,12-6,8). Le risque était plus élevé pour les MCTP comparés aux CTP supra-centimétriques chez les malades traités par irradiation (1,40 *versus* 1,15), et chez les malades traités durant la période 2000-2012 comparés aux malades traités durant la période 1992-1999 (1,24 *versus* 1,10). Le risque était plus élevé chez les malades diagnostiqués avant l'âge de 50 ans, particulièrement chez les 30-34 ans (1,43; IC 95% : 1,19-1,71) (424). Ces observations justifient la surveillance des malades traités pour un CT. Ces mesures sont importantes à mettre en œuvre étant donné la survie longue des patients traités pour CT et pourraient aider à diagnostiquer et traiter précocément les seconds cancers.

7. Poursuivre le programme d'iodation et de contrôle du sel de table

Les populations résidant dans les régions où l'apport en iode est adéquat semblent avoir une incidence faible des formes les plus agressives des CT que sont les CTA et les CTV, et une incidence plus élevée des CTP dont le pronostic à long terme est meilleur et la survie très longue. La consommation quotidienne d'iode recommandée par l'OMS/UNICEF/ICCIDD est de 90 µg pour les enfants de 0-59 mois, 120 µg pour les enfants de 6-12 ans, 150 µg pour les adolescents et les adultes et 250 µg pour les femmes enceintes et allaitantes (120). Afin de déterminer le statut iodé des populations, l'OMS recommande le recours à la mesure de la concentration urinaire d'iode chez les enfants d'âge scolaire, car c'est une population d'accès facile, dont le statut en iode peut être utilisé comme indicateur pour le statut en iode de la population générale (tableau 36).

En plus des activités d'évaluation du statut en iode de la population, les activités de contrôle du sel de table commercialisé doivent être poursuivies et soutenues.

8. Vérifier le diagnostic anatopathologique.

La mise en place de Réunions de Concertations Pluridisciplinaires (RCP) à l'échelle nationale, et la lecture des pièces de thyroïdectomies par deux médecins anatopathologistes au moins, devrait éviter les diagnostics de CT en excès, et les traitements inutiles, onéreux et non sans risques sur la santé.

Références bibliographiques

1. **Espiard S**, Vlaeminck-Guillem V. Structure et physiologie de la thyroïde. *Endocrinologie-Nutrition*. 2019. 17 p. Doi : 10.1016/S1155-1941(19)84192-6
2. **Berger N** and Borda A. Tumeurs thyroïdiennes malignes. In: Berger N and Borda A, eds. *Pathologie thyroïdienne, parathyroïdienne et surrénalienne*. Montpellier, Sauramps Medical, 2010. 365 p.
3. **Tran TVT**, Kitahara CM, de Vathaire F, et al. Thyroid dysfunction and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* 2020 Apr;27(4):245-259.
4. **Lindecker-Cournil V**, Tramalloni J. Exploration des pathologies thyroïdiennes chez l'adulte: pertinence et critères de qualité de l'échographie, pertinence de la cytoponction échoguidée. Haute Autorité de Santé. France. Septembre 2021.
5. **Dean DS**, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Dec;22(6):901-11.
6. **Arroyo N**, Bell KJL, Hsiao V, et al. Prevalence of Subclinical Papillary Thyroid Cancer by Age: Meta-analysis of Autopsy Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Sep 28;107(10):2945-2952.
7. **Toru Takano**. Natural history of thyroid cancer. *Endocr J*. 2017 Mar 31;64(3):237-244.
8. **Curado ME**, Shin B, Storm HR, et al. Cancer incidence in five continents. Eds, editor. Lyon, France: IARC Scientific Publications; 2007.
9. **Bray F**, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;68(6):394-424.
10. **Kitahara CM**, Schneider AB, Brenner AV (2017). Thyroid Cancer (chap 44), in *Cancer Epidemiology and Prevention* (4th ed). Bethesda: Michael Thun (ed.), p. 839–860.
11. **Lam D**, Davies L, Sawka AM. Women and thyroid cancer incidence: overdiagnosis versus biological risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2022 Oct 1;29(5):492-496.
12. **La Vecchia C**, Malvezzi M, Bosetti C, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *International journal of cancer*. 2015;136(9):2187-95.
13. **Dal Maso L**, Tavilla A, Pacini F, et al. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: A population-based study in 29 European countries from EURO CARE-5. *Eur J Cancer*. 2017;77:140-52.
14. **Pathak KA**, Leslie WD, Klonisch TC, et al. The changing face of thyroid cancer in a population-based cohort. *Cancer medicine*. 2013;2(4):537-44.
15. **Davies L**, Welch HG. Thyroid cancer survival in the United States: observational data from 1973 to 2005. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2010;136(5):440-4.
16. **Albores-Saavedra J**, Henson DE, Glazer E, et al. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype--papillary, follicular, and anaplastic: a morphological and epidemiological study. *Endocrine pathology*. 2007;18(1):1-
17. **Singer S**, Lincke T, Gamper E, et al. Quality of life in patients with thyroid cancer compared with the general population. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2012;22(2):117-24.
18. **DeLellis RA LR**, Heitz PU, et al. Pathology and genetics of tumors of endocrine organs. Press I, editor. Lyon 2004.
19. **Iglesias ML**, Schmidt A, Al Ghuzlan A, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab*. 2017 Mar-Apr;61(2):180-187.
20. **Nikiforov YE**. Radiation-induced thyroid cancer: what we have learned from chernobyl. *Endocrine pathology*. 2006;17(4):307-17.

21. **Abubaker J**, Jehan Z, Bavi P, et al. Clinicopathological analysis of papillary thyroid cancer with PIK3CA alterations in a middle Eastern population. *J Clin Endocrinol Metab* (2008) 93(2):611-8.
22. **Nejadghaderi SA**, Moghaddam SS, Azadnajafabad S, et al. Burden of thyroid cancer in North Africa and Middle East 1990-2019. *Front Oncol.* 2022 Sep 23; 12:955358.
23. **Kim HS**, Choi YJ, Yun JS. Features of papillary thyroid microcarcinoma in the presence and absence of lymphocytic thyroiditis. *Endocrine pathology.* 2010;21(3):149-53.
24. **Piersanti M**, Ezzat S, Asa SL. Controversies in papillary microcarcinoma of the thyroid. *Endocrine pathology.* 2003;14(3):183-91.
25. **Ito Y**, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014;24(1):27-34.
26. **Saravana-Bawan B**, Bajwa A, Paterson J, et al. Active surveillance of low-risk papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Surgery* 2020;167(1):46-55.
27. **Pellegriti G**, Frasca F, Regalbuto C, et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *Journal of cancer epidemiology.* 2013;2013:965212.
28. **Thompson LD**, Wieneke JA, Paal E, et al. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer.* 2001;91(3):505-24.
29. **Lin X**, Zhu B, Liu Y, et al. Follicular thyroid carcinoma invades venous rather than lymphatic vessels. *Diagnostic pathology.* 2010;5:8.
30. **Volante M**, Rapa I, Papotti M. Poorly differentiated thyroid carcinoma: diagnostic features and controversial issues. *Endocrine pathology.* 2008;19(3):150-5.
31. **Volante M**, Cavallo GP, Papotti M. Prognostic factors of clinical interest in poorly differentiated carcinomas of the thyroid. *Endocrine pathology.* 2004;15(4):313-7.
32. **Nilsson O**, Lindeberg J, Zedenius J, et al. Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid gland: treatment and survival over a 25-year period. *World journal of surgery.* 1998;22(7):725-30.
33. **Sobin L**, Gospodarowicz MA, Witterkind C :TNM Classification of Malignant Tumours, 7th edition. Springer. 2009.
34. **Mijin Kim**, Won Gu Kim, Hye-Seon Oh, et al. Comparison of the Seventh and Eighth Editions of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2017 Sep;27(9):1149-1155.
35. **Ahn HS**, Kim HJ, Kim KH, et al. Thyroid Cancer Screening in South Korea Increases Detection of Papillary Cancers with No Impact on Other Subtypes or Thyroid Cancer Mortality. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.* 2016;26(11):1535-40.
36. **Truong T**, Rougier Y, Dubourdieu 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(1):62-70.
37. **Bray F**, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer J Clin* (2018) 68 (6):394-424.
38. **Vos T**, Lim SS, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet* (2020) 396 (10258):1204-22.
39. **Hanna TP**, Kangolle AC. Cancer control in developing countries: using health data and health services research to measure and improve access, quality and efficiency. *BMC Int Health Hum Rights* 10, 24 (2010).

40. **Hamdi Cherif M**, Kara L, Atoui S, et al. Epidemiological data on cancer in eastern and south-eastern Algeria, 2014-2017. *Algerian Journal of Health Sciences*. Vol. 2 Supplement 2 (2020) S14-S33.
41. **Hamdi Cherif M**, Serraino D, Mahnane A, et al. Time trends of cancer incidence in Setif, Algeria, 1986-2010: an observational study. *BMC cancer*. 2014;14:637.
42. **Hammouda D**. Les cancers en Algérie; place des cancers en endocrinologie; 1991-2011. Congrès de la société algérienne d'endocrinologie et métabolismes; Alger, Algérie, 2014.
43. **Hammouda D**. Registre des tumeurs d'Alger (2022). Institut National de Santé Publique, Alger. Disponible à <https://www.insp.dz/images/PDF/Les%20registres/TumeursAlger/Registre-2019.pdf>
44. **Guidoum M**, Kherfi-Kadi H, Benharkat-Boughaba O, et al. Patterns of Benign and Malignant Lesions of the Thyroid in Two Wilayahs of Northeastern Algeria. *J Cancer Epidemiol*. 2015; 2015:849416
45. **Meguenni K**, Regagba D. 2016. Registre des Cancers de Tlemcen. Données 2003-2014. Université Abou Bakr Belkaid. Faculté de Médecine. Disponible à http://cancerlab.univ-tlemcen.dz/assets/uploads/RCT%202003_2014%2011.pdf
46. **Keinan-Boker L**, Silverman BG. Trends of Thyroid Cancer in Israel: 1980-2012. *Rambam Maimonides medical journal*. 2016;7(1).
47. **Colonna M**, Uhry Z, Guizard AV, et al. Recent trends in incidence, geographical distribution, and survival of papillary thyroid cancer in France. *Cancer epidemiology*. 2015;39(4):511-8.
48. **Vucemilo L**, Znaor T, Kulis T, et al. Thyroid cancer incidence and mortality trends in Croatia 1988-2010. *Acta clinica Croatica*. 2015;54(1):30-7.
49. **Lise M**, Franceschi S, Buzzoni C, et al. Changes in the incidence of thyroid cancer between 1991 and 2005 in Italy: a geographical analysis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2012;22(1):27-34.
50. **Londero SC**, Krogdahl A, Bastholt L, et al. Papillary thyroid microcarcinoma in Denmark 1996-2008: a national study of epidemiology and clinical significance. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(9):1159-64.
51. **Sassolas G**, Hafdi-Nejjari Z, Schott AM, et al. Geographical correlation between incidence of benign disease and that of cancer of the thyroid among the population of the Rhone-Alpes Region of France. *European journal of endocrinology*. 2010;162(1):127-35.
52. **Rego-Iraeta A**, Perez-Mendez LF, Mantinan B, et al. Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(4):333-40.
53. **Pellegriti G**, De Vathaire F, Scollo C, et al. Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of Sicily. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(22):1575-83.
54. **Netea-Maier RT**, Aben KK, Casparie MK, 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. *International journal of cancer*. 2008;123(7):1681-4.
55. **Scheiden R**, Keipes M, Bock C, et al. Thyroid cancer in Luxembourg: a national population-based data report (1983-1999). *BMC cancer*. 2006;6:102.
56. **Smailyte G**, Miseikyte-Kaubriene E, Kurtinaitis J. Increasing thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978-2003. *BMC cancer*. 2006;6:284.
57. **Busco S**, Buzzoni C, Mallone S, et al. Italian cancer figures--Report 2015: The burden of rare cancers in Italy. *Epidemiologia e prevenzione*. 2016;40(1 Suppl 2):1-120.

58. **Dal Maso L**, Lise M, Zambon P, et al. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2011;22(4):957-63.
59. **Husson O**, Haak HR, Van Steenberg LN, et al. Rising incidence, no change in survival and decreasing mortality from thyroid cancer in The Netherlands since 1989. *Endocrine-related cancer*. 2013;20(2):263-71.
60. **Montanaro F**, Pury P, Bordoni A, et al. Unexpected additional increase in the incidence of thyroid cancer among a recent birth cohort in Switzerland. *Eur J Cancer Prev*. 2006;15(2):178-86.
61. **Reynolds RM**, Weir J, Stockton DL, et al. Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland. *Clinical endocrinology*. 2005;62(2):156-62.
62. **McNally RJ**, Blakey K, James PW, et al. Increasing incidence of thyroid cancer in Great Britain, 1976-2005: age-period-cohort analysis. *European journal of epidemiology*. 2012;27(8):615-22.
63. **Mirian C**, Gronhoj C, Jensen DH, et al. Trends in thyroid cancer: Retrospective analysis of incidence and survival in Denmark 1980-2014. *Cancer epidemiology*. 2018;55:81-7.
64. **Verkooijen HM**, Fioretta G, Pache JC, et al. Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Cancer causes & control : CCC*. 2003;14(1):13-7.
65. **Colonna M**, Guizard AV, Schwartz C, et al. 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*. 2007;43(5):891-900.
66. **Chen AY**, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer*. 2009;115(16):3801-7.
67. **Aschebrook-Kilfoy B**, Kaplan EL, Chiu BC, et al. The acceleration in papillary thyroid cancer incidence rates is similar among racial and ethnic groups in the United States. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(8):2746-53.
68. **Enewold L**, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009;18(3):784-91.
69. **Zhu C**, Zheng T, Kilfoy BA, et al. A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in the United States, 1973-2004. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(10):1061-6.
70. **Cramer JD**, Fu P, Harth KC, et al. Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry. *Surgery*. 2010;148(6):1147-52; discussion 52-3.
71. **Shaw A**, Semenciw R, Mery L. Cancer in Canada fact sheet series #1 - thyroid cancer in Canada. *Chronic diseases and injuries in Canada*. 2014;34(1):64-8.
72. **Burgess JR**. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982-1997). *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2002;12(2):141-9.
73. **Haggard FA**, Preen DB, Pereira G, et al. Cancer incidence and mortality trends in Australian adolescents and young adults, 1982-2007. *BMC cancer*. 2012;12:151.
74. **Kilfoy BA**, Zheng T, Holford TR, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer causes & control : CCC*. 2009;20(5):525-31.
75. **Li R**, Wang Y, Du L. A rapidly increasing trend of thyroid cancer incidence in selected East Asian countries: Jointpoint regression and age-period-cohort analyses. *Gland Surg*. 2020 Aug;9(4):968-984.

76. **Wang Y**, Wang W. Increasing incidence of thyroid cancer in Shanghai, China, 1983-2007. *Asia-Pacific journal of public health*. 2015;27(2):NP223-9.
77. **Pham DX**, Nguyen HD, Phung AHT, et al. Trends in incidence and histological pattern of thyroid cancer in Ho Chi Minh City, Vietnam (1996–2015): a population-based study. *Pham et al. BMC Cancer* (2021) 21:296
78. **Veiga LH**, Neta G, Aschebrook-Kilfoy B, et al. Thyroid cancer incidence patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER program, 1997-2008. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(6):748-57.
79. **da Mota Borges AK**, Miranda-Filho A, Koifman S, et al. Thyroid Cancer Incidences From Selected South America Population-Based Cancer Registries: An Age-Period-Cohort Study. *J Glob Oncol* . 2018 Sep; 4:1-11.
80. **Sierra MS**, Soerjomataram I, Forman D. Thyroid cancer burden in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016 Sep;44 Suppl 1: S150-S157.
81. **Salazar-Vega J**, Ortiz-Prado E, Solis-Pazmino P, et al. Thyroid Cancer in Ecuador, a 16 years population-based analysis (2001-2016) *BMC Cancer*. 2019; 19:294.
82. **López Gavilanez E**, Guerrero Franco K, Segale Bajaña A, et al. Trends of thyroid Cancer mortality rates in Ecuador. *J Endocrinol Diab*. 2018; 5:1-6.
83. **Corral CF**, Cueva AP, Yopez MJ, et al. Trends in cancer incidence and mortality over three decades in Quito - Ecuador. *Colomb Med (Cali)* 2018;49(1):35–41.
84. **Burgess JR**, Tucker P. Incidence trends for papillary thyroid carcinoma and their correlation with thyroid surgery and thyroid fine-needle aspirate cytology. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2006;16(1):47-53.
85. **Leenhardt L**, Grosclaude P, Cherie-Challine L. Increased incidence of thyroid carcinoma in france: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2004;14(12):1056-60.
86. **Davies L**. Overdiagnosis of thyroid cancer. *BMJ*. 2016;355:i6312.
87. **Saint-Martin C**, Drame M, Dabakuyo S, et al. Overdiagnosis of thyroid cancer in the Marne and Ardennes Departments of France from 1975 to 2014. *Annales d'endocrinologie*. 2017;78(1):27-32.
88. **Vaccarella S**, Dal Maso L, Laversanne M, et al. The Impact of Diagnostic Changes on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Selected High-Resource Countries. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2015;25(10):1127-36.
89. **Franceschi S**, Vaccarella S. Thyroid cancer: an epidemic of disease or an epidemic of diagnosis? *International journal of cancer*. 2015;136(11):2738-9.
90. **Brito JP**, Davies L. Is there really an increased incidence of thyroid cancer? Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2014;21(5):405-8.
91. **Morris LG**, Sikora AG, Tosteson TD, et al. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(7):885-91.
92. **Grodski S**, Brown T, Sidhu S, et al. Increasing incidence of thyroid cancer is due to increased pathologic detection. *Surgery*. 2008;144(6):1038-43; discussion 43.
93. **Brito JP**, Morris JC, Montori VM. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. *BMJ*. 2013;347:f4706.
94. **Shakhtarin VV**, Tsyb AF, Stepanenko VF, et al. Iodine deficiency, radiation dose, and the risk of thyroid cancer among children and adolescents in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl power station accident. *International journal of epidemiology*. 2003;32(4):584-91.

95. **Adams MJ**, Shore RE, Dozier A, et al. Thyroid cancer risk 40+ years after irradiation for an enlarged thymus: an update of the Hempelmann cohort. *Radiation research*. 2010;174(6):753-62.
96. **Michaelson EM**, Chen YH, Silver B, et al. Thyroid malignancies in survivors of Hodgkin lymphoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;88(3):636-41.
97. **Sinnott B**, Ron E, Schneider AB. Exposing the thyroid to radiation: a review of its current extent, risks, and implications. *Endocrine reviews*. 2010;31(5):756-73.
98. **Sadetzki S**, Chetrit A, Lubina A, et al. Risk of thyroid cancer after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(12):4798-804.
99. **Schneider AB**, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2005;1(2):82-91.
100. **Bhatia S**, Yasui Y, Robison LL, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(23):4386-94.
101. **Schonfeld SJ**, Lee C, Berrington de Gonzalez A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011;23(4):244-50.
102. **Pearce MS**, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2012;380(9840):499-505.
103. **Albi E**, Cataldi S, Lazzarini A, et al. Radiation and Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017 May; 18(5): 911.
104. **Xu L**, Li G, Wei Q, et al. Family history of cancer and risk of sporadic differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 2012;118(5):1228-35.
105. **Brindel P**, Doyon F, Bourgain C, et al. Family history of thyroid cancer and the risk of differentiated thyroid cancer in French polynesia. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2010;20(4):393-400.
106. **Hemminki K**, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(10):5747-53.
107. **Memon A**, Berrington De Gonzalez A, Luqmani Y, et al. Family history of benign thyroid disease and cancer and risk of thyroid cancer. *Eur J Cancer*. 2004;40(5):754-60.
108. **Frich L**, Glatte E, Akslen LA. Familial occurrence of nonmedullary thyroid cancer: a population-based study of 5673 first-degree relatives of thyroid cancer patients from Norway. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2001;10(2):113-7.
109. **Hemminki K**, Dong C. Familial relationships in thyroid cancer by histo-pathological type. *International journal of cancer*. 2000;85(2):201-5.
110. **Vriens MR**, Suh I, Moses W, et al. Clinical features and genetic predisposition to hereditary nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(12):1343-9.
111. **Memon A**, Darif M, Al-Saleh K, et al. Epidemiology of reproductive and hormonal factors in thyroid cancer: evidence from a case-control study in the Middle East. *International journal of cancer*. 2002;97(1):82-9.
112. **Mack WJ**, Preston-Martin S, Bernstein L, et al. Reproductive and hormonal risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1999;8(11):991-7.

113. **Zamora-Ros R**, Rinaldi S, Biessy C, et al. Reproductive and menstrual factors and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *International journal of cancer*. 2015;136(5):1218-27.
114. **Brindel P**, Doyon F, Rachedi F, Boissin JL, 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. *American journal of epidemiology*. 2008;167(2):219-29.
115. **Xhaard C**, Rubino C, Clero E, et al. Menstrual and reproductive factors in the risk of differentiated thyroid carcinoma in young women in France: a population-based case-control study. *American journal of epidemiology*. 2014;180(10):1007-17.
116. **Bosetti C**, Negri E, Kolonel L, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. VII. Cruciferous and other vegetables (International). *Cancer causes & control : CCC*. 2002;13(8):765-75.
117. **Memon A**, Varghese A, Suresh A. Benign thyroid disease and dietary factors in thyroid cancer: a case-control study in Kuwait. *British journal of cancer*. 2002;86(11):1745-50.
118. **Blomberg M**, Feldt-Rasmussen U, Andersen KK, Kjaer SK. Thyroid cancer in Denmark 1943-2008, before and after iodine supplementation. *International journal of cancer*. 2012; 131(10): 2360-6.
119. **Knobel M**, Medeiros-Neto G. Relevance of iodine intake as a reputed predisposing factor for thyroid cancer. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2007;51(5):701-12.
120. **Zimmermann MB**, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid research*. 2015;8:8.
121. **Harach HR**, Escalante DA, Onativia A, et al. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta endocrinologica*. 1985;108(1):55-60.
122. **Leenhardt L**, Grosclaude P. Epidemiology of thyroid carcinoma over the world. *Annales d'endocrinologie*. 2011;72(2):136-48.
123. **Replinger D**, Bargren A, Zhang YW, et al. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *The Journal of surgical research*. 2008;150(1):49-52.
124. **D'Avanzo B**, La Vecchia C, Franceschi S, et al. History of thyroid diseases and subsequent thyroid cancer risk. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1995;4(3):193-9.
125. **Mathai V**, Idikula J, Fenn AS, et al. Do long-standing nodular goitres result in malignancies? *The Australian and New Zealand journal of surgery*. 1994;64(3):180-2.
126. **Erbil Y**, Barbaros U, Ozbey N, et al. Graves' disease, with and without nodules, and the risk of thyroid carcinoma. *The Journal of laryngology and otology*. 2008;122(3):291-5.
127. **Balasubramaniam S**, Ron E, Gridley G, et al. Association between benign thyroid and endocrine disorders and subsequent risk of thyroid cancer among 4.5 million U.S. male veterans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(8):2661-9.
128. **Frates MC**, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(9):3411-7.
129. **Roman BR**, Luc G, Morris LG, et al. The Thyroid Cancer Epidemic, 2017 Perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017 October ; 24(5): 332–336.
130. **Shi LL**, DeSantis C, Jemal A, et al. Changes in thyroid cancer incidence, post-2009 American Thyroid Association guidelines. *The Laryngoscope*. 2017
131. **Ahn HS**, Welch HG. South Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic"—Turning the Tide. *N Engl J Med*. 2015; 373(24):2389–2390.

132. **Lim H**, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974–2013. *JAMA*. 2017; 317(13):1338–1348.
133. **Oh CM**, Lim J, Jung YS, ET AL. Decreasing trends in thyroid cancer incidence in South Korea: What happened in South Korea? *Cancer Med*. 2021 Jun;10(12):4087-4096.
134. **Morris LG**, Myssiorek D. Improved detection does not fully explain the rising incidence of well-differentiated thyroid cancer: a population-based analysis. *American journal of surgery*. 2010; 200(4):454-61.
135. **Hodgson NC**, Button J, Solorzano CC. Thyroid cancer: is the incidence still increasing? *Annals of surgical oncology*. 2004;11(12):1093-7.
136. **Zheng T**, Holford TR, Chen Y, et al. Time trend and age-period-cohort effect on incidence of thyroid cancer in Connecticut, 1935-1992. *International journal of cancer*. 1996;67(4):504-9.
137. **Davies L**, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama*. 2006;295(18):2164-7.
138. **Sprague BL**, Warren Andersen S, Trentham-Dietz A. Thyroid cancer incidence and socioeconomic indicators of health care access. *Cancer causes & control : CCC*. 2008; 19(6):585-93.
139. **Yang SU**, hang H, Lim CY. Analysis of Correlation between Thyroid Cancer Incidence and Socioeconomic Status Using 10-year Sample Cohort Database. *J Endocr Surg*. 2019 Mar; 19(1):25-33
140. **Belfiore A**, La Rosa GL, La Porta GA, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *The American journal of medicine*. 1992;93(4):363-9.
141. **Miranda-Filho A**, Lortet-Tieulent J, Bray F, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Apr;9(4):225-234.
142. **Suzuki S**, Suzuki S, Fukushima T, et al. Comprehensive Survey Results of Childhood Thyroid Ultrasound Examinations in Fukushima in the First Four Years After the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident. *Thyroid*. 2016 Jun;26(6):843-51.
143. **Bhatti P**, Veiga LH, Ronckers CM, et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. *Radiation research*. 2010;174(6):741-52.
144. **Veiga LH**, Lubin JH, Anderson H, et al. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. *Radiation research*. 2012;178(4):365-76.
145. **Veiga LH**, Holmberg E, Anderson H, et al. Thyroid Cancer after Childhood Exposure to External Radiation: An Updated Pooled Analysis of 12 Studies. *Radiation research*. 2016;185(5):473-84.
146. **Lubin JH**, Adams MJ, Shore R, et al. Thyroid Cancer Following Childhood Low-Dose Radiation Exposure: A Pooled Analysis of Nine Cohorts. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(7):2575-83.
147. **Ron E**, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiation research*. 1995;141(3):259-77.
148. **Furukawa K**, Preston D, Funamoto S, et al. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *International journal of cancer*. 2013;132(5):1222-6.
149. **Schlumberger M**, Chevillard S, Ory K, et al. [Thyroid cancer following exposure to ionising radiation]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*. 2011;15(5):394-9. *Cancer de la thyroïde apres exposition aux rayonnements ionisants*.
150. **Preston DL**, Ron E, Tokuoka S, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiation research*. 2007;168(1):1-64.

151. **Dickman PW**, Holm LE, Lundell G, et al. Thyroid cancer risk after thyroid examination with ¹³¹I: a population-based cohort study in Sweden. *International journal of cancer*. 2003;106(4):580-7.
152. **Baker SR**, Bhatti WA. The thyroid cancer epidemic: is it the dark side of the CT revolution? *European journal of radiology*. 2006;60(1):67-9.
153. **Linton OW**, Mettler FA, Jr. National conference on dose reduction in CT, with an emphasis on pediatric patients. *AJR American journal of roentgenology*. 2003;181(2):321-9.
154. **Berrington de Gonzalez A**, Mahesh M, Kim KP, et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Archives of internal medicine*. 2009;169(22):2071-7.
155. **Mazonakis M**, Tzedakis A, Damilakis J, et al. Thyroid dose from common head and neck CT examinations in children: is there an excess risk for thyroid cancer induction? *European radiology*. 2007;17(5):1352-7.
156. **Nilsson IL**, Arnberg F, Zedenius J, et al. Thyroid incidentaloma detected by fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: practical management algorithm. *World J Surg*. 2011 Dec;35(12):2691-7.
157. **De Souza Reis R**, Gatta G, De Camargo B. Thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults in Brazil: A report from 11 population-based cancer registries. *PLoS One*. 2020 May 1;15(5):e0232416
158. **Qian ZJ**, Jin MC, Meister KD, et al. Pediatric thyroid cancer incidence and mortality trends in the United States, 1973–2013. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2019, *145*, 617-623
159. **Bernier MO**, Withrow DR, Berrington de Gonzalez A, et al. Trends in pediatric thyroid cancer incidence in the United States, 1998–2013. *Cancer* 2019, *125*, 2497-2505.
160. **Cho YY**, Jang HW, Joung JY, et al. Trends in thyroid cancer incidence in Korean children (1999-2012) based on palpation and nonpalpation detection methods. *Eur. Thyroid J*. 2015, *4*, 252–259.
161. **Schmidt Jensen J**, Grønhøj C, Mirian C, et al. Incidence and survival of thyroid cancer in children, adolescents, and young adults in Denmark: A nationwide study from 1980 to 2014. *Thyroid* 2018, *28*, 1128-1133.
162. **Leux C**. Rôle des facteurs de risque familiaux, individuels et environnementaux dans les cancers de la thyroïde. Analyse d'études cas-témoins. Thèse de doctorat. Université Paris XI, France. 2012.
163. **de Vathaire F**, Haddy N, Allodji RS, et al. Thyroid radiation dose and other risk factors of thyroid carcinoma following childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4282-90.
164. **Ito Y**, Nikiforov YE, Schlumberger M, et al. Increasing incidence of thyroid cancer: controversies explored. *Nature reviews Endocrinology*. 2013;9(3):178-84.
165. **Richardson DB**. Exposure to ionizing radiation in adulthood and thyroid cancer incidence. *Epidemiology*. 2009 Mar;20(2):181-7.
166. **Williams D**. Radiation carcinogenesis: Lessons from Chernobyl. *Oncogene*, 2008; *27* (Suppl. 2):S9-18.
167. **Cardis E**, Kesminiene A, Ivanov V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(10):724-32.
168. **Nagataki S**. Minimizing the Health Effects of the Nuclear Accident in Fukushima on Thyroids. *Eur Thyroid J* 2016;5:219-223
169. **Pacini F**, Vorontsova T, Demidchik EP, et al. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(11):3563-9.
170. **Boice JD**. Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl. *JAMA*. 2006;295(9):1060-2.

171. **Schneider AB**, Ron E, Lubin J, et al. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(2):362-9.
172. **de Vathaire F**, Hardiman C, Shamsaldin A, et al. Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. *Arch Intern Med.* 1999;159(22):2713-9.
173. **Saad AG**, Kumar S, Ron E, et al. Proliferative activity of human thyroid cells in various age groups and its correlation with the risk of thyroid cancer after radiation exposure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2672-7.
174. **Williams ED**, Abrosimov A, Bogdanova T, et al. Morphologic characteristics of Chernobyl related childhood papillary thyroid carcinomas are independent of radiation exposure but vary with iodine intake. *Thyroid.* 2008;18(8):847-52.
175. **Sassolas G**, Hafdi-Nejjari Z, Ferraro A, et al. Oncogenic alterations in papillary thyroid cancers of young patients. *Thyroid.* 2012;22(1):17-26.
176. **Ameziane-El-Hassani R**, Talbot M, de Souza Dos Santos MC, et al. NADPH oxidase DUOX1 promotes long-term persistence of oxidative stress after an exposure to irradiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(16):5051-6
177. **Ory C**, Ugolin N, Levalois C, et al. Gene expression signature discriminates sporadic from postradiotherapy-induced thyroid tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(1):193-206.
178. **Ory C**, Ugolin N, Schlumberger M, et al. Discriminating gene expression signature of radiation-induced thyroid tumors after either external exposure or internal contamination. *Genes.* 2011;3(1):19-34.
179. **Port M**, Boltze C, Wang Y, et al. A radiation-induced gene signature distinguishes post-Chernobyl from sporadic papillary thyroid cancers. *Radiat Res.* 2007;168(6):639-49.
180. **Stein L**, Rothschild J, Luce J, et al. Copy number and gene expression alterations in radiation-induced papillary thyroid carcinoma from Chernobyl pediatric patients. *Thyroid.* 2010;20(5):475-87.
181. **Suzuki K**, Mitsutake N, Saenko V, et al. Radiation signatures in childhood thyroid cancers after the Chernobyl accident: possible roles of radiation in carcinogenesis. *Cancer Sci.* 2015; 106(2):127-33.
182. **Ugolin N**, Ory C, Lefevre E, et al. Strategy to find molecular signatures in a small series of rare cancers: validation for radiation-induced breast and thyroid tumors. *PLoS One.* 2011; 6(8):e23581.
183. **Fiore E**, Rago T, Scutari M, et al. Papillary thyroid cancer, although strongly associated with lymphocytic infiltration on histology, is only weakly predicted by serum thyroid auto-antibodies in patients with nodular thyroid diseases. *Journal of endocrinological investigation.* 2009;32(4):344-51.
184. **Haymart MR**, Repplinger DJ, Levenson GE, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2008;93(3):809-14.
185. **Haymart MR**, Glinberg SL, Liu J, et al. Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension. *Clinical endocrinology.* 2009;71(3):434-9.
186. **Rinaldi S**, Plummer M, Biessy C, et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin, and thyroid hormones and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *Journal of the National Cancer Institute.* 2014;106(6):dju097.
187. **Fiore E**, Rago T, Provenzale MA, et al. L-thyroxine-treated patients with nodular goiter have lower serum TSH and lower frequency of papillary thyroid cancer: results of a cross-sectional study on 27 914 patients. *Endocrine-related cancer.* 2010;17(1):231-9.

188. **Lun Y**, Wu X, Xia Q et al., “Hashimoto’s thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis,” *Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, vol. 148, no. 3, pp. 396-402, 2013.
189. **Khatami M**. “Inflammation, aging, and cancer: tumoricidal versus tumorigenesis of immunity: a common denominator mapping chronic diseases,” *Cell Biochemistry and Biophysics*, vol. 55, no. 2, pp. 55–79, 2009.
190. **Ma H**, Yan J, Zhang C et al., “Expression of papillary thyroid carcinoma-associated molecular markers and their significance in follicular epithelial dysplasia with papillary thyroid carcinoma-like nuclear alterations in Hashimoto’s thyroiditis,” *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, vol. 7, no. 11, pp. 7999-8007, 2014.
191. **Mukasa K**, Noh JY, Kunii Yet al., “Prevalence of malignant tumors and adenomatous lesions detected by ultrasonographic screening in patients with autoimmune thyroid diseases,” *Thyroid*, vol. 21, no. 1, pp. 37-41, 2011.
192. **Anil C**, Goksel S, and Gursoy A, “Hashimoto’s thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in patients with thyroid nodules: a single-center prospective study,” *Thyroid*, vol. 20, no. 6, pp. 601–6, 2010.
193. **Shen G**, Ji T, Hu S, et al. “Coexistence of papillary thyroid carcinoma with thyroid MALT lymphoma in a patient with Hashimoto’s thyroiditis: a clinical case report,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 94, no. 52, article e2403, 2015.
194. **Erdogan M**, Erdem N, Cetinkalp S, et al., “Demographic, clinical, laboratory, ultrasonographic, and cytological features of patients with Hashimoto’s thyroiditis: results of a university hospital of 769 patients in Turkey,” *Endocrine*, vol. 36, no. 3, pp. 486-490, 2009.
195. **Siriweera EH** and Ratnatunga NV, “Profile of Hashimoto’s thyroiditis in Sri Lankans: is there an increased risk of ancillary pathologies in Hashimoto’s thyroiditis?” *Journal of Thyroid Research*, vol. 2010, Article ID 124264, p. 5, 2010.
196. **Kurukahvecioglu O**, Taneri F, Yuksel O, et al. “Total thyroidectomy for the treatment of Hashimoto’s thyroiditis coexisting with papillary thyroid carcinoma,” *Advances in Therapy*, vol. 24, no. 3, pp. 510–516, 2007.
197. **Larson SD**, Jackson LN, Riall TS, et al., “Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway,” *Journal of the American College of Surgeons*, vol. 204, no. 5, pp. 764-773, 2007, discussion 773-5.
198. **Jankovic B**, Le KT, and J. M. Hershman, “Clinical review: Hashimoto’s thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation?” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 98, no. 2, pp. 474-482, 2013.
199. **Yong JSE**, Loh SK, Petersson BF, et al. Multinodular goiter: A study of malignancy risk in nondominant nodules. *Ear Nose Throat J.* 2017 Aug;96(8):336-342.
200. **Staniforth JUL**, Erdirimanne S, Eslick GD. Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2016 Mar;27:118-125.
201. **Kitahara CM**, Farkas DK, Jørgensen JOL, et al. Benign Thyroid Diseases and Risk of Thyroid Cancer: A Nationwide Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jun; 103(6): 2216-2224.
202. **Hadjisavva IS**, Dina R, Michael A. et al. Prevalence of Cancer in Patients with Thyroid Nodules in the Island of Cyprus: Predictive Value of Ultrasound Features and Thyroid Autoimmune Status. *Eur Thyroid J.* 2015 Jun; 4(2): 123-128.
203. **Franceschi S**, Preston-Martin S, Dal Maso L, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. *Cancer causes & control : CCC.* 1999;10(6):583-95.
204. **Hegedus L**. Clinical practice. The thyroid nodule. *The New England journal of medicine.* 2004;351(17):1764-71.

205. **Papini E**, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(5):1941-6.
206. **Meinhold CL**, Ron E, Schonfeld SJ, et al. Nonradiation risk factors for thyroid cancer in the US Radiologic Technologists Study. *American journal of epidemiology*. 2010;171(2):242-52.
207. **Horn-Ross PL**, Morris JS, Lee M, et al. Iodine and thyroid cancer risk among women in a multiethnic population: the Bay Area Thyroid Cancer Study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2001;10(9):979-85.
208. **Dijkstra B**, Prichard RS, Lee A, et al. Changing patterns of thyroid carcinoma. *Irish journal of medical science*. 2007;176(2):87-90.
209. **Romei C**, Fugazzola L, Puxeddu E, et al. Modifications in the papillary thyroid cancer gene profile over the last 15 years. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012; 97(9):E1758-65.
210. **Guan H**, Ji M, Bao R, et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(5):1612-7.
211. **Xing M**, Clark D, Guan H, et al. BRAF mutation testing of thyroid fine-needle aspiration biopsy specimens for preoperative risk stratification in papillary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(18):2977-82.
212. **Mathur A**, Moses W, Rahbari R, et al. Higher rate of BRAF mutation in papillary thyroid cancer over time: a single-institution study. *Cancer*. 2011;117(19):4390-5.
213. **Dal Maso L**, Bosetti C, La Vecchia C, et al. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 75-86.
214. **Takezaki T**, Hirose K, Inoue M, et al. Risk factors of thyroid cancer among women in Tokai, Japan. *J Epidemiol* 1996; 6: 140-147.
215. **Khodamoradi F**, Ghoncheh M, Mehri A et al. Incidence, mortality and risk factors of thyroid cancer in the world. A review. *World Cancer Research Journal. WCRJ* 2018; 5(2): e1093
216. **Ron E**, Kleinerman RA, Boice JD, Jr, et al. A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 1-12
217. **Al Shahrani AS**, Ashraf El-Metwally A, Al-Surimi K, et al. The epidemiology of thyroid diseases in the Arab world: A systematic review. *Journal of Public Health and Epidemiology*. Vol. 8(2), pp. 17-26, February 2016
218. **Steinmetz KA**, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 1027-1039.
219. **Yin F**, Giuliano AE, Van Herle AJ. Growth inhibitory effects of flavonoids in human thyroid cancer cell lines. *Thyroid* 1999; 9: 369-376.
220. **Mack WJ**, Preston-Martin S, Bernstein L, et al. Lifestyle and other risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females. *Ann Epidemiol* 2002; 12: 395-401
221. **Franceschi S**, Fassina A, Talamini R, et al. Risk factors for thyroid cancer in northern Italy. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 578-584
222. **Marcello MA**, Sampaia AC, Geloneze B, et al. Obesity and excess protein and carbohydrate consumption are risk factors for thyroid cancer. *Nutr Cancer* 2012; 64: 1190-1195
223. **Allen NE**, Appleby PN, Key TJ, et al. Macronutrient intake and risk of urothelial cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2013; 132: 635 644.

224. **Crowe FL**, Key TJ, Allen NE, et al. The Association between diet and serum concentrations of IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-2, and IGFBP-3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1333-1340.
225. **Ward MH**, Kilfoy BA, Weyer PJ, et al. Nitrate intake and the risk of thyroid cancer and thyroid disease. *Epidemiology* 2010; 21: 389-395.
226. **Van Maanen JM**, Van Dijk A, Mulder K, et al. Consumption of drinking water with high nitrate levels causes hypertrophy of the thyroid. *Toxicol Lett* 1994; 72: 365-374.
227. **Tajtakova M**, Semanova Z, Tomkova Z, et al. Increased thyroid volume and frequency of thyroid disorders signs in schoolchildren from nitrate polluted area. *Chemosphere* 2006; 62: 559-564.
228. **Galanti MR**, Ekblom A, Grimelius L, et al. Parental cancer and risk of papillary and follicular thyroid carcinoma. *British journal of cancer*. 1997;75(3):451-6.
229. **Leboulleux S**, Travaglini JP, Caillou B, et al. Medullary thyroid carcinoma as part of a multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome: influence of the stage on the clinical course. *Cancer*. 2002;94(1):44-50.
230. **Rossing MA**, Voigt LF, Wicklund KG, et al. Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women. *American journal of epidemiology*. 2000;151(8):765-72.
231. **Negri E**, Dal Maso L, Ron E, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors. *Cancer causes & control : CCC*. 1999;10(2):143-55.
232. **Preston-Martin S**, Bernstein L, Pike M, et al. Thyroid cancer among young women related to prior thyroid disease and pregnancy history. *Br J Cancer* 1987; 55: 191-195.
233. **Galanti MR**, Hansson L, Lund E, 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: 425-431
234. **Liu Y**, Su L, and Xiao H. Review of Factors Related to the Thyroid Cancer Epidemic. *International Journal of Endocrinology* Volume 2017, Article ID 5308635, 9 pages
235. **Kamat A**, Rajoria S, George A et al., "Estrogen-mediated angiogenesis in thyroid tumor microenvironment is mediated through VEGF signaling pathways," *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*, vol. 137, no. 11, pp. 1146–1153, 2011.
236. **Rajoria S**, Suriano R, George A, et al., "Estrogen induced metastatic modulators MMP 2 and MMP-9 are targets of 3,3'-diindolylmethane in thyroid cancer," *PLoS One*, vol. 6, no. 1, article e15879, 2011.
237. **Rajoria S**, Suriano R, Shanmugam A, et al., "Metastatic phenotype is regulated by estrogen in thyroid cells," *Thyroid*, vol. 20, no. 1, pp. 33–41, 2010.
238. **Lu Y**, Li J, and Li J, "Estrogen and thyroid diseases: an update," *Minerva Medica*, vol. 107, no. 4, pp. 239-244, 2016
239. **Kuo JH**, Chabot JA, and Lee JA, "Breast cancer in thyroid cancer survivors: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results-9 database," *Surgery*, vol. 159, no. 1, pp. 23-29, 2016
240. **Luo J**, Hendryx M, Manson JE, et al. "Hysterectomy, oophorectomy, and risk of thyroid cancer," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 101, no. 10, pp. 3812-3819, 2016
241. **Higuchi Y**, Saeki N, Iuchi T, et al. Incidence of malignant tumors in patients with acromegaly. *Endocr J* 2000; 47: S57-60. 68.
242. **Kaldrymidis D**, Papadakis G, Tsakonas G, et al. High incidence of thyroid cancer among patients with acromegaly. *J BUON* 2016; 21: 989-993.
243. **Kitahara CM**, McCullough ML, Franceschi S, et al. Anthropometric Factors and Thyroid Cancer Risk by Histological Subtype: Pooled Analysis of 22 Prospective Studies. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(2):306-18.

244. **Kitahara CM**, Gamborg M, Berrington de Gonzalez A, et al. Childhood height and body mass index were associated with risk of adult thyroid cancer in a large cohort study. *Cancer research*. 2014;74(1):235-42.
245. **Rinaldi S**, Lise M, Clavel-Chapelon F, et al. Body size and risk of differentiated thyroid carcinomas: findings from the EPIC study. *International journal of cancer*. 2012;131(6):E1004-14.
246. **Xhaard C**, de Vathaire F, Clero E, et al. Anthropometric Risk Factors for Differentiated Thyroid Cancer in Young Men and Women From Eastern France: A Case-Control Study. *American journal of epidemiology*. 2015;182(3):202-14.
247. **Clero E**, Leux C, Brindel P, et al. 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 : official journal of the American Thyroid Association*. 2010;20(11):1285-93.
248. **Brindel P**, Doyon F, Rachedi F, et al. Anthropometric factors in differentiated thyroid cancer in French Polynesia: a case-control study. *Cancer causes & control : CCC*. 2009;20(5):581-90.
249. **Suzuki T**, Matsuo K, Hasegawa Y, et al. Anthropometric factors at age 20 years and risk of thyroid cancer. *Cancer causes & control : CCC*. 2008;19(10):1233-42.
250. **Guignard R**, Truong T, Rougier Y, et al. Alcohol drinking, tobacco smoking, and anthropometric characteristics as risk factors for thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia. *American journal of epidemiology*. 2007;166(10):1140-9.
251. **Engeland A**, Tretli S, Akslén LA, et al. Body size and thyroid cancer in two million Norwegian men and women. *British journal of cancer*. 2006;95(3):366-70.
252. **Jing Z**, Hou X, Liu Y, et al. Association between height and thyroid cancer risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *International journal of cancer*. 2015;137(6):1484-90.
253. **Clavel-Chapelon F**, Guillas G, Tondeur L, et al. Risk of differentiated thyroid cancer in relation to adult weight, height and body shape over life: the French E3N cohort. *International journal of cancer*. 2010;126(12):2984-90.
254. **Dal Maso L**, La Vecchia C, Franceschi S, et al. A pooled analysis of thyroid cancer studies. V. Anthropometric factors. *Cancer causes & control : CCC*. 2000;11(2):137-44.
255. **Kitahara CM**, Platz EA, Freeman LE, et al. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2011;20(3):464-72.
256. **Choi WJ**, Kim J. Dietary factors and the risk of thyroid cancer: a review. *Clin Nutr Res*. 2014 Jul;3(2):75-88.
257. **Iribarren C**, Haselkorn T, Tekawa IS, et al. Cohort study of thyroid cancer in a San Francisco Bay area population. *International journal of cancer*. 2001;93(5):745-50.
258. **Xu L**, Port M, Landi S, et al. Obesity and the risk of papillary thyroid cancer: a pooled analysis of three case-control studies. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2014;24(6):966-74.
259. **Schmid D**, Ricci C, Behrens G, et al. Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2015;16(12):1042-54.
260. **Preston-Martin S**, Franceschi S, Ron E, et al. Thyroid cancer pooled analysis from 14 case-control studies: what have we learned? *Cancer causes & control : CCC*. 2003;14(8):787-9.
261. **Matrone A**, Ferrari F, Santini F, et al. Obesity as a risk factor for thyroid cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020 Oct;27(5):358-363.

262. **Renahan AG**, Tyson M, Egger M, et al. "Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies," *Lancet*, vol. 371, no. 9612, pp. 569–578, 2008.
263. **Kitahara CM**, Pfeiffer RM, Sosa JA, et al. Impact of overweight and obesity on US Papuillary Thyroid Cancer Incidence Trends (1995-2015). *Journal of the National Cancer Institute*, Volume 112, Issue 8, August 2020, pages 810-817.
264. **Zhao ZG**, Guo XG, Ba CX, et al., "Overweight, obesity and thyroid cancer risk: a meta-analysis of cohort studies," *The Journal of International Medical Research*, vol. 40, no. 6, pp. 2041-2050, 2012.
265. **Luo J**, Phillips L, Liu S, et al. "Diabetes, diabetes treatment, and risk of thyroid cancer," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 101, no. 3, pp. 1243-1248, 2016.
266. **Aschebrook-Kilfoy B**, Sabra MM, Brenner AV et al., "Diabetes and thyroid cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study," *Thyroid*, vol. 21, no. 9, pp. 957–963, 2011.
267. **Pazaitou-Panayiotou K**, Polyzos SA, and Mantzoros CS, "Obesity and thyroid cancer: epidemiologic associations and underlying mechanisms," *Obesity Reviews*, vol. 14, no. 12, pp. 1006-1022, 2013.
268. **Kitahara CM**, Linet MS, Le BF, et al. Cigarette smoking, alcohol intake, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies in the United States. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 1615-1624.
269. **Navarro Silvera SA**, Miller AB, Rohan TE. Risk factors for thyroid cancer: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2005; 116: 433-438.
270. **Yildirim Simsir I**, Cetinkalp S, Kabalak T. Review of Factors Contributing to Nodular Goiter and Thyroid Carcinoma. *Med Princ Pract*. 2020;29(1):1-5.
271. **Wiersinga WM**. Smoking and thyroid. *Clinical endocrinology*. 2013;79(2):145-51.
272. **Ron E**, Kleinerman RA, Boice JD, Jr, et al. A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 1-12.
273. **Parad MT**, Fararouei M, Mirahmadizadeh AR, et al. Thyroid cancer and its associated factors: A population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2021 Aug 1;149(3):514-521.
274. **Allen NE**, Beral V, Casabonne D, et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(5):296-305.
275. **Meinhold CL**, Park Y, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Alcohol intake and risk of thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *British journal of cancer*. 2009;101(9):1630-4.
276. **Nagano J**, Mabuchi K, Yoshimoto Y, et al. A case-control study in Hiroshima and Nagasaki examining non-radiation risk factors for thyroid cancer. *Journal of epidemiology*. 2007;17(3):76-85.
277. **Arnbjornsson E**, Arnbjornsson A, Olafsson A. Thyroid cancer incidence in relation to volcanic activity. *Archives of environmental health*. 1986;41(1):36-40.
278. **Lope V**, Perez-Gomez B, Aragonés N, et al. Occupational exposure to chemicals and risk of thyroid cancer in Sweden. *International archives of occupational and environmental health*. 2009;82(2):267-74.
279. **Wong EY**, Ray R, Gao DL, et al. Reproductive history, occupational exposures, and thyroid cancer risk among women textile workers in Shanghai, China. *International archives of occupational and environmental health*. 2006;79(3):251-8.
280. **Lope V**, Pollan M, Gustavsson P, et al. Occupation and thyroid cancer risk in Sweden. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2005;47(9):948-57.

281. **Fincham SM**, Ugnat AM, Hill GB, et al. Is occupation a risk factor for thyroid cancer? Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2000;42(3):318-22.
282. **McTiernan A**, Ulrich C, Slate C, et al. "Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms," *Cancer Causes & Control*, vol. 9, no. 5, pp. 487–509, 1998.
283. **Russell JP**, Engiles JB, and J. L. Rothstein, "Proinflammatory mediators and genetic background in oncogene mediated tumor progression," *Journal of Immunology*, vol. 172, no. 7, pp. 4059–4067, 2004.
284. **Samani AA**, Yakar S, Leroith D, et al. "The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights," *Endocrine Reviews*, vol. 28, no. 1, pp. 20-47, 2007.
285. **Hojman P**, Gehl J, Christensen JF, ET AL. *Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment*. *Cell Metab*. 2018 Jan 9;27(1):10-21.
286. **Xhaard C**, Lence-Anta JJ, Ren Y, et al., "Recreational physical activity and differentiated thyroid cancer risk: a pooled analysis of two case-control studies," *European Thyroid Journal*, vol. 5, no. 2, pp. 132–138, 2016.
287. **Schmid D**, Behrens G, Jochem C, et al. "Physical activity, diabetes, and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis," *European Journal of Epidemiology*, vol. 28, no. 12, pp. 945-958, 2013.
288. Institut National du Cancer (2020). *Cancer de la thyroïde, du diagnostic au suivi*. Paris (France). file:///C:/Users/HP/Downloads/Cancer_de_la_thyroïde_du_diagnostic_au_suivi_mel_20200605-3.pdf. Consulté le 17 janvier 2022.
289. European thyroid association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. G Russ et al. *Eur Thyroid J* 2017;6:225-237.
290. **Cibas ES**, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1159-65.
291. **Pacini F**, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European journal of endocrinology*. 2006;154(6):787-803.
292. **Haugen BR**. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? *Cancer*. 2017;123(3):372-81.
293. **Cooper DS**, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(11):1167-214.
294. **Hackshaw A**, Harmer C, Mallick U, et al. ¹³¹I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: A systematic review. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(1):28-38.
295. **Pacini F**, Schlumberger M, Harmer C, et al. Post-surgical use of radioiodine (¹³¹I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *European journal of endocrinology*. 2005;153(5):651-9.
296. **Algeciras-Schimmich A**. Thyroglobulin measurement in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2018:1-14.
297. **Elisei R**, Pinchera A. Advances in the follow-up of differentiated or medullary thyroid cancer. *Nature reviews Endocrinology*. 2012;8(8):466-75.
298. **Torlontano M**, Attard M, Crocetti U, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(7):3402-7.

299. **Crocetti U**, Durante C, Attard M, et al. Predictive value of recombinant human TSH stimulation and neck ultrasonography in differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2008;18(10):1049-53.
300. **Durante C**, Costante G, Filetti S. Differentiated thyroid carcinoma: defining new paradigms for postoperative management. *Endocrine-related cancer*. 2013;20(4):R141-54.
301. **Rosario PW**, Furtado MS, Mineiro Filho AF, et al. Value of diagnostic radioiodine whole-body scanning after initial therapy in patients with differentiated thyroid cancer at intermediate and high risk for recurrence. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2012; 22(11):1165-9.
302. **Nascimento C**, Borget I, Al Ghuzlan A, et al. Postoperative fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: an important imaging modality in patients with aggressive histology of differentiated thyroid cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2015;25(4):437-44.
303. **Farina E**, Monari F, Castellucci P, et al. (18)F-FDG Pet-Guided External Beam Radiotherapy in Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: A Pilot Study. *Journal of thyroid research*. 2017;2017:9807543.
304. **Haraldsdottir S**, Shah MH. An update on clinical trials of targeted therapies in thyroid cancer. *Current opinion in oncology*. 2014;26(1):36-44.
305. Observatoire régional de la santé. Bilan de la région Ouest. Année 2020. https://insp.dz/images/PDF/ORS%20Oran/Bilan_ORN_ORAN_Ann%C3%A9e_2020.pdf (consulté le 20 novembre 2022)
306. **Bray F**, Parkin DM. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods. Part I: comparability, validity and timeliness. *Eur J Cancer*. 2009;45(5):747-55.
307. **World Health Organization**. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization ; 1994. Sep-Oct.
308. **Fritz AP**, Jack C, Shanmugaratnam A, et al. Whelan S editors. International Classification of Diseases for Oncology. In: World Health Organization editor. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
309. **Office National des Statistiques Oran**. Annexe Régionale d'Oran. Données démographiques de la wilaya d'Oran ; 2014.
310. **Boukheris H**, Curtis ER, Land CE, et al. Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the WHO classification, 1992 to 2006; a population-based study in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Nov,18(11):2899-906
311. **Ahmad OB**, Boschi-Pinto C, Lopez AD, et al. Age standardization of rates: a new WHO standard, Geneva, WHO, 2001
312. **Breslow NE**, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies. IARC scientific publications. 1987(82):1-406.
313. **Breslow NE**, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II--Rates and Rate Standardization. IARC Scientific Publications. 1987(82):1-406.
314. **Kim HJ**, Fay MP, Feuer EJ, et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000; 19:335-51 (correction: 2001; 20:655). Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute.
315. **Kim HJ**, Fay MP, Feuer EJ, et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in medicine*. 2000; 19(3):335-51.
316. **Surveillance Research Program NCI**. SEER*Stat software. version 8.3.6 ed 2019. Rosenberg PS, Anderson WF. Age-period-cohort models in cancer surveillance research: ready for prime time? *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association*

- for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2011;20(7):1263-8.
317. **Anderson WF**, Chen BE, Brinton LA, et al. Qualitative age interactions (or effect modification) suggest different cancer pathways for early-onset and late-onset breast cancers. *Cancer causes & control : CCC*. 2007;18(10):1187-98.
318. **Rosenberg PS, Check DP, Anderson WF**. A web tool for age-period-cohort analysis of cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Nov;23(11):2296-302.
319. **Clayton D**, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. I: Age-period and age-cohort models. *Statistics in medicine*. 1987;6(4):449-67.
320. **Yang Y**. Trends in U.S. adult chronic disease mortality, 1960-1999: age, period, and cohort variations. *Demography*. 2008;45(2):387-416.
321. **Ying AK**, Huh W, Bottomley S, et al. Thyroid cancer in young adults. *Seminars in oncology*. 2009;36(3):258-74.
322. **Araque DVP**, Bleyer A, Brito JP. Thyroid cancer in adolescents and young adults. *Future Oncol*. 2017;13(14):1253-61.
323. **Vaccarella S**, Lortet-Tieulent J, Colombet M, et al. Global patterns and trends in incidence and mortality of thyroid cancer in children and adolescents: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Mar;9(3):144-152.
324. **Deng YJ**, Li HT, Wang M, et al. Global Burden of Thyroid Cancer From 1990 to 2017. *JAMA Netw Open*. 2020 Jun 1;3(6):e208759.
325. **Bray F**, Ferlay J, Laversanne M, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *International journal of cancer*. 2015;137(9):2060-71.
326. **Truong T**, Orsi L, Dubourdieu D, et al. Role of goiter and of menstrual and reproductive factors in thyroid cancer: a population-based case-control study in New Caledonia (South Pacific), a very high incidence area. *American journal of epidemiology*. 2005;161(11):1056-65.
327. **La Vecchia C**, Ron E, Franceschi S, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. III. Oral contraceptives, menopausal replacement therapy and other female hormones. *Cancer causes & control : CCC*. 1999;10(2):157-66.
328. **Fleury Y**, Van Melle G, Woringer V, et al. Sex-dependent variations and timing of thyroid growth during puberty. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(2):750-4.
329. **Berghout A**, Wiersinga W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *European journal of endocrinology*. 1998;138(5):536-42.
330. **Chaudhuri PK**, Prinz R. Estrogen receptor in normal and neoplastic human thyroid tissue. *American journal of otolaryngology*. 1989;10(5):322-6.
331. **Mori M**, Naito M, Watanabe H, et al. Effects of sex difference, gonadectomy, and estrogen on N-methyl-N-nitrosourea induced rat thyroid tumors. *Cancer research*. 1990;50(23):7662-7.
332. **Schonfeld SJ**, Ron E, Kitahara CM, et al. Hormonal and reproductive factors and risk of postmenopausal thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer epidemiology*. 2011; 35(6):e85-90.
333. **Cao Y**, Wang Z, Gu J, et al. Reproductive Factors but Not Hormonal Factors Associated with Thyroid Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed research international*. 2015; 2015:103515.
334. **Wang P**, Lv L, Qi F, et al. Increased risk of papillary thyroid cancer related to hormonal factors in women. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2015;36(7):5127-32.
335. **Zimmermann MB**, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3(4):286-95.

336. **Ferlay J**, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
337. **Caldwell KL**, Jones R, Hollowell JG 2005 Urinary iodine concentration: United States National Health And Nutrition Examination Survey 2001-2002. *Thyroid*. 15:692-699.
338. **Caldwell KL**, Miller GA, Wang RY, et al. 2008 Iodine status of the U.S. population, National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Thyroid*. 18:1207-1214.
339. **Caldwell KL**, Makhmudov A, Ely E, et al. 2011 Iodine status of the U.S. population, National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006 and 2007-2008. *Thyroid*. 21:419-427.
340. **Hollowell JG**, Staehling NW, Hannon WH, et al. 1998. Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). *J Clin Endocrinol Metab*. 83:3401-3408.
341. **Dal Maso L**, Panato C, Franceschi S, et al. The impact of overdiagnosis on thyroid cancer epidemic in Italy, 1998-2012. *Eur J Cancer*. 2018;94:6-15.
342. **Kent WD**, Hall SF, Isotalo PA, et al. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2007;177(11):1357-61.
343. **Zhang Y**, Zhu Y, Risch HA. Changing incidence of thyroid cancer. *Jama*. 2006;296(11):1350; author reply
344. **Davies L**, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama*. 2006;295(18):2164-7.
345. **Leenhardt L**, Bernier MO, Boin-Pineau MH, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *European journal of endocrinology*. 2004;150(2):133-9.
346. **Kim HC**, Yoon DY, Seo YL, et al. Incidental thyroid lesions identified by ultrasound in patients with non-thyroidal head and neck cancer. *Acta Radiol*. 2013;54(10):1153-8.
347. **Hafdi-Nejjari Z**, Abbas-Chorfa F, Decaussin-Petrucci M, et al. Impact of thyroid surgery volume and pathologic detection on risk of thyroid cancer: a geographical analysis in the Rhone-Alpes region of France. *Clinical endocrinology*. 2018.
348. **Ogbera AO** and Kuku SF. Epidemiology of thyroid diseases in Africa. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolisme*. 2011. Vol 15. Supplement 2
349. **Ellison LF**, Wilkins K. Canadian trends in cancer prevalence. *Health reports*. 2012;23(1):7-16.
350. **Neta G**, Rajaraman P, Berrington de Gonzalez A, Doody MM, Alexander BH, Preston D, et al. A prospective study of medical diagnostic radiography and risk of thyroid cancer. *American journal of epidemiology*. 2013;177(8):800-9.
351. **Wu TH**, Lin WC, Chen WK, et al. Predicting cancer risks from dental computed tomography. *Journal of dental research*. 2015;94(1):27-35.
352. **Mathews JD**, Forsythe AV, Brady Z, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ*. 2013;346:f2360.
353. **Hieu TT**, Russell AW, Cuneo R, et al. Cancer risk after medical exposure to radioactive iodine in benign thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocrine-related cancer*. 2012;19(5):645-55.
354. **Sigurdson AJ**, Ronckers CM, Mertens AC, et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet*. 2005;365(9476):2014-23.
355. **Inskip PD**, Curtis RE. New malignancies following childhood cancer in the United States, 1973-2002. *International journal of cancer*. 2007;121(10):2233-40.

356. **Megwalu UC**, Shin EJ. Second primaries after major salivary gland cancer. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2011;145(2):254-8.
357. **Metayer C**, Lynch CF, Clarke EA, et al. Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(12):2435-43.
358. **Podda MG**, Terenziani M, Gandola L, et al. Thyroid carcinoma after treatment for malignancies in childhood and adolescence: from diagnosis through follow-up. *Med Oncol*. 2014 Aug;31(8):121.
359. **Schlumberger M**, Cailleux AF, Suarez HG, et al. Irradiation and second cancers. The thyroid as a case in point. *Comptes rendus de l'Academie des sciences Serie III, Sciences de la vie*. 1999;322(2-3):205-13.
360. **Tucker MA**, Jones PH, Boice JD, Jr., et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. *Cancer research*. 1991;51(11):2885-8.
361. **Black P**, Straaten A, Gutjahr P. Secondary thyroid carcinoma after treatment for childhood cancer. *Medical and pediatric oncology*. 1998;31(2):91-5.
362. **Murbeth S**, Rousarova M, Scherb H, et al. Thyroid cancer has increased in the adult populations of countries moderately affected by Chernobyl fallout. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2004;10(7):CR300-6.
363. **Gilbert ES**, Tarone R, Bouville A, et al. Thyroid cancer rates and 131I doses from Nevada atmospheric nuclear bomb tests. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(21):1654-60.
364. **Reiners C**, Demidchik YE, Drozd VM, et al. Thyroid cancer in infants and adolescents after Chernobyl. *Minerva endocrinologica*. 2008;33(4):381-95.
365. **Cardis E**, Krewski D, Boniol M, et al. Estimates of the cancer burden in Europe from radioactive fallout from the Chernobyl accident. *International journal of cancer*. 2006;119(6):1224-35.
366. **Jacob P**, Kenigsberg Y, Zvonova I, et al. Childhood exposure due to the Chernobyl accident and thyroid cancer risk in contaminated areas of Belarus and Russia. *Br J Cancer*. 1999 Jul; 80(9):1461-9.
367. **Cardis E**, Hatch M. The Chernobyl accident--an epidemiological perspective. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011;23(4):251-60.
368. **Hatch M**, Cardis E. Somatic health effects of Chernobyl: 30 years on. *European journal of epidemiology*. 2017;32(12):1047-54.
369. **Oradovskaya IV**. 30 Years of the Tragedy in Chernobyl. *Clinical and Immunological Effects in Liquidators of Consequences of the Chernobyl Accident. Main Results of Long-Term Monitoring*. *Radiats Biol Radioecol*. 2016 May;56(3):251-273.
370. **Amphlett B**, Lawson Z, Abdulrahman GO, Jr., et al. Recent trends in the incidence, geographical distribution, and survival from thyroid cancer in Wales, 1985-2010. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(11):1470-8. Epub 2013/03/16.
371. **Chan DS**, Okosieme OE. Recent trends in thyroid surgery in Wales. *Surgeon*. 2014 Aug;12(4):195-200.
372. **Kitahara CM**, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nature reviews Endocrinology*. 2016;12(11):646-53.
373. **Hamatani K**, Eguchi H, Ito R, et al. RET/PTC rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose. *Cancer research*. 2008;68(17):7176-82.
374. **Nikiforov YE**, Rowland JM, Bove KE, et al. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer research*. 1997;57(9):1690-4.

375. **Ciampi R**, Nikiforov YE. RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis. *Endocrinology*. 2007;148(3):936-41. Epub 2006/09/02.
376. **Ciampi R**, Giordano TJ, Wikenheiser-Brokamp K, et al. HOOK3-RET: a novel type of RET/PTC rearrangement in papillary thyroid carcinoma. *Endocrine-related cancer*. 2007;14(2):445-52.
377. **Fugazzola L**, Pilotti S, Pinchera A, et al. Oncogenic rearrangements of the RET proto-oncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident. *Cancer research*. 1995;55(23):5617-20.
378. **Elisei R**, Ugolini C, Viola D, et al. BRAF(V600E) mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15-year median follow-up study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(10):3943-9.
379. **Collins BJ**, Schneider AB, Prinz RA, et al. Low frequency of BRAF mutations in adult patients with papillary thyroid cancers following childhood radiation exposure. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2006;16(1):61-6.
380. **Jung CK**, Little MP, Lubin JH, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(2):E276-85.
381. **Kebebew E**, Weng J, Bauer J, et al. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. *Annals of surgery*. 2007;246(3):466-70; discussion 70-1.
382. **Feldt-Rasmussen U**. Iodine and cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2001;11(5):483-6.
383. **Andersson M**, de Benoist B, Rogers L. Epidemiology of iodine deficiency: Salt iodisation and iodine status. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2010;24(1):1-11.
384. **Andersson M**, Karumbunathan V, Zimmermann MB. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *The Journal of nutrition*. 2012;142(4):744-50.
385. Global Fortification Data Exchange. Map: Legislation and Standards. 2017. Available at: www.fortificationdata.org/legislation-status. [Accessed 14 November 2017].
386. UNICEF, Ministère de la Santé. Enquête par grappes à indicateurs multiples [MICS] 2019. Rapport final des résultats *Décembre, 2020* [<http://mics.unicef.org>]. 596p.
387. **Amani MEA** et al. Statut iodé et paramètres thyroïdiens chez des femmes en âge de procréer. *Annales d'Endocrinologie*, 2016, 4:378.
388. **Amani MEA**. Dépistage des anomalies thyroïdiennes, au cours du premier trimestre de la grossesse, chez les femmes vivant dans la wilaya d'Oran. Medical Sciences Doctoral Thesis, Oran 2011.
389. **Benzian Z**. Thyroïdites auto-immunes et statut iodé chez les adultes de la commune d'Oran. Thèse de doctorat en sciences médicales. Université d'Oran, Faculté de Médecine. 2021
390. **Akdader S**, Hamoul Z, Meskine D, et al. Sentinel surveys in northern Algeria assess iodine intake in women. *IDD New Letter, Algeria*.
391. **Zablotska LB**, Ron E, Rozhko AV, et al. Thyroid cancer risk in Belarus among children and adolescents exposed to radioiodine after the Chornobyl accident. *British journal of cancer*. 2011;104(1):181-7.
392. **Ron E**, Modan B, Preston D, et al. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. *Radiation research*. 1989;120(3):516-31.
393. **Ron E**, Modan B. Benign and malignant thyroid neoplasms after childhood irradiation for tinea capitis. *Journal of the National Cancer Institute*. 1980;65(1):7-11.
394. **Modan B**. Role of migrant studies in understanding the etiology of cancer. *American journal of epidemiology*. 1980;112(2):289-95.
395. **Carcangiu ML**, Steeper T, Zampi G, et al. Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *American journal of clinical pathology*. 1985;83(2):135-58.

396. **Smallridge RC**, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22(6):486-97.
397. **Rezzonico JN**, Rezzonico M, Pusiol E, et al. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2009;7(4):375-80.
398. **Almquist M**, Johansen D, Bjorge T, et al. Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can). *Cancer causes & control : CCC*. 2011;22(5):743-51.
399. **Mijovic T**, How J, Pakdaman M, et al. Body mass index in the evaluation of thyroid cancer risk. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(5):467-72.
400. **Tresallet C**, Seman M, Tissier F, et al. The incidence of papillary thyroid carcinoma and outcomes in operative patients according to their body mass indices. *Surgery*. 2014;156(5):1145-52.
401. **Lebcir H**, Atek A, Laid Y, et al. L'Obésité chez l'adulte de 35 à 70 ans en Algérie Algiers, Algeria: Institut National de Santé Publique, 2010.
402. **Houti L**, Ouhaibi-Djellouli H, Hamani-Medjaoui I, et al. Épidémiologie du diabète de type 2 et ses facteurs de risque dans la population adulte oranaise (Étude ISOR). *Diabetes & Metabolism*. Volume 42, Supplement 1, March 2016, Page A57
403. **Serhier Z**, Bendahhou K, Soulimane A, et al. Prevalence of smoking in the Maghreb: a systematic review and meta-analysis. *Tunis Med*. 2018 Oct-Nov;96(10-11):545-556.
404. **Davies L**, Ouellette M, Hunter M, et al. The increasing incidence of small thyroid cancers: where are the cases coming from? *The Laryngoscope*. 2010;120(12):2446-51.
405. **Harach HR**, Franssila KO, and Wasenius VM, "Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study," *Cancer*, vol. 56, no. 3, pp. 531-538, 1985.
406. **Hall SF**, Irish J, Groome P, et al. Access, excess, and overdiagnosis: the case for thyroid cancer. *Cancer medicine*. 2014;3(1):154-61.
407. **Ilias I**, Alevizaki M, Lakka-Papadodima E, et al. Differentiated thyroid cancer in Greece: 1963-2000. Relation to demographic and environmental factors. *Hormones (Athens)*. 2002;1(3):174-8.
408. **Londero SC**, Mathiesen JS, Krogdahl A, et al. Completeness and validity in a national clinical thyroid cancer database: DATHYRCA. *Cancer epidemiology*. 2014;38(5):633-7.
409. **Das B**, Clegg LX, Feuer EJ, et al. A new method to evaluate the completeness of case ascertainment by a cancer registry. *Cancer causes & control : CCC*. 2008;19(5):515-25.
410. **Glaser SL**, Clarke CA, Gomez SL, et al. Cancer surveillance research: a vital subdiscipline of cancer epidemiology. *Cancer causes & control : CCC*. 2005;16(9):1009-19.
411. **Curado MP**, Voti L, Sortino-Rachou AM. Cancer registration data and quality indicators in low and middle income countries: their interpretation and potential use for the improvement of cancer care. *Cancer causes & control : CCC*. 2009;20(5):751-6.
412. **Silcocks PB**, Robinson D. Completeness of ascertainment by cancer registries: putting bounds on the number of missing cases. *J Public Health (Oxf)*. 2004;26(2):161-7.
413. **Parkin DM**, Ferlay J, Curado MP, et al. Fifty years of cancer incidence: CI5 I-IX. *International journal of cancer*. 2010;127(12):2918-27.
414. **Ferlay J**, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*. 2010;127(12):2893-917.
415. **O'Brien K**, Comber H, Sharp L. Completeness of case ascertainment at the Irish National Cancer Registry. *Irish journal of medical science*. 2014;183(2):219-24.

416. **Bailly L**, Giusiano B, Barjoan EM, et al. Investigating the completeness of a histopathological cancer registry: estimation by capture-recapture analysis in a French geographical unit Alpes-Maritimes, 2008. *Cancer epidemiology*. 2011;35(6):e62-8.
417. **Peragallo MS**, Urbano F, Lista F, et al. Evaluation of cancer surveillance completeness among the Italian army personnel, by capture-recapture methodology. *Cancer epidemiology*. 2011;35(2):132-8.
418. **Larsen IK**, Smastuen M, Johannesen TB, et al. Data quality at the Cancer Registry of Norway: an overview of comparability, completeness, validity and timeliness. *Eur J Cancer*. 2009;45(7):1218-31.
419. **Parkin DM**, Bray F. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods Part II. Completeness. *Eur J Cancer*. 2009;45(5):756-64.
420. **Schmidtmann I**, Blettner M. How do cancer registries in europe estimate completeness of registration? *Methods of information in medicine*. 2009;48(3):267-71.
421. **Hackl M**, Waldhoer T. Estimation of completeness of case ascertainment of Austrian cancer incidence data using the flow method. *European journal of public health*. 2013;23(5):889-93.
422. **Lorez M**, Bordoni A, Bouchardy C, et al. Evaluation of completeness of case ascertainment in Swiss cancer registration. *Eur J Cancer Prev*. 2017 Sep;26 Joining forces for better cancer registration in Europe:S139-S146.
423. **Donnelly C**, Cairnduff V, Chen JJ, et al. The completeness and timeliness of cancer registration and the implications for measuring cancer burden. *Cancer Epidemiol*. 2017 Aug;49:101-107.
424. **Endo M**, Liu JB, Dougan M, et al. Incidence of Second Malignancy in Patients with Papillary Thyroid Cancer from Surveillance, Epidemiology, and End Results 13 Dataset. *Journal of thyroid research*. 2018;2018:8765369.
425. **Kim C**, Bi X, Pan D, et al. The risk of second cancers after diagnosis of primary thyroid cancer is elevated in thyroid microcarcinomas. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(5):575-82.
426. **Joseph KR**, Edirimanne S, Eslick GD. The association between breast cancer and thyroid cancer: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2015;152(1):173-81.

VI. Annexes

Annexe 1

Tableau. Classification TNM des cancers thyroïdiens

T – Tumeur primitive	N- Ganglions lymphatiques régionaux	M – Métastases à distance
Tx : Pas d'information sur la tumeur primitive	Nx : pas d'information sur les ganglions régionaux	M0 : pas de métastase à distance cliniquement identifiable
T0 : Pas de signes de tumeur primitive	N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale	M1 : présence de métastase à distance, cliniquement identifiable (par scintigraphie, par exemple)
T1 : tumeur de 20 mm de plus grande dimension, limitée à la thyroïde. -T1a : tumeur de 10 mm ou moins intra thyroïdienne -T1b : tumeur de plus de 10 mm mais moins de 20 mm, intra thyroïdienne	N1 : métastase ganglionnaire régionale	
T2 : tumeur de plus de 20 mm mais de moins de 40 mm de plus grande dimension, intra thyroïdienne	N1a : métastase dans le niveau VI (ganglion prétrachéal, paratrachéal et ganglion préaryngé/Delphien) N1b : métastase ganglionnaire cervicale unilatérale, bilatérale, ou controlatérale au niveau des autres localisations (niveau I, II, III, IV ou V) ou au niveau	
T3 : tumeur de plus de 40 mm, intra thyroïdienne ou toute tumeur comportant une extension extra thyroïdienne minime (c'est-à-dire, extension au muscle sterno-thyroïdiens ou aux tissus péri-thyroïdiens)		
T4a : tumeur étendue au-delà de la capsule thyroïdienne, envahissant l'une ou l'autre des structures suivantes : tissu cellulaire sous cutané, larynx, trachée, œsophage, nerf laryngé récurrent		
T4b : tumeur envahissant les fascias prévertébraux, les vaisseaux médiastinaux ou entourant l'artère carotide		
Tous les carcinomes anaplasiques sont classés T4		
T4a (tumeur anaplasique seulement) : tumeur (toute taille) confinée à la thyroïde		
T4b (tumeur anaplasique seulement) : tumeur (toute taille) s'étendant au-delà de la capsule thyroïdienne		

Source : Sobin LH, Gospodarowicz MA, Wittekind C : *TNM Classification of Malignant Tumors*, 7th edition. Springer 2009

Annexe 2

Standards recommandés pour la définition de la date d'incidence Réseau Européen des registres du Cancer, 1999

Règles pour le choix de la date d'incidence par ordre de priorité décroissant

1. Date de la première confirmation histologique ou cytologique du cancer à l'exception d'un diagnostic fait à la suite d'une autopsie. Cette date est choisie dans l'ordre suivant :
 - Date de la biopsie (prélèvement)
 - Date de réception par le pathologiste
 - Date d'émission du rapport par le pathologiste
2. Date d'admission à l'hôpital pour ce cancer.
Lorsque évalué en ambulatoire seulement : date de la première consultation ambulatoire pour ce cancer
3. Date de diagnostic autre que 1, 2 ou 3
4. Date de décès si aucune autre information n'est disponible autre que le décès est survenu des suites de cancer
5. Date de décès, si le cancer est découvert à l'autopsie.
Quelle que soit la date d'incidence sélectionnée, celle-ci ne devrait pas être postérieure à celle de début du traitement, ou décision de ne pas traiter ou la date de décès. Le choix de la date d'incidence ne détermine pas le codage de la base de diagnostic.

Source : Bray F, Parkin DM. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods. Part I: comparability, validity and timeliness. Eur J Cancer. 2009;45(5):747-55.

Annexe 3

Tableau. Services inclus lors de la recapture des cancers de la thyroïde.

Secteur Public	CHU d'Oran	Services
		Chirurgie Adulte A Chirurgie Adulte B Chirurgie thoracique ORL Oncologie médicale Radiothérapie Endocrinologie Chirurgie pédiatrique
	EHU	Chirurgie générale Chirurgie thoracique ORL Laboratoire d'anatomopathologie SEMEP
	EPH Ain Turk	Service de chirurgie
	EPH Arzew	Service de chirurgie
	CAC Misserghine	Service d'oncologie médicale Service de radiothérapie
	CNAS Oran	
	CHU de Tlemcen	Service de médecine nucléaire
Cliniques du secteur privé	Clinique El Abed	Chirurgie
	Clinique Cherrak	Chirurgie
	Clinique Hikma	Chirurgie
	Clinique Errahmane	Chirurgie
	Clinique Ennajah	Chirurgie
	Clinique Elies	Chirurgie
Laboratoires privés	Dr Benali	Anatomocytopathologie
	Dr KahiaTani	Anatomocytopathologie
	Dr Korso	Anatomocytopathologie
	Dr Bouzid	Anatomocytopathologie
	Dr Bourouis	Anatomocytopathologie
	Dr Kechmir	Anatomocytopathologie
	Dr Laghouati	Anatomocytopathologie
	Dr Merad Boudia	Anatomocytopathologie
	Dr Tabek	Anatomocytopathologie

Abréviations : CHU, Centre Hospitalier et Universitaire ; ORL, Otorhinolaryngologie ; EHU, Établissement Hospitalier et Universitaire ; SEMEP, Service d'Épidémiologie et Médecine Préventive ; EPH, Établissement Public Hospitalier ; CAC, Centre Anti-Cancer ; CNAS, Caisse Nationale des Assurés Sociaux.

Annexe 4

Oran, le 14 Janvier 2014

Dr Houda Boukheris
Maitre Assistante en Epidémiologie
Et Médecine Préventive
Centre Hospitalier Universitaire d'Oran
Faculté de Médecine d'Oran et CHU d'Oran

A

Monsieur le Professeur.....

Objet : demande d'autorisation d'accéder aux dossiers médicaux

Monsieur,

Dans le cadre de la réalisation de ma thèse doctorale, je souhaite entreprendre un travail de collecte et de validation des données sur tous les cas de cancer de la thyroïde diagnostiqués et pris en charge dans votre service entre 1993 et 2013. Pour atteindre cet objectif, j'aurai besoin de votre accord pour accéder aux dossiers médicaux des malades pris en charge dans votre service pour **cancer de la thyroïde entre 1993 et 2013.**

En vous remerciant pour votre assistance, je vous prie de croire Monsieur à ma parfaite considération.

Annexe 5

Fiche de recueil des données

Enquêteur : Dr _____

N° dossier / Référence : _____ Source/Service _____

1. IDENTIFICATION ET CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

Nom : _____ Prénom : _____ Sexe : /_/

Date de Naissance : _____ Age : _____

Lieu de résidence/commune/Adresse : _____

2. DIAGNOSTIC DE CANCER DE LA THYROÏDE

2.3. Circonstances de diagnostic / découverte

1-Par la (le) malade elle (lui) même /_/ Circonstances _____

2-Lors d'une échodoppler vasculaire, d'une échographie cervicale autre que thyroïdienne /_/

3-Par palpation d'un nodule thyroïdien lors d'un examen médical /_/

4-Lors d'une échographie thyroïdienne de dépistage, patient asymptomatique /_/

5-Images suspectes ayant conduit à l'intervention ou à la ponction lors d'une échographie thyroïdienne pour:

- Suivi de nodules ou goitre anciens /_/ Bilan de gêne à la déglutition /_/
- Bilan de surcharge pondérale /_/ Bilan d'anomalie biologique /_/
- Bilan de métastases /_/ Echec thérapeutique /_/
- Bilan d'une symptomatologie évoquant une dysfonction thyroïdienne /_/

2.4. Date de Chirurgie : _____ Type de chirurgie: Thyroïdectomie totale /_/

Subtotale /_/ quasi-totale /_/ Enucléo-Résection /_/ Lobo-isthmectomie /_/ Lobectomie /_/

Curage ganglionnaire : OUI /_/ NON /_/ Inconnu /_/ Si oui : central /_/ latéral /_/ sélectif /_/

2.4.1. Prélèvements histologiques réalisés : Extemporane /_/ Anapath /_/

3. EXAMEN HISTOLOGIQUE

3.3. Examens histologiques en faveur de la malignité : Extemporane /_/ Anapath /_/

3.4. Date de réception du prélèvement Anapath: _____

3.5. Type Histologique : Papillaire /_/ Vésiculaire /_/ Vésiculo-papillaire /_/ Médullaire /_/

Anaplasique /_/ Lymphome malin /_/ microcarcinome /_/ Autres : _____

3.6. Effraction capsulaire : OUI /_/ NON /_/ Inconnu /_/

3.7. Emboles vasculaires : OUI /_/ NON /_/ Inconnu /_/

Envahissement ganglionnaire : OUI /_/ NON /_/ Inconnu /_/ Bilatéral : OUI /_/ NON /_/ Inconnu /_/

Chaîne ganglionnaire envahie : jugulo-carotidienne /_/ récurrentielle /_/ latéro-trachéale /_/

Nombre de ganglions envahis /____/

Métastases : OUI /_/ NON /_/ Localisations : Thymiques /_/ Pulmonaires /_/ Osseuses /_/

Autres : _____

Annexe 6

Tableau. Fonctions et paramètres calculés dans le model Âge-Période-Cohorte

Nomenclature	Interprétation
Age-Dérive (Net)	Age-Période-Cohorte analogue de la VAP dans l'incidence standardisée sur l'âge; log-linéaire composante de la tendance temporelle ajustée ($p a0$), du ratio de période ($p p0$) et du ratio de cohorte de naissance ($c c0$)
Courbe d'âge longitudinal ($a c0$)	Taux spécifique à l'âge longitudinal ajusté dans une cohorte de référence $c0$ ajustés sur les déviations de période
Ratios de période, ($p p0$)	Ratio des taux spécifiques à l'âge dans la période p relatifs à la période de référence $p0$
Ratio de cohorte, ($c c0$)	Ratio des taux spécifiques à l'âge dans la cohorte c relative à la cohorte de référence $c0$
Age-Dérives locaux (a)	Age-Période-Cohorte analogue de la VAP dans l'incidence standardisée sur l'âge spécifique au groupe d'âge a

Pour les modèles Age-Période-Cohorte définis par A (groupes d'âge) et P (période calendaire) avec des intervalles égaux. Dans l'aide en ligne, le groupe d'âge central, la période calendaire et la cohorte de naissance définissent les valeurs de référence $a0$, $p0$, $c0$, respectivement. Quand il y a un nombre pair pour les catégories d'âge, de période de diagnostic, ou de cohortes de naissance, la valeur prise comme référence est la moins élevée des deux valeurs centrales.

Source : Philip S. Rosenberg, David P. Check, and William F. Anderson. A Web Tool for Age-Period-Cohort Analysis of Cancer Incidence and Mortality Rates. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014 November; 23(11): 2296–2302.

Annexe 7

Tableau. Tests d'hypothèses dans le modèle âge-période-cohorte

Hypothèse Nulle	Implications	Degrés de liberté
Age-Dérive Net = 0	Les tendances temporelles ajustées sont stables. Les courbes d'âge longitudinales et transversales ajustées sont proportionnelles.	1
Ratios de Période = 1	Age-Dérive Net est 0 et les tendances temporelles ajustées sont constantes; Les courbes d'âge transversales décrivent l'incidence spécifique à l'âge durant chaque période.	$P - 1$
Ratios de Cohorte = 1	Age-Dérive Net est 0 et tous les Ages-Dérive locaux sont 0; La courbe d'âge longitudinale décrit l'incidence spécifique à l'âge dans chaque cohorte.	$C - 1$
Age-Dérives locaux = Age-Dérive Net	Les tendances temporelles sont les mêmes dans chaque groupe d'âge.	$A - 1$ si $A = P$, A autrement

Pour un model Age-Période-Cohorte définit par A groupes d'âges, P période calendaire, et $C = P + A - 1$ cohortes de naissance.

*Source : Philip S. Rosenberg, David P. Check, and William F. Anderson. A Web Tool for Age-Period-Cohort Analysis of Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 November; 23(11): 2296–2302.*

Annexe 8

Informations manquantes pour les variables analysées

Variables	Total (n=1 443) n (%)	1993-1997 (n=96) n (%)	1998-2002 (n=255) n (%)	2003-2007 (n=297) n (%)	2008-2013 (n=600) n (%)
Circonstances de diagnostic					
Inconnu	447 (31,0)	30 (31,2)	80 (31,4)	49 (16,5)	93 (15,5)
Histoire de maladie thyroïdienne					
Inconnu	559 (38,7)	36 (37,5)	211 (82,7)	271 (91,2)	366 (61,0)
Diagnostic pathologique*					
Inconnu	1299 (90,0)	55 (57,3)	161 (63,1)	169 (56,9)	348 (58,0)
Nodules					
Inconnu	319 (22,1)	25 (26,0)	104 (40,8)	51 (17,2)	139 (23,2)
Nombre de Nodules					
Inconnu	534 (37,0)	42 (43,7)	170 (66,7)	98 (33,0)	224 (37,3)
Taille de la tumeur					
Inconnu	715 (49,5)	73 (76,0)	206 (80,8)	150 (50,5)	286 (47,7)
Siège du carcinome					
Inconnu	509 (35,3)	39 (40,6)	125 (49,0)	126 (42,4)	219 (36,5)
Etat du parenchyme					
Inconnu	679 (47,0)	54 (56,2)	168 (65,9)	173 (58,2)	284 (47,3)
Effractions capsulaires					
Inconnu	729 (50,5)	54 (56,2)	199 (78,0)	165 (55,6)	311 (51,8)
Emboles vasculaires					
Inconnu	807 (55,9)	62 (64,6)	211 (82,7)	174 (58,6)	360 (60,0)

*Abréviations : NA, non applicable ; * Diagnostic de maladie thyroïdienne bénigne objectivée à l'examen microscopique de la pièce de thyroïdectomie et sous-jacente au cancer thyroïdien.*

Annexe 9

Types histopathologiques retrouvés durant le processus de recapture et codes morphologiques correspondants

Types histopathologiques	CIM-O-3
Carcinome papillaire, SAI	8050
Carcinome papillaire dans sa forme vésiculaire	8340
Carcinome papillaire dans sa forme solide	8050
Carcinomes papillaire occulte	8050
Carcinome papillaire diffus	8350
Carcinome papillaire kystique	8050
Carcinome papillaire invasif	8350
Carcinome papillaire trabéculaire	8340
Carcinome papillaire à cellules hautes	8050
Carcinome sclérosant non encapsulé	8350
Carcinome papillaire à cellules fusiformes	8050
Microcarcinome papillaire dans sa forme vésiculaire et oncocytaire	8340
Microcarcinome papillaire non sclérosant	8050
Microcarcinome papillaire dans sa forme vésiculaire	8340
Microcarcinome papillaire dans sa forme oncocytaire	8342
Microcarcinome papillaire	8341
Microcarcinome vésiculaire	8332
Carcinome vésiculaire, SAI	8330
Microcarcinome trabéculaire	8332
Carcinome trabéculaire, SAI	8332
Carcinome vésiculaire à cellules oxiphyles	8290
Carcinome vésiculaire trabéculaire	8332
Carcinomes à cellules de hurthle	8290
Carcinome vésiculaire dans sa variante oncocytaire	8290
Carcinome, SAI	8010
Carcinome anaplasique	8021
Carcinome médullaire, SAI	8510
Carcinome insulaire	8337
Carcinome insulaire trabéculaire	8337
Carcinomes épidermoïde	8070
Adenocarcinome	8331
Lymphomes Malins Non Hodgkiniens, SAI	9591
Sarcome	8800

Abréviations : CIM-O-3, Classification internationale des maladies pour l'oncologie, troisième édition ; SAI, sans autre indication

Annexe 10

Incidence standardisée (population mondiale) du cancer de la thyroïde pour 100 000 et ratio d'incidence stratifiée sur le sexe, les types histopathologiques majeurs et la période de diagnostic, et variations annuelles de l'incidence, Oran, 1993-2013

	Sexe	Age	1993-1997				1998-2002				2003-2007				2008-2013			
			N	IS	RI	IC 95%	N	IS	RI	IC 95%	N	IS	RI	IC 95%	N	IS	RI	IC 95%
Total	Femmes	Total	96	4.5	6.8	3.7-13.8	255	12.4	5.1	3.6-7.3	297	14.0	5.6	4.1-8.0	600	13.4	6.2	4.9-7.8
		< 45 ans	65	3.5	9.1	4.1-24.5	142	7.6*	7.0	4.4-11.9	163	8.3*	8.2	5.1-14.2	344	9.0*	7.4	5.4-10.4
		≥ 45 ans	31	7.3	5.3	2.1-15.6	113	24.9*	4.2	2.6-6.8	134	28.6*	4.6	3.0-7.2	256	24.6*	5.3	3.9-7.5
	Hommes	Total	13	0.7			44	2.5			47	2.5			91	2.2		
		< 45 ans	7	0.4			20	1.1			19	1.0			45	1.2		
		≥ 45 ans	6	1.4			24	6.0			28	6.3			46	4.6		
Carcinomes papillaires	Femmes	Total	41	2.0	17.2†	4.7-114.5	107	5.3	9.0†	4.8-18.9	175	8.0*	6.8†	4.4-11.0	419	9.2*	6.4	4.9-8.6
		< 45 ans	27	1.5*	22.4	4.9-194.4	59	3.2	9.1	4.2-24.1	102	5.1*	7.5	4.2-14.8	256	6.7*	8.3	5.7-12.6
		≥ 45 ans	14	3.2*	13.3	1.9-566.0	48	10.7	8.9	3.5-29.3	73	15.4*	6.3	3.3-12.9	163	15.7*	5.2	3.5-7.9
	Hommes	Total	3	0.1			12	0.6			25	1.2			61	1.4		
		< 45 ans	2	0.1			7	0.4			13	0.7			30	0.8		
		≥ 45 ans	1	0.2			5	1.2			12	2.4			31	3.0		
Carcinomes Vésiculaires	Femmes	Total	41	1.8	5.2†	2.2-15.6	105	5.4	6.4	3.7-11.9	93	4.5*	7.8	4.0-17.1	130	2.9*	7.2	4.3-12.6
		< 45 ans	32	1.7*	8.5	2.8-45.4	69	3.6*	7.0	3.5-16.1	47	2.4*	14.8	4.9-76.9	73	1.9*	6.4	3.4-13.4
		≥ 45 ans	9	2.1	2.9	0.7-16.9	46	9.9*	5.9	2.6-5.9	46	9.9*	5.9	2.6-15.7	57	5.4*	8.3	3.6-21.2
	Hommes	Total	6	0.3			16	0.8			10	0.6			18	0.4		
		< 45 ans	3	0.2			9	0.5			3	0.2			11	0.3		
		≥ 45 ans	3	0.7			7	1.7			7	1.7			7	0.7		
Carcinomes Médullaires	Femmes		0	0.0	~		2	0.1	~		2	0.1	~		6	0.1	2.7	0.5-30.1
	Hommes		0	0.0			0	0.0			0				2	0.1		
Carcinomes Anaplasiques	Femmes		2	0.1	~		5	0.3	1.5	0.4-6.3	4	0.2	1.1	0.2-6.1	7	0.2	6.4	0.9-283.8
	Hommes		0	0.0			7	0.4			4	0.2			1	0.0		
Cracinomes SAI	Femmes		9	0.4	3.0	0.7-17.7	14	0.7	1.6	0.6-5.2	14	0.3	2.4	0.8-9.1	27	0.7*	5.5	2.1-19.0
	Hommes		3	0.1			6	0.4			5	0.7			5	0.1		
Autres Carcinomes	Femmes		3	0.2	3.5	0.3-169.8	10	0.5	1.7	0.5-6.5	9	0.4	1.9	0.5-11.3	11	0.3	2.1	0.6-9.2
	Hommes		1	0.1			5	0.3			3	0.2			4	0.1		

Abréviations : N, effectifs ; IS, incidence standardisée ajustée sur l'âge (population mondiale de référence) et exprimée pour 100 000 personnes-année ; RI, ratio d'incidence Femmes:Hommes au sein de la même strate d'âge; IC, intervalle de confiance ; SAI, sans autre indication ; ~ Les taux n'ont pas été calculés pour les effectifs inférieurs à 10 cas ; * p<0,05 ; † ratio d'incidence Femmes:Hommes dans la cohorte

Annexe 11

Tableau. Taux de mortalité cumulative des carcinomes thyroïdiens de type vésiculaire selon les caractéristiques anatomopathologiques

Type tumoral	Catégorie dans la classification OMS	Critères diagnostiques	Taux de mortalité cumulative estimée
CTV encapsulé avec invasion capsulaire microscopique	Invasion minimale	Tumeur encapsulée invasion capsulaire détectée en microscopie sans invasion vasculaire	0-5%
CTV encapsulé avec invasion capsulaire macroscopique	NC*	Tumeur encapsulée invasion capsulaire visible en macroscopie sans invasion vasculaire	5-15%
CTV encapsulé avec angioinvasion	Invasion minimale	Tumeur encapsulée Invasion vasculaire Invasion capsulaire visible ou pas	5-30% [†]
CTV avec invasion franche	Invasion importante	Perte de l'encapsulation Invasion extensive, fréquemment extrathyroïdienne	50%

*Abréviations : OMS, Organisation Mondiale de la Santé ; CTV, carcinome thyroïdien vésiculaire ; NC, non classé ; *Non classé par la présente classification de l'OMS ; † Un taux plus élevé de mortalité est corrélé avec un nombre d'embolies vasculaires ≥ 4 .*

Source : M. Yuri Nikiforov, In Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid, Lippincott, Williams and Wilkins 2009, p: 145

Annexe 12

Incidence annuelle du cancer de la thyroïde standardisée (population mondiale) pour 100 000 globale et pour le type papillaire.

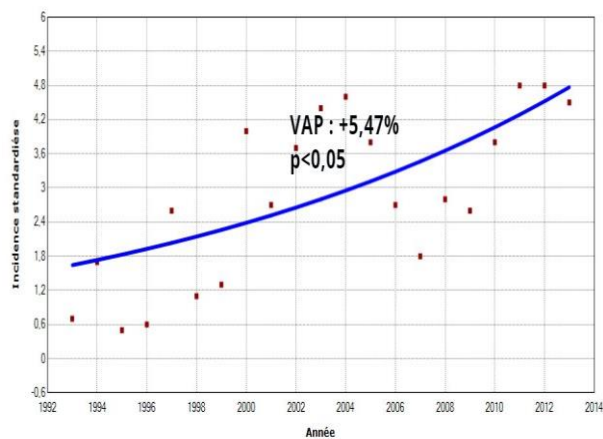
	Cancers de la thyroïde				Cancers de type papillaire			
	Hommes		Femmes		Hommes		Femmes	
	N	IS	N	IS	N	IS	N	IS
1993	3	0.7	11	2.7	1	0.1	4	1.2
1994	3	0.9	14	3.1	0	0.0	8	1.9
1995	3	0.8	17	4.7	1	0.3	10	2.5
1996	1	0.3	13	2.6	0	0.0	6	1.2
1997	3	0.7	41	9.1	1	0.1	13	3.0
1998	6	1.6	42	8.5	3	0.8	17	3.7
1999	4	1.0	41	10.8	1	0.2	16	4.4
2000	9	2.8	43	10.5	2	0.4	16	4.0
2001	12	3.5	59	15.2	4	1.0	25	6.4
2002	13	3.5	70	17.8	2	0.5	33	8.4
2003	7	1.9	57	13.2	3	0.7	36	8.3
2004	12	3.1	50	11.7	7	1.8	23	5.2
2005	9	2.4	68	16.0	5	1.1	38	8.4
2006	10	2.6	57	13.9	5	1.2	39	9.1
2007	9	2.4	65	15.0	5	1.0	39	9.0
2008	7	1.1	76	11.0	5	0.7	56	7.9
2009	8	1.2	66	9.2	5	0.8	46	6.5
2010	16	2.2	107	14.5	13	1.8	74	10.1
2011	26	3.8	115	15.2	15	2.1	71	9.4
2012	16	2.2	123	15.5	11	1.5	89	10.9
2013	18	2.3	113	14.2	12	1.6	83	10.1

Abréviations : N, effectifs ; IS, taux d'incidence standardisées (population mondiale) exprimés pour 100 000.

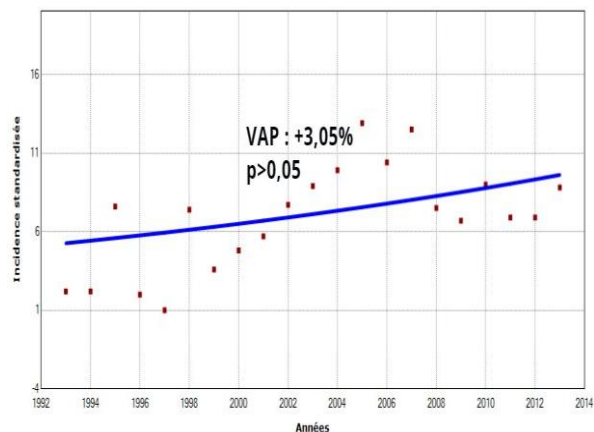
Annexe 13

Variations annuelles en Pourcentage de l'incidence des nodules solitaires stratifiées sur l'âge et le sexe, Oran, 1993-2013.

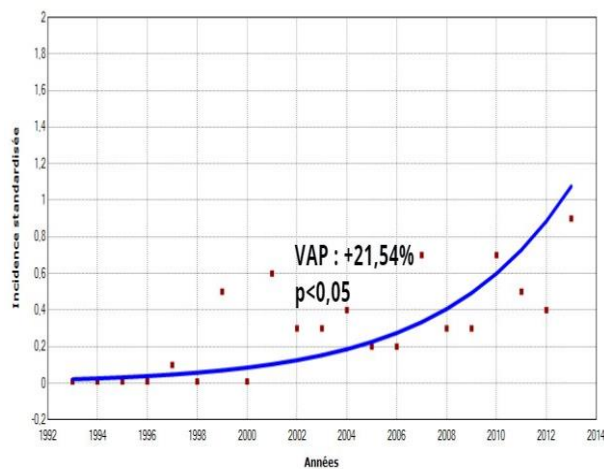
C (Chez les femmes <45 ans)



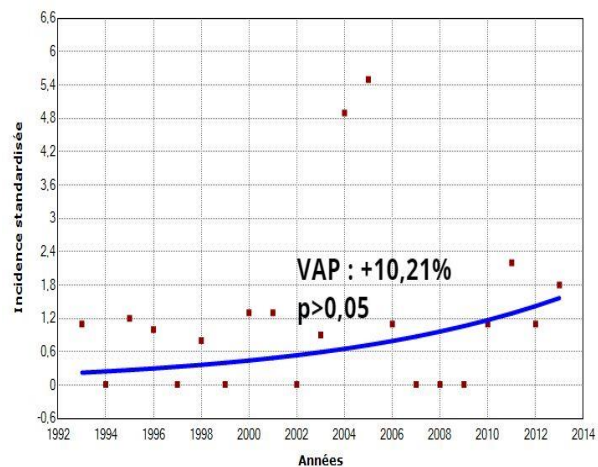
D (Chez les femmes ≥45 ans)



E (Chez les hommes <45 ans)



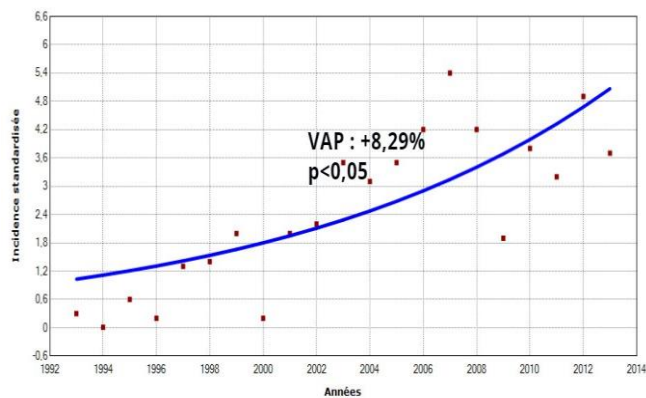
F (Chez les hommes ≥45 ans)



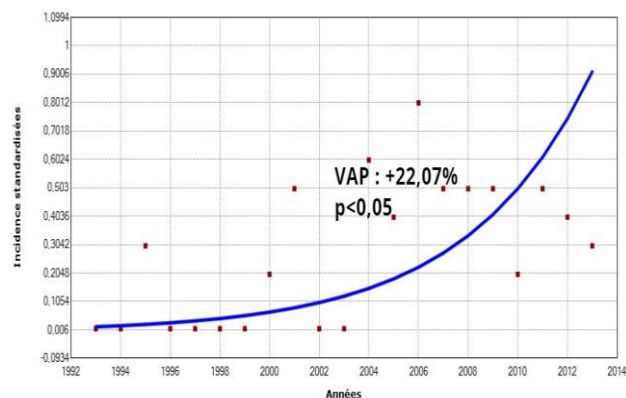
Annexe 14

Variations annuelles en Pourcentage de l'incidence des nodules multiples stratifiées sur l'âge et le sexe, Oran, 1993-2013.

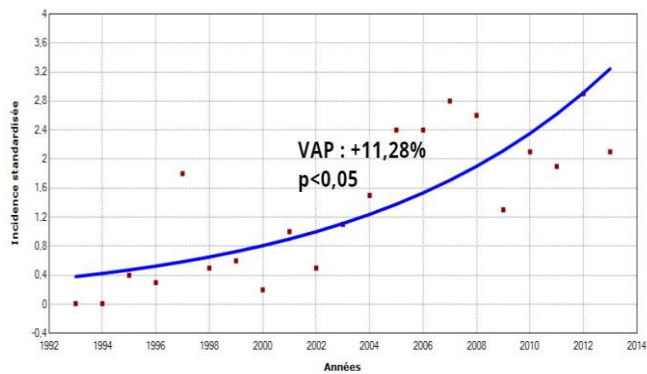
A (Chez les femmes)



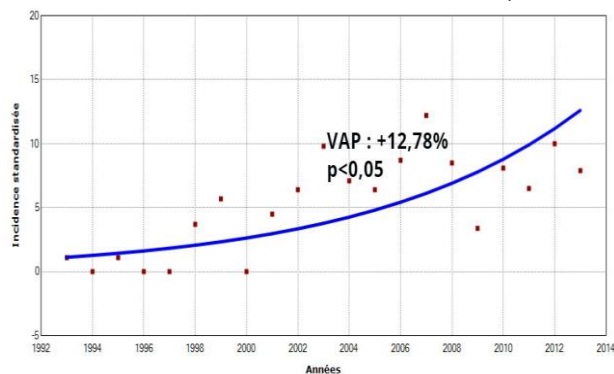
B (Chez les hommes)



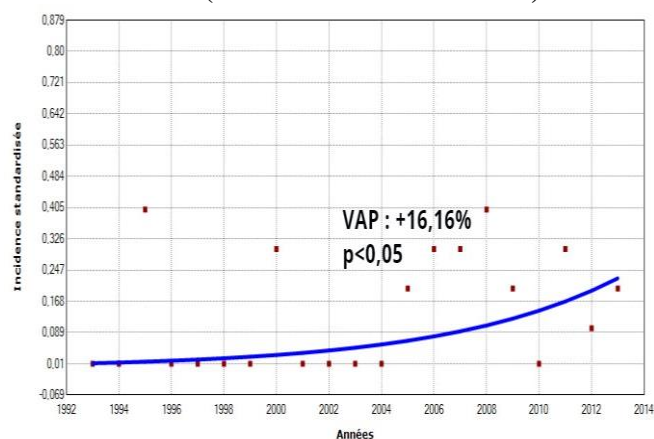
C (Chez les femmes <45 ans)



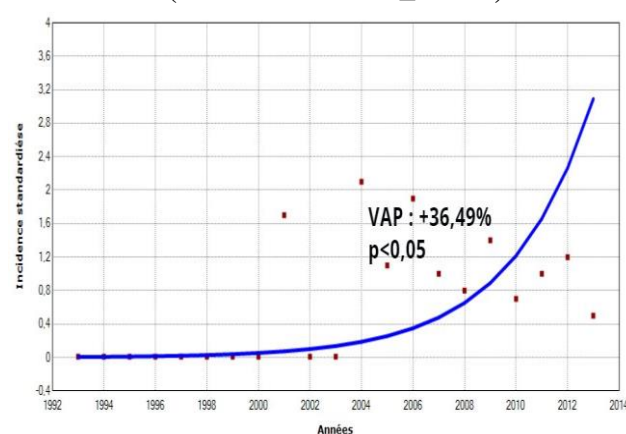
D (Chez les femmes ≥45 ans)



E (Chez les hommes <45 ans)



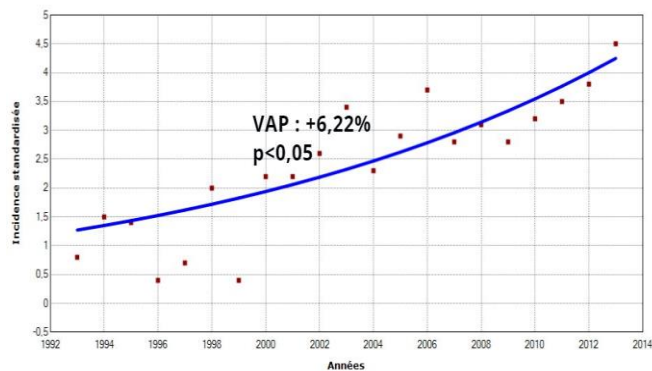
F (Chez les hommes ≥45 ans)



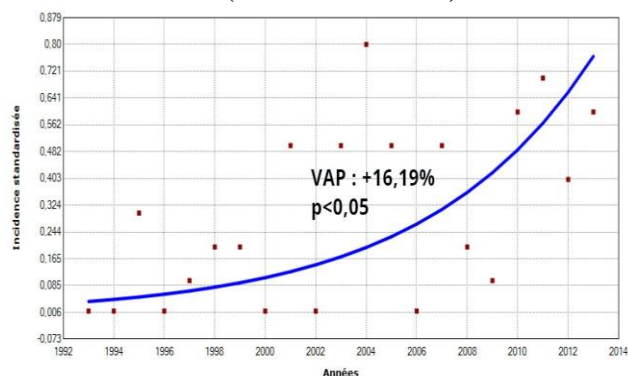
Annexe 15

Variations annuelles en Pourcentage de l'incidence des nodules solitaires associés aux cancers de la thyroïde de type papillaire, stratifiées sur le sexe et l'âge, Oran, 1993-2013.

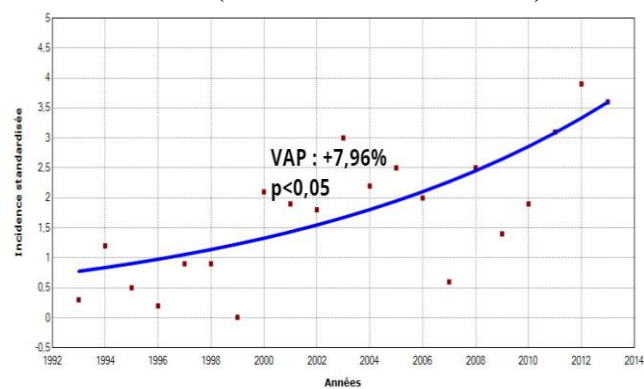
A (Chez les femmes)



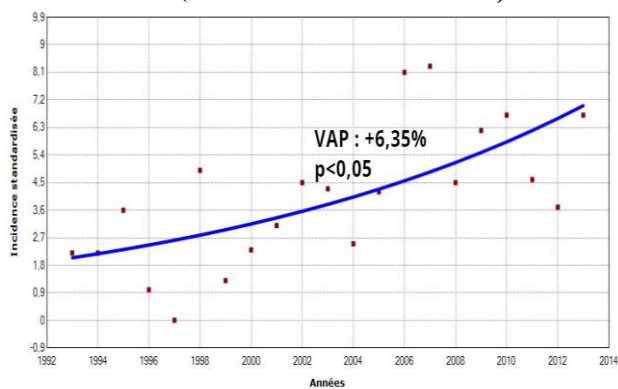
B (Chez les hommes)



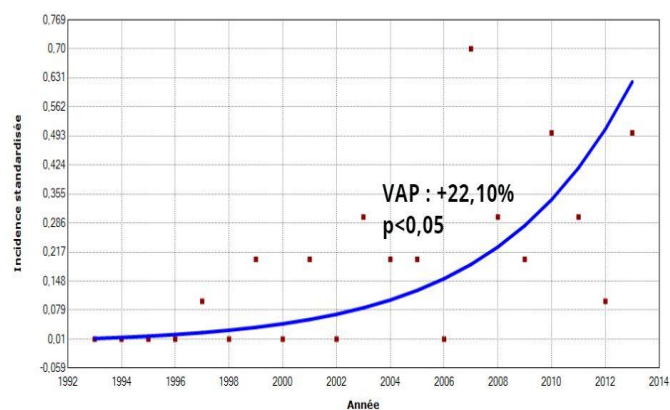
C (Chez les femmes <45 ans)



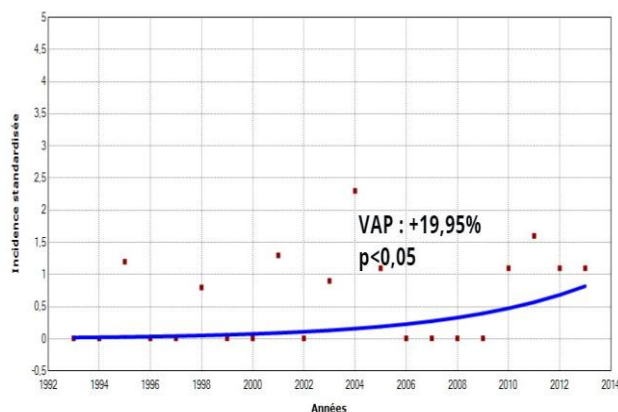
D (Chez les femmes ≥45 ans)



E (Chez les hommes <45 ans)



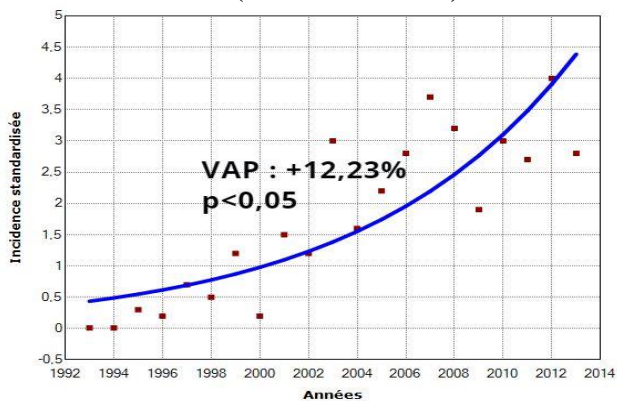
F (Chez les hommes ≥45 ans)



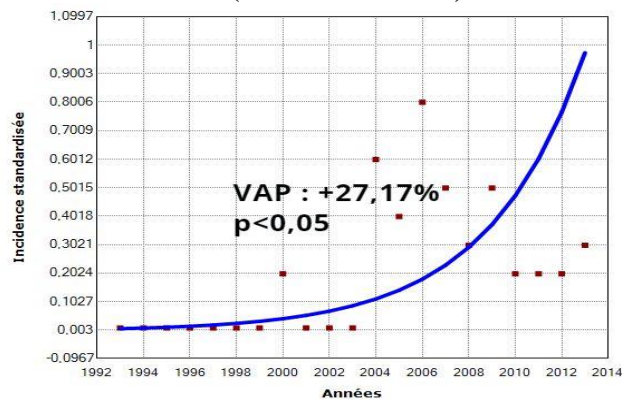
Annexe 16

Variations annuelles en Pourcentage de l'incidence des nodules multiples associés aux cancers de la thyroïde de type papillaire, stratifiées sur le sexe et l'âge, Oran, 1993-2013.

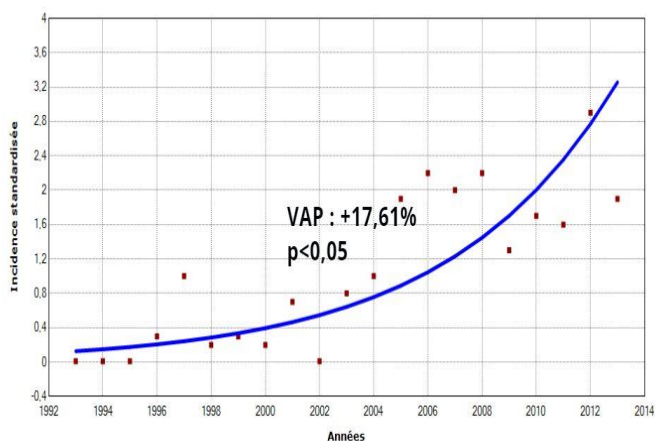
A (Chez les femmes)



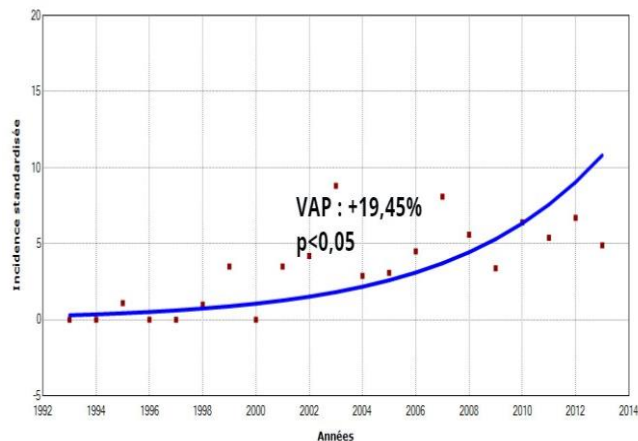
B (Chez les hommes)



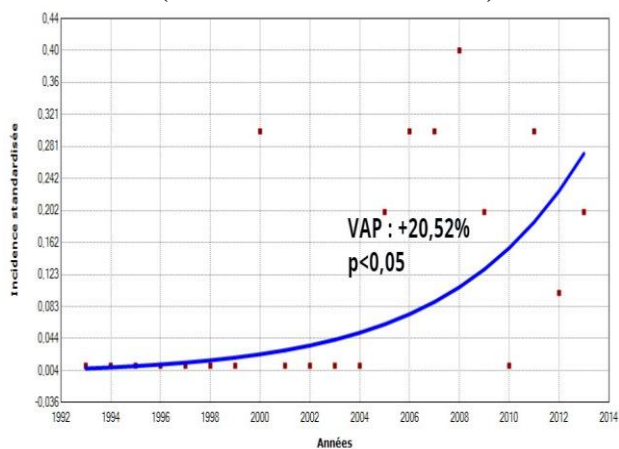
C (Chez les femmes <45 ans)



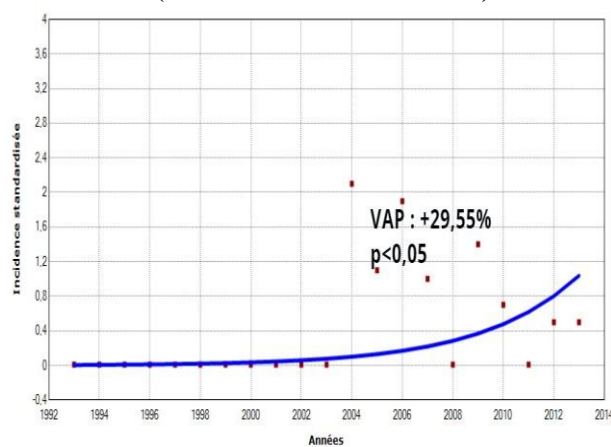
D (Chez les femmes ≥45 ans)



E (Chez les hommes <45 ans)



F (Chez les hommes ≥45 ans)



VII. Productions Scientifiques Issues du Travail de Thèse

Articles originaux

- Boukheris H, Bachir Bouiadjra N. Thyroid cancer incidence and trends by demographic and tumor characteristics in Oran, Algeria: 1993-2013, a population-based analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2021 Sep 13.
- Boukheris H, Bettayeb A, Anderson LA, Achour Z, Benbachir FZ, Attar S, Saim H, Rouigeb K, Berber N. Changes in the Demographic and Clinicopathological Characteristics of Thyroid Cancer: A Population-Based Investigation in Algeria, 1993-2013. *J Cancer Epidemiol.* 2020 Sep 22; 2020:7812791.
- Boukheris H, Brakni L, Boubezari RF, Bettayeb A, Achour Z, Attar S, Saim H, Berber N. Évaluation de la qualité des données sur le cancer de la thyroïde dans un registre du cancer de population, Algérie. *Soumis au Bulletin du Cancer.*
- Boukheris H, Brakni L, Boubezari RF, Achour Z, Attar S, Saim H, Bettayeb A, Berber N. Evaluation of Data Quality and Completeness at the Population-based Cancer Registry of Oran, Algeria: A Call to Validate Cancer Registries and Promote Research (*en préparation*).

Communications Orales

- Effet Cohorte de Naissance sur l'Incidence du Cancer Thyroïdien de type Papillaire chez les Femmes. Une Étude en Population Générale, 1993-2013, Algérie. IX^{ème} Congrès International de l'Association des Epidémiologistes de Langue Française & Epidémiologie de Terrain (ADELF-EPITER). Laval, Québec, Canada, 18-20 Août 2022.
- L'augmentation de l'incidence des cancers thyroïdiens dans la wilaya d'Oran, Algérie, est-elle réelle ou la conséquence d'un surdiagnostic ? 35^{ème} congrès de la Société Algérienne d'Endocrinologie et Métabolisme (SAEM). Hôtel Aurassi, Alger, 25 et 26 Novembre 2021.
- A Birth Cohort Analysis of the Incidence of Papillary Thyroid Carcinoma in Algerian Women, 1993-2013. Group for Cancer Epidemiology and Registration in Latin Language Countries (GRELL) meeting, Luxembourg, Belgium, 12-14 May 2021.
- Utilisation de l'Approche Âge-Période-Cohorte Pour l'Étude de l'Évolution de l'Incidence des Cancers de la Thyroïde de Type Papillaire dans la Wilaya d'Oran, 1993-2013. 35^{ème} congrès de la Société Algérienne d'Endocrinologie et Métabolisme (SAEM). Alger, 10-12 Octobre 2019.
- Incidence of thyroid cancer according to demographic and histopathological characteristics: Algeria, 1993-2013. World Thyroid Cancer (WTC) 3.5, Roma, Italy, June 2019.
- Changes in the demographic and clinicopathological characteristics of thyroid cancer in Algeria during the past two decades. World Thyroid Cancer (WTC) 3.5, Roma, Italy, June 2019.
- Birth cohort effect on the incidence of papillary thyroid cancer in a context of endemic goiter: Algeria, 1993-2013. World Thyroid Cancer 3.5, Rome, Italy, June 2019.

- Assessment of Data Accuracy in a Population-based Cancer Registry in Algeria Using Data on Thyroid Carcinoma: 1993-2013. 38th meeting of International Association of Cancer Registries (IACR), International Agency for Research on Cancer, WHO, Marrakech, Morocco, October 2016.
- Évaluation de la qualité des données d'un registre de cancer de population en Algérie. Réunion Internationale de l'Association des Epidémiologistes Francophones et Epidémiologie Appliquée (ADELF), Rennes, France, septembre 2016.

Communications affichées

- Apport de l'épidémiologie descriptive et des registres de population dans la recherche étiologique. Le cancer de la thyroïde comme exemple. Congrès de la Société Algérienne d'Oncologie Médicale. Hôtel Marriott, Constantine 6-8 octobre 2022.
- Mise à disposition des cliniciens d'outils d'analyse statistique accessibles en ligne et apport à l'épidémiologie descriptive et étiologique des cancers. 18^{ème} Congrès International de la Société Algérienne d'Oncologie Médicale. Constantine 6-8 octobre 2022.
- Caractéristiques des Cancers de la Thyroïde selon le Type Histopathologique. Une Étude en Population Générale dans la Wilaya d'Oran, 1993-20213. 37^{ème} congrès de la Société Algérienne d'Endocrinologie et Métabolisme (SAEM). Hôtel Mercure ; Alger, 27-29 Octobre 2022.
- Evolution de l'Association Nodules Thyroïdiens et Carcinomes Thyroïdiens Primitifs sur une Période de 21 ans, Oran, Algérie. 37^{ème} congrès de la Société Algérienne d'Endocrinologie et Métabolisme (SAEM). ESHRA ; Alger, 27-29 Octobre 2022.
- Thyroid Nodules in Thyroid Cancer Patients. Group for Cancer Epidemiology and Registration in Latin Language Countries (GRELL) meeting, Pamplona, Spain, 12-14 may, 2022.
- Thyroid Carcinoma Anatomopathologic and Histopathologic Patterns and Trends: A population-based Study in Algeria. Cancer Epidemiology and Registration in Latin Language Countries (GRELL) meeting. Acension meeting 2022. Pamplona, Spain, May 18th-20th.
- The rising Incidence Trends of Thyroid Carcinomas in Algeria. True Increase or Overdiagnosis? Group for Cancer Epidemiology and Registration in Latin Language Countries (GRELL) meeting, Luxembourg, Belgium, 12-14 May 2021.
- Evolution des Caractéristiques Démographiques, Cliniques et Anatomopathologiques du Cancer de la Thyroïde Dans la Wilaya d'Oran : Une Étude en Population Générale : 1993-2013. 35^{ème} congrès de la Société Algérienne d'Endocrinologie et Métabolisme (SAEM). Hôtel Mercure ; Alger, 10-12 Octobre 2019.
- Evolution de l'Incidence des Cancers Thyroïdiens Dans la Wilaya d'Oran : une Étude en Population Générale, 1993-2013. 35^{ème} congrès de la Société Algérienne d'Endocrinologie et Métabolisme (SAEM). Hôtel Mercure ; Alger, 10-12 Octobre 2019.

Publications issues du travail de thèse

Research Article

Changes in the Demographic and Clinicopathological Characteristics of Thyroid Cancer: A Population-Based Investigation in Algeria, 1993-2013

Houda Boukheris ^{1,2} Arslan Bettayeb,³ Lesley Ann Anderson,^{4,5} Zineb Achour,⁶ Fatma Zohra Benbachir,⁶ Sarra Attar,⁶ Hafida Saim,⁶ Kada Rougeb,⁶ and Necib Berber⁷

¹Department of Epidemiology and Preventive Medicine, University Hospital of Bejaia, Algeria

²University of Bejaia, School of Medicine, Algeria

³Department of Epidemiology and Preventive Medicine, University Hospital of Oran, Algeria

⁴Centre for Public Health and Northern Ireland Cancer Registry, Queen's University Belfast, Northern Ireland, UK

⁵Aberdeen Centre for Health Data Science, University of Aberdeen, Scotland, UK

⁶Department of Epidemiology and Preventive Medicine, University Hospital of Tlemcen, Algeria

⁷Department of Nuclear Medicine, University Hospital of Tlemcen, Algeria

Correspondence should be addressed to Houda Boukheris; houdaboukh@yahoo.fr

Received 23 May 2020; Revised 19 August 2020; Accepted 14 September 2020; Published 22 September 2020

Academic Editor: Eleanor Kane

Copyright © 2020 Houda Boukheris et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Over the last three decades, the incidence of thyroid cancer has increased worldwide. The reasons for this increase remain controversial. In Algeria, however, to date, information on thyroid cancer has been limited to a hospital-based case series. We analyzed data from a population-based cohort study in Oran District, Algeria, to describe demographic and clinicopathological characteristics of patients diagnosed with thyroid cancer between 1993 and 2013. Medical records and pathology reports of thyroid cancer patients who had surgery were reviewed. Changes in demographic and clinicopathological features over the 21-year period are described. During the study period, thyroid cancer was diagnosed in 1248 women (86.5%, mean age 43.7 ± 15.2 years) and 195 men (23.4%, mean age 48.1 ± 15.9 years). Most cases (83.1% for women and 69.8% for men) sought a diagnosis following a self-neck check. The most common histologic types were papillary (58.3%), follicular (29.7%), anaplastic (4.1%), and medullary (0.8%) carcinomas. The incidence of papillary carcinomas significantly increased ($p < 0.001$) while the incidence of other histologic types significantly decreased over time. Tumor size overall significantly decreased ($p < 0.001$) while the frequency of small (≤ 20 mm) and larger (> 20 mm) carcinomas significantly increased ($p < 0.05$). The frequency of thyroid cancers with capsular effractions and angioinvasions also decreased over time. Thyroid cancer incidence in Algeria has increased substantially in line with international trends with changes in clinical practice being a possible contributing factor. However, the increasing papillary-to-follicular cancer ratio may be due to changes in iodine nutrition status in Algeria. Further research, including exploration of biological and molecular features of thyroid cancer, will enable a better understanding of risk factors and etiopathogenetic mechanisms.

1. Background

Thyroid cancer (TC), although rare, is the most common cancer affecting the endocrine system [1, 2]. In 2018, 567233 new TC cases were reported worldwide [3]. Incidence rates are substantially higher among women (10.2 per

100000) than among men (3.1 per 100000) [3]. More than 95% of TCs are derived from follicular cells being classified as differentiated, poorly differentiated (PDTc), and anaplastic (ATC) TCs. The vast majority of differentiated TCs are papillary (PTC) (70% to 90% of TC) or follicular (FTC) (5%-10% of TC) carcinomas [2]. PTC and FTC have a good

prognosis with 10-year survival rates of 80%-95% and 70%-90%, respectively, whereas PDTC and ATC, which represent the other 5%-10% of TCs, have much poorer prognosis [2, 4].

In Africa, PTC and FTC are the predominant histologic types with a high proportion of FTCs (52.7% and 35.0%, respectively) [5, 6]. This is not unexpected as in areas with iodine deficiency and endemic goiter, such as Africa, FTC is common [5]. Over the last three decades, TC incidence has sharply increased in many parts of the world, particularly the incidence of PTC and carcinomas ≤ 20 mm, while the incidence of other histologic subtypes has either declined or remained stable [7–21]. The reasons for this are still debated. Some authors have suggested that the increased TC incidence is due to an increased use of thyroid ultrasound detecting small tumors, while others suggest that changes in etiological factors may play a role [21–23]. Among all risk factors identified, exposure to ionizing radiation, especially in childhood, is the only clearly established and well-quantified risk factor for TC, particularly PTC [24–26]. Other potential risk factors include iodine deficiency and endemic goiter [27–30], genetic susceptibility [31, 32], hormonal and reproductive factors [33–35], obesity [36–38], and most recently exposure to endocrine disruptors [39].

According to the International Agency for Research on Cancer, in 2018, TC was the third most common cancer among women and the eighth among men in Algeria [3]. TC incidence was 8.1 per 100000 in women and 1.9 per 100000 in men, with regional variations (6.2 per 100000 to 9.1 per 100000 for women and 1.4 per 100000 to 2.1 per 100000 for men). Over the last three decades, a steady increase in TC incidence has been observed in the region of Setif in the east of Algeria, known for its iodine deficiency and goiter endemicity [40]. However, the clinical and histologic profile of TC in Algeria has never been described, and most epidemiologic studies have been based on a clinical series. We therefore used population-based data on TC, collected in the district of Oran, Northwestern Algeria, to provide information on TC incidence with a focus on its demographic, clinical, and histological features.

2. Population and Methods

2.1. Study Design. We retrospectively reviewed the medical records and pathology reports of TC patients who underwent thyroid surgery between 1993 and 2013 in healthcare institutions in the district of Oran and analyzed patterns and trends of demographic and clinicopathological characteristics over the 21-year period.

2.2. Case Definition. TC diagnosis is anatomopathological based on microscopic examination of the thyroid specimen. Morphological subtypes were defined according to definitions of the World Health Organization (WHO): all TC cases (topographic code C73.9) [41] were grouped into 6 major morphological subtypes according to the International Classification of Diseases for Oncology, third edition (ICD-O-3) [42]. PTC (ICD-O-3 codes: 8050, 8260, 8341-8344, 8350, and 8450-8460), FTC (ICD-O-3 codes: 8190, 8290, and 8330-8335), papillary carcinoma of follicular variant (PTCFV)

(ICD-O-3 code: 8340), PDTC (ICD-O-3 code: 8300), ATC (ICD-O-3 codes: 8012 and 8020-8035), MTC (ICD-O-3 codes: 8345, 8346, 8347, and 8510-8513), carcinomas with no other specification (carcinoma NOS) (ICD-O-3 codes: 8000, 8010-8015, 8230, and 8337), and other specified carcinomas (ICD-O-3 codes: 8052, 8333, 8337, 8070, 8140, 9591, and 8800). FVPTC cases were grouped with PTC, and PDTC with ATC. The incidence date was determined using the definition developed by the European Network of Cancer Registries [43].

2.3. Data Collection and Validation. As no dedicated clinicopathological database for TC exists in Oran, we collected data using a multisource approach to enhance data completeness and validity as recommended by the ENCR for population-based cancer registries [44]. Information on clinically diagnosed TC patients was abstracted from medical records and pathology reports of patients who underwent thyroid surgery between 1 January 1993 to 31 December 2013, from 43 healthcare institutions across Oran, including public and private clinics and pathology laboratories. To enhance data completeness, we extended our search to all healthcare institutions involved in the diagnosis, management, treatment, and follow-up of TC, nationwide. Our active search focused on TC patients diagnosed with benign thyroid conditions, including thyroid cold nodules and goiters and Grave's disease, and patients with clinically or cytologically suspicious lesions who underwent either total or near-total thyroidectomy followed by microscopic examination of the thyroid specimen. We performed multiple crossovers between the different data sources to validate the histopathological diagnosis and the place of residence of each patient. Only patients with histologically confirmed TC and who were permanent residents of the district of Oran at the time of their TC diagnosis were included in the cohort. As pathologists do not report the place of residence on pathology reports, TC cases that were identified through pathology reports only were crossed with electoral lists in the municipalities to confirm residency. Information of interest included age at TC diagnosis (or date of birth), sex, personal history of benign diseases or malignancies, circumstances of TC diagnosis, date and type of initial thyroid surgery (total or near-total thyroidectomy), the presence of thyroid nodules (TN) and their number, tumor size, capsular effractions, angioinvasions, histologic type, and thyroid benign condition associated with TC. All data were compiled in the same Excel file, and duplicates excluded. For all TC patients included in the study, a pathologist conducted a central review of pathology reports in order to reascertain histological diagnosis.

2.4. Statistical Analysis

2.4.1. Definition of Variables. Variables considered in the analysis included age at diagnosis (years), sex, circumstances of TC diagnosis, personal history of thyroid diseases, incidence date, period of TC diagnosis (1993-1997, 1998-2002, 2003-2007, and 2008-2013), major histologic subtypes (6 groups: PTC, FTC, ATC, MTC, other carcinomas specified, and carcinoma NOS), the presence of thyroid nodules and/or cysts (yes/no), their number (solitary (1) versus multiple

nodules (2+), and tumor size at its largest diameter in millimeters. When multifocality was detected, the size of the largest tumor was taken into account in the analysis. Tumor size was analyzed as a continuous variable and then subclassified into categories (first in 4 categories (≤ 10 mm, 11-20 mm, 21-40 mm, and >40 mm) and then in 2 categories (≤ 10 mm and >10 mm)), and TC localization (on the nodule or in the parenchyma), thyroid parenchyma invasion (yes/no), effraction of the thyroid capsule (yes/no), and the presence of vascular emboli (yes/no) were observed. Age at TC diagnosis and tumor size were presented as means with the standard deviation (SD) and medians with extreme values, respectively. Data were presented for the entire study period and for the 4 calendar time periods. Categorical and continuous data were tested on univariate analysis using two-tailed Fisher's exact test, independent *t*-tests between groups of two, and one-way analysis of variance (ANOVA) among groups of three or more. Dichotomous outcomes were analyzed using the chi-square test. After checking for the normality assumption, the mean and SD were used to express normally distributed data (such as age of the patients) with a median and interquartile range used for nonnormally distributed data (such as tumor size). A *p* value < 0.05 was considered to indicate statistical significance.

Annual populations for years 1993 to 2013 for the district of Oran (5-year age groups) were obtained from the National Office of Statistics, Algeria (<http://www.ons.dz/IMG/pdf/CH1-DEMOGRAPHIE.pdf>). Age-standardized incidence rates (ASRs) of TC were computed by the direct standardization method using the world standard population as a reference [42] and were expressed per 100000 person-years. ASRs were calculated for the entire cohort and by histology to assess temporal trends. The data were managed using Microsoft Excel 2010 and analyzed using SPSS for Windows version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). ASRs were computed using SEER*Stat version 6.4.4 [45].

3. Results

Between 1993 and 2013, 17324 thyroid surgeries were performed in Oran across the 43 healthcare institutions, among which 7521 were permanent residents of Oran. Major data sources were surgery services ($n = 17$), pathology laboratories ($n = 11$), medical oncology clinics ($n = 2$), radiotherapy clinics ($n = 2$), endocrinology clinic ($n = 1$), and the nuclear medicine facility ($n = 1$).

After validation of place of residence, histologic diagnosis, and elimination of duplicates, 1443 TC cases were diagnosed over the study period (19.2% of all thyroid surgeries). TC data sources were represented by the nuclear medicine facility (52.5%), pathology laboratories (27.0%), and surgery services (16.6%). An increased number of thyroid surgeries were observed over the study period, concomitant with an increase in the number of thyroid cancer cases detected (Figure 1). The ratio of thyroid surgeries to TC narrowed significantly with time, which reflects a more rapid increase in the frequency of TC compared with the number of thyroid surgeries (1 TC out of 3.73 thyroid surgeries in 2008-2013 versus 1 TC out of 6.33 thyroid surgeries in

1993-1997, $p < 0.001$). Thyroid cancer age-standardized incidence rates also showed a trend towards increased incidence of overall TC and of PTC, while FTC decreased and other histologic types remained relatively stable (Figure 2). Among all TC patients, 1248 (86.5%) were women and 195 (13.5%) men (female-to-male (F:M) sex ratio = 6.4 : 1), with no significant variations over time ($p = 0.76$). Mean age at TC diagnosis (\pm SD) was 43.7 ± 14.8 years for women and 48.1 ± 15.3 years for men ($p < 0.001$).

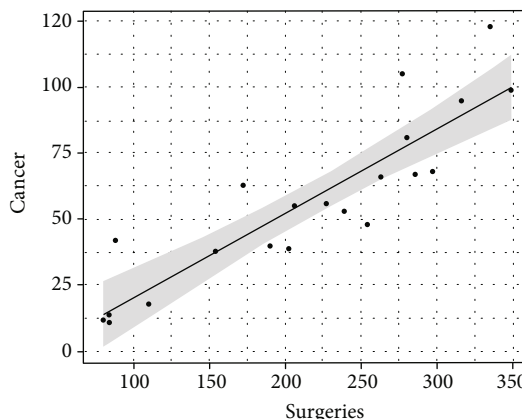
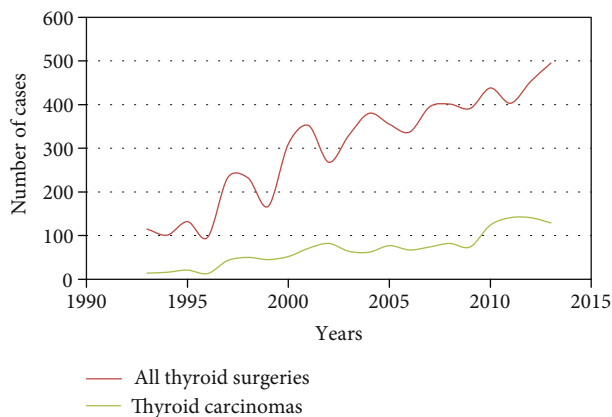
A self-neck check was the most common circumstance of diagnosis (83.1% for women and 69.8% for men) with a significant increase in frequency over the study period although for men, it was not statistically significant (71.9% in 1993-1997 to 86.8% in 2008-2013 ($p = 0.01$) for women and 33.3% in 1993-1997 to 78.3% in 2008-2013 for men ($p = 0.11$)) (Table 1). A history of goiter or nodules was found in 10% of women and 18.9% of men, decreasing nonsignificantly over time (15.8% in 1993-1997 to 7.5% in 2008-2013 for women ($p = 0.07$) and 33.3% in 1993-1997 to 18.1% in 2008-2013 for men ($p = 0.09$)) (Table 1). An incidental diagnosis, following medical imaging of the neck, represented 1.2% of cases in women and 10.1% in men, with a significant decrease over time for men (33.3% in 1993-1997 to 3.6% in 2008-2013, $p < 0.01$), while for women, there was no clear trend (Table 1).

In 84.5% of women and 87.8% of men, there was no reported history of thyroid diseases, with significant decreases over time (Table 1). The proportion of TC patients who reported a history of goiter significantly increased over time (13.3% in 1993-1997 to 23.3% in 2008-2013 ($p < 0.001$) for women and 2.9% in 1993-1997 to 25.0% in 2008-2013 ($p < 0.01$) for men). Based on 24 cases only, a significant trend towards an increased number of patients with thyroiditis was observed among females (3.3% in 1993-1997 to 5.0% in 2008-2013, $p < 0.01$) (Table 1).

For women and men, microscopic examination of the thyroid specimen led to the diagnosis of thyroid cold nodules (TCN) (49.7% and 47.1%, respectively), goiter (43.2% and 47.7%, respectively), and thyroiditis (6.5% and 5.1%, respectively), with no significant variations over time (Table 1).

3.1. Anatomopathological Characteristics. Thyroid nodules (TNs) were present in 93.5% of women and 90.3% of men (Table 2). The frequency of TCs associated with TN increased over time, although for men, the difference was not statistically significant (81.1% in 1993-1997 to 95.1% in 2008-2013 ($p < 0.001$) for women and 80.8% in 1993-1997 to 87.7% in 2008-2013 ($p = 0.2$) for men). This increase was driven by an increase in the frequency of thyroid multiple nodules, significant only for women (21.7% in 1993-1997 to 40.7% in 2008-2013 ($p < 0.01$) and 20.0% in 1993-1997 to 34.0% in 2008-2013 ($p = 0.81$)) (Table 2).

The mean size of the TCs was 26.4 ± 17.3 mm in women and 29.7 ± 19.1 mm in men ($p = 0.14$). For women and men, microcarcinomas represented 21.3% and 16.5%, respectively, and small carcinomas (≤ 20 mm) represented 51% and 46.9% of TCs, respectively, while carcinomas > 40 mm represented 14.0% and 21.5%, respectively. Significant differences in TC



Period of diagnosis	All operated patients	Operated patients residing in Oran	Thyroid cancer in residents of Oran	Ratio*	P†
1993-1997	1549	778	107	6.33:1	< 0.001
1998-2002	3370	1529	300	4.43:1	
2003-2007	5209	1957	344	5.11:1	
2008-2013	7196	3257	692	3.73:1	

*Number of patients residing in Oran who underwent thyroid surgery in a given time period/number of patients diagnosed with thyroid cancer during the same time period; †p for trend

FIGURE 1: Trends of thyroid surgeries performed among residents of Oran, 1993-2013.

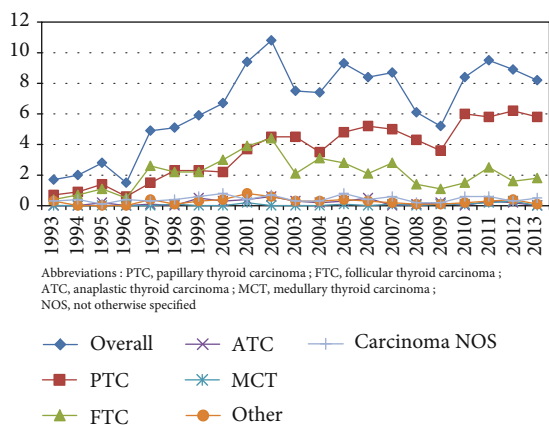


FIGURE 2: Age-standardized (world population) thyroid cancer incidence, overall and for the major histologic types. Abbreviations: PTC: papillary thyroid carcinoma; FTC: follicular thyroid carcinoma; ATC: anaplastic thyroid carcinoma; MCT: medullary thyroid carcinoma; NOS: not otherwise specified.

distributions according to TC size and period of diagnosis were observed. TCs > 20 mm were predominant in 1993-2002, and TCs ≤ 20 mm in 2008-2013 for women (p < 0.001). For men, similar distributions were observed for TC ≤ 20 mm, while a higher frequency of TC > 20 mm was observed in 1998-2013 (p = 0.03). Over the study period, TC mean size significantly

decreased for women (32.6 ± 19.4 mm in 1993-1997 to 24.4 ± 16.8 mm in 2008-2013) (p < 0.01), while for men, TC size significantly increased (p = 0.048) (Table 2). The frequency of microcarcinomas significantly increased for women (6.1% in 1993-1997 to 25.2% in 2008-2013, p < 0.001), while a nonsignificant decrease in the frequency of TC > 40 mm was observed (21.2% in 1993-1997 to 11.6% in 2008-2013, p = 0.15) (Table 2).

Cancerous nodules accounted for 58.5% of TCs in women and 46.6% in men, sparing the thyroid parenchyma in 82.6% of women and 77.6% of men (Table 2). For women, the frequency of TCs sparing the thyroid parenchyma significantly increased over time (41.7% in 1993-1997 to 87.9% in 2008-2013, p < 0.001), while for men, a significant decrease was observed during the same time period (50% in 1998-2002 to 8% in 2008-2013, p = 0.025) (Table 2). Capsular effractions were present in 57.7% of women and 54.2% of men, and angioinvasions in 50.1% of women and 46.6% of men with a significant decrease in frequency over time (Table 2).

For women and men, TC histologic types were represented by PTC (59.5% and 51.8%), FTC (30.4% and 25.6%), carcinoma NOS (5.1% and 9.7%), ATC (1.6% and 5.1%), and MCT (0.8% and 1.0%) (Table 2). Over the study period, the frequency of PTCs significantly increased (from 42.7% to 69.8% in women (p < 0.001) and 23.1% to 67.0% in men (p < 0.001)), while a significant decrease was observed for FTC, carcinoma NOS, ATC, and all other specified carcinomas. PTCFV accounted for 16.3% and 6.3% of all histologic types in women and men, respectively, with no significant variations across the study period (Table 2).

TABLE 1: Demographic and clinical characteristics of thyroid cancer patients according to sex and the period of diagnosis.

Characteristics	Total					Men					p*
	1993-1997 (n = 96)	1998-2002 (n = 255)	2003-2007 (n = 297)	2008-2013 (n = 600)	Total (n = 195)	1993-1997 (n = 13)	1998-2002 (n = 44)	2003-2007 (n = 47)	2008-2013 (n = 91)	Total (n = 104)	
Sex ratio (F: M)	6.4:1	7.4:1	6.3:1	6.6:1	0.76						
Mean age (yrs) (±SD)**	43.7 ± 14.8	38.9 ± 15.9	44.4 ± 15.2	44.2 ± 15.3	48.1 ± 15.3	47.3 ± 11.9	47.4 ± 17.2	49.8 ± 15.2	47.5 ± 14.9	47.4 ± 17.2	0.37
Median (Min–Max)	43 (11-94)	36 (13-80)	43 (15-94)	42 (12-85)	49 (11-81)	51 (20-60)	49 (11-81)	49 (24-80)	46 (28-79)	49 (11-81)	
Circumstances of diagnosis‡	(n = 827)	(n = 57)	(n = 141)	(n = 205)	(n = 169)	(n = 9)	(n = 34)	(n = 43)	(n = 83)	(n = 34)	0.049†
Self-neck check	687 (83.1)	41 (71.9)	113 (80.1)	165 (80.5)	368 (86.8)	3 (33.3)	22 (64.7)	29 (67.4)	65 (78.3)	22 (64.7)	0.11
Goiter/nodules	83 (10.0)	9 (15.8)	16 (11.3)	26 (12.7)	32 (18.9)	3 (33.3)	6 (17.6)	9 (20.9)	15 (18.1)	6 (17.6)	0.9
Medical exam	47 (5.7)	6 (10.5)	13 (6.3)	17 (4.0)	2 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Medical imaging	10 (1.2)	1 (1.8)	1 (0.5)	7 (1.7)	17 (10.1)	3 (33.3)	6 (17.6)	5 (11.6)	3 (3.6)	6 (17.6)	<0.01
Unknown#	421 (33.7)	39 (40.6)	114 (44.7)	176 (29.3)	26 (13.3)	4 (30.8)	10 (22.7)	4 (8.5)	8 (8.8)	10 (22.7)	
History of thyroid diseases§	(n = 761)	(n = 30)	(n = 176)	(n = 233)	(n = 123)	(n = 6)	(n = 35)	(n = 38)	(n = 44)	(n = 35)	<0.01†
None	643 (84.5)	25 (83.3)	168 (95.5)	219 (94.0)	108 (87.8)	6 (100)	34 (97.1)	36 (94.7)	32 (72.7)	34 (97.1)	<0.01
Goiter¶	94 (12.4)	4 (13.3)	6 (3.4)	9 (3.9)	14 (11.4)	0 (0)	1 (2.9)	2 (5.2)	11 (25.0)	1 (2.9)	<0.01
Thyroiditis§	24 (3.2)	1 (3.3)	2 (1.1)	5 (2.1)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	NA
Unknown#	487 (39.0)	66 (68.7)	79 (30.9)	64 (21.5)	72 (36.9)	7 (53.8)	9 (20.4)	9 (19.1)	47 (51.6)	9 (20.4)	
Pathological diagnosis	(n = 1125)	(n = 90)	(n = 233)	(n = 271)	(n = 174)	(n = 11)	(n = 42)	(n = 45)	(n = 76)	(n = 42)	
TCN	559 (49.7)	44 (48.9)	119 (51.1)	124 (45.8)	82 (47.1)	3 (27.3)	24 (57.1)	11 (24.4)	44 (57.9)	24 (57.1)	<0.01†
Goiter¶	486 (43.2)	39 (43.3)	96 (41.2)	124 (45.8)	83 (47.7)	8 (72.7)	17 (40.5)	28 (62.2)	30 (39.5)	17 (40.5)	0.32
Thyroiditis§	80 (6.5)	7 (7.8)	18 (6.9)	23 (8.5)	9 (5.1)	0 (0)	1 (2.4)	6 (13.3)	2 (2.6)	1 (2.4)	0.65
Unknown#	123 (9.8)	6 (2.3)	22 (8.6)	69 (11.5)	21 (10.8)	2 (15.4)	2 (4.5)	2 (4.2)	15 (16.5)	2 (4.5)	0.60

Abbreviations: n: frequencies; F: females; M: males; yrs: years; SD: standard deviation; Min: minimum; Max: maximum; TCN: thyroid cold nodules. * p statistical test for trend; p value showing difference between groups excluding unknown (** Student's t-test). Men were significantly older than women (p < 0.001). †Variance analysis. ‡p for heterogeneity (females versus males). §p for heterogeneity (females versus males). ¶ included colloid goiters, parenchymatous goiters, multinodular goiters, and multinodular heterogenoitors. || includes Grave's disease, Hashimoto thyroiditis, lymphocytic thyroiditis, and de Quervain's thyroiditis.

TABLE 2: Pathologic characteristics of thyroid cancer patients according to sex and the period of diagnosis.

Characteristics	Total					Men					p*
	1993-1997 (n = 96)	1998-2002 (n = 255)	2003-2007 (n = 297)	2008-2013 (n = 600)	Total (n = 195)	1993-1997 (n = 13)	1998-2002 (n = 44)	2003-2007 (n = 47)	2008-2013 (n = 91)	Total (n = 195)	
Nodules	(n = 980)	(n = 167)	(n = 252)	(n = 487)	(n = 144)	(n = 10)	(n = 28)	(n = 41)	(n = 65)		
Yes	916 (93.5)	60 (81.1)	240 (95.2)	463 (95.1)	130 (90.3)	8 (80.0)	27 (96.4)	38 (92.7)	57 (87.7)		
No	64 (6.5)	14 (8.4)	12 (4.8)	24 (4.9)	14 (9.7)	2 (20.0)	1 (3.6)	3 (7.3)	8 (12.3)	<0.001	0.2
Unknown	268 (21.5)	22 (22.9)	45 (15.1)	113 (18.8)	51 (26.1)	3 (23.1)	16 (57.1)	6 (12.8)	26 (28.6)	NS	NS
Number of nodules	(n = 741)	(n = 104)	(n = 203)	(n = 388)	(n = 90)	(n = 5)	(n = 10)	(n = 28)	(n = 47)		
1	463 (62.5)	36 (78.3)	122 (60.1)	230 (59.3)	62 (68.9)	4 (80.0)	8 (80.0)	19 (67.9)	31 (66.0)		
≥2	278 (37.5)	10 (21.7)	81 (39.9)	158 (40.7)	28 (31.1)	1 (20.0)	2 (20.0)	9 (32.1)	16 (34.0)	<0.01	0.81
Unknown	507 (40.6)	36 (37.5)	82 (27.6)	188 (31.3)	105 (53.8)	8 (61.5)	33 (77.3)	19 (40.4)	44 (48.3)	<0.05	NS
Tumor size (mm)											
Mean ± SD	26.4 ± 17.3	32.6 ± 19.4	27.4 ± 17.2	24.4 ± 16.8	29.7 ± 19.1	8.5 [±] 2.1	27.1 ± 18.1	36 ± 13.2	28.2 ± 19.4	<0.01 [†]	0.048 [†]
Median (Min-Max)	20 (2-100)	30.6 (3-80)	23.5 (2-90)	20 (2-100)	25 (3-70)	(7-10)	21 (10-65)	31 (12-70)	20 (3-70)		
≤10	(n = 649)	(n = 83)	(n = 172)	(n = 361)	(n = 79)	(n = 3)	(n = 10)	(n = 22)	(n = 44)	<0.001 [†]	0.03 [†]
11-20	138 (21.3)	2 (6.1)	32 (18.6)	91 (25.2)	13 (16.5)	2 (66.7)	3 (30.0)	0 (0)	8 (18.2)	0.014	<0.01
21-40	193 (29.7)	11 (33.3)	50 (29.1)	117 (32.4)	24 (30.4)	0 (0)	2 (20.0)	7 (31.8)	15 (34.1)	0.072	0.74
>40	227 (35.0)	13 (39.4)	64 (37.2)	111 (30.7)	25 (31.6)	1 (33.3)	3 (30.0)	8 (36.4)	13 (29.5)	0.036	0.81
Unknown	91 (14.0)	7 (21.2)	26 (15.1)	42 (11.6)	17 (21.5)	0 (0)	2 (20.0)	7 (31.8)	8 (18.2)	0.15	0.56
Unknown	599 (47.9)	8 (8.3)	113 (38.0)	215 (35.8)	102 (52.3)	8 (61.5)	33 (75.0)	22 (46.8)	39 (42.8)	<0.05	NS
Carcinoma location	(n = 738)	(n = 46)	(n = 175)	(n = 389)	(n = 161)	(n = 8)	(n = 31)	(n = 28)	(n = 51)		
Nodule	432 (58.5)	25 (54.3)	107 (61.1)	233 (59.9)	75 (46.6)	4 (50.0)	19 (61.3)	21 (75.0)	31 (60.8)		
Parenchyma	306 (41.5)	21 (45.7)	68 (38.9)	156 (40.1)	43 (26.7)	4 (50.0)	12 (38.7)	7 (25.0)	20 (39.2)	0.18	0.45
Unknown	446 (35.7)	36 (37.5)	110 (37.0)	187 (31.2)	63 (32.3)	3 (23.1)	12 (27.3)	16 (34.0)	32 (35.1)	<0.05	NS
Parenchyma status	(n = 288)	(n = 12)	(n = 69)	(n = 174)	(n = 49)	(n = 2)	(n = 10)	(n = 12)	(n = 25)		
Not invaded	238 (82.6)	5 (41.7)	58 (84.1)	153 (87.9)	38 (77.6)	0 (0)	5 (50.0)	4 (33.3)	2 (8.0)	<0.001	0.025
Invaded	50 (17.4)	7 (58.3)	11 (15.9)	21 (12.1)	11 (22.4)	2 (100)	5 (50.0)	8 (66.7)	23 (92.0)	<0.05	NS
Unknown	590 (47.3)	49 (51.0)	148 (49.8)	246 (41.0)	89 (45.6)	5 (38.5)	21 (47.7)	25 (53.2)	38 (41.7)	<0.05	NS
Capsular effractions	(n = 631)	(n = 49)	(n = 156)	(n = 334)	(n = 83)	(n = 8)	(n = 6)	(n = 23)	(n = 46)	<0.001	NS
Yes	364 (57.7)	27 (55.1)	118 (75.6)	154 (46.1)	45 (54.2)	7 (87.5)	5 (83.3)	15 (65.2)	18 (39.1)	<0.001	0.012
No	267 (42.3)	22 (44.9)	38 (24.4)	180 (53.9)	38 (45.8)	1 (12.5)	1 (12.5)	8 (34.8)	28 (60.9)	<0.001	NS
Unknown	617 (49.4)	47 (48.9)	141 (47.5)	266 (44.3)	112 (57.4)	7 (53.8)	36 (81.8)	24 (51.1)	45 (49.5)	<0.05	NS

TABLE 2: Continued.

Characteristics	Total (n = 1 248)		Women					Men					p*
	n	(%)	1993-1997 (n = 96)	1998-2002 (n = 255)	2003-2007 (n = 297)	2008-2013 (n = 600)	Total (n = 195)	1993-1997 (n = 13)	1998-2002 (n = 44)	2003-2007 (n = 47)	2008-2013 (n = 91)		
Angioinvasions	(n = 563)		(n = 42)	(n = 80)	(n = 150)	(n = 291)	(n = 73)	(n = 5)	(n = 8)	(n = 20)	(n = 40)		
Yes	282 (50.1)		21 (50.0)	49 (61.2)	107 (71.3)	105 (36.1)	34 (46.6)	4 (80.0)	7 (87.5)	10 (50.0)	13 (32.5)		
No	281 (49.9)		21 (50.0)	31 (38.8)	43 (28.7)	186 (63.9)	39 (53.4)	1 (20.0)	1 (12.5)	10 (50.0)	27 (67.5)	<0.001	
Unknown	685 (54.9)		54 (56.2)	175 (68.6)	147 (49.5)	309 (51.5)	122 (62.5)	8 (61.5)	36 (81.8)	27 (57.4)	51 (56.0)	NS	
Histological subtype	(n = 1248)		(n = 96)	(n = 255)	(n = 297)	(n = 600)	(n = 195)	(n = 13)	(n = 44)	(n = 47)	(n = 91)		
Papillary [‡]	742 (59.5)		41 (42.7)	107 (42.0)	175 (58.9)	419 (69.8)	101 (51.8)	3 (23.1)	12 (27.3)	25 (53.2)	61 (67.0)	<0.001	
CPFV	204 (16.3)		17 (17.7)	35 (13.7)	53 (17.8)	99 (16.5)	13 (6.7)	0 (0)	2 (4.5)	3 (6.4)	8 (8.8)	0.33	
Follicular	379 (30.4)		41 (42.7)	115 (45.1)	93 (31.3)	130 (21.7)	50 (25.6)	6 (46.1)	16 (36.3)	10 (21.3)	18 (19.8)	0.046	
Carcinoma NOS	64 (5.1)		9 (9.4)	14 (5.5)	14 (4.7)	27 (4.5)	19 (9.7)	3 (23.1)	6 (13.6)	5 (10.6)	5 (5.5)	0.096	
Anaplastic [§]	20 (1.6)		2 (2.1)	7 (2.7)	4 (1.3)	7 (1.2)	10 (5.1)	0 (0)	5 (11.4)	4 (8.5)	1 (1.1)	0.027	
Medullary	10 (0.8)		0 (0)	2 (0.8)	2 (0.7)	6 (1.0)	2 (1.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2.2)	NA	
Others	33 (2.6)		3 (3.1)	10 (3.9)	9 (3.0)	11 (1.8)	13 (6.7)	1 (7.7)	5 (11.4)	3 (6.4)	4 (4.4)	<0.001	

Abbreviations: n: frequencies; mm: millimeters; SD: standard deviation; Min: minimum; Max: maximum. *p statistical test for trend. p value showing difference between groups excluding unknown (**Student's t-test). Men were significantly older than women (p < 0.001). [‡]Variance analysis. [§]p for heterogeneity (women versus men). [¶]p for heterogeneity (women versus men). [¶] included colloid goiters, diffuse goiters, multinodular goiters, and multinodular heterogenoithers. ^{||} includes Graves' disease, Hashimoto thyroiditis, lymphocytic thyroiditis, and de Quervain's thyroiditis.

4. Discussion

To our knowledge, this is the first study to use population-based data to describe demographic, clinical, and pathological patterns and trends of TC in an African country. From 1993 to 2013, 1443 new TC cases were diagnosed among permanent residents in the district of Oran, Algeria, of which 1248 (86.5%) were women (sex ratio: 6.4:1). The self-neck check was the most frequent circumstance of diagnosis and increased over time. No prior history of thyroid disease was reported in more than 85% of patients. TNs were observed in more than 90% of TC patients, and their frequency increased over the study period. The most frequent TC histologic types were PTC, FTC, and carcinoma NOS. Over the study period, the frequency of PTC increased while that of FTC, ATC, and carcinoma NOS decreased. Tumor size significantly decreased, with an increased frequency of microcarcinomas.

Consistent with data from African cancer registries, TC occurred in our cohort during the fourth decade of life [5]. However, in recent years, some studies have reported an increased incidence of TC among younger individuals in developed countries [8, 14]. TC rates were higher in women compared with men in Oran (F:M ratio 6.4:1). A F:M ratio of 5.9:1 was also reported in a previous study carried out in two different districts in eastern Algeria (Guidoum et al.). Worldwide, the F:M ratio for TC incidence varies from 2 to 12 [3], and this disparity by sex has been attributed to hormonal factors and greater use of healthcare services by women compared with men [11, 33–35].

The trend towards increased incidence of TC observed in our study has also been reported in two different regions covered by population-based cancer registries with cancer data collected over two decades [40, 46]. Socioeconomic differences relating to access to healthcare services have been hypothesized to influence TC incidence and trends [17]. However, this should not influence TC rates or trends in Oran as free access to healthcare and universal insurance coverage (public funded with no dependency on income level) were implemented in Algeria in 1974. Thus, the general population can be considered equal regarding the amount and quality of healthcare available, suggesting that a detection effect would not fully explain the observed increase in TC cases. Furthermore, since the early 1990s, the private sector has expanded dramatically and private clinics have mushroomed. Our finding that 96% of TC patients in the cohort have undergone thyroid surgery in public hospitals contrasts with the higher frequency of microscopic examination of thyroid specimens performed in private pathology laboratories (92%), which may reflect easy access to healthcare services in both the public and private services. Oran is the second largest and one of the most developed cities in Algeria, a context that may have favored the increasing number of individuals seeking healthcare across the study period and undergoing thyroid surgery. Higher levels of education, greater awareness of the disease in the general population, and the increased frequency of thyroid surgery over the study period may also explain part of the observed changes over time. Three major changes in medical practice have occurred

in Oran over the study period and may explain part of the observed trends: (1) large thyroidectomies were performed more frequently over the past two decades and may have led to the incidental discovery of small TC, (2) thyroid ultrasound was introduced in 1990, (3) and fine-needle aspiration was introduced in 1998. Furthermore, all medical procedures were standardized across the clinics making TC patients equal regarding TC diagnosis and management.

The overall increase in TC in Oran was mainly due to a rise in the frequency of PTC, while the frequency of other histologic types decreased. A diagnostic effect alone would have resulted in similar increases for all histologic types. Other factors that vary with time may have contributed to the observed trends, for example, iodine intake [30], obesity [36–38], exposure to endocrine disruptors [39], use of fertility drugs [47], hormonal and reproductive factors [33–35], and insulin resistance syndrome [48, 49]. In Algeria, apart from iodine intake, obesity, and diabetes, little is known about the prevalence of the other potential risk factors.

Iodine deficiency and supplementation may increase the risk of benign thyroid diseases, which may lead to increased rates of thyroid surgery and incidental discovery of subclinical TC [50]. In addition, differences in risk according to the histologic type have also been associated with iodine intake [20, 21]. When iodine supplementation is introduced in a population with a previous background of iodine deficiency, there is a shift towards an increase in the PTC-to-FTC ratio within 15 to 40 years, with no actual change in the overall TC incidence [30]. Algeria was iodine-deficient with a high prevalence of endemic goiter [50]. In 1967, the program of table salt iodization was implemented, first in areas with high prevalence of endemic goiter and nationwide since 1990 [51]. In our cohort, distributions of PTC and FTC were similar in 1993–1997. However, over the study period, the frequency of PTC increased while that of FTC decreased, which may reflect a shift from iodine-deficient to iodine sufficient-to-excessive supplementation status. In a previous publication by Guidoum et al., PTC was the predominant histologic type in two districts in Northeastern Algeria [52].

In our study, a decrease in frequency of tumor aggressiveness features (capsular effractions and angioinvasions) over time is consistent with a shift from FTC to the less aggressive PTC and also early diagnosis in the context of iodine supplementation.

The prevalence of TC in TN varies from 4% to 6.5% [30] and is less frequent in multinodular goiters than in solitary nodules among residents of regions with iodine deficiency [30]. In our study, the prevalence of TC was substantially higher at 19.2%. Among TC patients, 90.9% exhibited either goiter or TCN. Goiters and nodules are considered precancerous lesions that share risk factors with TC such as iodine deficiency and exposure to ionizing radiation [2]. The significant increase in the prevalence of TN and chronic thyroiditis across the study period may be associated with an excessive nutritional iodine intake as reported in studies conducted in other countries [30]. The increased number of thyroid surgeries over the study period, with a systematic use of total and near-total thyroidectomy in the context of high prevalence of goiter and benign TNs, may have helped

detect microcarcinomas in the studied population. In our study, mean size of TC decreased among females but increased in males. A few studies found a significant increase in small TC over time in both women and men, but TC of larger sizes also increased among men [7, 11, 23]. In France between 1983 and 2000, incidence of PTC 10–40 mm increased from 0.38 per 100000 to 0.83 per 100000 in men and from 0.05 per 100000 to 0.17 per 100000 for PTCs > 40 mm [11]. In Italy, significant increases in small TCs were observed in 2001–2006; however, TCs > 20 mm also increased (APC: +18.4%) [23]. In the U.S. for the period 1980–2005, 20% of the TC increase was due to tumors > 20 mm, and in 1988–2009, TC incidence of TC > 20 mm significantly increased [7]. While in developed countries, increased TC incidence over the past several years has been attributed to the use of medical imaging of the neck resulting in an epidemic of incidentalomas [20–23], incidental detection of TC in the course of medical imaging in our study occurred in 1.2% of women and 10.1% of men and decreased over time, while the frequency of incidental discovery during microscopic examination of the thyroid specimen by pathologists increased.

Obesity increases the risk of TC [36–38]. Insulin resistance and subsequent hyperinsulinemia are present in 50% of patients with PTC [48, 49], and a high BMI has increased the risk of TC in women [36–38]. The rapid increase in the prevalence of obesity and diabetes has paralleled the increase in incidence of TC, in particular PTC in women [38]. In our cohort, among the 298 TC patients with anthropometric data, 64 (21.3%) had a BMI > 33 kg/m² and 12 (4%) were overweight. Changes in eating habits and lifestyle have resulted in an increased prevalence of obesity in Algeria. In 2010, the prevalence of obesity among adults aged 35 to 70 years was 30.1% (95% CI: 27.8%–32.4%) in women and 9.1% (95% CI: 7.1%–11.0%) in men [53]. The prevalence of diabetes among adults in Oran has increased between 1998 and 2009, from 7.1% to 10.5% in Oran [54].

Strengths of this study include the large number of TC cases evaluated in an unselected and homogeneous population. Oran is the second largest and most populated city in Algeria (about 1.5 million inhabitants in 2014—about 5% of the Algerian population). We have used the ENCR definitions and the multisource approach to reach a high degree of completeness of case ascertainment across the studied period. Only TC cases with microscopic confirmation and validated place of residence were included in the study. Data collection processes also included a systematic recovery of demographic, clinical, and anatomopathological features and tumor size. In 1988, the WHO new classification of morphologies considered the PTCFV to be PTC. Since our study included patients diagnosed from 1993 onwards, we do not expect that this revision has influenced the observed trends for PTC. Also, the proportions of PTCFV were similar in the 4 time periods assessed. The accuracy and completeness of information on histology were also high resulting in lower frequencies of cases with poorly specified TC histology in later years, which reflects improved classification of poorly specified histology by pathologists over time. Despite our efforts to ensure data quality and completeness, a few data limitations should be acknowledged. We failed to capture

TC patients treated in medical centers outside of the district of Oran, but these patients represented less than 5% of the cohort. In our cohort, we failed to find medical records and pathology reports of all TC patients diagnosed during the early period of the study, and information on clinical characteristics, tumor size, nodules, and other microscopic characteristics was not complete. The significant decrease in missing data over time may reflect better data capture and could explain part of the increasing trends concerning clinical characteristics and some pathological features. However, it is unlikely that these limitations have invalidated our study, because the observed trends are consistent with the general context that includes a history of iodine deficiency and endemic goiter and the high frequency of nodules and goiter in previously asymptomatic patients, and our findings concerning trends of histologic types, tumor size, and demographics align well with previously published data.

In summary, our study revealed a sharp increase in TC incidence that has tripled over the study period, and this trend has paralleled an increased frequency of thyroid surgery, particularly in women. The increased number of patients seeking healthcare spontaneously is compatible with the hypothesis of the change in consumer behaviour and greater awareness of thyroid pathology in the general public, probably due to improvements in education. Striking observations include a rise in TC cases limited to PTC, with decreasing proportions of other histologic types, in particular FTC. The increasing PTC-to-FTC ratio over the study period suggests that differences in iodine nutrition status over time might have affected the observed trends. In conclusion, it is not possible to identify the exact cause of the increasing TC trends in Algeria. Increased diagnostic activity may have also played a role. Future large-scale research will need to include information on TC patients' anthropometric characteristics, tumor size, and TC stage to determine the role of iodine prophylaxis among other factors in PTC and FTC patterns and trends.

Data Availability

The work described in the submitted article is the first part of my PhD dissertation that I have not defended yet. Thus, I cannot share my data immediately with the general public or the scientific community. I am open to share all the data related to this work after my PhD dissertation has taken place.

Additional Points

What Is New? This is a cohort study of 1443 Algerian patients diagnosed with thyroid cancer over a 21-year period. Most patients sought a diagnosis following a self-neck check. Thyroid nodules were associated with thyroid cancer in 90% of patients. The incidence of the papillary carcinoma histotype significantly increased over time, while that of the follicular histotype significantly decreased. Tumor size significantly decreased over time, but the frequency of larger tumors increased. The frequency of thyroid cancers with capsular effractions and angioinvasions decreased over time. The increasing papillary-to-follicular carcinoma ratio may be due

to changes in iodine nutrition status in Algeria, although changes in medical practice cannot be ruled out.

Conflicts of Interest

Actual or potential conflicts of interest do not exist.

References

- [1] M. P. Curado, B. Edwards, H. R. Shin et al., *Cancer incidence in five continents*, IARC Scientific Publications, Lyon, France, 2007.
- [2] N. Berger and A. Borda, "Tumeurs thyroïdiennes malignes," in *Pathologiethyroïdienne, parathyroïdienne et surrénalienne*, N. Berger and A. Borda, Eds., p. 365, Montpellier, Sauramps Medical, 2010.
- [3] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, 2018.
- [4] L. Dal Maso, A. Tavilla, F. Pacini et al., "Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: a population-based study in 29 European countries from EURO-CARE-5," *European Journal of Cancer*, vol. 77, pp. 140–152, 2017.
- [5] E. M. Der, "Follicular thyroid carcinoma in a country of endemic iodine deficiency (1994–2013)," *Journal of Thyroid Research*, vol. 2018, Article ID 6516035, 5 pages, 2018.
- [6] S. L. Woodruff, O. A. Arowolo, O. O. Akute, A. O. Afolabi, and F. Nwariaku, "Global variation in the pattern of differentiated thyroid cancer," *American Journal of Surgery*, vol. 200, no. 4, pp. 462–466, 2010.
- [7] L. Enewold, K. Zhu, E. Ron et al., "Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980–2005," *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, vol. 18, no. 3, pp. 784–791, 2009.
- [8] S. Liu, R. Semenciw, A. M. Ugnat, and Y. Mao, "Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970–1996: time trends and age-period-cohort effects," *British Journal of Cancer*, vol. 85, no. 9, pp. 1335–1339, 2001.
- [9] J. R. Burgess, "Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982–1997)," *Thyroid*, vol. 12, no. 2, pp. 141–149, 2002.
- [10] G. Smailyte, E. Miseikyte-Kaubriene, and J. Kurtinaitis, "Increasing thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978–2003," *BMC Cancer*, vol. 6, no. 1, p. 284, 2006.
- [11] M. Colonna, A. V. Guizard, C. Schvartz et al., "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)," *European Journal of Cancer*, vol. 43, no. 5, pp. 891–900, 2007.
- [12] A. Rego-Iraeta, L. F. Pérez-Méndez, B. Mantinan, and R. V. Garcia-Mayor, "Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma," *Thyroid*, vol. 19, no. 4, pp. 333–340, 2009.
- [13] O. Olaleye, U. Ekrikpo, R. Moorthy et al., "Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in South East England: 1987–2006," *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 268, no. 6, pp. 899–906, 2011.
- [14] L. Dal Maso, M. Lise, P. Zamboni et al., "Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991–2005: time trends and age-period-cohort effects," *Annals of oncology*, vol. 22, no. 4, pp. 957–963, 2011.
- [15] O. Husson, H. R. Haak, L. N. van Steenberghe et al., "Rising incidence, no change in survival and decreasing mortality from thyroid cancer in the Netherlands since 1989," *Endocrine-related cancer*, vol. 20, no. 2, pp. 263–271, 2013.
- [16] L. Vucemilo, T. Znaor, T. Kulis, M. Sekerija, and A. Znaor, "Thyroid cancer incidence and mortality trends in Croatia 1988–2010," *Acta clinica Croatica*, vol. 54, no. 1, pp. 30–37, 2015.
- [17] L. H. Veiga, G. Neta, B. Aschebrook-Kilfoy, E. Ron, and S. S. Devesa, "Thyroid cancer incidence patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER program, 1997–2008," *Thyroid*, vol. 23, no. 6, pp. 748–757, 2013.
- [18] L. Keinan-Boker and B. G. Silverman, "Trends of thyroid cancer in Israel: 1980–2012," *Rambam Maimonides medical journal*, vol. 7, no. 1, p. e0001, 2016.
- [19] M. Colonna, Z. Uhry, A. V. Guizard et al., "Recent trends in incidence, geographical distribution, and survival of papillary thyroid cancer in France," *Cancer epidemiology*, vol. 39, no. 4, pp. 511–518, 2015.
- [20] B. A. Kilfoy, T. Zheng, T. R. Holford et al., "International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002," *Cancer causes & control*, vol. 20, no. 5, pp. 525–531, 2009.
- [21] G. Pellegriti, F. Frasca, C. Regalbuto, S. Squatrito, and R. Vigneri, "Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors," *Journal of cancer epidemiology*, vol. 2013, Article ID 965212, 10 pages, 2013.
- [22] N. Li, X. L. Du, L. R. Reitzel, L. Xu, and E. M. Sturgis, "Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: review of incidence trends by socioeconomic status within the surveillance, epidemiology, and end results registry, 1980–2008," *Thyroid*, vol. 23, no. 1, pp. 103–110, 2013.
- [23] L. Dal Maso, C. Panato, S. Franceschi et al., "The impact of overdiagnosis on thyroid cancer epidemic in Italy, 1998–2012," *European Journal of Cancer*, vol. 94, pp. 6–15, 2018.
- [24] E. Ron, J. H. Lubin, R. E. Shore et al., "Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies," *Radiation Research*, vol. 141, no. 3, pp. 259–277, 1995.
- [25] K. Furukawa, D. Preston, S. Funamoto et al., "Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure," *International journal of cancer*, vol. 132, no. 5, pp. 1222–1226, 2013.
- [26] S. R. Baker and W. A. Bhatti, "The thyroid cancer epidemic: is it the dark side of the CT revolution?," *European journal of radiology*, vol. 60, no. 1, pp. 67–69, 2006.
- [27] T. Truong, L. Orsi, D. Dubourdieu, Y. Rougier, D. Hemon, and P. Guenel, "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," *American journal of epidemiology*, vol. 161, no. 11, pp. 1056–1065, 2005.
- [28] P. L. Horn-Ross, J. S. Morris, M. Lee et al., "Iodine and thyroid cancer risk among women in a multiethnic population: the Bay Area Thyroid Cancer Study," *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, vol. 10, no. 9, pp. 979–985, 2001.
- [29] S. Franceschi, S. Preston-Martin, L. D. Maso et al., "A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign

- thyroid diseases," *Cancer causes & control*, vol. 10, no. 6, pp. 583–595, 1999.
- [30] M. B. Zimmermann and V. Galetti, "Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies," *Thyroid research*, vol. 8, no. 1, p. 8, 2015.
- [31] P. Brindel, F. Doyon, C. Bourgain et al., "Family history of thyroid cancer and the risk of differentiated thyroid cancer in French Polynesia," *Thyroid*, vol. 20, no. 4, pp. 393–400, 2010.
- [32] A. Memon, A. Berrington de González, Y. Luqmani, and A. Suresh, "Family history of benign thyroid disease and cancer and risk of thyroid cancer," *European Journal of Cancer*, vol. 40, no. 5, pp. 754–760, 2004.
- [33] R. Zamora-Ros, S. Rinaldi, C. Biessy et al., "Reproductive and menstrual factors and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study," *International journal of cancer*, vol. 136, no. 5, pp. 1218–1227, 2015.
- [34] P. Brindel, F. Doyon, F. Rachédi 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," *American journal of epidemiology*, vol. 167, no. 2, pp. 219–229, 2007.
- [35] C. Xhaard, C. Rubino, E. Cléro et al., "Menstrual and reproductive factors in the risk of differentiated thyroid carcinoma in young women in France: a population-based case-control study," *American journal of epidemiology*, vol. 180, no. 10, pp. 1007–1017, 2014.
- [36] S. Rinaldi, M. Lise, F. Clavel-Chapelon et al., "Body size and risk of differentiated thyroid carcinomas: findings from the EPIC study," *International journal of cancer*, vol. 131, no. 6, pp. E1004–E1014, 2012.
- [37] É. Cléro, C. Leux, P. Brindel et al., "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*, vol. 20, no. 11, pp. 1285–1293, 2010.
- [38] C. M. Kitahara, E. A. Platz, L. E. B. Freeman et al., "Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies," *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, vol. 20, no. 3, pp. 464–472, 2011.
- [39] M. Boas, U. Feldt-Rasmussen, N. E. Skakkebaek, and K. M. Main, "Environmental chemicals and thyroid function," *European Journal of Endocrinology*, vol. 154, no. 5, pp. 599–611, 2006.
- [40] M. Hamdi Cherif, D. Serraino, A. Mahnane et al., "Time trends of cancer incidence in Setif, Algeria, 1986-2010: an observational study," *BMC Cancer*, vol. 14, no. 1, p. 637, 2014.
- [41] World Health Organization, *International statistical classification of diseases and related health problems*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 10th edition, 1994.
- [42] C. Percy, V. V. Holten, C. S. Muir, and World Health Organization, *International Classification of Diseases for Oncology*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2000.
- [43] F. Bray and D. M. Parkin, "Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods. Part I: comparability, validity and timeliness," *European Journal of Cancer*, vol. 45, no. 5, pp. 747–755, 2009.
- [44] D. M. Parkin and F. Bray, "Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods part II. Completeness," *European journal of cancer*, vol. 45, no. 5, pp. 756–764, 2009.
- [45] *Surveillance Research Program, National Cancer Institute SEER*Stat software*, 2019, <http://www.seer.cancer.gov/seerstat> version 8.3.6. Thyroid database.
- [46] D. Hammouda, *Les cancers en Algérie; place des cancers en endocrinologie; 1991-2011*, Congrès de la société algérienne d'endocrinologie et métabolismes, Alger, Algérie, 2014.
- [47] Q. A. Yu, X. Y. Lv, K. P. Liu et al., "Fertility drugs associated with thyroid cancer risk: a systematic review and meta-analysis," *BioMed Research International*, vol. 2018, Article ID 7191704, 7 pages, 2018.
- [48] J. N. Rezzonico, M. Rezzonico, E. Pusiol, F. Pitoia, and H. Niepomniszcz, "Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma," *Metabolic syndrome and related disorders*, vol. 7, no. 4, pp. 375–380, 2009.
- [49] M. Almquist, D. Johansen, T. Björge et al., "Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can)," *Cancer causes & control*, vol. 22, no. 5, pp. 743–751, 2011.
- [50] Z. Hafdi-Nejjari, F. Abbas-Chorfa, M. Decaussin-Petrucci et al., "Impact of thyroid surgery volume and pathologic detection on risk of thyroid cancer: a geographical analysis in the Rhône-Alpes region of France," *Clinical endocrinology*, vol. 89, no. 6, pp. 824–833, 2018.
- [51] Global Fortification Data Exchange, *Map: legislation and standards*, 2017, November 2017, <http://fortificationdata.org/legislation-status>.
- [52] M. Guidoum, H. Kherfi-Kadi, O. Benharkat-Boughaba et al., "Patterns of benign and malignant lesions of the thyroid in two wilayahs of Northeastern Algeria," *Journal of cancer epidemiology*, vol. 2015, Article ID 849416, 5 pages, 2015.
- [53] H. Lebcir, I. Boutekdjiret, M. Atek, and N. Mezimechez, *L'obésité chez l'adulte de 35 à 70ans en Algérie Algiers*, Institut National de Santé Publique, Algeria, 2010.
- [54] L. Houti, H. Ouhaïbi-Djellouli, I. Hamani-Medjaoui, S. Lardjam-Hetraf, L. Goumidi, and S. Mediène-Benchekor, "CA-082: Épidémiologie du diabète de type 2 et ses facteurs de risque dans la population adulte oranaise (Étude ISOR)," *Diabetes & Metabolism*, vol. 42, p. A57, 2016.

Thyroid cancer incidence and trends by demographic and tumor characteristics in Oran, Algeria: 1993–2013, a population-based analysis

Houda Boukheris^{a,b} and Nouredine Bachir Bouiadjra^{c,d}

Objectives Incidence rates of thyroid cancer have dramatically increased over recent decades in many countries, particularly the papillary histotype and microcarcinomas. We examined thyroid cancer incidence and trends by demographic and tumor characteristics based on 1443 patients with thyroid cancer diagnosed between 1993 and 2013 in Oran district, in Northwest Algeria.

Methods All thyroid cancer cases were abstracted from medical records and pathology reports and classified according to the International Classification for Diseases in Oncology, third edition. Age-specific, age-standardized incidence rates per 100 000 person-years, and annual percent changes (APC) in the incidence were calculated.

Results Age-standardized incidence was 11.7 per 100 000 for women and 2.0 per 100 000 for men. Thyroid cancer incidence increased over time significantly in women (APC: +3.72%; $P < 0.05$), mostly due to an increased incidence of the papillary histotype (APC: +5.48%; $P < 0.05$), and microcarcinomas (APC: +17.34%; $P < 0.05$). During the same time period, the incidence of follicular thyroid carcinomas decreased (APC: -3.74%; $P < 0.05$).

Background

Thyroid cancer is the most common cancer of the endocrine system (Curado *et al.*, 2007; La Vecchia *et al.*, 2015; Bray *et al.*, 2018), and its incidence has increased steadily in many countries, mostly driven by the papillary thyroid carcinomas (PTC) and small carcinomas (≤ 20 mm) (Kilfoy *et al.*, 2009; Pellegriti *et al.*, 2013). There is ongoing debate on whether the observed increase is real due to exposure to etiological factors that vary with time, or only apparent due to changes in medical practice (Li *et al.*, 2013; Dal Maso *et al.*, 2018). To date, exposure to ionizing radiation during childhood is the only clearly established and well-quantified risk factor for thyroid cancer, particularly for PTC (Ron *et al.*, 1995; Baker and Bhatti 2006; Furukawa *et al.*, 2013). Other potential risk factors include levels of iodine intake and endemic goiter (Horn-Ross *et al.*, 2001; Truong *et al.*, 2005; Zimmermann and Galetti, 2015), genetic susceptibility (Memon *et al.*, 2004; Brindel *et al.*, 2010), hormonal and reproductive factors in women (Brindel *et al.*, 2008; Zamora-Ros *et al.*, 2015), obesity (Kitahara *et al.*, 2011; Rinaldi *et al.*, 2012), and

Conclusions The results of our study showing an upward trend of thyroid cancer incidence driven largely by increases in the papillary histotype are consistent with previous studies. The higher increase has coincided with the introduction of fine needle aspiration and thyroid ultrasound in the 1990s, and may have led to overdiagnosis. However, the increased papillary-to-follicular ratio observed over time is possibly a late effect of iodine supplementation implemented in Algeria in 1967 to combat endemic goiter. Further larger-scale population-based research is needed to gain insight into thyroid cancer etiology. *European Journal of Cancer Prevention* 31: 301–308 Copyright © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

European Journal of Cancer Prevention 2022, 31:301–308

Keywords: Algeria, annual percent change, histotype, incidence, thyroid cancer

^aUniversity Abderrahmane Mira of Bejaia, School of Medicine, ^bDepartment of Epidemiology, University Hospital of Bejaia, ^cDepartment of Surgery, University Hospital of Oran and ^dUniversity of Oran, School of Medicine, Oran, Algeria

Correspondence to Houda Boukheris, MD, MPH, University Abderrahmane Mira of Bejaia, School of Medicine, Bejaia 06000, Algeria.
Tel: +213 698 96 64 49; e-mail: houdaboukh@yahoo.fr

Received 19 February 2021 Accepted 10 May 2021

most recently, exposure to endocrine disruptors (Boas *et al.*, 2006). In 2018, thyroid cancer was the third most common cancer in women and the eighth in men in Algeria (La Vecchia *et al.*, 2015). Age-standardized incidence rates (ASR) were 8.1 per 100 000 in women and 1.9 per 100 000 in men, with regional variations (6.2 per 100 000 to 9.1 per 100 000 for women and 1.4 per 100 000 to 2.1 per 100 000 for men) (La Vecchia *et al.*, 2015).

Over recent decades, a steady increase in thyroid cancer incidence has been reported in Algeria (Hamdi Cherif *et al.*, 2014; Boukheris *et al.*, 2020); however, no study has reported on incidence trends according to demographics, histology, and tumor size. We, therefore, undertook a detailed analysis of thyroid cancer incidence and time trends according to sex, histologic type, and tumor size over a 21-year period in the district of Oran, Northwest Algeria.

Patients and methods

Data source

Oran is the second largest and populous cities in Algeria, with a homogeneous population. The district is spread

over an area of 2250 km² and has a population of about 1.5 million (5% of the Algerian population). The data collection and validation process have been described previously (Boukheris *et al.*, 2020). Briefly, we collected thyroid cancer data using a multisource approach to enhance data completeness and validity. Information on thyroid cancer patients was abstracted from medical records and pathology reports of patients who underwent thyroid surgery from 1 January 1993 to 31 December 2013, in all health-care institutions across Oran. Only patients with histologically confirmed thyroid cancer who were permanent residents of Oran at the time of their thyroid cancer diagnosis were included in the cohort. Information of interest included age at thyroid cancer diagnosis, sex, tumor size, and histologic type. For all thyroid cancer cases included in the study, a pathologist conducted a central review of pathology reports in order to re-ascertain histological diagnosis.

Case definition and inclusion criteria

Thyroid cancer [the International Classification of Diseases for Oncology (ICD)-10 topographic code C73] (World Health Organization, 1994) diagnosis is anatomopathological based on microscopic examination of thyroid specimen. The incidence date was determined using recommendations of the European Network of Cancer Registries (Bray and Parkin, 2009). Patients were included in the analysis if they were diagnosed with thyroid cancer between 1 January 1993 and 31 December 2013, and if they were permanent residents of Oran at the time of their thyroid cancer diagnosis. Morphological subtypes were defined according to definitions of the WHO: all thyroid cancer cases were grouped into six major morphological subtypes according to ICD-O-3 (Fritz *et al.*, 2000). PTC (ICD-O-3 codes: 8050, 8260, 8340–8344, 8350, and 8450–8460), follicular thyroid carcinoma (FTC) (ICD-O-3 codes: 8190, 8290, and 8330–8335), anaplastic thyroid carcinoma (ATC) (ICD-O-3 codes: 8012, 8020–8035, and 8300), medullary carcinoma of the thyroid (MCT) (ICD-O-3 codes: 8345, 8346, 8347, and 8510–8513), carcinomas with no other specification [carcinomas not otherwise specified (NOS)] (ICD-O-3: 8000, 8010–8015, 8230, and 8337), and other specified carcinomas (ICD-O-3: 8052, 8333, 8337, 8070, 8140, 9591, and 8800).

Statistical analysis

Variables considered in the analysis were age at diagnosis in years, analyzed as a continuous variable and categorical (<45 years versus ≥45 years), sex, incidence date, period of thyroid cancer diagnosis grouped in four groups (1993–1997, 1998–2002, 2003–2007, and 2008–2013), histologic types (PTC, FTC, ATC, MCT, other carcinomas specified, and carcinomas NOS), and tumor size in its largest diameter, in millimeters. When multifocality was detected, the size of the largest tumor was taken into account in the analysis. Tumor size was analyzed as

a continuous variable and then subclassified into categories: four categories (≤10 mm, 11–20 mm, 21–40 mm, and >40 mm), and two categories (≤20 mm and >20 mm). Microcarcinomas of the thyroid (MCT) are defined as thyroid cancer measuring ≤10 mm at its greatest dimension, whereas small carcinomas are those measuring ≤20 mm.

Age-specific and age-standardized incidence rates

Annual populations for years 1993–2013 for the district of Oran (5-year age groups) were obtained from the National Office of Statistics, Algeria (<http://www.ons.dz/IMG/pdf/CH1-DEMOGRAPHIE.pdf>). Age-specific and ASRs of thyroid cancer were computed by the direct standardization method using the world standard population as a reference (Breslow and Day, 1987). Incidence rates were expressed per 100 000 person-years using SEER*Stat Version 6.4.4 (Surveillance Research Program, 2019). Thyroid cancer incidence rates were reported if there were at least 10 cases. ASRs were computed for the entire cohort, by sex, for the periods 1993–1997, 1998–2002, 2003–2007, 2008–2013, by age group, histotype, and tumor size. The Joinpoint regression program (Joinpoint regression software, Version 4.7.0.0), available through the Surveillance Research Program of the United States National Cancer Institute, was used to assess the temporal trends in the age-standardized rates over the 21-year period according to the method proposed by Kim *et al.*, (2000). Joinpoint analysis models were based on regression with ASRs as the dependent variables and with year as the independent variable. Joinpoint regression analysis was also used to calculate incidence trends for age-specific rates of 5-year age groups. The analysis included logarithmic transformation of the rates, standard error, maximum number of five joinpoints, and minimum of four years between two joinpoints. This approach helped identify possible joinpoints where a significant change in the trend occurred. The method identifies joinpoints based on regression models with 0–5 joinpoints. The final model selected was the most parsimonious, with the annual percent change (APC) based on the trend within each segment. The same approach was used to calculate incidence trends of ASR for all thyroid cancer patients, for women and men overall, for women and men aged <45 years and ≥45 years, for all histotypes, with the assumption that rate of increase or decrease is constant over the period studied. Because log-transformation cannot be performed in cases of ASR = 0 (when no cases were observed in a given year), the zero value of the ASR in a given year was replaced by 1 per 1000 000. To describe time trends, we used the expressions ‘significant increase’ or ‘significant decrease’ when the slope of the trend was statistically significantly different from 0 ($P < 0.05$). For statistically nonsignificant trends ($P > 0.05$), we used the terms ‘stable’ for APC between –0.5% and 0.5%, ‘statistically nonsignificant increase’ (for APC >0.5%), and

‘statistically nonsignificant decrease’ (for APC $<-0.5\%$). All statistical tests were two-sided.

Results

Cohort general characteristics

From 1993 to 2013, 7521 thyroid surgeries were performed in permanent residents of Oran. Of these, 1443 were thyroid cancer (19.3%). Women accounted for 1248 (86.5%) (female-to-male sex-ratio=6.4:1) (Table 1). Mean age at diagnosis (\pm SD) was 44.3 ± 15.3 years. Size of thyroid tumors was retrieved for 728 thyroid cancer cases (50.4%), and this proportion increased over time (from 33.0% in 1993–1997 to 58.6% in 2008–2013) (Boukheris *et al.*, 2020). Mean size of thyroid cancer (\pm SD) was 26.8 ± 17.5 mm. Among all thyroid cancer patients, 20.7% had TMC and 14.8% had carcinomas >40 mm. Small carcinomas accounted for 50.4%. The most common histotypes were PTC (58.3%), FTC (29.7%), ATC (4.1%), and MCT (0.8%).

Thyroid cancer overall age-standardized incidence rates by sex and tumor characteristics

Table 1 shows the overall, sex- and age-specific, histology-specific, and size-specific thyroid cancer ASRs for the period 1993–2013. Overall the ASR was 11.7 per 100 000 for women and 2.0 per 100 000 for men. Significantly higher ASRs were observed for thyroid cancer patients ≥ 45 years [13.6 per 100 000; 95% confidence interval (CI), 12.6–14.7] compared with their younger counterparts (4.3 per 100 000; 95% CI, 4.0–4.6). Higher ASRs were observed for PTC (3.9; 95% CI, 3.7–4.2; $P < 0.05$) and FTC (2.0; 95% CI, 1.8–2.2), whereas lower ASRs were observed for ATC (0.2; 95% CI, 0.1–0.3) and MCT (0.1;

95% CI, 0.0–0.1). When taking into account thyroid cancer size, ASRs for small (≤ 20 mm) versus larger carcinomas (>20 mm) were similar (Table 1).

Age-standardized time trends according to age and histology

Table 2 presents ASRs for thyroid cancer across the four time periods, by sex, age, major histologic types, and tumor size. For the entire cohort, ASRs increased from 2.6 in 1993–1997 to 7.8 in 2008–2013 with a higher and significant APC during the period 1998–2002 (APC: +22.0%; $P < 0.05$). The ASRs were consistently higher for women compared with men across the four time periods and increased from 4.5 in 1993–1997 to 13.4 in 2008–2013 in women (APC: +3.72%; $P < 0.05$), with the highest APC observed for the period 1998–2002 (APC: +20.4%; $P < 0.05$). In men, ASR has quadrupled from 1993 to 2002, and then stabilized from 2002 onwards. Higher ASRs were observed in patients aged ≥ 45 years across the four time periods, but significantly higher increases over time in ASRs occurred in patients < 45 years (APC: +4.30%; $P < 0.05$). A striking observation is the higher and significant APC in the two age categories in 1998–2002 (+16.5% and +25.9%).

The change in thyroid cancer incidence was mostly due to increased ASRs of PTC, which accounted for 74.9% of the overall increase, from 1.0 (95% CI, 0.7–1.4 in 1993–1997) to 5.3 (95% CI, 4.9–5.9 in 2008–2013) (APC: +7.37% $P < 0.05$). Increases in ASRs were observed for FTC until 1998–2002 (1.1–3.1), with a downturn starting in 2003–2007 (2.6–1.7 in 2008–2013) (APC: -3.78%; $P < 0.05$). Higher and significant APCs were observed in 1998–2002 for PTC (+21.4%) and FTC (+19.6%). Based on a few thyroid cancer cases, ASRs for all other histologic types remained relatively stable.

Tumor-size specific time trends

Over the study period, ASRs of all thyroid cancer size categories increased except for carcinomas >40 mm (Table 2). TMC increased 10-fold (APC: +13.10%; $P < 0.05$), carcinomas 11–20 mm increased 5.8-fold (APC: +9.15%; $P < 0.05$), carcinomas 21–40 mm increased 4.8-fold (APC: +4.80%; $P < 0.05$), and carcinomas >40 mm increased 3.0-fold, although not significantly (APC: +4.40%; $P > 0.05$) (Fig. 1). When taking into account tumor size categories ≤ 20 mm and >20 mm, there was a 7.1-fold increase in carcinomas ≤ 20 mm (APC: +10.34%; $P < 0.05$) and a 4.1-fold increase in carcinomas >20 mm (APC: +4.53%; $P < 0.05$) (Table 2). Increased ASRs over time were observed for carcinomas ≤ 20 mm in women, with the highest increase for TMC, whereas in men increased ASRs were observed for all tumor size categories except for TMC (data not shown). ASRs for PTC increased significantly in women for all size groups in particular microPTC (APC: +16.7%; $P < 0.05$), whereas in men APCs were significant for carcinomas >10 mm (data not shown). In men higher APC

Table 1. Number of incident thyroid cancer cases and age-standardized rates (world population) per 100 000 in Oran district, Algeria, 1993–2013

	N	ASR	95% CI
Total	1443	6.9	6.5–7.3
Sex			
Female	1248	11.7	11.0–12.4
Male	195	2.0	1.7–2.3
Age (years)			
< 45	805	4.3	4.0–4.6
≥ 45	638	13.6	12.6–14.7
Histology			
Papillary carcinomas	843	3.9	3.7–4.2
Follicular carcinomas	429	2.0	1.8–2.2
Anaplastic carcinomas	30	0.2	0.1–0.3
Medullary carcinomas	12	0.1	0.0–0.1
Other carcinomas	46	0.2	0.2–0.3
Carcinomas, NOS	83	0.4	0.3–0.5
Tumor size (mm)			
≤ 10	151	0.7	0.6–0.8
11–20	217	1.0	0.9–1.2
21–40	252	1.2	1.0–1.3
> 40	108	0.5	0.4–0.6
≤ 20	368	1.7	1.6–1.9
> 20	360	1.7	1.6–1.9

ASR, age-standardized incidence rates (world population); CI, confidence interval; N, number; NOS, not otherwise specified; mm, millimeters.

Table 2. Number of incident thyroid cancer cases and age-standardized rates (world population) per 100 000 by calendar period according to sex, histology and tumor size in Oran district, Algeria, 1993–2013

	1993–1997				1998–2002				2003–2007				2008–2013				APC ^a
	N	ASR	95% CI	APC	N	ASR	95% CI	APC	N	ASR	95% CI	APC	N	ASR	95% CI	APC	
Overall	109	2.6	2.1–3.2	+28.5	299	7.5	6.6–8.4	+22.0 ^b	344	8.3	7.4–9.2	+4.1 ^c	691	7.8	7.2–8.4	+8.4	
Sex																	
Males	13	0.7	0.3–1.2	–6.4	44	2.5	1.8–3.4	+28.3	47	2.5	1.8–3.4	+1.9	91	2.2	1.7–2.7	+13.1	+3.23
Females	96	4.5	3.6–5.6	+35.3	255	12.4	10.9–14.1	+20.4 ^b	297	14.0	12.4–15.7	+4.1	600	13.4	12.3–14.5	+7.1	+3.72 ^b
Age (years)																	
<45	72	1.9	1.5–2.5	+40.0	162	4.3	3.7–5.1	+16.5 ^b	182	4.6	4.0–5.4	–1.0 ^b	389	5.1	4.6–5.7	+10.5	+4.30 ^b
≥45	37	4.4	3.1–6.1	+14.8	137	15.6	13.1–18.5	+25.9 ^b	162	17.7	15.1–20.5	+7.8	302	14.7	13.1–16.5	+6.6	+3.06
Histology																	
Papillary	44	1.0	0.7–1.4	+15.9	119	3.0	2.4–3.6	+21.4 ^b	200	4.6	4.0–5.4	+5.6	480	5.3	4.9–5.9	+8.0	+7.37 ^b
Follicular	47	1.1	0.8–1.5	–2.82	131	3.1	2.6–3.7	+19.6 ^b	103	2.6	2.1–3.2	–13.2	148	1.7	1.4–2.0	+8.2	–3.78 ^b
Anaplastic	2	0.1	0.0–0.3	NA	12	0.3	0.2–0.3	NA	8	0.2	0.1–0.5	NA	8	0.1	0.0–0.2	NA	NA
Medullary	0	0.0	0.0–0.1	NA	2	0.0	0.0–0.2	NA	2	0.0	0.0–0.2	NA	8	0.1	0.0–0.2	NA	NA
Other	4	0.1	0.0–0.4	NA	15	0.2	0.2–0.7	+43.1	12	0.3	0.1–0.6	–4.5	15	0.2	0.1–0.3	+18.7	NA
Carcinomas NOS	12	0.3	0.1–0.6	–5.1	20	0.3	0.3–0.9	+12.0	19	0.5	0.3–0.8	+15.0	32	0.4	0.3–0.6	+13.0	+1.02
Tumor size (mm)																	
≤10	4	0.1	0.0–0.3	+206.4	16	0.4	0.2–0.6	+21.4	32	0.8	0.5–1.1	+1.1	99	1.1	0.9–1.4	+22.1	+13.10 ^b
11–20	11	0.3	0.1–0.5	38.4	17	0.4	0.2–0.7	+30.6 ^b	57	1.3	1.0–1.7	+5.8	132	1.5	1.2–1.8	+4.3	+9.15 ^b
21–40	14	0.3	0.1–0.5	+44.0	42	1.0	0.7–1.4	+30.1	72	1.7	1.3–2.2	–5.5	124	1.4	1.1–1.6	+6.7	+4.80 ^b
>40	7	0.2	0.1–0.4	NA	18	0.5	0.3–0.8	+0.5	33	0.8	0.6–1.2	+11.5	50	0.6	0.4–0.8	–2.3	+4.40
≤20	15	0.4	0.2–0.6	+29.0 ^b	88	0.8	0.5–1.2	+19.9	89	2.1	1.6–2.6	+7.3	231	2.6	2.3–3.0	+11.2	+10.34 ^b
>20	21	0.5	0.3–0.8	+34.2	60	1.5	1.1–1.9	+21.7 ^b	105	2.6	0.3–2.1	+0.9	174	1.9	1.6–2.2	+4.5	+4.53 ^b

ASR, age-standardized incidence rates; APC, annual percent change; CI, confidence interval; N, number; NA, nonapplicable; mm, millimeter.

^aAPC for the period 1993–2013.

^bThe APC is significantly different from zero.

^cThe APC in 2003–2007 is significantly different from that of 1993–1997; papillary, papillary thyroid carcinomas (PTC); follicular, follicular thyroid carcinoma (FTC); anaplastic, anaplastic thyroid carcinoma (ATC); medullary, medullary carcinoma of the thyroid (MCT); other, all other specified carcinomas of the thyroid; carcinomas NOS, carcinomas of the thyroid not otherwise specified; microcarcinoma if tumor size ≤10 mm, small carcinomas if tumor size ≤20 mm.

was observed for carcinomas >40 mm (+20.24%; $P < 0.05$) compared with APC for PTC >40 mm (+10.78%; $P < 0.05$), which may reflect a trend towards increased ASRs over time of the other thyroid cancer histologic subtypes.

Age-specific incidence rates

Figure 2 shows the age-specific incidence rates overall and for histologic subtypes. For women, the overall age-specific ASRs gradually increased until age 50–54 years and remained high until age 70–74 years, whereas for men the age-specific ASRs rose slowly with age to peak at age 70–74 years. These age-specific patterns were also observed in women and men with PTC. The female-to-male rate ratios were higher at 20–34 and 50–54 years.

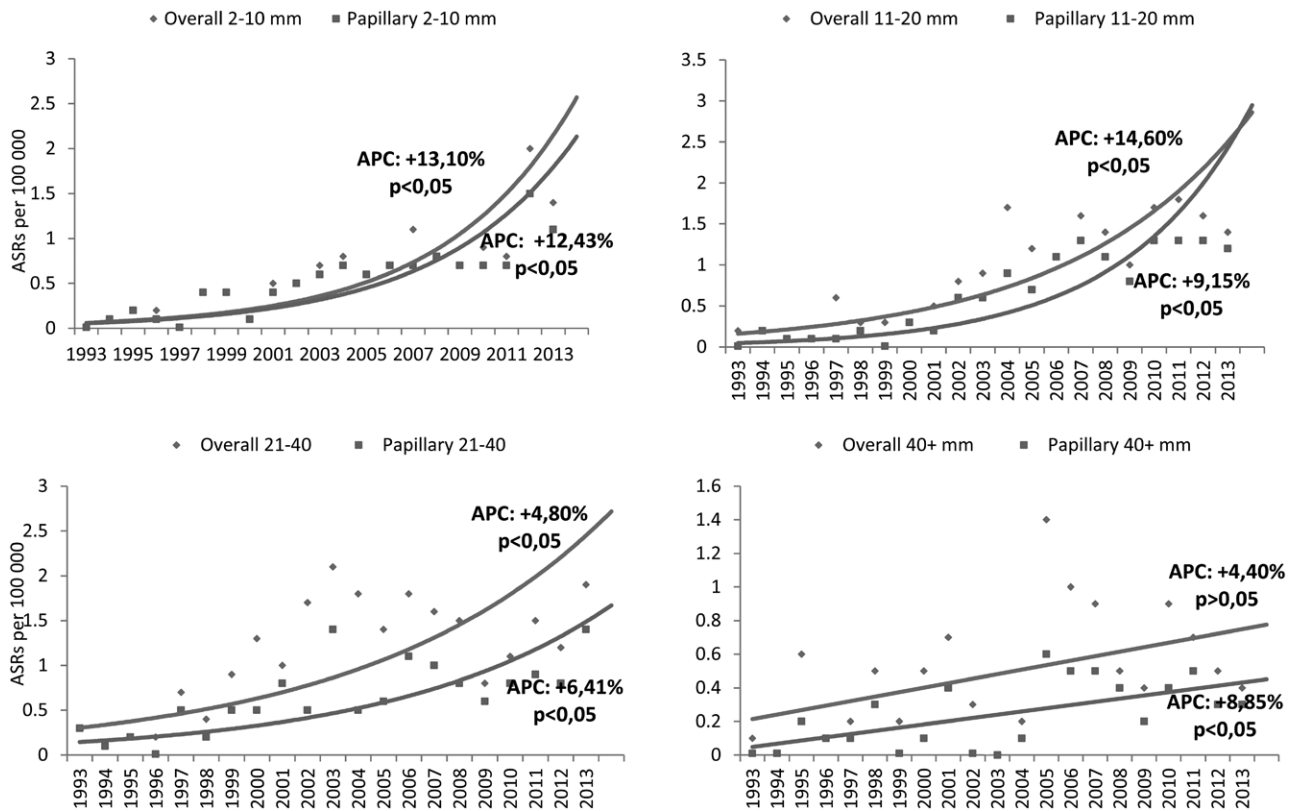
Discussion

From 1993 to 2013, thyroid cancer incidence rates tripled in Oran, mostly due to a rise in the incidence of PTC, while that of FTC significantly decreased. ASRs were higher in women compared with men and in thyroid cancer patients ≥45 years old across the four time periods; however, the increase in ASRs over time was only significant for thyroid cancer patients aged <45 years. Increased ASRs were observed in all tumor size categories for PTC, except microPTC in men. The most striking finding was the increased APC during the period 1998–2002, for women, in both age groups, for PTC and FTC.

To our knowledge, our study is the first in North Africa to use population-based data to describe thyroid cancer incidence trends according to sex, age, histotypes,

and tumor size. In our study, the observed ASRs of 11.7 per 100 000 in women and 2.0 per 100 000 in men are in the range of western countries with high ASRs such as France, Italy, and the USA (Colonna *et al.*, 2007; Enewold *et al.* 2009), but about two-fold higher than the ASR observed in the district of Setif in eastern Algeria (Hamdi Cherif *et al.*, 2014). Higher ASRs of thyroid cancer in women compared with men have also been reported in Europe, North America, and in Setif in Algeria (Kilfoy *et al.*, 2009; Pellegriti *et al.*, 2013; Hamdi Cherif *et al.*, 2014; La Vecchia *et al.*, 2015). Our findings of ASRs varying with age are also consistent with studies showing higher ASRs at older ages (Colonna *et al.*, 2007; Enewold *et al.*, 2009; Veiga *et al.*, 2013). The APC observed in the residents of Oran is in the range of countries with moderate acceleration of the incidence such as China, Australia, Canada, and the UK (Kilfoy *et al.*, 2009; Pellegriti *et al.*, 2013; La Vecchia *et al.*, 2015). Comparing APCs in women and men in the district of Setif and that of Oran, similarities were observed in men in both districts, while for women the APC in Setif was virtually higher than that experienced by women in the district of Oran (Hamdi Cherif *et al.*, 2014). ASRs of PTC and thyroid cancer ≤20 mm over time is also consistent with previously reported trends (Colonna *et al.*, 2007; Kilfoy *et al.*, 2009; Enewold *et al.*, 2009; Pellegriti *et al.*, 2013; Veiga *et al.*, 2013; La Vecchia *et al.*, 2015). The upward trend in ASRs of PTC >40 mm has also been observed in North America and France (Colonna *et al.*, 2007; Enewold *et al.*, 2009).

Fig. 1



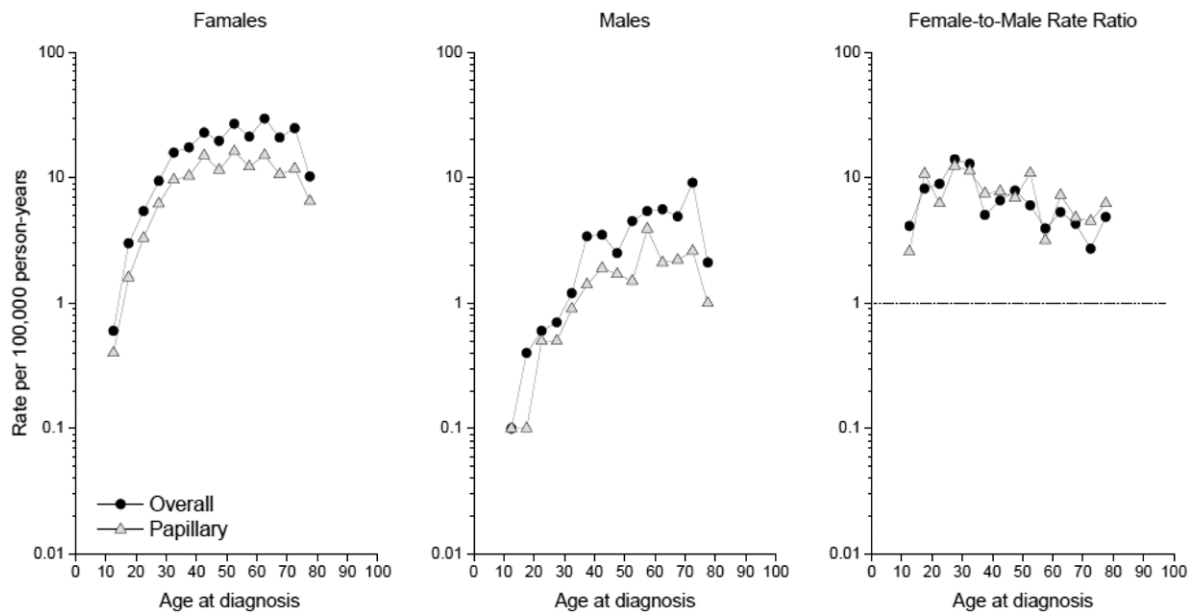
Thyroid cancer incidence by tumor size, overall and for the papillary histotype in Oran district, Algeria, 1993–2013. Curves represent trends in the age-standardized incidence rates (ASRs) (world population) per 100 000 of thyroid cancer (overall) and for the papillary histotype. ASRs were plotted using the XI 's exponential model to represent the annual percent change (APCs) in the ASRs. APCs were computed using the US National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results (SEER*Stat) Joinpoint module.

Exposure to ionizing radiation during childhood has been hypothesized to have caused the observed upward trends for thyroid cancer incidence over recent decades, in particular for PTC (Ron *et al.*, 1995; Furukawa *et al.*, 2013). The link between nuclear tests carried out in the early 1960s in Algeria, the over-use of medical imaging, and their role in the cancer epidemic observed in the country over the last three decades is currently debated. However, no data are available in Algeria to validate such assumptions.

The disparity of thyroid cancer incidence by sex has been attributed to hormonal factors, and the greater use of healthcare services by women compared with men (Brindel *et al.*, 2008; Zamora-Ros *et al.*, 2015). Socioeconomic differences relating to access to healthcare services that has been hypothesized to influence thyroid cancer incidence and trends elsewhere (Li *et al.*, 2013; Veiga *et al.*, 2013) should not influence thyroid cancer rates in Oran as free access to healthcare and universal insurance coverage (public-funded with no dependency on income level) were implemented in Algeria in 1974. Therefore, the general population is equal regarding the

amount and quality of healthcare available. The most striking observation is the increased ASRs among women only for PTC and FTC and carcinomas >20 mm during the period 1998–2002. A few factors can explain this trend: the evolution of medical practices with the introduction of thyroid ultrasound in 1990 and fine needle aspiration in 1998, and the dramatic expansion of the private medical sector since the early 1990s. In a previous investigation, we found that 96% of patients have undergone thyroid surgery in public hospitals, whereas 92% of them have had their thyroid specimens examined in private pathology laboratories (Boukheris *et al.*, 2020). Furthermore, we suspect that the gradual return to greater social stability and security in the early 2000s nationwide may have encouraged the general population to seek actively medical care, in particular women. The increased incidence among women compared with men is consistent with the fact that women in Oran tend to take up medical care more readily than men. In a previous investigation, we found that a self-neck check was the most frequent circumstance that led to thyroid cancer diagnosis in 83.1% of women and 69.8% of men (Boukheris *et al.*, 2020). We

Fig. 2



Thyroid cancer age-specific incidence rates among females and males and female-to-male rate ratios, in Oran district, Algeria, 1993–2013.

hypothesize that a detection effect may have caused, at least in part the observed increase in thyroid cancer incidence during this time period. In men; however, the higher APC for thyroid cancer >40mm cannot be attributed to medical practice and increased detection. Known or still unknown risk factors for thyroid cancer played a role in these observed trends. Furthermore, the increased APC for all histologies combined was higher than the APC for PTC >40mm, suggesting that the incidence of thyroid cancer of histologies other than PTC have also increased.

PTC accounted for 74.9% of the overall observed thyroid cancer increase, whereas incidence of FTC declined over time. A diagnostic effect alone would have resulted in similar increases for all histologic types, such as that observed for the period 1998–2002. Other factors that vary with time may have contributed to the observed trends. In Algeria; however, apart from iodine intake, obesity, and diabetes little is known about the prevalence and trends of the other potential risk factors.

Algeria has a history of iodine deficiency and goiter endemicity (Woodruff *et al.*, 2010). Iodine status has been suspected to increase the risk of thyroid cancer among women compared with men (Zimmermann and Galetti, 2015), potentially explaining the observed difference in incidence by sex in Oran. In addition, differences in risk according to histotype have been associated with iodine intake (Zimmermann and Galetti, 2015). In Africa, FTC histotype predominates in regions with iodine deficiency and endemic goiter (Woodruff *et al.*, 2010; Der, 2018).

When iodine supplementation is introduced in a population with a previous background of iodine deficiency there is a shift towards an increase in the PTC-to-FTC ratio within 15–40 years, with no actual change in the overall thyroid cancer incidence (Zimmermann and Galetti, 2015). In 1967, the program of table iodized-salt was implemented in Algeria (Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière; UNICEF & UNFPA, 2015; Global Fortification Data Exchange, 2017). The increased PTC-to-FTC ratio observed in Oran over the study period may reflect a shift from iodine deficient to iodine sufficient-to-excessive supplementation status. In 2006–2009, a case-control study assessed iodine status in a group of pregnant women in the district of Oran and age-matched nonpregnant controls (Amani, 2016). In both groups, the median urinary iodine concentration was in the optimal range. Considering the 15–40 year latency for the clinical expression of past phases of iodine nutrition (Zimmermann and Galetti, 2015), we assume that the low ratio of PTC-to-FTC in the first period of the study (1993–1997) reflects the iodine-deficiency period, whereas the increase in the ratio of PTC-to-FTC in the later period reflects the late effects of iodine supplementation. Among thyroid cancer patients 90.9% harbored either goiter or thyroid cold nodules, a characteristic commonly observed in populations with excessive nutritional iodine intake (Zimmermann and Galetti, 2015). In such context, the increased number of thyroid surgeries with a systematic use of total and near-total thyroidectomy, may have helped detect small carcinomas in the studied population as shown elsewhere (Hafdi-Nejjari *et al.*, 2018).

Obesity increases the risk of PTC especially in women (Boas *et al.*, 2006; Hamdi Cherif *et al.*, 2014; Boukheris *et al.*, 2020). In our cohort, only 20.7% of patients had anthropometric data documented. Among these, 21.3% were obese and 4% were overweight (Boukheris *et al.*, 2020). The prevalence of obesity has increased in Algerian adults (Lebcir *et al.*, 2010), with proportions of 30.1% (95% CI, 27.8–32.4%) in women and 9.1% (95% CI, 7.1–11.0%) in men of age 35–70 years in 2010.

Insulin resistance and subsequent hyperinsulinemia are present in 50% of patients with PTC (Rezzónico *et al.*, 2009; Almquist *et al.*, 2011). The prevalence of diabetes among adults in Oran has increased between 1998 and 2009, from 7.1% to 10.5% (Houti *et al.*, 0000).

Strengths of this study include the large number of thyroid cancer cases evaluated in an unselected and homogeneous population. We have used the multisource approach to achieve a high level of case ascertainment and completeness. Only thyroid cancer cases with microscopic confirmation and validated place of residence were included in the study. Data collection processes also included a systematic recovery of demographics and anatomopathological features including tumor size. In 1988, the WHO new classification of morphologies considered the papillary thyroid cancer of follicular variant as PTC (Fritz *et al.*, 2000). Since our study included patients diagnosed from 1993 onwards, this revision cannot have influenced the observed trends for PTC. Information on histologic types was complete and its accuracy was high, resulting in lower frequencies of cases with poorly specified thyroid cancer histology in later years, which reflects improved classification of poorly specified histology by pathologists over time. Despite our efforts to ensure data quality and completeness, a few data limitations should be acknowledged. We failed to retrieve all pathology reports of thyroid cancer patients diagnosed in the early period of the study, and information on tumor size was not complete. However, it is unlikely that these limitations have invalidated our study because the observed trends are consistent with a context that includes a history of iodine deficiency and a high prevalence of thyroid cold nodules and goiter in the cohort (Boukheris *et al.*, 2020). In addition, histology-specific and size-specific incidence trends align well with previously published data.

Within 21 years, the incidence of thyroid cancer has tripled in Oran. Striking observations include a rise in thyroid cancer incidence mostly due to increased incidence of PTC, in particular PTC of small size in women and larger ones in men. Changes in medical activity, improvements in education and greater awareness of the disease in the general population, along with lifestyle and environmental factors may have played a role. The increasing PTC-to-FTC ratio over the study period suggests that differences in iodine intake over time might have caused

the observed trends. The understanding of thyroid cancer etiology is still limited. Future large-scale studies assessing risk factors and host susceptibility are needed to clarify the role of iodine supplementation program among other factors on PTC and FTC patterns and trends, and mechanisms that promote the development of thyroid cancer, and lead to population-based prevention programs.

Acknowledgements

Deep appreciation is expressed to Professor Lesley Ann Graham (University of Aberdeen, Scotland, UK), Dr Alina Brenner (RERF, Japan) and Professor Lydia Zablotska (UCSF, USA) for their input.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Almquist M, Johansen D, Björge T, Ulmer H, Lindkvist B, Stocks T, *et al.* (2011). Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can). *Cancer Causes Control* **22**:743–751.
- Amani MEA (2016). Statut iodé et paramètres thyroïdiens chez des femmes en âge de procréer. *Annales d'Endocrinologie* **4**:378.
- Baker SR, Bhatti WA. (2006). The thyroid cancer epidemic: is it the dark side of the CT revolution? *Eur J Radiol* **60**:67–69.
- Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Main KM. (2006). Environmental chemicals and thyroid function. *Eur J Endocrinol* **154**:599–611.
- Boukheris H, Bettayeb A, Anderson LA, Achour Z, Benbachir FZ, Attar, S, *et al.* (2020). Changes in the demographic and clinicopathological characteristics of thyroid cancer: a population-based investigation in Algeria, 1993–2013. *J Cancer Epidemiol* **2020**:7812791.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca Cancer J Clin* **68**:394–424.
- Bray F, Parkin DM. (2009). Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods. Part I: comparability, validity and timeliness. *Eur J Cancer* **45**:747–755.
- Breslow NE, Day NE (1987). Statistical methods in cancer research. Volume II – rates and rate standardization. *IARC Scientific Publications* **82**:1–406.
- Brindel P, Doyon F, Bourgain C, Rachédi 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.
- Brindel P, Doyon F, Rachédi F, Boissin JL, Sebbag J, Shan L, *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.
- Colonna M, Guizard AV, Schwartz C, Velten M, Raverdy N, Molinier 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**:891–900.
- Curado M, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, *et al.* (2007). *Cancer incidence in five continents*. eds, Lyon, France: IARC Scientific Publications; 2007.
- Dal Maso L, Panato C, Franceschi S, Serraino D, Buzzoni C, Busco S, *et al.*; for AIRTUM Working Group. (2018). The impact of overdiagnosis on thyroid cancer epidemic in Italy, 1998–2012. *Eur J Cancer* **94**:6–15.
- Der EM. (2018). Follicular thyroid carcinoma in a country of endemic iodine deficiency (1994–2013). *J Thyroid Res*. **2018**: 6516035.
- Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, Devesa SS. (2009). Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980–2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **18**:784–791.
- Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan, S, eds. (2000). *International Classification of Diseases for Oncology*. In:

- World Health Organization editor. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- Furukawa K, Preston D, Funamoto S, Yonehara S, Ito M, Tokuoka S, *et al.* (2013). Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *Int J Cancer* **132**:1222–1226.
- Global Fortification Data Exchange (2017). Map: Legislation and Standards. Available at: www.fortification-data.org/legislation-status. Accessed November 14, 2017.
- Hafdi-Nejjari Z, Abbas-Chorfa F, Decaussin-Petrucci M, Berger N, Couray-Targe S, Schott AM, *et al.* (2018). Impact of thyroid surgery volume and pathologic detection on risk of thyroid cancer: a geographical analysis in the Rhône-Alpes region of France. *Clin Endocrinol (Oxf)* **89**:824–833.
- Hamdi Cherif M, Serraino D, Mahnane A, Laouamri S, Zaidi Z, Boukharouba H, *et al.* (2014). Time trends of cancer incidence in Setif, Algeria, 1986-2010: an observational study. *Bmc Cancer* **14**:637.
- 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**:979–985.
- Houti L, Ouhaibi-Djellouli H, Hamani-Medjaoui I, Lardjam-Hetraf S, Goumid L, Mediene-Benchekor S (0000). Épidémiologie du diabète de type 2 et ses facteurs de risque dans la population adulte oranaise (Étude ISOR). doi: 10.1016/S1262-3636(16)30214-2
- Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, *et al.* (2009). International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control* **20**:525–531.
- Kim, HJ, Fay, MP, Feuer, EJ, Midtthune, DN. (2000). Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* **19**:335–351.
- Kitahara CM, Platz EA, Freeman LE, Hsing AW, Linet MS, Park Y, *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**:464–472.
- La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, *et al.* (2015). Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer* **136**:2187–2195.
- Lebcir H, Boutekdjiret I, Atek M, Mezime N (2010). *L'obésité chez l'adulte de 35 à 70ans en Algérie Algier*, Algérie: Institut National de Santé Publique.
- Li N, Du XL, Reitzel LR, Xu L, Sturgis EM. (2013). Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: review of incidence trends by socioeconomic status within the surveillance, epidemiology, and end results registry, 1980-2008. *Thyroid* **23**:103–110.
- Memon A, Berrington De González A, Luqmani Y, Suresh A. (2004). Family history of benign thyroid disease and cancer and risk of thyroid cancer. *Eur J Cancer* **40**:754–760.
- Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière; Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) & Fonds des Nations Unies pour la Population (UNFPA) (2015). L'Enquête par Grappes à Indicateurs Multiples [Multiple Indicator Cluster Survey] (MICS) 2012-2013. Algérie. Rapport Final.
- Pellegriti G, Frasca F, Regalbutto C, Squatrito S, Vigneri R. (2013). Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* **2013**:965212.
- Rezzónico JN, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcz H. (2009). Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Metab Syndr Relat Disord* **7**:375–380.
- Rinaldi S, Lise M, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Guillas G, Overvad K, *et al.* (2012). Body size and risk of differentiated thyroid carcinomas: findings from the EPIC study. *Int J Cancer* **131**:E1004–E1014.
- Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, *et al.* (1995). Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* **141**:259–277.
- Surveillance Research Program. (2019). National Cancer Institute SEER*Stat software. Available at: www.seer.cancer.gov/seerstat.version 8.3.6. ed. [accessed 29 May 2020]
- Truong T, Orsi L, Dubourdiou D, Rougier Y, Hémon D, Guénel 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**:1056–1065.
- Veiga LH, Neta G, Aschebrook-Kilfoy B, Ron E, Devesa SS. (2013). Thyroid cancer incidence patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER program, 1997-2008. *Thyroid* **23**:748–757.
- Woodruff SL, Arowolo OA, Akute OO, Afolabi AO, Nwariaku F. (2010). Global variation in the pattern of differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* **200**:462–466.
- World Health Organization (1994). *International statistical classification of diseases and related health problems*. 10th ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- Zamora-Ros R, Rinaldi S, Biessy C, Tjønneland A, Halkjaer J, Fournier A, *et al.* (2015). Reproductive and menstrual factors and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *Int J Cancer* **136**:1218–1227.
- Zimmermann MB, Galetti V. (2015). Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Res* **8**:8.

Résumé

Objectifs : L'incidence du cancer de la thyroïde (CT) a augmenté de façon dramatique ces trois dernières décennies dans plusieurs régions du monde. Les causes de cette augmentation qui s'est faite aux dépens des carcinomes papillaires (CTP) et des microcarcinomes thyroïdiens (MCT) (≤ 10 mm) sont à ce jour débattues. Nous avons réalisé une étude en population générale, afin de décrire l'évolution des caractéristiques démographiques, cliniques, anatomopathologiques des CT dans la wilaya d'Oran, et l'incidence et ses tendances. Initialement limitée à la période 1993-2006, nous avons étendu l'étude à l'année 2013.

Méthodes : Nous avons collecté les données sur les CT par la méthode de vérification indépendante des cas, et l'approche multi-source. Nous nous sommes appuyés sur les recommandations du Réseau Européen des Registres du Cancer et de l'Association Internationale des Registres du Cancer pour déterminer la date d'incidence et valider les données épidémiologiques, et sur la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie, 3^{ème} édition pour coder les CT en sous types morphologiques. L'incidence standardisée était calculée pour les femmes et les hommes et exprimée pour 100 000 personnes-années, et la tendance temporelle de l'incidence était évaluée par l'estimation de la Variation Annuelle de l'incidence exprimée en Pourcentage (VAP). Nous avons utilisé le modèle Âge-Période-Cohorte afin d'évaluer les effets de l'âge, de la période de diagnostic, et de la cohorte de naissance sur les tendances observées.

Résultats : Entre 1993 et 2013, 1 443 nouveaux cas de CT ont été diagnostiqués dans la wilaya d'Oran, dont 1 248 (86,5%) chez des femmes. Le sex-ratio était de 6,4:1. L'âge moyen au diagnostic était de $43,7 \pm 14,8$ ans chez les femmes et $48,1 \pm 15,3$ ans chez les hommes. La maladie était découverte fortuitement par 83,1% des femmes et 69,8% des hommes suite à une autopalpation. Les types histopathologiques les plus fréquents chez les femmes et les hommes étaient les CTP (59,5% et 51,8%) et les carcinomes vésiculaires (CTV) (30,4% et 25,6%). Les MCT représentaient 21,3%. L'incidence standardisée était de 11,7 pour 100 000 chez les femmes et de 2,0 pour 100 000 chez les hommes. Chez les femmes comme chez les hommes une augmentation de l'incidence était observée durant la période étudiée, mais seulement significative chez les femmes (VAP: +3,72% ; $p < 0,05$ et +3,23% ; $p > 0,05$), et a concerné les CTP (VAP: +5,48% ; $p < 0,05$ et +14,38% ; $p < 0,05$), les MCT chez les femmes (VAP: +17,34% ; $p < 0,05$), et les carcinomes > 40 mm chez les hommes (VAP: +20,24% ; $p < 0,05$). Durant la même période une baisse significative de l'incidence des CTV était observée (VAP: -3,74% ; $p < 0,05$). Le model Âge-Période-Cohorte a mis en évidence la présence d'un effet période de diagnostic, avec augmentation de l'incidence des CTP à partir de l'année 2001, et un effet cohorte de naissance, avec les taux d'incidence les plus élevés chez les femmes nées dans les années 1980.

Conclusions : En 21 ans (1993-2013) l'incidence du CT a augmenté de façon dramatique dans la wilaya d'Oran, du fait d'une augmentation de l'incidence des CTP et des MCT. Notre étude confirme les tendances observées dans certaines wilayas d'Algérie, mais aussi dans de nombreux pays, et place la wilaya d'Oran parmi les régions du monde où l'incidence du CT est élevée. L'augmentation de l'incidence observée est probablement multifactorielle. Même si l'augmentation de la fréquence des thyroïdectomies réalisées durant la période étudiée a eu un effet de surdiagnostic, la correction de la carence iodée généralisée dès 1992 a probablement joué un rôle déterminant dans les tendances observées. Le rôle possible des autres facteurs de risque est également discuté.

Mots clé : Cancer thyroïdien, incidence, variation annuelle en pourcentage, modèle âge-période-cohorte, type histopathologique, type papillaire, microcarcinome.

Abstract

Objectives: The incidence of thyroid cancer (TC) has increased dramatically over the past three decades in several regions of the world. The causes of this increase, which occurred at the expense of papillary carcinomas (PTCs) and thyroid microcarcinomas (MCTs) (≤ 10 mm), are currently debated. We carried out a study in the general population, in order to describe the changes of the demographic, clinical, anatomopathological characteristics of CT in the wilaya of Oran, and the incidence and its trends. Initially limited to the period 1993-2006, we extended the study to the year 2013.

Methods: We collected thyroid cancer data using the independent case verification method, and the multi-source approach. We used the European Network of Cancer Registries and the International Association of Cancer Registries recommendations to define the incidence date, and validity criteria for cancer epidemiology data. All thyroid cancer cases were classified according to the International Classification for Diseases in Oncology, 3rd edition and grouped into six histological major subtypes. Age-specific and age-adjusted incidence rates per 100 000 person-years were computed for women and men. We examined incidence patterns and temporal trends and computed the Annual Percent Changes in Percentage (APC). We used the Age-Period-Cohort model to assess the effects of age, period of diagnosis, and birth cohort on the observed trends.

Results: Between 1993 and 2013, 1443 new cases of CT were diagnosed in the wilaya of Oran, including 1248 (86.5%) in women. The sex ratio was 6.4:1. The mean age at diagnosis was 43.7 ± 14.8 years in women and 48.1 ± 15.3 years in men. The disease was discovered incidentally by 83.1% of women and 69.8% of men following self-examination. The most frequent histopathological types in women and men were PTC (59.5% and 51.8%) and follicular carcinoma (FTC) (30.4% and 25.6%). MCTs accounted for 21.3%. The standardized incidence was 11.7 per 100,000 in women and 2.0 per 100,000 in men. Globally, an increase in incidence was observed during the period studied, but only significant in women (VAP: +3.72%; $p < 0.05$ and +3.23%; $p > 0.05$), and concerned CTP (VAP: +5.48%; $p < 0.05$ and +14.38%; $p < 0.05$), MCTs in women (APC: +17.34%; $p < 0.05$), and carcinomas > 40 mm in men (APC: +20.24%; $p < 0.05$). During the same period, a significant decrease in the incidence of FTC was observed (APC: -3.74%; $p < 0.05$). The Age-Period-Cohort model highlighted the presence of a period effect, with an increase in the incidence of CTP from the year 2001, and a birth cohort effect, with incidence rates highest among women born in the 1980s.

Conclusions: In 21 years (1993-2013) the incidence of CT has increased dramatically in the wilaya of Oran, due to an increase in the incidence of CTP and MCT. Our study confirms the trends observed in some wilayas of Algeria, but also in many countries, and places the wilaya of Oran among the regions of the world where the incidence of CT is high. The increased incidence observed is probably multifactorial. Even if the increase in the frequency of thyroidectomies performed during the period studied had an effect of overdiagnosis, the correction of iodine deficiency starting in 1992 probably played a major role in the observed trends. The possible role of other risk factors is also discussed.

Key words: Thyroid cancer, incidence, annual percent change, age-period-cohort model, histopathological type, papillary subtype, microcarcinoma.

ملخص

الأهداف: خلال العقود الثلاثة الماضية إرتفع معدل الإصابة بسرطان الغدة الدرقية (TC) بشكل كبير في عدة مناطق في العالم. تم حاليا مناقشة أسباب هذه الزيادة التي حدثت على حساب السرطانات الحليمية (PTCs) و سرطان الغدة الدرقية (MCTs) (10 ملم). لقد أجرينا دراسة على عموم السكان من أجل وصف تطور الخصائص الديموغرافية و السريرية و التشريحية المرضية لمرضى CT في ولاية وهران و مدى حدوثها و اتجاهاتها. في البداية ، إقتصرت في الدراسة على الفترة الممتدة من 1993 الى غاية 2006 إلا أننا قمنا بتحديد الدراسة إلى عام 2013.

الطريقة: جمعنا بيانات المعارف التقليدية باستخدام طريقة التحقق من الحالة المستقلة و النهج متعدد المصادر. لقد إعتدنا على توصيات الشبكة الأوروبية لسجلات السرطان و الرابطة الدولية لسجلات السرطان لتحديد تاريخ الإصابة و التحقق من صحة البيانات الباثية ، و التصنيف الدولي لأمراض الأورام ، و الإصدار الثالث لتفسير CT إلى أنواع فرعية مورفولوجية. حساب الوقوع المعياري للنساء و الرجال تم التعبير عنه لكل 100.000 شخص /سنة ، و ثم تقييم الإتجاه الزمني في الوقوع عن طريق تقدير التغيير السنوي في الوقوع معبرا عنه كنسبة مئوية (APC). إستخدمنا نموذج Age- Period-Cohort لتقييم اثار العمر و فترة التشخيص و فوج الولادة على الاتجاهات المرصودة.

النتائج: بين عامي 1993 و 2013 ، تم تشخيص 1443 حالة مرض من CT في ولاية وهران ، من بينهم 1248 (86,5%) لدى النساء . كانت نسبة الجنس 6,4:1 . كان متوسط العمر عند التشخيص 43.7 ± 14.8 سنة عند النساء و 48.1 ± 15.3 سنة عند الرجال . تم إكتشاف المرض بالمصادفة من قبل 83.1% عند النساء و 69.8% عند الرجال بعد الفحص الذاتي . أكثر أنواع الأنسجة المرضية شيوعا عند النساء و الرجال كانت CTP (59.5% و 51.8%) ، و سرطان المرارة (CTV) (30.4% و 25,6%) ، شكلت 21.3% MCTs . إن معدل الاصابة المعياري كان يقدر ب 11.7 لكل 100.000 حالة عند النساء و 2.0 لكل 100.000 عند الرجال. خلال الفترة المدروسة ، لوحظت زيادة في الاصابة عند كل من النساء و الرجال ، و لكنها كانت معتبرة فقط عند النساء (VAP: 3.72% ، + ، $p < 0.05$ و 3.23% ، + ، $p > 0.05$) ، و تعلق ب CTP (5.48% + ، VAP ، $p < 0.05$ ، P ، 14.38% + و $P < 0.05$) ، MCT عند النساء (17.34% + ، VAP ، $P > 0.05$) و السرطانات 40 ملم < عند الرجال (20.24% + ، VAP ، $P < 0.05$) . سلط نموذج الاترابية العمرية الضوء على وجود فترة من تأثير التشخيص ، مع زيادة في حدوث CTP إبتداء من عام 2001 ، و تأثير مجموعة الولادة ، مع معدلات الاصابة إلا على النساء المولودات في الثمانينات.

الإستنتاجات: خلال 21 سنة (1993-2013) ، زاد معدل الإصابة بمرض السرطان بشكل كبير في ولاية وهران بسبب الزيادة في حدوث CTP و MCT . تؤكد دراستنا الإتجاهات التي لوحظت في بعض ولايات الجزائر ، لكن أيضا في العديد من البلدان ، و تعتبر ولاية وهران ضمن مناطق العالم التي ترتفع فيها نسبة الإصابة بمرض داء السرطان . من المحتمل أن تكون الإصابة المتزايدة الملاحظة متعددة العوامل. حتى لو كان للزيادة في تواتر استئصال الغدة الدرقية خلال الفترة المدروسة تأثير في التشخيص الزائد ، فان تصحيح نقص اليود المعمم مند عام 1992 لعب ربما دورا حاسما في الاتجاهات التي لوحظت. الدور المحتمل لعوامل الأخطار الأخرى تمت مناقشته كذلك.

الكلمات الدالة: سرطان الغدة الدرقية ، معدل الإصابة ، التغيير السنوي بالنسبة المئوية ، نموذج الاترابية العمرية ، النوع المرضي للنسيج ، النوعي الحليمي ، السرطانات الدقيقة.