



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



TRAVAIL ORIGINAL

Histoire cytologique de 191 patientes atteintes d'un cancer invasif du col de l'utérus en région Bretagne

Cytological study of 191 women with invasive cancer of the uterine cervix in Brittany, France

V. Lavoué^{a,b,*}, C. Gautier^a, C. Piette^c, P. Porée^b, H. Mesbah^b,
F. Foucher^{a,b}, J. Vialard^b, J. Levêque^{a,b}

^a Service de gynécologie, CHU Anne-de-Bretagne, 16, boulevard de Bulgarie, BP 90347, 35203 Rennes cedex 2, France

^b Département d'oncologie chirurgicale, CRLCC Eugène-Marquis, avenue de la Bataille-Flandres-Dunkerque, CS 44229, 35042 Rennes cedex, France

^c Association des dépistages des cancers en Ile-et-Vilaine (Adeci 35), 7, rue Armand-Herpin-Lacroix, CS 84019, 35040 Rennes cedex, France

Reçu le 25 janvier 2009 ; avis du comité de lecture le 15 avril 2009 ; définitivement accepté le 17 avril 2009

Disponible sur Internet le 26 mai 2009

MOTS CLÉS

Frottis cervical ;
Cancer du col utérin ;
Adénocarcinome ;
Dépistage

Résumé

Introduction. – Le cancer du col de l'utérus touche annuellement 150 femmes en Bretagne en l'absence de dépistage organisé.

Matériel et méthodes. – Étude rétrospective concernant 191 patientes traitées pour un cancer invasif du col utérin entre 2000 et 2005 centrée sur leur passé cytologique. L'âge moyen des patientes était de 52 ans (22–87 ans). Le niveau socioéconomique des patientes a été relevé. La répartition des sous-types histologiques était : 73 % de type épidermoïde (âge moyen de 54 ans) et 22 % d'adénocarcinomes (âge moyen 47 ans). Tous les stades étaient représentés : stade I 46 %, II 32 %, III 9 % au stade IV (13 %).

Résultats. – Le cancer était symptomatique dans 89 % des cas et 72 % des patientes n'avaient pas bénéficié de dépistage cytologique selon les recommandations françaises (50 % aucun suivi, 22 % suivi entre trois et dix ans), tandis que 28 % des patientes avaient eu un frottis dans les trois ans. Le niveau socioéconomique des patientes influait fortement sur la participation au dépistage. La proportion de patientes ayant un adénocarcinome invasif du col était de 31 % chez les patientes avec un frottis datant de moins de trois ans (contre 22 % dans notre population globale) et ce sous-type histologique était surreprésenté chez les patientes de moins de 35 ans (35 %). Enfin, 2,6 % des patientes ont été perdues de vue après réalisation d'un frottis pathologique.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : vincent.lavoue@chu-rennes.fr (V. Lavoué).

KEYWORDS

Pap smear;
Cancer of the uterine cervix;
Adenocarcinoma;
Screening

Conclusion. – L'extension du dépistage et son organisation restent une priorité dans notre région. La sensibilité moyenne du frottis est illustrée par la surreprésentation des adénocarcinomes, en particulier chez les femmes jeunes.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Introduction. – The cancer of the cervix annually occurs in 150 women in Brittany in the absence of organized screening.

Material and methods. – Retrospective study concerning 191 patients treated for an invasive cancer of the uterine cervix between 2000 and 2005 analyzing their cytological past. The average age of the patients was 52 years (22–87 years). The socioeconomic level of the patients was recorded. The distribution of under histological types was: squamous, 73% (54 years average age) and adenocarcinoma, 22% (average age 47 years). All the stages were represented: stage I 46%, II 32%, III 9% and stage IV 13%.

Results. – Cancer was symptomatic in 89% of the cases and 72% of the patients had not profited from cytological screening according to French recommendations (50% no follow-up, 22% follow-up between three and 10 years), while 28% of the patients had a smear in the three years. The socioeconomic level of the patients strongly influenced the participation in screening. The proportion of patients having an invasive adenocarcinoma was 31% in the patients with a smear going back to less than three years (versus 22% in our total population) and this histological subtype was mainly represented in patients less than 35 years old (35%). Lastly, 2,6% of the patients were lost after realization of a pathological smear.

Conclusion. – The extension of screening and its organization remain a priority in our area. The average sensitivity of the smear is illustrated by the on-representation of the adenocarcinoma, in particular among young women.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le cancer du col de l'utérus en France a une incidence de 3068 nouveaux cas par an (dixième cancer de la femme en 2005) responsables de 1067 décès (le plaçant au 15^e rang des décès par cancer mais au deuxième chez les patientes de moins de 40 ans) [1]. Le dépistage cytologique par frottis du col utérin et la prise en charge thérapeutique des dysplasies du col de l'utérus ont permis une diminution de l'incidence de cette pathologie et logiquement une diminution de sa mortalité. Dans les pays où existe un dépistage organisé [2] (Finlande, Grande-Bretagne, Danemark, Suède, Islande, Pays-Bas), on observe une meilleure efficacité des programmes proposés par rapport au dépistage opportuniste : ainsi, l'Alsace qui bénéficie d'une campagne de dépistage (EVE) présente un taux d'incidence standardisée de cancer invasif cervical de 6,1/100 000 par an [3] que l'on compare favorablement au taux national de 7,1/1 000 000 par an [1]. En France, le dépistage du cancer du col de l'utérus repose sur les recommandations émanant de l'Anaes datant de 2002 et qui préconisent un dépistage cytologique à partir de 25 ans avec un premier contrôle un an plus tard, puis une cytologie tous les trois ans en l'absence d'anomalie du frottis ou de manifestations cliniques, jusqu'à 65 ans [4] : cependant, des disparités sociales et régionales dans l'accès au frottis conduit à un taux de couverture insuffisant pour permettre une efficacité optimale de ce dépistage [5,6].

Afin de mieux comprendre pourquoi nous observons plus de 150 cancers invasifs du col utérin dans notre région, nous avons conduit une étude rétrospective portant sur le passé

cytologique de 191 patientes traitées pour cancer du col de l'utérus dans la région rennais (Bretagne).

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 192 patientes traitées pour un cancer invasif du col de l'utérus, entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2005, dans l'institut rennais contre le cancer (CHU de Rennes, CRLCC de Rennes, clinique mutualiste de la sagesse), sélectionnées à partir du codage PMSI réalisé au CRLCC Eugène-Marquis. Les informations ont été recueillies à partir des dossiers cliniques des trois établissements cités, en contactant les médecins traitants et les gynécologues qui ont suivi les patientes et en appelant directement les patientes le cas échéant. Les informations recherchées portaient sur l'âge de la patiente au moment du diagnostic du cancer du col, son statut ménopausique, sa parité, son statut tabagique. La profession de la patiente a été recherchée et classée en catégorie socioprofessionnelle selon trois groupes : le groupe 1 correspondait aux patientes sans emploi (chômage, femme au foyer, retraitée), le groupe 2 aux patientes avec des professions d'ouvrières ou d'employées et le groupe 3 aux patientes avec des professions intermédiaires et supérieures. Les informations sur les circonstances du diagnostic du cancer du col, son type histologique, son stade selon la classification de la Fédération internationale des gynécologues obstétriciens (Figo) [7] ont été colligées. Enfin, la date et le compte rendu du dernier frottis cervicovaginal réalisé avant le diagnostic du cancer du col de l'utérus ainsi que le type de médecin qui suivait la patiente (médecin

traitant ou gynécologue) ont été relevés. En fonction du suivi gynécologique réalisé avant le diagnostic du cancer du col de l'utérus, on a défini trois groupes de patientes :

- les patientes n'ayant aucun suivi gynécologique ou alors un suivi gynécologique très ancien (c'est-à-dire un frottis cervicovaginal réalisé il y a plus de dix ans) ;
- les patientes ayant un suivi gynécologique irrégulier ou occasionnel avec un frottis datant de plus de trois ans avant la découverte du cancer, mais de moins de dix ans ;
- les patientes ayant un suivi cytologique régulier, c'est-à-dire dont le dernier frottis cervicovaginal datait de moins de trois ans avant le diagnostic du cancer.

L'analyse des données a été réalisée sur le logiciel SAS® 9.1 (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., Cary, États-Unis). Les tests statistiques utilisés ont été le test du χ^2 (pour les variables quantitatives) et le test de Fisher (pour les variables qualitatives). Une valeur statistiquement significative a été retenue pour un $p \leq 0,05$.

Résultats

Sur les 192 patientes présentant un cancer invasif, un cas de sarcome botryoïde survenue chez une jeune femme de 22 ans a été écarté en raison de l'absence de données scientifiques sur la place du frottis cervical de dépistage dans cette pathologie rare [8]. L'âge moyen des patientes au moment du diagnostic de cancer du col était de 52 ans (± 14 ans). Le pic de fréquence du diagnostic était dans la tranche d'âge 36–45 ans (Fig. 1). Trois cancers ont été diagnostiqués dans la tranche d'âge inférieure ou égale à 25 ans : deux à 25 ans, un à 23 ans, aucun cancer n'ayant été diagnostiqué avant l'âge de 20 ans. Quarante-vingt-deux patientes (48 %) étaient ménopausées au moment du diagnostic (moyenne d'âge 64 ans), 99 patientes n'étaient pas ménopausées au moment du diagnostic soit 52 % (moyenne d'âge 41 ans). Dans l'étude, 9 % (17/191) des patientes étaient nullipares, 44 % (84/191) étaient multipares avec moins de trois enfants et 47 % (91/191) étaient multipares avec trois enfants ou plus (deux patientes avaient eu sept enfants et une en avait eu dix). L'âge influençait le suivi :

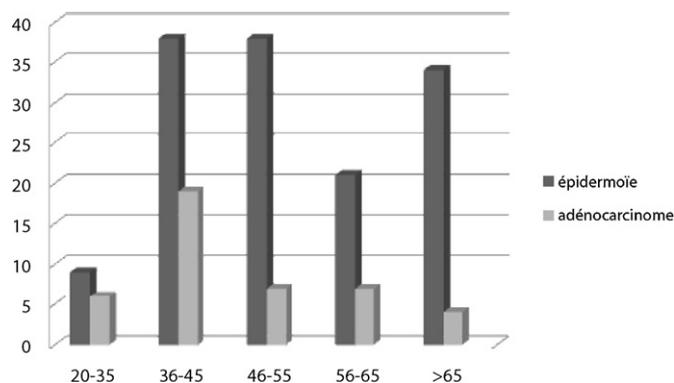


Figure 1 Répartition des patientes par tranches d'âge en fonction du diagnostic histologique.

Repartition of patients according to their age and the histological subtype.

40 % des patientes de moins de 46 ans avaient un frottis datant de moins de trois ans précédant le diagnostic du cancer du col contre seulement 20 % des patientes de plus de 46 ans ($p < 0,05$) (Tableau 1). Les patientes étaient fumeuses pour 67 % d'entre elles, leur moyenne d'âge étant de 44 ans, et non fumeuses pour 33 %, leur moyenne d'âge étant de 56 ans. La notion de tabagisme n'a pas été retrouvée dans 19 dossiers sur les 191 étudiés. Cinquante-quatre patientes (28 %) appartenaient au groupe socioprofessionnel 1 (groupe sans emploi), 86 patientes (45 %) faisaient partie du groupe socioprofessionnel 2 (employées-ouvrières) et 24 patientes (12 %) appartenaient au troisième groupe socioprofessionnel (profession intermédiaire et supérieure). Pour 28 patientes, la catégorie socioprofessionnelle n'a pu être retrouvée.

Lors du diagnostic, il s'agissait dans 46 % des cas d'un cancer du col au stade I de la classification Figo, dont 2 % de stade I A et 44 % de stade I B (20 % au stade IB1 et 24 % au stade IB2). Pour 32 % des cas, le cancer du col a été découvert au stade II (8 % au stade II A et 24 % au stade II B). Pour 23 % des cas le cancer a été découvert à un stade plus avancé, c'est-à-dire au stade III pour 9 % et au stade IV pour 14 % (dont 7 % au stade IV A et 7 % au stade IV B). L'âge moyen des patientes ayant eu un cancer diagnostiqué au stade I de la Figo était statistiquement inférieur à l'âge

Tableau 1 Comparaison du groupe de patientes âgées de 46 ans ou moins et des patientes de plus de 46 ans.
Comparison between patients 46 years old or less and patients having more than 46 years.

	Patientes ≤ 46 ans	Patientes > 46 ans	<i>p</i>
Patientes suivies	32 (40 %)	22 (20 %)	$p < 0,05$
Patientes suivies irrégulièrement	22 (28 %)	21 (19 %)	NS
Patientes sans suivi	25 (32 %)	69 (62 %)	$p < 0,05$
Patientes asymptomatiques	12 (15 %)	9 (8 %)	NS
Adénocarcinome	25 (32 %)	18 (16 %)	$p < 0,05$
Carcinome épidermoïde	52 (66 %)	88 (79 %)	$p < 0,05$
Stade I de la Figo	42 (53 %)	43 (38 %)	$p < 0,05$
Stade II de la Figo	22 (28 %)	39 (35 %)	NS
Stade III de la Figo	8 (10 %)	11 (10 %)	NS
Stade IV de la Figo	7 (9 %)	19 (17 %)	NS
Total des patientes	79	112	

NS : non significatif.

Tableau 2 Comparaison du groupe de patientes avec un cancer du col diagnostiqué au stade I et du groupe des patientes avec un cancer du col diagnostiqué au stade III–IV.*Comparison between patients having a stage I cervical cancer and patients having a stage III–IV cancer.*

	Stade I	Stade III–IV	<i>p</i>
Moyenne d'âge	48 ans	56 ans	<i>p</i> < 0,05
Ménopausée (%)	29 (35%)	23 (56%)	<i>p</i> < 0,05
Nullipare	4 (5%)	7 (17%)	<i>p</i> < 0,05
≥ 3 enfants	44 (54%)	16 (39%)	NS
Patientes suivies	28 (34%)	10 (24%)	NS
Patientes suivies occasionnellement	26 (31%)	4 (10%)	<i>p</i> < 0,05
Patientes sans suivies	29 (35%)	27 (66%)	<i>p</i> < 0,05
Adénocarcinome	24 (29%)	6 (15%)	NS
Carcinome épidermoïde	55 (67%)	32 (78%)	NS
Total des patientes	82	41	

NS : non significatif.

des patientes avec un cancer diagnostiqué au stade III–IV ($p=0,05$) (Tableau 2). Soixante-cinq pour cent des patientes avec un cancer du col diagnostiqué au stade I de la Figo avaient eu au moins un frottis dans les dix dernières années contre seulement 34% des patientes avec un cancer du col diagnostiqué au stade III–IV ($p < 0,05$) (Tableau 2).

Le type histologique de cancer du col était un carcinome épidermoïde dans 73% des cas et un adénocarcinome dans 22% des cas avec des patientes significativement plus jeunes dans le groupe des adénocarcinomes (Fig. 1 et Tableaux 1 et 3). Un type histologique rare a été diagnostiqué dans 5% des cas (huit patientes présentant un carcinosarcome, carcinome indifférencié, carcinome basaloïde). Les patientes avec un adénocarcinome avaient un frottis datant de moins de trois ans dans 40% des cas versus 23% pour les patientes avec un carcinome épidermoïde ($p < 0,05$) (Tableau 3).

Le cancer était asymptomatique dans 11% des cas (21/191), révélé par le frottis cervicovaginal dans le cadre du dépistage dans 17 cas sur 21. Dans les autres cas, le

cancer a été diagnostiqué à l'occasion d'une consultation du postpartum (1/21), pour une fausse couche du premier trimestre (1/21), pour un changement de stérilet (1/21) et au décours d'une interruption volontaire de grossesse (1/21). Le cancer était symptomatique dans 89% des cas : le symptôme le plus fréquent était la survenue de métrorragies (67% des patientes symptomatiques [129/170]). Les autres symptômes qui ont permis le diagnostic du cancer du col ont été les leucorrhées pour 5% des patientes (17/170), les saignements provoqués pour 5% des patientes (10/170), des douleurs pelviennes pour 3% des patientes (5/170) et des signes de complications du cancer du col (syndrome occlusif, insuffisance rénale obstructive...) pour 5% des patientes (9/170). La moyenne d'âge des femmes avec un cancer asymptomatique était de 44 ans, et de 55 ans dans un contexte évocateur ($p < 0,05$). Sur les 191 patientes, 59 (30%) étaient suivies sur le plan gynécologique par un médecin généraliste, 64 (33%) étaient suivies par un gynécologue, 55 patientes (29%) n'avaient aucun médecin pour leur suivi gynécologique et enfin, pour 13 patientes (7%),

Tableau 3 Comparaison du groupe de patientes avec cancer du col à type d'adénocarcinome et du groupe des patientes avec un cancer du col du type épidermoïde.*Comparison between having an adenocarcinoma and patients with an epidermoid cervical cancer.*

	Adénocarcinome	Carcinome épidermoïde	<i>p</i>
Moyenne d'âge	47 ans	54 ans	<i>p</i> < 0,05
Ménopausée (%)	16 (37%)	71 (50%)	<i>p</i> < 0,05
Nullipare	4 (9%)	11 (8%)	NS
≥ 3 enfants	19 (44%)	67 (48%)	NS
Patientes suivies	17 (40%)	32 (23%)	< 0,05
Patientes suivies irrégulièrement	11 (25%)	32 (23%)	NS
Patientes sans suivi	15 (35%)	76 (54%)	<i>p</i> < 0,05
Patientes asymptomatiques	4 (9%)	22 (16%)	NS
Stade I de la Figo	25 (58%)	57 (41%)	<i>p</i> < 0,05
Stade II de la Figo	12 (28%)	48 (34%)	NS
Stade III de la Figo	2 (5%)	14 (10%)	NS
Stade IV de la Figo	4 (9%)	21 (15%)	NS
Total des patientes	43	140	

NS : non significatif.

Tableau 4 Comparaison du groupe de patientes avec un suivi régulier (présentant un frottis cervicovaginal datant de moins de trois ans) avec le groupe de patiente sans suivi (absence de frottis cervicovaginal ou remontant à plus de dix ans).
Comparison between patients with recommended follow up and patients without screening (i.e. lack of pap smear or having a pap smear of more than 10 years ago).

	Patientes avec suivi régulier	Patientes sans suivi	<i>p</i>
Moyenne d'âge	46 ans	58 ans	<i>p</i> < 0,05
Ménopausée (%)	17 (31 %)	63 (66 %)	<i>p</i> < 0,05
Groupe CSP 1	12 (23 %)	43 (45 %)	<i>p</i> < 0,05
Groupe CSP 2	28 (51 %)	43 (45 %)	NS
Groupe CSP 3	14 (26 %)	9 (10 %)	<i>p</i> < 0,05
Nullipare	7 (13 %)	9 (9 %)	NS
≥ 3 enfants	22 (41 %)	45 (47 %)	NS
Adénocarcinome	17 (31 %)	15 (16 %)	<i>p</i> < 0,05
Carcinome épidermoïde	32 (59 %)	76 (80 %)	<i>p</i> < 0,05
Patientes asymptomatiques	10 (18 %)	2 (2 %)	<i>p</i> < 0,05
Stade I de la Figo	30 (55 %)	30 (32 %)	<i>p</i> < 0,05
Stade II de la Figo	12 (22 %)	35 (37 %)	<i>p</i> < 0,05
Stade III de la Figo	1 (2 %)	11 (12 %)	NS
Stade IV de la Figo	11 (21 %)	18 (19 %)	NS
Total des patientes	54	94	

CSP 1 : catégorie socioprofessionnelle 1 (sans emploi) ; CSP 2 : catégorie socioprofessionnelle 2 (ouvrières et employées) ; CSP 3 : catégorie socioprofessionnelle 3 (profession intermédiaire et supérieure) ; NS : non significatif.

aucune information n'était disponible pour leur suivi gynécologique. L'analyse du passé cytologique des patientes a révélé que (Tableau 4) :

- les patientes n'ayant aucun suivi gynécologique ou alors un suivi gynécologique très ancien (c'est-à-dire un frottis cervicovaginal réalisé il y a plus de dix ans) étaient au nombre de 94 patientes sur les 191 (50%) de la série. Leur moyenne d'âge était de 58 ans (extrêmes : 26–87 ans). Les femmes âgées de plus de 46 ans représentaient 74% de ce groupe (71 patientes sur 94) ;
- les patientes ayant un suivi gynécologique irrégulier ou occasionnel (c'est-à-dire un frottis cervicovaginal datant de plus de trois ans, mais de moins de dix ans avant la découverte du cancer) étaient au nombre de 43 patientes sur les 191 (22%). La moyenne d'âge de ce groupe était de 49 ans (extrêmes : 29–82 ans) ; les femmes âgées de plus de 46 ans représentaient 53% de ce groupe (23 patientes sur 43). Parmi ces 43 patientes avec un suivi occasionnel, 62% des patientes avait un cancer de stade I, 29% au stade II et 9% au stade III (aucune patiente au stade IV). Parmi ces 43 patientes, 21% étaient asymptomatiques au moment du diagnostic ;
- les patientes ayant un suivi cytologique régulier (c'est-à-dire un frottis cervicovaginal datant de moins de trois ans avant le diagnostic du cancer) étaient au nombre de 54 patientes sur les 191 (28%). La moyenne d'âge de ce groupe était de 46 ans (extrêmes : 22–77 ans). Les femmes âgées de plus de 46 ans représentaient 42% de ce groupe (23 patientes sur 54). Parmi ces 54 patientes, 18% étaient asymptomatiques au moment du diagnostic. Pour 41 de ces 54 patientes (21% de l'effectif global de l'étude), ce dernier frottis était considéré comme normal. Pour 12 patientes (6%), ce dernier frottis était pathologique : trois patientes avaient un frottis pathologique (ASCUS et dysplasie sévère) et sans prise en charge

secondaire, deux patientes ont eu un traitement par laser mais sans contrôle dans l'année qui a suivi, deux patientes présentaient un frottis considéré comme inflammatoire six et huit mois avant le diagnostic du cancer du col, trois patientes avaient un frottis pathologique (ASCUS ou dysplasie légère) en cours de prise en charge et enfin deux patientes avaient une zone de jonction non vue sur le frottis (mais leur frottis datait de trois mois avant le diagnostic de cancer du col). Au total, cinq patientes sur les 191 (2,6%) de l'étude n'ont pas eu une prise en charge répondant aux recommandations françaises de leur frottis cervicovaginal pathologique. Parmi les 41 patientes avec un frottis normal dans les trois ans précédent le diagnostic de cancer, 46% des patientes avait un cancer de stade I, 31% au stade II et 23% au stade III et IV. Les patientes avec un suivi régulier étaient significativement plus jeunes que les patientes sans suivi (46 ans versus 58 ans de moyenne d'âge), appartenaient plus souvent à la catégorie socioprofessionnelle intermédiaire et supérieure et avaient plus souvent une histologie d'adénocarcinome que les patientes sans suivi et cela de manière significative (Tableaux 1 et 4).

Discussion

Cette étude régionale confirme que l'absence de dépistage est un facteur majeur de risque de cancer du col de l'utérus (72% des femmes de l'étude avaient un frottis cervicovaginal datant de plus de trois ans) et que ce dépistage est moins réalisé pour les patientes plus âgées (80% des patientes de plus de 46 ans avaient un suivi occasionnel ou absent) et pour les patientes de niveau socioéconomique moins favorisé (73% des femmes n'avaient pas d'emploi ou étaient ouvrières ou employées). Cette étude montre également que même dans la population suivie selon les recommandations de l'Anaes, le cancer invasif du col

utérin est possible, singulièrement chez les patientes les plus jeunes, et qu'alors le sous-type histologique adénocarcinome est surreprésenté (31 % de ce groupe contre 22 % de l'ensemble de l'effectif), ainsi que les stades évolués pouvant témoigner de l'agressivité de ces cancers qui échappent au dépistage (21 % de stades IV dans ce groupe contre 14 % pour l'ensemble de l'effectif). Ces cancers du col de l'utérus peuvent entrer dans le cadre des faux négatifs du dépistage, notamment dans le cadre de l'adénocarcinome. Enfin, on note un défaut de prise en charge des frottis pathologiques pour 2,6 % de l'effectif total ou plus exactement pour 9 % des patientes ayant un frottis cervicovaginal datant de moins de trois ans.

Le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus n'a cessé de diminuer entre 1980 et 2005 avec un taux annuel moyen de décroissance de 2,9 % [6]. Toutefois, cette décroissance a tendance à se ralentir depuis 2000. Entre 2000 et 2005, la décroissance moyenne annuelle du taux d'incidence était de 1,8 % et celle du taux de mortalité de 3,2 % [6,9]. Ce ralentissement de la décroissance de l'incidence et de la mortalité du cancer du col peut être mis en rapport avec la stagnation du nombre de patientes non ou mal dépistées. En effet, dans la littérature portant sur des échantillons recrutés sur les 12 dernières années, le taux de patientes avec un dernier frottis datant de plus de trois ans avant le diagnostic de cancer du col de l'utérus reste identique : dans l'étude de Lille [10] réalisée sur une période de 1996 à 1999, 71 % des patientes étaient non ou mal suivies, dans l'étude rennaise menée de 2000 à 2005, 72 % des patientes étaient non ou mal suivies, dans l'étude de la Société française de colposcopie et de pathologie cervicovaginale (SFCPCV) menée en 2006, 67 % des patientes étaient toujours non ou mal suivies. Le dépistage opportuniste a permis une diminution du nombre de cancer du col de l'utérus en France, mais ces dernières années, on assiste à un essoufflement de ce dépistage avec un ralentissement de la baisse de l'incidence de ce cancer poussant à développer de nouvelles stratégies.

En France, en 2005, 4 683 902 frottis ont été remboursés : ce nombre de frottis, rapporté à la population féminine âgée de 25 à 65 ans, permet d'avoir un taux d'activité moyen annuel de 30,1 frottis pour 100 femmes, et ce volume correspondrait à une couverture de 90,2 % si les femmes ne faisaient qu'un seul frottis de dépistage tous les trois ans [6]. En pratique, certaines femmes en font plus souvent, d'autres jamais ou trop rarement et le taux de couverture global est estimé à 58,7 % sur la période 2003–2005 pour les femmes de 25 à 65 ans. Le dépistage tel qu'il est réalisé actuellement en France ne permet donc de recruter qu'une partie de la population qui est trop surveillée et délaisse une autre partie de la population (les patientes de plus de 50 ans et les catégories socioprofessionnelles moins favorisées) comme observé aux Pays-Bas [11], qui pourtant devrait être la cible privilégiée de ce dépistage. En effet, l'âge moyen du diagnostic de cancer du col est de 52 ans dans notre série et 80 % des patientes de plus de 46 ans n'avaient pas un suivi cytologique régulier. Entre 25 et 54 ans, la couverture de dépistage est supérieure à 60 % avec, chez celles de 35 à 44 ans, une couverture de 66,5 %. En revanche, la couverture chute en dessous de 50 % après 55 ans soit donc chez les femmes ménopausées [1,6]. De même, dans l'étude rennaise, 90 % des femmes sans suivi (c'est-à-dire sans FCV ou datant de plus de dix ans) appartiennent aux

catégories socioprofessionnelles sans emploi ou ouvrières et employées, alors que 73 % de notre effectif appartient à ces catégories socioprofessionnelles. On retrouve les mêmes informations dans les séries de Lille et de la SFCPCV [5,10]. Le dépistage opportuniste ne permet donc pas d'atteindre la population cible plus souvent atteinte de cancer du col de l'utérus, c'est-à-dire les femmes de plus de 45 ou 50 ans et les patientes issues de milieu plus défavorisé.

Il a été montré que l'incidence du cancer du col pourrait diminuer de plus de 90 % si toutes les femmes âgées de 25 à 65 ans bénéficiaient d'un FCV tous les trois ans [12]. Compte tenu du nombre de FCV annuel réalisé en France (de presque cinq millions) qui permettrait d'avoir un taux théorique de couverture de 90 % dans le respect des recommandations de l'Anaes [1], on peut légitimement espérer une meilleure performance du dépistage du cancer du col en France. Ces arguments plaident en faveur de l'organisation du dépistage en vue d'améliorer la participation des femmes, ce que préconisait déjà les recommandations du groupe d'experts de l'Andem en 1994 [13]. Lorsque le dépistage est organisé [3,14,15], la participation au dépistage s'accroît ce qui concourt au bénéfice propre du dépistage. En effet, dans les départements alsaciens (campagne EVE) le taux de couverture de la population féminine cible est de 80 %. De plus, cette augmentation globale de la couverture de dépistage en Alsace et en Isère se distingue par son maintien à un niveau élevé après 50 ans alors que la moyenne nationale chute après cet âge. On voit donc que la priorité du dépistage de masse français est son organisation pour permettre d'augmenter la couverture et d'optimiser le rapport coût/bénéfice.

Une stratégie pour augmenter le taux de couverture et toucher les populations de femmes non ou mal suivies pourrait être d'utiliser les autotests [16]. Cette stratégie a été étudiée à courte échelle aux Pays-Bas et a permis d'atteindre 31 % du groupe de femmes ne répondant pas habituellement au dépistage [17]. Il reste toutefois à déterminer quelle proportion de cette population de femme ne se soumettant pas au suivi viendrait ensuite consulter en cas de test anormal détectant un HPV à haut risque.

Dans l'étude rennaise, 9 % des femmes suivies régulièrement (soit 2,6 % de l'effectif global) avait un défaut de prise en charge de leur frottis cervicovaginal pathologique. Ce défaut de prise en charge d'un frottis cervicovaginal pathologique est également retrouvé dans les autres séries de la littérature : 8 % de l'effectif global pour l'étude lilloise et 2,9 % de l'étude de la SFCPCV. Cela plaide à nouveau en faveur de l'organisation du dépistage afin d'éviter les pertes de vue et l'absence de prise en charge correcte des patientes porteuses de dysplasies cervicales [18]. L'organisation du dépistage permettrait d'appliquer une démarche « qualité » sur toute la chaîne dépistage/diagnostic/traitement à l'instar de ce qui peut être fait pour le dépistage du cancer du sein [19].

Dans la présente étude, les patientes se soumettant au suivi par frottis présentent un cancer du col diagnostiqué au stade I dans 55 % des cas contre 32 % des patientes sans suivi ($p < 0,05$). Il existe donc un bénéfice du dépistage par FCV dans la population de l'étude. Toutefois, on observe une proportion élevée (23 %) de cancer du col à des stades évolués (stade III–IV) pour les patientes ayant un frottis de moins de trois ans. Ce résultat est discordant par

rapport aux autres séries de la littérature : dans l'étude de la SFCPCV [5], il n'existe que 7% de stade III–IV de la Figo dans la population des femmes suivies et dans l'étude de Lille [10], les auteurs remarquent surtout une forte proportion de cancer au stade précoce (80,7% de stade IB) dans la population régulièrement suivie. Dans l'étude alsacienne de Baldauf [3], les patientes suivies correctement, présentent également un cancer invasif à des stades moins évolués que les non/mal suivies (77% des cancers du col à un stade I parmi les patientes dépistées) et l'impact positif du dépistage organisé sur la mortalité par cancer du col a été vérifié dans les pays scandinaves qui ont un recul important [20]. Cette surreprésentation des cancers évolués pour les patientes suivies dans la série rennaise peut être expliquée d'abord par un effet centre : les patientes les « plus graves » sont adressées au centre de référence régional et les « petits » cancers du col sont toujours traités dans des centres plus petits. Une autre explication peut être donnée par les limites de l'outil frottis qui méconnaîtrait des lésions débutantes d'évolution rapide comme observé dans l'étude HART [21]. Enfin, ce résultat discordant avec la littérature peut simplement représenter une limite de notre étude : il n'a pas été possible de réaliser une relecture des lames des FCV des patientes et ensuite nous ne connaissons pas la date du FCV précédant le dernier FCV de la patiente. En effet, nous savons que c'est la répétition des FCV qui permet d'obtenir une bonne sensibilité de cet outil. Baldauf a bien montré que la succession de trois FCV normaux diminue de 83% le risque de survenue d'un cancer du col par rapport à une femme avec un seul FCV normal [3]. L'étude hollandaise de Kenter [11] reprenant le passé cytologique de 469 femmes ayant présenté un cancer invasif du col utérin corrobore ces données puisqu'elle ne retrouve en réalité que 2% de cancers de l'intervalle vrais et 53% de faux négatifs prouvés du frottis.

La réalisation d'un dépistage de masse conduit à une augmentation en valeur relative de la proportion des adénocarcinomes du col [22]. Dans les années 1980, les adénocarcinomes du col représentaient 7% des histologies des cancers du col pour arriver à une proportion de 21% en 2006 dans l'étude de la SFCPCV [5]. L'étude rennaise confirme cette augmentation avec 22% d'adénocarcinome dans l'effectif. Cette augmentation s'observe principalement chez les femmes jeunes : 35% d'adénocarcinome chez les femmes de moins de 35 ans dans l'étude rennaise. L'adénocarcinome représente l'une des principales limites du frottis dans le cadre du dépistage de masse, l'autre limite étant le jeune âge des patientes (si les résultats globaux du dépistage organisé britannique sont en faveur du dépistage cytologique, son bénéfice n'est pas démontré chez les patientes des tranches d'âge les plus jeunes [23] : le test HPV (plus sensible mais moins spécifique [24]) pourrait pallier la médiocre sensibilité du frottis chez les femmes jeunes et qui de plus peine à atteindre les lésions endocervicales. Cependant, la fréquence de l'infection HPV est d'autant plus élevée que les femmes sont jeunes (14, 5% chez les 30–34 ans) [21] : un triage secondaire, par exemple par frottis semble nécessaire chez les patientes jeunes [25]. Les recommandations pour la pratique clinique « prévention du cancer du col utérin » publiées en 2007 [26] ont insisté sur l'intérêt à conduire des études pilotes en France sur le dépis-

tage viral primaire avec triage cytologique et l'impérieuse nécessité d'une organisation de ce dépistage. En effet, quel que soit l'outil utilisé dans un dépistage de masse (FCV ou test HPV ou association de plusieurs tests), plus de 60% de la population doit être couverte pour qu'un dépistage ait un rapport coût/efficacité satisfaisant.

Conclusion

L'absence de dépistage est le facteur de risque majeur de cancer du col de l'utérus (72% des patientes de notre étude avaient un FCV datant de plus de trois ans). Le dépistage opportuniste tel qu'il est réalisé actuellement dans notre région laisse une proportion de la population la plus à risque non surveillée : 80% des patientes de plus de 46 ans de l'étude n'avaient pas un suivi cytologique régulier et 90% des patientes du groupe sans suivi de l'étude appartiennent aux catégories socioprofessionnelles ouvrières ou employées ou sans emploi. Enfin, le dépistage par FCV apparaît moins efficace pour les adénocarcinomes du col de l'utérus et pour les patientes plus jeunes avec un certain nombre de faux négatifs laissant ouverte la discussion sur la place du test HPV.

En tout état de cause, quelle que soit la stratégie proposée, il faut réaffirmer que l'efficacité du dépistage de masse du cancer du col de l'utérus passe par son organisation.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Dupont N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus : état des connaissances. Institut National de Veille Sanitaire; 2007.
- [2] Nieminen P, Kallio M, Anttila A, Hakama M. Organised vs. spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: A case-control study. *Int J Cancer* 1999;83:55–8.
- [3] Baldauf J. Dix ans de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus dans le Bas Rhin : stratégie et impact sur la morbidité. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008; en cours de soumission.
- [4] Baldauf JJ, Bergeron C, Boulanger JC, Cartier I, Cayrol MH, Charpin-Taranger C, et al. Anaes. Recommandations pour la pratique clinique. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Actualisation 2002.
- [5] Boulanger JC, Fauvet R, Urrutiaguer S, Drean Y, Sevestre H, Ganry O, et al. Cytological history of cases of invasive cervical cancer diagnosed in France in 2006. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:764–71.
- [6] Dupont N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus : état des connaissances – Actualisation 2008. Institut National de Veille Sanitaire; 2008.
- [7] Pecorelli S, Benedet JL, Creasman WT, Shepherd JH. FIGO staging of gynecologic cancer, 1994–1997 FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *International Federation of Gynecology and Obstetrics. Int J Gynaecol Obstet* 1999;64:5–10.
- [8] Gruessner SE, Omwandho CO, Dreyer T, Blutters-Sawatzki R, Reiter A, Tinneberg HR, et al. Management of stage I cervical sarcoma botryoides in childhood and adolescence. *Eur J Pediatr* 2004;163:452–6.
- [9] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over

- the period 1980–2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;56:159–75.
- [10] Mubiayi N, Bogaert E, Boman F, Leblanc E, Vinatier D, Leroy JL, et al. Cytological history of 148 women presenting with invasive cervical cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2002;30:210–7.
- [11] Kenter GG, Schoonderwald EM, Koelma IA, Arentz N, Hermans J, Fleuren GJ. The cytological screening history of 469 patients with squamous cell carcinoma of the cervix uteri; does interval carcinoma exist? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:400–3.
- [12] Weidmann C, Scaffer P, Hedelin G, Arveux P, Chaplain G, Exbrayat C, et al. L'incidence du cancer du col de l'utérus régresse régulièrement en France. *BEH* 1998;5:183–5.
- [13] ANDEM. Pratique des frottis cervicaux pour le dépistage du cancer du col. *Recommandations et Références Médicales* 1995;2:9–24.
- [14] Anttila A, Pukkala E, Soderman B, Kallio M, Nieminen P, Hakama M. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963–1995: recent increase in cervical cancer incidence. *Int J Cancer* 1999;83:59–65.
- [15] Nygard JF, Skare GB, Thoresen SO. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992–2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen* 2002;9:86–91.
- [16] Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Jaspars LH, Voorhorst FJ, et al. Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. *J Clin Pathol* 2002;55:435–9.
- [17] Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, Verheijen RH, Snijders PJ, Voorhorst F, et al. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int J Cancer* 2007;120:1505–10.
- [18] Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathology* 2009;20:5–16.
- [19] Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology* 2008;19:342–54.
- [20] Adami HO, Ponten J, Sparen P, Bergstrom R, Gustafsson L, Friberg LG. Survival trend after invasive cervical cancer diagnosis in Sweden before and after cytologic screening. 1960–1984. *Cancer* 1994;73:140–7.
- [21] Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003;362:1871–6.
- [22] Watson M, Saraiya M, Benard V, Coughlin SS, Flowers L, Cokkinides V, et al. Burden of cervical cancer in the United States, 1998–2003. *Cancer* 2008;113:2855–64.
- [23] Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999;318:904–8.
- [24] Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095–101.
- [25] Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:492–501.
- [26] Bergeron C, Boulanger JC, Levêque J. Recommandations pour la prévention du cancer du col de l'utérus. In: *Collège des Gynécologues et Obstétriciens Français, éd. Mises à jour en gynécologie obstétrique*. Paris: Diffusion Vigot 2007: pp. 391–405.