

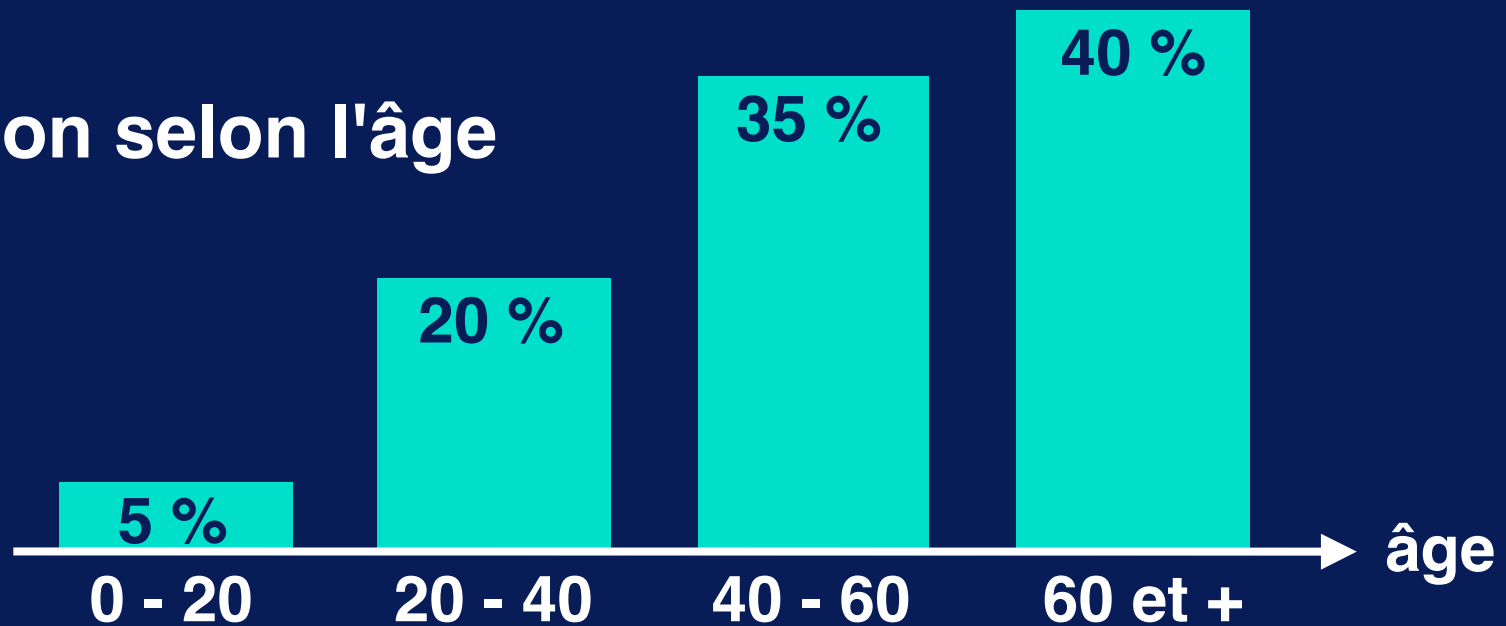
**cancers thyroïdiens radioinduits**  
**cancers thyroïdiens en France**

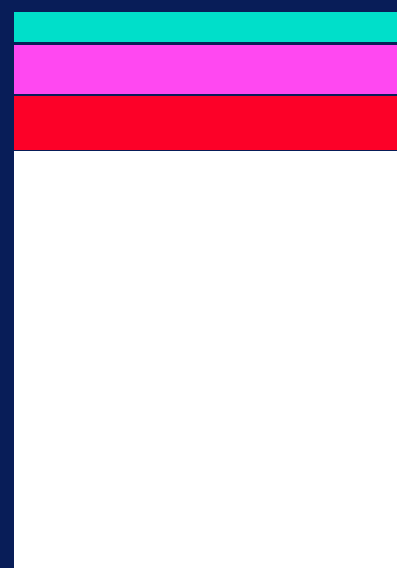
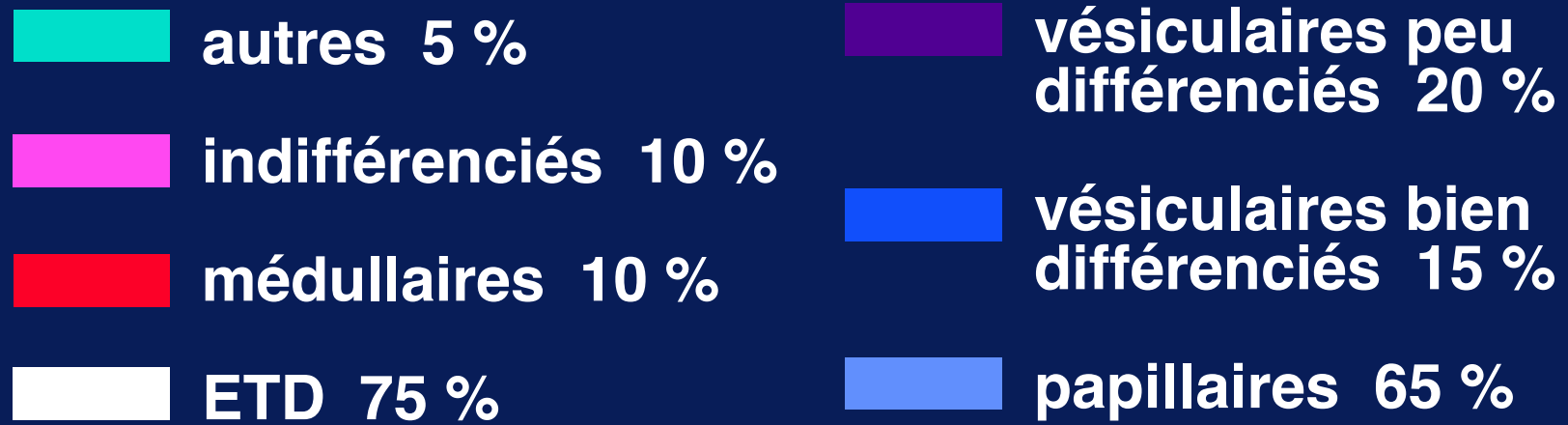
André Aurengo  
SFRP 3 octobre 2002

# cancers thyroïdiens en France

incidence : 1,8 / 100 000 / an  
sex ratio H / F : 1 / 2,8

## répartition selon l'âge





**Total**



**ETD**

# **cancer thyroïdien radioinduit de l'adulte**

## **faible radiosensibilité**

- **taux de prolifération très faible**
- **faible capacité de régénération (nb de divisions)**

## **la pathologie thyroïdienne nodulaire et cancéreuse**

- **nodules > 40 % des femmes > 40 ans**  
**> 50 % des sujets > 60 ans**
- **cancer thyroïdien occulte : 6 à 28 % des adultes !**
- **incidence apparente liée au dépistage**

# **cancer thyroïdien radioinduit de l 'enfant**

## **cancer thyroïdien de l 'enfant**

- spontanément rare
- 1 à 2 par million d 'enfants < 15 ans et par an
- 0,4 % des cancers de l 'enfant

## **cancer thyroïdien radioinduit**

- relation dose - effet
- délai de survenue
- sex-ratio
- histologie

# cancers thyroïdiens après irradiation

## relation dose-effet

- enfants d'âge inférieur à 15 ans
- dépendante du débit de dose
- survenue montrée à partir de 100 mSv à la thyroïde

## délai de survenue

- les plus précoces : 3 ans après l'irradiation
- pic d'incidence : 15 à 25 ans après l'irradiation
- pas de limite connue pour les cas tardifs

## sex-ratio

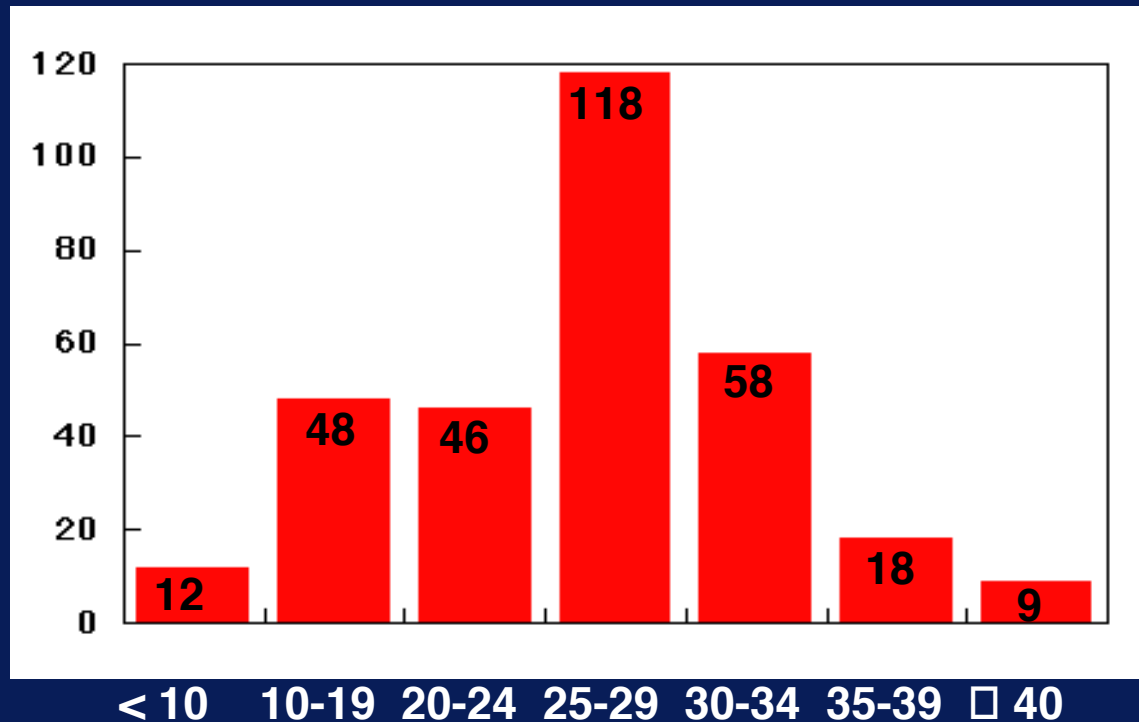
- prédominance féminine 2,8:1

## histologie

- papillaires
- multifocaux (50 %)
- réarrangements RET-PTC3

# cancer thyroïdien après radiothérapie

âge à l'irradiation < 16 ans  
nombre de sujets : 2634  
nombre de cancers thyr. : 309



nombre de cancers thyroïdiens radio-induits  
en fonction du délai d'apparition (années)  
Schneider A.B., JCEM, 1993

# ETD radio-induits selon le type d'irradiation

## irradiation gamma

Hiroshima et Nagasaki  
débit de dose très élevé  $> 1 \text{ Gy} / \text{s}$   
excès net de cancers

## radiothérapie externe (RX)

maladies bénignes (<1955) ou malignes  
débit de dose moyen à fort :  $0.01 \text{ Gy} / \text{s}$   
excès net de cancers et tumeurs bénignes

## iode 131

usage médical, diagnostique et thérapeutique  
débit de dose faible :  $10 \mu\text{Gy} / \text{s}$ 

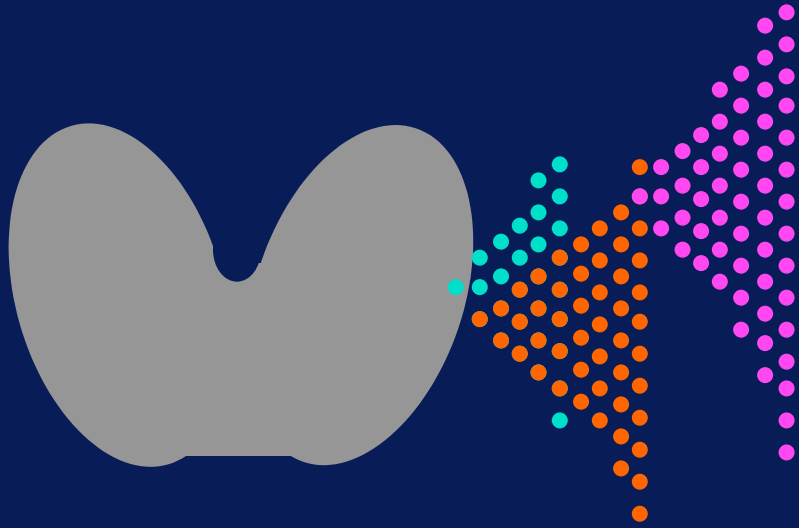
- Suède 10.500 adultes x 15 ans : NS
- USA 34.600 adultes x 8 ans : NS
- 1960 enfants : NS

## iode 132

iles Marshall  
débit de dose  $> {}^{131}\text{I}$  :  $300 \mu\text{Gy} / \text{s}$  ; hétérogène  
excès de cancers et tumeurs bénignes



# étapes de la tumorigénèse



ras



adénome

p16



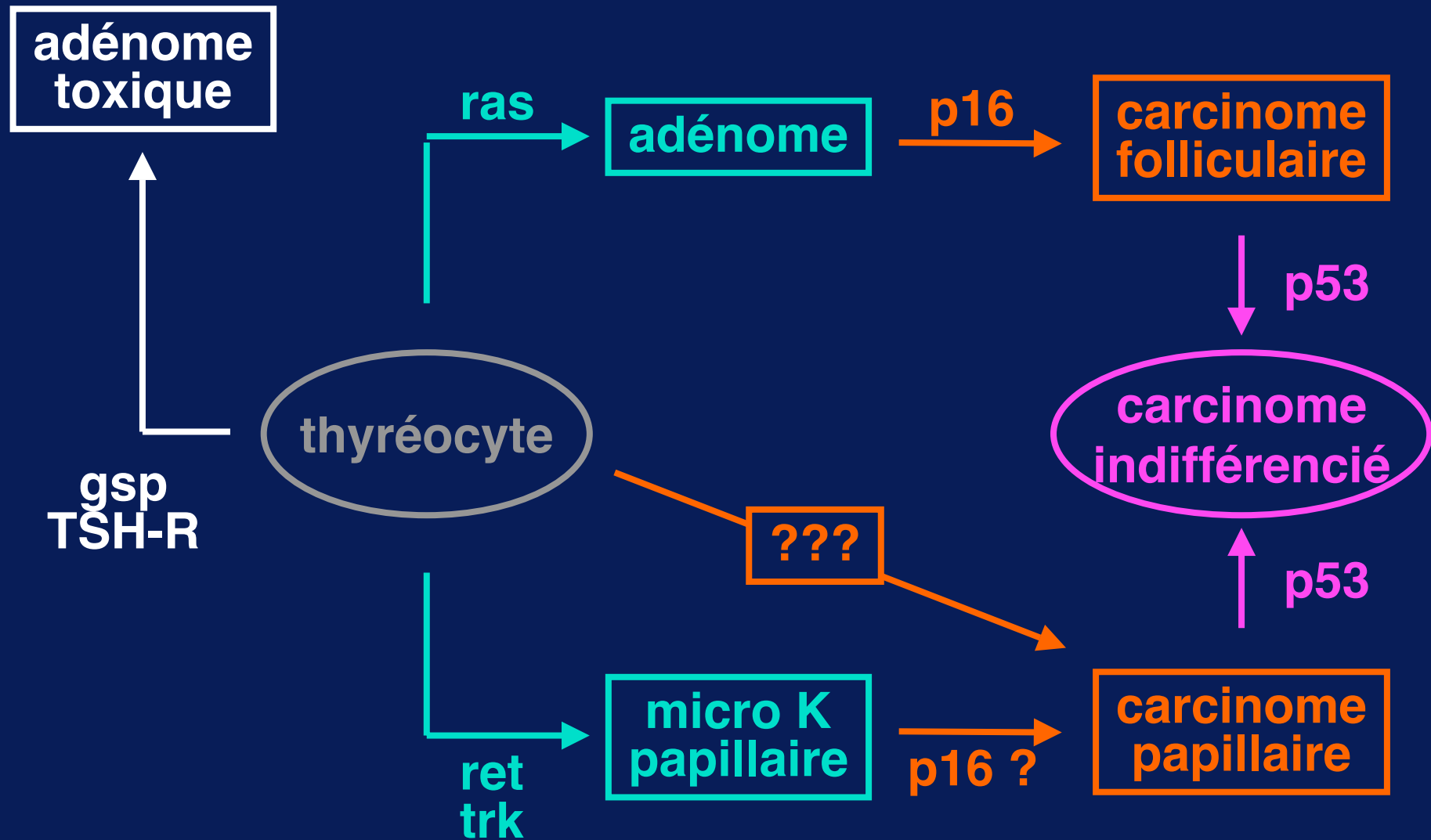
carcinome  
bien différencié

p53



carcinome  
indifférencié

# tumorigénèse thyroïdienne



# tumorigénèse thyroïdienne radioinduite



proto-oncogène ret  
réarrangement + PTC  
oncogène ret-PTC1..7

inactif  
activité tyrosine-kinase

| cancer thyroïdien | ret-PTC1 | ret-PTC2   | ret-PTC3 |
|-------------------|----------|------------|----------|
| spontané          | ←        | 2,5 - 34 % | →        |
| radiothérapie     | 75 %     | 0 %        | 12 %     |
| Tchernobyl        | 20 %     | 5 %        | 75 %     |

# tumorigénèse thyroïdienne

## quelles inconnues ?

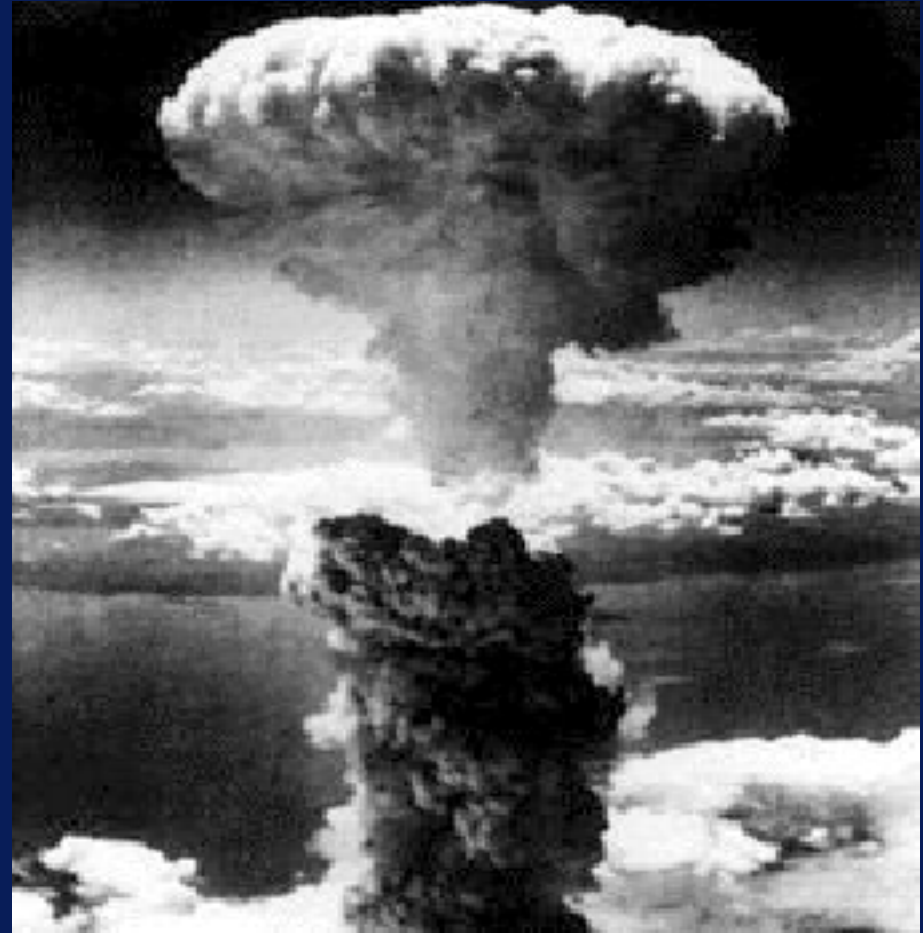
- rôle du débit de dose
- rôle des cellules voisines
- susceptibilité individuelle
- effet des faibles doses
  - < 100 mGy enfant
  - < 200 mGy adulte
- mécanisme réel

# méta-analyse Ron 1995

| étude         | population | âge        | dose<br>mGy       | ERR / Gy   | IC 95 %           |
|---------------|------------|------------|-------------------|------------|-------------------|
| H & N         | 41.234     | Tous (27)  | 10 - 4000 (270)   | 4,7        | 1,7 – 10,9        |
| Thymus        | 2.475      | 0 -1 (0,1) | 30 - 11000 (1360) | 9,1        | 3,6 – 28,8        |
| Tinea Capitis | 10.834     | 0 -15 (7)  | 40 - 500 (90)     | 32,5       | 14,0 – 57,1       |
| Végétations   | 2.634      | 0 -15 (4)  | 10 - 5800 (590)   | 2,5        | 0,6 – 26,0        |
| Cancer        | 22         | 0 -18 (7)  | 10 - 240 (110)    | 1,1        | 0,4 – 29,4        |
| <b>Total</b>  |            |            | <b>370</b>        | <b>7,7</b> | <b>2,1 – 28,7</b> |

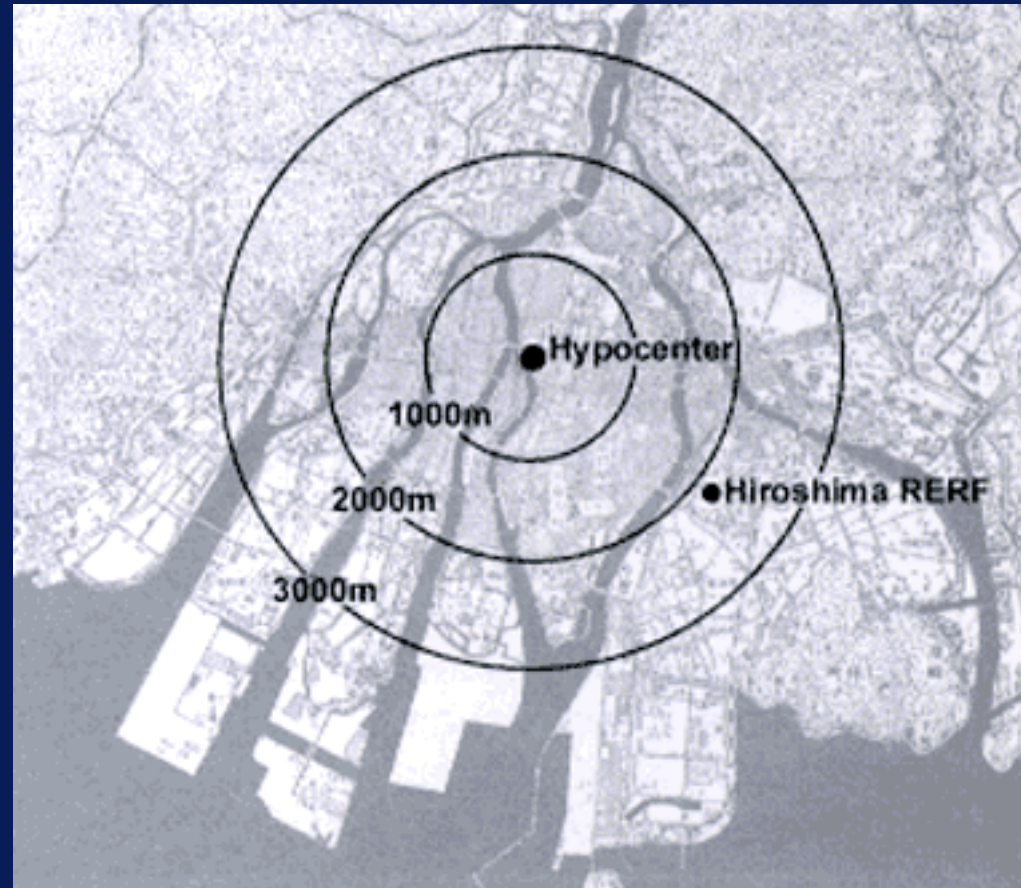
irradiation < 15 ans  
non significatif < 100 mGy

**Hiroshima 6 août 1945**  
**Nagasaki 9 août 1945**



• **240 000 morts**

# Radiation Effects Research Foundation Hiroshima



- Life Span Study (LSS) : 120 000 survivants

# estimation des doses

- fondée sur distance à l'hypocentre écrans naturels
- distance 5 mGy # 2500 m
- estimation de dose # 50 % des survivants
- incertitudes sur la dose due aux neutrons
  
- 120 000 survivants
- dose moyenne 200 mGy
- 36 500 : dose < 5 mGy
- 263 : dose > 3 Gy
- fort débit de dose

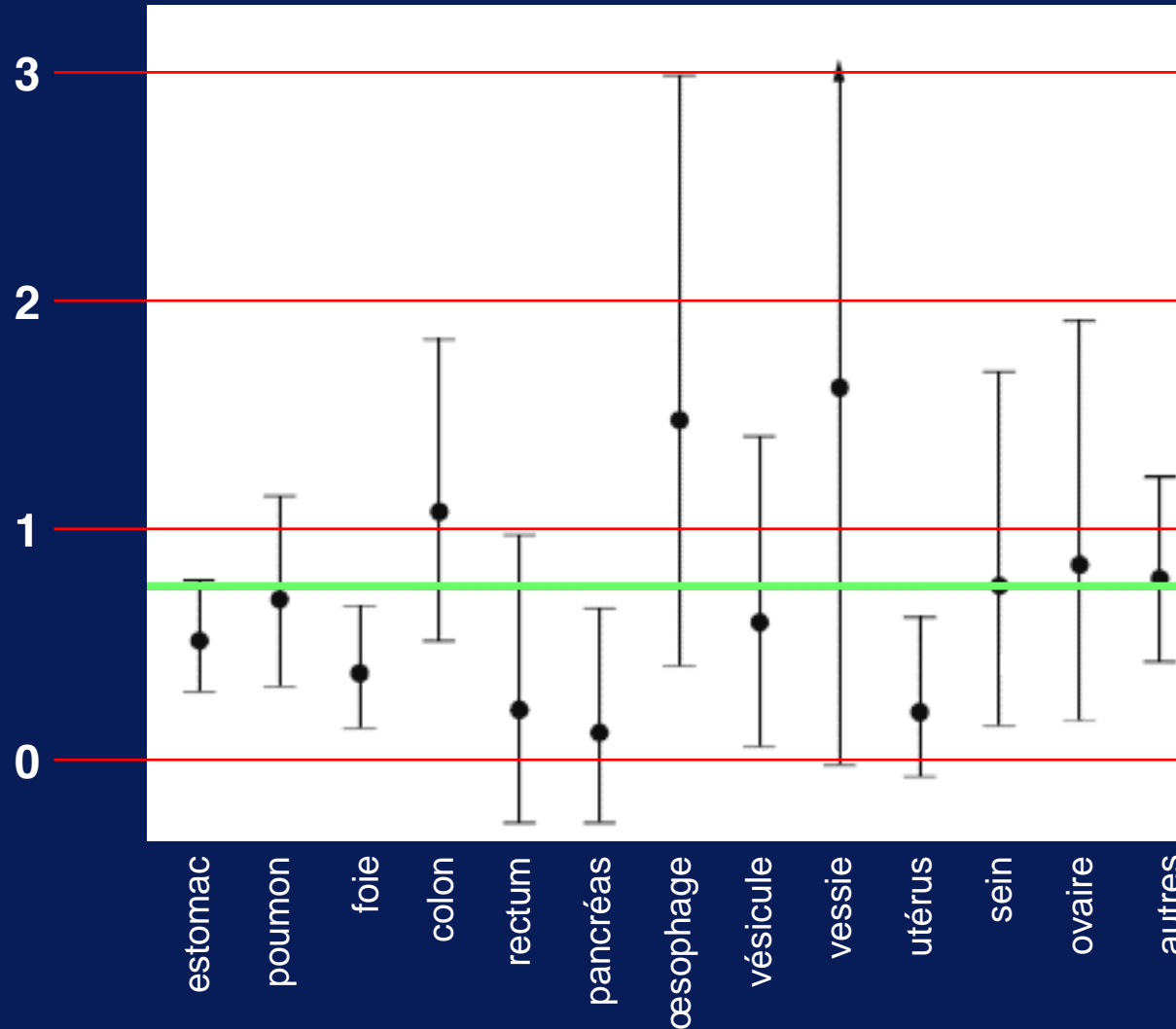
**90 % des survivants  
encore en vie en 1991**



# effets cancérigènes des rayonnements

## cancers solides : organes

excès de risque relatif de décès par sievert



cancers solides

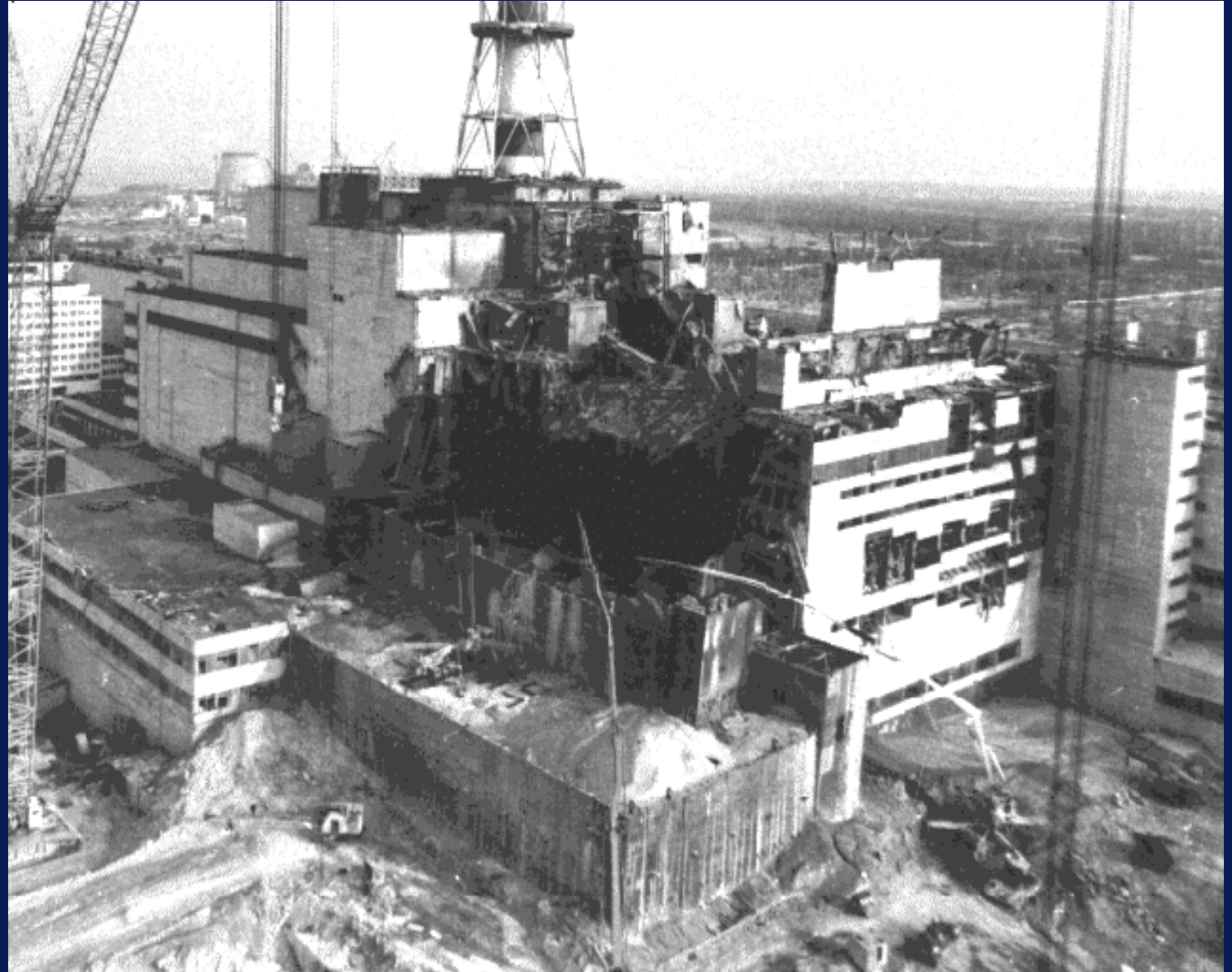
# effets cancérigènes des rayonnements

## cancers solides : cancer thyroïdien

- **risque de cancer thyroïdien**

| âge     | nb de cas | EER   |
|---------|-----------|-------|
| 0 - 9   | 33        | 9,5   |
| 10 - 19 | 51        | 3,0   |
| 20 - 39 | 75        | 0,3   |
| 40 et + | 66        | - 0,2 |

# Tchernobyl : 26 avril 1986



# contamination par l'iode radioactif

- iode(s)

|                  |         |      |
|------------------|---------|------|
| $^{132}\text{I}$ | 2.4 h   | 20 % |
| $^{133}\text{I}$ | 20.8 h  |      |
| $^{131}\text{I}$ | 8 jours | 80 % |

| débits de dose         |                               |
|------------------------|-------------------------------|
| naturel                | 0,3 $\mu\text{Gy} / \text{h}$ |
| 1 mGy $^{131}\text{I}$ | 5 $\mu\text{Gy} / \text{h}$   |
| 1 mGy $^{132}\text{I}$ | 400 $\mu\text{Gy} / \text{h}$ |

- contamination par inhalation (10%) et ingestion (90%)
- concentration active de l'iode par la thyroïde
  - dose moyenne 200  $\mu\text{Gy} / \text{MBq}$
  - dose à la thyroïde 350 mGy / MBq
- enfant :
  - masse de la thyroïde faible, captage de l'iode élevé
  - consommation de lait
  - sensibilité à la cancérogénèse
- nouveau-né : 10 x dose adulte
- fœtus > 3 mois : jusqu'à 1 Gy / MBq ingéré par la mère

# estimation de l'irradiation thyroïdienne

## cas idéal

- mesure de l'activité thyroïdienne (délai 1 à 8 j)
- estimation de la masse de la thyroïde

## en réalité

- 68.000 mesures en Ukraine ? 4573 à Prypiat ?
- irradiation thyroïdienne très controversée
- l'estimation de la dose varie de 1 à  $10^4$

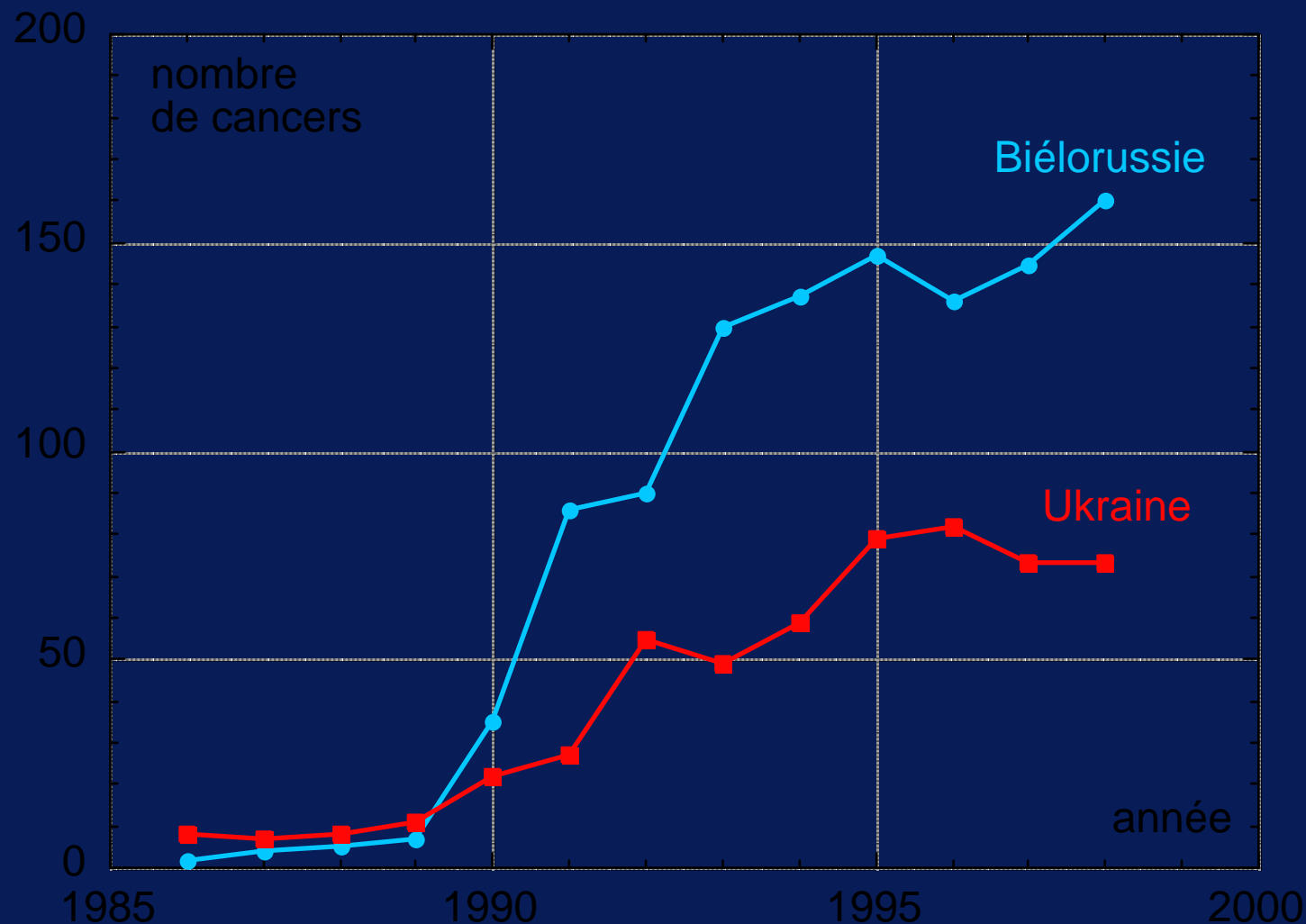
## dose à la thyroïde

## enfants ukrainiens

---

|         |                 |
|---------|-----------------|
| > 1 Gy  | 17 000 (3000 ?) |
| > 2 Gy  | 6 000 (4000 ?)  |
| > 10 Gy | 500 (4000 ?)    |

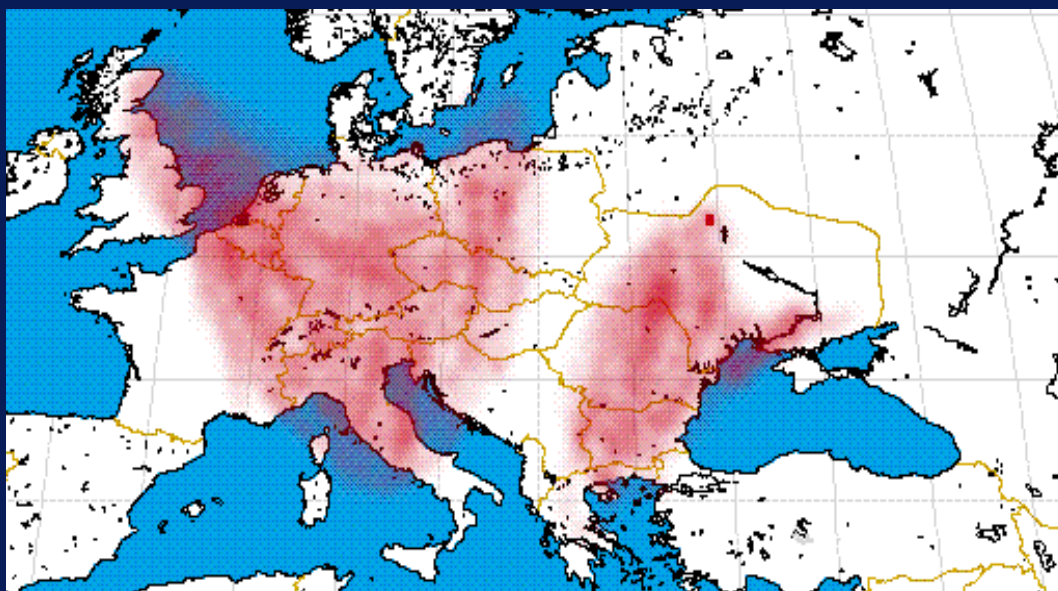
# cancers thyroïdiens



**< 10 ans : 98 %**  
**< 5 ans : 80 %**

**ETD chez des enfants de moins de 17 ans lors de l'accident  
2000 cas / 10 morts (?)**

# Tchernobyl : 26 avril 1986 conséquences en France ?



2 mai 1986

# conséquences de l'accident de Tchernobyl en France

## • dose efficace globale maximale (IPSN)

|           |         |            |
|-----------|---------|------------|
| 1986      | 0,4 mSv | (2,5 mSv*) |
| 1987-1996 | 0,7 mSv | (25 mSv*)  |
| 1997-2046 | 0,4 mSv | (125 mSv*) |

---

total / 60 ans 1,5 mSv (150 mSv\*)

## • irradiation thyroïdienne maximale (IPSN)

|        |              |            |
|--------|--------------|------------|
| Adulte | 0,5 - 2 mGy  | (2,5 mGy*) |
| 5 ans  | 6,5 - 16 mGy | (2,5 mGy*) |

\* irradiation naturelle à Paris



### débits de dose

|                        |                  |
|------------------------|------------------|
| naturel                | 0,3 $\mu$ Gy / h |
| 1 mGy <sup>131</sup> I | 5 $\mu$ Gy / h   |
| 1 mGy <sup>132</sup> I | 400 $\mu$ Gy / h |

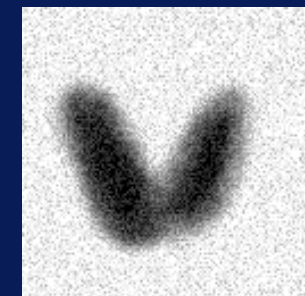
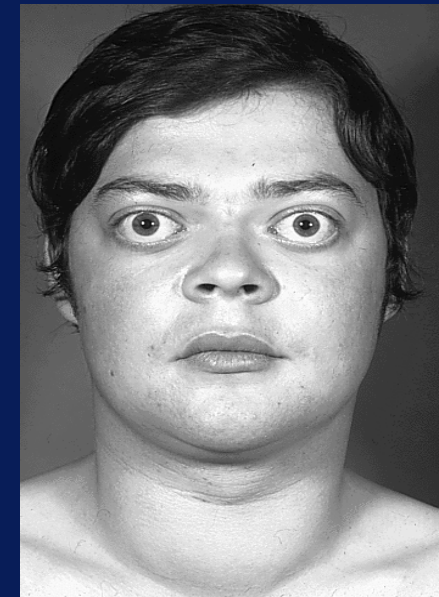


# irradiation thyroïdienne

|                            |                   |                 |
|----------------------------|-------------------|-----------------|
| <b>TT hyperthyroïdie</b>   | <b>70.000 mGy</b> | <b>150 / an</b> |
| <b>scinti thyroïdienne</b> | <b>14 mGy</b>     | <b>900 / an</b> |

## enfants ukrainiens / Tchernobyl

|                       |                        |
|-----------------------|------------------------|
| <b>3.000 à 17.000</b> | <b>&gt; 1.000 mGy</b>  |
| <b>4.000 à 6.000</b>  | <b>&gt; 2.000 mGy</b>  |
| <b>500 à 4.000</b>    | <b>&gt; 10.000 mGy</b> |



# évolution de l'incidence en France

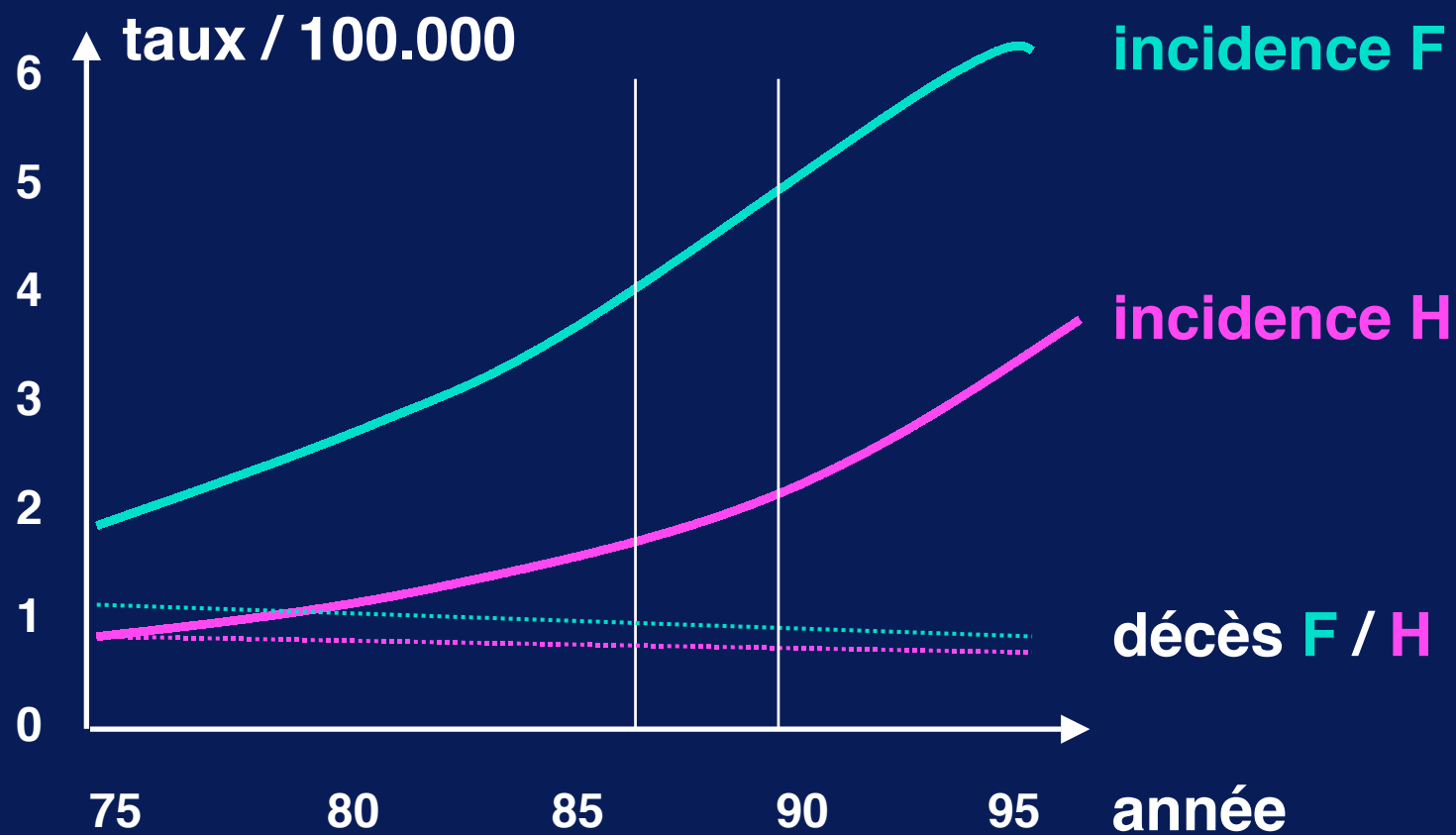
- tendance entre 1928 et 1978

|                     |      |                 |
|---------------------|------|-----------------|
| cancer thyroïdien   | x 10 |                 |
| cancer papillaire H | x 20 | ( + 6,2 % / an) |
| cancer papillaire F | x 50 | ( + 8,1 % / an) |

- nombre / 10<sup>5</sup> habitants

|         | <u>papillaires</u> | <u>vésiculaires</u> |
|---------|--------------------|---------------------|
| 1978-82 | 1.49               | 0.78                |
| 1983-87 | 2.00               | 0.95                |
| 1988-92 | 3.06               | 0.97                |
| 1993-97 | 4.53               | 0.92                |

# cancers thyroïdiens en France 1975 - 1995



## évolution de l'incidence

- papillaires /  $10^5$  personnes

|           | Calvados | Bas Rhin |
|-----------|----------|----------|
| 1982-86   | 1.59     | 1.36     |
| 1987-91   | 3.68     | 1.43     |
| 1992-96   | 6.81     | 2.70     |
| évolution | x 4.28   | x 1.98   |

- insuffisance du système de surveillance
- registres des tumeurs solides de l'enfant sur 6 régions
- registres spécialisés (Champagne-Ardenne)

# augmentation de l'incidence des cancers thyroïdiens en France

- l'augmentation de l'incidence des nodules et cancers thyroïdiens en France a commencé avant 1986

- **causes possibles**

- prévalence considérable des nodules et cancers
- biais de dépistage (scinti : 1 cm ; écho : 2 mm)
- pratiques (clinique, échographie, Doppler)
- classification histologique

le  $\square$ g de papillaire (70%) ne repose plus sur les papilles,  
mais sur les noyaux en verre dépoli

- responsabilité de l'accident de Tchernobyl ?

# rapport IPSN 2000

| période   | K spontanés  | K en excès |
|-----------|--------------|------------|
| 1991-2000 | $97 \pm 20$  | 0,5 à 22   |
| 1991-2015 | $899 \pm 60$ | 7 à 55     |

**« Compte tenu des limites méthodologiques indiquées ci-dessus et des incertitudes sur l'existence d'un risque aux faibles doses, il est aussi possible que l'excès réel de risque de cancer thyroïdien, aux niveaux de dose considérés ici, soit nul. »**

# rapport IPSN 2000

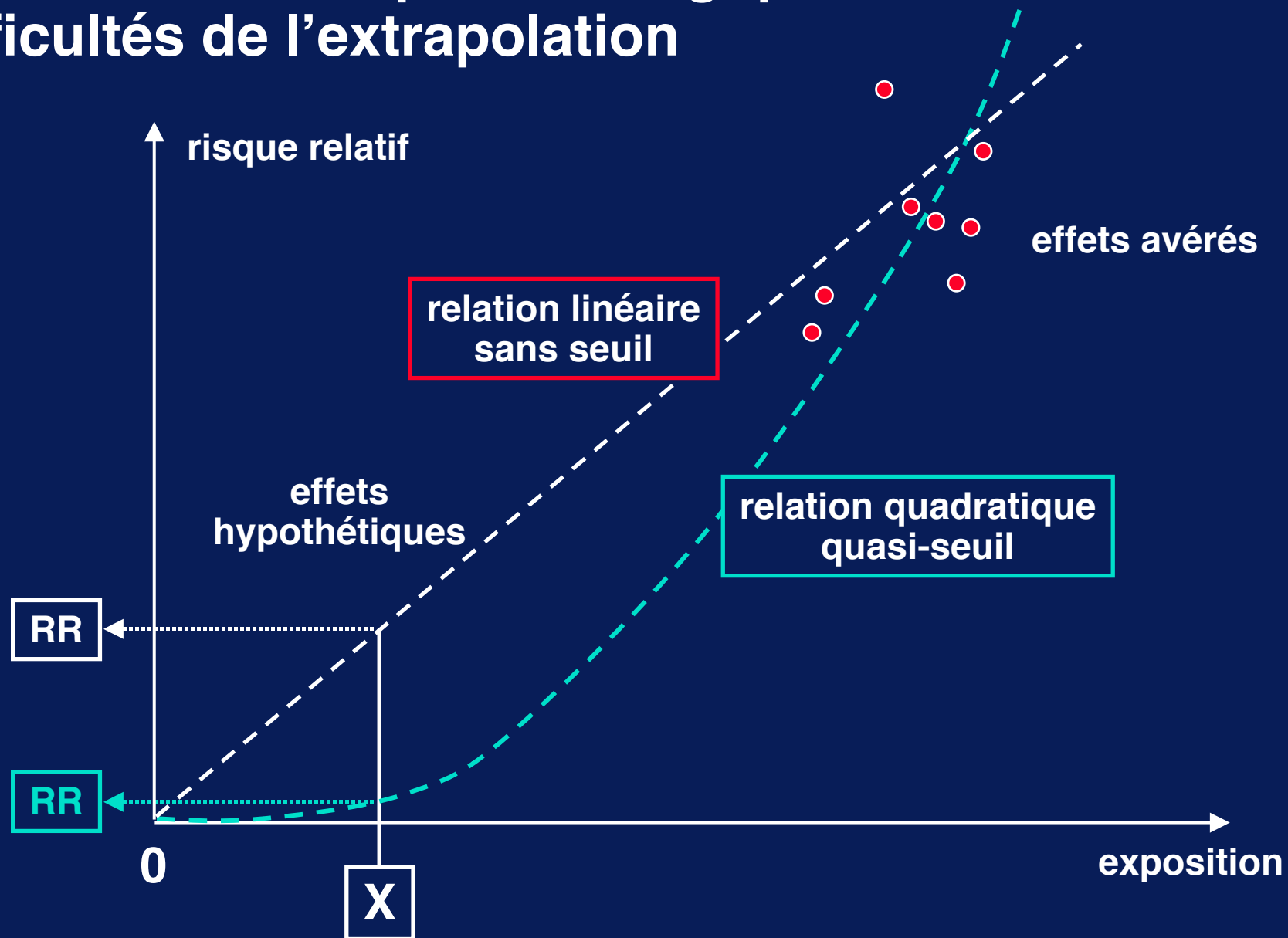
- excès de cancer thyroïdiens estimés (< 15 ans en 86)
- contamination et dose : consommation de lait
- utilisation d'une relation dose-effet

linéaire sans seuil

établie pour des irradiations très différentes

|                       |           |           |                           |            |
|-----------------------|-----------|-----------|---------------------------|------------|
| <b>doses</b>          | Hiroshima | 10 - 4000 | mGy                       | $\gamma$   |
|                       | teigne    | 40 - 500  | mGy                       | RX         |
|                       | iode 131  | 7 - 16    | mGy                       | $\beta$    |
| <b>débits de dose</b> | Hiroshima | 1.000.000 | $\mu\text{Gy} / \text{s}$ | homogène   |
|                       | teigne    | 10.000    | $\mu\text{Gy} / \text{s}$ | homogène   |
|                       | iode 131  | 80        | $\mu\text{Gy} / \text{s}$ | hétérogène |

# estimation du risque radiologique difficultés de l'extrapolation





# caractéristiques des cancers

| %           | 1966-76<br>n = 416 | 1977-86<br>n = 837 | 1987-96<br>n = 1173 | 1997-99<br>n = 533 |
|-------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| < 10 mm     | 6                  | 12                 | 24                  | 31                 |
| 10 - 40 mm  | 42                 | 47                 | 54                  | 52                 |
| > 40 mm     | 20                 | 18                 | 12                  | 13                 |
| papillaire  | 62                 | 73                 | 83                  | 88                 |
| vésiculaire | 34                 | 26                 | 17                  | 12                 |
| autres      | 4                  | 3                  | 2                   | 1                  |

Service de Médecine Nucléaire, La Pitié

## cancers thyroïdiens des enfants de moins de 15 ans en ex-URSS et en Champagne-Ardennes

| année   | 86 | 87 | 88 | 89 | 90 | 91 | 92 | 93 | 94 | 95 | 96 | 97 | 98 | 99 |
|---------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Bélarus | 3  | 4  | 6  | 5  | 31 | 62 | 62 | 87 | 77 | 82 | 67 | 73 | 48 | -  |
| Ukraine | 8  | 7  | 8  | 11 | 26 | 22 | 49 | 44 | 44 | 47 | 56 | 36 | 44 | -  |
| Russie  | 0  | 1  | 0  | 0  | 1  | 1  | 3  | 1  | 6  | 7  | 2  | 5  | -  | -  |
| CA      | 1  | 1  | 0  | 0  | 0  | 1  | 1  | 0  | 0  | 1  | 0  | 0  | 0  |    |

# **enquête sur les conséquences sanitaires en Franche-Comté de l'accident de Tchernobyl premiers résultats octobre 2001**

**Les résultats que nous rendons publics aujourd'hui, pour la Franche-Comté, et à partir des outils méthodologiques à notre disposition, sont principalement les suivants :**

- nous ne mettons pas en évidence de variation significative du cancer de la thyroïde de l'enfant, ni dans le temps ni dans l'espace ;**
- nous concluons à une augmentation significative du diabète insulino-dépendant de l'enfant avec le temps, compatible avec les tendances européennes.**

# **position du GRT**

**Groupe de Recherche sur la Thyroïde**

**Société Française d'Endocrinologie**

*Annales Françaises d'Endocrinologie, novembre 2001*

**Il n'y a pas d'argument scientifique qui conduise à penser qu'en France l'augmentation du nombre des cancers thyroïdiens diagnostiqués soit liée à un " effet Tchernobyl "**

- **cet accroissement a été constaté dès 1975, son taux ne s'est pas majoré après 1986, et il est présent dans toutes les régions du monde ;**
- **il n'est pas observé en France d'augmentation préférentielle des cancers non médullaires chez les sujets enfants et adolescents au moment de l'accident, ce que démontre notamment l'analyse du registre de la région Champagne-Ardenne (parmi les zones les plus exposées au nuage radioactif) ;**
- **il n'a pas été fait état chez les sujets analysés de réarrangement chromosomique analogue à celui constaté chez les enfants irradiés en Ukraine, Russie et en Biélorussie.**

# un problème de santé publique ?

prévalence élevée ?  
conséquences graves ?  
intérêt d'un diagnostic précoce ?  
intérêt d'un dépistage ?  
optimisation de la prise en charge

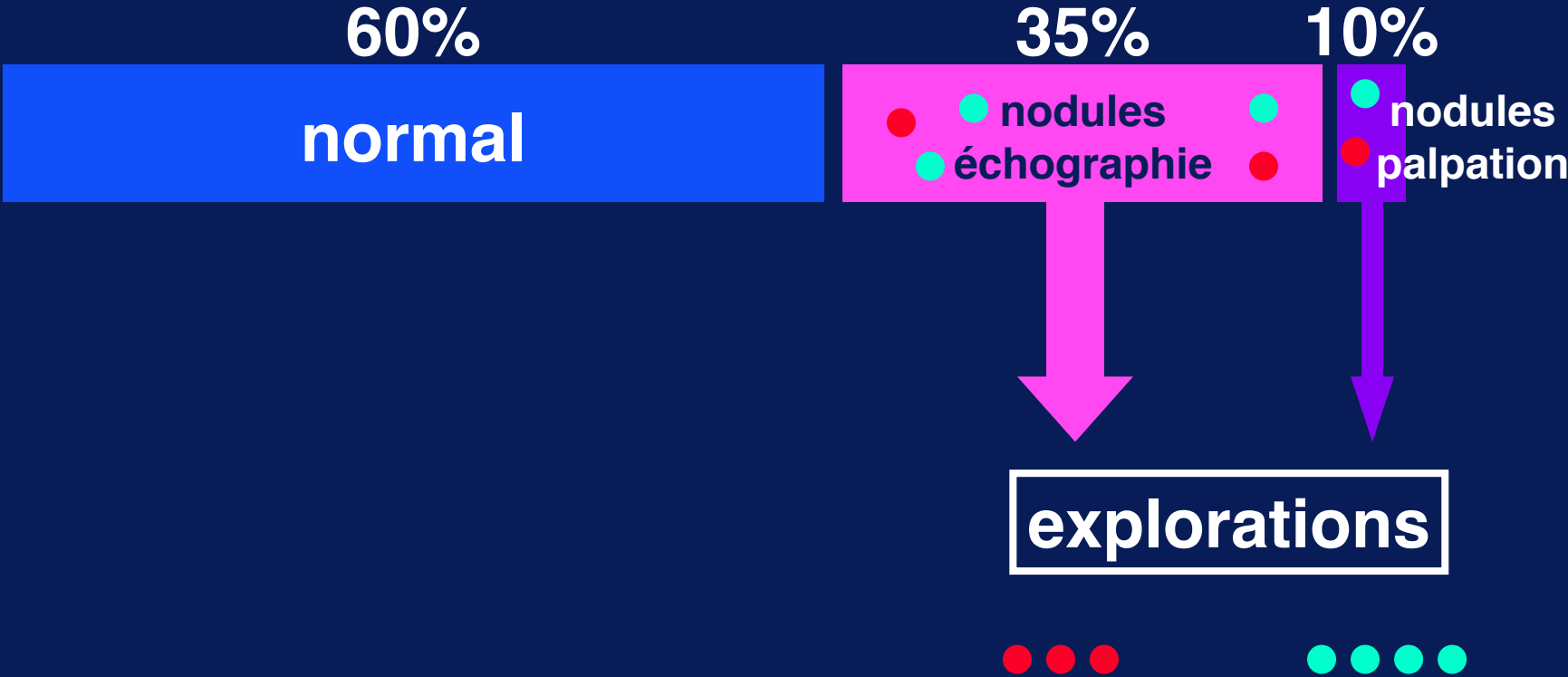
## problème de santé publique

- forte prévalence
- conséquences possibles rares mais graves

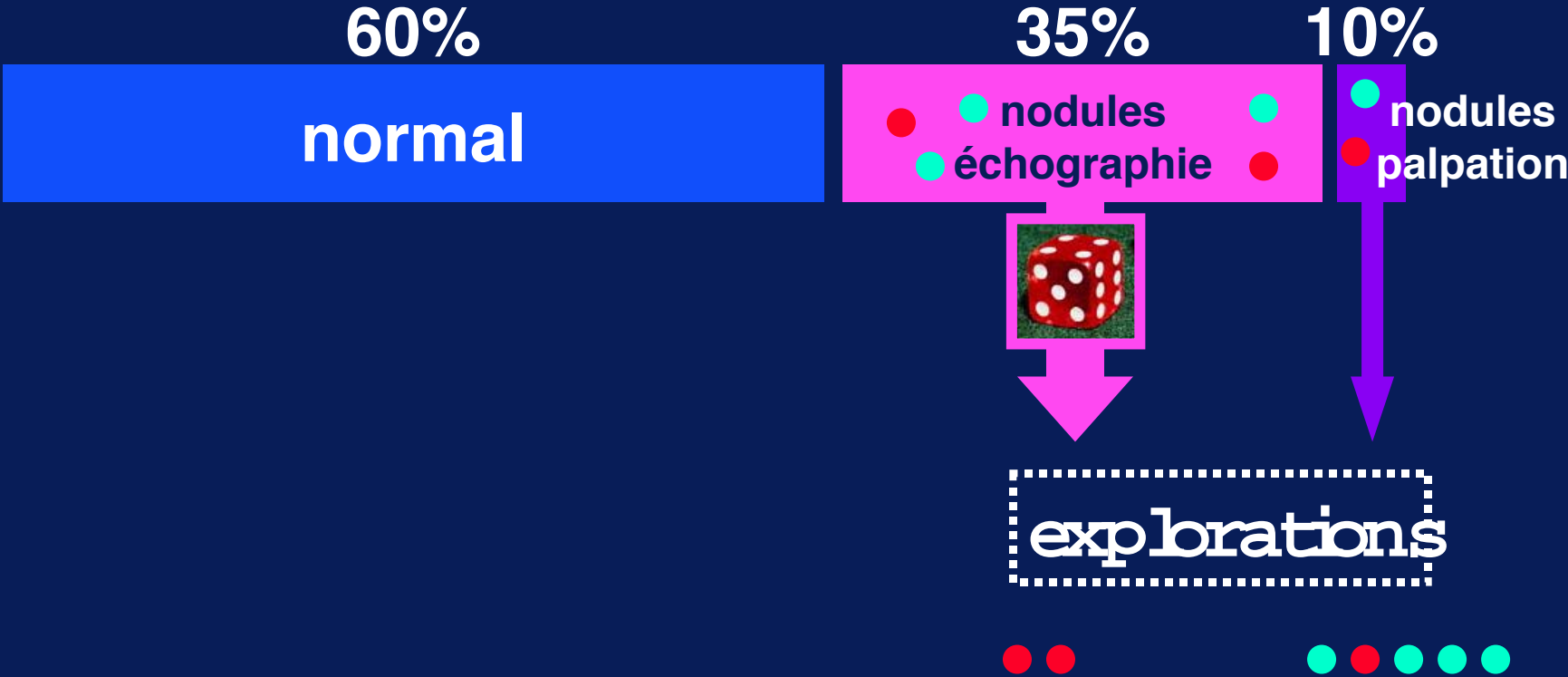
## mais...

- aucune politique de dépistage
- pas de consensus sur la prise en charge
- beaucoup de nodules explorés sont de découverte fortuite
- une démarche d'évitement des ennuis
- débat plus politique que médical
- on pose des questions auxquelles on a déjà répondu

# nodules thyroïdiens en théorie...



# nodules thyroïdiens en réalité...

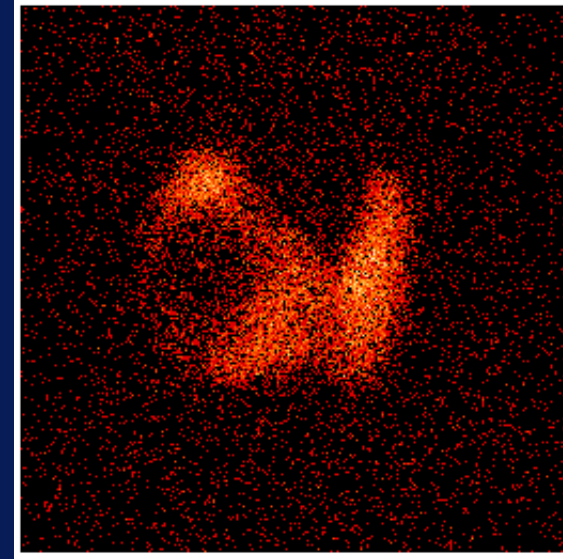


# conclusion

- **de nombreuses incertitudes**
  - contamination des sols et produits
  - incorporation / populations particulières
  - dose et débit de dose à la thyroïde
  - relation dose - risque
  - seuils « officiels » : valeur réglementaire
  - les calculs sont insuffisants...
- **registres / enquête épidémiologique (difficile)**
- **faut-il surveiller certains des enfants de 86 ?**
- **aider les Ukrainiens et les Bélarusses**
- **éviter les examens irradiants injustifiés**

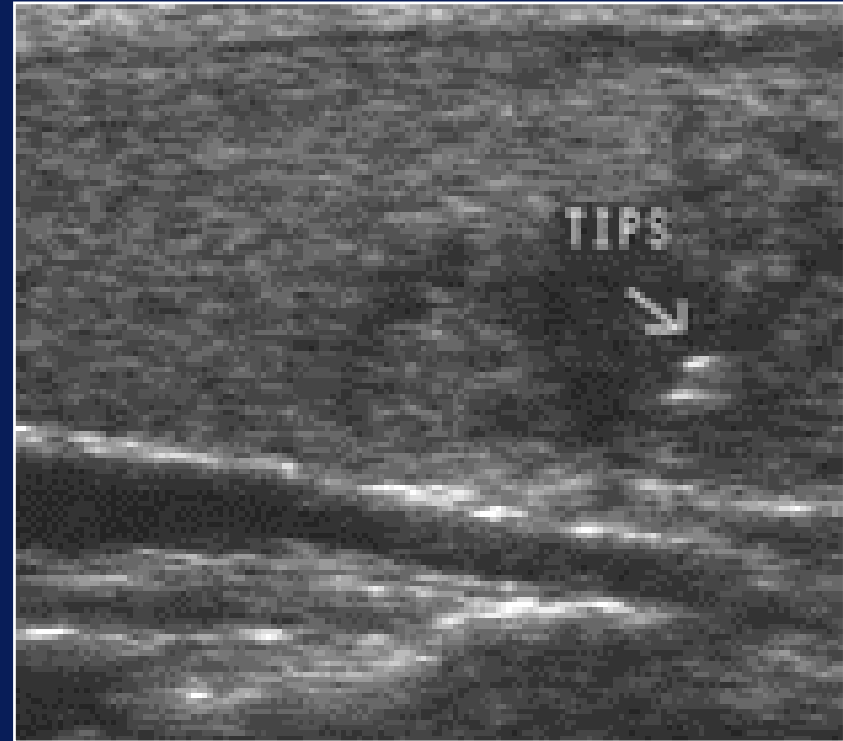


# nodules thyroïdiens scintigraphie ?



| $\square$ g ETD | $^{99m}\text{TcO}_4$ | $^{123}\text{I}$ |
|-----------------|----------------------|------------------|
| sensibilité     | 76 %                 | 87 %             |
| spécificité     | 30 %                 | 30 %             |

# nodules thyroïdiens cytoponction échoguidée



**sensibilité**

**65 à 98 %**

**spécificité**

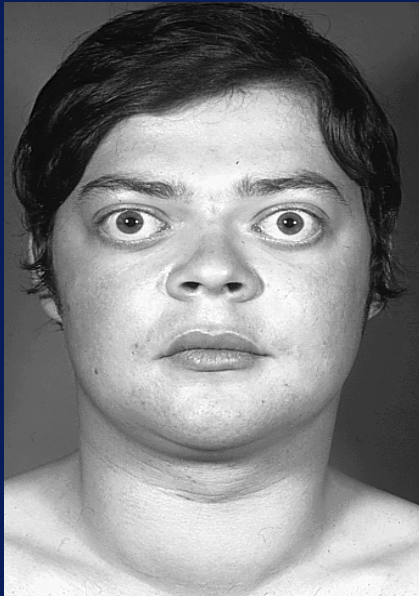
**72 à 100 %**

**patients opérés**

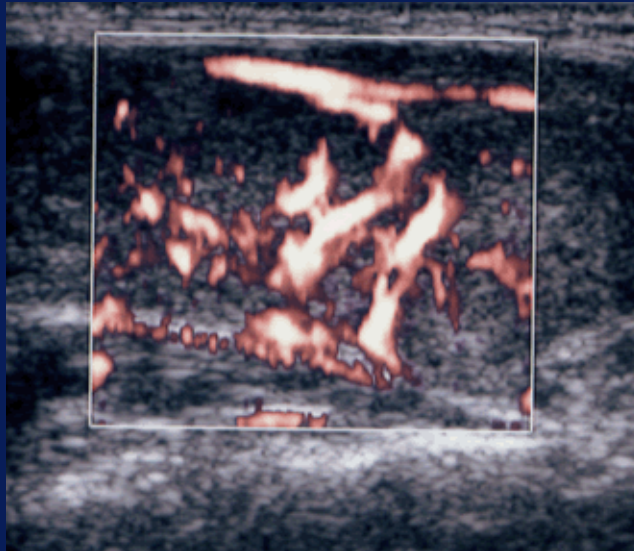
**effectif - 25 %**

**ETD 10 % → 40 %**

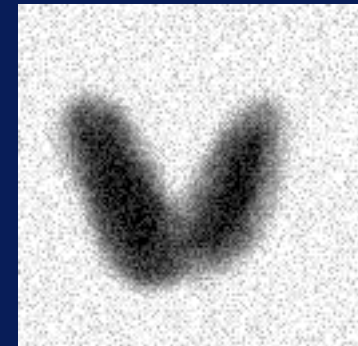
# hyperthyroïdie scintigraphie ?



clinique



hypervascularisation  
Doppler



???

anticorps-anti-R-TSH

[aurengo@wanadoo.fr](mailto:aurengo@wanadoo.fr)