

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2008
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Tabac, pilule et infections HPV

N. GAVILLON, M.-E. MICHEL, O. GRAESSLIN, E. DERNIAUX,
L. VIDAL, C. QUÉREUX *
(Reims)

INTRODUCTION

L'infection à papillomavirus touche les adolescents à partir des premières relations sexuelles. Le pic de fréquence se situe entre 15 et 25 ans. L'infection par HPV, particulièrement fréquente (80 % des femmes, un jour dans leur vie), est le plus souvent transitoire, résolutive en un an environ ; les ennuis commencent quand l'infection est **persistante** avec portage d'un papillomavirus « potentiellement oncogène » types 16 et 18 mais aussi 31, 33, 35, 51, car elle est susceptible d'enclencher la chaîne de la carcinogenèse : CIN de haut grade et cancer du col [1]. Seule une minorité de patientes infectées va développer un cancer du col à la suite d'un processus multifactoriel qui fait intervenir, outre les HPV, des facteurs environnementaux, génétiques,

* Institut Mère Enfant Alix de Champagne - CHU Reims - 23 rue des Moulins - 51092 Reims cedex

biologiques et hormonaux. Il existe plusieurs facteurs recensés par l'IARC (International Agency for Research on Cancer) [2] pouvant augmenter l'incidence des cancers associés à l'infection par HPV, tels que la co-infection avec chlamydia ou le VIH, la parité (≥ 3 enfants) et le **tabac**. Plus récemment, l'utilisation de la **contraception œstroprogestative** a été incriminée.

TABAC ET INFECTIONS HPV

Relation entre tabac, infection HPV et cancer du col : épidémiologie

Dans les pays industrialisés, le tabagisme chez les femmes stagne ou continue à augmenter, hormis dans les pays anglo-saxons et nordiques où il commence à baisser. Le tabagisme des femmes est plus élevé chez les plus instruites et celles qui sont cadres ou artisans [3].

Il a été mis en évidence une **relation entre le tabagisme actif et passif et la persistance de l'HPV** au niveau du col utérin dans plusieurs études, dont l'étude prospective de cohorte de Giuliano [4] en 2002 aux États-Unis comportant 346 femmes de 18 à 35 ans ; le but était d'évaluer la probabilité de clairance de l'infection à HPV et la durée de l'infection à HPV chez les fumeuses. Quel que soit le test HPV réalisé (Hybrid Capture II ou PCR), les fumeuses ont une infection HPV plus longue que les non-fumeuses (8,5 mois *versus* 10,7 mois) et une probabilité plus faible de clairance de l'infection HPV que les non-fumeuses. L'âge de début et la durée du tabagisme sont corrélés à une clairance réduite de l'HPV.

De plus, il a été mis en évidence **un lien entre le tabagisme et le cancer du col utérin** dans de nombreuses études :

– Plummer [5] en 2003 fait l'analyse de l'étude multicentrique de l'IARC comportant 10 études cas-témoins publiées, dont 8 sur le carcinome cervical invasif et 2 sur le carcinome in situ, et évalue le **rôle du tabac comme co-facteur dans la progression de l'infection par HPV** vers le cancer cervical. Toutes les études utilisent le même protocole avec frottis et test HPV ou biopsie. Seules les patientes HPV + sont incluses dans ces études : 1 463 carcinomes cervicaux invasifs, 211 carcinomes in situ, 124 adénocarcinomes invasifs et 254 patientes

témoins. Il en résulte que le tabagisme augmente le risque de cancer cervical chez les femmes HPV + [OR 2,17 (IC 95 % : 1,46-3,22)], tant chez les fumeuses [OR 2,30 (IC : 1,31-4,04)] que les ex-fumeuses [OR 1,80 (IC 1,31-3,44)]. Il n'y a par contre pas d'association claire entre le tabagisme et les adénocarcinomes cervicaux.

– Appleby et al. [6] en 2005 étudient l'impact du tabagisme sur le cancer du col en fonction de **l'âge de début et de la quantité du tabagisme** à partir des données de 23 études épidémiologiques, soit 13 541 femmes avec et 23 017 femmes sans carcinome cervical. Le risque relatif (RR) du carcinome cervical en relation avec le tabagisme a été calculé en fonction de l'âge, des partenaires sexuels, de l'âge des premiers rapports, de la contraception utilisée et de la parité. Les fumeuses ont un risque plus élevé de carcinome cervical par rapport aux non-fumeuses [RR = 1,60 (IC : 1,48-1,73)] et il y a aussi une augmentation du risque chez les ex-fumeuses [RR = 1,12 (IC : 1,01-1,25)]. Il n'existe pas non plus de lien entre le tabagisme et l'adénocarcinome cervical [RR = 0,89 (IC : 0,74-1,04)]. Parmi les fumeuses, le RR augmente avec le nombre de cigarettes fumées par jour et le jeune âge de début du tabagisme mais pas avec la durée du tabagisme.

– McIntyre-Seltman [7] en 2005 montre que le **tabagisme est un facteur de risque de néoplasie cervicale**. Les 5 060 femmes incluses avaient au départ une cytologie anormale de faible gravité (ASCUS ou LSIL) et ont été vues tous les 6 mois pendant le temps de l'étude, soit 2 ans. 506 patientes ont développé une lésion CIN3 ou plus sur 3 133 patientes ayant un HPV oncogène. Parmi les patientes infectées, les fumeuses et les anciennes fumeuses ont un risque plus important de développer au minimum un CIN3 que les non-fumeuses avec un OR identique significatif (OR = 1,7). **L'intensité et la durée du tabagisme sont corrélées à la sévérité des lésions** : un tabagisme de 2 paquets par jour ou plus [OR 3,3 (IC 1,5-7,5)] et une durée de 11 ans ou plus [OR 2,1 (IC 1,5-2,9)] sont associés à un risque plus élevé de développer un CIN3 ou plus. Les fumeuses porteuses d'un HPV oncogène ont 3 fois plus de risque de développer un CIN3 ou plus que les non-fumeuses.

– Tolstrup et al. [8] en 2006 montrent également que le tabagisme est associé à un risque augmenté de développer des lésions cervicales de haut grade. Leur étude porte sur 548 femmes fumeuses HPV + avec une cytologie normale. Parmi ces patientes, 94 ont développé des lésions de haut grade et 454 ont gardé un frottis normal. En comparai-

son avec les non-fumeuses, l'OR pour les hauts grades parmi les fumeuses est de 1,99 (IC : 1,21-3,28). De plus, la quantité, la durée et l'âge de début du tabagisme semblent être liés à une augmentation du taux de lésions de haut grade.

COMMENT EXPLIQUER L'AUGMENTATION DE LA PRÉVALENCE DES INFECTIONS HPV ET DU CANCER DU COL CHEZ LES PATIENTES FUMEUSES ?

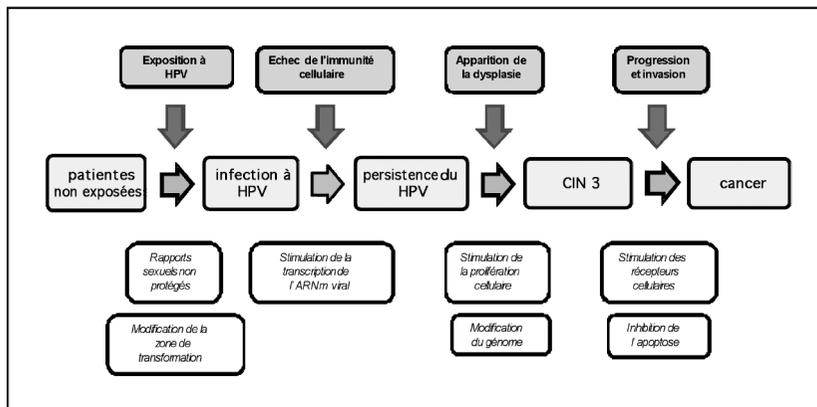
L'infection à HPV est l'élément majeur dans la genèse du cancer du col, mais le très grand nombre de patientes infectées qui ne développeront pas une lésion (pré)cancéreuse fait suggérer que l'infection en elle-même n'est pas suffisante. On suppose que la présence d'autres facteurs tels que le tabac doivent jouer un rôle important dans le développement du carcinome du col utérin. C'est un agent carcinogène bien connu, son rôle dans de nombreux cancers est depuis longtemps étudié. L'étude de l'influence du tabac dans la carcinogenèse du col utérin est plus récente et l'interaction avec un agent causal tel que l'HPV rend encore plus intéressante l'étude des mécanismes d'action du tabac sur le col.

Des hydrocarbures aromatiques polycycliques (benzo(a)pyrène) et des nitrosamines (NNK) spécifiques au tabac et ayant un potentiel carcinogène certain [9-11] ont été retrouvés dans la glaire cervicale des fumeuses présentant une dysplasie cervicale [12-14]. Le taux de nicotine et des métabolites de la cotinine ont été retrouvés à des concentrations plus importantes dans la glaire cervicale que dans le sang [15], proportionnelles à la consommation de tabac [12, 13]. La figure 1 décrit les différentes étapes nécessaires allant de l'infection au cancer. Ce processus commence par l'exposition aux HPV à haut risque, la persistance de ceux-ci au niveau cervical, puis l'apparition de CIN, et pour finir par l'acquisition du caractère invasif de la lésion. À quel niveau le tabac pourrait-il favoriser l'évolution vers la lésion cancéreuse ?

1. Exposition à HPV

Le tabac ne semble pas être un facteur favorisant à l'exposition au virus qui n'est pas véhiculé dans la fumée des cigarettes.

Figure 1 : Différentes étapes de la carcinogenèse du col utérin et action supposée du tabac et de la contraception œstro-progestative (inspiré de Sasieni [43])



2. Persistance de l'HPV au niveau du col utérin

Chez les fumeuses, il semble que la persistance de l'HPV est plus longue avec une probabilité plus faible de disparition spontanée de HPV au niveau du col [4].

L'exposition au benzo(a)pyrène (BaP) au niveau des lignées cellulaires infectées par HPV stimule fortement la réplication des virions, avec une relation dose/effet [15]. Un phénomène paradoxal et intéressant a été observé à des fortes doses d'exposition au BaP : une augmentation de production de virions, sans augmentation de la réplication génomique. En revanche à des plus faibles taux d'exposition, la production des virions était stable et la réplication génomique augmentée [15]. L'exposition au BaP, augmentant la production de virions, pourrait favoriser l'infection de sites secondaires et la persistance de l'infection au niveau du col de l'utérus, élément préalable nécessaire à la transformation néoplasique [16].

3. Influence du tabac sur l'immunité cellulaire et humorale

– Il existe une *diminution significative des cellules de Langerhans* qui jouent un rôle essentiel dans la réponse immunitaire cellulaire au niveau cervical chez les patientes fumeuses par rapport aux non-fumeuses [17].

– *L'interleukine 2 (IL-2)* est le principal facteur de croissance des lymphocytes T ou B, et même des cellules NK dont elle est capable d'activer la multiplication après leur stimulation par un antigène. Une diminution ou un dysfonctionnement de l'immunité aboutirait à la fois à diminuer la clairance cervicale et à favoriser la transformation néoplasique des cellules cervicales. Hussain et al. [18] ont étudié les variations de la production de IL-2 chez les patientes porteuses de cancers cervicaux et vulvaires. Ils ont observé que ces variations étaient plus importantes chez les fumeuses que chez les non-fumeuses.

– *La réponse immunitaire des patientes* lors d'une infection par HPV 16 est plus faible chez les patientes fumeuses avec un taux significativement *plus faible* de sérologie positives à HPV 16 lorsque l'ADN était retrouvé au niveau du col utérin chez les fumeuses par rapport aux non-fumeuses [19].

– L'association entre la *réponse immunitaire humorale* à HPV et l'exposition au tabac a été montrée chez 191 patientes HPV + [20]. Deux groupes ont été analysés en mesurant le niveau de cotinémie, la présence d'anticorps IgA et IgG spécifiques à HPV 16 et 18, et la détection d'ADN viral. Les IgA et G anti HPV 16/18 étaient présents chez 57 % des patientes HPV +. Après analyse stratifiée par rapport à l'âge, il s'est avéré que les patientes jeunes fumeuses avaient moins de chance de produire des anticorps que les non-fumeuses (OR = 0,2). Cette différence n'était pas retrouvée après 30 ans.

4. Le tabac favorise-t-il la dysplasie ?

Le nombre de cigarettes fumées chaque jour est corrélé à la sévérité de la maladie, et les femmes qui fument plus de 10 cigarettes par jour ont un plus grand risque de lésions cervicales intra-épithéliales de haut grade [21].

– Un des moyens d'observer les modifications menant à la transformation maligne est **le test de numération des micronoyaux** à l'échelle cellulaire [22]. Les micronoyaux sont des entités nucléaires indépendantes du noyau principal, présentes au sein du cytoplasme. Ils proviennent de la perte de fragments chromosomiques, voire de chromosome(s) entier(s) qui ne sont pas intégrés au noyau au cours de la division cellulaire. Leur formation est souvent la conséquence d'une cassure chromosomique ou d'un dysfonctionnement du fuseau

mitotique. Le taux de cellules micronucléées est plus grand chez les fumeuses comparativement aux non-fumeuses. *Il est aussi plus faible* chez les femmes dont le frottis est normal que chez les femmes qui ont des altérations cellulaires au frottis. Les effets mutagènes de la cigarette sur les cellules cervicales et la progression des lésions intra-épithéliales cervicales sont associés avec une fréquence croissante des dommages chromosomiques.

– Plusieurs études *in vitro* ont été réalisées sur des lignées cellulaires immortelles infectées par HPV 16 [23] et HPV 18 [24], montrant le rôle direct du tabac favorisant la transformation néoplasique de ces cellules. Les métabolites de la nicotine se concentrent dans le tissu cervical des fumeuses et les femmes porteuses d'HPV ont plus de risque de lésions cervicales intra-épithéliales de haut grade si elles sont fumeuses.

– L'interleukine 6 (IL-6) est une cytokine multi-fonctionnelle identifiée à l'origine comme une protéine capable de stimuler la production des anticorps par les plasmocytes et la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation par les hépatocytes. Elle peut déclencher la croissance de certaines cellules, inhiber celle d'autres cellules, induire leur différenciation et les activer. Une surexpression du gène de IL-6, entraînant une élévation de la production de IL-6, a été retrouvée dans la carcinogenèse de nombreux cancers dont celui du col utérin [25]. Le tabac stimulerait la production d'IL-6 des cellules cervicales ; leur taux est plus élevé dans le mucus cervical des fumeuses comparativement aux non-fumeuses [26].

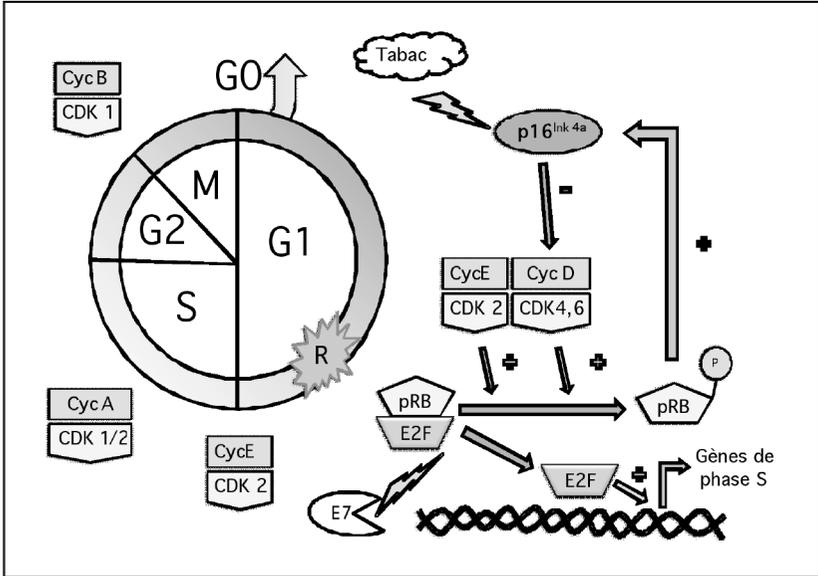
5. Hypothèses sur l'action synergique HPV oncogène-tabac

Les mécanismes par lesquels le tabac favoriserait la carcinogenèse ne sont pas encore totalement élucidés, de nombreuses hypothèses sont envisagées, en particulier des **altérations génétiques** : le gène p16^{ink4a} joue un rôle clé dans le cycle cellulaire en freinant la progression de la phase G1 à S, en inhibant l'activité du complexe cdk4-cycline D et la phosphorylation de la protéine Rb (pRb). La pRb hypophosphorylée s'accroche au facteur de transcription E2F, ce qui le désactive, bloquant le cycle cellulaire en G0 et début de phase G1 (Figure 2).

Dans les cellules tumorales, l'interaction entre pRb et E2F peut être perturbée par des mutations ou des phosphorylations inappropriées de pRb dû à la surexpression des cdk4 ou cdk6 kinases ou la

Figure 2 : Cycle cellulaire et rôle p16

La phosphorylation du produit du gène du rétinoblastome (pRB) par les kinases dépendantes des cyclines (CDK) permet la libération des facteurs de transcription de la famille E2F et de passer le point de restriction ou point de non-retour (R) de la transition G1 à S [64]. Elle dépend des niveaux d'expression des cyclines et des inhibiteurs des CDK (CDKI). La fonction de p16 est à la fois CDKI et suppresseur de tumeur et est unique dans son interdépendance avec celle de pRB [64]



perte du p16^{ink4a} [27]. La fonction de p16^{ink4a} peut être perdue soit par mutation, soit par hyperexpression ou méthylation aberrantes de p16^{ink4a} (mp16^{ink4a}) qui le rend inactif. Plusieurs équipes ont démontré par des techniques d'immuno-histochimie une augmentation de l'expression de p16^{ink4a} dans les cellules dysplasiques et les carcinomes par rapport aux cellules épithéliales normales. La recherche de cette surexpression pourrait avoir un intérêt pour la découverte des stades précoces des carcinomes cervicaux [28, 29].

L'expression continue des gènes E6 et E7 à des taux relativement élevés est nécessaire pour la progression de la transformation maligne des cellules épithéliales. E7 provoque un bouleversement dans l'interaction pRb/E2F, entraînant une activation d'E2F et une dégradation de pRb par un mécanisme protéosome-dépendant [28].

Le lien fort existant entre le tabagisme actif et mp16^{ink4a} dans les carcinomes épidermoïdes du col fait suggérer que cela pourrait être un des mécanismes augmentant le taux de transformations malignes des fumeuses.

LE TABAGISME PASSIF AUSSI...

– Le tabagisme passif est un facteur de risque de cancer cervical dans une étude de cohorte prospective incluant 623 femmes [30]. Les patientes incluses étaient des femmes reconvoquées pour une colposcopie en raison d'un frottis de bas grade ou de haut grade avec analyse des histoires personnelle, sexuelle et obstétricale, de l'utilisation d'une contraception et du tabagisme du conjoint.

Les patientes étaient classées en 3 groupes : frottis normal, LSIL, HSIL. L'incidence du tabagisme chez ces patientes fut respectivement de 2,5 %, 3,2 % et 6,8 %. L'incidence du tabagisme chez le conjoint de ces patientes est respectivement de 25 %, 35 % et 43 %. Parmi les femmes dépistées, le risque de détecter un HSIL est augmenté à 4,6 % chez les femmes ayant un conjoint fumeur [30].

– Il a été observé la présence d'éléments carcinogènes dans le liquide séminal des partenaires sexuels fumeurs chez des patientes qui par application directe lors des rapports sexuels pourrait jouer un rôle dans la transformation maligne du col de l'utérus [31, 32].

– La Glutathion S-Transférase fait partie de la famille des enzymes cytosoliques impliquées dans la détoxification cellulaire d'éléments exogènes ou endogènes [33]. Il existe un grand polymorphisme des gènes codant pour ces enzymes, certaines d'entre elles jouent un rôle important dans la détoxification des métabolites de la fumée du tabac [34]. Ce polymorphisme influe sur la capacité des individus à éliminer les substances toxiques. Sobti et al. [35] ont étudié l'effet combiné de ce polymorphisme génétique sur la susceptibilité au cancer du col utérin et l'interaction de ces gènes avec le tabagisme passif. Ils ont remarqué que le risque de cancer du col était augmenté chez les patientes présentant un tabagisme passif et ayant un génotype GST particulier (GSTM1 (null), GSTT1 (null), and GSTP1 (ile/val)).

En résumé

Il existe un lien entre les tabagismes actif et passif et la persistance de l'HPV ainsi qu'entre le tabagisme et le cancer du col utérin dans de nombreuses études. Les taux de nicotine et de cotinine sont retrouvés à des concentrations plus importantes dans la glaire cervicale, ce qui ne manque pas d'altérer l'immunité cellulaire (cellules de Langerhans).

PILULE ET CANCER DU COL

Contraception hormonale, cancer du col : épidémiologie

Dans le monde, plus de 100 millions de femmes utilisent une contraception œstroprogestative (CO), surtout dans les pays développés. Le nombre de femmes ayant déjà utilisé la CO est encore plus important et s'élèverait à plus de 300 millions de femmes. De nombreuses études épidémiologiques se sont intéressées à la relation entre l'utilisation de CO et le développement des cancers génitaux. Si le risque de développer un cancer ovarien est significativement réduit chez les femmes qui ont utilisé une CO, du fait de mise au repos et d'apoptose, il n'en est pas de même pour le col, ce que soulignent les résultats d'études épidémiologiques concordantes. L'IIARC, dans un rapport de 2005, a de ce fait confirmé la CO comme agent carcinogène pour le cancer du col [36].

Résultats des différentes études épidémiologiques

Il est admis que la contraception orale œstroprogestative (et non progestative) est associée à une augmentation du risque de CIN de haut grade et de cancer infiltrant depuis plusieurs méta-analyses :

- celles de Delgado [37] rapportées en 1992 comportant 18 études et de Schlesselman [38] en 1995 portant sur 11 études concluaient à une légère augmentation du risque.
- Dans la méta-analyse de Smith parue en 2003 [39] à propos de 28 études dont 4 de cohorte ou cas-témoins portant sur 12 531 femmes ayant un cancer du col, il y a une légère augmentation du risque corrélée avec la durée de prise : RR 1,1 (1,1-1,2) pour

moins de 5 ans de prise, 1,6 (1,4-1,7) pour 5 à 9 ans de prise et 2,2 (1,9-2,4) pour 10 ans et plus de prise. Le risque se normalise après 8 ans sans pilule.

- Il faut ajouter deux études de cohorte.
 - Celle de l'Université d'Oxford [40] dont la ré-analyse montre une étroite relation entre l'usage de la contraception orale et la durée de prise après 8 ans : le RR est de 6,1 (2,5-17,9) par rapport à des non-utilisatrices.
 - La ré-analyse de celle du Royal college des praticiens généralistes [41] comparant 774 000 Années-Femmes (AF) sous pilule *versus* 339 000 AF non-utilisatrices. Le RR est de 1,33 (0,92-1,94).

- La plus récente méta-analyse parue en 2007 [42] a repris l'ensemble des études de la littérature. 24 des 35 études éligibles ont été retenues, permettant de retrouver 16 573 cancers du col utérin (11 170 cancers invasifs, 5 403 CIN3 ou carcinomes in situ); il en résulte :
 - une augmentation du RR de cancer du col avec la durée de la prise, au-delà de 5 ans : avec respectivement un RR = 1,2 (1,1-1,3) pour une durée totale de prise de CO entre 5 et 9 ans et RR = 1,56 (1,3-1,7) pour une durée totale de prise de CO supérieure ou égale à 10 ans ;
 - une diminution du risque de cancer du col chez les patientes après arrêt de la CO, le sur-risque disparaissant au-delà de 10 ans d'arrêt ;
 - les résultats étaient identiques en ce qui concerne le risque de CIN3/CIS ;
 - ces résultats sont similaires avec ou sans suivi gynécologique par frottis cervical.

On estime qu'une population de femmes de 20 ans, prenant une contraception pendant 10 ans, aurait un sur-risque de 7 à 10 pour dix mille femmes [43].

POURQUOI L'AUGMENTATION DE LA PRÉVALENCE DU CANCER DU COL UTÉRIN CHEZ LES UTILISATRICES DE PILULE ?

Deux faits font suspecter une relation entre œstrogènes et cancer du col utérin.

- Le premier est la recrudescence de cancer du col avec un effet temps d'exposition dépendant [39, 40, 42] chez les patientes sous CO, dont l'œstrogène est l'éthinyl œstradiol qui a une activité œstrogénique beaucoup plus importante que les œstrogènes endogènes.
- Le second est l'augmentation de risque de cancer du col avec la parité, le risque étant 3,8 fois plus important s'il y a eu 7 grossesses ou plus [44], or la grossesse est une circonstance où les patientes sont exposées à des taux élevés d'œstrogènes.

Le rôle de l'HPV dans la cancérogenèse est certain (Figure 1) mais il est à ce jour impossible de préciser avec certitude à quel(s) niveau(x) la contraception hormonale pourrait jouer un rôle dans le développement du cancer du col, comme co-facteur d'HPV ou indépendamment de lui.

1. Exposition au papillomavirus

La transmission de l'HPV se fait essentiellement lors des rapports sexuels et les patientes utilisant une CO ont plus de risque d'exposition aux HPV que celles qui utilisent des méthodes barrières ou qui n'ont pas de rapports sexuels. En effet, l'utilisation de préservatifs pendant les rapports sexuels entraîne une diminution de la transmission d'HPV dont l'importance reste sujette à discussions dans la littérature.

- La méta-analyse de Manhart et Koutsky [45] révèle qu'aucune des 20 études retenues ne démontre d'efficacité au préservatif pour prévenir l'infection à HPV et les pathologies qui lui sont associées.
- D'autres séries plus récentes [46-49] ne lui reconnaissent qu'une prévention très partielle, sans doute parce qu'il n'est qu'inconstamment utilisé mais aussi parce que la pénétration pénienne n'est pas nécessaire pour contaminer la patiente et que les caresses intimes sont un mode de contamination classique.

Il existe pour certains une relation entre la fréquence d'utilisation et le faible taux de transmission [49] : ainsi les patientes dont les partenaires sexuels utilisent des préservatifs dans plus de la moitié des rapports ont une diminution de 50 % du risque de transmission comparé à celles dont le ou les partenaires les utilisent dans moins de 5 % des rapports [49].

Si la CO n'a pas de rôle direct dans l'exposition aux HPV, elle entraîne néanmoins des modifications de la zone de transformation du col utérin [50] extériorisant la zone de jonction et on peut imaginer que cela facilite les infections cervicales. Les ectropions sont plus fréquents chez l'adolescente, la femme enceinte et les patientes utilisatrices de contraception orale et pourraient être associés avec une recrudescence des infections sexuellement transmissibles (IST). De nombreuses études ont rapporté une association entre la présence d'ectropion cervical et la prévalence ou l'incidence d'infections à *chlamydiae* [51]. Plus spécifiquement, une autre étude a mis en évidence aussi une association entre ectropion et infection à HPV [52].

Dans la littérature, les résultats des études cliniques sont contradictoires concernant l'association infection à HPV et CO.

- Dans une méta-analyse publiée en 2007, ni les patientes ayant déjà pris une CO, ni celles ayant eu une prescription > à 5 ans ne présentaient une augmentation significative du taux d'infection par HPV (oncogène et non oncogène).
- Une étude prospective [53] portant sur 444 étudiantes avec un suivi tous les quatre mois pendant quarante mois retrouvait une association significative entre CO et incidence de HPV [RR = 1,4 (IC 1,01-1,8)].
- Une autre étude portant sur 253 femmes de 18 à 49 ans ne retrouvait pas de lien entre COP et incidence de l'infection à HPV [54].

2. La persistance des HPV au niveau du col utérin

Les patientes ayant une infection persistante au niveau du col utérin ont un risque accru de développer des lésions dysplasiques cervicales. Les transmissions itératives de HPV entre partenaires sexuels peuvent favoriser la persistance de l'infection à HPV.

Le préservatif a-t-il un impact sur la persistance ?

Hogewoning [55] et al. ont étudié l'influence de l'utilisation des préservatifs sur la persistance de HPV et sur la régression des lésions dysplasiques. 148 patientes porteuses de dysplasie cervicale ont été incluses en deux bras randomisés avec un suivi de deux ans de la persistance de HPV et de la régression spontanée des lésions. Le premier bras comportait des patientes utilisatrices de préservatifs, l'autre bras n'en utilisait pas.

- Sur ces deux ans de suivi, le taux cumulé de régression des lésions dysplasiques était de 53 % dans le bras préservatif *versus* 35 % dans l'autre bras ($p = 0,03$).
- De même, la disparition de HPV était de 23 % dans le groupe préservatif *versus* 4 % dans l'autre groupe ($p = 0,02$).

3. Influence des hormones sur l'immunité

Le rôle de l'immunité cellulaire apparaît primordial dans le contrôle de l'infection à HPV. Ceci est corroboré par les travaux conduits chez l'animal et par les résultats obtenus chez les sujets immunodéprimés. Les hormones sexuelles ont une influence certaine sur le système immunitaire même si les mécanismes précis sont mal connus.

- Les lymphocytes NK sont considérés comme étant la première ligne de défense immunitaire contre les infections virales et les cancers, plus particulièrement les métastases. Or, les patientes prenant une contraception orale présentent une modification de l'activité des lymphocytes NK, ce qui interviendrait aussi dans la régulation de certaines cytokines. Ainsi, Stopinska-Gluskak et al. observent une diminution significative de l'action des lymphocytes NK ainsi qu'une diminution de la production de IL-2 et de l'interféron γ en cas d'exposition œstroprogestative [56].
- Des études expérimentales ont montré que l'influence des œstrogènes sur les NK favorisait la croissance tumorale [56].

4. L'apparition de phénomènes de dysplasie et l'acquisition du caractère invasif des lésions dysplasiques

Les protéines E5, E6 et E7 du génome des papillomavirus sont impliquées dans les processus d'immortalisation et de transformation cellulaire. Les protéines issues des gènes E6 et E7 auraient une affinité

particulière pour des récepteurs cellulaires de nombreuses cellules, notamment celles du col utérin.

Les propriétés *in vivo* des protéines E6 et E7 ont été étudiées à l'aide de lignées de souris transgéniques K14 E6 et K14 E7. Ces souris développent spontanément des cancers de la peau, mais pas des organes génitaux [57]. Un des rôles d'E6 et E7 dans la carcinogénèse des cols utérins a été mis en évidence lorsque les souris transgéniques ont été mises en contact avec l'éthinylestradiol. Quand celles-ci ont été traitées pendant 6 mois par éthinylestradiol, les souris K14 E7 ont développé un cancer du col utérin, contrairement aux souris K14 E6.

Riley et al. [58] ont étudié l'action de chaque oncogène chez la souris et ont retrouvé les effets suivants :

- l'expression de E7 au niveau du col utérin entraîne une hyperprolifération cellulaire, l'apparition de lésions dysplasiques puis transformation néoplasique des cellules ;
- l'expression d'E6 est à elle seule incapable de réaliser une telle transformation, en revanche elle est responsable d'une augmentation du nombre de copies dans la région centromérique entraînant une instabilité génomique ;
- par contre la combinaison E6/E7 entraîne des lésions néoplasiques plus volumineuses et plus agressives.

Les œstrogènes agissent comme facteur cocarcinogène avec le gène E7 en induisant [58] :

- une hyperprolifération (dérégulation du cycle cellulaire liée en partie à l'inactivation du gène de la protéine du rétinoblastome : pRB, gène suppresseur de tumeur (Figure 2) ;
- une inhibition de la différenciation épithéliale menant à la dysplasie de haut grade ;
- une inhibition de l'induction de l'apoptose ;
- une multiplication du nombre de copies centromériques.

LA FORME HISTOLOGIQUE A-T-ELLE UN RÔLE DIFFÉRENT SUR LE RISQUE ATTRIBUÉ À LA PILULE ?

Les séries

Un des premiers rapports date de 1984 où Dallenbach-Hellweg [59] avait noté que 80 % des femmes avec des adénocarcinomes du

col observés sur 10 ans prenaient la pilule contre 40 % des femmes avec des cas de cancers épidermoïdes.

Ursin [60] en 1994 dans le Lancet compare 195 patientes ayant un adénocarcinome du col et 386 femmes contrôle. Il montre que les femmes qui avaient utilisé régulièrement la pilule avaient un risque d'adénocarcinome multiplié par deux par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de pilule [RR : 2,1 ; (IC : 1,1-3,8)]. Le risque était maximal si la prise dépassait 12 ans (RR : 4,4).

Le travail de Thomas [61] compare 271 adénocarcinomes, 106 cancers adéno-squameux et 2 800 contrôles. Le risque relatif est de 1,6 chez celles qui ont pris la pilule, proportionnel à la durée de prise et plus particulièrement avec celles ayant une forte activité progestative (on notera que l'effet est inverse à celui des progestatifs sur l'endomètre).

Dans la méta-analyse réalisée en 2003, Smith et al. [39] ont étudié distinctement l'influence que pouvait avoir la COP sur les adénocarcinomes cervicaux et avaient retrouvé une augmentation de l'incidence des cas dès les 5 premières années de prise de CO avec respectivement un risque relatif de 1,5 (prise < 5 ans), 1,7 (5 à 9 ans) et 2,8 (> 10 ans).

Cependant, en tenant compte du statut pour l'HPV, Lacey [62] a montré que l'association entre contraception orale et adénocarcinome invasif, CIN et carcinome épidermoïde disparaissait. Seule persistait une association avec l'adénocarcinome in situ sans qu'il puisse écarter l'existence de biais liés au faible nombre de patientes concernées.

D'autres études ne montrent cependant aucune augmentation de l'incidence des adénocarcinomes.

Mécanismes

Il n'est pas douteux que la pilule ait un impact sur l'endocol où l'on décrit volontiers une hyperplasie microglandulaire, mais ce n'est pas pour autant démontrer le rôle de la pilule dans la genèse de l'adénocarcinome. On sait, comme pour les cancers épidermoïdes, le rôle des stéroïdes sexuels sur la carcinogénèse in vitro. Des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone ont été identifiés à taux élevé dans les lésions précancéreuses du col et les adénocarcinomes.

En résumé

Il apparaît clairement qu'il existe une association entre CO et cancer du col et que cette association n'est pas le fruit de biais statistiques ou de facteurs confondants. Ce mode de contraception semble plus à risque de contracter l'HPV qu'une méthode barrière, et l'œstrogène de la contraception facilite l'implantation de l'HPV au niveau cervical par des modifications du tractus génital et modifie l'immunité cellulaire qui contribue à éradiquer le virus. Enfin le même œstrogène, en stimulant la transcription des ARNm de HPV (notamment ceux issus des oncogènes E6 et E7) [63], a une action facilitatrice sur la protéine oncogène E7 propre à favoriser l'intégration du génome viral et la prolifération cellulaire.

CONCLUSION

Tabac et contraception orale apparaissent comme des co-facteurs à la persistance d'HPV et donc à la progression vers le cancer du col, mais leur similitude s'arrête là. En effet, le tabac est un agent nocif qui est impliqué aussi dans d'autres cancers et n'apporte aucun bénéfice en dehors d'un éventuel plaisir personnel. Néanmoins, l'augmentation du risque relatif de développer des lésions induites par HPV chez les fumeuses est beaucoup moins forte que pour d'autres cancers liés au tabac, indiquant que celui-ci n'est pas l'élément prépondérant mais fait partie d'un ensemble de co-facteurs.

En ce qui concerne la CO, son intérêt n'est plus à démontrer et ses bénéfices l'emportent largement sur le risque cancer du col (OMS). **Cette association n'est en aucun cas une remise en question de la contraception hormonale.** L'abandon de la pilule ne protégerait pas contre le cancer du col qui est surtout lié à HPV.

La vaccination peut être bénéfique sur le risque cervical des femmes sous CO ou qui fument.

Résumé

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde, 471 000 nouveaux cas et 233 000 décès en 2000. 80 % de ces cancers se sont développés dans les pays en voie de développement, où la surveillance par frot-tis est inadéquate. La découverte relativement récente de la responsabilité de l'Herpès PapillomaVirus (HSV) dans la carcinogenèse du col utérin a révolutionné la connaissance de cette pathologie et de sa prise en charge.

L'analyse des données épidémiologiques ont permis de découvrir d'autres facteurs (environnementaux, génétiques, biologiques et hormonaux) permettant d'influencer l'histoire naturelle de cette pathologie. De nombreuses équipes ont étudié les différentes étapes menant de l'infection par HSV, l'apparition de dysplasie cervicale pour aboutir au cancer du col utérin et l'influence de ces co-facteurs. Parmi eux, le tabac et la contraception œstroprogestative (CO) ont été incriminés. L'étude de leur influence sur la carcinogenèse a un double intérêt, connaître la force de cette association ainsi que la compréhension des phénomènes aboutissant au cancer du col.

L'influence du tabac et de la CO semble réelle mais avec une augmentation modérée du sur-risque de dysplasie cervicale ou de cancer du col utérin. La contraception présente des bénéfices bien supérieurs au risque accru de pathologie cervicale et la nocivité du tabac bien connue pour d'autres organes suffisent à son éviction.

Mots clés (MeSH) : tabac (tobacco), contraception (contraception), carcinome (carcinoma), col utérin (cervix uteri), dysplasie du col utérin (cervix dysplasia), human papillomavirus 16 (human papillomavirus 16), human papillomavirus 18 (human papillomavirus 18), immunité (immunity)

Bibliographie

- [1] Riethmuller D, Schaal JP, Mouglin C. Epidemiology and natural history of genital infection by human papillomavirus. *Gynecol Obstet Fertil* 2002;30:139-46.
- [2] Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005; 6:204.
- [3] Grizeau D, Arwidson P. Tabac : consommation et réglementation. CFES ed. Vanves : Baudier F, Arenes J. 1997.
- [4] Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harri R, Baldwi S, Papenfuss MR et al. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13:839-46.
- [5] Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control* 2003;14:805-14.
- [6] Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, Goodill A et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006;118:1481-95.
- [7] McIntyre-Seltman K, Castle PE, Guido R, Schiffman M, Wheeler CM. Smoking is a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1165-70.
- [8] Tolstrup J, Munk C, Thomsen BL, Svare E, van den Brule AJ, Gronbaek M et al. The role of smoking and alcohol intake in the development of high-grade squamous intraepithelial lesions among high-risk HPV-positive women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85: 1114-9.
- [9] Fischer S, Spiegelhalter B, Eisenbarth J, Preussmann R. Investigations on the origin of tobacco-specific nitrosamines in mainstream smoke of cigarettes. *Carcinogenesis* 1990; 11:723-30.
- [10] Magee PN. The experimental basis for the role of tobacco compounds in human cancer. *Cancer Surv* 1989;8:207-39.
- [11] Hecht SS, Abbaspour A, Hoffman D. A study of tobacco carcinogenesis. XLII. Bioassay in A/J mice of some structural analogues of tobacco-specific nitrosamines. *Cancer Lett* 1988;42:141-5.
- [12] Sasson IM, Haley NJ, Hoffmann D, Wynder EL, Hellberg D, Nilsson S. Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix: smoke constituents in cervical mucus. *N Engl J Med* 1985;312:315-6.
- [13] McCann MF, Irwin DE, Walton LA, Hulka BS, Morton JL, Axelrad CM. Nicotine and cotinine in the cervical mucus of smokers, passive smokers, and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1:125-9.
- [14] Holly EA, Cress RD, Ahn DK, Aston DA, Kristiansen JJ, Wu R et al. Detection of mutagens in cervical mucus in smokers and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:223-8.
- [15] Alam S, Conway MJ, Chen HS, Meyers C. The cigarette smoke carcinogen benzo[a]pyrene enhances human papillomavirus synthesis. *J Virol* 2008;82:1053-8.
- [16] Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 2007;7: 11-22.
- [17] Barton SE, Maddox PH, Jenkins D, Edwards R, Cuzick J, Singer A. Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change? *Lancet* 1988;2:652-4.
- [18] Hussain SK, Madeleine MM, Johnson LG, Du Q, Malkki M, Wilkerson HW et al. Cervical and vulvar cancer risk in relation to the joint effects of cigarette smoking and genetic variation in interleukin 2. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1790-9.
- [19] Wiley DJ, Wiesmeier E, Masongsong E, Gylys KH, Koutsky LA, Ferris DG et al. Smokers at higher risk for undetected antibody for oncogenic human papillomavirus type 16 infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:915-20.

- [20] Simen-Kapeu A, Kataja V, Yliskoski M, Syrjanen K, Dillner J, Koskela P et al. Smoking impairs human papillomavirus (HPV) type 16 and 18 capsids antibody response following natural HPV infection. *Scand J Infect Dis* 2008;1-7.
- [21] Fey MC, Beal MW. Role of human papilloma virus testing in cervical cancer prevention. *J Midwifery Womens Health* 2004;49:4-13.
- [22] Cerqueira EM, Santoro CL, Donozo NF, Freitas BA, Pereira CA, Bevilacqua RG et al. Genetic damage in exfoliated cells of the uterine cervix. Association and interaction between cigarette smoking and progression to malignant transformation? *Acta Cytol* 1998;42:639-49.
- [23] Yang X, Jin G, Nakao Y, Rahimtula M, Pater MM, Pater A. Malignant transformation of HPV 16-immortalized human endocervical cells by cigarette smoke condensate and characterization of multistage carcinogenesis. *Int J Cancer* 1996;65:338-44.
- [24] Nakao Y, Yang X, Yokoyama M, Pater MM, Pater A. Malignant transformation of human ectocervical cells immortalized by HPV 18: in vitro model of carcinogenesis by cigarette smoke. *Carcinogenesis* 1996;17:577-83.
- [25] Richter HE, Holley RL, Andrews WW, Owen J, Miller KB. The association of interleukin 6 with clinical and laboratory parameters of acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:940-4.
- [26] Eppel W, Worda C, Frigo P, Manavi M, Czerwenka K. The influence of cotinine on interleukin 6 expression in smokers with cervical preneoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:1105-11.
- [27] Cobrinik D. Pocket proteins and cell cycle control. *Oncogene* 2005;24:2796-809.
- [28] Ivanova TA, Golovina DA, Zavalishina LE, Volgareva GM, Katargin AN, Andreeva YY et al. Up-regulation of expression and lack of 5' CpG island hypermethylation of p16 INK4a in HPV-positive cervical carcinomas. *BMC Cancer* 2007;7:47.
- [29] Wentzensen N, Bergeron C, Cas F, Eschenbach D, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Evaluation of a nuclear score for p16INK4a-stained cervical squamous cells in liquid-based cytology samples. *Cancer* 2005;105:461-7.
- [30] Tay SK, Tay KJ. Passive cigarette smoking is a risk factor in cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2004;93:116-20.
- [31] Kulikauskas V, Blaustein D, Ablin RJ. Cigarette smoking and its possible effects on sperm. *Fertil Steril* 1985;44:526-8.
- [32] Lahdetie J. Micronucleated spermatids in the seminal fluid of smokers and nonsmokers. *Mutat Res* 1986;172:255-63.
- [33] Hengstler JG, Arand M, Herrero ME, Oesch F. Polymorphisms of N-acetyltransferases, glutathione S-transferases, microsomal epoxide hydrolase and sulfotransferases: influence on cancer susceptibility. *Recent Results Cancer Res* 1998;154:47-85.
- [34] Vos RM, Van Bladeren PJ. Glutathione S-transferases in relation to their role in the biotransformation of xenobiotics. *Chem Biol Interact* 1990;75:241-65.
- [35] Sobti RC, Kaur S, Kaur P, Singh J, Gupta I, Jain V et al. Interaction of passive smoking with GST (GSTM1, GSTT1, and GSTP1) genotypes in the risk of cervical cancer in India. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;166:117-23.
- [36] Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005;6:552-3.
- [37] Delgado-Rodriguez M, Sillero-Arenas M, Martin-Moreno JM, Galvez-Vargas R. Oral contraceptives and cancer of the cervix uteri. A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:368-76.
- [38] Schlesselman JJ. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet Gynecol* 1995;85:793-801.
- [39] Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1159-67.
- [40] Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer* 2006;95:385-9.
- [41] Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007;335:651.
- [42] Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data

for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007;370:1609-21.

[43] Sasieni P. Cervical cancer prevention and hormonal contraception. *Lancet* 2007;370:1591-2.

[44] Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1093-101.

[45] Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002;29:725-35.

[46] Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Clifford GM et al. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:326-33.

[47] Shew ML, Fortenberry JD, Tu W, Juliar BE, Batteiger BE, Qadadri B et al. Association of condom use, sexual behaviors, and sexually transmitted infections with the duration of genital human papillomavirus infection among adolescent women. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:151-6.

[48] Maw R. Critical appraisal of commonly used treatment for genital warts. *Int J STD AIDS* 2004;15:357-64.

[49] Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354:2645-54.

[50] Milam MR, Pollock JW, Nick AM, Scott T, Jones HW 3rd. The effect of hormonal contraception on the adequacy of colposcopic examination of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1368-9.

[51] Morrison CS, Bright P, Wong EL, Kwok C, Yacobson I, Gaydos CA et al. Hormonal contraceptive use, cervical ectopy, and the acquisition of cervical infections. *Sex Transm Dis* 2004;31:561-7.

[52] Toon PG, Arrand JR, Wilson LP, Sharp DS. Human papillomavirus infection of the uterine cervix of women without cytological signs of neoplasia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:1261-4.

[53] Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam

DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003;157:218-26.

[54] Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ* 2003;168:421-5.

[55] Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer* 2003;107:811-6.

[56] Stopinska-Gluszak U, Waligora J, Grzela T, Gluszak M, Jozwiak J, Radomski D et al. Effect of estrogen/progesterone hormone replacement therapy on natural killer cell cytotoxicity and immunoregulatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women. *J Reprod Immunol* 2006; 69:65-75.

[57] Song S, Pitot HC, Lambert PF. The human papillomavirus type 16 E6 gene alone is sufficient to induce carcinomas in transgenic animals. *J Virol* 1999;73:5887-93.

[58] Riley RR, Duensing S, Brake T, Munger K, Lambert PF, Arbeit JM. Dissection of human papillomavirus E6 and E7 function in transgenic mouse models of cervical carcinogenesis. *Cancer Res* 2003;63:4862-71.

[59] Dallenbach-Hellweg G. On the origin and histological structure of adenocarcinoma of the endocervix in women under 50 years of age. *Pathol Res Pract* 1984;179:38-50.

[60] Ursin G, Peters RK, Henderson BE, d'Ablaing G 3rd, Monroe KR, Pike MC. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet* 1994;344:1390-4.

[61] Thomas DB, Ray RM. Oral contraceptives and invasive adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Am J Epidemiol* 1996;144:281-9.

[62] Lacey JV Jr, Brinton LA, Abbas FM, Barnes WA, Gravitt PE, Greenberg MD et al. Oral contraceptives as risk factors for cervical adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:1079-85.

[63] Mitrani-Rosenbaum S, Tsvieli R, Tur-Kaspa R. Oestrogen stimulates differential transcription of human papillomavirus type 16 in SiHa cervical carcinoma cells. *J Gen Virol* 1989;70(Pt 8):2227-32.

[64] MacLachlan TK, Sang N, Giordano A. Cyclins, cyclin-dependent kinases and cdk inhibitors: implications in cell cycle control and cancer. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1995;5:127-56.