

94313

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

BULLETIN
DE
L'INSTITUT NATIONAL
D'HYGIÈNE

— 94313

TOME 6 — 1951

*VIRTUTE DVCE CO-
MITE FORITVDINE*



COLLEGIUM CIVILE
AD SANITATEM



MASSON & C^{ie}, ÉDITEURS
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN
===== PARIS (VI^e) =====

51-164

MALADIES SOCIALES

CANCER

RAPPORTS ENTRE L'AGE AU PREMIER SYMPTOME ET CERTAINS ASPECTS DE LA VIE BIOLOGIQUE DE LA FEMME DANS UNE SÉRIE DE CANCERS DE L'UTÉRUS ET DU SEIN

Depuis 1945, la Section du Cancer de l'INSTITUT NATIONAL D'HYGIÈNE recueille des « Questionnaires sur la condition biologique des porteurs de tumeurs » (voir leur libellé dans le *Recueil des Travaux de l'I. N. H.*, t. I, vol. 2, pp. 77 à 93, 1944). Ces questionnaires sont remplis par des médecins qui procèdent à l'interrogatoire d'un certain nombre de malades non triés. Ces formules sont en effet remplies pour toute une série consécutive de malades, quelle que soit la localisation de leur cancer. Nous présentons aujourd'hui les résultats de l'exploitation d'un premier groupe de dossiers. Il faut noter que ces observations ont été prises dans plusieurs hôpitaux de Paris ou de province spécialisés ou non dans le traitement du cancer, par plusieurs médecins différents, ce qui enlève tout caractère personnel à la façon dont a été rempli l'ensemble des documents.

Nous avons étudié d'une part la série des cancers du col de l'utérus, d'autre part la série des cancers du sein, et nous avons réuni les autres cas de cancers chez la femme constituant ce que nous avons appelé la série « autres », afin de disposer ainsi d'un élément de comparaison.

1. — HÉRÉDITÉ

Dans les fiches que nous avons exploitées figure pour chaque malade l'indication de la présence d'un ou plusieurs cancers, soit dans la lignée maternelle, soit dans la lignée paternelle.

Pour nos trois échantillons, le dépouillement a donné les résultats suivants :

	Col utérin	Sein	Autres
Cancer dans aucune lignée	925	251	307
Cancer dans la lignée maternelle	158	68	58
Cancer dans la lignée paternelle	100	48	38
Cancer dans les deux lignées	25	17	15
<i>Total</i>	1 208	384	418

De ces chiffres se dégagent quelques conclusions :

1° L'influence de l'hérédité diffère selon les trois catégories considérées : les proportions des cas *sans* autre cancer dans la famille sont en effet, respectivement :

— Col utérin : 76,6 % ; — sein : 65,3 % ; — autres : 73,4 %, et un chi carré d'homogénéité donne une valeur de 18,96 pour 2 degrés de liberté correspondant à une probabilité inférieure à 1 %. Ces différences ne prennent d'ailleurs tout leur sens que si elles sont rapportées à la fréquence des cas dans une population : en admettant que celle-ci se classe grossièrement dans le même ordre que dans notre échantillon, la conclusion ci-dessus se trouve encore renforcée. C'est donc pour le cancer du sein que l'hérédité semble jouer le rôle le plus important.

2° Dans les 3 cas, on observe que l'influence d'une hérédité cancéreuse est plus forte, quand l'autre lignée est déjà marquée, que dans le cas contraire : les valeurs de chi carré correspondantes sont respectivement : 2,55, 0,73 et 4,95 (pour 1 degré de liberté) correspondant à des probabilités de 92 %, 80 % et 3 %.

Seule donc est significative la différence correspondant à notre troisième catégorie. Rappelons que ce fait statistique peut s'interpréter par l'action des facteurs héréditaires de type récessif, favorisant le cancer. C'est pour le groupe « autres » que ce fait est seul probant, sans que nous puissions dire qu'il n'existe pas pour les deux premières séries.

3° L'excès des cas associés à d'autres cancers seulement dans la lignée maternelle, sur les cas associés à d'autres cancers seulement dans la lignée paternelle, est certain dans les trois catégories (les chi carré sont respectivement : 13,04, 3,45 et 4,17 pour 1 degré de liberté correspondant à des probabilités de l'ordre de 1 %, 6 % et 4 %) ; aucune différence signi-

ficative entre les 3 cas n'a pu être prouvée (chi carré = 0,23 pour 2 degrés de liberté).

Il faut remarquer que pour la lignée maternelle comprenant la mère et les sœurs, cet excès est parfaitement explicable et que l'analyse de ce phénomène nécessite une étude plus approfondie.

Pour chacune des catégories envisagées ci-dessus, nous avons calculé l'âge moyen au premier symptôme et obtenu les chiffres suivants (le nombre relativement faible des cas associés à d'autres cancers dans la même famille nous a conduits à les regrouper en un seul bloc) :

TABLEAU I

	Col utérin	Sein	Autres
Cancer dans aucune lignée	52,2 ans \pm 0,3	52,6 ans \pm 0,7	55,9 ans \pm 0,9
Cancer dans la lignée maternelle	52,9 ans \pm 0,8	54,4 ans \pm 1,4	56,8 ans \pm 2,1
Cancer dans la lignée paternelle	52,4 ans \pm 1,1	53,2 ans \pm 1,6	57,9 ans \pm 2,6
Cancer dans les deux lignées	59,2 ans \pm 2,1	57,3 ans \pm 2,7	55,2 ans \pm 4,2
Cancer dans au moins l'une des lignées ...	53,3 ans \pm 0,6	54,2 ans \pm 1,0	56,9 ans \pm 1,5
<i>Total</i>	52,4 ans \pm 0,3	53,2 ans \pm 0,6	56,1 ans \pm 0,8
Variance de l'âge au 1 ^{er} symptôme	110,3	132,6	267,3

De l'examen de ces chiffres découle l'impression que les cas sans autres cancers dans la famille se manifestent plus précocement que les autres : une analyse de variance portant sur l'ensemble prouve la réalité de ce phénomène.

TABLEAU II

Source de variance	Variance	Degré de liberté	Carré moyen
<i>Total</i>	299 912,72	2 009	—
Interclasses	633,56	1	633,56
Intraclasses	299 279,16	2 008	149,04

F = 4,25, soit une probabilité de l'ordre de 5 %.

Ce résultat, surprenant au premier abord, pourrait, nous semble-t-il, s'expliquer si l'on admet :

a) que les cas où jouent des facteurs héréditaires de type récessif ont moins de chance d'avoir présenté déjà des cancers dans leur ascendance ou parmi leurs germains;

b) que ces cas sont plus sévères que les autres, comme cela est assez fréquent en génétique humaine et se manifestent donc plus tôt.

2. --- AGE DE LA MÈRE A LA NAISSANCE

Pour chaque dossier, nous disposons de l'âge de la mère de la malade à la naissance de la malade; en voici la répartition globale :

Moins de 15 ans	7
15-20 ans	106
20-25 »	401
25-30 »	342
30-35 »	225
35-40 »	97
40-45 »	60
45-50 »	17
50 ans et plus	6
Total	1 261
Moyenne générale	27,221 ans \pm 0,195 ans.
Variance	47,10

Pour chacune de nos 3 catégories, et pour chaque tranche d'âge au premier symptôme, nous avons calculé cet âge moyen de la mère :

Age 1 ^{er} symptôme	Col utérin	Sein	Autres
0-10 ans	—	—	4
	—	—	26,50
10-20 »	—	1	1
	—	24,00	25,17
20-30 »	7	4	16
	28,14	25,25	27,63
30-40 »	112	36	25
	27,30	27,92	30,20
40-50 »	230	75	44
	26,90	28,97	27,11
50-60 »	257	84	62
	26,97	26,12	27,16
60-70 »	112	54	55
	27,33	27,09	27,31
70-80 »	31	12	22
	25,97	27,08	28,14
80 ans et plus	2	2	8
	29,50	26,00	28,50
Total :			
Nombre de cas...	751	268	242
Age moyen	27,03 ans \pm 0,25	27,38 ans \pm 0,46	27,65 ans \pm 0,46
Variance	27,07	49,56	50,15

Aucune différence significative n'apparaît entre les 3 catégories, comme en fait foi l'analyse de variance ci-dessous :

Source de variance	Variance	Degré de liberté	Carré moyen
Total	59 343,3	1 260	
Interclasses	79,6	2	39,8
Intraclases	54 263,7	1 258	47,1

Le rapport F est plus petit que 1,
la différence n'est donc pas significative.

De même aucune corrélation significative n'a pu être établie entre l'âge de la mère et l'âge au premier symptôme ($\epsilon = -0,024$) sur l'ensemble des 1 261 cas).

L'importance et la valeur de l'échantillon examiné permettent de donner toute sa valeur à cette conclusion négative.

3. --- DATE DES PREMIÈRES RÈGLES

Voici la répartition des dates des premières règles dans notre échantillon :

Distribution générale :

8- 9 ans	1
10-11 »	236
12-13 »	765
14-15 »	697
16-17 »	260
18-19 »	68
20-21 »	4
22-23 »	1
<i>Total</i>	2 032
Moyenne générale	13,717 ans \pm 0,042 ans.
Variance	3,614

Pour chaque catégorie et chaque tranche d'âge, les chiffres moyens ci-dessous ont été calculés :

Age 1 ^{er} symptôme	Col utérin	Sein	Autres
0-10 ans	—	—	—
10-20 »	—	1 14,00	10 13,00
20-30 »	9 12,56	8 13,62	20 12,90
30-40 »	147 13,22	43 13,56	31 13,67
40-50 »	342 13,64	104 13,63	68 13,77
50-60 »	416 13,76	125 13,88	101 13,89
60-70 »	236 14,11	82 13,54	108 13,97
70-80 «	64 13,64	59 13,74	60 13,80
80 ans et plus	3 13,00	4 14,00	21 13,00
<i>Total</i>	1 217	396	419
Date moyenne....	13,71	13,69	13,76
Variance	3,48	3,60	3,96
Corrélation.			
Age 1 ^{er} sympt. date.	+ 0,112 (P 1 %)	0,012	0,080 (P 5 %)

Aucune différence significative n'a pu être prouvée entre les 3 catégories de cancer :

Source de variance	Variance	Degré de liberté	Carré moyen
Total	7 340,3	2 031	—
Interclasses	1,0	2	0,5
Intraclases	7 339,3	2 029	3,61

F plus petit que 1 : différence non significative.

Par contre, à l'intérieur de chaque catégorie, les corrélations suivantes ont été obtenues entre la date des premières règles et l'âge au premier symptôme :

Col utérin	$\varepsilon = + 0,112$
Sein	$r = + 0,012$
Autres	$r = + 0,080$

La première de ces corrélations est seule significative (la probabilité correspondante est inférieure à 1 %). La réalité de la troisième, qui correspond à une probabilité supérieure à 5 %, est plus contestable.

Ceci prouve donc de manière certaine, dans le cas, des cancers du col de l'utérus et suggère seulement, dans le cas des cancers du troisième type, qu'à la précocité des premières règles correspond statistiquement une précocité d'apparition.

4. — RYTHME DES RÈGLES

La répartition de l'intervalle de temps séparant les règles est assez singulière : presque aucune femme n'a donné les chiffres de 27 ou 29 jours, ce qui semble indiquer que la mention « normal » a été systématiquement traduite par « 28 jours ». En voici la répartition.

Distribution générale :

20-21 jours	15
22-23 »	13
24-25 »	38
26-27 »	45
28-29 »	334
30-31 »	42
Total	487
Moyenne générale	27,603 jours \pm 0,091 jours.
Variance	3,87

Les proportions de femmes ayant indiqué que leurs règles sont irrégulières sont les suivantes :

Col utérin	10,3 %
Sein	13,9 %
Autres	15,3 %

Les 3 pourcentages ne diffèrent pas de façon significative (chi carré = 1,975 pour 1 degré de liberté en regroupant « sein » et « autres »). On notera cependant que le pourcentage le plus faible correspond au col utérin et que les échantillons sont très restreints pour les deux autres cas (25).

C'est aussi pour cette raison que nous avons dû regrouper les âges au premier groupe en 2 catégories (moins de 40 ans, plus de 40 ans), avant de calculer les intervalles moyens que donne le tableau suivant :

Âge 1 ^{er} symptôme	Col utérin	Sein	Autres
Avant 40 ans	106 27,6 jours.	29 27,9 jours.	40 27,5 jours.
Après 40 »	233 27,3 »	58 27,2 »	21 27,6 »
<i>Total</i>	339 27,39 jours.	87 27,44 jours.	61 27,51 jours.

Une analyse de variance destinée à tester la différence entre le col de l'utérus et l'ensemble des deux autres classes de cancer ne révèle pas de différence significative :

Source de variance	Variance	Degré de liberté	Carré moyen
<i>Total</i>	1 881,75	486	—
Interclasses	5,18	1	5,18
Intraclasses	1 876,57	485	3,87

F = 1,34 (non significatif).

Il en est de même lorsque l'on oppose, à l'intérieur des cas de cancer du col utérin, les femmes ayant présenté le premier symptôme avant 40 ans aux autres.

Source de variance	Variance	Degré de liberté	Carré moyen
<i>Total</i>	1 246,60	338	—
Interclasses	5,90	1	5,90
Intraclasses	1 240,70	337	3,70

F = 1,60 (non significatif).

Le petit nombre des cas pour lesquels nous disposons de renseignements sur ce point, et probablement aussi la valeur discutable des réponses, ne nous permettent que des conclusions négatives, sauf en ce qui concerne la régularité des règles où une différence de 5 %, quoique non significative, suggère l'hypothèse d'une plus grande régularité mens-truelle chez les femmes destinées à présenter des cancers du col.

5. — DURÉE DES RÈGLES

La répartition de la durée des règles est donnée par le tableau suivant.
Distribution générale :

1 jour	9 cas
2 jours	28 »
3 »	114 »
4 »	137 »
5 »	118 »
6 »	52 »
7 »	20 »
8 »	58 »
9 »	1 »
10 »	5 »
11 »	— »
+ 12 »	3 »
Total	545
Moyenne générale	4,697 jours = 0,080 jours.
Variance	3,543

Le calcul des durées moyennes conduit aux chiffres suivants :

Age 1 ^{er} symptôme	Col utérin	Sein	Autres
Avant 30 ans	7 5,14 jours.	5 5,20 jours.	28 3,68 jours.
30-40 ans	113 4,84 »	28 4,25 »	16 4,63 »
40-50 »	205 4,88 »	53 4,81 »	22 3,75 »
50-60 »	49 4,88	15 4,07 »	4 4,0 »
Total	374 4,87 jours.	101 4,56 jours	70 3,93 jours.

Une analyse de variance établit de façon certaine la réalité de la différence des durées moyennes dans les 3 catégories considérées, phénomène qui se dégage également de l'examen des chiffres du tableau ci-dessus :

Source de variance	Variance	Degré de liberté	Carré moyen
Total	1 930,95	544	—
Interclasses	54,39	2	27,19
Intraclases	1 876,56	542	3,46

F = 7,86. — Probabilité plus petite que 1 %.

Les femmes atteintes de cancer du col, pour autant que les réponses se rapportent bien à l'époque antérieure à leur maladie, semblent avoir des règles durant plus longtemps que les femmes présentant d'autres types de cancer, les cancers mammaires se classant entre ces deux extrêmes.

6. — AGE AU MARIAGE

La répartition de l'âge au mariage dans notre échantillon est la suivante :

Age au mariage	
Moins de 20 ans.....	293
20-25 ans	827
25-30 »	385
30-35 »	155
35-40 »	85
40-45 »	52
45-50 »	27
50 ans et plus	11
Total	1 835
Age moyen	24,833 ans \pm 0,158 ans.
Variance	45,791

Une analyse plus détaillée conduit aux valeurs moyennes suivantes :

Age 1 ^{er} symptôme	Col utérin	Sein	Autres
Moins de 30 ans.....	8 22,12	7 22,43	12 20,42
30-40 ans	139 22,86	39 23,82	26 25,39
40-50 »	317 24,52	92 25,03	63 24,32
50-60 »	384 24,41	105 27,49	90 26,60
60-70 »	226 24,85	69 27,78	99 24,70
70-80 »	57 24,85	25 27,78	55 24,70
Plus de 80 ans.....	3 28,33	2 19,5	17 23,59
Total	1 134	339	362
Age moyen ...	24,347 ans	25,867 ans	25,390 ans
Corrélation ..	\pm 0,201	\pm 0,367	\pm 0,356

Le simple examen des différences de moyenne et de leurs erreurs probables permet de conclure, sans doute possible, à un âge au mariage inférieur de plus d'un an et demi dans les cancers du col de l'utérus. La différence entre les deux autres catégories n'étant pas significative.

Par contre, le calcul des corrélations entre l'âge au mariage et l'âge au premier symptôme conduit aux valeurs suivantes :

Col utérin	r = 0,075
Sein	r = 0,084
Autres	r = 0,084

Seul le premier de ces chiffres est significatif (la probabilité est de l'ordre de 3 %).

Il semble bien cependant qu'il soit difficile d'attribuer une signification

biologique à ces corrélations : leur homogénéité d'une part, et d'autre part le fait qu'elles paraissent résulter d'un âge au mariage plus bas chez les seules femmes de moins de 40 ans, militent en faveur d'une interprétation immédiate : le mariage n'aurait lieu à un âge relativement avancé que pour autant que les premiers symptômes ne sont pas déjà apparus.

7. — AGE A LA PREMIÈRE FÉCONDATION

Les tableaux suivants résument les dépouillements relatifs à cette donnée :

Age à la 1 ^{re} fécondation	
Moins de 14 ans	1
14-15 ans	26
16-17 »	106
18-19 »	254
20-21 »	330
22-23 »	281
24-25 »	228
26-27 »	143
28-29 »	103
30-31 »	69
32-33 »	40
34-35 »	20
36-37 »	12
38-39 »	25
40-41 »	9
42-43 »	3
44-45 »	0
46 ans et plus	2
Total	1 674
Age moyen à la 1 ^{re} fécondation.	23,185 ans \pm 0,122 ans.
Variance	24,836
Age moyen au 1 ^{er} symptôme...	53,943 ans \pm 0,091 ans.

Age 1 ^{er} symptôme	Col utérin	Sein	Autres
Moins de 30 ans.....	7 19,57	5 27,20	9 23,72
30-40 ans	136 21,19	32 24,94	22 26,14
40-50 »	289 22,49	73 25,21	50 23,12
50-60 »	378 22,63	88 24,56	69 24,97
60-70 »	216 22,88	61 24,66	95 23,84
70-80 »	56 23,48	22 24,09	48 25,73
80 ans et plus	—	2 17,5	16 24,31
Total	1 082	283	309
Age moyen ...	22,459 ans	24,654 ans	24,379 ans
Corrélation ...	+ 0,138	+ 0,311	+ 0,313

Ici encore, une différence frappante apparaît entre les cancers du col et les deux autres catégories : la différence atteint deux ans.

Le calcul des corrélations entre l'âge à la première fécondation et l'âge au premier symptôme conduit aux chiffres suivants :

Col utérin	$r = + 0,118$ (Probabilité plus petite que 1 %).
Sein	$r = - 0,075$
Autres	$r = + 0,061$

Compte tenu du fait qu'il semble que « normalement » la corrélation devrait être légèrement positive, il semble que l'existence d'une corrélation négative dans les cancers du sein soit particulièrement remarquable. Inversement, la rareté des premières fécondations supérieures à 40 ans donne tout son sens à la corrélation observée pour les cancers du col de l'utérus.

Remarquons d'abord que l'on devrait s'attendre à des corrélations faiblement positives, quoique difficiles à chiffrer exactement; en effet, si l'on admet qu'un cancer précoce doit raréfier très sensiblement les fécondations ultérieures, il en résulte une liaison apparente entre les précocités des premiers symptômes et des premières fécondations que traduit précisément ce coefficient de corrélation.

Bien qu'à un degré d'intensité moindre, c'est le même phénomène que nous avons déjà rencontré pour l'âge au mariage.

Dans cette perspective, la corrélation significative entre col utérin et âge au mariage est peut-être moins nette qu'elle ne semble résulter de nos chiffres.

Par contre, quoique la corrélation relative au cancer du sein ne soit pas significative, son signe négatif, laissant supposer une liaison inverse de celle qu'on pouvait prévoir *a priori*, semble devoir être retenu. Les femmes seraient atteintes de cancer du sein d'autant plus tôt qu'elles ont été fécondées plus tardivement, — ceci, bien entendu, dans la limite des remarques que nous avons faites plus haut.

8. — NOMBRE D'ENFANTS

Nous nous sommes limités ici aux femmes ayant eu au moins 1 enfant. La répartition du nombre d'enfants par femmes est nettement différente dans nos 3 catégories comme le montre le tableau ci-dessous :

	Col utérin	Sein	Autres
1 enf.	263	106	80
2 »	244	80	73
3 »	197	45	50
4 »	144	28	46
5 »	97	13	18
6 »	48	7	12
7 »	39	1	9
8 »	24	2	3
9 »	9	—	9
10 »	5	—	—
11 »	13	2	3
<i>Total</i>	1 083	284	303

Par tranches d'âges au premier symptôme, on obtient les résultats suivants :

	Col utérin	Sein	Autres
Moins de 30 ans.....	7 1,71 enf.	5 1,4 enf.	7 1,71 enf.
30-40 ans	136 3,11 »	33 2,21 »	20 1,95 »
40-50 »	284 3,29 »	72 2,04 »	50 2,94 »
50-60 »	378 2,92 »	88 2,48 »	70 2,81 »
60-70 »	222 3,39 »	62 2,63 »	92 3,29 »
Plus de 70 ans	56 3,52 »	24 2,38 »	64 3,45 »
Total	1 083	284	303
Nb. moyen d'enfants...	3,168 enf.	2,342 enf.	3,046 enf.
Corrélation ..	± 0,062	± 0,095	± 0,121
Variance	4,50	2,53	4,47

L'examen des moyennes générales révèle une diminution significative du nombre moyen des enfants dans les cancers du sein : la différence entre les deux autres catégories n'est pas significative. Cependant, si l'on observe que l'échantillon des autres cancers comprend 64 femmes (près de 20 %) de plus de 70 ans, avec un nombre élevé d'enfants, et si l'on remarque que, dans tous les autres cas, la valeur moyenne correspondant aux cancers du col utérin est plus élevée, on est conduit à penser que cette dernière catégorie est effectivement plus féconde.

Il convient aussi de noter que, si on se limite aux femmes âgées de plus de 45 ans au premier symptôme de cancer du col de l'utérus, on trouve une différence significative de fécondité entre celles ayant présenté ce premier symptôme après 60 ans et les autres (0,4 enfant en moyenne).

De ces conclusions provisoires semble se dégager l'impression que la fécondité est un facteur favorisant l'apparition des cancers utérins et agissant en sens opposé sur les cancers mammaires.

Travail de la Section du Cancer présenté par

P. F. DENOIX, M. P. SCHÜTZENBERGER et G. VIOLLET.