

# **Facteurs hormonaux et risque de cancer de la thyroïde : une étude cas-témoins en population en France.**

---

Leux C, Truong T, Anger A, Guizard AV, Schvartz C, Guénel P  
Épidémiologie environnementale des cancers, CESP  
Équipe 6, U1018, Inserm

ADELFF 2012, Bruxelles

# Contexte

## - Incidence du cancer de la thyroïde -

---

- 1,7% de l'ensemble des cancers dans le monde
- Fortes variations ethniques et géographiques de l'incidence
- Augmentation constante dans les pays occidentaux
  - Évolution des pratiques médicales
  - Influence de facteurs environnementaux ?
- Estimations d'incidence en France en 2008 (Francim – InVS) <sup>1</sup>
  - Femmes : 18,6 / 100 000 (6210 nouveaux cas / an)
  - Hommes : 6,2 / 100 000 (1980 nouveaux cas / an)

<sup>1</sup> **Ferlay** J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer. **2010** Mar;46(4):765-81. Epub **2010** Jan 29.

# Contexte

## - Facteurs de risque -

---

### ■ Facteurs de risque

#### ■ établis :

- Exposition aux radiations ionisantes
- Antécédents personnels de pathologie bénigne de la thyroïde

#### ■ suspectés :

- Antécédents familiaux, facteurs génétiques
- Facteurs liés au mode de vie (anthropométriques, hormonaux et reproductifs, consommations d'alcool et de tabac, habitudes alimentaires)
- Expositions chimiques environnementales et/ou professionnelles

#### ■ Facteurs hormonaux et reproductifs : associations faibles et hétérogènes

- Âge tardif aux premières règles, âge jeune à la ménopause
- Nombre élevé de grossesses à terme, et dernière grossesse récente
- Pas d'association mise en évidence avec la prise de traitements hormonaux exogènes

# Méthode

---

## ■ Étude cas-témoins en population

- Calvados, Marne, Ardennes

## ■ Cas

- Cancers papillaires et vésiculaires de la thyroïde, diagnostic histologique
- **621 cas** ( $\geq 25$  ans) incidents entre 2002 et 2007
  - 483 femmes
- Taux de participation : 75%

## ■ Témoins

- **706 témoins** tirés au sort en population par un institut de sondage (CSA)
  - 505 femmes
- $\geq 25$  ans à la date de référence
- Appariement par fréquence aux cas sur l'âge, le sexe et le département
- Quotas par CSP (sur la base de la répartition en population générale dans le département)
- Taux de participation : 77%

# Méthode

---

- **Questionnaire standardisé, entretiens face-à-face**
  - Informations socio-démographiques, facteurs anthropométriques, ATCD médicaux et familiaux, radiodiagnostic, médicaments, historiques résidentiel et professionnel détaillés
  - Facteurs hormonaux et reproductifs :
    - historique détaillé des grossesses et de la vie menstruelle,
    - contraception orale, traitement hormonal de la ménopause
  
- **Analyses statistiques**
  - Calcul de la durée cumulée des cycles menstruels (années)
    - Femmes réglées : Age à l'année de référence – Age aux premières règles – Durée cumulée des grossesses
    - Femmes ménopausées : Age à la ménopause – Age aux premières règles – Durée cumulée des grossesses
  - Régressions logistiques non conditionnelles
    - Odds ratios ajustés sur les variables d'appariement
    - Analyses multivariées
    - Analyses stratifiées
  - Logiciel R

# Résultats

## - Caractéristiques socio-démographiques -

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

<sup>a</sup>OR ajustés sur l'âge et le département de résidence

# Résultats

## - facteurs menstruels -

	Ensemble			Cancers papillaires		
	C/T (483/505)	OR <sup>a</sup>	[IC 95%]	C/T (430/505)	OR <sup>a</sup>	[IC 95%]
<b>Cycles menstruels irréguliers</b>						
Non	449/466	1	référence	400/466	1	référence
Oui	34/39	<b>0,9</b>	[0,5-1,4]	30/39	<b>0,9</b>	[0,5-1,5]
<b>Age aux premières règles</b>						
≤ 12 ans	189 /213	1	référence	168 /213	1	référence
13 ans	117/125	<b>1,1</b>	[0,8-1,5]	104/125	<b>1,1</b>	[0,8-1,6]
14 ans	93/95	<b>1,1</b>	[0,8-1,6]	84/95	<b>1,1</b>	[0,8-1,7]
≥ 15 ans	82/69	<b>1,5</b>	[1,0-2,2]	73/69	<b>1,5</b>	[1,0-2,3]
Données manquantes	2/3			1/3		
<i>p de tendance</i>			<i>0,07</i>			<i>0,07</i>
<b>Statut ménopausique</b>						
Préménopausée	202/251	1	référence	178/251	1	référence
Ménopause naturelle	260/237	<b>1,5</b>	[1,0-2,2]	233/237	<b>1,4</b>	[0,9-2,0]
Ménopause artificielle	21/17	<b>1,6</b>	[0,7-3,6]	19/17	<b>1,5</b>	[0,7-3,5]
<b>Age à la ménopause<sup>b</sup></b>						
< 44 ans	62/52	1	référence	52/52	1	référence
45-50 ans	79/69	<b>0,7</b>	[0,4-1,3]	72/69	<b>0,7</b>	[0,4-1,4]
51-54 ans	48/41	<b>0,7</b>	[0,3-1,4]	45/41	<b>0,7</b>	[0,4-1,6]
≥ 55 ans	27/42	<b>0,4</b>	[0,2-0,9]	21/42	<b>0,4</b>	[0,2-0,8]
<i>p de tendance</i>			<i>0,05</i>			<i>0,02</i>

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

<sup>b</sup> Femmes ménopausées seulement

# Résultats

## - facteurs reproductifs -

	Ensemble			Cancers papillaires		
	C/T (483/505)	OR <sup>a</sup>	[IC 95%]	C/T (430/505)	OR <sup>a</sup>	[IC 95%]
<b>≥ 1 grossesse à terme</b>						
Non	44/53	<b>1</b>	référence	36/53	<b>1</b>	référence
Oui	439/452	<b>1,0</b>	[0,6-1,7]	394/452	<b>1,1</b>	[0,6-1,9]
<b>Nb grossesses à terme</b>						
0	44/53	<b>1</b>	référence	36/53	<b>1</b>	référence
1	93/92	<b>1,1</b>	[0,6-1,9]	85/92	<b>1,1</b>	[0,6-2,1]
2	171/184	<b>0,9</b>	[0,5-1,7]	153/184	<b>1,0</b>	[0,5-1,8]
3	107/121	<b>1,0</b>	[0,5-1,7]	94/121	<b>1,0</b>	[0,5-1,8]
4-5	50/44	<b>1,2</b>	[0,6-2,4]	48/44	<b>1,3</b>	[0,7-2,7]
≥ 6	18/11	<b>2,4</b>	[0,9-6,7]	14/11	<b>2,4</b>	[0,8-7,0]
<i>p de tendance</i>			0,36			0,38
<b>Délai depuis la dernière grossesse à terme</b>						
Nullipare	44/48	<b>1</b>	référence	36/48	<b>1</b>	référence
≤ 2 ans	34/53	<b>0,9</b>	[0,4-1,8]	31/53	<b>0,9</b>	[0,4-2,0]
3-5 ans	30/26	<b>1,7</b>	[0,8-3,6]	25/26	<b>1,6</b>	[0,7-3,5]
6-9 ans	28/32	<b>1,2</b>	[0,6-2,6]	25/32	<b>1,3</b>	[0,6-2,9]
≥ 10 ans	347/346	<b>0,9</b>	[0,5-1,7]	313/346	<b>1,0</b>	[0,5-1,8]
<i>p de tendance</i>			0,81			0,90

<sup>a</sup> Odds ratios ajustés sur l'âge, le département de résidence, le nombre d'années d'étude, le statut marital, l'IMC, le statut tabagique, la consommation d'alcool et l'utilisation d'une contraception orale ; <sup>b</sup>

Femmes avec ≥ 1 grossesse ; <sup>c</sup> Femmes avec ≥ 1 grossesse à terme



# Résultats

## - contraception orale -

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

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

# Résultats

## - traitements hormonaux de la ménopause -

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

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

# Résultats

## - nombre de cycles menstruels -

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

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

# Discussion

---

- **Associations inverses entre le risque de cancer de la thyroïde et**
  - L'utilisation d'une contraception orale
  - La durée cumulée des cycles menstruels
  
- **Résultats cohérents avec la littérature**
  - Age tardif aux 1<sup>ères</sup> règles, Age jeune à la ménopause
  - Parité élevée, Dernière grossesse récente (3-5 ans)
  - Contraception orale : résultats similaires avec 2 études cas-témoins antérieures (Rossing *et al.*, 1998 ; Sakoda *et al.* 2002)
  
- **Conclusion**
  - Implication des facteurs hormonaux : association négative entre l'exposition aux estrogènes et le risque de cancer de la thyroïde ?
  - Mécanismes physiopathologiques ?
  - Associations inverses de ce qui est observé pour le cancer du sein

# Remerciements

---

## Unité Inserm 754

- Antoinette Anger : biostatisticienne data manager
- Souad Mahboub : monitrice d'enquête

## Marne-Ardennes

- Claire Schvartz : responsable Registre des Cancers de la Thyroïde
- Elmire Santini / Florence de Neuville : enquêtrices

## Calvados

- Anne-Valérie Guizard : responsable Registre des Cancers
- Stéphane Bardet : médecine nucléaire
- Enquêtrices

## Inserm U725 - CRB des Saints-Pères

- Pierre Laurent-Puig
- Claire Mulot

## Réseau EPITHYR : épidémiologie des cancers thyroïdiens

- Nouvelle-Calédonie (INSERM U754)
- Polynésie française (INSERM U605)

## Consortium cancers thyroïdiens

**Financement : InVS/Inserm – Fondation de France – AFSSET – EDF**