

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

N°81

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par :

Mme SANOGO Amina, Adeline

Née le 22 Septembre 1986 à Villingen (Allemagne)

Le Mardi 30 Juin 2015

Titre

Etat des lieux du cancer du col de l'utérus à La Réunion. Les femmes touchées réunionnaises sont-elles statistiquement plus jeunes que les femmes métropolitaines ?

Etude descriptive rétrospective réalisée de Janvier 2010 à Décembre 2012.

Directrice de thèse

Docteur BIRSAN Anca

Jury

M. le Professeur VON THEOBALD Pieter, PU-PH.....*Président*
M. le Docteur GAILLARD Patrick, MCA.....*Rapporteur*
Mme le Docteur DUHAMEL Sylvie, MCA.....*Assesseur*
M. le Docteur FRANCO Jean-Marc, MCA.....*Assesseur*
Mme le Docteur BIRSAN Anca, PH.....*Directrice de thèse*

REMERCIEMENTS

A l'ensemble des membres du Jury,

Monsieur le Professeur VON THEOBALD Pieter,

A qui j'exprime toute ma gratitude de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse sans la moindre hésitation. Je vous remercie de m'avoir accordé toute votre confiance.

Monsieur le Docteur GAILLARD Patrick,

Je te remercie pour l'intérêt que tu as bien voulu porter à mon travail et pour ton investissement quotidien auprès de l'ensemble des internes.

Madame le Docteur DUHAMEL Sylvie,

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de faire partie du jury et d'avoir bien voulu, en tant que femme concernée par le sujet, être juge de ce travail.

Monsieur le Docteur FRANCO Jean-Marc,

Vous me faites l'honneur de me consacrer un peu de votre temps, devenu rare et précieux.

Madame le Docteur BIRSAN Anca,

Je te remercie de m'avoir accompagnée tout au long de cette thèse. Ton enthousiasme et ton dynamisme perpétuel m'ont beaucoup encouragée. Tes remarques pertinentes m'ont permis d'avancer à chacune de nos rencontres.

A l'ensemble des personnes qui m'ont encouragée tout au long de cette rude année de doctorat,

Au Docteur CHIRPAZ Emmanuel,

Tu ne pouvais malheureusement pas assister à ma soutenance de thèse, mais tu m'as été d'une aide inestimable depuis mon recueil de cas jusqu'à l'analyse de mes données. Bien qu'étant souvent débordé, tu as toujours été disponible et je t'en suis très reconnaissante.

A l'équipe du registre des cancers de La Réunion et du Département d'Information Médicale (dont Juliana),

Qui m'ont vue pendant de nombreux mois déambuler dans leurs couloirs, occuper l'ordinateur de l'office et qui m'ont toujours réservé un accueil chaleureux.

A Christophe d'Hervé, infirmier du DIM de Sainte Clotilde,

Sur qui j'ai pu compter entièrement. Il m'a été d'un grand secours dans la recherche des dossiers médicaux en faisant le lien avec les archives.

Et à son équipe,

Qui, eux aussi, ont eu l'amabilité de m'accepter à bras ouverts, les journées où je suis venue travailler à la clinique.

A Eliane Falco, responsable du service de documentation à l'Université de La Réunion,

Qui m'a aidée activement dans ma recherche bibliographique en me faisant découvrir le Prêt Entre Bibliothèques, et m'a permis ainsi d'avoir accès aux articles dont j'avais besoin.

A la Bibliothèque Universitaire des Sciences du Moufia,

Où j'ai pu travailler à de nombreuses reprises quand il n'était pas possible de le faire chez moi.

Au département de médecine générale de l'Université de La Réunion,

Pour son dynamisme et son intérêt pour ses internes ; pour ses journées de formation spécifiques « bibliographie et thèse » constructives et essentielles.

A Christelle,

Qui a toujours su me donner des conseils avisés sur la suite à donner.

A mes parents,

Qui me font l'énorme joie d'être présents, à La Réunion, en ce jour si important et solennel après avoir passé des jours et des jours à la relecture de mon travail et de mes fautes d'orthographe.

A Nelly,

Qui a bien voulu corriger mon anglais...

A Ludo, mon cher et tendre,

Qui m'a soutenue et me soutient toujours au quotidien depuis le début de cette aventure.

A Iliès,

Mon rayon de soleil.

A l'ensemble des personnes qui m'ont permis de devenir ce que je suis aujourd'hui, tant sur le plan personnel que professionnel,

Aux docteurs PASTOR Paul-Luc, PIERSON François et HUMBERT Patrice,

Je vous remercie infiniment pour toutes les connaissances que vous avez su m'apporter et de toute l'expérience que vous avez bien voulu me faire partager au cours de mes six derniers mois de stage. Je vous en serai éternellement reconnaissante.

A ma famille de nouveau,

Mes parents, ma sœur - qui m'a fait récemment la joie de devenir tata ! -, ma belle-famille.

A mes amis,

Qu'ils soient « d'ici » ou d'ailleurs : Marseille, Angers ; ils se reconnaîtront.

Et encore surtout,

A Ludo et Iliès, mes deux amours.

LISTE DES ABREVIATIONS

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARSOI : Agence Régionale de Santé Océan Indien

CGSS : Caisse Générale de Sécurité Sociale

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIRC : Centre International de Recherche contre le Cancer

CMU : Couverture Maladie Universelle

CNGOF : Collège National des Gynécologues-Obstétriciens de France

DOM : Département Outre Mer

FCU : Frottis cervico-utérin

HAS : Haute Autorité de Santé

HPV : Papillomavirus Humain

HSV 2 : Herpès Virus Simplex 2

INCa : Institut National du Cancer

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IRDES : Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé

IST : Infection Sexuellement Transmissible

IVG : Intervention Volontaire de Grossesse

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONCORUN : Réseau régional de cancérologie Réunion / Mayotte

ORS : Observatoire Régional de la Santé

PMSI : Programme Médicalisé des Systèmes d'Information

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SFCPCV : Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale

TIS : Taux d'incidence standardisé

TMS : Taux de mortalité standardisé

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

DEFINITIONS

Système de Bethesda : système datant de 1988, révisé en 2001, pour classifier les échantillons de cellules du col utérin à des fins de diagnostic cytopathologique (cf HSIL / LSIL).

HSIL : lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de haut grade. Catégorie regroupant les dysplasies modérées (CIN2) et les dysplasies sévères (CIN3).

LSIL : lésion histologique malpighienne intra-épithéliale de bas grade. Catégorie regroupant les dysplasies légères (CIN1) et les atypies cytologiques correspondant à une infection par le papillomavirus humain.

CIN : néoplasie cervicale intra-épithéliale définie après analyse histologique (biopsie).

CIN1 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 : dysplasie légère touchant le tiers inférieur ou moins de l'épaisseur épithéliale.

CIN2 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 : dysplasie modérée touchant un tiers à deux tiers de l'épaisseur épithéliale.

CIN3 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3 : dysplasie sévère ou carcinome *in situ*, touchant entre les deux tiers et la totalité de l'épaisseur épithéliale.

Carcinome in situ : stade pré-invasif du cancer, affectant toute l'épaisseur de la couche épithéliale qui tapisse ou recouvre un organe (ici, le col de l'utérus), mais sans infiltrer la membrane basale.

Cancer invasif : cancer qui s'est propagé au-delà de la couche tissulaire où il s'est initialement développé, et atteint les tissus adjacents ; aussi appelé cancer infiltrant.

CIM 10 : Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes. Elle code les maladies et une très vaste variété de signes, symptômes, lésions traumatiques, empoisonnements, conditions sociales. Elle a été créée par l'OMS. Sa dernière version date de 2006.

FIGO : système de classification du cancer du col de l'utérus établie par la fédération internationale de Gynécologie-obstétrique dont la dernière version date de 2009. Les stades sont définis de 0 à IV en fonction de l'envahissement périphérique et de la présence ou non de métastases.

Taux de couverture : proportion de personnes appartenant au groupe d'âge cible, dépistées selon les intervalles conseillés, pendant une période donnée. Attention, le taux de couverture ne correspond donc pas au nombre de tests de dépistage effectués.

Taux d'incidence : rapport du nombre de nouveaux cas malades à la population étudiée pendant une période donnée.

Taux de mortalité : rapport du nombre de décès survenus au cours d'une période donnée à la population totale moyenne de la période étudiée.

Taux standardisé : Le taux standardisé permet de comparer des groupes qui diffèrent par leur milieu et leur structure notamment pour l'âge. Pour la comparaison d'un type de cancer d'un pays à un autre, on utilise une population mondiale, afin que la différence dans les taux d'incidence ne soit pas biaisée par l'âge en particulier.

TABLE DES MATIERES

PARTIE 1 : INTRODUCTION

I. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus	12
1) De l'infection à Papillomavirus.....	12
2) Au cancer du col de l'utérus.....	12
II. Etat des connaissances actuelles.....	13
1) Epidémiologie	13
a) Dans le monde	13
b) Dans l'Union Européenne.....	13
c) En Métropole	13
d) A la Réunion	13
2) Les facteurs de risque	13
a) Les facteurs environnementaux.....	14
b) Les facteurs liés à l'hôte	14
c) Les facteurs liés au virus	14
3) Les différents moyens de prévention	14
a) La prévention secondaire	14
b) La prévention primaire	15
III. Particularités sociodémographiques de La Réunion.....	15
1) Structure de la population	15
2) Culture réunionnaise	16
a) La précocité sexuelle	16
b) Les IST	17
c) Le nombre de partenaire et la parité.....	18
IV. Justification de ce travail de recherche.....	18
1) Chiffres et état des lieux	18
2) Questions posées.....	19

PARTIE 2 : POPULATION ET METHODE

I. Population.....	20
II. Méthode	20
III. Analyse statistique.....	21

PARTIE 3 : RESULTATS

I. Données socio-démographiques	23
II. Antécédents personnels / Facteurs de risque.....	28

III. Données relatives au cancer	31
1) Incidence de la maladie / taux d'incidence standardisé	31
2) Circonstances diagnostiques	33
3) Caractéristiques de la tumeur	34
IV. Les traitements et l'issue.....	35
V. Analyse bivariée	36

PARTIE 4 : DISCUSSION

I. Réponse à la question posée	42
1) Nouveaux chiffres d'incidence du cancer du col.....	42
2) Age au pic d'incidence de la maladie.....	42
II. Forces et limites de l'étude.....	42
1) Forces de l'étude	42
2) Limites et biais	43
a) Des biais de sélection et de recrutement.....	43
b) Des biais de classement et de mesure	43
III. Principaux résultats de l'étude.....	44
1) Sur l'ensemble des patientes, tout âge confondu.....	44
a) Lieu de diagnostic.....	44
b) Origine géographique	44
c) Niveau d'étude et de protection sociale	44
d) Gestité et parité	45
e) IST	45
f) Déficits immunitaires et comorbidités	45
g) Tabac.....	46
h) Contraception	46
i) Suivi antérieur par frottis.....	46
j) Antécédent de lésions dysplasiques.....	47
k) Circonstances de découverte	47
l) Délai diagnostique depuis l'apparition des premiers symptômes	47
m) Opérateur	48
n) Part des lésions invasives par rapport aux in situ.....	48
o) Types histologiques.....	48
p) Stade des tumeurs rencontrées.....	48
q) Traitements.....	49
2) Focus sur l'échantillon de femmes atteintes de moins de 35 ans.	49
a) Caractéristiques de l'échantillon	49
b) Incidence du cancer du col chez les femmes de moins de 35 ans	50
c) Impact de l'âge sur les IST	51
d) Impact de l'âge sur le stade et les circonstances diagnostiques	51

e) Impact de l'âge sur le risque de récurrence.....	51
f) Impact de l'âge sur le pronostic	52
IV. Réflexions autour des différences observées	52
1) Causes d'incidence standardisée supérieure	52
a) Part liée aux facteurs de risque	53
b) Part liée aux conditions de prélèvement	53
c) Part liée aux conditions d'interprétation	53
d) Part liée au génotype viral lui-même	53
2) Causes de mortalité supérieure	54
a) Des cancers plus agressifs ?	54
b) Diagnostic tardif par défaut de dépistage ?	55
 PARTIE 5 : CONCLUSION	
I. Synthèse et ouvertures	58
1) Principaux résultats de l'étude	58
2) Réflexions menées au cours de la discussion	59
II. Quelles solutions proposer ?	60
1) Propositions à l'échelle locale	60
a) Réévaluer les conditions de prélèvement et d'interprétation	60
b) Améliorer le taux de couverture du dépistage par FCU	61
c) S'assurer d'un suivi optimal	61
2) Propositions à l'échelle nationale	62
a) Le dépistage organisé	62
b) La vaccination anti-HPV	62
 BIBLIOGRAPHIE.....	63
 SERMENT D'HIPPOCRATE.....	83
 ABSTRACT.....	84
 RESUME.....	85

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques de la population – Age.....	24
Tableau 2 : Caractéristiques de la population – Origine géographique.....	25
Tableau 3 : Caractéristiques de la population – Gestité.....	27
Tableau 4 : Caractéristiques de la population – Parité.....	27
Tableau 5 : Antécédents personnels – IST.....	28
Tableau 6 : Antécédents personnels – Déficit immunitaire.....	28
Tableau 7 : Antécédents personnels – Comorbidités.....	28
Tableau 8 : Antécédents personnels – Tabac.....	29
Tableau 9 : Antécédents personnels – Contraception OP.....	29
Tableau 10 : Antécédents personnels – Dernier dépistage par FCU.....	29
Tableau 11 : Antécédents personnels – Résultats anatomo-pathologiques du dernier FCU.....	30
Tableau 12 : Antécédents personnels – Traitement antérieur pour CIN.....	30
Tableau 13 : Données relatives au cancer – Stades répartis selon la classification FIGO 2009.....	34
Tableau 14 : Les traitements – issus de la première RCP.....	35
Tableau 15 : Issue des patientes.....	36
Tableau 16 : Analyse bivariée – Stades et tabac.....	36
Tableau 17 : Analyse bivariée – Stades et antécédent de déficit immunitaire.....	37
Tableau 18 : Analyse bivariée – Stades et comorbidités.....	37
Tableau 19 : Analyse bivariée – Stades et circonstances diagnostiques.....	37
Tableau 20 : Analyse bivariée – Stades et antécédent de dysplasie cervicale.....	38
Tableau 21 : Analyse bivariée – Age et antécédent d'IST.....	38
Tableau 22 : Analyse bivariée – Age et antécédent de dysplasie cervicale.....	38
Tableau 23 : Analyse bivariée – Age et circonstances diagnostiques.....	39
Tableau 24 : Analyse bivariée – Age et stades.....	40

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition de la population en fonction du lieu de diagnostic.....	23
Figure 2 : Répartition de la population en fonction de l'âge.....	24
Figure 3 : Répartition de la population en fonction du niveau d'étude.....	26
Figure 4 : Répartition de la population en fonction du niveau de protection sociale.....	26
Figure 5 : Répartition du nombre de grossesses et d'enfants par femme.	27
Figure 6 : Incidence du cancer du col de l'utérus de 2010 à 2012, tout âge confondu.....	31
Figure 7 : Incidence du cancer du col de l'utérus de 2010 à 2012 chez les femmes de moins de 35 ans.....	32
Figure 8 : Taux d'incidence standardisé du cancer du col à La Réunion et en France de 2000 à 2012....	32
Figure 9 : Circonstances diagnostiques du cancer du col.....	33
Figure 10 : Type histologique des tumeurs invasives rencontrées.....	34
Figure 11 : Stade des tumeurs observées.....	35
Figure 12 : Délai de consultation des patientes depuis l'apparition des premiers symptômes en fonction de leur tranche d'âge.....	39
Figure 13 : Age moyen en fonction du stade évolutif.....	41

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Distribution des génotypes HPV dans les cancers du col de l'utérus.....	67
ANNEXE 2 : Histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus.....	68
ANNEXE 3 : Incidence estimée du cancer du col de l'utérus dans le monde en 2008.....	69
ANNEXE 4 : Estimation du taux de mortalité dû au cancer du col de l'utérus dans le monde en 2008.....	69
ANNEXE 5 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus en Europe en 2008.....	70
ANNEXE 6 : Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus à La Réunion et en Métropole de 2000 à 2005.....	71
ANNEXE 7 : Taux de mortalité du cancer du col de l'utérus à La Réunion et en Métropole de 1999 à 2007.....	71
ANNEXE 8 : Nombre estimé de découvertes de séropositivité VIH en Ile de France, dans les DOM et dans les autres régions métropolitaines de 2003 à 2011.....	72
ANNEXE 9 : Découverte de séropositivité VIH, par Région, France 2011.....	73
ANNEXE 10 : Evolution du taux de positivité (nombre d'infections à Chlamydiae / nombre de recherches) selon le sexe, réseau Rénachla, France 2000-2010.....	74
ANNEXE 11 : Evolution du nombre moyen de gonocoques isolés par laboratoire actif et par an selon le sexe, réseau Rénago, France 2000-2010.....	74
ANNEXE 12 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus en France métropolitaine de 1980 à 2000.....	75
ANNEXE 13 : Classification FIGO 2009.....	76
ANNEXE 14 : Feuille de recueil de données.....	77
ANNEXE 15 : Nouveaux cas de cancers du col de l'utérus à La Réunion selon l'âge en 2004.....	79
ANNEXE 16 : Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus à La Réunion selon âge en 2004.....	79
ANNEXE 17 : Taux d'incidence spécifique selon l'âge des cancers invasifs du col de l'utérus en 2009 dans le registre des cancers français.....	80
ANNEXE 18 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du col par âge en 2005 en France.....	80
ANNEXE 19 : Taux de mortalité par cancer du col de l'utérus à La Réunion par âge sur la période 2005-2007.....	81
ANNEXE 20 : Taux de couverture du frottis cervical chez les femmes de 20 à 69 ans sur deux périodes de 3 ans.....	81
ANNEXE 21 : Taux de couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus par département, ajusté sur l'âge, chez les femmes de 25 à 65 ans, sur la période 2006-2008.....	82

PARTIE 1 : INTRODUCTION

I. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

1) De l'infection à Papillomavirus...

Les papillomavirus humains sont des virus nus (sans enveloppe) de petite taille (45 à 55 nm de diamètre) appartenant à la famille des Papovaviridae. Leur génome est constitué d'un ADN double brin. Sur 200 papillomavirus actuellement identifiés, on dénombre 96 papillomavirus humains avec un tropisme préférentiel cutané ou muqueux et un potentiel oncogénique variable. Environ 45 génotypes HPV peuvent infecter la sphère ano-génitale et 8 génotypes HPV à haut risque ont été identifiés (par ordre de fréquence décroissante : 16, 18, 31, 33, 68, 45, 52 et 58). Les génotypes 16 et 18 sont responsables de 71 à 82 % des cancers invasifs du col utérin (1) (2) (3) (4) [ANNEXE 1].

Les papillomavirus humains constituent la première IST d'origine virale avant l'herpès génital. Toutes les femmes sexuellement actives sont susceptibles d'être infectées par un ou plusieurs HPV à un moment ou à un autre de leur vie sexuelle. Mais la prévalence de l'infection est plus importante au début de celle-ci et décroît avec l'âge (1).

Toute infection par le virus HPV entraîne des modifications cytologiques et histologiques du col répertoriées selon la classification de Bethesda. On parle de lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL) ou CIN 1, puis de lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL) ou CIN 2 et 3 (2) (3). Mais, en général, les infections à HPV sont transitoires : dans 60 à 80% des cas, chez les femmes immunocompétentes, l'infection est éliminée (3). Environ 10% persistent au delà de 2 ans et peuvent évoluer progressivement vers un carcinome infiltrant [ANNEXE 2].

2) Au cancer du col de l'utérus

Moins de 50% des dysplasies sévères liées à une infection à HPV à haut risque évoluent vers un cancer invasif (3) [ANNEXE 2]. Le cancer du col de l'utérus est un cancer d'évolution lente ; il met en moyenne dix à quinze ans à se former. Il peut être de deux types : soit carcinome épidermoïde (développé à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol) dans 80 à 90 % des cas ou soit adénocarcinome (développé à partir de l'épithélium cylindrique de l'endocol) dans 10-20 % des cas (3).

II. Etat des connaissances actuelles

1) Epidémiologie

a) Dans le monde

D'après l'OMS, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme, après le cancer du sein, avec près de 500 000 nouveaux cas et près de 260 000 décès en 2005. Pour donner un ordre d'idées, le TIS du cancer du col varie de 2,1 (en Egypte) à 47,3 (au Zimbabwe) pour 100 000 femmes (1) (5) [ANNEXES 3 et 4].

b) Dans l'Union Européenne

On dénombrait 30 400 nouveaux cas de cancer du col et 13 500 décès en 2004. La situation est hétérogène selon les pays. Le TIS du cancer du col varie de 4,7 (Finlande) à 18,6 (Slovénie) pour 100 000 femmes. La France a une position moyenne en terme d'incidence et de mortalité (respectivement en onzième et neuvième position) parmi les 25 états membres (1) (6) [ANNEXE 5].

c) En Métropole

Avec 3028 nouveaux cas estimés en 2012 et un TIS égal à 6,7 pour 100 000 femmes (7), le cancer du col de l'utérus est le onzième cancer le plus fréquent chez la femme et le douzième le plus meurtrier avec 1102 décès estimés en 2012 (soit un TMS de 1,8 pour 100 000 femmes). Le pic d'incidence de la maladie est observé à 40 ans avec un âge médian et un âge moyen au moment du diagnostic respectivement de 51 et 56 ans (3).

d) A la Réunion

Les dernières données datent de 2004. D'après le registre des cancers cette année là, 60 nouveaux cas de cancers du col de l'utérus ont été estimés avec un TIS égal à 13,9 pour 100 000 femmes. Un taux deux fois plus élevé qu'en France métropolitaine qui, en 2005, était de 7,1 pour 100 000 femmes. Il représente la troisième cause de cancer chez la femme après le cancer du sein et du colon et est le huitième plus meurtrier avec 15 décès estimés en 2007, soit un TMS de 4,7 pour 100 000 femmes. Cela représente également le double des chiffres métropolitains pour la même année qui s'élèvent à 2,1 pour 100 000 femmes (8) [ANNEXES 6 et 7].

2) Les facteurs de risque

L'infection persistante à HPV oncogène est un facteur nécessaire mais non suffisant à l'évolution des lésions précancéreuses en lésions cancéreuses. Comme nous l'avons vu plus haut, les femmes infectées par les virus, même les plus oncogènes, ne développeront pas toutes un cancer du col de l'utérus. Les cofacteurs agissant dans le développement des lésions cancéreuses cervicales ne sont pas parfaitement

connus au jour d'aujourd'hui, mais il semble que certains puissent favoriser la persistance de l'infection (1) (3).

a) Les facteurs environnementaux

- La coinfection avec d'autres IST comme le VIH, l'herpès simplex 2, le chlamydiae et le gonocoque.
- L'utilisation au long cours (≥5 ans) de contraceptifs oraux augmenterait la zone de remaniement du col et favoriserait sa sensibilité aux infections HPV.
- Le tabagisme actif (>15 cigarettes par jour) ou passif potentialiserait l'effet cancérogène de l'HPV.
- Des facteurs nutritionnels comme une carence en vitamine B6, B12 et folates auraient même été évoqués (9).

b) Les facteurs liés à l'hôte

- L'existence d'un déficit immunitaire acquis.
- Des rapports précoces et une multiplicité des partenaires.
- Une parité élevée.

c) Les facteurs liés au virus

- Une infection par un type de papillomavirus à haut risque oncogène ou par plusieurs types d'HPV oncogènes de façon simultanée.
- Une charge virale élevée,
- Une infection par certains variants viraux à plus haut risque de cancer au sein d'un même génotype (exemple du HPV 16 E6-350G) (10).

3) Les différents moyens de prévention

a) La prévention secondaire

Le dépistage du cancer du col de l'utérus est une démarche de prévention secondaire jugée universellement efficace et recommandée dans la plupart des pays développés. Il repose sur le frottis cervico-utérin, conventionnel sur lame ou en milieu liquide et consiste en un prélèvement de cellules au niveau de la zone de remaniement ou, autrement nommée, zone de jonction squamo-cylindrique (le cancer du col de l'utérus naissant entre l'exocol et l'endocol). En France, le frottis de dépistage est recommandé pour toutes les femmes dès 25 ans et jusqu'à 65 ans, tous les 3 ans, après deux FCU normaux effectués à un an d'intervalle chez toute femme asymptomatique ayant ou ayant eu une activité sexuelle (2) (3).

Le taux de couverture du dépistage en France métropolitaine serait estimée à 57 % sur la période 2006-2008 chez les femmes âgées de 25 à 65 ans (2). Il varie entre les départements français. Les départements d'outre mer auraient un taux de couverture parmi les plus bas, avec des chiffres autour de 47,9% pour La Réunion sur la période 2006-2008 chez les femmes âgées de 25 à 65 ans (2) (3).

Au jour d'aujourd'hui, il n'existe pas de programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France comme il existe pour le cancer du sein ou du colon. Et pourtant il a été recommandé en 2002 par l'OMS (5), en 2003 par le conseil de l'Union Européenne (11) et en 2005 par le CIRC (12). Sept pays en Europe (Finlande, Royaume-Uni, Danemark, Suède, Islande, Pays-Bas et Norvège) ont déjà mis en place ce type de dépistage.

Ainsi le Plan cancer 2009-2013 a été mis en place en vue de renforcer les actions en faveur du dépistage du cancer du col auprès des femmes à risque (13). Dans les années 90, quatre départements (Bas-Rhin, Haut-Rhin, Isère et Martinique) avaient mis en place un programme de dépistage organisé du cancer du col. Ils ont été rejoints en 2009 par neuf autres départements (Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de-Dôme, Cher, Indre et Loire, Maine et Loire, La Réunion, Val de Marne). Il s'agit d'un courrier pour rappeler aux femmes n'ayant pas fait de frottis depuis plus de trois ans l'intérêt du dépistage ou d'une relance pour inciter les femmes dont le frottis présentait une anomalie à consulter (14).

b) La prévention primaire

Depuis 2006, la prévention primaire du cancer du col existe avec la vaccination anti-HPV. Deux vaccins dirigés contre certains génotypes HPV ont reçus l'AMM et sont disponibles à ce jour en France : GARDASIL°, vaccin recombinant quadrivalent (génotypes 6, 11, 16 et 18), et CERVARIX°, vaccin recombinant bivalent (génotypes 16 et 18). Il est recommandé de proposer la vaccination en ciblant les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans au plus tôt notamment avant leur premier rapport sexuel avec un rattrapage possible entre 15 et 19 ans pour les adolescentes non encore vaccinées. D'après les nouvelles recommandations vaccinales de 2014, le schéma consiste en deux doses à 6 mois d'intervalle pour les jeunes filles de moins de 14 ans et en trois doses (0,2,6 mois pour le quadrivalent et 0,1,6 mois pour le bivalent) pour les plus âgées (15). Mais cette vaccination ne protège pas contre tous les génotypes HPV oncogènes (2)(3).

III. Particularités sociodémographiques de La Réunion

Comme il a été vu plus haut, certains facteurs environnementaux pourraient favoriser la persistance de l'infection HPV et son évolution vers le carcinome infiltrant. Il s'avère par conséquent important de prêter attention aux particularités propres de La Réunion tant sur le plan démographique que sur ses pratiques culturelles. Ce sont des éléments dont il faudra tenir compte dans l'interprétation des futurs résultats.

1) Structure de la population

En 2013, d'après l'INSEE, la population sur l'île s'élevait à 840 974 habitants dont 51% de femmes. La Réunion n'a pas encore achevé sa transition démographique : sa population augmente et reste encore

jeune par rapport au continent. 41% de la population réunionnaise a moins de 25 ans (contre 31% en France métropolitaine) et seulement 14% a 60 ans ou plus (contre 22%).

2) Culture réunionnaise

a) **La précocité sexuelle**

L'étude HBSC (Health Behaviour in School-aged Children) est une enquête française qui a été menée en 2010 auprès de collégiens de 11 à 15 ans issus de 608 classes (au sein de 367 établissements scolaires). Le questionnaire, validé sur le plan international, était orienté sur leur santé (16). D'autre part, à La Réunion, l'enquête ETADAR (Tabac, Alcool, Drogues) visant à étudier les comportements à risque des adolescents a été effectuée de 2006 à 2007 auprès de jeunes scolarisés de 13 à 18 ans issus de 252 classes. 4680 questionnaires ont été analysés (17). Ces deux études ont été réalisées à partir de méthodologies similaires. Elles mettaient en évidence une sexualité plus précoce chez les jeunes réunionnais que chez les jeunes métropolitains : 37% déclareraient avoir déjà eu un rapport sexuel à 14-15 ans (contre 26,7% en métropole). L'étude HBSC considèrerait les relations sexuelles précoces comme des indicateurs de risque d'IST et de grossesses non désirées liés à une faible utilisation du préservatif lors des premiers rapports : 27% des garçons et 16,2 % des filles en classe de 4^{ème} ni auraient pas eu recours lors de leur dernier rapport contre respectivement 11,2% et 10% en classe de 3^{ème} (16).

Deux marqueurs principaux de cette sexualité précoce à La Réunion peuvent être relevés :

- Le nombre d'IVG chez les mineures qui s'élèverait en 2009 à 20 pour 1000 jeunes filles contre 12 pour 1000 en métropole (17) (18) et pour lequel l'évolution, même si le nombre pour 1 000 femmes tout âge confondu paraît stable depuis 2002 sur l'île, serait en augmentation chez les mineures avec des chiffres qui auraient presque doublés de 2000 à 2006, passant de 346 à 624 IVG par an (19).
- Et la naissance de près de 600 enfants issus de mères mineures chaque année (soit environ 5% des naissances totales) ; une proportion bien plus importante qu'en métropole où elles ne représenteraient que 0,5 % des naissances en 2010, d'après l'INSEE.

Une étude anthropologique sur les grossesses précoces chez les mineures à La Réunion menée en 2010 (20), a essayé de répondre à ses différences. Dans la société traditionnelle réunionnaise, il existerait une hypervalorisation culturelle de la fécondité associée à une tradition de grossesses menées à un âge souvent inférieur à 20 ans pour la première. Une enquête réalisée en 2009, dans le cadre d'une thèse d'exercice de médecine générale irait dans le sens de ces affirmations. Elle a été menée auprès de 145 jeunes filles ayant accouché ou pratiqué une IVG et avait pour but entre autres de définir le contexte socio-culturel de ces grossesses précoces dans le département. 50% des mères de ces jeunes mamans mineures avaient eu une grossesse avant 20 ans. 4 jeunes filles sur 10 témoignaient autant de leur propre bonheur, que du bonheur de leur couple ou de celui des grands-parents et près de 3 adolescentes sur 10 estimaient avoir été soutenues dans leur choix (21).

Ces mères seraient plutôt issues d'un milieu modeste et de familles nombreuses (plus de 3 enfants), où elles auraient eu l'habitude de s'occuper non seulement de leurs frères et sœurs cadets mais aussi comme c'est encore le cas dans les Hauts, les familles vivant souvent à proximité, de leurs cousins et

cousines. La naissance de leur enfant prolongerait cette situation en leur donnant de nouvelles responsabilités et en leur offrant une reconnaissance sociale de mère plutôt bien vécue (20). Il y aurait aussi chez ces jeunes mères une méconnaissance des méthodes contraceptives, notamment chez celles de moins de 16 ans. Selon l'enquête précédente, une adolescente mineure sur 4 ayant accouché ou pratiqué une IVG déclarait ne jamais avoir eu recours à la contraception (21). De même, si l'on reprend les données de l'étude ETADAR, la proportion de jeunes réunionnais entre 13 et 18 ans ayant dit ne jamais avoir utilisé de moyen de contraception serait estimée autour de 15% (22).

b) Les IST

En dehors du VIH, ces infections ne relèvent pas d'une déclaration obligatoire ; il n'existe donc actuellement aucun recueil exhaustif de données disponible. Elles sont issues de réseaux de laboratoires ou de cliniciens volontaires sur l'ensemble du territoire français, DOM exclus (Rénachla depuis 1989 pour le chlamydiae, Rénago pour le gonocoque depuis 1986, RésIST pour l'ensemble des IST depuis 2004) et reprises par l'InVS (23).

Comme il a été mentionné plus haut, les coinfections avec le VIH, l'HSV 2, le chlamydiae et le gonocoque sembleraient, d'après la littérature, favoriser la persistance de l'infection HPV.

A l'exception du VIH, selon l'ensemble des réseaux, il existerait une augmentation des diagnostics positifs de ces affections sur ces dernières années aussi bien dans la population d'outre-mer que la population métropolitaine. Mais ces chiffres sont probablement influencés par la généralisation et l'amélioration des techniques de dépistage au fur et à mesure des années (même si ce dernier reste encore insuffisant).

Pour ce qui est :

- du VIH : d'après l'InVS, le nombre estimé de découverte de séropositifs en France aurait diminué de 7670 en 2004 à 6088 en 2011. Depuis 2008 les chiffres évolueraient favorablement mais très peu (24).

Pour l'ORS (25), le taux de séropositivité à La Réunion apparaît être inférieur à la moyenne nationale (46/1 000 000 d'habitants versus 93/1 000 000 d'habitants en 2011) avec une évolution du taux de séropositivité qui semble suivre les données de la métropole pour la même période [ANNEXES 8 et 9].

- du chlamydiae : selon le réseau de laboratoires Rénachla, le nombre de diagnostic positifs sur le nombre de recherches effectuées au sein de l'ensemble des laboratoires volontaires participants serait passé de 3% à 5,5% tout sexe confondu sur la période de 2000 à 2010 en France (26) [ANNEXE 10].

L'étude Natchla est la première enquête nationale de prévalence de l'infection à chlamydiae au sein de la population générale en France métropolitaine qui s'est déroulée en 2006 sur un échantillon aléatoire de 2580 personnes de 18 à 68 ans. Il leur était proposé par téléphone de participer à un dépistage par auto-prélèvement. Cette étude retrouvait une prévalence de l'infection de 1,4 % chez les hommes et 1,6% chez les femmes, chiffres relativement comparables aux autres pays européens (27). En ce qui concerne La Réunion aucune donnée chiffrée fiable n'est disponible ; l'association RIVE (Réunion Immunodéprimés Vivre et Ecouter) qui mène des actions de prévention contre les IST au sein de l'Océan Indien, parlerait d'une incidence autour de 8 à 10 % chez les Réunionnais.

- du gonocoque : selon le réseau de laboratoires Rénago, le nombre moyen de gonocoques isolés par l'ensemble des laboratoires volontaires participant en France est passé de 1,5 à 7 de 2000 à 2010 (28) [ANNEXE 11]. Les données disponibles ne permettent pas de calculer l'incidence et la prévalence

des gonococcies en population générale et par conséquent, de quantifier la population totale touchée par cette pathologie. Dans les départements d'outre-mer, la création de réseaux locaux existe depuis peu et ne permet pas encore de mettre en évidence de chiffre sur l'évolution locale.

- de l'HSV 2 : d'après l'HAS, en France, 2 millions de personnes en seraient estimées atteintes. Aucune étude n'existe à l'échelle nationale pour évaluer l'évolution de cette infection au sein de la population générale (25). De même aucune donnée chiffrée n'est à ce jour disponible à l'échelle locale réunionnaise.

c) Le nombre de partenaires et la parité

L'étude KABP (Knowledge, Attitudes, Beliefs and Practices) est une enquête quantitative transversale, reconnue au plan national, qui a été reprise à l'échelle locale en 2012. Son but était d'évaluer les risques sexuels au sein de la population réunionnaise à l'aide d'un questionnaire standardisé. 1025 participants âgés de 15 à 59 ans avaient été interrogés par téléphone (29). Selon cette enquête, les hommes déclaraient avoir eu en moyenne 12,8 partenaires et les femmes 3,2 sur les douze derniers mois (contre 13,5 pour les hommes et 6,9 pour les femmes issus du continent au cours de l'année 2010) (30). De plus, sur un an, 3% des Réunionnais et moins de 1% des Réunionnaises déclaraient avoir eu des rapports sexuels avec plusieurs partenaires simultanément (contre 2,8% des hommes et 1,0% des femmes en métropole au cours de l'année 2010) (30). Ces chiffres, même s'ils sont difficilement interprétables compte tenu de leur manque de fiabilité, peuvent donner un aperçu des conduites sexuelles locales par rapport au continent. Il semblerait que les femmes insulaires aient deux fois moins de partenaires sexuels mais autant de relations multiples que les métropolitaines.

Sur l'île, en 2009 d'après l'INSEE, l'indice de fécondité équivalait à 2,38 enfants par femme, soit légèrement en baisse par rapport à 2008 (2,47 enfants par femme). Il reste néanmoins très élevé comparativement aux autres régions françaises : La Réunion est en deuxième position derrière la Guyane, sans considérer Mayotte. En comparaison, la France métropolitaine compte un nombre moyen d'enfants par femme de 2,01.

IV. Justification de ce travail de recherche

1) Chiffres et état des lieux

Le cancer du col de l'utérus s'avère être un problème de santé publique à La Réunion de par son incidence et de par son évolution défavorable. Comme il a été vu plus haut, d'après les données dont on dispose, il serait deux fois plus fréquent (13,9 versus 7,1/100 000) et deux fois plus mortel (4,7 versus 2,1/100 000) qu'en métropole sur la même période (2005-2007).

Sur l'île, d'après l'ORS, le taux d'incidence standardisé du cancer du col utérin aurait diminué entre 2000 (où il s'élevait à 17,18/100 000) et 2004. Mais une tendance à la hausse semblait s'amorcer depuis 2003 (où il s'élevait à 12,95/100 000). Concernant le taux de mortalité standardisé du cancer du col, il serait en diminution depuis 2001 (où il s'élevait à 6,5/100 000) (8) [ANNEXES 6 et 7].

En métropole, d'après l'InCa, les taux d'incidence et de mortalité standardisés relatifs aux lésions cervicales paraissent en constante diminution depuis 1980 (où ils s'élevaient respectivement à 15/100 000 et à 5/100 000). Mais on observe une stagnation de cette décroissance depuis 1990 (13) [ANNEXE 12].

Les chiffres dont nous disposons sont anciens. En effet, l'ORS de La Réunion présente des résultats datant de plus de 10 ans. Les données relatives à l'incidence de la maladie restent-elles stables ou bien évoluent-elles depuis 2004 ? Allons nous retrouver les même écarts entre La Réunion et la France métropolitaine ? Et si cette différence devait se confirmer quelles explications proposer, au vu des résultats de notre étude et de la littérature ?

De plus, nous avons vu plus haut qu'il existait des particularités sociologiques propres à l'île de La Réunion. La précocité sexuelle évoquée au cours de certaines enquêtes met en évidence des rapports sexuels à risques illustrés par : un nombre d'IVG chez les moins de 18 ans en augmentation et presque deux fois supérieur à la métropole (20 versus 12/1000), un nombre de grossesses chez les mineures dix fois supérieur (5% versus 0,5%) et une parité élevée. Certains experts s'interrogent quant à ces habitudes qui pourraient jouer un rôle dans l'abaissement de l'âge au pic d'incidence et de l'âge moyen de survenue du cancer du col de l'utérus de façon significative par rapport à la métropole.

2) Questions posées

De 2010 à 2012, les taux standardisés du cancer du col de l'utérus à La Réunion en terme d'incidence, sont-ils superposables aux données de 2004 ou ont-ils évolués ? Les écarts se maintiennent-ils avec l'Hexagone ? Et si cette différence se confirme quelles explications proposer, au vu des résultats de notre étude et de la littérature ?

L'âge au pic d'incidence et l'âge moyen de survenue du cancer du col de l'utérus à La Réunion sont-ils significativement abaissés par rapport à la métropole ?

PARTIE 2 : POPULATION ET METHODE

I. Population

Cette étude descriptive rétrospective repose sur les données du Registre des Cancers de la Réunion. Le Registre des Cancers de la Réunion est un registre de population qui recense de manière continue et exhaustive depuis 1988 l'ensemble des tumeurs malignes et hémopathies malignes diagnostiquées dans la population réunionnaise. Le recensement des cas repose sur les sources habituelles de données des registres des cancers, les plus importantes étant les laboratoires d'anatomopathologie et de cytologie pathologique, les établissements de santé (PMSI, services de soins,...), l'assurance maladie (mises en ALD pour cancer), les réseaux de soin (ONCORUN).

Pour cette étude ont été extraits de la base de données du registre tous les cas de cancers in situ et invasifs du col de l'utérus diagnostiqués entre le 01/01/2010 et le 31/12/2012 ; critères de sélection :

- code topographie CIM-O = C53 (31),
- code comportement morphologie CIM-O en /2 (tumeur in situ) ou /3 (tumeur invasive) ;
- code postal de résidence à la Réunion.

Plus précisément le recueil s'est effectué au sein des quatre hôpitaux publics de l'île (Saint Denis, Saint Benoît, Saint Paul et Saint Pierre) et d'une institution privée (Sainte Clotilde). Deux cabinets sur trois d'anatomie et de cytopathologie libéraux ont également été sollicités et ont accepté de fournir la totalité de leur données.

Pour chacun des cas recensés, il y a eu un retour au dossier de la patiente dans les différents établissements de prise en charge afin de confirmer les critères d'inclusion, un certain nombre de cas de cette période recensés par le registre n'ayant pas encore été validés. Ont notamment été exclues les lésions précancéreuses LSIL (CIN1) et HSIL (CIN2 et CIN3), les tumeurs cervicales non épithéliales (sarcomes, mélanomes, lymphomes) et les patientes domiciliées hors Réunion au moment du diagnostic.

II. Méthode

Pour chacun des cas recensés et après validation des critères d'inclusion, les données relatives à chaque patiente ont été recueillies via un questionnaire papier. Elles consistaient à :

- caractériser l'identité des patientes en terme de niveau d'étude, de profession et de couverture sociale.
- compléter leur lieu de naissance et leur adresse au moment du diagnostic. Nous avons choisi de segmenter l'île en quatre parties correspondant aux points cardinaux en nous inspirant de la carte établie par l'ONF (Organisme National des Forêts). La Région Nord regroupait la commune du Port jusqu'à Sainte Suzanne. La Région Ouest s'étalait de la commune de Saint Paul jusqu'à Etang Salé. La Région Sud partait de la commune de Saint Louis jusqu'à Saint Philippe. Et la Région Est allait de la commune

de Saint André à Sainte Rose. Par ailleurs, une cinquième zone correspondant aux cirques a été délimitée.

- relever les facteurs de risque du cancer du col évoqués dans la littérature (la multiparité, les antécédents d'IST, la contraception oestro-progestative au long court, l'existence de déficits immunitaires - VIH, Hémopathie, traitement immunosuppresseur - ou de co-morbidités associées - diabète, obésité, insuffisance rénale chronique - , l'intoxication tabagique, l'âge du premier rapport).
- préciser s'il existait un suivi en datant l'antériorité du dernier frottis.
- indiquer s'il y avait eu récurrence.
- noter les circonstances diagnostiques avec la date et le délais de consultation depuis l'apparition des premiers symptômes.
- relever le type histologique du cancer, la taille de la lésion et le degré d'extension selon la classification FIGO de 2009 [ANNEXE 13].
- préciser le type de traitement effectué.
- et caractériser l'issue [ANNEXE 14].

Le recueil de données s'est effectué sur un an (de Janvier 2014 à Décembre 2014) avec l'aide des logiciels médicaux (Crossway pour le CHU de Saint Denis et de Saint Pierre, Dxcare pour le CH de Saint Paul et Dopatient pour la clinique Saint Clotilde). Les dossiers du CH de Saint Benoit ont été traités indirectement via les trois sites principaux (Saint Denis, Sainte Clotilde et Saint Pierre) ; les patientes, suite au diagnostic, y étant normalement adressées pour poursuivre la prise en charge.

Un premier élagage de dossiers n'entrant pas dans les critères d'inclusion a été réalisé grâce à l'informatique. Tout dossier incomplet présentant un nombre important de données manquantes était ressorti à partir des archives des différents sites.

En ce qui concerne les femmes pour lesquelles le frottis était recensé comme pathologique par les cabinets d'anatomie et de cytopathologie libéraux (n'ayant pu avoir accès aux comptes rendus originaux), il a fallu rechercher la trace de leur admission sur l'un des cinq centres principaux afin de vérifier les critères d'inclusion à l'étude. Pour dix d'entre elles, il n'a pas été possible d'accéder aux dossiers médicaux ; elles ont donc été exclues de principe.

Le recueil de données a été réalisé sous Excel[®], de manière anonymisée.

III. Analyse statistique

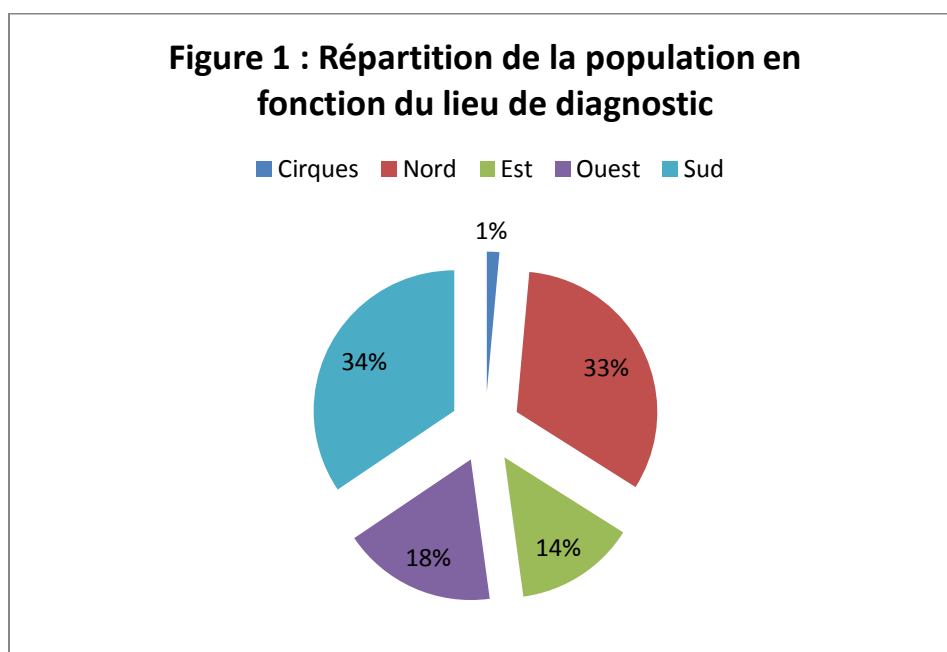
Pour l'analyse descriptive, les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages, les variables quantitatives en moyenne avec écart type (ET) ou médiane avec 25^{ème} et 75^{ème} percentile. Pour les analyses bivariées, les comparaisons concernant les variables continues ont été réalisées par le test de Student ou le test U Mann Witney selon les conditions de validité pour les comparaisons de 2 groupes, par analyse de variance ou le test de Kruskal Wallis pour les comparaisons de plus de 2 groupes. La normalité des distributions a été évaluée en utilisant le test de Shapiro-Wilk, l'homoscedasticity a été vérifiée en utilisant le test de Levene ou de Bartlett. Les comparaisons de pourcentage ont été réalisées par le test du Chi2 ou le test exact de Fisher selon conditions de validité. Le seuil de significativité retenu est le classique seuil de 0.05.

Les taux d'incidence ont été calculés en utilisant les effectifs de la population réunionnaise donnés par l'INSEE. Outre les taux d'incidence brut, ont été calculés les TIS sur la population mondiale (standardisation directe (32)) afin de pouvoir les comparer dans le temps (précédentes études) ou avec ceux d'autres populations. Les taux d'incidence sont donnés avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

PARTIE 3 : RESULTATS

I. Données sociodémographiques

Au total sur l'ensemble des sites de recueil, 209 patientes atteintes de lésions cervicales in situ ou infiltrantes ont été incluses dans l'étude.



La répartition des cas était proportionnellement équivalente entre le Nord et le Sud (32,5% versus 34,5%) et entre l'Est et l'Ouest (13,8% versus 17,7%).

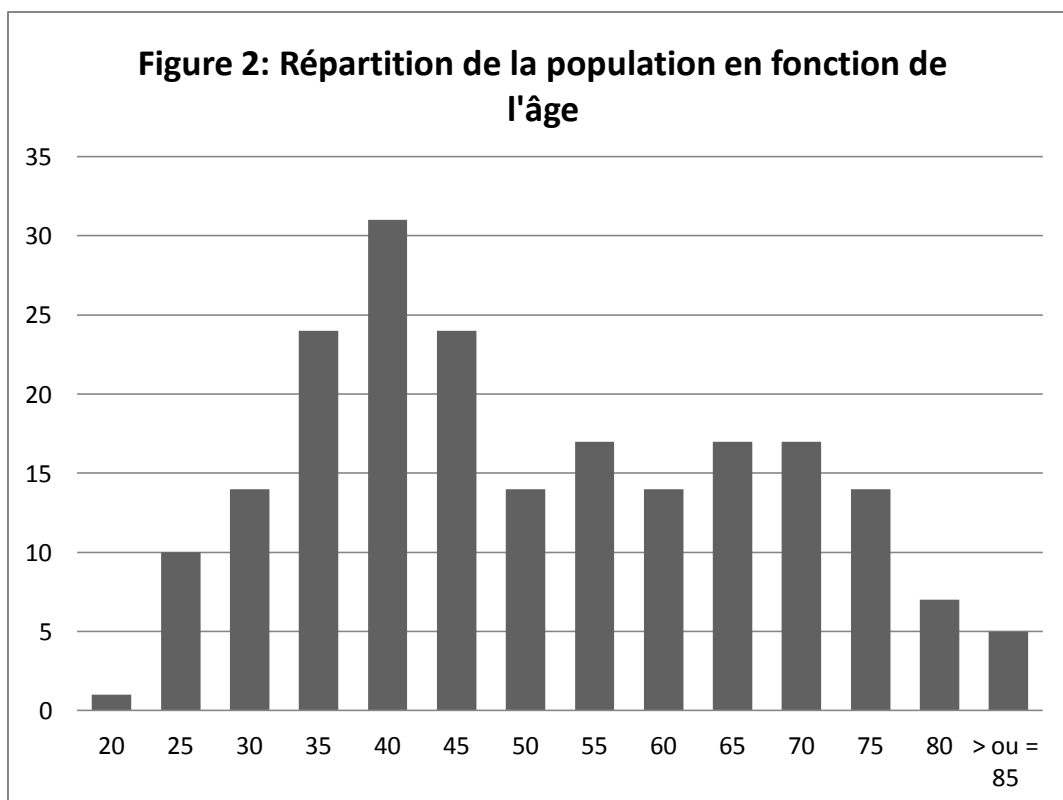
Tableau 1 : Caractéristiques de la population – Age

AGE	n	%	% cumulé
20	1	0,48	0,48
25	10	4,78	5,26
30	14	6,7	11,96
35	24	11,48	23,44
40	31	14,83	38,28
45	24	11,48	49,76
50	14	6,7	56,46
55	17	8,13	64,59
60	14	6,7	71,29
65	17	8,13	79,43
70	17	8,13	87,56
75	14	6,7	94,26
80	7	3,35	97,61
> ou = 85	5	2,39	100
TOTAL	209	100	100

L'âge s'échelonnait de 24 ans, pour la plus jeune, à 98 ans, pour la plus âgée.

L'âge médian et l'âge moyen de notre échantillon tout stade confondu se situaient respectivement à 50 ans (25^{ème} percentile = 41 ans ; 75^{ème} percentile = 67 ans) et 53 ans (ET = 16,5 ans).

25 patientes atteintes (12%) avaient moins de 35 ans.



L'âge au pic d'incidence du diagnostic du cancer du col de notre échantillon se situait à 40 ans.

Tableau 2 : Caractéristique de la population – Origine géographique

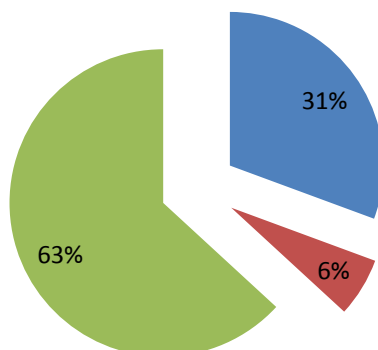
NP : Non précisé

Origine géographique	n	%
Réunion	156	74,64
Cirques	7	3,35
Nord	40	19,14
Est	24	11,48
Ouest	33	15,79
Sud	52	24,88
Zone Océan Indien	5	2,39
Maurice	2	0,96
Mayotte	3	1,43
Afrique	9	4,31
Comores	1	0,48
Madagascar	8	3,83
Métropole	18	8,61
Europe	1	0,48
Monde	1	0,48
NP	19	9,09
TOTAL	209	100

Les patientes touchées par le cancer du col de l'utérus étaient nées à La Réunion dans environ 75% des cas. 8,5% étaient issues de la métropole et 6,7% de la zone océan indien ou du continent africain avec une prédominance de Madagascar.

Figure 3 : Répartition de la population en fonction du niveau d'étude : le baccalauréat

■ Oui ■ Non ■ NP

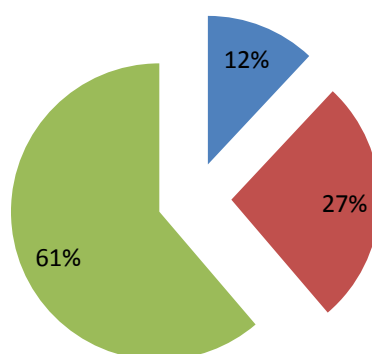


NP : Non Précisé

Parmi les 209 patientes, 64 (soit 30,6%) avaient passé le baccalauréat et 13 (soit 6,2%) avaient un niveau d'étude inférieur. Ce statut n'a pu être précisé chez 132 femmes (63,2%).

Figure 4 : Répartition de la population en fonction du niveau de protection sociale - CMU de base

■ Oui ■ Non ■ NP



NP : Non Précisé

Parmi les 209 patientes, 25 (soit 11,9%) avaient accès à une couverture maladie universelle et 56 (soit 26,8%) adhéraient à une mutuelle. Ce statut n'a pu être précisé chez 128 femmes (61,2%).

Tableau 3 : Caractéristiques de la population – Gestité

NP : Non précisé

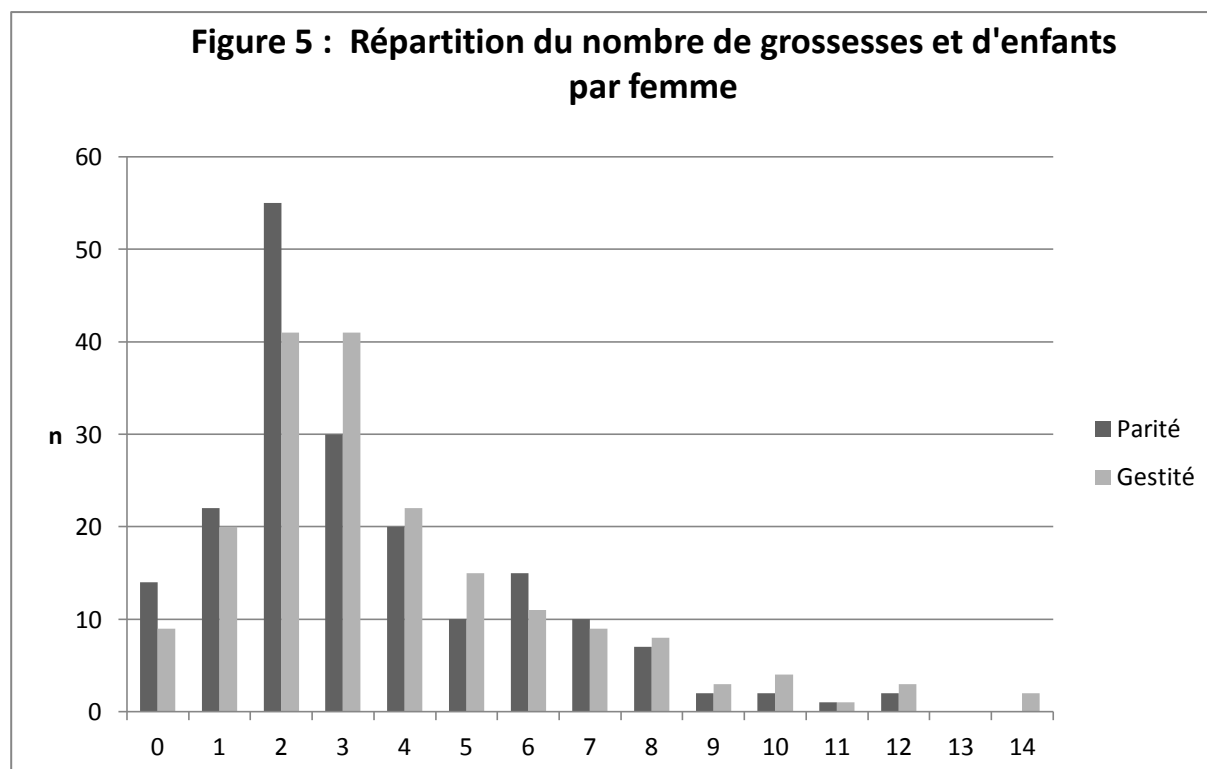
Gestité	n	%	% cumulé
0	9	4,31	4,31
1 et 2	61	29,19	33,5
3 et 4	63	30,14	63,64
5+	56	26,79	90,43
NP	20	9,57	100
TOTAL	209	100	100

Tableau 4 : Caractéristiques de la population – Parité

NP : Non précisé

Parité	n	%	% cumulé
0	14	6,7	6,7
1 et 2	77	36,84	43,54
3 et 4	50	23,92	67,46
5+	49	23,45	90,91
NP	19	9,09	100
TOTAL	209	100	100

La gestité s'échelonnait de G0 à G14 et la parité de P0 à P12. Le nombre moyen grossesses et d'enfants par femme dans notre échantillon était respectivement de 3,8 (ET = 2,8) et de 3,4 (ET = 2,5).



II. Antécédents personnels / Facteurs de risque

Tableau 5 : Antécédent personnels – IST

IST	n	%
VIH	5	2,39
Herpès	0	0
Syphilis	0	0
Hépatites	2	0,96
Gonocoque	0	0
Chlamydiae	1	0,48
TOTAL	8	3,82

Parmi les 209 patientes, 8 cas d'IST ont été relevés (soit 3.8%) mais seuls 6 étaient reconnus comme facteurs de risque de cancer du col dans la littérature (5 VIH et 1 chlamydiae).

Tableau 6 : Antécédent personnels - Déficit immunitaire

DEFICIT IMMUNITAIRE	n	%
VIH	5	2,39
Hémopathie	0	0
Traitement immunosuppresseur	6	2,87
TOTAL	11	5,26

Dans notre population, 11 patientes (soit 5,3%) présentaient un déficit immunitaire tel qu'une infection à VIH, une hémopathie ou un traitement immunosuppresseur.

Tableau 7 : Antécédent personnels - Co-morbidités

COMORBIDITES	n	%
Diabète	38	18,18
Obésité	8	3,83
Insuffisance rénale chronique	5	2,39
TOTAL	51	24,4

Un quart (24,4%) des patientes atteintes présentaient d'autres co-morbidités tel qu'un diabète, une obésité ou une insuffisance rénale chronique. Sur les 51 patientes ayant une affection associée, le diabète était présent dans plus de la moitié des cas (18,2%).

Tableau 8 : Antécédent personnels – Tabac

NP : Non précisé, SP : Statut sans précision

TABAC	n	%
FUMEURS	52	24,88
Actifs	40	19,14
Sevrés	9	4,31
SP	3	1,14
NON FUMEURS	91	43,54
NP	66	31,58
TOTAL	209	100

Sous réserve des données manquantes existantes (31,5%), 52 soit presque un quart des patientes de notre étude touchées par le cancer du col avaient été ou étaient toujours sous l'emprise du tabac (24,8%).

Tableau 9 : Antécédent personnels - Contraception oestro-progestative

NP : Non précisé

ATCD CONTRACEPTION OP	n	%
Oui	45	21,53
Non	55	26,32
NP	109	52,15
TOTAL	209	100

Sous réserve des données manquantes existantes (52,2%), une notion de prise de contraception oestro-progestative a été retrouvée chez 21,5% (soit moins de la moitié) des patientes.

Tableau 10 : Antécédent personnels – Dernier dépistage par FCU

NP : Non précisé

Dernier FCV	n	%
< 3 ans	30	14,35
> 3 ans	26	12,44
Aucun	12	5,74
NP	141	67,46
TOTAL	209	100

Sur les 30% de données disponibles, environ 18% (soit plus de la moitié) des patientes n'avaient jamais eu de frottis ou n'étaient pas à jour de leur dépistage.

Nous observons aussi que pour 30 (soit 14,3%) des patientes, le diagnostic s'est effectué moins de 3 ans après le dernier frottis dont 21 (soit 10%) avaient été considérés « sans particularité » à priori ; hors chez ces femmes, il a été finalement décelé 5 stades supérieurs ou égal à III, 6 stades II, 2 stades Ib, 7 stades Ia et 1 CIS.

Chez les 26 patientes ayant un frottis datant de plus de 3 ans, le délai s'écoulant entre ce dernier et la date de diagnostic allait de 40 mois à 20 ans et s'élevait en moyenne à 82,5 mois (ET = 52,6 mois), soit 7 ans. La médiane était de 66,7 mois (25^{ème} percentile = 41,3 mois ; 75^{ème} percentile = 118,3 mois), soit 5 ans et demi.

Tableau 11 : Antécédent personnels - Résultat anatomo-cytopathologique du dernier FCU

NP : Non précisé

FROTTIS	n	%
Normal	41	73,21
Pathologique	14	25
NP	1	1,79
TOTAL	56	100

Sur l'ensemble des 56 derniers FCU réalisés, 14 (soit 25%) étaient pathologiques (CIN). Chez les femmes concernées par ce FCU anormal, seules 2 ont été diagnostiquées dans l'année (à 3 mois et 11 mois). Pour les 12 autres, le délai entre le dernier FCU anormal et la date de diagnostic s'étalait entre 1 et 10 ans avec des stades tel que : 7 CIS, 2 stades Ia, 1 stade II et 2 stades supérieurs ou égal à III. Les 2 stades les plus avancés ont été retrouvés chez les patientes pour lesquelles le délai de diagnostic après le dernier FCU était de 22 mois et 3 ans et 1/2. La patiente qui a mis près de 10 ans à être diagnostiquée depuis son dernier dépistage a finalement été découverte au stade Ia.

24 des frottis effectués avaient été réalisés par le gynécologue-obstétricien, 2 par le médecin traitant et 30 sans précision.

Tableau 12 : Antécédent personnels - Traitement antérieur pour CIN

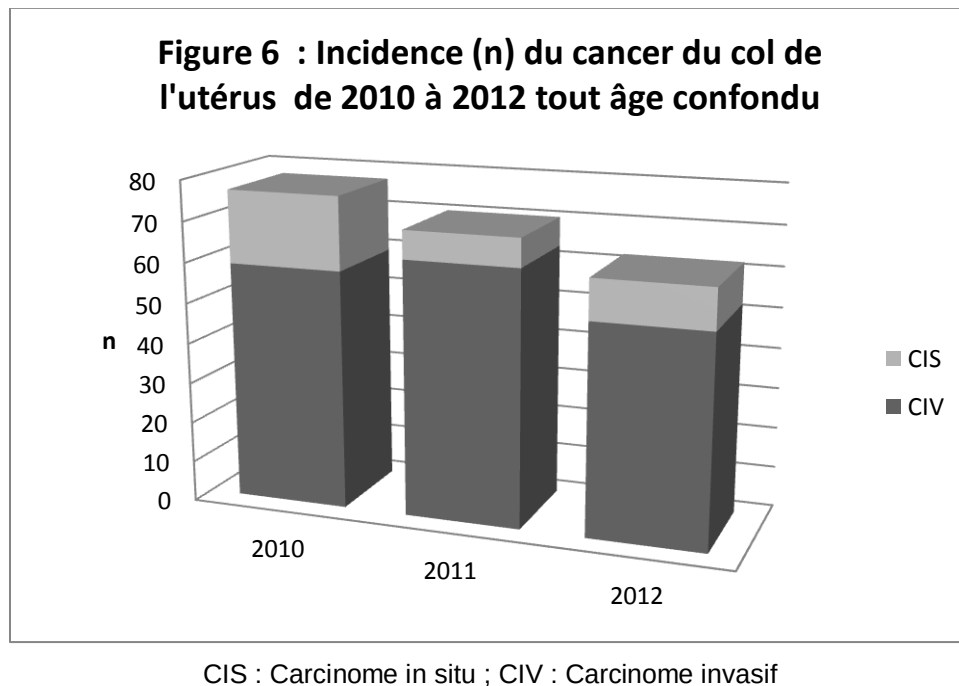
NP : Non précisé

Antécédent CIN	n	%
Oui	17	8,13
Non	191	91,39
NP	1	0,48
TOTAL	209	100

Sur les 209 patientes, 17 (soit 8,1%) avaient déjà été traitées pour des lésions dysplasiques au cours de leur vie.

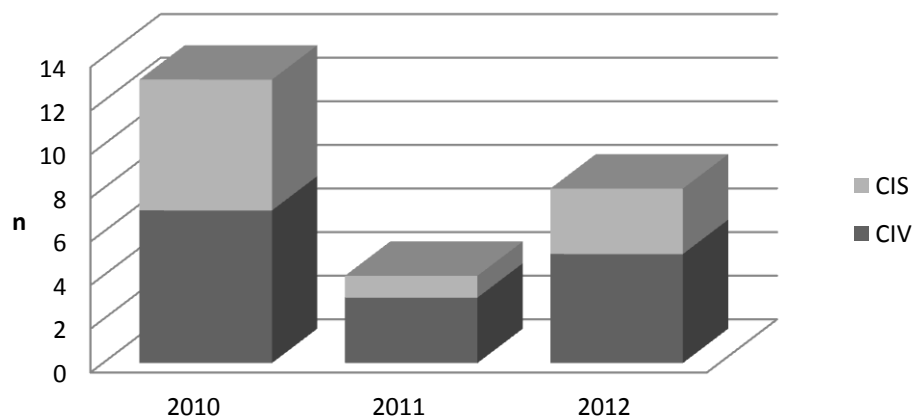
III. Données relatives au cancer

1) Incidence de la maladie / taux d'incidence standardisé



Au cours de l'année 2012, 62 nouveaux cas de cancer du col (CIS inclus) ont été recensés au cours de l'étude tout âge confondu. On en dénombrait 70 en 2011 et 77 en 2010. En retranchant les lésions non infiltrantes, on relevait 52 nouveaux cas en 2012, 63 en 2011 et 59 en 2010.

Figure 7 : Incidence (n) du cancer du col de l'utérus de 2010 à 2012 chez les femmes de moins de 35 ans



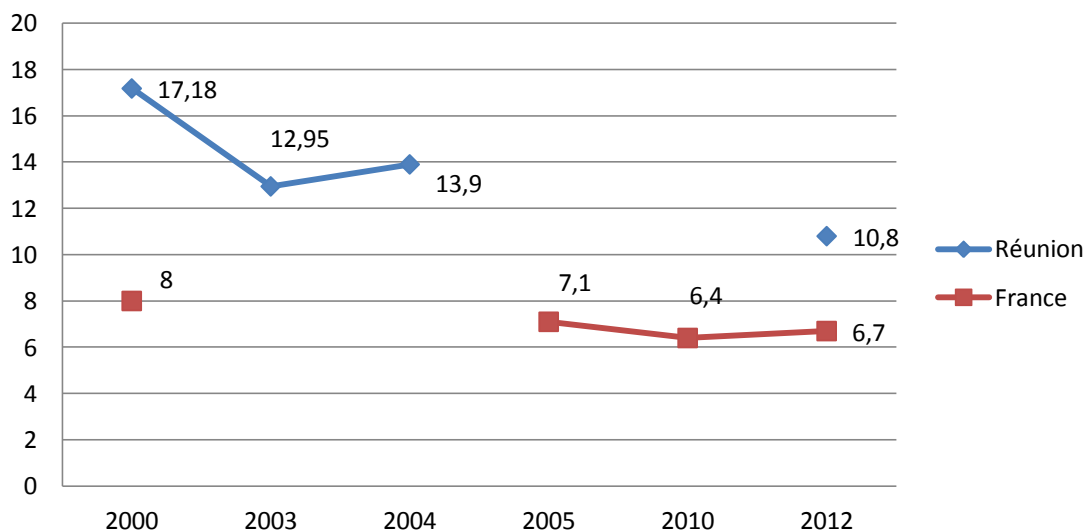
CIS : Carcinome in situ ; CIV : Carcinome invasif

Sur les 25 nouveaux cas de cancer du col observés chez les femmes de moins de 35 ans sur la période 2010-2012 inclus, 8 cas ont été recensés au cours de l'année 2012 (soit 12,9%). On en dénombrait 4 en 2011 (5,7%) et 13 en 2010 (16,8%). En retranchant les lésions non infiltrantes, on relevait 5 nouveaux cas en 2012 (9,6%), 3 en 2011 (4,8%) et 7 en 2010 (11,9%).

Parmi les nouveaux cas tout âge confondu (CIS inclus), la plus jeune patiente atteinte avait 24 ans en 2012, 28 ans en 2011 et 25 ans en 2010.

Figure 8 : Taux d'incidence standardisé du cancer du col de l'utérus à La Réunion et en France de 2000 à 2012 (CIS exclus)

Taux pour 100 000

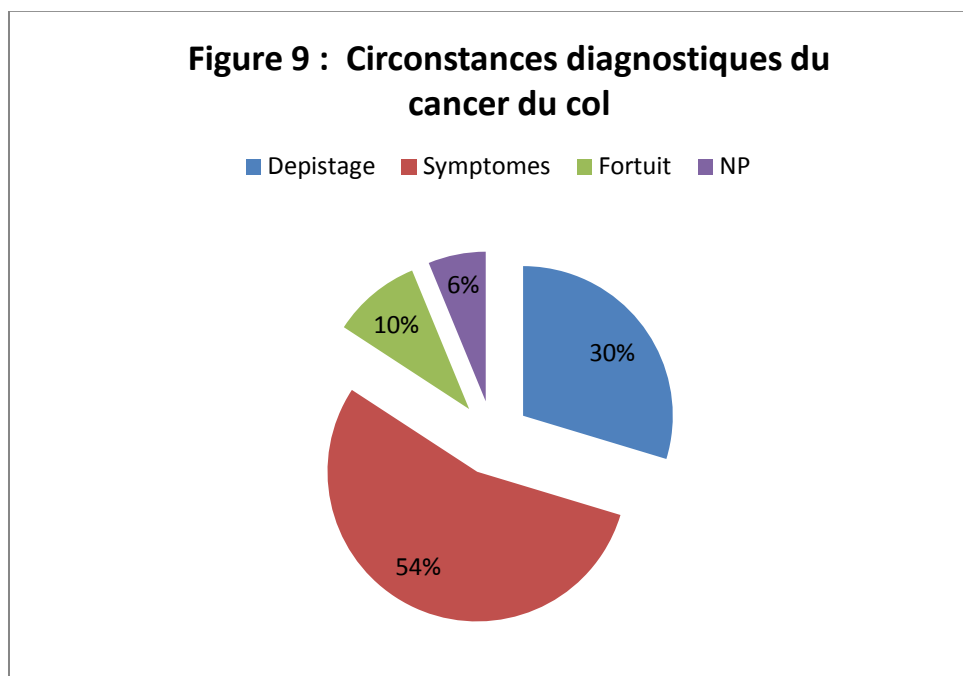


Au cours de notre étude, pour tout âge confondu, le taux d'incidence brut des carcinomes invasifs seuls s'élevait à 13,6 / 100 000 femmes (IC 95% [11,6 – 15,6]). Et pour les carcinomes invasifs associés aux carcinomes in situ, à 16,3 / 100 000 (IC 95% [14,1 – 18,5]).

En standardisant le taux d'incidence sur la population mondiale, on retrouvait pour les carcinomes invasifs seuls, un TIS à 10,8 / 100 000 femmes (IC 95% [9,2 – 12,4]). Et pour les carcinomes invasifs associés aux carcinomes in situ, un TIS à 13,2 / 100 000 (IC 95% [11,4 – 15,0]).

Chez les femmes de moins de 35 ans, le taux d'incidence brut relatif aux lésions cervicales infiltrantes seules, sur la période étudiée, s'élevait à 2,3 / 100 000 femmes (IC 95% [1,1 ; 3,4]) et à 1,9 / 100 000 (IC 95% [0,9 ; 2,9]) pour le TIS. En ajoutant les CIS on observait un taux d'incidence brut et standardisé respectivement à 3,8 (IC 95% [2,3 ; 5,2]) et 3,2 (IC 95% [2,4 ; 4,0]) pour 100 000 femmes.

2) Circonstances diagnostiques



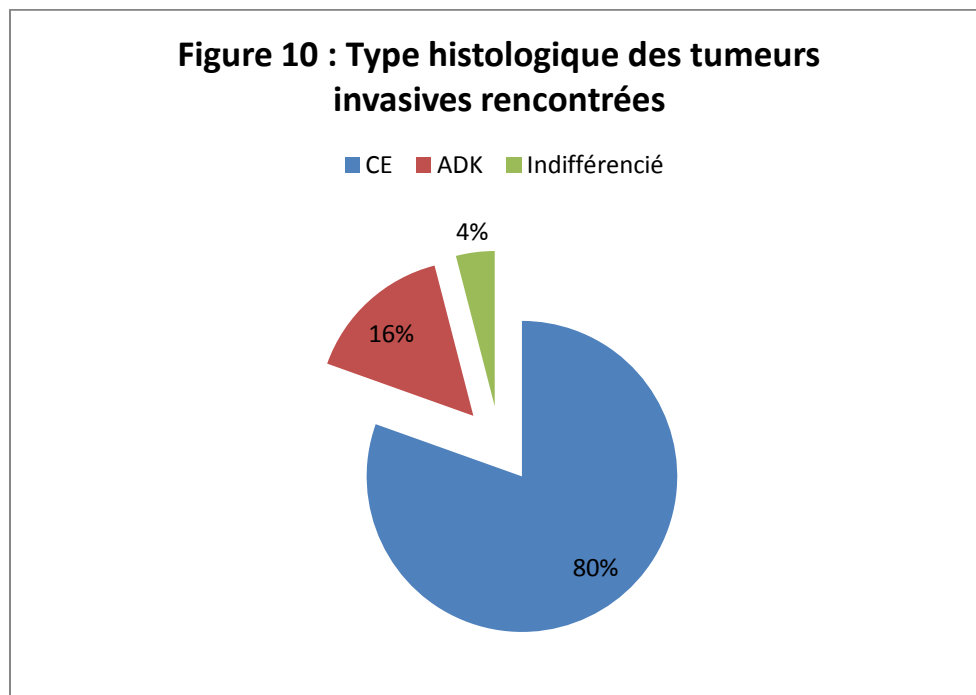
Parmi les 209 cas diagnostiqués, 62 (soit 29,7%) l'ont été par FCU, 114 (soit 54,5%) par symptômes et 20 (soit 9,6%) de manière fortuite. Il n'a pas été possible de recueillir les circonstances de découverte pour 13 patientes (soit 6,2%).

Au total, près de deux tiers des cancers du col lors de l'étude (soit environ 64%) ont été découverts sur symptômes ou de manière fortuite.

Sur les 114 patientes pour lesquelles le cancer était symptomatique, il a pu être défini un délai de consultation entre la date du début des premiers symptômes et la date de première consultation pour 74 d'entre elles. Ce délai était en moyenne de 21,1 semaines (ET = 27 semaines), soit 5 mois avec des extrêmes allant de 3 semaines à 3 ans. La médiane se situait à 11,6 semaines (25^{ème} percentile = 4,4 semaines ; 75^{ème} percentile = 27,3 semaines), soit 3 mois.

3) Caractéristiques de la tumeur

Parmi les 209 tumeurs recensées, nous avons dénombré 35 (soit 16,7%) carcinome in situ contre 174 (soit 83,1 %) lésions cervicales invasives. Chez les patientes de moins de 35 ans, il a été comptabilisé 10 CIS (soit 40%) et 15 cancers infiltrants (soit 60%).



CE : Carcinome épidermoïde, ADK : Adénocarcinome

Sur les cas observés de cancers invasifs, tout âge confondu, il a été dénombré 140 carcinomes épidermoïdes (soit 80,4%), 27 Adénocarcinomes (soit 15,5%) et 7 indifférenciés (soit 4%). Chez le groupe de patientes de moins de 35 ans, nous avons observé 13 carcinomes épidermoïdes (soit 86,6%) et 2 Adénocarcinomes (soit 13,3%).

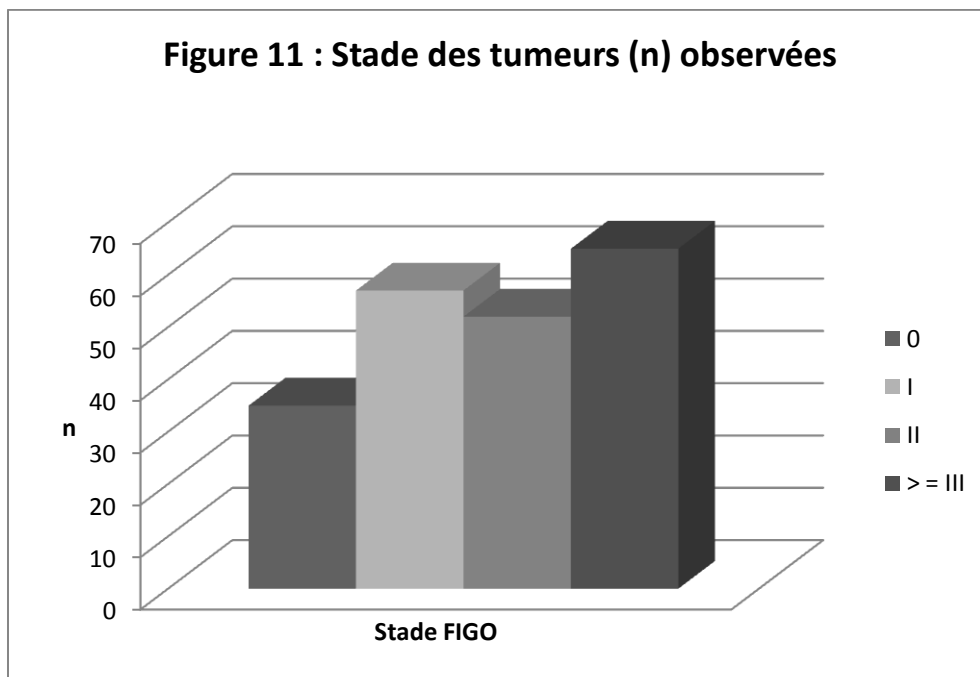
Tableau 13 : Données relatives au cancer – Stades répartis selon la classification FIGO 2009

STADES	n	%	%cumulé
0	35	16,75	16,75
Ia, Ib1	50	23,92	40,67
Ib2	7	3,35	44,02
II	52	24,88	68,9
>= III	65	31,1	100
TOTAL	209	100	100

124 sur les 209 des tumeurs recensées au cours de l'étude (soit 59.3 %) étaient considérées comme localement avancées car supérieures ou égales au stade Ib2 et donc ne relevant plus d'une chirurgie

première. Presqu'un tiers de ces lésions (31,1%) présentaient un stade égal ou supérieur au stade III soit avec un début d'extension loco-régionale (vagin, vessie, uretères).

Chez les femmes de moins de 35 ans au cours des 3 années étudiées il a été relevé : 4 patientes diagnostiquées au stade II et 2 à un stade supérieur ou égal au stade III, soit 6 sur 25 (24%) à un stade avancé.



Les taux d'incidence brut calculés pour chacun des stades étaient :

- Stade 0 (CIS) : 2,7 / 100 000 (IC 95% [1,1 ; 3,4])
- Stade I : 4,4 / 100 000 (IC 95% [3,3 ; 5,6])
- Stade II : 4,1 / 100 000 (IC 95% [3,0 ; 5,2])
- Stade III et plus : 5,1 / 100 000 (IC 95% [3,8 ; 6,3])

IV. Les traitements et l'issue

Tableau 14 : Les traitements – issus de la première RCP

RCT : Radio-chimiothérapie, RT : Radiothérapie, CT : Chimiothérapie

1er TRAITEMENT	n	%
Chirurgie	85	40,77
RCT	86	41,15
RT	17	8,13
CT	11	5,26
Soins palliatifs	10	4,78
TOTAL	209	100

Comme il a été vu plus haut, 124 soit plus de la moitié des patientes (59,3%) présentaient des formes localement évoluées ne permettant pas d'effectuer de chirurgie première.

Chez les femmes de moins de 35 ans, 6 sur 25 (24%) ont bénéficié d'une RCT concomitante en première intention.

Tableau 15 : Issue des patientes

NP : Non précisé

ISSUE	n	%
Vivantes	146	69,86
Décédées	45	21,53
NP	18	8,61
TOTAL	209	100

Sur les 209 patientes, il a été retrouvé une notion de décès pour 45 d'entre elles (21,5%).

Chez les femmes de moins de 35 ans, il a été comptabilisé 1 décès au cours des trois années étudiées.

V. Analyse bivariée

Tableau 16 : Analyse bivariée – Stades et tabac – n (%)

ATCD Tabac / Stade	0	I et II	III et IV	TOTAL
Non	9 (10,0)	55 (60,4)	27 (29,7)	91 (100,0)
Oui	9 (17,3)	30 (57,7)	13 (25,0)	52 (100,0)
TOTAL	18 (12,6)	85 (59,5)	40 (28,0)	143 (100,0)

p = 0,4

Dans notre étude, chez tous les CIS confondus, 9 patientes étaient fumeuses (soit 17.3%) et 9 ne l'étaient pas (soit 10%). Chez les stades supérieurs ou égal à III, la notion de tabagisme a été retrouvé chez 13 patientes (soit 25%) et l'absence de notion chez 27 patientes (soit 29,7%). Mais il n'y a pas eu d'augmentation statistiquement significative du nombre de fumeuses en fonction du stade.

Tableau 17 : Analyse bivariée – Stades et antécédent de déficit immunitaire – n (%)

Déficit immunitaire / Stade	0	I et II	III et IV	TOTAL
Non	28 (14,4)	105 (53,8)	62 (31,8)	195 (100,0)
Oui	5 (50,0)	4 (40,0)	1 (10,0)	10 (100,0)
TOTAL	33 (16,1)	109 (53,2)	63 (30,7)	205 (100,0)

$$p = 0,1$$

Dans notre étude, sur l'ensemble des CIS, 5 patientes étaient immunodéprimées (50%) contre 1 (10%) chez les stades supérieurs ou égal à III. Nous n'avons donc pas retrouvé plus de déficits immunitaires chez les femmes atteintes des cancers les plus avancés.

Tableau 18 : Analyse bivariée – Stades et co-morbidités – n (%)

Co-morbidités / Stade	0	I et II	III et IV	TOTAL
Non	31 (19,4)	91 (56,9)	38 (23,7)	160 (100,0)
Oui	2 (4,4)	18 (40,0)	25 (55,6)	45 (100,0)
TOTAL	33 (16,1)	109 (53,2)	63 (30,7)	205 (100,0)

$$p < 10^{-3}$$

Dans notre étude, chez tous les CIS confondus, 2 patientes avaient une co-morbidité associée (soit 4.4%) contre 25 (soit 55.6%) chez les stades supérieurs ou égal à III. La présence d'un diabète, d'une obésité ou d'une insuffisance rénale, étaient associés à un diagnostic évolué de cancer du col de façon significative. A noter que les patientes diabétiques prises à part, présentaient aussi des tumeurs plus évoluées lors du diagnostic que les patientes sans antécédent, et ce de manière significative ($p = 0,001$).

Tableau 19 : Analyse bivariée – Stades et circonstances diagnostiques – n (%)

Stade / Mode de découverte	Dépistage	Symptômes	Fortuit	TOTAL
0	30 (48,4)	1 (0,9)	0 (0,0)	31 (15,8)
I et II	32 (51,6)	62 (54,4)	9 (45,0)	103 (52,5)
III et IV	0 (0,0)	51 (44,7)	11 (55,0)	62 (31,6)
TOTAL	62 (100,0)	114 (100,0)	20 (100,0)	196 (100,0)

$$p < 10^{-3}$$

Sur l'ensemble des tumeurs, 62 ont été diagnostiquées par le biais du dépistage systématique, 114 sur symptômes et 20 de manière fortuite. Soit moins d'un tiers des tumeurs cervicales ont été diagnostiquées par FCU lors de notre travail (31,6%). 30 sur 31 (soit 96,7%) des CIS pour lequel les circonstances diagnostiques ont pu être relevées au cours de l'étude, ont été diagnostiqués grâce au dépistage, 1 seul (3,2%) s'est révélé symptomatique. A l'inverse, plus le cancer était avancé (stade supérieur ou égal à III), moins il était diagnostiqué par frottis (0%) et plus il était découvert de façon symptomatique ou fortuite (100%) de façon significative.

Tableau 20 : Analyse bivariée – Stade et antécédent de dysplasie cervicale – n (%)

ATCD CIN / Stade	0	I et II	III et IV	TOTAL
Non	28 (14,6)	103 (53,9)	60 (31,4)	191 (100,0)
Oui	6 (35,3)	6 (35,3)	5 (29,4)	17 (100,0)
TOTAL	34 (16,3)	109 (52,4)	65 (31,2)	208 (100,0)

p = 0,08

Chez les patientes atteintes d'un CIS, 6 cas d'antécédent dysplasique (soit 35.3%) ont été retrouvés contre 5 (soit 29.4%) chez les patientes au stade supérieur ou égal à III. A l'inverse, 28 cas (soit 14.6%) de CIS contre 60 cas (soit 31.4%) de stade supérieur ou égal à III n'avaient jamais été traités pour une dysplasie cervicale. La notion d'antériorité n'était donc pas corrélée dans notre étude à un stade plus avancé de cancer du col.

Tableau 21 : Analyse bivariée – Age et antécédent d'IST – n (%)

Age/IST	Non	Oui	TOTAL
< 35 ans	25 (100,0)	0 (0,0)	25 (100,0)
35 ans et +	173 (96,1)	7 (3,9)	180 (100,0)
TOTAL	198 (96,6)	7 (3,41)	205 (100,0)

p = 0,6

Aucune patiente de moins de 35 ans dans notre échantillon, n'avait été exposée à une infection sexuellement transmissible au cours de sa vie alors qu'elles étaient au nombre de 7 (soit 3.9%) chez les patientes plus âgées. Mais cette différence n'était pas significative entre les deux groupes.

Tableau 22 : Analyse bivariée – Age et antécédent de dysplasie cervicale – n (%)

Age / ATCD CIN	Non	Oui	TOTAL
< 35 ans	22 (88,0)	3 (12,0)	25 (100,0)
35 ans et +	169 (92,3)	14 (7,6)	183 (100,0)
TOTAL	191 (91,8)	17 (8,2)	208 (100,0)

p = 0,4

3 (soit 12%) des patientes de moins de 35 ans avaient déjà été traitées au cours de leur vie pour une dysplasie cervicale contre 14 (soit 7,6%) chez les patientes plus âgées. Mais cette différence n'était pas significative entre les deux groupes. Dans notre étude, il n'a donc pas été retrouvé de récurrence plus marquée chez les femmes jeunes.

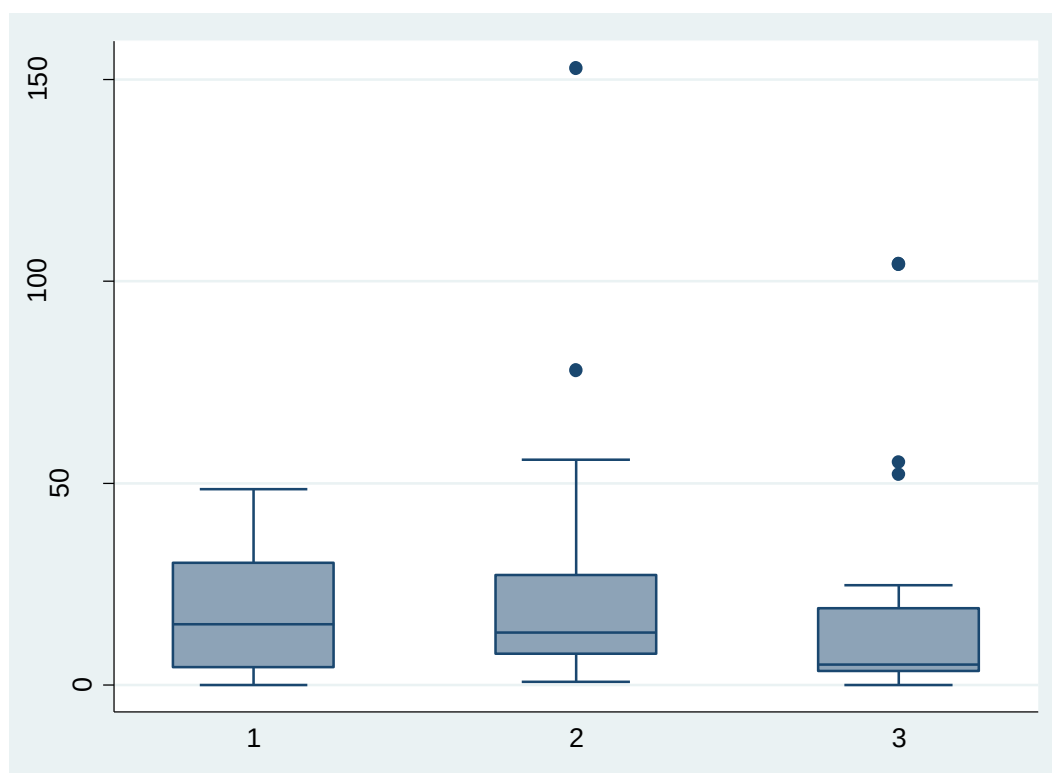
Tableau 23 : Analyse bivariable – Age et circonstances diagnostiques – n (%)

Age/Mode de découverte	Dépistage	Symptômes	Fortuit	TOTAL
< 35 ans	15 (65,2)	8 (34,8)	0 (0,0)	23 (100,0)
35 ans et +	47 (27,2)	106 (61,3)	20 (11,6)	173 (100,0)
TOTAL	62 (31,6)	114 (58,2)	20 (10,2)	196 (100,0)

$$p = 10^{-3}$$

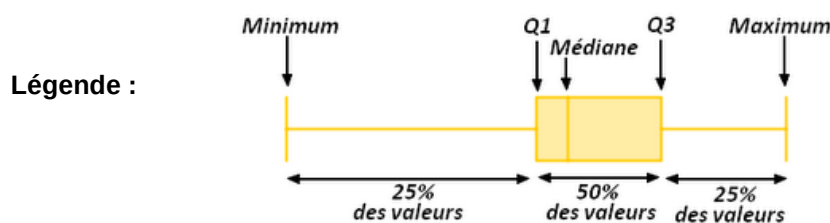
Le diagnostic de cancer du col a été réalisé par FCU dans 65,2% des cas pour les femmes âgées de moins de 35 ans et dans 27,2% des cas pour les plus âgées. Pour ce qui est des découvertes symptomatiques ou fortuites, elles étaient deux fois moins importantes chez les patientes de moins de 35 ans par rapport aux autres (34,8% versus 72,9%). Il existait une différence significative entre les deux groupes. Dans notre étude, le cancer du col chez les patientes jeunes, a donc été diagnostiqué majoritairement par dépistage systématique à l'inverse des patientes de plus de 35 ans.

Figure 12 : Délai de consultation des patientes depuis l'apparition des premiers symptômes en fonction de leur tranche d'âge



Classe 1 : < 45 ans ; Classe 2 : 45 – 64 ans ; Classe 3 : > ou = 65 ans

$$p = 0,2$$



Pour les 74 patientes symptomatiques pour lequel une date de début des premiers symptômes et une date de première consultation avaient pu être établis, on observait un délai avec :

- Pour les moins de 45 ans, une moyenne de 19 semaines (IC 95% [11,8 - 26,4]) et une médiane de 15,1 semaines (25^{ème} percentile = 4,6 semaines ; 75^{ème} percentile = 30,3 semaines).
- Pour les femmes de 45 à 64 ans, une moyenne de 23,7 semaines (IC 95% [12,3 - 35,2]) et une médiane de 13,1 semaines (25^{ème} percentile = 7,9 semaines ; 75^{ème} percentile = 27,3 semaines).
- Pour les femmes de plus de 65 ans, une moyennes de 19,3 semaines (IC 95% [6,1 – 32,6]) et une médiane de 5,1 semaines (25^{ème} percentile = 3,4 semaines ; 75^{ème} percentile = 19,1 semaines).

Il n'a pas été observé de différence significative entre les 3 groupes.

Pour rappel, tout âge confondu, le délai de consultation était en moyenne de 21,1 semaines (ET = 27 semaines), soit 5 mois. La médiane se situait à 11,6 semaines (25^{ème} percentile = 4,4 semaines ; 75^{ème} percentile = 27,3 semaines), soit 3 mois.

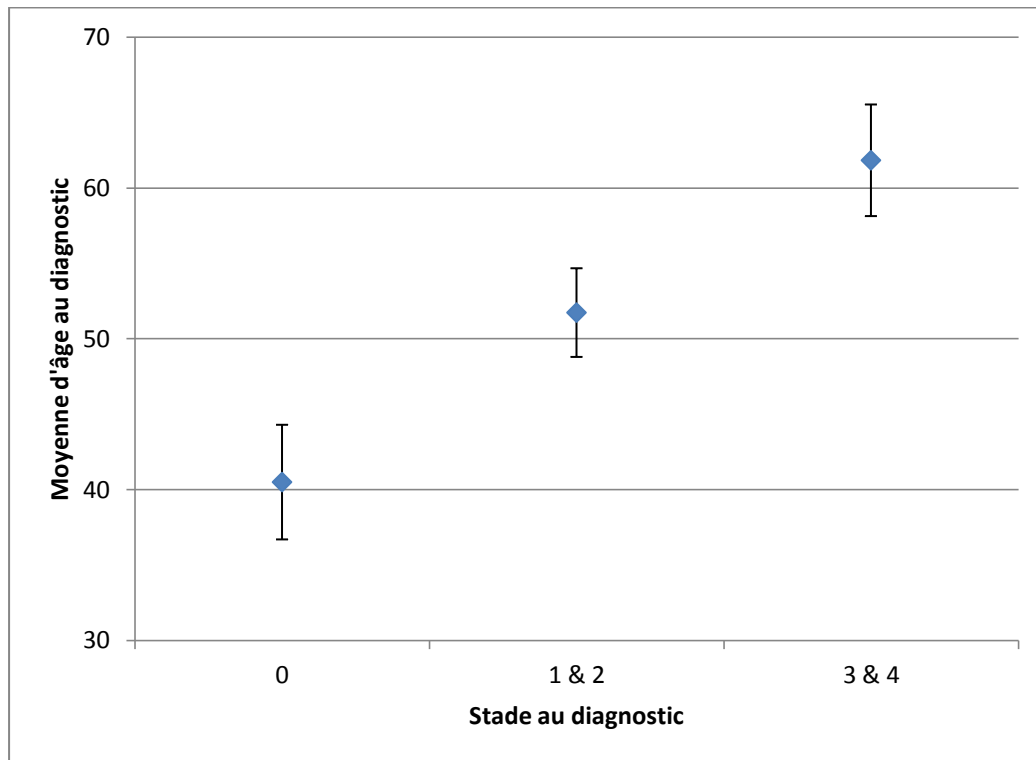
Tableau 24 : Analyse bivariable – Age et stades – n (%)

Age / Stades	0	I et II	III et IV	TOTAL
< 35 ans	10 (40,0)	13 (52,0)	2 (8,0)	25 (100,0)
35 ans et +	25 (13,6)	96 (52,2)	63 (34,2)	184 (100,0)
TOTAL	35 (16,7)	109 (52,1)	65 (31,1)	209 (100,0)

$$p = 10^{-3}$$

40% des patientes de moins de 35 ans étaient atteintes d'un carcinome in situ et 60% d'une lésion cervicale infiltrante. A contrario chez les patientes de 35 ans et plus, un CIS était diagnostiqué dans 13,6% des cas et une lésion invasive dans 86,4% des cas. La différence était significative entre les deux groupes. Dans notre étude, la répartition des stades variait donc significativement en fonction de l'âge au profit des tumeurs de meilleur pronostic chez les femmes jeunes.

Figure 13 : Age moyen en fonction du stade évolutif



Légende :

— IC 95%

● Moyenne

En choisissant de calculer la moyenne d'âge des patientes pour chacune des 3 catégories de stade, on retrouvait :

- Pour les CIS, une moyenne d'âge située à 40,5 ans (IC 95% [36,5 – 44,5]).
- Pour les cancers du col de stade I et II, une moyenne d'âge égale à 52 ans (IC 95% [48,7 – 54,7]).
- Pour les cancers du col de stade III et IV, une moyenne d'âge s'élevant à 62 ans (IC 95% [58,1 – 65,6]).

Soit, plus l'âge augmentait et plus le stade observé lors du diagnostic était avancé et ce de manière significative entre les 3 groupes avec un $p < 10^{-3}$.

PARTIE 4 : DISCUSSION

I. Réponse à la question posée

1) Nouveaux chiffres d'incidence du cancer du col

209 nouveaux cas de cancer du col ont été diagnostiqués de 2010 à 2012 inclus. Par année prise individuellement : il a été recensé 77 nouveaux cas en 2010, 70 en 2011 et 62 en 2012 en incluant les lésions in situ. En comparant nos résultats aux dernières données issues de l'ORS, on remarque qu'en 2004, environ 60 nouveaux cas de cancers du col de l'utérus avaient été diagnostiqués [ANNEXE 6]. Attention, ce chiffre ne couvrait que les lésions invasives. En retranchant donc les carcinomes in situ au cours de notre travail, on constate que le nombre de lésions invasives observé est sensiblement inférieur aux données de 2004 (52 nouveaux cas de cancer du col en 2012).

En comparant les années 2004 et 2012, on observerait donc une diminution du nombre de nouveaux cas de cancers invasifs du col utérin et également une diminution du taux d'incidence de la maladie.

En 2012, en effet, le TIS sur la population mondiale à La Réunion pour les carcinomes invasifs s'élevait à 10,8 / 100 000 femmes (IC 95% [9,2 – 12,4]) contre 13,9 / 100 000 femmes en 2004. Cette différence reste statistiquement significative par rapport à la métropole, où l'incidence standardisée était de 6,7 / 100 000 femmes en 2012 (33), avec un SIR = 1,6 [1,4 – 1,9]. Mais cet écart se réduit progressivement.

2) Age au pic d'incidence de la maladie

L'âge médian et l'âge moyen de notre population se situaient respectivement à 50 et 53 ans avec un pic de nouveau diagnostic de cancer du col situé à 40 ans. Ces données ne changent pas depuis le dernier rapport de l'ORS en 2004 et sont superposables à celles mentionnées par la HAS en 2013 : le pic d'incidence du cancer du col en métropole est observé à 40 ans avec un âge médian au diagnostic de 51 ans et une moyenne de 56 ans (3) (7). Il n'y a donc pas de différence significative. Les femmes atteintes du cancer du col à La Réunion ne sont donc pas plus jeunes que les femmes métropolitaines.

II. Forces et limites de l'étude

1) Forces de l'étude

L'intérêt premier de cette étude, était d'actualiser des données relativement anciennes (datant de 2004) d'un sujet qualifié « problème de santé publique » par les autorités sanitaires locales. Elle avait

pour originalité, d'une part, d'étudier les caractéristiques régionales (facteurs de risque), les circonstances de découverte du cancer, le délai de consultation depuis l'apparition des premiers symptômes et à la notion de récurrence (antécédent de dysplasie cervicale) de chaque femme ce qui n'était pas le cas de la dernière étude sur le cancer du col réalisée par l'ORS qui orientait principalement sa recherche sur l'incidence et la mortalité de la maladie. Et d'autre part de s'orienter sur les femmes atteintes de moins de 35 ans à La Réunion, ce qui n'avait encore jamais été réalisé.

En outre, cette étude était multicentrique, sur cinq centres répartis sur l'ensemble du territoire départemental. Pour en assurer l'exhaustivité, ce travail a été réalisé selon la procédure habituelle du registre des cancers de La Réunion en croisant les listes des données PMSI.

2) Limites et biais

Malheureusement, ce travail se confronte aux limites connues des études épidémiologiques rétrospectives, avec :

a) Des biais de sélection et de recrutement

Lors de la mise en œuvre de l'étude, le recrutement a été effectué auprès d'institutions de soin pour des questions de simplicité. Mais ce choix a entraîné des conséquences et a posé le problème des cancers in situ du col de l'utérus non systématiquement adressés dans les principaux centres de soin car diagnostiqués et traités en ville. Afin de réduire ce biais et d'améliorer l'exhaustivité du recueil, les cabinets d'anatomopathologie libéraux de La Réunion ont été sollicités. Seuls deux sur trois ont accepté de fournir la totalité de leur données ; le troisième qui a refusé présente la plus grosse activité anatomo-cytopathologique de l'île.

b) Des biais de classement et de mesure

En fonction du laboratoire d'anatomo-cytopathologie, le compte rendu pouvait varier. Certains regroupaient les lésions de type CIN 3 avec les CIS alors que d'autres différenciaient clairement les lésions HSIL des CIS lors de la conclusion.

Le codage informatique effectué par les praticiens lors de la prise en charge des patientes pouvait être incorrect et présenter des limites. En effet, il pouvait s'avérer compliqué pour certains dossiers de conclure à une origine cervicale certaine du cancer du fait d'une découverte tardive et d'une histologie indifférenciée. Par ailleurs, il y avait des dossiers où les lésions, en réalité vaginales ou du corps utérin, étaient codées « cancer du col » et d'autres où les femmes atteintes de simples lésions dysplasiques étaient codées « carcinome in situ ». Nous avons voulu limiter ce biais grâce à la vérification systématique des comptes rendus anatomo-cytopathologiques pour chaque dossier. Mais, pour les patientes issues des listes de codage des cabinets d'anatomo-cytopathologie libéraux, il n'a pas été possible d'avoir accès aux comptes rendus originaux. Il nous a donc fallu, pour essayer de retrouver ces patientes et vérifier les critères d'inclusion, passer par leur potentielle admission vers l'un des cinq centres étudiés. Les dix femmes qui n'ont pas été retrouvées et pour lesquelles la corrélation codage / anatomo-cytopathologie n'a pas pu être effectuée, ont finalement été exclues.

Certaines données, non systématiquement notées dans les dossiers, ont été compliquées à retrouver et sont donc restées manquantes. Notamment celles au niveau des facteurs de risque ou des données sociales. Il était compliqué de contrer ce biais en ressortant l'ensemble des dossiers papiers pour des contraintes de temps et de géo-localisation. Seules l'absence de données essentielles à l'inclusion ou l'absence de mention des caractéristiques tumorales et du traitement effectué constituaient des critères suffisant pour retourner aux dossiers papiers.

Dans le pré-choix de réponses tel qu'il a été organisé dans le questionnaire initial, il n'était pas possible de différencier les stades III des stades IV. Ceci n'a pas permis au cours de l'analyse d'étudier ces deux paramètres indépendamment.

Compte tenu de la période étudiée très courte (3 ans), nous avons trop peu de recul pour pouvoir effectuer d'analyse de survie.

Enfin, comme pour toute étude rétrospective, ne sont pas exclues des erreurs lors du recueil ou lors de la saisie des données malgré de nombreuses vérifications.

III. Principaux résultats de l'étude

1) Sur l'ensemble des patientes, tout âge confondu

a) Lieu de diagnostic

La répartition des cas diagnostiqués était proportionnellement équivalente entre le Nord et le Sud (32,5% versus 34,5%) et entre l'Est et l'Ouest (13,8% versus 17,7%). Ces données restent cohérentes vis-à-vis de la superficie des territoires, de la répartition de la population au sein de chacun d'entre eux et de l'offre de soin, connue plus importante dans le Nord et le Sud, tel que c'est décrit par l'ARSOI (31).

b) Origine géographique

Les patientes touchées étaient nées à La Réunion dans environ 75% des cas. 8,5% étaient issues de la métropole, 6,7% de la zone Océan Indien (Maurice, Mayotte) ou du continent africain (Madagascar, Comores). A savoir qu'en 2006, l'INSEE dénombrait 79 000 métropolitains sur l'île, soit environ 10% de la population totale. L'ensemble des migrants de la zone Océan Indien et du continent africain en 2009 représentaient 1,8% de la population (soit 15 000 personnes) avec une nette prédominance féminine observée à tout âge (60%). On observe donc comparativement, une part de migrants 3 fois plus importante dans notre étude que dans les dernières données démographique de l'île (6,7% contre 1,8%). La majorité venait en premier lieu de Madagascar, puis de Maurice et enfin des Comores dans l'ordre décrit par l'INSEE en 2009.

c) Niveau d'étude et de protection sociale

Nous avons malheureusement trop de données manquantes (60%) pour chacune de ces deux variables pour pouvoir interpréter correctement ces résultats et émettre une conclusion. Sous toute réserve, la majorité des patientes de notre étude avaient un niveau baccalauréat (30,6%) et avaient une

mutuelle (27%). A titre informatif, d'après l'INSEE en 2009, moins de 15% des Réunionnais étaient allés jusqu'au Baccalauréat, 50% avaient un niveau brevet ou étaient sortis de l'école sans diplôme et 7% n'avaient jamais été scolarisés. Concernant la CMU de base, en 2011, on dénombrait 145 500 personnes y ayant droit sur l'île (soit 18%) contre 1 877 343 personnes en métropole (soit 5,7%) (34). Nos données ne sont donc pas représentatives du niveau scolaire ou du niveau social de l'île.

Enfin, nous n'avons pas pu, compte tenu des nombreuses inconnues, étudier si les patientes couvertes par la CMU de base était plus nombreuses dans le groupe des tumeurs les plus avancées.

d) Gestité et parité

Dans notre étude, le nombre moyen de grossesses et d'enfants par femme était respectivement de 3,8 et de 3,4. Le nombre d'enfant par femme dans notre population est donc supérieur aux données de l'INSEE qui parlait d'une fécondité équivalente à 2,38 enfants par femme à La Réunion en 2009. Suite à la campagne d'incitation au dépistage menée dans le département en 2000 par l'ORS, une étude épidémiologique a été réalisée sur la période 2000-2001 au cours d'un travail de thèse. Elle avait pour but d'évaluer les effets de cette campagne auprès de la population générale et des médecins de premiers recours en se basant sur l'activité des laboratoires d'anatomo-cytopathologie (35). Elle présentait des chiffres comparables aux nôtres avec une parité supérieure à 3 enfants dans 75% des cas pour les carcinomes invasifs et une parité moyenne de 2,8 enfants par femme pour les carcinomes in situ.

e) IST

Sur les 209 patientes, seuls 8 cas d'IST associés au cancer du col ont été relevés (dont 5 cas de VIH, 1 cas de chlamydiae, 0 cas de gonocoque ou d'HSV). Cette faible prévalence est vraisemblablement biaisée par un dépistage qui reste insuffisant et l'inexistence d'un recueil exhaustif par les praticiens (exemple : de nombreuses lésions génitales traitées ne sont pas forcément spécifiées dans les antécédents des patientes). A titre comparatif, nous n'avons pas retrouvé de résultats chiffrés sur la prévalence des IST en globalité sur l'ensemble du département et y compris au niveau national.

f) Déficit immunitaire et comorbidités

Seuls 5% des patientes atteintes présentaient un déficit immunitaire (tel que le VIH, une hémopathie ou un traitement immunosuppresseur). Un quart des patientes atteintes présentaient d'autres comorbidités (diabète, obésité ou insuffisance rénale). Le diabète était présent dans la moitié des cas (soit une prévalence de 12,5% sur les 3 années étudiées). Pour information, en 2009, 9,6% des femmes étaient touchées par le diabète à La Réunion d'après l'ORS, avec un taux standardisé de prévalence de 8,8% sur l'île contre 4,4% en métropole, soit 2 fois supérieur (36).

Nous n'avons pas retrouvé plus de déficits immunitaires chez les femmes atteintes des cancers les plus avancés, probablement du fait du faible nombre de cas ne permettant pas d'obtenir de différence significative.

A l'inverse, les patientes présentant des co-morbidités associées avaient des tumeurs plus évoluées lors du diagnostic de façon significative ($p = 0,000$). En choisissant de comparer la présence isolée du diabète en fonction du stade, on observait la même différence ($p = 0,001$). Mais pour autant, s'avancer et considérer le diabète comme facteur de risque ou pronostic n'est pas possible. En effet, nous verrons plus loin que plus l'âge avance, plus les cancers sont diagnostiqués à des stades évolués. Or la

prévalence du diabète augmente également en fonction de l'âge. L'âge semble donc être, à priori, un facteur de confusion.

g) Tabac

Là aussi, nous avons été confrontés à un nombre important de données manquantes (31,5%). Sous toute réserve, un quart des patientes de notre étude avaient été ou étaient toujours sous l'emprise du tabac (24,8%). Il n'y a pas eu de lien observé entre la gravité des lésions cervicales et le tabagisme qu'il soit sévère ou actif. Ce résultat va à première vue à l'encontre de la littérature où le tabac est évoqué être un facteur de risque de cancer du col ; cette différence est probablement liée aux difficultés rencontrées lors de l'étude pour renseigner le statut tabagique.

Lors du travail de thèse réalisé en 2000-2001, 30% des femmes atteintes d'un cancer in situ étaient fumeuses alors que 16% touchées par un cancer invasif étaient concernées par le tabac (35). En 2010, on dénombrait environ 20% de fumeurs réguliers sur l'île, soit un résultat légèrement inférieur au taux national qui s'élevait à 29%. La proportion de femmes n'y était pas comptabilisée (37)(38).

h) Contraception

Nous n'avons malheureusement pu recueillir que 50% des données. Il n'est donc pas possible d'émettre de conclusion. La prise d'une contraception oestroprogestative a été observée dans notre étude chez 21,5% des patientes (soit moins de la moitié).

Lors du travail de thèse réalisé en 2000-2001, la contraception orale concernait 50% des femmes atteintes d'un cancer in situ et 30% des femmes atteintes d'un carcinome invasif. Cette différence avait été expliquée à l'époque du fait que la contraception orale concernait plutôt les femmes jeunes et représentait un meilleur facteur de surveillance sur le plan gynécologique (35). Les données sur la contraception restent quasi-inexistantes à La Réunion. La HAS en 2012, pour effectuer l'état des lieux des pratiques contraceptives en France, avait repris les données de l'étude Fécond menée par l'Inserm (39) : environ 45% des femmes de 15 à 49 ans disaient avoir une contraception hormonale. Le pic d'utilisation se situait autour de 20-24 ans (63%).

i) Suivi antérieur par frottis

Sur les 30% de données disponibles, environ 18% (soit plus de la moitié) des patientes n'avaient jamais eu de frottis ou n'étaient pas à jour de leur dépistage lors du diagnostic. Chez les 26 patientes pour lequel le dernier frottis datait de plus de 3 ans, le délai moyen s'écoulant entre ce dernier et la date de diagnostic était de 82,5 mois (ET = 52,6 mois), soit 7 ans avec des extrêmes allant de 40 mois à 20 ans. La médiane était de 66,7 mois (25^{ème} percentile = 41,3 mois ; 75^{ème} percentile = 118,3 mois), soit 5 ans et demi.

A noter que, pour 30 (soit 14,3%) des patientes, le diagnostic s'est effectué moins de 3 ans après le dernier frottis dont 21 (soit 10%) avaient été considérés « sans particularité » à priori ; hors chez ces femmes, il a été finalement décelé 5 stades supérieurs ou égal à III, 6 stades II, 2 stades IB, 7 stades IA et 1 CIS. Ces résultats interpellent quand aux conditions de réalisation, d'interprétation du frottis ou même pose le problème de l'existence éventuelle de souches plus virulentes à La Réunion. Nous en discuterons plus loin.

Sur l'ensemble des 56 FCU réalisés, 14 de ces frottis (soit 25%) étaient pathologiques. Cela signifie qu'un quart des patientes touchées par le cancer du col avaient eu un frottis déjà anormal lors de leur dernier dépistage. Sur les 14 patientes concernées, seules 2 ont été diagnostiquées dans l'année. Pour les 12 autres, le délai entre le dernier FCU et la date de diagnostic s'est étalé entre 1 et 10 ans, d'où un manque de suivi ou une négligence très vraisemblable. Les 2 stades les plus avancés ont été retrouvés chez les patientes pour lequel le délai de diagnostic après le dernier FCU était de 22 mois et 3 ans et 1/2. La patiente qui a mis près de 10 ans à être diagnostiquée depuis son dernier dépistage a finalement été découverte au stade I. Il ne semble donc pas y avoir de corrélation entre l'importance de ce délai et la gravité des lésions finalement diagnostiquées.

j) Antécédent de lésions dysplasiques

Sur les 209 patientes, 8% d'entre elles avaient déjà été traitées pour des lésions dysplasiques au cours de leur vie. Une étude qui avait pour but d'évaluer les pratiques de dépistage en France métropolitaine en 2006, s'est basée sur un questionnaire propre à chaque cas de cancer invasif envoyé à tous les membres de la SFCPCV (40). Elle a retrouvé que pour 3,1% des femmes métropolitaines atteintes d'un cancer invasif en 2006, il existait un antécédent de CIN déjà traité au cours de leur vie.

Dans notre étude, par ailleurs, il n'y a pas eu de différence significative observée entre les femmes ayant déjà eu des antécédents de dysplasie cervicale et les autres en ce qui concerne la gravité de l'atteinte.

k) Circonstances de découverte

La découverte du cancer s'est révélée dans près de deux tiers des cas par des symptômes gynécologiques (métrorragies, douleurs pelviennes) ou de façon fortuite (c'est-à-dire sans aucune manifestation ou avec des signes généraux aspécifiques : embolie pulmonaire, lombosciatalgies) au cours de notre travail. Un tiers des tumeurs cervicales ont été diagnostiquées par FCU.

Plus le cancer était avancé, moins il était diagnostiqué par frottis (0%) et plus il était découvert de façon symptomatique ou fortuite (100%) de façon significative ($p = 0,000$). Ces résultats ont été sensiblement similaires dans le travail de thèse réalisé en 2000-2001 où la proportion des signes d'appel fonctionnels était d'autant plus importante que le stade évolutif était avancé (35).

l) Délai diagnostique depuis l'apparition des premiers symptômes

Le délai moyen écoulé entre la date d'apparition des premiers symptômes et la date de première consultation était de 21 semaines (soit 5 mois) avec des extrêmes allant de 3 semaines à 3 ans. Mais parmi elles 50% avaient déjà vu un médecin au cours des 12 premières semaines (soit des 3 premiers mois). Ce délai est bien supérieur à celui retrouvé au cours du travail de thèse réalisé en 2000-2001 où le délai moyen de consultation était de 11,57 semaines et la médiane de 8 semaines (35). Enfin, nous n'avons pas observé de différence significative en comparant les différentes classes d'âge. Suite à l'apparition des symptômes, les patientes plus âgées n'ont pas attendu plus longtemps avant de consulter que les patientes plus jeunes. Mais ce résultat est à relativiser du fait que seules 65% des données ont pu être recueillies au cours de l'étude.

m) Opérateur

24 sur les 56 frottis réalisés ont été effectués par le gynécologue-obstétricien et 2 par le médecin traitant. Ceci peut être expliqué par un biais de recrutement, les dossiers étant issus majoritairement d'établissements de soin. En effet, les actes réalisés en dehors (chez le médecin traitant) sont en général occultés involontairement. Le travail de thèse réalisé en 2000-2001, grâce au type de méthodologie réalisé, a pu quantifier la part des frottis réalisés par le médecin généraliste de façon plus précise : 38% ont participé au dépistage de carcinome in situ et 44% au dépistage de cancer invasif. Contre 56% des gynécologues pour le carcinome in situ et 52% des gynécologues pour le cancer invasif (35).

n) Part des lésions invasives par rapport aux in situ

Au sein de l'ensemble des tumeurs recensées, nous avons dénombré 35 (soit 16,7%) carcinome in situ contre 174 (soit 83,1 %) lésions cervicales invasives alors qu'en 2001, il avait été comptabilisé 67% de tumeurs in situ contre 33% de cancers infiltrants. Cette différence s'explique surtout, là encore, par la méthodologie utilisée. En effet, lors du travail de thèse réalisé en 2000-2001, le recueil de données s'est effectué à partir de l'ensemble des frottis analysés par les laboratoires d'anatomo-cytopathologie privés et publics de l'île sous l'égide du département. De notre côté, nous avons recueillis les dossiers médicaux au sein de structures de soins. Nous avons donc, sans le vouloir, surévalué le nombre de lésions infiltrantes par rapport aux in situ, et donc entraîné un biais de sélection.

o) Types histologiques

Au cours de notre travail, nous avons retrouvé parmi les cancers invasifs, environ 80,4% de carcinomes épidermoïdes et 15,5 % d'adénocarcinomes. Le travail de thèse réalisé en 2000-2001 retrouvait également ces chiffres avec un carcinome épidermoïde dans 83 à 98,5% des cas, que le cancer soit in situ ou invasif, et un adénocarcinome dans 1,5 à 10% des cas (35). Comme il a été vu dans l'introduction, la HAS parlait d'une prévalence de 80 à 90 % pour le carcinome épidermoïde et de 10 à 20 % pour l'adénocarcinome en 2010 (3). Nos données sont donc représentatives de celles évoquées dans la littérature.

p) Stade des tumeurs rencontrées

Près de 60% des tumeurs recensées au cours de l'étude étaient considérées comme localement avancées car supérieures ou égales au stade Ib2 et donc ne relevant plus d'une chirurgie première. Presqu'un tiers de ces lésions (environ 31%) présentaient un stade égal ou supérieur au stade III de 2010 à 2012 contre 25% lors du travail de thèse de 2000-2001. A l'époque, le taux brut annuel d'incidence du cancer invasif du col chez les stades I et II était de 6,5 et 6,8 cas pour 100 000 femmes, contre 3,5 et 1,4 cas pour 100 000 femmes chez les stades III et IV. En comparaison, nos chiffres pour les stades I et II sont en diminution : respectivement 4,4 et 4,1 cas pour 100 000 femmes mais, contre toute attente, sont majorés pour les stades III et plus, avec un taux d'incidence brut de 5,1 cas pour 100 000 femmes. Comment expliquer cette différence ? Il faut considérer que ces résultats dépendent de l'évolution structurelle de la population réunionnaise (notamment liée au vieillissement). Mais cependant, la décroissance des tumeurs de stades inférieurs au profit des lésions plus évoluées va à l'encontre d'une amélioration des pratiques de dépistages. En effet, ce dernier a normalement pour but de détecter

les cancers aux stades les plus précoces. Entre 1978-1992 et 2000-2001, cette tendance avait pourtant été observée à La Réunion (35) ; mais elle n'a pu être retrouvée au cours de notre travail. Comme il a été vu plus haut, notre étude présente un important biais de sélection qui a très probablement faussé ces résultats.

Au cours de l'analyse, il a été observé que le stade évolutif du cancer était proportionnellement corrélé à l'âge des patientes de façon significative ($p = 0,0000$). Nous avons retrouvé un âge moyen de 40,5 ans pour les CIS, 52 ans pour les tumeurs de stade I et II et 62 ans pour les tumeurs de stade III et IV. Donc plus les femmes étaient âgées et plus le stade du cancer du col était avancé lors du diagnostic. Le constat était le même lors du travail de thèse réalisé en 2000-2001 où à l'époque on retrouvait un âge moyen de 38,7 ans pour les cancers in situ et de 53,7 ans pour les cancers invasifs (35).

q) Traitements

59.3% des patientes présentaient des formes localement évoluées ne permettant pas d'effectuer de chirurgie première. Il n'a malheureusement pas été retrouvé de valeur comparative à l'échelle nationale.

2) Focus sur l'échantillon de femmes atteintes de moins de 35 ans

Dans la littérature, plusieurs articles étrangers ou francophones, quoiqu'anciens, ont porté attention aux femmes jeunes et plus particulièrement à celles âgées de moins de 35 ans. Aussi, il nous a paru intéressant de pouvoir en évaluer les caractéristiques et comparer nos données.

a) Caractéristiques de l'échantillon

18 patientes étaient originaires de La Réunion (dont 10 nées dans le Sud, 7 dans le Nord, 1 dans l'Est et 0 dans l'Ouest). 3 étaient issues de la métropole et 1 du continent européen (Autriche). Aucune ne venait de Madagascar, Maurice, Mayotte ou des Comores. Nous n'avons pas pu relever le lieu de naissance pour 3 d'entre elles.

Le nombre de grossesses dans l'échantillon allait de G0 à G8 et le nombre d'enfant de P0 à P6. Une patiente de 26 ans était nulligeste et nullipare ; elle a été diagnostiquée au stade de CIS. La patiente qui était G8P6 était âgée de 32 ans et présentait un stade II.

13 femmes (soit 52%) avaient un antécédent connu de prise de contraception orale, 2 n'y avaient jamais eu recours. Il n'a pas été possible de recueillir cette information pour 10 d'entre elles.

Dans l'échantillon, aucun antécédent d'IST ou de déficit immunitaire n'a été observé. Une patiente était obèse ; c'était la plus jeune (24 ans). Elle a été dépistée au stade de CIS. Un cas de diabète a été relevé chez une patiente de 32 ans ayant une lésion cervicale avancée (stade II).

9 patientes (soit 36%) étaient fumeuses.

3 (soit 12%) des patientes de l'échantillon âgées de 26, 28 et 31 ans avaient déjà eu un antécédent de dysplasie cervicale au cours de leur vie. Les 3 présentaient une lésion cervicale de type CIS.

Sur les 25 cas, 7 femmes étaient à jour de leur dépistage dont 2 qui avaient eu leur premier FCU avant 25 ans ; respectivement à 23 et 24 ans. Une patiente de 34 ans n'avait jamais eu de frottis au cours de sa vie et quatre n'étaient pas à jour. Le diagnostic de cancer du col a été posé, dans le cas le plus extrême, jusqu'à 9 ans après. La patiente concernée présentait une tumeur cervicale de stade Ia.

Parmi les 7 patientes qui avaient eu un frottis au cours des 3 ans précédant le diagnostic, 4 s'étaient révélés être « normaux ». Sur ces 4 faux négatifs, 3 femmes ont finalement été diagnostiquées sur symptômes (stade II) dans les 2 ans qui ont suivi. La 4^{ème} a présenté un stade Ia découvert à la suite d'un nouveau dépistage réalisé 2 ans et demi plus tard.

Au cours des trois années étudiées, les patientes les plus jeunes atteintes du cancer du col avaient respectivement 24 (en 2012), 25 (en 2010) et 26 ans (en 2011). Les trois ont été découvertes au stade de CIS par dépistage systématique.

Au total, nous avons comptabilisé 10 CIS (40%) et 15 cancers infiltrants (60%). Parmi les tumeurs invasives, nous avons observé 13 carcinomes épidermoïdes (86,6%) et 2 Adénocarcinomes (13,3%). 9 stades Ia, 4 stades II et 2 stades supérieurs ou égal au stade III ont été mis en évidence au cours des trois années étudiées. Nous avons donc noté 6 tumeurs sur les 25 (24%) correspondant à un stade avancé ne relevant plus d'une chirurgie première.

Pour ce qui est des deux patientes diagnostiquées aux stades les plus extrêmes :

La première avait 27 ans, était G3P1, tabagique, sous pilule oestro-progestative et originaire de l'Est de La Réunion. La consultation s'est faite un mois après l'apparition des premiers symptômes. Il n'a pas été retrouvé de suivi antérieur par frottis dans son dossier médical. Elle est décédée 2 ans après le diagnostic.

La deuxième avait 30 ans, était G1P1 et était originaire du Sud de l'île. Le statut tabagique, la contraception, le suivi antérieur et les circonstances de découverte n'étaient pas précisés. Elle a été considérée en rémission 2 ans et demi après le diagnostic.

b) Incidence du cancer du col chez les femmes de moins de 35 ans

Parmi les 209 nouveaux cas de cancer du col diagnostiqués de 2010 à 2012 inclus, 25 nouveaux cas chez les femmes âgées de moins de 35 ans ont été recensés (soit environ 12%) en y incluant les CIS. Par année prise individuellement on en comptabilisait 13 en 2010 (16,8%), 4 en 2011 (5,7%) et 8 en 2012 (12,9%). Pour ce qui est des lésions invasives prises à part, 15 nouveaux cas ont été observés au cours de la période étudiée, dont 7 en 2010 (11,9%), 3 en 2011 (4,8%) et 5 (9,6%) en 2012.

Le taux d'incidence brut relatif aux tumeurs cervicales infiltrantes en 2012 s'élevait à 2,3 pour 100 000 femmes (IC 95% [1,1 ; 3,4]) et standardisé à 1,9 pour 100 000 femmes (IC 95% [0,9 ; 2,9]). En ajoutant les CIS on trouvait un taux d'incidence brut et standardisé respectivement à 3,8 (IC 95% [2,3 ; 5,2]) et 3,2 (IC 95% [2,4 ; 4,0]) pour 100 000 femmes.

D'après l'ORS (8), la proportion de nouveaux cas de cancer du col (CIS exclus) chez les moins de 35 ans à La Réunion s'élevait autour de 4% en 2004 avec un taux d'incidence brut environ à 3 pour 100 000 femmes [ANNEXES 15 et 16]. En métropole, d'après les dernières données de l'InVS (7), le taux d'incidence standardisé chez les femmes de moins de 35 ans était équivalent à 7 pour 100 000 personnes-année en 2009 [ANNEXE 17].

En comparant les taux d'incidence bruts réunionnais de l'année 2004 par rapport à 2012, nous n'avons donc pas constaté d'augmentation du nombre de cas de cancer du col (CIS exclus) chez les moins de 35 ans.

L'étude française de Marie G. and al. datant de 1993 (41), n'avait pas pu non plus mettre en évidence une tendance évolutive dans le temps. Mais d'autres travaux vont à l'encontre de ces résultats : l'étude française de Saint Paul MT and al. datant de 1993 (42), retrouvait une augmentation du nombre de

nouveaux cas chez les patientes de moins de 35 ans passant de 7,6% sur la période 1972 - 1981 à 13,9% sur la période 1981 - 1990. L'étude japonaise de Kokawa K and al. datant de 2010 (43), évoquait elle aussi une augmentation d'incidence dans cette population avec des chiffres de 7,9% sur la période 1990 - 1995 jusqu'à 9,5% sur la période 2001 – 2005. Des études, plus anciennes, allaient également dans ce sens (44) (45) (46).

c) Impact de l'âge sur les IST

Les infections sexuellement transmissibles sont un sur-risque évoqué de cancer du col dans la littérature. Devant l'hypothèse d'une pratique sexuelle à risque plus importante chez les femmes jeunes, nous avons voulu observer s'il existait une sur-expression de cet antécédent chez les patientes de moins de 35 ans par rapport aux autres. Finalement nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes.

Ceci pouvant être expliqué par la difficulté de recueillir ce type d'éléments de manière rétrospective et par notre faible effectif, entraînant un manque de puissance vraisemblable à l'étude.

d) Impact de l'âge sur le stade et les circonstances diagnostiques

Au cours des 3 années étudiées, 6 patientes de moins de 35 ans (soit 24%) présentaient un stade supérieur au stade Ib2 lors du diagnostic, excluant une prise en charge chirurgicale en première intention. Mais ce ne sont pas les cas les plus fréquents. En effet, nous avons vu au cours de l'analyse que le stade évolutif du cancer était proportionnellement corrélé à l'âge des patientes de façon significative, la majorité des tumeurs chez les patientes de moins de 35 ans étant des CIS ou des stades Ia (n = 19).

Il en découle un diagnostic de lésions cervicales par FCU 3 fois plus important chez les femmes jeunes que chez les autres (65,2% contre 27,2%) avec des découvertes par symptômes ou de manière fortuite deux fois moins importantes (34,8% versus 72,9%).

Mais, on pourrait aussi supposer que le suivi et le dépistage étant mieux effectués et plus fréquents dans cette tranche d'âge, les tumeurs sont donc diagnostiquées aux stades les plus précoces.

Il a en effet été observé dans les articles scientifiques une meilleure répartition par stade dans cette tranche d'âge (47) (48) avec une nette prédominance des stades I chez les femmes jeunes (70% versus 34% dans le groupe des patientes plus âgées avec un $p < 0,05$) (41). L'étude tunisienne de Maleej and al. datant de 1996 (49), évoquait également un nombre plus important de cancers du col dépistés à un stade plus précoce (I ou IIa) chez les patientes de moins de 35 ans (44%) que chez les autres (30%). L'explication là aussi évoquée est un dépistage réalisé de manière plus rigoureuse dans cette tranche d'âge du fait de consultations spécialisées plus fréquentes (41) (42).

Il ne nous a malheureusement pas été possible de vérifier cette hypothèse compte tenu de l'impossibilité à relever, pour 60% des dossiers étudiés, la date du dernier frottis réalisé.

e) Impact de l'âge sur le risque de récurrence

Dans notre échantillon, la part des femmes ayant déjà été traitées au cours de leur vie pour une dysplasie cervicale, n'était pas plus importante dans le groupe des moins de 35 ans que dans le groupe des 35 ans et plus.

Mais au vu de la littérature, certaines études ont évoqué une précocité et une fréquence plus importante des récurrences chez les femmes plus jeunes. L'étude française de Moniez V and al. datant de

1990 (47), retrouvait des récurrences plus précoces dans cette population (dans les un an) que chez les femmes plus âgées (dans les deux à trois ans). L'étude de Saint Paul MT (42), évoquait un risque relatif de récurrence précoce de 3,7 dans les 20 mois pour les patientes de moins de 35 ans.

Une différence par rapport à nos résultats, qui peut s'expliquer à nouveau par un faible échantillon et donc un manque de puissance.

f) Impact de l'âge sur le pronostic

Au cours de notre travail, nous n'avons pas pu effectuer d'analyse de survie compte tenu du peu de recul dont nous disposons. Les articles retrouvés dans la littérature concernant l'aspect pronostique du jeune âge sont controversés :

Pour ce qui est de la survie globale à 5 ans, tous stades confondus, les études s'accordent à dire qu'elle est meilleure chez les femmes jeunes. Mais ceci à cause d'un biais indéniable, lié au fait d'une distribution des stades de cancer du col différente en fonction des âges (41) (42) (47). Par contre, lorsqu'il s'agit d'évoquer l'impact de l'âge sur la survie à stade égal, cela se complique : Marie G (41) et Moniez V (47), ne renaient pas le jeune âge comme facteur pronostique sur la survie à 5 ans. Saint Paul MT (42), Fenton J (48) et Maalej M (49), soutenaient une diminution très nette du pronostic dans cette tranche d'âge. Les explications seraient liées à la précocité des récurrences, à un envahissement lymphatique plus rapide, voir aussi au type histologique – l'adénocarcinome étant plus souvent retrouvé dans cette population (mais cette affirmation n'a pas été vérifiée au cours de notre étude) - (44) (50) (51). Kokawa K (43), quand à lui, retrouvait une amélioration de la survie à 5 ans chez les patientes de moins de 35 ans.

Des études complémentaires seraient nécessaires pour approfondir cette question.

IV. Réflexions autour des différences observées

1) Causes d'incidence standardisée supérieure

Nous constatons actuellement à la Réunion un nombre de frottis pathologiques supérieur à la moyenne nationale (52). Selon le cahier des charges (53), le pourcentage de frottis anormaux est un indicateur qui doit être stable et ne pas excéder 4%, sinon pouvant traduire une proportion importante de faux positifs. Il était de 3.9% sur l'ensemble des départements français pilotes ayant participé au dépistage organisé du cancer du col. Cependant La Réunion affiche un pourcentage de frottis anormaux largement supérieur de 5.7% (52). Les explications quant à cette différence sont encore mal connues. Ce taux élevé soulève la question d'une prévalence plus forte des lésions pré-cancéreuses dans le département et donc un risque d'évolution vers un cancer du col plus important. Ce résultat est-il lié aux particularités socio-démographiques de la population réunionnaise ? Aux conditions de prélèvement ? D'interprétation ? Ou bien encore à la présence plus importante de génotypes oncogènes ?

a) Part liée aux facteurs de risque

Les facteurs de risques évoqués de cancers du col dans la littérature sont-ils localement plus importants ? En reprenant les informations et les réflexions déjà menées au cours de ce travail, on remarque que seules la précocité des rapports sexuels et la parité sont reconnues comme supérieures à la métropole. Il n'est pas avéré que le nombre de partenaires, la part de personnes séropositives ou d'individus tabagiques soient plus importants, au contraire, ils seraient inférieurs aux données nationales. De même, il n'est pas possible de se prononcer pour de nombreux facteurs de risques : les infections à chlamydiae, à gonocoque, à herpès virus, la contraception orale, la part totale d'individus immuno-déficients (comprenant les patients atteints d'une hémopathie, du VIH ou sous traitement immunosuppresseur). Dans notre étude, il est tout de même intéressant de noter que le diabète (dont la prévalence sur l'île est deux fois plus importante qu'en France métropolitaine) était associé au diagnostic évolué de cancer du col de façon significative. Mais notre travail ne permet pas aujourd'hui de définir le diabète comme potentiel facteur de risque ou facteur pronostique, l'âge étant un facteur de confusion. Des études complémentaires s'avèreraient nécessaires. Il n'est donc pas possible d'affirmer pour l'instant que les particularités sociodémographiques de la population réunionnaise puissent expliquer cette part de frottis anormaux supérieure à la moyenne nationale et une incidence du cancer du col plus élevée.

b) Part liée aux conditions de prélèvement

D'après le CIRC (54), le dépistage par FCU présente une spécificité correcte (69%) mais une sensibilité imparfaite (58%) quelque soit le diagnostic cytologique. Comme nous l'avons constaté au cours de notre étude, ce dernier est donc à l'origine d'un nombre non négligeable de faux négatifs. Mais pour autant, faut-il envisager un nouveau test ? A ce jour, l'utilisation du test HPV couplé au frottis permet d'améliorer cette sensibilité (40).

A La Réunion, selon les dernières données de l'InVS (52), la part de frottis non satisfaisants effectués entre 2010 et 2012, est inférieure au seuil théorique de 2%, traduisant une qualité correcte de prélèvement. Ces conditions relativement acceptables ne permettent donc pas d'expliquer cette part importante de frottis anormaux.

c) Part liée aux conditions d'interprétation

Un consensus existe entre les différents laboratoires d'anatomo-cytopathologies de l'île. Il se base sur les recommandations de la conférence de consensus de Lille (55) et la classification de Bethesda. Un contrôle qualité s'est mis en place depuis l'année 2000. Il permet ainsi d'obtenir une interprétation satisfaisante des examens cytologiques.

d) Part liée au génotype viral lui-même

Seule la question d'une prévalence plus importante des génotypes les plus oncogènes (HPV 16 et 18) à La Réunion reste sans réponse actuellement. Aucun travail pour l'instant n'a permis de répertorier les différents génotypes de papillomavirus existants sur l'île. Ce type d'étude est si onéreux que seule la mise en avant d'arguments en faveur d'un cancer du col plus agressif à l'échelle locale pourrait la justifier.

Est-ce que le taux de mortalité deux fois supérieur à La Réunion par rapport à la France métropolitaine pourrait être un reflet de cette agressivité ? Nous tenterons d'y répondre au cours du prochain chapitre.

2) Causes de mortalité supérieure

a) **Des cancers plus agressifs ?**

Nous avons observé au cours de notre travail que, pour 30 femmes (14,3%) de notre étude, le diagnostic de cancer du col a été posé moins de 3 ans après la date du dernier frottis dont 21 (soit 10%) avaient été considérés « sans particularité » lors de l'interprétation alors que des tumeurs finalement plutôt avancées ont été diagnostiquées : 5 supérieures ou égales au stade III, 6 stades II et 2 stades Ib2 contre 7 stades Ia et 1 CIS. D'après l'étude nationale de 2006 qui portait sur 524 cas de cancers invasifs (56) (40), 27% des femmes avaient un frottis considéré comme « normal » au cours des 3 ans précédant le diagnostic. Nos chiffres ne sont donc pas anormalement au dessus de ceux relevés dans la littérature. Ils seraient liés aux particularités intrinsèques du dépistage par FCU (manque de sensibilité).

Pour tenter d'apporter un autre élément de réponse à cette question, nous avons voulu, dans un premier temps, comparer les chiffres épidémiologiques déjà existants. En France, la survie des personnes pour lequel le diagnostic avait été posé entre 1989 et 2004 était évaluée à 5 et 10 ans respectivement à 66 et 59%, classant le cancer du col parmi les cancers de survie intermédiaire (7). Plus l'âge augmente et plus la survie diminue (taux de 76% à 10 ans pour les femmes de moins de 45 ans contre 23% pour les femmes de plus de 75 ans) ; il en est de même pour le stade (taux de 84 à 93% pour le stade I, 73 à 75% pour le stade II, 59 à 68% pour le stade III et 35% pour le stade IV) (57). Mais dans le département, aucune analyse de survie n'a encore été effectuée jusqu'à ce jour.

Nous avons donc choisi, dans un deuxième temps, d'examiner la répartition des taux de mortalité par âge à l'échelle nationale et à l'échelle locale au cours de la période 2005 – 2007 (1) (8) [ANNEXES 18 et 19]. On observe qu'il est relativement superposable chez les femmes âgées de 30 à 54 ans. On ne constate pas de surmortalité chez les femmes jeunes (de moins de 35 ans) dans le département. On relève par contre sur l'île un accroissement brutal du taux de mortalité par cancer du col chez les femmes âgées de 55 à 74 ans par rapport à la métropole (13 versus 5 décès pour 100 000 femmes). Comment expliquer cette différence ? Il ne faut pas négliger les particularités de la population réunionnaise. Il existe une prévalence supérieure de co-morbidités tel que le diabète, l'obésité, l'hypertension artérielle ou les dyslipidémies par rapport à la population métropolitaine. Ce sont des facteurs qui pourraient interagir à cet âge là dans le pronostic de la maladie, mais ils n'expliquent sûrement pas tout. Est-ce qu'il existerait un défaut de dépistage à partir de 55 ans plus marqué à La Réunion que dans l'Hexagone ? Est-ce que le poids des croyances ancestrales ou religieuses encore relativement présentes localement, joueraient un rôle dans ce défaut de suivi ? Certains travaux antérieurs y ont réfléchi (58) (59). Nous en discuterons plus tard dans l'exposé.

Les chiffres constatés ne seraient donc pas en faveur, à priori, d'un cancer du col plus agressif sur l'île. Nous aurions sinon observé une surmortalité aux âges les plus précoces. Une étude sur la survie des femmes réunionnaises touchées par le cancer du col de l'utérus lors d'un prochain travail, permettrait de conforter ou non cette hypothèse.

b) Diagnostic tardif par défaut de dépistage ?

✓ *Implication des médecins généralistes*

D'après l'ARS, en 2011, on dénombrait environ 820 médecins généralistes libéraux à La Réunion contre 64 638 en France métropolitaine avec une densité de praticiens sur l'île inférieure à la moyenne nationale (143/100 000 contre 162/100 000 habitants) (34). L'HAS, en 2010, comptabilisait 204 gynécologues à La Réunion contre 7460 sur le continent avec une densité dans le département qui dépassait les données nationales (19,9 / 100 000 femmes versus 14,7 / 100 000 femmes en 2012 d'après l'IRDES) (2). Cependant, avant 2001, la densité des gynécologues était plus faible à La Réunion qu'en métropole (58).

Le travail de thèse réalisé en 2000-2001 (35) retrouvait un taux de participation des médecins généralistes au dépistage relativement important (près de 40%) et en nette augmentation depuis 1996 (où il était autour de 10%). Ces derniers assureraient le suivi par FCU plus fréquemment qu'en métropole. Il serait donc intéressant de se pencher à nouveau sur la question de la participation des médecins généralistes à ce dépistage depuis 2001 et de savoir si leur niveau d'implication est toujours plus important que celui de leurs confrères métropolitains.

Selon une enquête réalisée par L'INCa en 2010 (60), 51% des médecins généralistes du continent interrogés déclaraient pratiquer eux-mêmes les frottis de leurs patientes. Mais ces déclarations sont très différentes de la réalité du terrain. A titre d'exemple, en Ile de France, 96% des prélèvements étaient effectués par des gynécologues et 4% par des médecins traitants et dans le Doubs le rapport était de 84% versus 14% (60).

✓ *Evolution globale de l'activité de dépistage*

D'après le travail de thèse mené en 2000-2001 (35), le chiffre global de frottis pratiqués sur l'ensemble des laboratoires d'anatomo-pathologie publics et privés à La Réunion, a augmenté régulièrement entre 1988 et 2001. Rapporté au nombre de femmes réunionnaises âgées de 20 à 65 ans, on constatait que cette progression était légèrement plus importante que la croissance démographique des femmes de ces classes d'âge depuis 1997. On observait un pic relatif au taux de frottis pour 1000 femmes s'élevant à 60 000 en 1988 (correspondant à une première campagne d'information et de sensibilisation au dépistage du cancer du col menée à La Réunion par le conseil général en 1987), puis une baisse jusqu'en 1997 et enfin une remontée progressive atteignant un taux de 35 000 frottis pour 1000 femmes en 2001 qui correspondrait à la dernière campagne de sensibilisation auprès de la population féminine et des médecins généralistes de 2000. Il n'existe pas de données plus récentes. Une nouvelle étude de ce type pourrait donc se révéler utile pour réévaluer ce chiffre au jour d'aujourd'hui.

✓ *Evolution du taux de couverture*

D'après l'HAS, une étude réalisée à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie (2), a permis d'estimer le taux de couverture du dépistage en France métropolitaine. Il serait estimé à 56,6 % sur la période 2006-2008 chez les femmes âgées de 25 à 65 ans. Ces chiffres étaient minorés : ils ne prenaient en compte que les frottis réalisés dans le secteur libéral et occultaient ceux effectués en milieu hospitalier. A La Réunion, selon l'EGB, ce dernier s'élèverait à 47,9% sur la période 2006-2008 chez les femmes âgées de 25 à 65 ans.

Néanmoins, d'après les premiers résultats de l'évaluation du programme expérimental de dépistage organisé effectué dans 13 départements pilotes de 2010 à 2012 par l'INVS (52), on observerait une amélioration de ce taux de couverture avec un chiffre global standardisé sur les 3 ans étudiés de 61,7%. La part imputée au dépistage organisé (DO) était en moyenne de 13.2 points. A la Réunion ce taux s'élevait à 59,1% (6^{ème} position) devant les 4 départements de l'Auvergne, le Val de Marne, le Cher et la Martinique, avec une part imputée au DO de 15.5 points. Des chiffres qui se révéleraient être donc plutôt encourageants sur le plan local.

- Freins socio-économiques

Toujours d'après l'étude EGB, il existerait des facteurs déterminants au recours au dépistage. Le premier était dû au suivi régulier par un gynécologue. Sur les femmes qui avaient été suivies tous les ans par un spécialiste sur la période 2003-2005, 85% auraient eu un FCU sur la période 2006-2008. Le deuxième facteur déterminant observé était la précarité, notamment chez les femmes jeunes : seules 43% âgées de moins de 50 ans bénéficiant de la CMU complémentaire auraient eu un FCU versus 63% pour les autres (OR = 0.52).

Chez les femmes de plus de 50 ans, effectuer une mammographie de dépistage tous les 2 ans était également, à priori, un facteur déterminant. 68% des femmes qui auraient effectué régulièrement leur mammographie, auraient déjà été dépistées pour le cancer du col de l'utérus. Dans ce sens, le travail de thèse réalisé en 2000-2001, avait soulevé le problème d'un défaut de dépistage croissant avec l'âge (particulièrement vrai pour les femmes de 50 ans et plus), confirmé par les données de l'HAS qui montraient une chute progressive du taux de couverture à partir de l'âge de 50 ans jusqu'à 69 ans (53,1 à 36,2%) comparé à la tranche d'âge 35-39 ans (62,5%) correspondant à l'âge de la ménopause (2) [ANNEXE 20].

Une enquête décennale sur la santé et les soins médicaux menée par l'INSEE en 2002-2003 (59), confirmait ces disparités socio-économiques. En analyse multivariée, la réalisation d'un FCU dans les 2 ans était liée au fait, pour la femme, d'être : en couple, cadre ou issue d'une profession intermédiaire, avec des revenus de ménage supérieurs à 900 euros par unité de consommation, d'un niveau d'étude supérieur au BEPC, propriétaire de son logement et vivant en zone urbaine. Posséder une mutuelle de santé complémentaire autre que la CMU complémentaire et avoir consulté un généraliste au moins une fois dans l'année était fortement lié également à la réalisation d'un FCU dans les 2 ans.

Du fait de ces disparités socio-économiques, il existe donc une grande différence entre les départements français : ceux avec le meilleur taux de couverture seraient ceux où la densité des gynécologues est la plus élevée et où le nombre de bénéficiaires de la CMU complémentaire est le plus faible [ANNEXE 21].

A La Réunion, comme il a été vu plus haut, moins de 15% des Réunionnais ont un niveau d'étude supérieur au Baccalauréat et presque trois fois plus de patients sont couverts par la CMU de base, ce qui irait dans le sens d'un recours moindre au dépistage.

- Freins socioculturels

Comme nous l'avons vu précédemment, l'impact socio-économique et l'accès aux soins jouent un rôle majeur dans la participation au dépistage ; mais il y a d'autres facteurs en cause à La Réunion. Un travail de thèse qualitatif avec une approche anthropologique a été réalisé à l'échelle départementale en 2000 (58). Il avait pour objectif, entre autres, d'étudier les différents profils de comportements des

femmes réunionnaises face au frottis et de cerner les réticences à pratiquer cet examen. Vingt femmes de 32 à 69 ans issues d'un milieu plutôt rural et défavorisé ont été interviewées sur la base du volontariat. Cinq d'entre elles n'avaient jamais fait de frottis, huit n'étaient pas à jour de leur dépistage. Parmi les différents témoignages, on pouvait relever :

- La pudeur, voire le sentiment de honte pour dix d'entre elles. La morale religieuse prenant le dessus lorsqu'elles évoquaient « les problèmes d'en bas ». Elles préféraient donc dans ce cas être examinées par un médecin femme.

- La peur du résultat. Pour la moitié des patientes, l'attente était très angoissante ; pour l'une d'entre elles cela l'empêchait même de le faire : « j'ai peur, je préfère ne pas savoir ».

- La peur du geste. Il existait une forte appréhension à réaliser un frottis qu'elles considéraient finalement comme injustifiée lorsqu'elles en avait fait l'expérience : « c'est dans la tête que ça va faire mal, du moment que l'on touche les parties très intimes, on a l'impression que ça va faire mal ».

- Le sentiment de ne pas être concernée par le frottis. Soit par déni : « tant qu'on ne sent rien, tout va bien », de fausses croyances : « je n'ai connu qu'un homme donc je ne suis pas concernée », « le cancer y survient à cause des mauvaises fréquentations », « quand y'a plus de règles, c'est fini, plus de problème », ou bien « je suis seule et je ne l'ai pas fait depuis longtemps, alors... ».

- La négligence, souvent associée à la fatalité. La moitié des patientes évoquait l'origine divine des cancers, voire pour certaines, une punition. En effet, le cancer reste un sujet tabou et caché. Certaines femmes les plus réticentes pensaient que d'en parler faisait courir le risque de l'attirer sur soi.

- Le rôle du conjoint. Dans quelques cas il pouvait être un frein au dépistage.

PARTIE 5 : CONCLUSION

I. Synthèse et ouvertures

1) Principaux résultats de l'étude

L'incidence du cancer du col (CIS exclus) est passé de 60 nouveaux cas en 2004 à 52 en 2012 à La Réunion. Nous avons calculé un TIS pour les carcinomes invasifs en 2012 s'élevant à 10,8 / 100 000 femmes ; soit en diminution par rapport à 2004 où il était de 13,9 pour 100 000 femmes. Cette différence reste significative avec les données métropolitaines (TIS = 6,7 pour 100 000 femmes en 2012 avec un SIR = 1,6 [1,4 – 1,9]). Mais cet écart se réduit progressivement.

De 2010 à 2012, dans notre étude, la médiane et la moyenne d'âge des femmes atteintes se situaient respectivement à 50 et 53 ans avec un pic de nouveau diagnostic de cancer du col égal à 40 ans. Les résultats ne présentaient donc pas de différence significative avec ceux de la France métropolitaine qui a des chiffres équivalents (médiane = 51 ans, moyenne = 56 ans, pic d'incidence = 40 ans). Les femmes atteintes du cancer du col à La Réunion ne sont donc, à priori, pas plus jeunes que les femmes métropolitaines.

Les femmes migrantes représentaient 6,7% de notre population ; soit le triple par rapport aux dernières données démographiques de l'île en 2009 où on dénombrait 1,8% de migrants à La Réunion.

Nous avons retrouvé, au cours de notre travail, un nombre moyen d'enfants par femme supérieur aux chiffres énoncés par l'INSEE en 2009 (3,4 versus 2,38 enfants par femme).

Les patientes de notre étude qui avaient des co-morbidités (tel qu'un diabète, une obésité ou une insuffisance rénale chronique) présentaient des tumeurs plus évoluées lors du diagnostic de façon significative. Cette différence était aussi retrouvée en comparant le stade et le diabète de façon isolée.

Sur les 30% de données disponibles, environ 18% (soit plus de la moitié) des patientes n'avaient jamais eu de frottis ou n'étaient pas à jour de leur dépistage lors du diagnostic. Chez les 26 patientes pour lesquelles le dernier frottis datait de plus de 3 ans, le délai moyen entre ce dernier et la date de diagnostic était de 7 ans avec des extrêmes allant de 40 mois à 20 ans. La médiane était de 5 ans et demi.

Pour 30 femmes (soit 14,3%) le diagnostic de cancer du col a été posé moins de 3 ans après la date du dernier frottis. 21 frottis (soit 10%) étaient des faux négatifs.

Sur les 56 derniers frottis effectués, 14 étaient pathologiques (soit 25%). Le diagnostic a été posé dans l'année pour seulement 2 patientes. Pour les 12 autres, le délai entre le dernier FCU et la date de diagnostic s'est étalée entre 1 et 10 ans.

8% des patientes avaient déjà été traitées pour des lésions dysplasiques au cours de leur vie.

La découverte du cancer s'est révélée dans près de deux tiers des cas par des symptômes gynécologiques (métrorragies, douleurs pelviennes) ou de façon fortuite (c'est-à-dire sans aucune manifestation ou avec des signes généraux aspécifiques : embolie pulmonaire, lombosciatalgies)

correspondant à des stades avancés. Le tiers des tumeurs cervicales restantes étaient des stades débutants et ont été diagnostiquées par frottis.

Le délai moyen écoulé entre la date d'apparition des premiers symptômes et la date de la première consultation était de 21 semaines (soit 5 mois) avec des extrêmes allant de 3 semaines à 3 ans. Le délai médian était de 12 semaines (soit 3 mois).

Le stade évolutif du cancer était proportionnellement corrélé à l'âge des patientes de façon significative avec un âge moyen de 40,5 ans pour les CIS, 52 ans pour les tumeurs de stade I et II et 62 ans pour les tumeurs de stade III et IV.

59.3% des patientes présentaient des formes localement évoluées supérieures au stade Ib2 ne permettant plus d'effectuer de chirurgie première.

Chez les patientes de moins de 35 ans, 15 nouveaux cas de cancers du col (CIS exclus) ont été observés au cours de la période étudiée, dont 7 en 2010 (11,9%), 3 en 2011 (4,8%) et 5 (9,6%) en 2012. A l'échelle locale, le taux d'incidence brut des tumeurs cervicales invasives était en 2012 de 2,3 contre 3 pour 100 000 femmes en 2004. Nous n'avons donc pas constaté d'augmentation du nombre de cas de cancer du col chez les moins de 35 ans en 2012 par rapport à 2004.

2) Réflexions menées au cours de la discussion

Le pourcentage des frottis anormaux à La Réunion est supérieur à la moyenne nationale (5,7% contre 3,9%) mais les causes relatives à cette différence restent floues : d'après la littérature, les conditions de prélèvement ou d'interprétation des frottis à l'échelle locale sont correctes et il n'est pas possible d'affirmer ce jour que les particularités sociodémographiques de la population réunionnaise (précocité des rapports sexuels, parité) puissent expliquer ces résultats. Seule la question d'une prévalence plus importante des génotypes les plus oncogènes (HPV 16 et 18) à La Réunion demeure sans réponse actuellement. Aucun travail pour l'instant n'a permis de répertorier les différents génotypes de papillomavirus existant sur l'île. Mais ce type d'étude reste difficile à justifier devant le manque d'éléments mettant en évidence un cancer du col plus agressif à l'échelle locale. En effet, en examinant la répartition des taux de mortalité par âge à l'échelle nationale et dans le département au cours de la période 2005 – 2007, nous avons observé que le taux de mortalité par âge était relativement superposable chez les femmes âgées de 30 à 54 ans. Nous ne constatons donc pas de surmortalité chez les femmes jeunes par rapport à la métropole. Mais seule une analyse de survie lors d'une future étude à La Réunion permettrait alors de vérifier ou non cette hypothèse.

Ainsi donc : la précocité des rapports sexuels et les risques qu'il en découle (nombres d'IVG, grossesses précoces) ne sont pas à l'origine, à La Réunion, d'un abaissement de l'âge d'incidence du cancer du col ni même d'une augmentation du nombre de nouveaux cas de cancers du col chez les femmes jeunes. De plus, l'absence d'élément actuel justifiant la présence d'un cancer du col plus agressif à l'échelle locale ne permet pas aujourd'hui de remettre en question l'âge du premier frottis de dépistage.

C'est finalement à partir de 55 ans que le taux de mortalité augmente brutalement pour atteindre des chiffres plus de 2 fois supérieurs au continent (13 versus 5 décès pour 100 000 femmes). Même si la population réunionnaise présente de nombreuses co-morbidités pouvant interférer sur le pronostic de la maladie à cet âge là, il existe vraisemblablement un défaut de dépistage dans cette tranche d'âge

entraînant des diagnostics tardifs de cancers du col. Les fausses croyances ancestrales ou religieuses semblent participer à ce manque de suivi à La Réunion.

Le taux de couverture par frottis dans le département reste très inférieur à la moyenne nationale (47,9% versus 56,6%) sur la période 2006-2008. Le suivi gynécologique ou le niveau social semblent être des facteurs déterminants quant au recours au dépistage. Le dépistage organisé permettrait d'augmenter ce taux de couverture et présente aujourd'hui des résultats encourageants avec des chiffres s'élevant à 59,1% à La Réunion (part imputée au DO de 15,5 points).

Enfin, il serait intéressant de réévaluer le nombre global de frottis pratiqués ce jour sur l'ensemble des laboratoires d'anatomo-pathologie publics et privés de l'île afin d'observer la progression de l'activité de dépistage par rapport aux données d'il y a 10 ans. Cela permettrait de se pencher plus spécifiquement sur cette pratique (par qui sont-ils réalisés, comment et à quel rythme sont-ils prescrits) et de répondre aujourd'hui à la question du niveau d'implication des médecins généralistes dans le dépistage du cancer du col.

II. Quelles solutions proposer ?

Nous avons observé une diminution du taux d'incidence du cancer du col à La Réunion en 2012 par rapport à 2004. Cependant ce taux continue à être élevé par rapport à celui de la France Métropolitaine. Comment pouvons-nous améliorer ces chiffres ?

A l'échelle nationale, le cancer du col de l'utérus reste un problème de santé publique : son incidence est supérieure à d'autres pays européens du Nord comme la Finlande, il concerne des femmes relativement jeunes à l'inverse du cancer du sein et fait parti des cancers de pronostic intermédiaire avec un risque de mortalité non négligeable.

1) Propositions à l'échelle locale

Nous avons la possibilité d'intervenir sur 4 axes : les conditions de prélèvement, les conditions d'interprétation, le dépistage et enfin le suivi. Les particularités sociodémographiques de l'île et le génotype viral sont deux facteurs non modifiables.

a) Réévaluer les conditions de prélèvement et d'interprétation

La Réunion fait partie des départements français pour lesquels la part de frottis jugée non satisfaisante est très faible et traduit une qualité correcte de prélèvement. Lors de la campagne de 2000 (35), 3 types d'actions avaient été menées, dont la formation des professionnels de santé à la technique de réalisation des FCU et la création d'un contrôle qualité sur l'ensemble des laboratoires d'anatomo-cytopathologie de l'île. Depuis, aucune autre politique de prévention et d'information de l'ampleur de cette campagne n'a été renouvelée ; il serait donc instructif de pouvoir réévaluer ces pratiques au jour d'aujourd'hui.

b) Améliorer le taux de couverture du dépistage par FCU

✓ En favorisant l'accessibilité au frottis

L'aspect économique est déjà en partie amélioré par le tiers payant existant depuis plus de 10 ans à La Réunion. Il n'apparaît plus être une contrainte pour l'accès au dépistage dans le département ; sauf en cas de dépassements d'honoraires dans certains cabinets conventionnés secteur II.

L'offre de soin s'est améliorée depuis ces dix dernières années. Même si la densité des médecins généralistes reste inférieure à la moyenne nationale, la densité de médecins gynécologues a augmenté. Le problème de la répartition territoriale des professionnels de santé est moins important à La Réunion que dans d'autres départements français connotés « déserts médicaux ». Ce sont principalement les cirques et l'Est qui restent des zones sous dotées avec un accès aux soins limité (34).

Le tout est donc de pouvoir jouer sur l'implication des différents professionnels de santé concernés en généralisant la formation sur le dépistage du cancer du col au cours d'EPU (Enseignements Post Universitaire). Si le praticien choisi de ne pas effectuer lui-même le frottis, il doit s'assurer du relais pris par un autre professionnel de santé ou à défaut, le laboratoire.

✓ En luttant contre les freins socioculturels

L'information et la sensibilisation de la population féminine au sujet d'un dépistage régulier par FCU tous les 3 ans à partir de 25 ans et jusqu'à 65 ans est primordiale que ce soit par le biais du discours, d'affiches ou de dépliants mis à disposition dans la salle d'attente du cabinet médical. Il est important d'essayer de faire verbaliser la patiente sur les raisons qui l'empêchent de se faire dépister. Le but étant de la rassurer sur les conditions de prélèvement simples et rapides, de répondre à ses interrogations et d'essayer de la convaincre de l'utilité de cet examen. S'il le faut, l'orientation vers un médecin « femme », si tel est son souhait, doit être respecté.

c) S'assurer d'un suivi optimal

Il serait idéal que le suivi gynécologique soit vérifié à chaque consultation et, plus particulièrement chez les femmes ménopausées en s'aidant de logiciels avec système d'alerte ou en créant un onglet suivi/dépistage dans les antécédents médicaux régulièrement mis à jour.

Nous avons vu dans notre étude que sur les 56 derniers frottis de dépistage, 14 étaient pathologiques et seuls 2 patientes avaient été diagnostiquées dans l'année. Le délai entre le dernier FCU et la date de diagnostic s'est étalé de 1 à 10 ans pour 12 d'entre elles, ce qui traduit un problème de prise en charge rapide après un résultat anatomo-cytopathologique anormal et une difficulté, à priori, à suivre les recommandations existantes (56) (57).

Enfin, nous avons retrouvé au cours de notre travail que, sur l'ensemble des femmes atteintes d'un cancer infiltrant, 8% avaient déjà été traitées pour des lésions de type CIN au cours de leur vie. Le CNGOF souligne le caractère insuffisant du suivi de ces patientes qui, à l'échelle nationale en 2006, représentaient 3% de la totalité des cancers du col (56) (40).

2) Propositions à l'échelle nationale

a) Le dépistage organisé

La première raison de l'existence de cancers du col en France reste l'absence de frottis ou les frottis irréguliers (40). Le plan cancer 2014-2019 a donc pour objectif d'organiser le dépistage du cancer du col de l'utérus en France au même titre que le dépistage du cancer du sein ou du colon. Les premiers chiffres issus du programme expérimental d'évaluation du dépistage organisé effectué en 2010-2012 (52), témoignent d'ores et déjà d'un impact positif du dispositif, avec un gain significatif de couverture de dépistage chez les populations plutôt défavorisées, actuellement peu ou pas dépistées.

b) La vaccination anti-HPV

De même le plan cancer agit afin que le pays puisse passer de 30% actuellement à 60% de couverture vaccinale. Fin 2014, de nouvelles parutions sont sorties concernant l'évaluation de l'efficacité des vaccins anti-HPV. Selon la revue Prescrire (61), deux principaux essais cliniques du vaccin papillomavirus 6,11,16,18 ont été publiés mi-2013. Ils portaient sur 18 000 jeunes femmes âgées de 16 à 23 ans n'ayant jamais eu de rapports sexuels. Après 2 ans de suivi en moyenne, ils ont montré une réduction de près de 100% des dysplasies de haut grade dues aux génotypes que le vaccin contient. Tous génotypes confondus, la réduction a été d'environ 40% au bout de 4 ans. L'évaluation clinique du vaccin papillomavirus 16,18 a montré des résultats similaires (62). Plusieurs études épidémiologiques réalisées au Danemark et en Australie (63) (64) vont dans le même sens et ont révélé l'impact positif de la vaccination.

Le risque de remplacement des virus entrant dans la composition vaccinale par d'autres papillomavirus à potentiel oncogène élevé a été étudié aux Etats-Unis et en Australie (65) (66). Il n'a pas été observé de résurgence d'infections HPV à haut risque oncogène non couvertes par la vaccination. Mais le recul reste encore faible.

Sur le plan de la tolérance, les données relatives aux expositions augmentent. Diverses agences nationales ont rendu public leurs bilans de notifications concernant les vaccins 6,11,16,18 et 16,18 (Etats-Unis, Australie, France, Canada, Danemark...). Ils ne signalent pas pour l'instant d'effet indésirable disproportionné.

Fin 2014, le recul depuis le début de la vaccination des jeunes filles est encore insuffisant et ne permet pas de disposer de données en terme de lésions cervicales invasives. En effet, la plupart des jeunes femmes vaccinées n'ont pas atteint l'âge du pic de fréquence des cancers cervicaux. Il n'est donc pas encore possible de savoir à ce jour si la vaccination permettra de réduire l'incidence des cancers du col de l'utérus mais sa balance bénéfice-risque apparaît plutôt favorable au jour d'aujourd'hui malgré les polémiques qu'elle a pu susciter.

Les professionnels de santé devront cependant faire attention à ce que le message soit bien entendu des patientes : la vaccination ne déroge en aucun cas au dépistage. En 2015, ce dernier reste le principal outil de réduction de l'incidence des cancers invasifs du col de l'utérus (61).

BIBLIOGRAPHIE

1. Duport N, others. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. État Connaiss InVS MAJ [Internet]. 2008 [cité 17 oct 2014]; Disponible sur: <https://drupal.web.pasteur.fr/ip/resource/filecenter/document/01s-00004i-01h/cancer-col-uterus-2008.pdf>
2. HAS. Etat des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Argumentaire. 2010.
3. HAS. Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus. 2013.
4. Prétet J-L, Jacquard A-C, Carcopino X, Charlot J-F, Bouhour D, Kantelip B, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer J Int Cancer*. 15 janv 2008;122(2):428-32.
5. The World Health Report: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization (WHO); 2002.
6. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. mars 2005;16(3):481-8.
7. Nicolas Duport. Pathologie cervico-utérine : dépistage et surveillance des lésions précancéreuses et cancéreuses. *Inst Veille Sanit St-Maurice*. 20 mai 2014;(13-14-15):1-43.
8. Observatoire régional de la santé La Réunion. Les cancers du col de l'utérus à La Réunion. 2010.
9. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 31 août 2006;24 Suppl 3:S3/1-10.
10. Grodzki M, Besson G, Clavel C, Arslan A, Franceschi S, Birembaut P, et al. Increased risk for cervical disease progression of French women infected with the human papillomavirus type 16 E6-350G variant. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. avr 2006;15(4):820-2.
11. COUNCIL RECOMMENDATION of 2 December 2003 on cancer screening. *Official Journal of the European Union*. 327^e éd. 16 déc 2003;34.
12. Cancer IA for R on, others. IARC handbooks of cancer prevention. IARC; 2005.
13. Institut national du cancer. Etat des lieux du dépistage du cancer du col utérin. 2007.
14. Institut national du cancer. Le cancer du col de l'utérus en France, état des lieux 2010. 2010.
15. Ministère de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2014. 2014.
16. Catherine Arnaud, François Beck, Catherine Cavalin, , and all, Catherine Arnaud, François Beck, Catherine Cavalin. La santé des collégiens en France, données française de l'enquête internationale Health Behaviour in School-aged Children. INPES; 2010.
17. Claire BERNARD, Bérengère DASSA. Analyse des bulletins statistiques d'interruption volontaire de grossesse de La Réunion, année 2012. Observatoire Régional de la Santé à La Réunion; 2013.
18. Annick Vilain. Les interruptions volontaires de grossesse en 2008 et 2009. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. juin 2011;
19. Observatoire régional de la santé de La Réunion. CONTRACEPTION ET INTERRUPTIONS VOLONTAIRES DE GROSSESSE A LA REUNION. 2008.

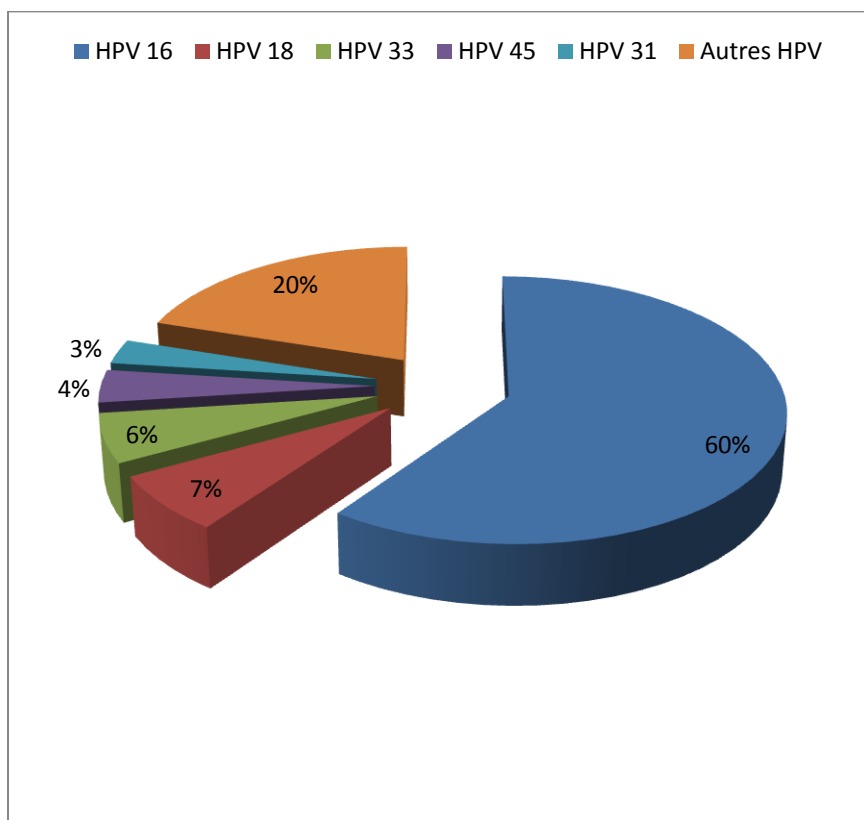
20. Pourchez L, Dupé S. Les grossesses chez les mineures à la Réunion: étude anthropologique [Internet]. Océan éd.; 2011 [cité 10 oct 2014]. Disponible sur: <http://test.irtsreunion.fr/etudes/ressources/rapportARS2.pdf>
21. Arnoulx de Pirey S, Domercq A, Fayeulle S, Birsan A, Di Bernardo S. Grossesses précoces à La Réunion : étude menée en 2009 auprès de 145 jeunes filles mineures. Bull Épid Hebd. 2013;(11):103-6.
22. Cécile Dalban. Enquête ETADAR La Réunion 2006-2007. Volet santé et sexualité. Dir Régionale Aff Sanit Soc La Réunion. avr 2009;(12).
23. Institut national de veille sanitaire. Bulletin des réseaux de surveillance des IST. 2011.
24. CAZEIN F et coll. Découvertes de séropositivité VIH et sida - France, 2003-2011. BEH InVS. 2013;(n°28-29):p 333-40.
25. Observatoire régional de la santé La Réunion. Infection à VIH /Sida à La Réunion. 2013.
26. Véronique Goulet, Edith Laurent, Bertille de Barbeyrac. Les infections à Chlamydia trachomatis en France en 2003 : données du réseau Rénachla. laboratoires d'analyses de biologie médicale du réseau Renachla. 2003;
27. Goulet V, de Barbeyrac B, Raherison S, Prudhomme M, Semaille C, Warszawski J, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis: results from the first national population-based survey in France. Sex Transm Infect. août 2010;86(4):263-70.
28. HAS. Dépistage et prise en charge de l'infection à Neisseria gonorrhoeae : état des lieux et propositions. 2010.
29. Mélissa BARDOT, Claire BERNARD, Claire BERNEDE-BAUDUIN, Bérengère DASSA. Les connaissances, attitudes, croyances et comportements en matière de risques liés aux comportements sexuels. Enquête KABP Réunion 2012. Premiers résultats. Observatoire Régional de la Santé à La Réunion; 2014.
30. Observatoire régional de la santé Ile de France. Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH / sida en Ile-de-France en 2010. 2011.
31. Fritz A., Percy C., Jack A. and al. International Classification of Diseases for Oncology, , third edition. Geneva: World Health Organisation; 2000.
32. Estève J., Benhamou E ., Raymond L. Méthodes statistiques en épidémiologie descriptive. Paris: INSERM; 1993.
33. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Institut de veille sanitaire. Saint-Maurice; 2013. 122 p.
34. ARS-OI. Dossier statistiques - Direction de la stratégie et de la performance. févr 2012;(5):1-30.
35. David Durolek. Etude épidémiologique rétrospective sur le cancer du col de l'utérus et l'activité de dépistage à La Réunion sur la période 2000-2001. Bordeaux; 2001.
36. Observatoire régional de la santé de La Réunion. Le diabète à La Réunion. 2012.
37. Observatoire régional de la santé de La Réunion. Le tabagisme à La Réunion. 2009.
38. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Alcool, tabac et drogues illicites : géographie des pratiques addictives en France. Analyses régionales du Baromètre santé Inpes 2010. Grandes tendances dans les DOM. 2013.
39. HAS. État des lieux des pratiques contraceptives et des freins à l'accès et au choix d'une contraception adaptée. 2013.

40. Boulanger J-C, Fauvet R, Urrutiaguer S, Drean Y, Sevestre H, Ganry O, et al. Histoire cytologique des cancers du col utérin diagnostiqués en France en 2006. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* sept 2007;35(9):764-71.
41. Marie G, Barjot P, Crouet H, Mace-Lesech J, Dommesent D, Uzan M. [Cervical cancer in the young woman]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1993;22(7):743-7.
42. Saint-Paul MT, Brémond A, Rochet Y. [Cervical cancer before 35 years of age: epidemiological and prognostic aspects. Retrospective study of 46 cases of cervical cancer before 35 years of age in a series of 449 cases in stages IA2 and IV]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1993;22(7):737-42.
43. Kokawa K, Takekida S, Kamiura S, Kita M, Enomoto T, Kawaguchi R, et al. The incidence, treatment and prognosis of cervical carcinoma in young women: a retrospective analysis of 4,975 cases in Japan. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(1):37-43.
44. Elliott PM, Tattersall MH, Coppleson M, Russell P, Wong F, Coates AS, et al. Changing character of cervical cancer in young women. *BMJ.* 4 févr 1989;298(6669):288-90.
45. Smales E, Perry CM, Ashby MA, Baker JW. The influence of age on prognosis in carcinoma of the cervix. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1 août 1987;94(8):784-7.
46. Webb MJ, Sheehan TM. Invasive Carcinoma of the Cervix in Young Women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1 févr 1989;29(1):47-51.
47. Moniez V, Bauer V, Plocoste V, Magnin G, Avril A. [Invasive cervix cancer stage I and II in women less than 35 years old]. *Rev Fr Gynécologie Obstétrique.* mai 1990;85(5):321-7.
48. Fenton J, Chevret S, Asselain B, de La Rochefordière A, Mathieu G, Labib A, et al. [Invasive cancer of the uterine cervix in young women: retrospective study of 236 cases]. *Bull Cancer (Paris).* 1990;77(2):109-16.
49. Maalej M, Daoud J, Messaad J, Frikha H, Benna F, Hechiche M, et al. Le cancer invasif du col utérin chez la femme jeune en Tunisie. *Bull CancerRadiothérapie.* 1996;83(3):158-63.
50. Buckley CH, Beards CS, Fox H. Pathological prognostic indicators in cervical cancer with particular reference to patients under the age of 40 years. *Br J Obstet Gynaecol.* janv 1988;95(1):47-56.
51. Stuart GC, Robertson DI, Fedorkow DM, Duggan MA, Nation JG. Recurrent and persistent squamous cell cervical carcinoma in women under age 35. *Gynecol Oncol.* juin 1988;30(2):163-72.
52. Nicolas Duport, Emmanuelle Salines, Isabelle Grémy. Premiers résultats de l'évaluation du programme expérimental de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, France, 2010-2012. *Inst Veille Sanit St-Maurice.* 19 nov 2013;
53. Direction générale de la Santé. Goupe technique national sur le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Paris; 2006;39.
54. IARC. Cancer Prevention Cervix Cancer Screening. IARC; 2005.
55. Fédération des gynécologues et obstétriciens de langue française. Conférence de consensus sur le dépistage du cancer du col utérin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* Lilles; 5 juin 2007;1-16.
56. CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique. Prévention du cancer du col de l'utérus. 2007.
57. HAS. Guide ALD. Cancer invasif du col utérin. 2010.
58. Caroline Rodot. Approche anthropologique des réticences des femmes face au frottis à l'île de La Réunion. Bordeaux; 2001.

59. Duport N, Serra D, Goulard H, Bloch J. Quels facteurs influencent la pratique du dépistage des cancers féminins en France ? Rev DÉpidémiologie Santé Publique. oct 2008;56(5):303-13.
60. Martine BUNGENER, François EISINGER, Gilles ERRIAU. Médecins généralistes et dépistage des cancers. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE BAROMÉTRIQUE INCa/BVA SEPTEMBRE 2010. Institut national du cancer; 2010.
61. La Revue Prescrire. Vaccins papillomavirus : bilan 2014 des effets indésirables. Etat de l'évaluation de l'efficacité des vaccins papillomavirus fin 2014. janv 2015;35(375):19-29.
62. La Revue Prescrire. Vaccin papillomavirus 16,18 Cervarix. Cancer du col de l'utérus : 2ème vaccin, sans plus. 2008;28(292):91-3.
63. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. BMC Med. 22 oct 2013;11(1):227.
64. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Early Impact of Human Papillomavirus Vaccination on Cervical Neoplasia—Nationwide Follow-up of Young Danish Women. J Natl Cancer Inst. 3 janv 2014;106(3):djt460.
65. Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, et al. Reduction in Human Papillomavirus (HPV) Prevalence Among Young Women Following HPV Vaccine Introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. J Infect Dis. 19 juin 2013;jit192.
66. Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, et al. Fall in Human Papillomavirus Prevalence Following a National Vaccination Program. J Infect Dis. 12 janv 2012;206(11):1645-51.

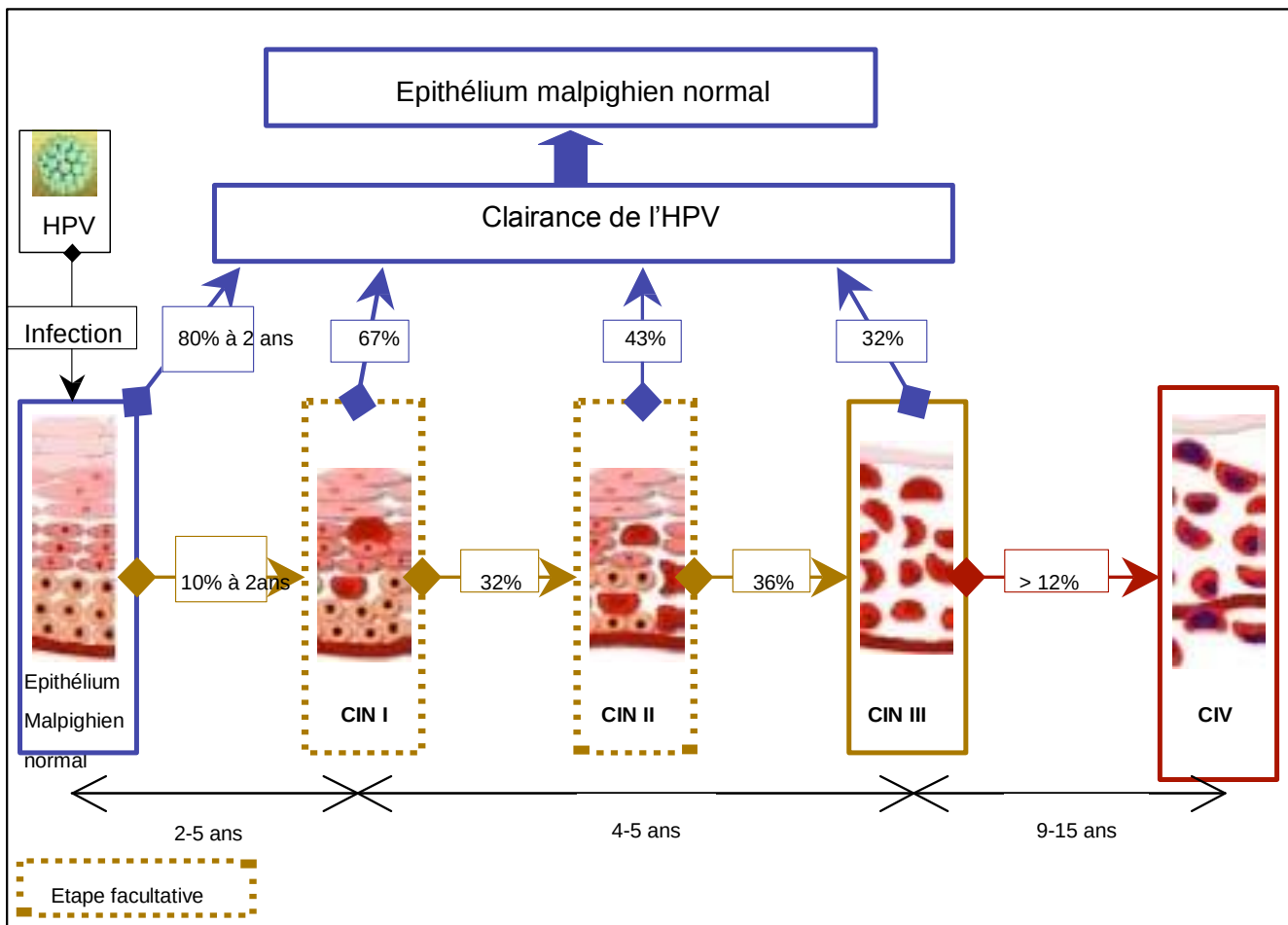
ANNEXES

ANNEXE 1 : Distribution des génotypes HPV dans les cancers du col de l'utérus



Source : HAS, Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus, 2013.

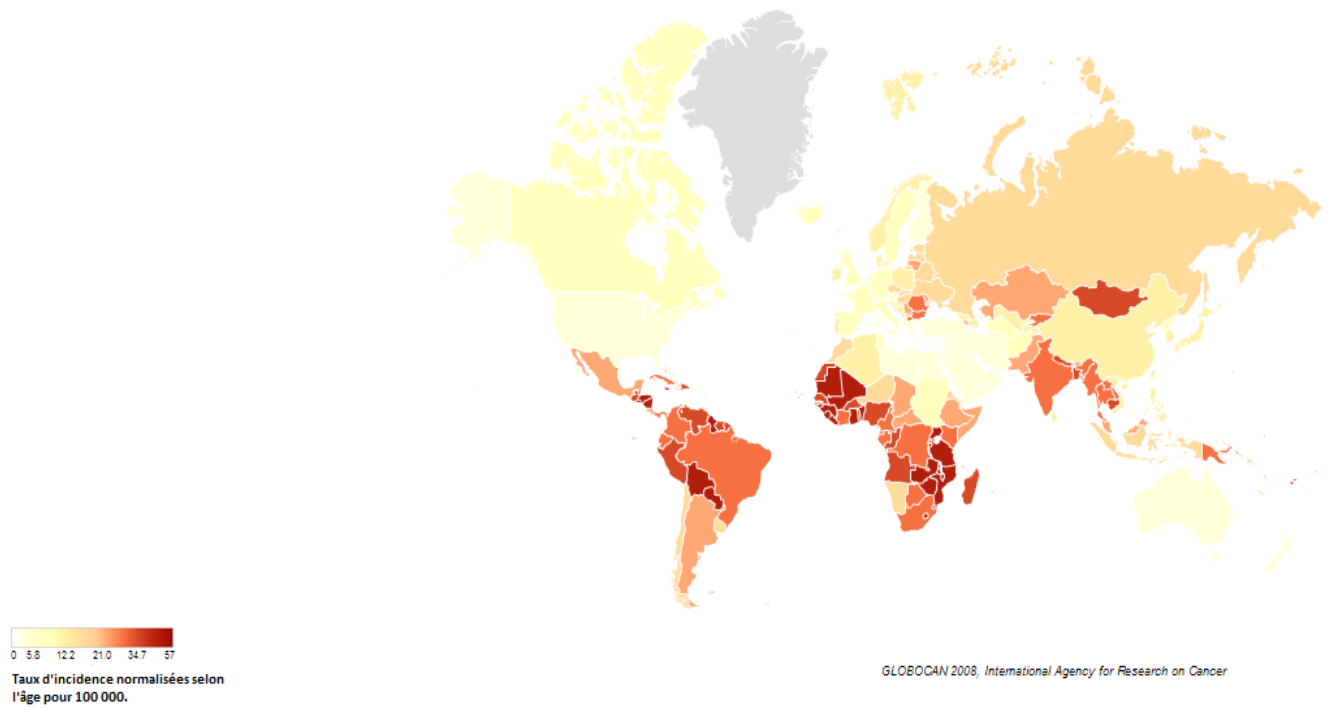
ANNEXE 2 : Histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus



Source : Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus, InVS, 2008

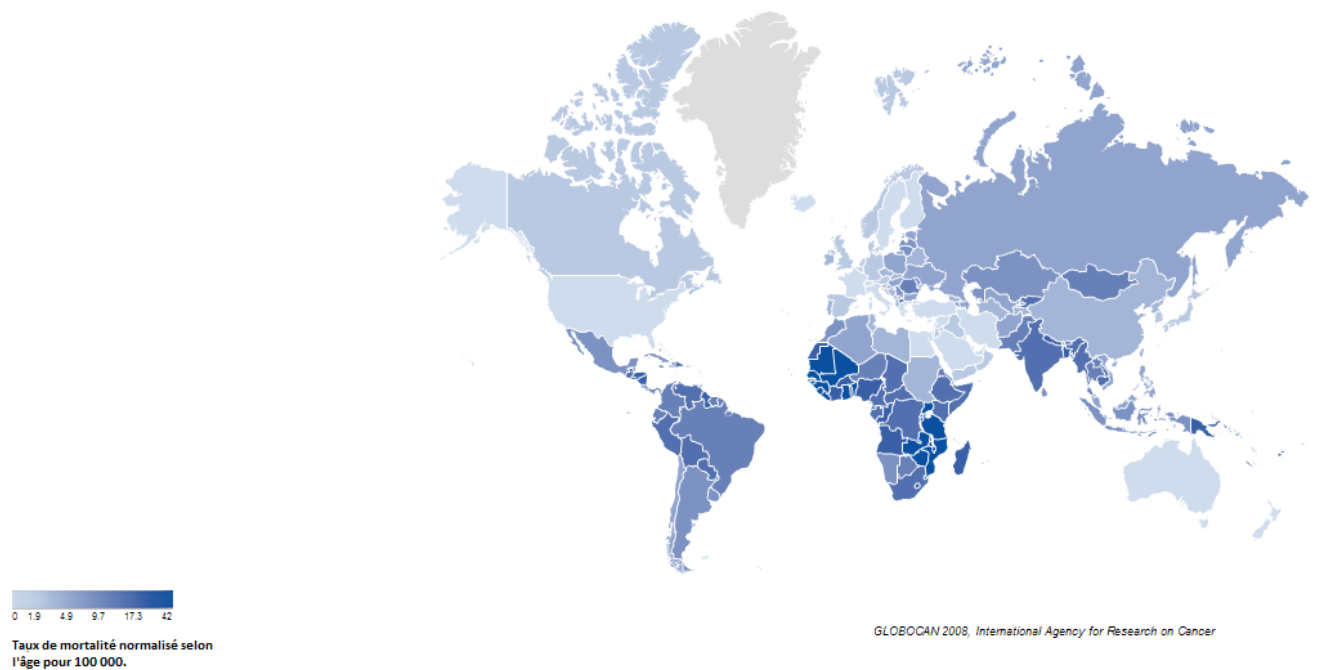
ANNEXE 3 :

Incidence estimée du cancer du col de l'utérus dans le monde en 2008

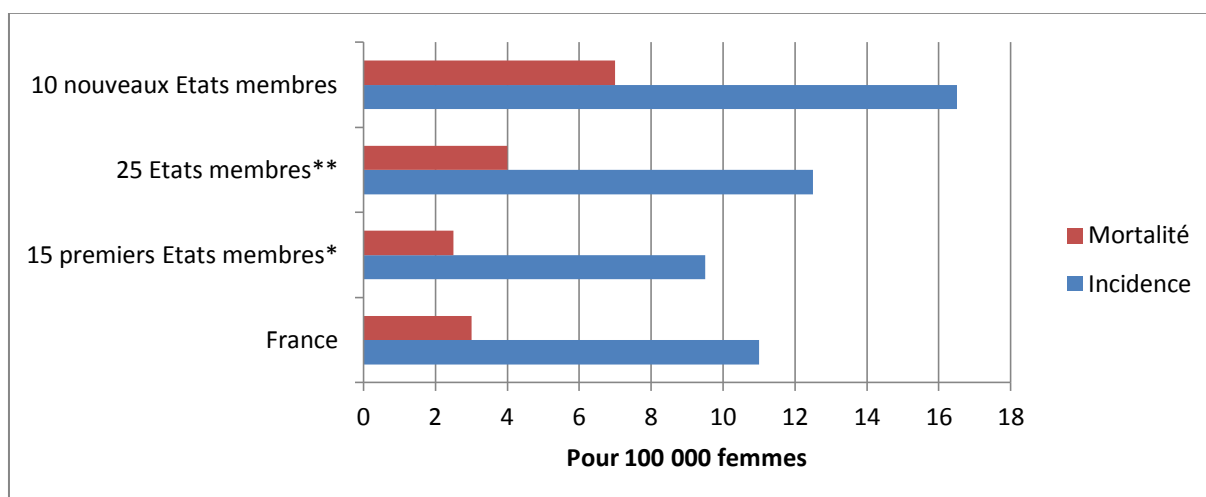


ANNEXE 4 :

Estimation du taux de mortalité dû au cancer du col de l'utérus en 2008



ANNEXE 5 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus en Europe en 2008 (Taux standardisés sur la population mondiale)



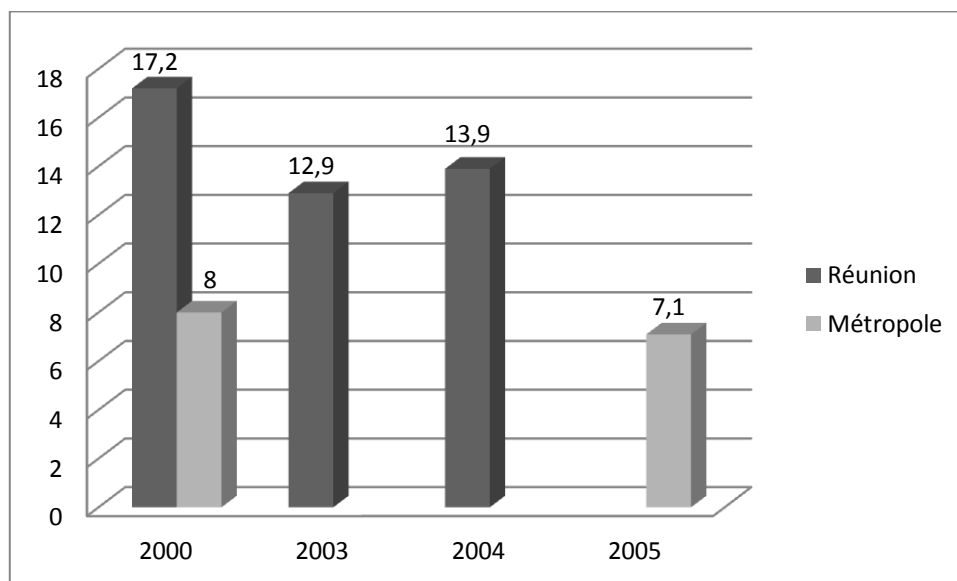
*Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Portugal, Royaume-Uni, Suède.

**15 premiers Etats membres, Chypre, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Malte, Pologne, Tchéquie, Slovaquie, Slovénie (la Bulgarie et la Roumanie, entrées dans l'Union Européenne en 2007, n'ont pas été intégrées dans le calcul des taux).

Source : Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus, InVS, 2008

ANNEXE 6 : Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus à La Réunion et en Métropole de 2000 à 2005 (Taux standardisés sur la population mondiale)

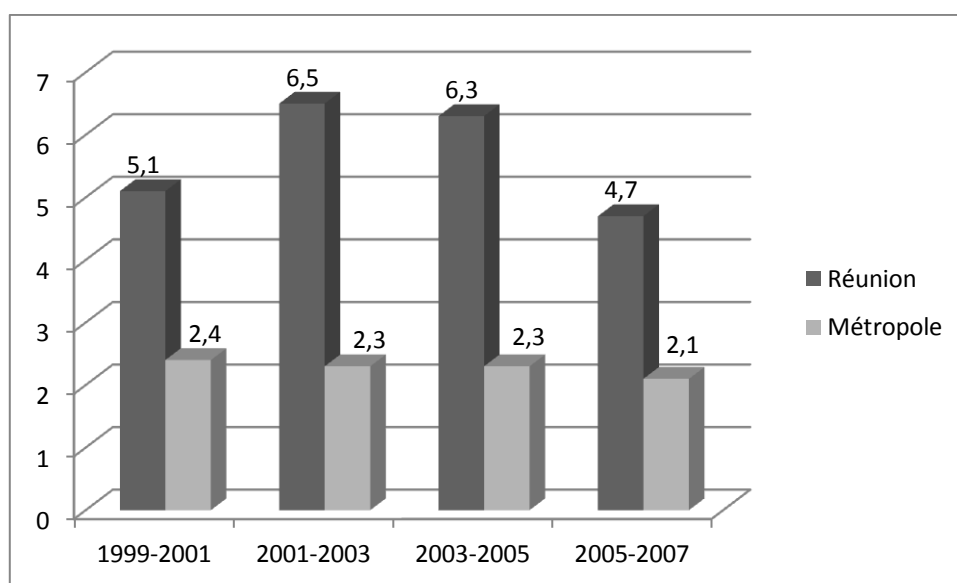
Taux pour 100 000



Source : Registre des cancers de La Réunion.

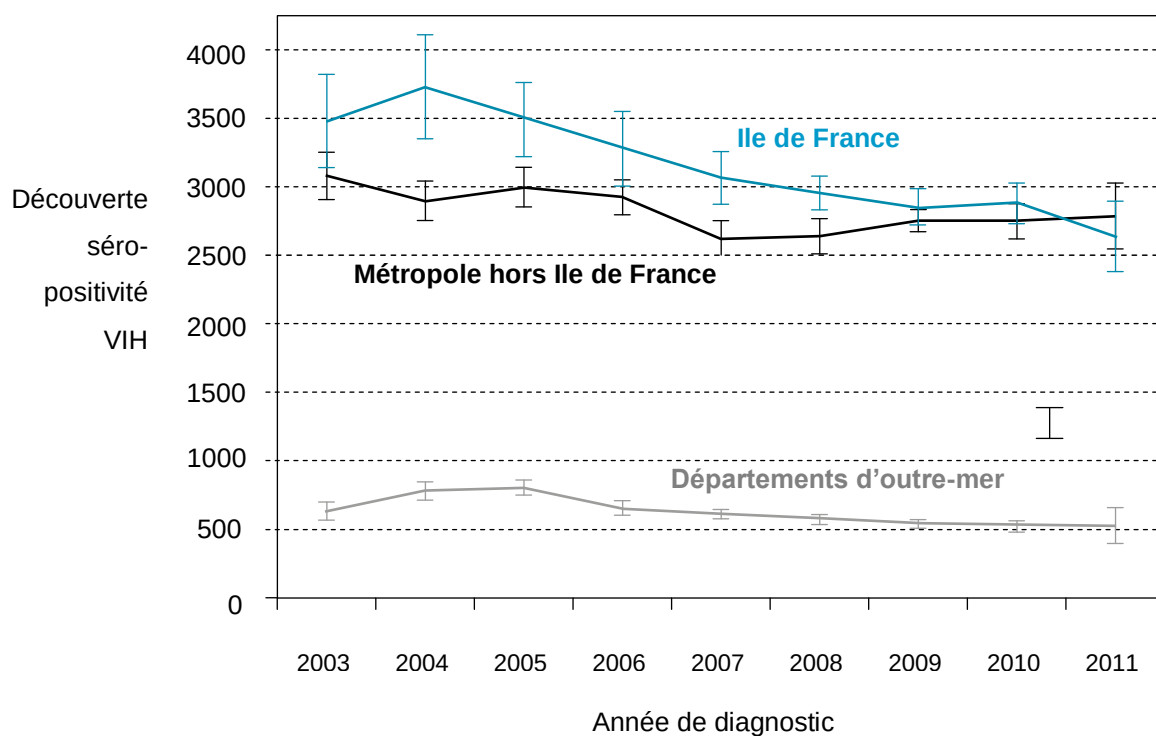
ANNEXE 7 : Taux de mortalité du cancer du col de l'utérus à La Réunion et en Métropole de 1999 à 2007 (Taux standardisés sur la population française)

Taux pour 100 000



Source : INSERM CépiDC, INSEE

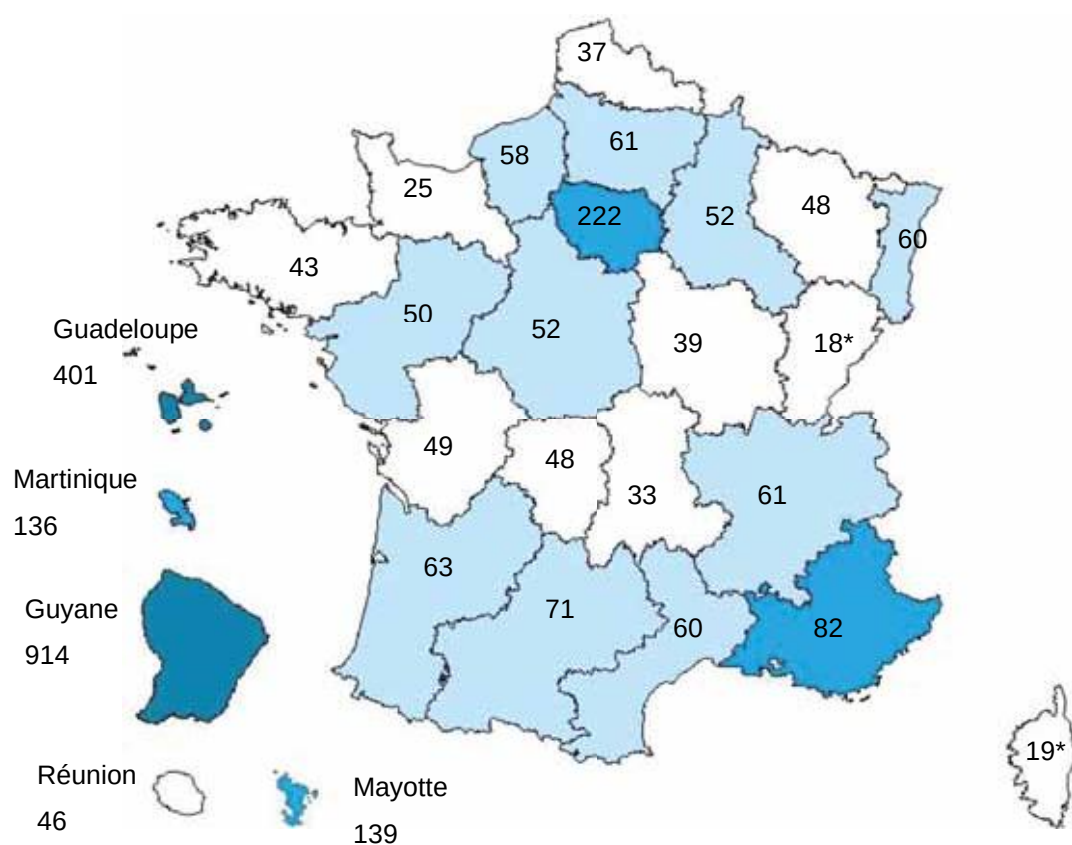
**ANNEXE 8 : Nombre estimé de découvertes de séropositivité VIH en Ile de France,
dans les DOM, et dans les autres régions métropolitaines de 2003 à 2011**



Source : Découverte de séropositivité VIH et SIDA, BEH InVS, 2011.

ANNEXE 9 : Découvertes de séropositivité VIH, par Région, France 2011

Taux par million d'habitant, 2011



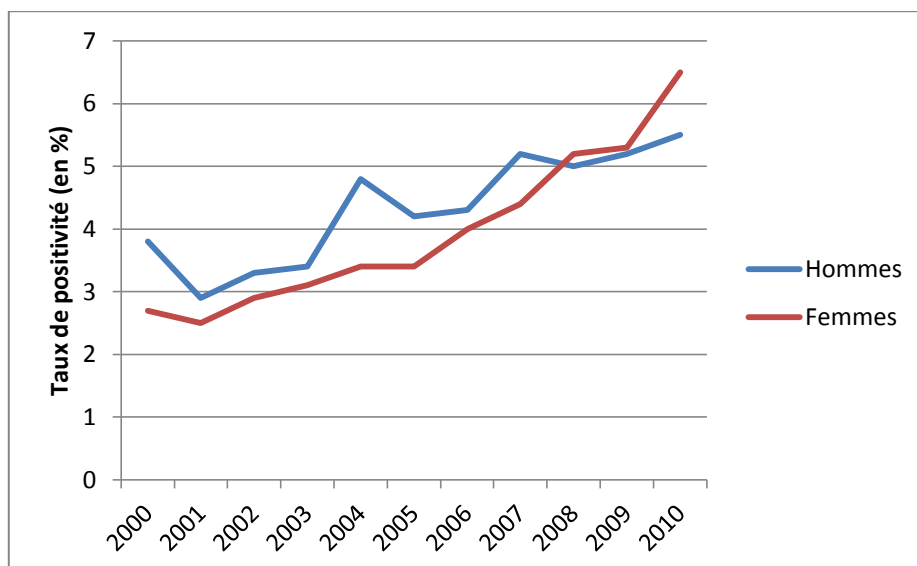
*Données brutes car estimation 2011 impossible à ce jour.

Taux par million



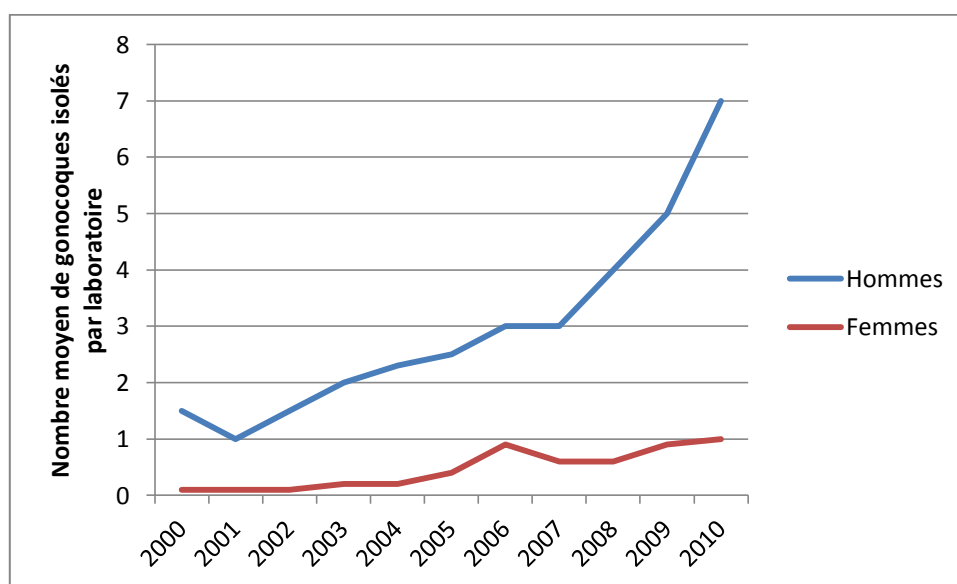
Source : Découverte de séropositivité VIH et SIDA, BEH InVS, 2011.

ANNEXE 10 : Evolution du taux de positivité (nombre d'infections à Chlamydiae / nombre de recherches) selon le sexe, réseau Rénachla, France 2000-2010



Source : Bulletin des réseaux de surveillance des IST, InVS, 2011

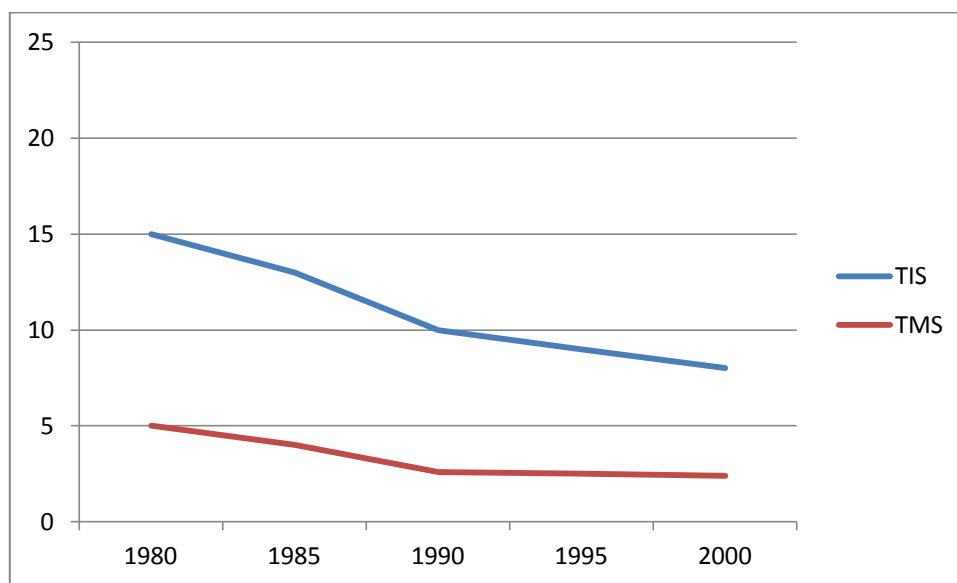
ANNEXE 11 : Evolution du nombre moyen de gonocoques isolés par laboratoire actif et par an selon le sexe, réseau Rénago, France 2000-2010



Source : Bulletin des réseaux de surveillance des IST, InVS, 2011

**ANNEXE 12 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus en France
métropolitaine de 1980 à 2000 (Taux standardisés sur la population mondiale)**

Taux pour 100 000



Source : Remontet 2003

ANNEXE 13 : Classification FIGO 2009

Stade I : localisation stricte au col

♦ **IA** : carcinome micro-invasif non visible macroscopiquement, diagnostiqué à l'examen histologique (microscope)

□ **IA1** : envahissement du chorion de 3 mm ou moins, largeur de 7 mm ou moins

□ **IA2** : envahissement du chorion supérieur à 3 mm et < 5 mm, largeur de 7 mm ou moins

♦ **IB** : cancer visible à l'examen clinique ou de taille supérieure à celle du IA2

□ **IB1** : lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal

□ **IB2** : lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal

Stade II : extension extra-utérine, mais sans atteinte de la paroi pelvienne ou du tiers inférieur du vagin

♦ **IIA** : extension vaginale sans atteinte des paramètres

□ **IIA1** : lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal

□ **IIA2** : lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal

♦ **IIB** : extension vaginale avec atteinte d'au moins un des paramètres

Stade III : cancer étendu à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet

♦ **IIIA** : cancer étendu au tiers inférieur du vagin sans atteinte des parois pelviennes

♦ **IIIB** : cancer étendu aux parois pelviennes et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet

Stade IV : invasion de la vessie, du rectum et au-delà de la cavité pelvienne

♦ **IVA** : extension à la muqueuse de la vésicale et/ou à la muqueuse rectale

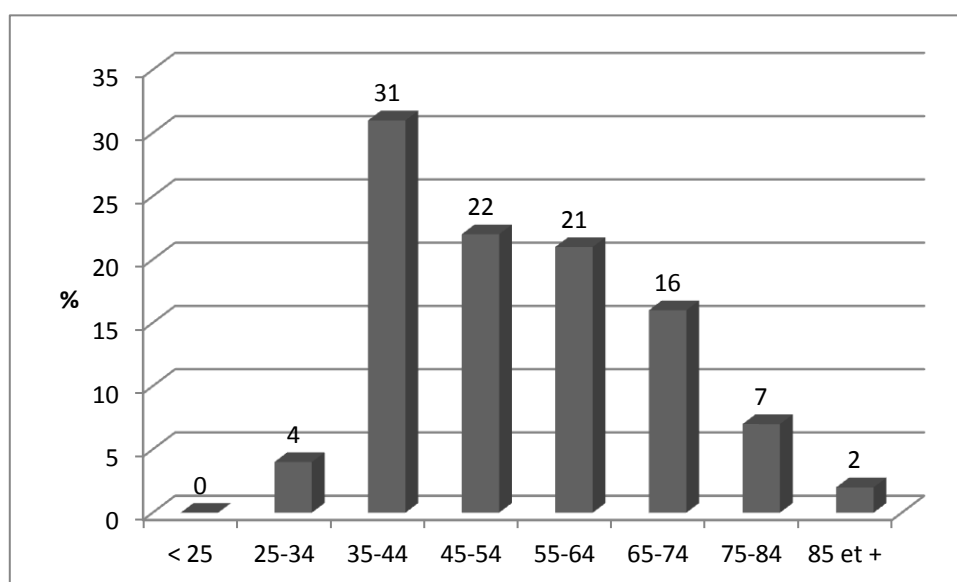
♦ **IVB** : métastases à distance (cavité péritonéale, foie, poumons et autres)

ANNEXE 14 : Feuille de recueil de données

Numéro patient		Source	
Numéro tumeur		Date du jour	
Nom marital		Nom de jeune fille	
Prénom		Date de naissance	
Baccalauréat	☐ Oui ☐ Non ☐ NP	Lieu de naissance	
Profession		CMU	☐ Oui ☐ Non ☐ NP
Adresse au moment du diagnostic			
Téléphone portable		Téléphone maison	
Médecin traitant		Téléphone MT	
Gynécologue traitant		Téléphone GT	
Gestité		Parité	
Facteurs de risque			
IST	☐ Oui ☐ VIH ☐ Herpès ☐ Syphilis ☐ Hépatites B/C ☐ Gonocoque ☐ Chlamydiae ☐ Autre :	☐ Non	☐ NP
Contraception par pilule OP > 5 ans	☐ Oui	☐ Non	☐ NP
Déficit immunitaire	☐ Oui ☐ VIH ☐ Hémopathie ☐ Greffe ☐ Diabète ☐ Autre :	☐ Non	☐ NP
Tabac	☐ Oui Nombre PA : ☐ Actif ☐ Sevré ☐ NP	☐ Non	☐ NP
Age 1 ^{er} rapport sexuel		Dernier FCV Date : Résultat (normal) : Opérateur :	☐ Oui ☐ Non ☐ Médecin traitant ☐ Gynéco ☐ Interne

			☐ SF
Circonstances diagnostic	◇ Dépistage : individuel / organisé ◇ Sur symptômes (à préciser) : ◇ Fortuit ◇ Autre : ◇ NP		
Date de diagnostic (= date de 1^{ère} histologie)		Récidive	☐ Oui ☐ Non <i>Préciser :</i>
Date 1^{er} symptômes		Date 1^{ère} consultation	
Histologie	◇ In situ ◇ Carcinome épidermoïde ◇ Adénocarcinome ◇ Indifférencié ◇ Autre / NP		
Taille tumeur (gd axe en mm)			
Stade FIGO	☐ Stade 0 ☐ Stade I ☐ Stade IIa ☐ Stade IIb ☐ > ou = Stade III		
Lien HPV	☐ Oui <i>Génotype si recherché :</i>	☐ Non	☐ NP
Traitement initial (= instauré après 1^{ère} RCP)			
Chirurgie	☐ Oui <i>Date :</i> <i>Type :</i> <i>Opérateur :</i>	☐ Non	
Radiothérapie	☐ Oui <i>Date :</i>	☐ Non	
Chimiothérapie	☐ Oui <i>Date :</i>	☐ Non	
Radio-chimiothérapie	☐ Oui <i>Date :</i>	☐ Non	
Curiethérapie	☐ Oui <i>Date :</i>	☐ Non	
Soins palliatifs	☐ Oui <i>Date :</i>	☐ Non	
Date de dernières nouvelles		Etat aux dernières nouvelles	◇ Vivant en rémission / en court de trt / avec récurrence ◇ DCD ◇ Perdu de vu ◇ NP

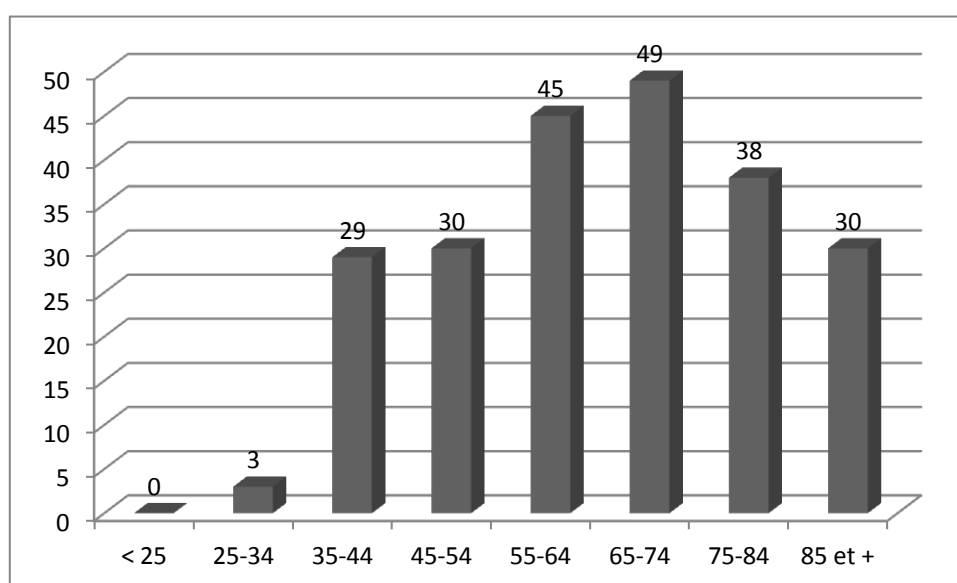
ANNEXE 15 : Nouveaux cas de cancers du col de l'utérus à La Réunion selon l'âge en 2004 (en %)



Source : Registre des cancers de La Réunion.

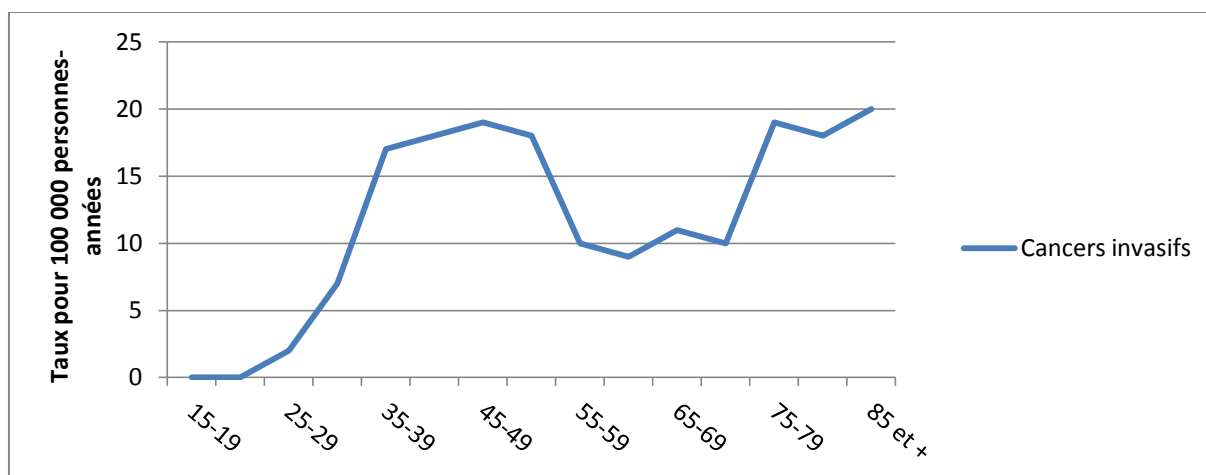
ANNEXE 16 : Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus à La Réunion par âge en 2004 (Taux bruts)

Taux pour 100 000



Source : Registre des cancers de La Réunion.

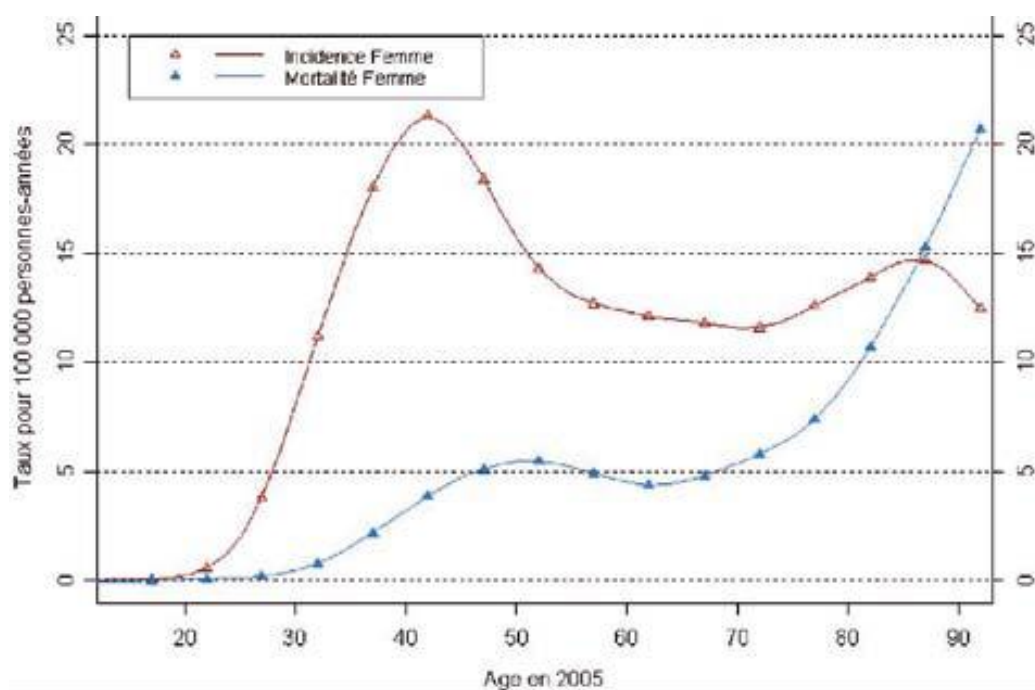
ANNEXE 17 : Taux d'incidence spécifique selon l'âge des cancers invasifs du col de l'utérus, en 2009, dans les registres des cancers français*



*Départements : Doubs, Hérault, Isère, Loire-Atlantique, Manche, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Somme et Tarn.

Source : Bulletin épidémiologique hebdomadaire, InVS, 2014.

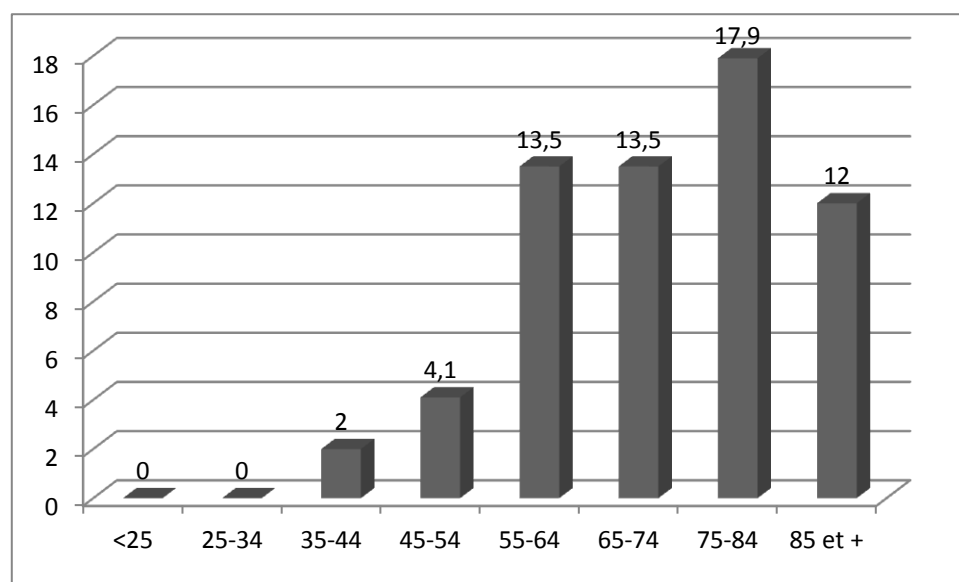
ANNEXE 18 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du col par âge en 2005 en France (taux bruts)



Source : InVS, Saint-Maurice, 2008.

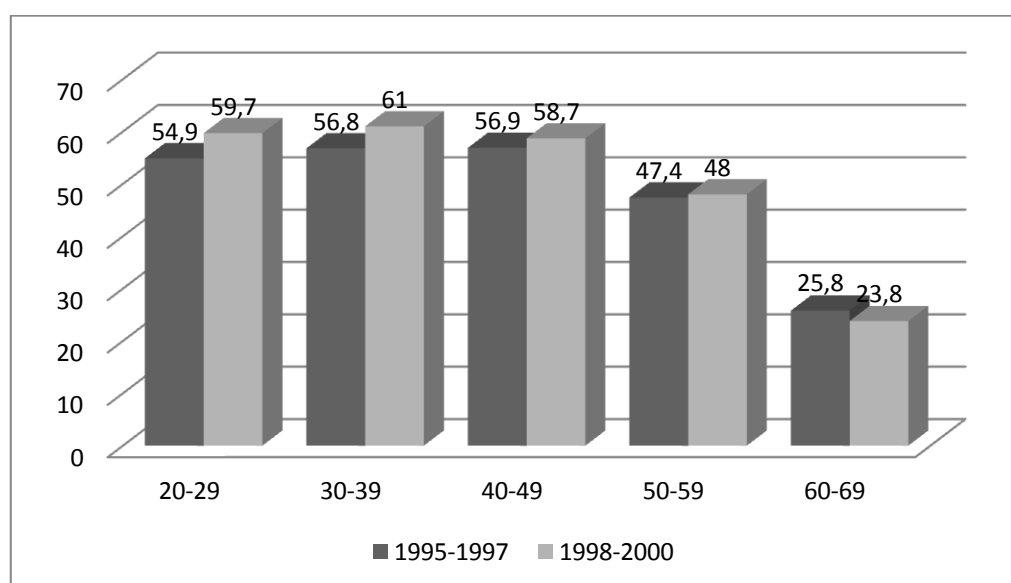
ANNEXE 19 : Taux de mortalité par cancer du col de l'utérus à La Réunion par âge sur la période 2005-2007 (Taux bruts)

Taux pour 100 000



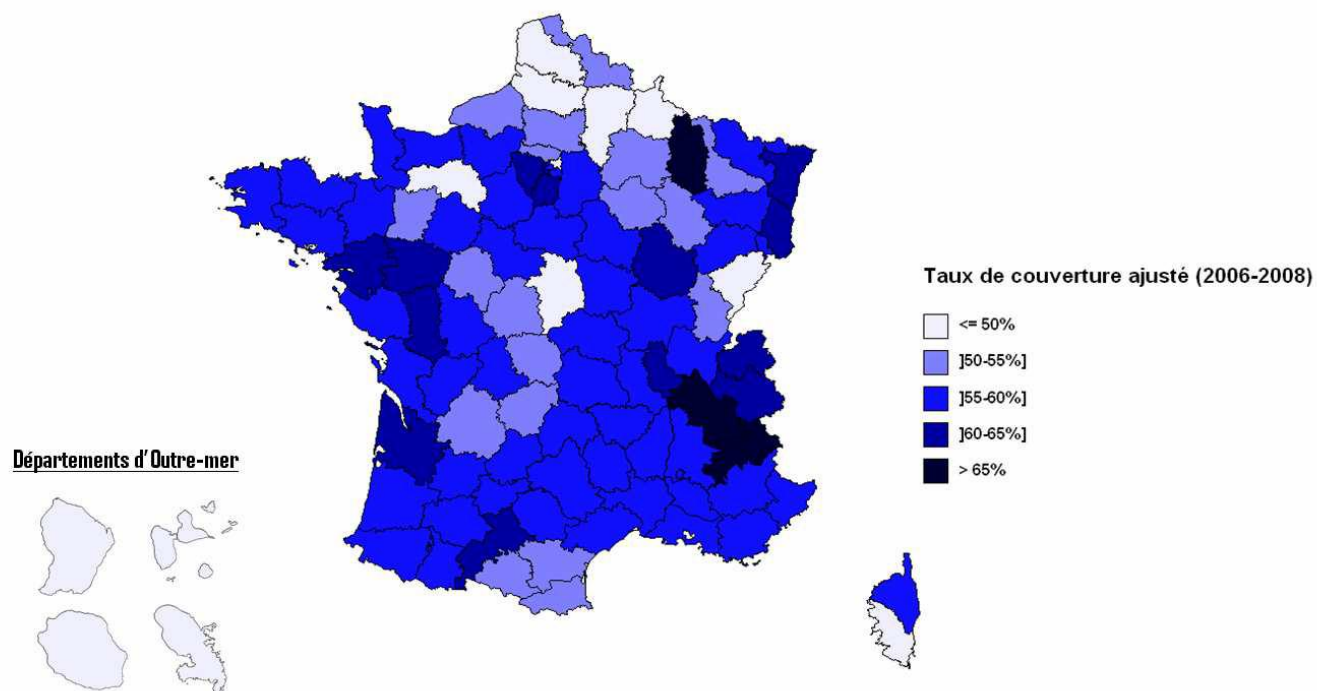
Source : INSERM CépiDC, INSEE.

ANNEXE 20 : Taux de couverture du frottis cervical chez les femmes de 20 à 69 ans sur deux périodes de 3 ans (Echantillon EPAS)



Source : Institut national du cancer. Etat des lieux du dépistage du cancer du col utérin. 2007.

**ANNEXE 21 : Taux de couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus par
département, ajusté sur l'âge, chez les femmes de 25 à 65 ans,
sur la période 2006-2008**



Source : *Recommandations sur le dépistage du cancer du col de l'utérus*, HAS, 2010.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.»

ABSTRACT

TITLE : Focus on uterine cervical cancer in Reunion island. Are women statistically younger than metropolitan ones at the time of the diagnosis? Retrospective descriptive study carried out from January 2010 to December 2012.

INTRODUCTION : Less than 50% of high grade intra-epithelial lesion develops into invasive cervical cancer. The Reunion's incidence rate in 2004 was 13.9 against 6,7/100 000 women in France in 2012. The island's mortality was 4.7 against 2.1/100 000 women in 2007 in the hexagon. In 2012, the peak of incidence of the disease was located at the age of 40 years old in France.

OBJECTIVES : Update data on the incidence rate of uterine cervical cancer in Reunion and compare it with the national data. Using scientific publications, discuss the observed difference. Determine if the age of the incidence peak of cervical cancer is significantly lower in Reunion than in France.

METHOD : Medical data of 209 patients have been collected retrospectively from five establishments (public/private) and two anatomo-cytopathology laboratories in Reunion. Patients who had an in situ or an invasive lesion from January 2010 to December 2012 have been included.

RESULTS : In 2012, the Reunion's incidence rate for invasive cervical lesions was 10,8/100 000 women (IC 95% [9,2-12,4]). The median and average ages of diagnosis were respectively 50 and 53 with an age of incidence peak esteemed at 40.

CONCLUSION : Between 2004 and 2012, there is a reduction of new cases of cervical cancer in Reunion. But, even if the difference compared to the Hexagon is decreasing, it is still significant. The age of diagnosis compared to France is not lower. The number of cases among women under 35 on the island has not increased between 2004 and 2012. At the moment, no argument can call into question the age for first cervical screening in Reunion.

Keywords : Uterine cervical cancer, invasive cervical lesion, in situ carcinoma, young women, incidence, cervical screening, conventional cytology, Reunion island.

Discipline : General practice

UFR : Medicine, Victor Segalen University, Bordeaux 2

RESUME

INTRODUCTION : Moins de 50% des dysplasies sévères dues à un virus HPV à haut risque évoluent vers une lésion cervicale invasive. Le TIS du cancer du col à La Réunion en 2004 était de 13,9 contre 6,7/100 000 femmes en métropole en 2012. Le TMS sur l'île était de 4,7 contre 2,1/100 000 femmes dans l'Hexagone en 2007. En 2012, le pic d'incidence de la maladie se situait à 40 ans en France métropolitaine.

OBJECTIFS : Actualiser le TIS du cancer du col à La Réunion et le comparer aux données nationales. Discuter, via la littérature, des causes imputables aux différences observées. Déterminer si l'âge au pic d'incidence du cancer du col s'avérerait significativement inférieur à celui de la métropole.

METHODE : Cette étude épidémiologique descriptive a recueilli rétrospectivement les données médicales de 209 patientes atteintes de CIS ou de lésions infiltrantes, de Janvier 2010 à Décembre 2012, dans cinq établissements (publics/privés) et deux cabinets d'anatomo-cytopathologie de l'île.

RESULTATS : En 2012, le TIS à La Réunion pour les carcinomes invasifs s'élevait à 10,8/ 100 000 femmes (IC 95% [9,2 – 12,4]). L'âge médian et l'âge moyen se situaient respectivement à 50 et 53 ans avec un pic de nouveau diagnostic de cancer du col situé à l'âge de 40 ans.

CONCLUSION : En comparant l'année 2004 à la période 2010-2012, nous avons observé une diminution du nombre de nouveaux cas de cancers du col à La Réunion ; cette différence même si elle tend à se réduire, reste significative par rapport à l'Hexagone. Il n'a été mis en évidence ni d'abaissement de l'âge de diagnostic du cancer du col par rapport à la métropole, ni d'augmentation de cas incidents chez les femmes de moins de 35 ans entre 2004 et la période 2010-2012. Actuellement à La Réunion, il n'existe pas d'élément remettant en question l'âge du premier frottis de dépistage.

Mots clés : Cancer du col, lésion cervicale infiltrante, carcinome in situ, femmes jeunes, incidence, dépistage, frottis cervico-utérin, île de La Réunion.

Discipline : Médecine générale.

UFR : Sciences médicales, Université Victor Segalen, Bordeaux 2.