

Épidémiologie des cancers gynécologiques : utérus, ovaire, vulve et vagin

Hélène Sancho-Garnier

Dans le monde, environ 2 millions de cancers gynécologiques apparaissent chaque année, ce qui représente presque 50 % des cancers féminins. Il s'agit dans plus d'un million de cas de cancers du sein, dans 500 000 cas des cancers du col de l'utérus, dans 200 000 cas des cancers du corps de l'utérus et pour les 200 000 derniers d'autres cancers gynécologiques (ovaires, vulve, vagin). Ces cancers donnent lieu à 850 000 décès, soit 30 % des décès par cancer chez les femmes, dont plus de 400 000 sont dus aux cancers du sein, 273 000 aux cancers du col utérin, 50 000 à ceux du corps de l'utérus et 125 000 aux autres cancers gynécologiques. Ce panorama varie avec le niveau économique des différents pays, tant en incidence, en raison de variations dans les facteurs étiologiques, qu'en mortalité, en raison des différences d'accès aux soins. Dans les pays à niveau économique élevé, on retrouve 64 % des décès mondiaux par cancers du sein et 69 % de ceux par cancers du corps utérin du fait de leur fréquence dans ces pays ; pour les autres cancers gynécologiques, la part de la mortalité mondiale due à ces cancers est de 48 % et seulement de 7 % pour les cancers du col de l'utérus dont l'incidence, dans ces pays, est basse [1]. Ainsi, le 2^e cancer le plus fréquent chez la femme est observé dans 90 % des cas dans les pays à niveau de développement faible où la plupart des femmes n'ont aucun accès à une prise en charge préventive par le dépistage, voire à un diagnostic précoce permettant un traitement curatif.

En Europe même, les cancers du col de l'utérus présentent des disparités géographiques avec des taux 1,4 fois plus élevés en Europe de l'Est par rapport au reste du continent. Les cancers du corps de l'utérus ont des taux proches partout ; en revanche, pour les cancers du sein et des ovaires, les divergences existent aussi avec des incidences les plus élevées en Europe du Nord et de l'Ouest, presque moitié plus basses en Europe de l'Est, et intermédiaires en Europe du Sud. La mortalité pour ces diverses localisations suit globalement la même répartition.

Les taux français métropolitains d'incidence et de mortalité sont très proches de ceux de l'Europe de l'Ouest pour le col de l'utérus ; ils sont un peu plus élevés pour les cancers du sein, et un peu plus bas pour les cancers du corps utérin et des ovaires, comme illustré figure 4.1 [2].

État du problème en France métropolitaine

Fréquence

Les cancers gynécologiques (sein, utérus, ovaire, vagin et vulve) représentent en 2005, en France, 61 % des nouveaux cas de cancers féminins et 29 % de la mortalité des cancers de la femme (figure 4.2).

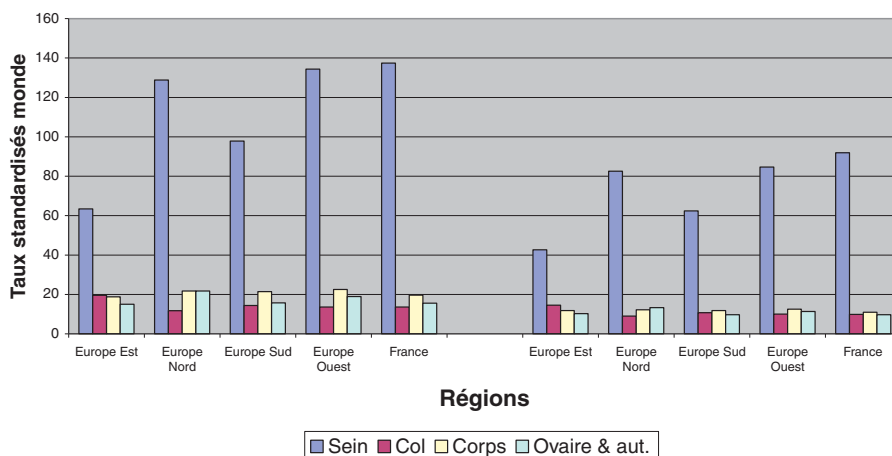


Figure 4.1 Incidence et mortalité des cancers gynécologiques en Europe (Globocan 2002).

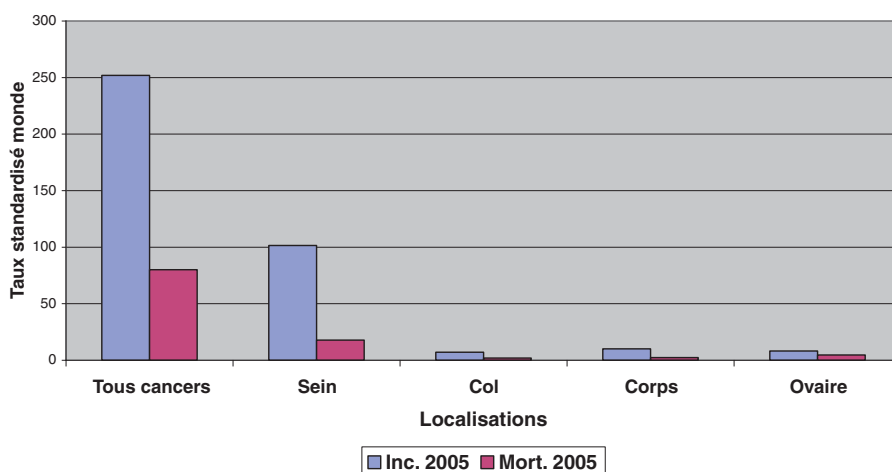


Figure 4.2 Incidence et mortalité par cancer chez les femmes en France métropolitaine (2005).

Les cancers du sein sont, et de loin, les plus fréquents avec, en projection 2009, de l'ordre de 52 000 nouveaux cas et 12 000 décès; suivent ensuite, pour l'incidence, les cancers du corps utérin (6 300 cas et 1 880 décès); les cancers de l'ovaire (4 440 cas et 3 120 décès) occupent la 3^e place pour l'incidence mais la deuxième pour les décès et, en 4^e position, on trouve les cancers du col de l'utérus (2 780 cas et 970 décès) [3]. Les cancers du vagin et de la vulve sont très rares avec une incidence de l'ordre de 600 à 700 cas par an (2 à 4/100 000) et 300 décès (1,8/100 000) [4].

Le tableau 4.1 récapitule l'ensemble des données de France métropolitaine, estimé en 2005 et par projection en 2009, et sous forme de nombre de cas et de taux standardisés sur la population mondiale pour permettre la comparaison entre tous les pays.

Répartition par âge

La figure 4.3 montre que ce sont les cancers du col de l'utérus qui apparaissent le plus tôt dans la vie avec un pic vers 40–44 ans et une petite remontée, notée récemment, vers 70 ans.

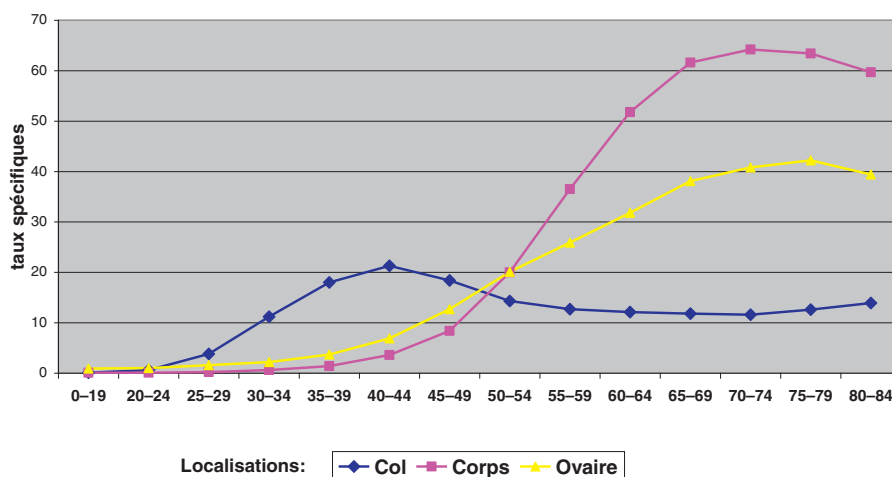
Le pic des cancers du corps utérin se situe vers 70 ans et celui des cancers de l'ovaire et de la vulve encore un peu plus tard, vers 75–79 ans. Ainsi, entre 25 et 45 ans, les cancers du col se situent au 2^e rang en fréquence, après les cancers du sein dont l'incidence maximale se situe vers 65 ans.

Répartition géographique

La figure 4.4 montre une incidence plus élevée pour tous les cancers gynécologiques dans le Nord, cependant encore plus marquée pour les

Tableau 4.1 Taux (standardisés monde) d'incidence et de mortalité en France métropolitaine : 2005 et projection 2009 [3].

Localisations	Col utérin		Corps utérin		Ovaires	
	2005	2009	2005	2009	2005	2009
Année						
Nombre de cas	3 048	2 780	5 774	6 300	4 375	4 440
Incidence standardisée monde	7,1	6,4	10,0	10,2	8,1	7,8
Nombre de décès	1 067	970	1 800	1 880	3 180	3 120
Mortalité standardisée monde	1,9	1,7	2,3	2,2	4,6	4,2


Figure 4.3 Incidence des cancers gynécologiques en fonction de l'âge (hormis le sein) en France métropolitaine (2005).

cancers du col. La sur-incidence s'étend du Nord à l'Est et au Centre pour les cancers du corps utérin, alors que la France semble divisée en deux pour les cancers de l'ovaire dont l'incidence est plus basse sur l'ensemble des régions Sud. La mortalité régionale (2005) ne reflète pas l'incidence, ce qui s'explique en cas de cancer de l'utérus par l'imprécision ou la confusion entre col et corps sur les certificats de décès. Le reste des divergences entre mortalité et incidence peut s'expliquer par des différences d'accès aux soins selon les régions. Pour les cols utérins, il existe cependant toujours une surmortalité au Nord et à l'Est avec quatre régions (Nord-Pas-de-Calais, Haute-Normandie, Champagne-Ardenne et Alsace) dépassant les taux moyens nationaux de plus de 20 %. Pour l'endomètre, seules deux régions ont des taux supérieurs de plus de 20 % de la moyenne nationale (Nord-Pas-de-Calais et Picardie) et une (Bretagne) un taux inférieur de plus de 20 %. Enfin, pour les ovaires, trois départements sont au-dessus de

20 % du taux national : le Nord-Pas-de-Calais, la Picardie et la Basse-Normandie.

Évolution temporelle

On notera (figure 4.5) que l'incidence comme la mortalité ont globalement une tendance à la diminution; seule diverge un peu l'incidence des cancers du corps utérin qui reste en plateau sur la période 2000–2005 et présente même une possibilité de légère croissance dans la projection 2009 [3].

Le risque de développer un cancer du col diminue régulièrement depuis 1980 d'environ 2,9 % par an; parallèlement, la mortalité diminue de 4,4 % par an. Ces diminutions semblent se tasser un peu depuis les années 1995 et portent essentiellement sur les classes d'âge après 40 ans. Ainsi, le dépistage individuel qui a été instauré en métropole depuis les années 1960–1970, suite à la généralisation de la contraception médicalisée, a permis

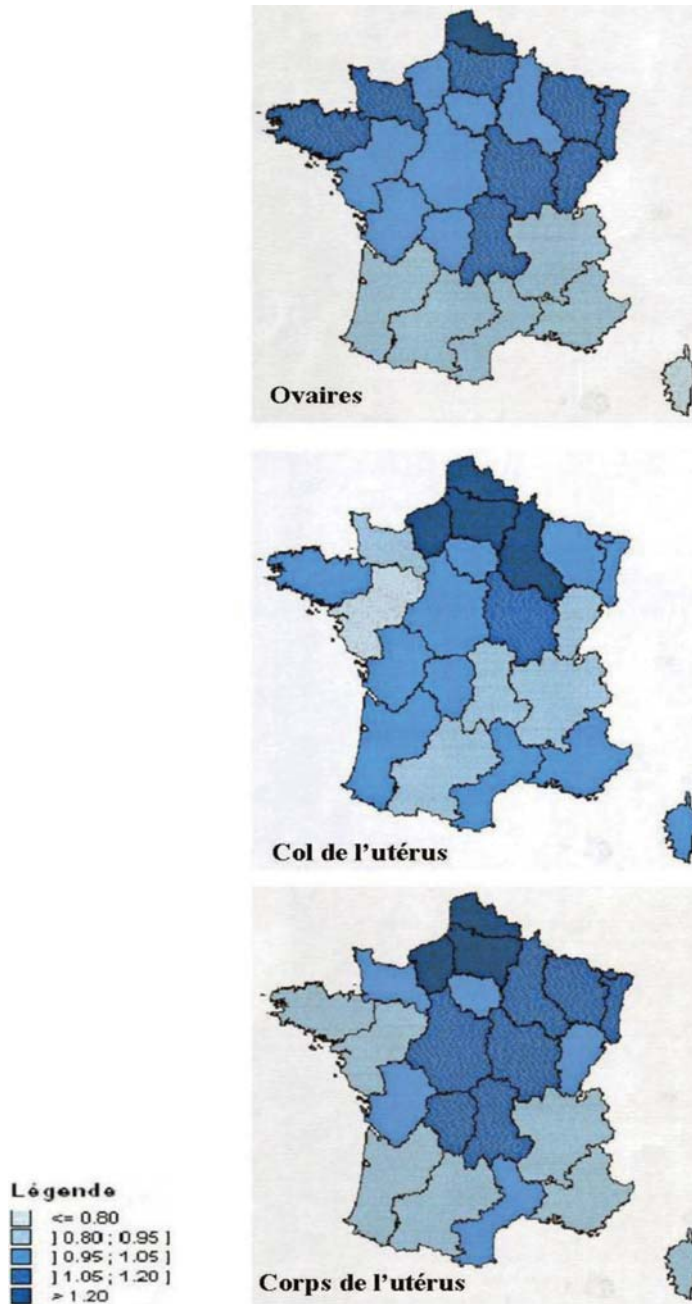


Figure 4.4 Répartition géographique des cancers gynécologiques (col, endomètre et ovaire) en France métropolitaine 1980–1985 (d'après [3]).

d'obtenir une diminution globale de l'incidence des cancers épidermoïdes du col utérin de l'ordre de 45 % en 20 ans. Seule celle des adénocarcinomes (9 à 10 % des cancers du col) est restée stable en France alors qu'elle augmentait dans certains pays comme en Suède, au Royaume-Uni ou

au Canada. Aux États-Unis, chez les Caucasiennes, les adénocarcinomes représentent près de 20 % des cancers du col [4]. De façon moins importante et plus récente (1995), l'incidence et la mortalité par cancer de l'ovaire décroissent également.

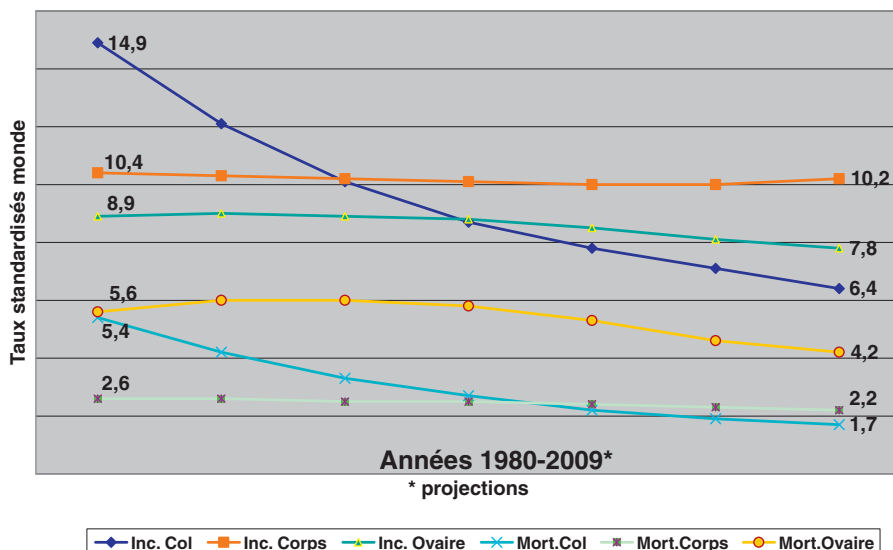


Figure 4.5 Tendances temporelles de l'incidence et de la mortalité par cancers de l'utérus et des ovaires en France métropolitaine 1980–2009* (* : projections).

Survie

La survie relative à 5 ans (c'est-à-dire corrigée par la mortalité liée aux autres causes de décès ajustées à la tranche d'âge) est très variable pour ces localisations. En Europe, l'étude EURO CARE 4 a estimé la survie relative à 5 ans pour les cancers diagnostiqués en 1995–1999. Les taux les meilleurs sont ceux des cancers du corps utérin avec 78,6 % [intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) : $\pm 0,3$]; viennent ensuite les cancers du col avec un taux de 66,6 % (IC95 % : $\pm 0,35$), ceux de la vulve et du vagin avec 58,2 % (IC95 % : $\pm 0,8$) et en dernier ceux des ovaires avec une survie à 5 ans de 41,8 % (IC95 % : $\pm 0,3$) [4].

Pour la France métropolitaine [5], ces taux sont légèrement au-dessous de la moyenne européenne pour le corps utérin 75,6 % (IC95 % : $\pm 1,35$), pour la vulve et le vagin 48,8 % (IC95 % : $\pm 3,75$) et pour les ovaires 40,7 % (IC95 % : $\pm 1,5$), et au-dessus de la moyenne européenne pour le col avec 69,6 % (IC95 % : $\pm 1,6$).

Situation différente dans les départements d'outre-mer

D'une part, les données d'incidence ne sont connues que pour la Martinique qui a développé un registre de population depuis les années 1990; d'autre part, les facteurs de risque ont des préva-

lences différentes et les accès aux soins sont variables; enfin, les données de mortalité sont encore de qualité insuffisante.

Le taux d'incidence (standardisée monde) de ces cancers en Martinique pour les années 1998–2002 [3] est pour le col de l'utérus nettement plus élevé qu'en métropole avec un taux de 16,9/100 000 et un pic tardif à 65–74 ans, et plus bas pour le corps utérin (6,2/100 000) avec également un pic vers 65–74 ans, et pour les ovaires (5,9/100 000) avec un maximum après 75 ans. Les tendances chronologiques depuis les années 1990 montrent pour le col une diminution de 24,8 à 16,9/100 000, suite à la mise en place d'un programme de dépistage organisé. Pour le corps utérin, on observe une légère tendance à la hausse (de 5,8 à 6,2/100 000) depuis une dizaine d'années et pour les cancers des ovaires une légère diminution apparaît depuis également une dizaine d'années (de 6,5 à 5,9/100 000), mais étant donné la faiblesse des effectifs, ces modifications restent dans le cadre de variations aléatoires.

La mortalité a été étudiée [3] pour La Martinique, la Guadeloupe et la Réunion. Le tableau 4.2 illustre les variations de taux entre les trois îles, traduisant des incidences probablement différentes mais aussi des variations de prise en charge et de qualité de données, comme le montre, par exemple, le taux des cancers de l'utérus non spécifiés col ou corps, dont il est vraisemblable qu'il s'agisse en majorité de col utérin.

Tableau 4.2 Taux de mortalité (1998–2002) et variations annuelles moyennes de 1983 à 2002 dans trois départements d'outre-mer et en France métropolitaine [3].

Régions	Martinique	Guadeloupe	Réunion	Métropole
Mortalité standardisée monde col utérin	3,6 [2,6–4,6]*	1,7 [1,0–2,4]	3,2 [2,4–4,0]	2,3
Taux variation annuelle moyen	+ 1,1 %	– 6,8 %	–	– 3,2 %
Mortalité standardisée monde corps utérin	1,1 [0,6–1,7]	0,3 [0,0–0,6]	0,3 [0,1–0,5]	2,4
Taux variation annuelle moyen	+ 0,7 %	– 5,0 %	–	– 0,5 %
Mortalité standardisée monde utérus**	3,4 [2,5–4,3]	4,9 [3,8–6,0]	3,1 [2,3–3,9]	–
Taux variation annuelle moyen	– 4,9 %	– 3 %	–	–
Mortalité standardisée monde ovaires	2,5 [1,7–3,3]	2,7 [1,9–3,6]	2,8 [2,1–3,5]	5,4 (– 2,2 %)***

* IC95%; ** sans autre indication; *** taux variation annuelle moyen.

Étude des facteurs de risque

Cancers du col de l'utérus

Les tumeurs épithéliales du col utérin comprennent l'ensemble du spectre des carcinomes invasifs malpighiens et glandulaires et leurs précurseurs que sont les lésions intra-épithéliales ou CIN (*cervical intraepithelial neoplasia* ou néoplasie cervicale intra-épithéliale) classées en trois groupes selon leur extension dans l'épithélium cervical et leur probabilité de se transformer en carcinome invasif (bas grade et haut grade).

Les liens entre tumeurs du col de l'utérus et vie sexuelle sont connus depuis le XIX^e siècle, que ce soit l'augmentation du risque avec le nombre de partenaires, avec l'âge précoce au mariage ou aux premiers rapports sexuels, avec la vie sexuelle du partenaire ou la rupture du lien conjugal, etc. L'ensemble de ces études a permis dès les années 1950 de considérer le rôle causal possible d'un agent infectieux sexuellement transmis. Une première piste a été celle du virus

herpès de type 2 (HSV2 ou *Herpes simplex virus 2*). Ce virus à l'heure actuelle n'est plus considéré que comme un éventuel cofacteur, la responsabilité du papillomavirus humain (*human papillomavirus* ou HPV) ayant été secondairement démontrée [6,7].

Virus HPV

Ce sont des virus à ADN de petite taille (45–55 nm), très résistants, qui ont un tropisme strict pour les épithéliums malpighiens (peau, muqueuse) où ils infectent les kératinocytes. Il existe plus d'une centaine de génotypes viraux décrits comme capables d'infecter l'espèce humaine et, parmi eux, une quarantaine a un tropisme génital. Enfin, une quinzaine de génotypes est associée à des cancers : ils sont dits oncogènes et dénommés HPV à haut risque (HPV-HR) [8].

L'infection à HPV est l'une des trois principales infections sexuellement transmises (IST) dans la population générale avec l'herpès génital et les *Chlamydiae*. La transmission se fait par contact

cutanéomuqueux même en absence de pénétration, et les HPV peuvent entrer dans les épithéliums par des microlésions produites lors de l'activité sexuelle.

Tous les HPV ont en commun de déclencher deux types d'infections, l'une latente, l'autre productive.

Infections latentes sans lésion détectable

La prévalence de l'infection à HPV (tous types confondus) dans le monde est de l'ordre de 10,4 % (10,2–10,7). Elle varie, selon les pays, de 31,6 % en Afrique de l'Est à 6,2 % en Asie du Sud-Est [9], et selon l'âge : de 20 à 30 % chez les jeunes femmes (15–25 ans), elle baisse à 5 % chez les femmes après 35 ans et remonte, après 55 ans, à 10 % en Europe et Amérique du Nord et jusqu'à 20–25 % en Afrique et Amérique latine [9]. Cette remontée de la prévalence de l'infection coïncide, en France, avec la ré-augmentation de l'incidence des cancers vers 70–74 ans constatée récemment.

Il existe aussi une certaine variation géographique dans la répartition des génotypes viraux oncogènes : le type 16 est mondialement le plus prévalent (2,6 %) et le type 18 vient en 2^e en Europe et Amérique latine, alors qu'en Afrique et en Asie, c'est le type 52 qui est en 2^e position et, en Amérique du Nord, le type 53 [9].

Dans 85 à 90 % des cas, ces infections latentes sont transitoires et s'éliminent en un à deux ans.

Infections productives créant des effets cytopathogènes

Au niveau de la peau, les virus HPV peuvent donner naissance à des verrues (génotypes 1, 2 et 4); on les retrouve aussi dans l'épidermolyse verruciforme (type 5).

Au niveau des muqueuses génitales, les types 6 et 11 donnent naissance aux condylomes acuminés.

Les types « oncogènes » (16, 18, 45, 31, 33, etc.) peuvent entraîner l'apparition de lésions dysplasiques, puis de cancers du col de l'utérus mais aussi de la vulve, du vagin, du canal anal ou de la cavité buccale [8].

Les études épidémiologiques réalisées depuis 1980 ont permis d'établir la constance de l'association entre HPV oncogènes et tumeurs du col de l'utérus : la présence de ces virus a été détectée par PCR (*polymerase chain reaction*) dans 86 à 97 %

des prélèvements en cas de cancer invasif et dans 85 % des lésions de CIN3. Il semble que dans le petit nombre de cas de cancers invasifs où un virus n'est pas détecté, il s'agisse plutôt d'un problème technique de qualité de détection que d'une absence réelle de virus dont la présence paraît nécessaire (mais non suffisante) à la transformation maligne [9].

Histoire naturelle des cancers du col et relation avec l'infection aux HPV

La cancérogenèse cervicale se déroule selon un continuum lésionnel dont certains stades sont facultatifs ou spontanément régressifs (30 à 60 % des cas selon le grade). Le tableau 4.3 rappelle ces différents stades avec les classifications anciennes et celles actuellement utilisées selon qu'il s'agit d'un frottis cervical ou d'une biopsie.

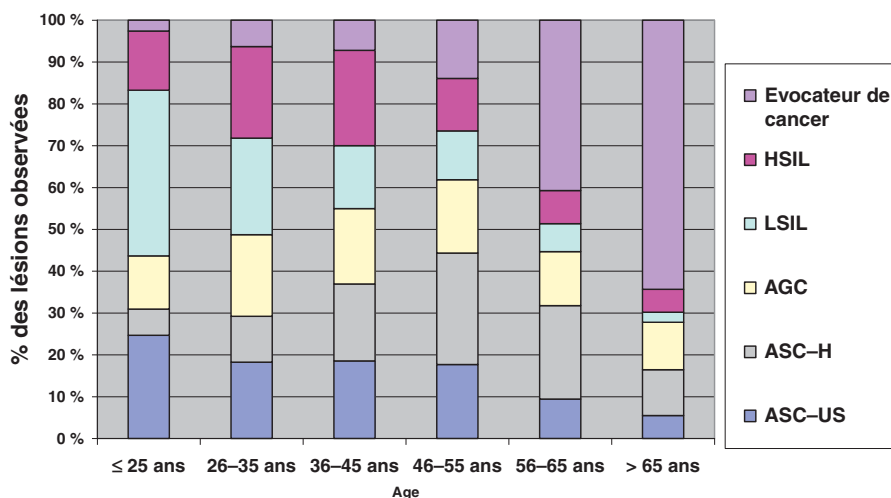
L'incidence des diverses lésions précancéreuses a été estimée en Île-de-France en 2005 à partir des résultats de frottis cervicaux de routine colligés par le CRISAP (Centre de regroupement informatique et statistique en anatomie pathologique) Île-de-France. On a observé dans ce travail 2,9 % de lésions du col dont 1,4 % de type ASCUS (*atypical squamous cells of undetermined significance*), 1,15 % de lésions de bas grade (CIN1), 0,26 % de lésions de haut grade (CIN2 et 3) et 0,046 % de cancers invasifs; ces données sont à interpréter en fonction de l'âge de leur découverte (figure 4.6) [10].

Les HPV oncogènes ont tendance à persister plus longtemps dans les cellules du col, ce qui se traduit par la présence de koilocytes, voire de lésions de bas grade, qui peuvent être détectées sur le frottis cervical. Ce sont ces infections persistantes qui semblent être à la base de la transformation maligne des cellules du col et qui entraînent l'apparition de lésions de bas grade ou de haut grade, puis de cancer. Les lésions CIN1 ont une propension importante à régresser spontanément : environ 60 % ont disparues au bout de 3 ans et près de 90 % après 10 ans de surveillance. En raison du problème éthique que représenterait le non-traitement des lésions de haut grade, peu d'études permettent de connaître les taux de régression spontanée de ces lésions. Une partie des CIN2 ou CIN3 semble apparaître *de novo*, sous l'effet d'une infection à HPV-HR, avec une probabilité plus importante

Tableau 4.3 Classifications des lésions épidermoïdes du col utilisées en cytologie et histologie.

Classification cytologique		Classification histologique	
Papanicolaou	Bethesda	OMS	Système CIN
Classe I	Normal	Normal	Normal
Classe II	ACS, ACG	Atypie cellulaire	Atypie cellulaire
Classe III	LSIL	Dysplasie légère	CIN1
Classe III	HSIL	Dysplasie modérée	CIN2
Classe III	HSIL	Dysplasie sévère	CIN3
Class IV	HSIL	Carcinome <i>in situ</i>	CIN3
Classe V	Carcinome invasif	Carcinome invasif	Carcinome invasif

ACG : atypie cellulaire glandulaire; ACS : atypie cellulaire malpighienne; HSIL : lésion intra-épithéliale de haut grade (*high grade squamous intraepithelial lesion*); LSIL : lésion intra-épithéliale de bas grade (*low grade squamous intraepithelial lesion*).

**Figure 4.6** Répartition des lésions du col en cytologie selon l'âge (d'après [10]).

pour les CIN3 d'évolution vers un cancer invasif. Les lésions CIN2 sont moins bien délimitées sur le plan histologique et représentent vraisemblablement un mélange de lésions CIN1 et CIN3; leur probabilité d'évolution vers un cancer invasif est donc nettement plus faible. Les taux moyens de transformation à 10 ans de ces lésions en cancer invasif varient selon les publications de 0,75 à 1 % pour les CIN1, de 1,5 à 7 % pour les CIN2 et de 5 à plus de 12 % pour les CIN3 [11,12]. Les lésions classées ASC (*atypical squamous cells* ou atypies cellulaires malpighiennes) en cytologie ont un taux de progression en cancer de 0,25 à 2 ans, soit environ 1,2 % à 10 ans, ce qui témoigne de leur nature composite.

L'histoire naturelle des adénocarcinomes a été peu étudiée. Les lésions précancéreuses glandulaires

sont rares, possiblement non dépistées par la cytologie. Seules les lésions classées AGC (*atypical glandular cells* ou atypies cellulaires glandulaires) et AIS (adénocarcinomes *in situ*) sont signalées.

Les principaux HPV associés à la carcinogenèse du col utérin ont progressivement été identifiés et leur lien avec les diverses tumeurs du col précisé [6–9]. Dans les lésions de type CIN1, de très nombreux types de virus peuvent être identifiés sans valeur pronostique particulière, sauf, peut-être, lorsqu'il s'agit d'un HPV16 ou s'il existe plusieurs types de virus oncogènes dans le même prélèvement [11]. Ces lésions dites de bas grade ne représentent, en fait, que l'expression transitoire d'une infection productive qui n'évolue que rarement et lentement (± 5 ans) vers une lésion histologique de haut grade.

Les HPV16 et HPV18 sont les génotypes trouvés, en Europe, dans plus de 70 % des cas de cancers, et l'HPV16 dans plus de 50 % des cas de lésions précancéreuses de haut grade (CIN2-3). Ces résultats sont de même ordre dans d'autres continents pour l'HPV16 mais varient sensiblement pour les autres types de virus oncogènes, surtout en cas de lésions de haut grade [9]. Il est nécessaire de tenir compte de ces variations pour évaluer l'impact dans les différents pays des vaccins existants.

Les HPV-HR, retrouvés le plus fréquemment dans les adénocarcinomes, sont également les types 16 et 18. Toutefois, une proportion plus élevée de type 18 est retrouvée, et peut aller jusqu'à 50 % chez les femmes les plus jeunes. La figure 4.7 montre la prévalence de différents génotypes de HPV-HR en fonction des diverses lésions du col utérin.

Les durées de chaque phase évolutive varient en fonction de nombreux cofacteurs; elles ont été globalement estimées à 18–24 mois pour l'apparition d'une CIN1 après l'infection, plus de 5 ans pour l'apparition d'une CIN2 ou 3 et au moins 10 ans pour l'apparition d'un cancer invasif – la figure 4.8 illustre ce phénomène [13]. L'âge d'apparition de ces lésions dépend, entre autres, de l'âge de l'infection causale.

Risques d'infection et de persistance

Les risques d'infection sont évidemment liés à la vie sexuelle, en particulier à l'âge des premiers

rapports sexuels, au nombre de partenaires, à un faible intervalle entre deux partenaires, à la vie sexuelle du ou des partenaires, à la non-utilisation de préservatifs ou de spermicides, etc. D'autres facteurs sont susceptibles d'augmenter ces risques tels que l'existence d'infections génitales associées (*Chlamydia*, herpès) ou d'une immunodéficience résultant de pathologies (SIDA, lupus érythémateux disséminé) ou de traitements (greffées).

Les facteurs favorisant la persistance de l'infection, et donc la carcinogenèse, sont en tout premier lieu liés au type du HPV en cause avec un risque élevé pour le 16, puis, mais nettement moindre, pour le 18 en Europe, ou pour d'autres types oncogènes dans d'autres pays (45, 33, 31, 58, etc.).

Toutefois, l'infection par un HPV oncogène si elle est nécessaire à l'initiation d'anomalies cellulaires n'est pas suffisante pour expliquer le développement d'un cancer. D'autres facteurs doivent jouer également un rôle de promotion; cependant, l'importance de ce rôle est variable et non totalement élucidé. Des cofacteurs comme le tabagisme ou la prise prolongée de contraceptifs oraux (*voir plus loin*) ont fait l'objet de nombreuses études. L'âge précoce au premier rapport (car il existe chez les très jeunes filles une vulnérabilité de la zone de jonction avec des métaplasies actives), l'immunodéficience et les variations polymorphiques des gènes de contrôle des différentes étapes de la carcinogenèse nécessitent des recherches complémentaires [14].

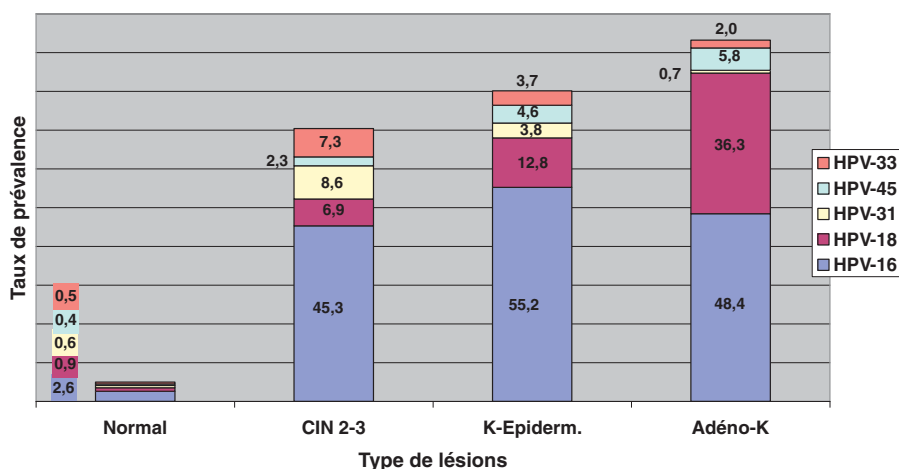


Figure 4.7 Taux de prévalence des HPV les plus fréquents selon le type de lésions du col utérin (d'après [9]).

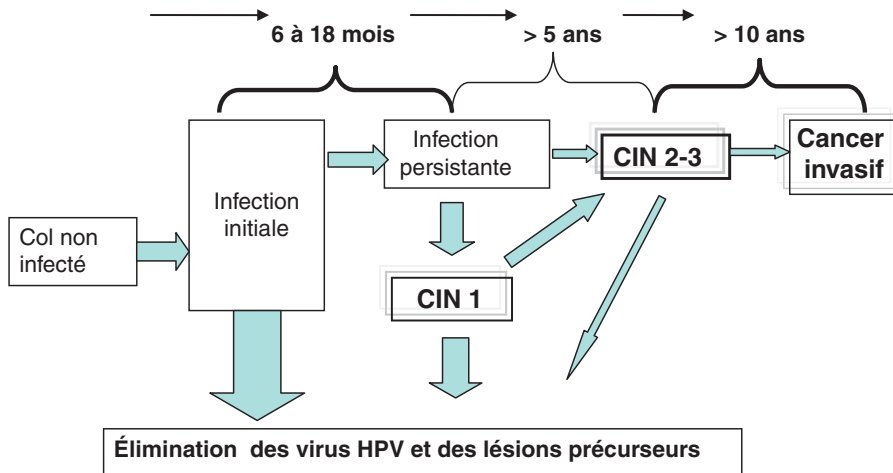


Figure 4.8 Histoire naturelle du cancer du col.

Tabagisme

Le tabagisme actif a été suggéré comme facteur de risque de cancer du col dans les années 1960 et confirmé ensuite par de nombreuses études. Le tabagisme étant également corrélé avec la vie sexuelle, il a été considéré comme un possible facteur de confusion; cependant, diverses observations viennent conforter son rôle dans les cancers du col utérin :

- le lien avec le tabagisme actif tant dans les néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) que dans les cancers invasifs est retrouvé dans les études où l'ajustement sur la vie sexuelle et le dépistage a pu être réalisé avec un risque relatif (RR) de l'ordre de 2, et un effet dose [15];
- un taux élevé de cotinine est retrouvé dans le mucus cervical des fumeuses, conséquence du tropisme positif des carcinogènes du tabac pour les muqueuses épidermoïdes.

Le Centre international de recherche sur les cancers (CIRC) a classé le tabagisme actif comme carcinogène avéré pour les cancers du col de l'utérus. Le tabagisme passif a été étudié plus récemment : on retrouve également de la cotinine dans le mucus cervical des femmes exposées au tabagisme passif. On observe que les femmes mariées à des fumeurs ont des taux plus élevés de cancer du col, avec un risque relatif ajusté sur la vie sexuelle et le dépistage de l'ordre de 1,5 à 2 [16].

Contraceptifs oraux

Les problèmes de la détermination du risque lié aux contraceptifs oraux (CO) sont générés d'une part par le lien entre l'utilisation d'une contraception et la vie sexuelle, avec un risque plus grand d'infection par le HPV chez les femmes sous CO, et d'autre part du fait d'une surveillance plus régulière par le frottis cervicovaginal, ce qui augmente la découverte plus précoce et plus fréquente de lésions de CIN.

Dans les études qui ont pris en compte les trois facteurs de risque (vie sexuelle, tabac et CO) et également la participation au dépistage, le risque pour la prise d'œstroprogestatifs n'est légèrement augmenté (RR \approx 1,5) que pour des utilisations prolongées de plus de 5 ans [17].

Certaines études ont constaté une diminution du risque chez les utilisatrices de diaphragme, voire de tout type de barrière : spermicides, préservatifs [18].

Immunodéficience

L'immunosuppression soit primaire soit par traitement médical entraîne un risque élevé d'infection virale incluant les virus HSV2 et HPV, ainsi que des excès de certains cancers. Divers groupes de sujets ont été étudiés en ce qui concerne le lien avec les cancers du col utérin.

Chez les femmes transplantées rénales, un excès d'infections à HPV16 et HPV18 et de CIN a été observé; pour les cancers invasifs, une augmentation significative des ratios d'incidence standardisés chez les femmes transplantées a été observée dans divers registres, mais un biais de dépistage plus intense chez ces patientes ne peut être écarté. Le même type de résultats a été retrouvé chez les femmes atteintes de lupus érythémateux disséminé sous ciclosporine [19].

Chez les femmes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), une augmentation du risque d'infection à HPV a été notée et il existe un taux plus important de persistance de ces infections dans les cas des HPV oncogènes en particulier. Ainsi, on observe une forte augmentation de l'incidence des CIN chez les femmes VIH-positives (RR \approx 3 à 8) qui est, de plus, corrélée au degré d'immunodépression. Chez ces patientes, le taux de récurrence après traitement des CIN est également plus élevé; de même, les cancers invasifs ont un plus mauvais pronostic, y compris lorsque le taux des CD4 est relativement élevé [20].

Alimentation

En ce qui concerne l'alimentation et en particulier l'effet protecteur du bêta-carotène et de la vitamine A, le World Cancer Research Foundation conclut que l'effet protecteur de ces éléments n'est pas démontré et qu'aucun aspect de la nutrition ni de l'activité physique ne semble jouer un rôle dans la carcinogénèse cervicale [21].

Cancers de l'endomètre

Comme nous l'avons vu plus haut, les adénocarcinomes du corps de l'utérus sont actuellement, dans les pays à niveau économique élevé, les plus fréquents (après les cancers du sein) des cancers gynécologiques. L'étude des migrants japonais vers les États-Unis suggère que le risque croît avec l'adoption d'un style de vie « westernisé ». Cependant, cette augmentation n'est pas observée pour d'autres types de migration, vers l'Israël ou l'Australie, par exemple.

Les facteurs effectivement impliqués dans la cancérogénèse des cancers du corps utérin sont : la vie reproductive, les moyens contraceptifs, les traitements hormonaux et les facteurs nutritionnels;

tous les facteurs sont en lien avec les hormones stéroïdiennes : œstrogènes et progestatifs.

Œstrogènes

La prise d'œstrogènes, en particulier d'œstrogènes conjugués équinés, est le premier facteur à avoir été identifié comme risque pour les cancers du corps utérin (adénocarcinome et sarcome), avec un risque relatif de l'ordre de 2 à 3 et une augmentation du risque en fonction de la durée de prise (RR \approx 4–5) et de la dose. L'association avec un progestatif en continu fait disparaître ces risques et exerce même un effet protecteur net lors d'utilisation à long terme [22]. En revanche, l'utilisation d'un progestatif moins de 10 jours par mois n'a pas d'effet complet sur la réduction de risque. Dans l'essai WHI [23], aucune augmentation du risque de cancer de l'endomètre n'a été retrouvée dans le groupe sous œstroprogestatifs.

Phyto-œstrogènes

Ils sont à l'origine d'hyperplasie de l'endomètre lorsqu'ils sont pris régulièrement pendant plusieurs années, ce qui peut être expliqué par leur action de type SERM (*selective estrogen receptor modulator*) [24]. Aucune étude n'a cependant démontré leur rôle dans la cancérogénèse de l'endomètre.

Tamoxifène

On observe également un risque multiplié par 3,4 (IC95 % : \pm 1,8–6,4) chez les patientes traitées par tamoxifène (anti-œstrogène) pour un cancer du sein, et par 2,4 (IC95 % : \pm 1,5–4,0) lorsque le tamoxifène est utilisé à titre préventif des cancers du sein [25]. Les données de pharmacovigilance suggèrent la possibilité d'un risque particulier de sarcome de l'utérus après exposition au tamoxifène. Cependant, la balance bénéfique/risque pour le traitement adjuvant des cancers du sein sous condition de surveillance reste nettement en faveur du tamoxifène et des produits dérivés dont l'effet sur l'endomètre semble moindre. En revanche, l'utilisation à titre préventif a soulevé de nombreuses controverses, et il semble maintenant admis qu'en ce qui concerne le tamoxifène, cette utilisation ne doit pas être préconisée.

Obésité

Elle est mesurée par l'indice de masse corporelle (IMC) et a été retrouvée comme facteur augmentant l'incidence des cancers du corps utérin, quel que soit le type histologique, dans de nombreuses études. Le risque est multiplié par 1,4 pour les femmes modérément obèses (IMC = 25–29) et par 2,5 pour une obésité importante (IMC \geq 30). Cette élévation du risque est probablement liée à l'augmentation du stockage d'œstradiol dans le tissu graisseux. Le risque varie également en fonction de l'âge où se produit l'obésité : plus celle-ci est tardive, plus les risques s'élèvent d'une valeur du RR de 2 vers 25 ans à 4 vers 65 ans [26]. On retrouve également une augmentation du risque chez les femmes diabétiques de type 2 en raison non seulement de l'obésité de ces patientes, mais aussi lorsque le risque est ajusté sur le poids, ce qui traduit un autre mécanisme lié au diabète lui-même, possiblement par l'intermédiaire de l'IGF (*insuline growth factor*).

L'exercice physique, indépendamment de la réduction de poids qu'il entraîne, semble dans de nombreuses études avoir un effet protecteur [21]. L'effet protecteur de la consommation de fruits et de légumes observé dans des études cas-témoins doit être conforté par des études de cohorte et des essais d'intervention.

Divers autres facteurs

Le risque apparaît légèrement augmenté par la nulliparité et la ménopause tardive.

Les adénocarcinomes de l'endomètre peuvent également survenir dans le cadre de syndrome héréditaire tel que celui de Lynch II, en association avec des cancers du sein, de l'ovaire et du côlon.

Cancers de l'ovaire

Ce sont les cancers gynécologiques les plus graves entraînant la mortalité la plus élevée de ces cancers (mais toujours après les cancers du sein) dans les pays à niveau économique élevé, sauf au Japon où sa fréquence est faible. Les migrants des pays à risque bas vers les pays à risque élevé voient leur incidence augmenter progressivement au cours du temps.

Les facteurs impliqués dans le développement de ces cancers, pour les types histologiques les plus fréquents (85–90 % de type épithélial), sont, comme pour les cancers du corps utérin, essentiellement liés aux hormones stéroïdiennes.

Contraception orale

La contraception de type œstroprogestatif diminue le risque de cancer de l'ovaire de 35 à 40 %, avec une décroissance du risque en fonction de la durée d'utilisation ; cette protection est observée même chez les femmes des familles à risque génétique [27]. De même, une puberté tardive, une ménopause précoce, la multiparité et le fait d'allaiter, phénomènes qui diminuent le nombre d'ovulation et la durée d'exposition aux œstrogènes, semblent pouvoir réduire les risques. Cependant, seule la parité est systématiquement retrouvée dans toutes les études : les femmes nullipares ont un risque double par rapport à celles ayant eu au moins une grossesse, et le risque diminue avec le nombre de grossesses mais aussi, dans certaines enquêtes, avec le nombre d'interruptions de grossesse, ce qui fait évoquer le rôle de l'infertilité plutôt que celui protecteur de la grossesse, comme pour les cancers du sein [28]. L'utilisation de produits stimulant l'ovulation, en particulier chez les nullipares, semble augmenter les risques, surtout lors d'utilisation prolongée et sauf si ces femmes tombent enceintes [29]. On peut, devant ces résultats, émettre l'hypothèse que c'est l'infertilité réfractaire qui est un facteur de carcinogenèse ovarienne et non les stimulateurs de l'ovulation.

Traitement hormonal substitutif de la ménopause

Le traitement par œstrogène seul et prolongé plus de 10 ans semble augmenter l'incidence de ces cancers (RR = 1,6 à 1,8 en fonction de la durée), voire même lorsque l'œstrogène est utilisé en association avec un progestatif séquentiel [RR = 1,54 (IC95 % : 1,15–2,05)] [30]. D'autres études n'ont pas retrouvé ces résultats, mais l'hétérogénéité dans les types de traitement hormonal substitutif (THS) étudiés et dans les schémas expérimentaux des différentes études peuvent expliquer ces divergences. Dans la cohorte française E3N, l'utilisation de THS n'était pas globale-

ment associée à une augmentation du risque des cancers de l'ovaire, tous types histologiques confondus. Cependant, une tendance significative à l'augmentation du risque avec la durée pour les tumeurs de type séreux, avec un risque significatif de 2,5 pour une consommation de plus de 5 ans, était observée [31].

Facteurs génétiques

Des agrégations familiales de cancer de l'ovaire et de cancer du sein ont été observées, les gènes *BRCA1* et *BRCA2* étant les principaux responsables identifiés de ces associations. D'autres agrégats associent cancer de l'ovaire et cancers du côlon et de l'endomètre comme le syndrome de Lynch II, caractérisé par un mode de transmission autosomique dominant. Les cancers héréditaires ne représentent que 5 à 10 % des cancers de l'ovaire [32].

L'observation d'une incidence plus élevée chez les femmes de grande taille traduit la liaison de la taille avec des facteurs génétiques, hormonaux ou nutritionnels (dans l'enfance), jouant un rôle dans la carcinogenèse ovarienne [21].

Autres facteurs

Les autres facteurs incriminés, comme l'utilisation de talc, le tabac, l'alcool, le café, les produits laitiers, etc., n'ont pas fait la preuve de leur lien avec les cancers de l'ovaire.

L'effet protecteur de la ligature des trompes, de l'hystérectomie et de la consommation de légumes verts reste à conforter [20].

Cancers du vagin

Ces cancers rares représentent environ 2 % des cancers gynécologiques [32]. Les cancers épidermoïdes sont les plus fréquents (90 %), suivis par les adénocarcinomes à cellules claires (ACC) et les mélanomes.

Cancers épidermoïdes

Pour les cancers épidermoïdes, il est souvent considéré que les facteurs de risque sont les mêmes que ceux des cancers du col, en particulier les HPV. Les arguments dans ce sens sont que les femmes qui ont un cancer épidermoïde du vagin ont plus sou-

vent un autre cancer anogénital, et que l'on retrouve un HPV oncogène dans plus de 90 % des cas de cancers invasifs et dans 80 % des lésions précurseurs de haut grade VaIN3 (*vaginal intraepithelial neoplasia* ou néoplasie intra-épithéliale vaginale), le HPV16 étant comme pour le col le type le plus prévalent. On retrouve en outre, dans les quelques études réalisées, les risques liés au nombre de partenaires, à l'âge de début de la vie sexuelle, à la séropositivité au HSV2 et au tabagisme [33].

Adénocarcinomes à cellules claires

Les ACC du vagin et du col utérin qui surviennent chez la femme jeune ont été largement attribués à la prise de diéthylstilbœstrol (DES) par sa mère dans les trois premiers mois de la grossesse pour une menace de fausse couche [34]. En fait, ce cancer apparaît dans 40 à 50 % des cas indépendamment de la prise de DES, mais en général chez des femmes plus âgées. On estime qu'environ 1–2/1000 filles exposées au DES auront un ACC. L'effet du DES serait de type initiateur et des facteurs promoteurs autres seraient nécessaires à l'apparition de ces cancers. Le DES est également responsable, pour environ 30 % des exposées, d'adénose vaginale, d'ectropion et de métaplasies et, pour 25 %, de diverses malformations vaginales et utérines.

En ce qui concerne les mélanomes, leur étiologie, comme celle de tous les mélanomes des muqueuses, reste inconnue.

Cancers de la vulve

Ils représentent environ 3 % des cancers gynécologiques [35] Il s'agit essentiellement (90 %) de cancer épidermoïde et rarement de mélanome, d'adénocarcinome des glandes de Bartholin ou de tumeurs cutanées. Les cancers épidermoïdes sont, comme les cancers du col et du vagin, précédés par des lésions de type néoplasie intra-épithéliales (VIN, *vulvar intraepithelial neoplasia* ou néoplasie intra-épithéliale vulvaire), dont la transformation en cancer invasif est de l'ordre de 5 à 10 %, qu'il s'agisse de papulose bowénoïde, de verrues génitales ou de maladie de Bowen. L'incidence des lésions classées VIN3 (classification OMS : anomalies présentes sur toute la hauteur de l'épiderme) semble se situer, en Europe, entre 1,4/100000 en Norvège et 2,1 en

Grèce. L'incidence des lésions VIN semble augmenter rapidement dans les dix dernières années, surtout chez les femmes jeunes (<50 ans), alors que celle de cancers invasifs reste stable ou diminue [36].

Rôle des HPV

Une part importante (70–100 %) des lésions VIN3 semble induite par les HPV oncogènes, le type 16 le plus souvent (90 %), contrairement aux condylomes vulvaires où d'autres types d'HPV sont impliqués (6 et 11 en particulier). Ces lésions apparaissent généralement chez la femme jeune (< 40 ans) et précèdent l'apparition de cancers invasifs HPV-positifs, de type basaloïde.

Ces cancers ont un profil étiologique similaire à celui des cancers du col : outre le lien avec le HPV et la vie sexuelle, ils sont plus fréquents chez les femmes immunodéprimées, en particulier les patientes VIH-positives, et chez les fumeuses [36].

Cancers non liés aux HPV

Les cancers de la vulve HPV-négatifs (> 60 % des cas) apparaissent généralement plus tardivement (70–80 ans). Il s'agit de forme kératinisante, développée sur des lésions lichénoïdes ou kératosiques; leur pronostic est plus grave, leur étiologie peu étudiée.

Comme pour le col, on retrouve également un lien avec le tabagisme, avec un effet dose plus ou moins constant [37].

Un dépistage régulier des lésions du col permet également celui de lésions de type VIN, et diminue ainsi l'incidence des cancers invasifs de la vulve.

Références

- [1] Organisation mondiale de la santé. Plan de contrôle des cancers. 2nd ed. Genève : 2002.
- [2] Ferlay L, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2002. IARC Cancer Base n° 5 Version 2.0. Lyon : IARC Press; 2004.
- [3] Base de données de l'Institut de Veille Sanitaire INVS. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers>.
- [4] Registre de l'Hérault et The EURO CARE-4 Database on Cancer Survival in Europe. Survival analysis 1995–1999. <http://www.eurocare.it>.
- [5] Bossard N, Velten M, Remontet L, et al. Survival of cancer patients in France : a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur J Cancer* 2007; 43 : 149–60.

- [6] Meisels A, Morin C. Human papillomavirus and cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1981; 12 : S111–23.
- [7] Zur Hausen H. Papilloma virus and cancer : from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2 : 342–50.
- [8] Munoz N, Bosch FX, De Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papilloma virus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348 : 518–27.
- [9] Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26 : K1–16.
- [10] Bergeron C, Cartier I, Guldner L, et al. Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus diagnostiqués par le frottis cervical, Île-de-France, enquête Crisap, 2002. *BEH* 2005; 2 : 5–6.
- [11] Moscicki A, Shilboski S, Hills N, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364 : 1678–83.
- [12] Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia : a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12 : 186–92.
- [13] Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, et al. Human papilloma virus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 : 1336–43.
- [14] Orth G. Les papillomavirus humains et leur rôle dans l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus. Perspective dans le domaine de la prévention de ce cancer. In : Blanc B, Siproudhis L, editors. Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Paris : Springer; 2005. p. 15–33.
- [15] Hildesheim A, Wang SS. Host and viral genetics and risk of cervical cancer : a review. *Virus Res* 2002; 89 : 229–40.
- [16] Trimble CL, Genkinger JM, Burke AE, et al. Active and passive cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol* 2005; 105 : 174–81.
- [17] Moreno V, Bosch FX, Munoz N, et al., International Agency for Research on Cancer, Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection : the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359 : 1085–92.
- [18] Winer RL, Hugues JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papilloma virus infection in young women. *N Engl J Med* 2006; 354 : 2645–54.
- [19] Tam LS, Chan AY, Chan PK, et al. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus : association with human papilloma virus infection. *Arthritis Rheum* 2004; 50 : 3619–25.
- [20] Pautier P, Morice P, de Crevoisier R. Cancer du col et infection à VIH. *Bull Cancer* 2003; 90 : 399–404.

- [21] World Cancer Research fund Global Network/ American Institute for Cancer research. Food, physical activity and the prevention of cancer : a global perspective. Second expert report. Washington, DC : AICR; 2007.
- [22] Emons G, Fleckenstein G, Hinney B, et al. Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7 : 227–42.
- [23] Anderson G, Judd H, Kaunitz A, et al. Effects of estrogens plus progestin on gynaecologic cancers and associated procedures. The Women Health Initiative trial. *JAMA* 2003; 290 : 1739–48.
- [24] St Clair RW. Estrogens and atherosclerosis : phytoestrogens and selective estrogens modulators. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9 : 457–63.
- [25] Jolimoy G, Chapalain G. Hormonothérapie et risque de cancer de l'utérus. Dijon : Congrès SFOG; 20–22 novembre 2003.
- [26] Levi F, La Vecchia C, Neori E, et al. Body mass at different ages and subsequent endometrial cancer risk. *Int J Cancer* 1991; 50 : 567–71.
- [27] Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *N Engl J Med* 1998; 339 : 424–8.
- [28] Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, et al. Characteristics relating to ovarian cancer risk : collaborative analysis of 12 U.S. case–control studies II. Invasive ovarian epithelial cancers in white women. *Am J Epidemiol* 1992; 136 : 1184–203.
- [29] Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, et al. Ovarian tumours in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994; 331 : 771–6.
- [30] Riman T, Dickman P, Nilsson S, et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 : 497–504.
- [31] Clavel-Chaperon F, Fournier A. Effets potentiels ou avérés des THS : cancer du sein, cancer de l'ovaire, cancer de l'endomètre. Paris : ANAES, Audition publique; 27 avril 2004.
- [32] Holschneider C, Berek J. Ovarian cancer : epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000; 19 : 3–10.
- [33] Giuliano A, Tortolero-luna G, Ferrer E, et al. Epidemiology of HPV infection in men. Cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine* 2008; 26 : K17–28.
- [34] Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971; 284 : 878–81.
- [35] Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer : the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20 : 207–25.
- [36] Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ, et al. Cofactors with human papillomavirus in a population based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst* 1977; 89 : 1516–23.
- [37] Parazzini F, La Vecchia C, Garcias S, et al. Determinants of invasive vulvar cancer risk : an Italian case–control study. *Gynecol Oncol* 1993; 48 : 50–5.