

Chapitre 8 : Agents infectieux

Des extraits de ce chapitre se trouvent dans Shield DK, Marant Micallef C, de Martel C, Heard I, Megraud F, Plummer M, et al. (2017). New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0334-z> PMID:29214413 [Epub ahead of print]

Introduction

Un petit nombre d'agents infectieux (virus, bactéries et parasites) augmentent le risque ou provoquent le développement de certains types de cancers (1). L'objet de ce travail est d'estimer le nombre de nouveaux cas de cancer survenus en France, en 2015, attribuables aux agents infectieux. Dans ce chapitre, nous considérons uniquement les agents infectieux classés cancérigènes par les experts réunis au Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) en 2009, dans le cadre de la Monographie 100B (1).

Méthodes

Au total, onze agents infectieux ont été classés dans le groupe 1 par le CIRC, c'est-à-dire qu'une relation de causalité avec certains cancers a été fermement établie pour ces agents (1). Le travail résumé dans ce chapitre passe en revue six de ces agents : le virus du papillome humain (VPH), la bactérie *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), le virus de l'hépatite C (VHC), le virus de l'hépatite B (VHB), le virus d'Epstein-Barr (VEB) et le virus de l'herpès humain de type 8 (HH-8) (également connu sous le nom de virus de l'herpès associé au sarcome de Kaposi (HVSK)). Les parasites *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* et *Schistosoma hæmatobium* (1) sont uniquement présents en Asie (pour les deux premiers) et en Afrique (pour le troisième) et n'ont donc pas été considérés dans ce chapitre (2). Par ailleurs, nous ne disposons pas en France de données d'incidence représentatives pour le lymphome à cellules T de l'adulte, causé par le virus T-lymphotropique humain de type 1 (VTLH-1). De plus, le nombre de nouveaux cas de cancer attribuables au virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) n'a pas été estimé de façon indépendante. En effet, en l'état actuel des connaissances, il est admis que le VIH-1 est associé à une augmentation du risque de

cancer uniquement en présence d'un agent co-infectieux dont il augmente la cancérogénicité en causant une immunodépression ; par conséquent, dans ce rapport, les cancers survenant chez des patients infectés par le VIH-1 ont été attribués à cet autre agent infectieux.

Le nombre de nouveaux cas de cancer attribuables aux infections peut être défini comme le nombre de nouveaux cas de cancer qui auraient pu être évités si l'infection causale avait été prévenue ou traitée avant le développement du cancer. Il a été déterminé en utilisant la méthode de calcul des fractions attribuables (FA) décrite par Plummer, de Martel et coll. (3). La relation entre la présence d'une infection et le risque que celle-ci provoque le cancer a été classée d'après trois scénarios. Le premier scénario concerne les localisations de cancer pour lesquelles on considère que les agents infectieux causent près de 100 % des cancers ; c'est le cas du cancer du col de l'utérus causé par le VPH. Le deuxième scénario concerne les localisations pour lesquelles des cancer peuvent survenir en l'absence d'infection, mais qui sont attribuables à un agent infectieux cancérogène lorsque celui-ci a été détecté dans le tissu cancéreux en utilisant des méthodes de dépistage sensibles et validées : c'est le cas de certains cancers de l'oropharynx, de la cavité buccale, du larynx, de l'anus, de la vulve, du vagin et du pénis (dus au VPH), des cancers du nasopharynx et certains lymphomes dus au VEB (notamment le lymphome de Burkitt et le lymphome hodgkinien) et du lymphome du tissu lymphoïde associé à la muqueuse gastrique (MALT), dû à la bactérie *H. pylori*. Dans ce scénario, on considère que la FA est égale à la prévalence P de l'infection dans le tissu cancéreux (voir Formule 8.1).

$$FA = P \quad \text{[Formule 8.1]}$$

Le troisième scénario correspond aux cas de cancer pour lesquels les agents infectieux augmentent le risque de cancer, mais où d'autres facteurs de risque peuvent également jouer un rôle. C'est le cas de la bactérie *H. pylori* (cancer de l'estomac non-cardia), du VHC (carcinome hépatocellulaire et lymphome non hodgkinien) et du VHB (carcinome hépatocellulaire). Les FA ont alors été estimées en utilisant la formule de Bruzzi et coll. (voir Formule 8.2) (4), où P est la prévalence de l'infection chez les patients atteints de cancer et RR le risque relatif entre infection et cancer.

$$FA = P \frac{RR-1}{RR}$$

[Formule 8.2]

Dans le cas d'une co-infection avec les virus de l'hépatite B et C, il est difficile de déterminer quel virus est à l'origine du cancer. Cependant, les résultats d'une méta-analyse publiée par Cho et coll. (5) montrent que les RR estimés pour chaque virus sont du même ordre de grandeur et sont additifs (c'est-à-dire que le RR en cas de co-infection est la somme du RR pour le VHC seul et du RR pour le VHB seul). Dans ce chapitre, nous avons donc considéré que, pour les cas de cancer du foie (en cas de co-infection), l'attribution virale peut être également répartie entre le virus de l'hépatite B et celui de l'hépatite C.

Pour chaque localisation de cancer considérée dans ce chapitre, la prévalence de l'agent infectieux chez les patients atteints de cancer et le RR correspondant figurent au Tableau 8.1.

Tableau 8.1. Prévalence des agents infectieux associés à diverses localisations de cancer et RR correspondant

| Infection | Localisation de cancer | Prévalence (%) (IC 95 %) (3,6,7) | RR (IC 95 %) (3,7) |
|---|-------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| Scénario 1 | | | |
| Virus du papillome humain | | | |
| | Col de l'utérus | 100 | - |
| Scénario 2 | | | |
| Virus du papillome humain | | | |
| | Oropharynx | 34,2 (19,9–50,1) | - |
| | Cavité buccale | 4* | - |
| | Anus | 91,3 (88,2–93,4) | - |
| | Larynx | 4* | - |
| | Vulve et vagin, 15–54 ans | 48** (42–54) | - |
| | Vulve et vagin, 55–64 ans | 28 (23–33) | - |
| | Vulve et vagin, 65 ans & plus | 15 (11–18) | - |
| | Pénis | 26,8 (19,7–34,4) | - |
| Virus d'Epstein-Barr | | | |
| | Lymphome hodgkinien | 29,9 (23,7–37,7) | - |
| | Nasopharynx | 87,5 (47,3–99,7) | - |
| <i>Helicobacter pylori</i> | | | |
| | Lymphome gastrique du MALT | 71,7 (65,2–76,9) | - |
| Scénario 3 | | | |
| <i>Helicobacter pylori</i> | | | |
| | Estomac (non cardia) | 94,6 | 17,0 (11,6–25,0) |
| Virus de l'hépatite C | | | |
| | Foie | 18,9 (16,5–21,5) | 27,6 (19,8–38,4) |
| | Lymphome non hodgkinien | 2,1 (1,9–2,3) | 2,5 (2,1–3,1) |
| Virus de l'hépatite B | | | |
| | Foie | 8,4 (6,7–10,3) | 23,4 (17,2–31,7) |
| Virus de l'hépatite B et C (co-infection) | | | |
| | Foie | 4,6 (3,4–6,2) | 51,1 (33,7–77,6) |

IC = intervalle de confiance ; MALT = *mucosa associated lymphoid tissue* ; RR = risque relatif

* D'après la méta-analyse de Plummer, de Martel et coll. (3)

** Etant donné que les cancers de la vulve et du vagin n'ont pas été présentés séparément, on a utilisé la prévalence de l'infection par le VPH en association avec les cancers de la vulve (la prévalence des cancers du vagin associés à l'infection par le VPH est plus élevée que celle des cancers de la vulve). Ces prévalences ont été obtenues à partir de la méta-analyse de Plummer, de Martel et coll. (3)

Résultats

En France, en 2015, chez les personnes âgées de 30 ans et plus, 14 000 nouveaux cas de cancer sont attribuables à l'un des six agents infectieux cités plus haut, ce qui représente 4,0 % de tous les nouveaux cas de cancer (3,6 % chez les hommes et 4,6 % chez les femmes). Le VPH et l'*Helicobacter pylori* sont les agents à l'origine du

plus grand nombre de cas de cancer avec, respectivement, 6300 et 4400 nouveaux cas. Les hépatites virales sont la cause de près de 2500 nouveaux cas de cancer (1800 pour le VHC et 700 pour le VHB) (voir Tableau 8.2). Les cancers de l'estomac (non-cardia) et du col de l'utérus sont les cancers d'origine infectieuse les plus fréquents avec, respectivement, 4200 et 2900 nouveaux cas de cancer attribuables à un agent infectieux ; viennent ensuite les cancers du foie avec 2300 nouveaux cas.

Tableau 8.2. Nombre estimé et fraction de cas de cancer attribuables aux agents infectieux chez les hommes et les femmes âgés de 30 ans et plus, en France, en 2015

| Infection | Localisation de cancer | Hommes | | Femmes | | Total |
|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------|--------|----------------------------|--------|-------|
| | | Nombre de cas attribuables | FA (%) | Nombre de cas attribuables | FA (%) | |
| Virus du papillome humain | | | | | | |
| | Oropharynx (C01, C09, C10) | 1059 | 34,2 | 312 | 34,2 | 1371 |
| | Cavité buccale (C02–C06) | 123 | 4 | 49 | 4 | 172 |
| | Anus (C21) | 360 | 91,3 | 1097 | 91,3 | 1458 |
| | Larynx (C32) | 121 | 4 | 17 | 4 | 138 |
| | Vulve et vagin (C51, C52) | - | - | 179 | 22,6 | 179 |
| | Col de l'utérus (C53) | - | - | 2863 | 100 | 2863 |
| | Pénis (C60) | 90 | 26,8 | - | - | 90 |
| | Total | 1753 | | 4516 | | 6269 |
| | % tous cancers (C00–97) | | 0,9 | | 2,9 | 1,8 |
| Helicobacter pylori | | | | | | |
| | Estomac (non cardia) (C16.1–6) | 2436 | 89,0 | 1727 | 89,0 | 4163 |
| | Lymphome gastrique du MALT (C88.4) | 118 | 70,3 | 118 | 70,4 | 237 |
| | Total | 2554 | | 1845 | | 4400 |
| | % tous cancers (C00–97) | | 1,3 | | 1,2 | 1,3 |
| Virus de l'hépatite C | | | | | | |
| | Foie* (C22) | 1333 | 18,1 | 311 | 18,1 | 1643 |
| | Lymphome non hodgkinien (C82–85) | 81 | 1,0 | 67 | 1,0 | 148 |
| | Total | 1414 | | 377 | | 1791 |
| | % tous cancers (C00–97) | | 0,7 | | 0,2 | 0,5 |

FA = fraction attribuable

Tableau 8.2. Nombre estimé et fraction de cas de cancer attribuables aux agents infectieux chez les hommes et les femmes âgés de 30 ans et plus, en France, en 2015

| Infection | Localisation de cancer | Hommes | | Femmes | | Total | |
|--|---------------------------|----------------------------|--------|----------------------------|--------|----------------------------|--------|
| | | Nombre de cas attribuables | FA (%) | Nombre de cas attribuables | FA (%) | Nombre de cas attribuables | FA (%) |
| Virus d'Epstein-Barr | | | | | | | |
| | Lymphome hodgkinien (C81) | 227 | 29,6 | 161 | 29,6 | 388 | 29,6 |
| | Nasopharynx (C11) | 242 | 87,5 | 61 | 87,5 | 303 | 87,5 |
| | Total | 469 | | 221 | | 690 | |
| | % tous cancers (C00-97) | | 0,2 | | 0,1 | | 0,2 |
| Virus de l'hépatite B | | | | | | | |
| | Foie* (C22) | 557 | 7,6 | 130 | 7,6 | 687 | 7,6 |
| | Total | 557 | | 130 | | 687 | |
| | % tous cancers (C00-97) | | 0,3 | | 0,1 | | 0,2 |
| Virus de l'herpès humain (type 8) | | | | | | | |
| | Sarcome de Kaposi (C46) | 139 | 100 | 32 | 100 | 170 | 100 |
| | Total | 139 | | 32 | | 170 | |
| | % tous cancers (C00-97) | | 0,1 | | <0,1 | | <0,1 |
| Toutes | Total | 6886 | | 7122 | | 14 007 | |
| | % tous cancers (C00-97) | | 3,6 | | 4,6 | | 4,0 |

* inclut la moitié des cas de co-infection aux virus de l'hépatite B et C
FA = fraction attribuable

Discussion

La fraction des cancers diagnostiqués en France, en 2015, attribuable à des agents infectieux est de 4,0 % (3,6 % chez les hommes et 4,6 % chez les femmes), correspondant à 14 000 nouveaux cas de cancer. Cette proportion est relativement faible si on la compare à la moyenne mondiale (15,4 % en 2012) ou à celle du groupe des pays les moins développés (>25 % en 2012) (3). Cependant, elle est un peu plus élevée que celles rapportées précédemment dans d'autres pays développés (8–10). En effet, les chiffres publiés pour la France en 2000 (9), pour le Royaume-Uni (8) et l'Australie (10) en 2010, étaient respectivement de 3,4 %, de 3,1 % et de 2,9 %. La principale différence entre ces études et la nôtre, qui peut expliquer la FA légèrement plus élevée présentée dans ce chapitre, est le test utilisé pour détecter la présence de *H. pylori* en association avec le carcinome gastrique non cardia, qui reste le cancer d'origine infectieuse le plus fréquent en France, en 2015. En effet, alors que dans les études précédentes, un dosage immuno-enzymatique était utilisé, notre étude repose sur les résultats de plusieurs études prospectives utilisant un immunoblot. Cette dernière méthode a une sensibilité plus élevée pour le diagnostic d'infection par *H. pylori*, en particulier chez les patients atteints de cancer ou de lésions précancéreuses avancées (11). Lorsqu'on applique cette méthode, on obtient des FA plus élevées dans les pays dont le niveau de développement est comparable à celui de la France : par exemple, 5,5 % en Allemagne, 7,7 % en Italie et en Espagne, et 19,8 % au Japon pour l'année 2012 (3).

Les limites de ce travail reposent principalement sur la faible disponibilité des données de prévalence des infections en France, utilisées pour calculer les FA. En France, comme dans de nombreux autres pays, les études de prévalence réalisées dans la population générale sont peu nombreuses et/ou peu représentatives, à des époques variables et le problème du temps de latence entre la survenue de l'infection et le développement du cancer, qui se chiffre en dizaines d'années, rend leur utilisation délicate. Le choix a donc été fait d'utiliser la prévalence des infections chez les patients atteints de cancer selon une méthode simple utilisée par Plummer, de Martel et coll. (3). Ces données, essentiellement d'origine hospitalière, ont été obtenues par la réalisation de recensions systématiques de la littérature. Toutefois, elles n'étaient pas disponibles en France pour toutes les combinaisons agent-cancer,

notamment en ce qui concerne la prévalence du VPH pour les cancers de la cavité buccale, du larynx, de la vulve et du vagin. Nous avons donc utilisé les prévalences estimées dans des pays similaires (3) pouvant, toutefois, ne pas correspondre à la réalité française. Cependant, ces cancers n'étant pas très fréquents en France et/ou leur association avec le VPH étant faible, les conséquences sur le résultat final sont donc probablement négligeables.

En ce qui concerne les agents infectieux pour lesquels les données françaises de prévalence sont disponibles, les estimations combinées sont issues de séries de cas provenant de plusieurs unités de recherche hospitalières ou de registres régionaux ; elles sont donc susceptibles de surestimer ou de sous-estimer la prévalence de l'infection associée à un cancer donné. Par exemple, la prévalence du VHB chez les patients atteints de cancer primitif du foie, mesurée par les registres de cancer régionaux, était estimée à 8,4 % par Borie et coll. en 2008 (12) ; malgré la qualité et la rigueur de cette étude, il est possible que ce chiffre sous-estime la prévalence du VHB dans les cancers primitifs du foie, à l'échelle nationale, car les régions étudiées n'incluent pas les grandes métropoles où vivent la plupart des patients issus de l'immigration et venant de pays endémiques pour le VHB.

Le nombre de nouveaux cas de cancer attribuables au VIH-1 n'a pas été estimé dans notre étude, pour les raisons décrites à la section « Méthodes », mais aussi parce que les données de prévalence du VIH-1 associées à d'autres agents infectieux liés au risque de cancer, ne sont pas disponibles pour la France. Une étude utilisant les données des registres du cancer américains couplées à celles des registres du VIH, rendues disponibles par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), a permis d'estimer que 40 % de tous les cancers diagnostiqués chez les personnes séropositives sont d'origine infectieuse (contre 4 % dans la population générale) et attribuables à un co-virus cancérigène (13). Ces résultats ne sont cependant pas directement extrapolables à la France, car la population séropositive des deux pays présente des caractéristiques très différentes.

Enfin, on sait qu'une fraction de certains lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens (comme le lymphome de Burkitt) sont attribuables au VEB, mais en l'absence de données françaises détaillant l'incidence des différents sous-types de lymphomes, le

nombre de nouveaux cas de ces types de cancer attribuables au VEB n'a pas pu être estimé ici. Pour la même raison, le nombre de cas de lymphomes à cellules T de l'adulte, attribuables au virus T-lymphotropique humain de type 1 (VTLH-1), n'a pas été estimé, mais l'incidence de ce cancer en France est supposée très faible (3).

En conclusion, la fraction des nouveaux cas de cancer attribuables aux infections est faible en France, en 2015, comparativement à celle que l'on peut observer dans la plupart des autres pays du globe, ou encore en France pour ce qui concerne d'autres facteurs de risque tels que le tabac, l'alcool ou l'obésité. Elle reste cependant trop élevée si l'on considère que la majorité de ces cancers aurait pu être évitée par la vaccination, un meilleur dépistage et un traitement approprié. Notamment, les futurs cas de cancer attribuables au VHB et au VPH peuvent être évités grâce à une meilleure couverture vaccinale contre ces virus (14–16) et ceux attribuables à *Helicobacter pylori* et au VHC peuvent être évités par une meilleure stratégie de dépistage et de traitement de l'infection dans la population générale.

Références

1. IARC (2012). Biological agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 100B:1–441. [PMID:23189750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23189750/). Disponible sur : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/index.php>
2. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. (2012). Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 13(6):607–15. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70137-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70137-7) PMID:22575588
3. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S (2016). Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 4(9):e609–16. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30143-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30143-7) PMID:27470177
4. Bruzzi P, Green SB, Byar DP, Brinton LA, Schairer C (1985). Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol*. 122(5):904–14. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114174> PMID:4050778
5. Cho LY, Yang JJ, Ko KP, Park B, Shin A, Lim MK, et al. (2011). Coinfection of hepatitis B and C viruses and risk of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 128(1):176–84. <https://doi.org/10.1002/ijc.25321> PMID:20232388
6. Shield K, Marant Micallef C, de Martel C, Heard I, Megraud F, Plummer M, et al. (2018). New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents, based on a series of systematic reviews and meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 33(3):263–74. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0334-z> PMID:29214413
7. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C (2015). Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer*. 136(2):487–90. <https://doi.org/10.1002/ijc.28999> PMID:24889903
8. Parkin DM (2011). 11. Cancers attributable to infection in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 105 Suppl 2:S49–56. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.484> PMID:22158321
9. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (2007). Attributable Causes of Cancer in France in the Year 2000. IARC Working Group Reports, Vol. 3. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
10. Antonsson A, Wilson LF, Kendall BJ, Bain CJ, Whiteman DC, Neale RE (2015). Cancers in Australia in 2010 attributable to infectious agents. *Aust N Z J Public Health*. 39(5):446–51. <https://doi.org/10.1111/1753-6405.12445> PMID:26437730
11. González CA, Megraud F, Buissonniere A, Lujan Barroso L, Agudo A, Duell EJ, et al. (2012). *Helicobacter pylori* infection assessed by ELISA and by immunoblot and noncardia gastric cancer risk in a prospective study: the Eurgast-EPIC project. *Ann Oncol*. 23(5):1320–4. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr384> PMID:21917738
12. Borie F, Bouvier AM, Herrero A, Faivre J, Launoy G, Delafosse P, et al. (2008). Treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma: a population based study in France. *J Surg Oncol*. 98(7):505–9. <https://doi.org/10.1002/jso.21159> PMID:18932235
13. de Martel C, Shiels MS, Franceschi S, Simard EP, Vignat J, Hall HI, et al. (2015). Cancers attributable to infections among adults with HIV in the United States. *AIDS*. 29(16):2173–81. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000808> PMID:26182198

14. Fonteneau L, Guthmann J, Lévy-Bruhl D (2013). Estimation des couvertures vaccinales en France à partir de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB): exemples de la rougeole, de l'hépatite B et de la vaccination HPV. *Bull Epidemiol Hebd (Paris)*. 8:72–6.
15. Herrero R, Park JY, Forman D (2014). The fight against gastric cancer - the IARC Working Group report. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 28(6):1107–14. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.10.003>
[PMID:25439075](#)
16. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P (2014). Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 348(may20 1):g3174. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3174>
[PMID:24846275](#)