

Facteurs de risque du cancer du col utérin : connaissances actuelles

Le virus du papillome humain (VPH) est considéré comme la cause principale mais non suffisante à elle seule du cancer du col utérin.¹ La grande majorité des femmes infectées par un type de VPH oncogène ne développent pas de cancer du col, ce qui laisse penser que d'autres facteurs, agissant en même temps que le VPH, influencent le risque de provoquer la maladie. Certains facteurs concomitants ou « cofacteurs », comme le nombre de grossesses, l'utilisation de contraceptifs oraux, le tabac, l'immunodépression (en particulier, lorsqu'elle est liée au VIH), les infections dues à d'autres maladies sexuellement transmissibles et une mauvaise alimentation, ont été associés, dans différentes mesures, au développement du cancer invasif du col utérin. Cependant, leur rôle spécifique dans le développement du cancer du col utérin reste peu clair. L'âge du premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, l'historique des maladies sexuellement transmissibles, et autres caractéristiques de la vie sexuelle sont liés au risque de contracter le VPH et ne sont pas considérés comme des cofacteurs de la progression de l'infection à VPH vers le cancer du col utérin.

Le rôle de l'infection par le VPH

Alors que plus de 50 types de VPH peuvent infecter les voies génitales, 15 d'entre eux (les types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, et 82) sont considérés à fort potentiel oncogène pour le col utérin. L'analyse de données groupées provenant de 11 études cas-témoins menées dans 9 pays (tous sauf deux étant des pays en développement)

incluant 1 918 femmes présentant un cancer du col utérin ont montré que 8 types de VPH (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, et 58) étaient impliqués dans 95 % des cancers du col.² Le VPH-16, type le plus courant, est impliqué dans 50 à 60 % des cas de cancer du col. Le VPH-18, second type le plus courant, est en cause dans 10 à 12 % des cas.³ Les types les plus courants de VPH à haut risque varient selon les pays et les régions.

L'infection à VPH est l'une des infections sexuellement transmissibles les plus répandues. Toutefois, dans la plupart des cas, l'infection disparaît ou devient indétectable en une ou deux années. Par exemple, dans une cohorte d'étudiantes à l'université, négatives pour le VPH, 46 % ont contracté une infection par le VPH en l'espace de trois ans. Après un suivi moyen de 60 mois, la plupart des

infections par le VPH n'avaient pas progressé vers des lésions cervicales.⁴

Une parité élevée est un cofacteur de l'infection à VPH

Les données groupées de huit études cas-témoins sur le cancer invasif du col utérin et deux études sur le cancer *in situ* (CIS) provenant de quatre continents semblent montrer que, par rapport à des femmes qui n'ont jamais eu d'enfant, celles qui en ont eu trois ou quatre ont 2,6 fois plus de risque de contracter un cancer du col utérin ; celles qui en ont eu sept ou plus avaient 3,8 fois plus de risque.⁵ D'autres études corroborent cette relation positive établie entre le nombre d'enfants et le cancer du col.^{6,7} La raison physiologique de cette association n'est pas claire ; des facteurs hormonaux liés à la grossesse ou le trauma cervical lié à l'accouchement sont des explications possibles.

Nombre d'enfants et utilisation de contraceptifs oraux liés au cancer du col utérin : Réponse de l'OMS

« Des méthodes de dépistage appropriées permettent d'éviter de nombreux cas de cancer du col utérin. Lorsqu'il existe des services de dépistage, les utilisatrices de contraceptifs oraux doivent y faire appel, comme il est conseillé à d'autres femmes de le faire. Toutefois, ces services de dépistage n'existent pas dans beaucoup d'endroits où, souvent, les risques de morbidité et de mortalité liés à la grossesse sont élevés et où les œstro-progestatifs constituent l'une des quelques méthodes contraceptives largement disponibles. De plus, du fait que

la parité semble constituer un facteur de risque de cancer du col utérin, l'utilisation des contraceptifs oraux permettrait de réduire ce risque. Les femmes ne doivent pas se voir refuser les œstro-progestatifs simplement parce qu'elles n'ont pas accès à des services de dépistage de cancer du col utérin. Le risque de mortalité maternelle liée à la non-utilisation de la contraception dépasserait probablement de loin tout risque additionnel de cancer du col utérin chez la plupart des femmes. »⁸

Utilisation prolongée de contraceptifs oraux : cofacteur possible

Les recherches semblent montrer qu'il existe une relation potentielle à long terme entre l'utilisation prolongée de contraceptifs oraux et le développement du cancer du col utérin. Une analyse de données groupées à partir de 10 études cas-témoins de patientes atteintes d'un cancer du col invasif ou d'un CIS laisse penser que l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux pourrait augmenter le risque de cancer du col jusqu'à quatre fois chez les femmes ayant une infection à VPH.⁹

En attendant les résultats de plusieurs études en cours, l'OMS a organisé une réunion d'experts sur le cancer du col utérin, les contraceptifs oraux et la parité. Ce groupe a publié des recommandations contre le changement de pratique de prescription ou d'utilisation de contraceptifs oraux (voir encadré page 1).⁸

Autres cofacteurs

- Fumer semble être fortement associé au développement des lésions cervicales précancéreuses et au cancer.^{10,11} Fumer fait partie des cofacteurs environnementaux les plus régulièrement identifiés comme pouvant affecter le risque de cancer du col utérin ; des études montrent que les fumeurs ont un risque deux fois supérieur aux non-fumeurs.^{10,11,12}
- Les femmes infectées par le VIH sont plus facilement infectées par des types de VPH à risque élevé et risquent davantage de développer des lésions précancéreuses (et de les développer plus rapidement) que les femmes séronégatives au VIH dans la même catégorie d'âge.^{13,14,15} A ce jour, l'ampleur du risque de cancer du col utérin pour ces femmes reste toutefois peu claire.

- Les femmes qui sont à la fois infectées par le VPH et un autre agent sexuellement transmissible, comme le *Chlamydia trachomatis* ou le virus de l'herpès simplex-2 (VHS-2) sont plus susceptibles de développer un cancer du col utérin que les femmes qui ne sont pas co-infectées. Une analyse groupée de sept études cas-témoins examinant l'effet de l'infection par le VHS-2 dans l'étiologie du cancer invasif du col utérin a montré que parmi les femmes positives au VPH, le VHS-2 était associé à une multiplication par trois du risque de développer un cancer du col utérin après correction pour d'éventuels facteurs de confusion.¹⁶
- Un niveau socio-économique faible est considéré comme un facteur de risque pour beaucoup de problèmes de santé, y compris pour le cancer du col utérin, plus particulièrement dans les régions à faibles ressources. Les femmes d'un niveau socio-économique faible ont souvent des revenus limités, un accès restreint aux services de santé, une mauvaise alimentation et une connaissance limitée des problèmes de santé et des comportements préventifs. Tous ces facteurs peuvent les rendre plus vulnérables aux maladies, y compris celles que l'on peut prévenir, comme le cancer du col utérin.¹⁷
- Bien que certains chercheurs aient émis l'hypothèse que des pratiques et des conditions d'hygiène faibles puissent augmenter le risque d'infection à VPH ou de cancer du col utérin, il n'existe encore aucune preuve confirmant cette hypothèse.^{18,19}

Références

1. Walboomers JM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology* 189:12-19 (1999).
2. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human

- papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England Journal of Medicine* 348(6): 518-527 (February 6, 2003).
3. Bosch FX, de Sanjose S, Chapter 1. Human papillomavirus and cervical cancer—Burden and assessment of causality. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 31:3-13 (2003).
4. Moscicki AB, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *Journal of the American Medical Association* 285:2,995-3,002 (2001).
5. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 359(9312):1093-1101 (March 30, 2002).
6. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. *American Journal of Epidemiology* 130:486-496 (1989).
7. Thomas DB, Qin Q, Kuypers J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer in Bangkok. II. Risk factors for in situ and invasive squamous cell cervical carcinomas. *American Journal of Epidemiology* 153:732-739 (2001).
8. Organisation mondiale de la Santé. *Cancer du col utérin, contraceptifs oraux et parité*. Genève, OMS (Relevé épidémiologique hebdomadaire N°20) (2002).
9. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 359(9312):1085-1092 (March 30, 2002).
10. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, et al. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *British Journal of Cancer* 84(9): 1219-1226 (May 4, 2001).
11. Szarewski A, Cuzick J. Smoking and cervical neoplasia: a review of the evidence. *Journal of Epidemiological Biostatistics* 3:229-256 (1998).
12. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Research* 89(2):191-199 (November 2002).
13. de Sanjose S, Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Research* 89(2):201-211 (November 2002).
14. Clarke B, Chetty R. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. *Molecular Pathology* 55(1):19-24 (February 2002).
15. Gaffikin L, Ahmed S, Chen YQ, et al. Risk factors as the basis for triage in low-resource cervical cancer screening programs. *International Journal of Obstetrics and Gynecology* 80:41-47 (2003).
16. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 94(21):1604-1613 (November 6, 2002).
17. Dos Santos IS, Beral V. Socio-economic differences in reproductive behaviour. IARC Scientific Publications 138:285-308 (1997).
18. Murthy NS, Matthew A. Risk factors for precancerous lesions of the cervix. *European Journal of Cancer Prevention* 9:5-14 (2002).
19. Franceschi S, Rajkumar T, Vaccarella S et al. Human papillomavirus and risk factors for cervical cancer in Chennai, India: A case-control study. *International Journal of Cancer* 107: 127-133 (2003).

Membres de l'Alliance pour la prévention du cancer cervical

EngenderHealth, 440 Ninth Avenue, New York, New York 10001 USA, Tel: (212) 561-8000

IARC (International Agency for Research on Cancer), 150, cours Albert-Thomas, F-69372, Lyon cedex 08, FRANCE, Tel: 33-472738599

JHPIEGO, 1615 Thames Street, Baltimore, Maryland 21231 USA, Tel: (410) 955-8618

PAHO (Pan American Health Organization), 525 Twenty-third Street, N.W., Washington, DC 20037 USA, Tel: (202) 974-3890

PATH, Agence responsable pour la coordination de l'Alliance, 1455 NW Leary Way, Seattle, Washington 98107 USA, Tel: (206) 285-3500