

PLAN

Liste des abréviations	5
Liste des tableaux	7
Liste des figures	8
Liste des graphiques	10
INTRODUCTION	11
EPIDEMIOLOGIE	14
I. Situation épidémiologique du cancer du col utérin	15
1. Dans le monde	15
2. Au Maroc	18
II. Facteurs de risque du cancer du col utérin	21
1. Le papillomavirus humain	21
a. Définition	21
b. Classification	22
c. Transmission	26
2. Autres facteurs de risque du cancer du col utérin	27
a. Cofacteurs exogènes ou environnementaux	27
b. Cofacteurs viraux	29
c. Cofacteurs endogènes	30
HISTOIRE NATURELLE	32
CONTEXTE	327
I. La transition épidémiologique et conséquences	38
II. Le Plan National de Prévention et de Contrôle des Cancers	39
III. Le cancer du col utérin : Candidat idéal au dépistage	40
IV. Le programme de détection précoce du cancer du col utérin	41
1. La population cible du programme de détection précoce du cancer du col utérin	43
2. Le test de dépistage du cancer du col utérin	43
3. Les niveaux d'exécution du programme de détection précoce du cancer du col utérin	43

MATERIEL & METHODE.....	46
RESULTATS.....	49
I. Indicateurs de suivi du programme de détection précoce du cancer du col utérin	50
1. Taux de participation	50
2. Taux de référence	50
3. Taux de prise en charge et taux de suivi	51
II. Réalisations du programme de détection précoce du cancer du col utérin	53
1. Activités de dépistage	53
a. Taux de participation	53
b. Taux de référence	54
2. Activités de diagnostic	56
a. Réception des femmes référées.....	56
b. Taux diagnostique des lésions intra-épithéliales	58
c. Proportions des différents stades de néoplasies intra-épithéliales	59
d. Taux diagnostique du cancer du col utérin	61
3. Activités de prise en charge et de suivie	62
a. Prise en charge des lésions intra-épithéliales	62
b. Taux de prise en charge des cancers du col utérin	65
c. Taux de suivie	66
DISCUSSION	67
I. Discussion autour du programme de détection précoce du cancer du col utérin	68
1. Techniques de dépistage du cancer du col utérin	68
a. Les méthodes visuelles	68
i. L'examen sans préparation	68
ii. L'Inspection Visuelle du col utérin après application de l'Acide acétique	70
iii. L'Inspection Visuelle du col utérin après application du Lugol (ou test de Schiller).....	76
b. Le Frottis Cervico-Vaginal	79

i. Le FCV conventionnel (ou test de Papanicolaou)	79
ii. Le FCV en milieu liquide	81
iii. Interprétation du FCV	82
c. Le test à HPV	86
2. Performances de l'IVA comparées aux autres tests de dépistage du cancer du col utérin	86
a. IVA versus FCV	86
b. IVA versus test à HPV	87
c. Assurance qualité de l'IVA	87
3. Place de l'IVA dans le dépistage du cancer du col utérin au niveau des pays en développement	89
II. Discussion des réalisations du programme de détection précoce du cancer du col utérin	90
1. Principaux indicateurs de performance du programme	90
a. Le taux de participation	90
b. Le taux de référence	92
c. Taux de prise en charge.....	95
2. Autres indicateurs de performances du programme	97
a. Proportions des différents stades de néoplasies intra-épithéliales	97
b. Nombres de cancers du col utérin diagnostiqués-attendus	98
RECOMMANDATIONS	100
CONCLUSION.....	104
RESUMES.....	107
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	114

Liste des abréviations

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ANAES	: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ASC-H	: atypies de haut grade
ASC-US	: atypies de signification indéterminée
CICO	: Centre de l'Institut Catalan d'Oncologie
CIN	: Cervical Intraepithelial Neoplasia
CIRC	: Centre International de Recherche sur le Cancer
CMV	: Cytomégalovirus
CRSR	: Centre Régional de Santé Reproductive
CS	: Centre de Santé
CHP	: Centre Hospitalier Préfectoral ou Provincial
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CSHPF	: Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
EBV	: Ebstein Barr Virus
FCV	: Frottis cervico-vaginal
FDA	: Food and Drug Administration
FLSC	: Fondation Lalla Salma prévention et contrôle des Cancers
HPV	: Human papillomavirus
HR-HPV	: High Risk human papillomavirus
HSIL	: High Squamous Intra-epithelial Lesion
HSV 2	: Herpès Simplex Virus de type 2
INAS	: Institut National d'Administration Sanitaire
IST	: Infection Sexuellement Transmissible
IVA	: Inspection Visuelle du col utérin après application de l'Acide acétique
IVL	: Inspection Visuelle du col utérin après application d'une solution de

Lugol

LIE	: Lésion intra-épithéliale
LR-HPV	: Low Risk human papillomavirus
LSIL	: Low Squamous Intra-epithelial Lesion
MST	: Maladie Sexuellement Transmissible
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PNPCC	: Plan National de Prévention et de Contrôle des Cancers
RAD	: Résection à l'anse diathermique
RCRGC	: Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca
VIH	: Virus d'immunodéficience humaine
WHA	: World Health Assembly

Liste des tableaux

Tableau 1 : Comparaison de l'incidence du cancer du col utérin au Maroc avec d'autres pays (Incidence standardisée sur la population mondiale) [1;2;6].

Tableau 2: Risque oncogène et manifestations cliniques des principaux types d'HPV [8;24;25].

Tableau 3 : Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN [13;118].

Tableau 4: Comparaison du total des participantes au programme référées des CS avec le total des femmes vues au CRSR.

Tableau 5: Nombre de RAD réalisées sur les LIE diagnostiquées chez les participantes au programme de détection précoce du cancer du col utérin.

Tableau 6 : Comparaison des performances de l'IVA et du FCV [162;163;164;165].

Liste des figures

- Figure 1** : Estimation des proportions des nouveaux cas (A) et des décès (B) par type de cancer dans la population féminine mondiale [1].
- Figure 2** : Incidence du cancer du col utérin selon les pays (Nombre de nouveaux cas pour 100 000 femmes) [1].
- Figure 3** : Mortalité liée au cancer du col utérin selon les pays (Nombre de décès pour 100 000 femmes) [1].
- Figure 4** : Comparaison des taux d'incidences et de mortalités des différents cancers au Maroc (Par 100 000 femmes) [1].
- Figure 5** : Proportion du cancer du col utérin par rapport aux autres cancers au Maroc [2].
- Figure 6** : Evolution du taux d'incidence du cancer du col utérin au Maroc entre 2004 et 2012 [2].
- Figure 7** : Taux d'incidence du cancer du col utérin en fonction des tranches d'âge de la population féminine au Maroc [2].
- Figure 8** : Organisation du génome d'un papillomavirus humain (Génotype 16) [13].
- Figure 9** : Fréquences des types de papillomavirus humains associés au cancer invasif du col utérin au niveau mondial [19].
- Figure 10** : Anatomie et histologie du col utérin [37].
- Figure 11** : Evolution des lésions cervicales induites par les infections à HPV à haut risque oncogène en fonction du temps [89].
- Figure 12** : Le circuit des participantes au programme de détection précoce du cancer du col utérin [137].
- Figure 13** : Les valeurs cibles retenues au niveau de la région Fès–Meknès, pour les quatre principaux indicateurs de suivi de la performance du

programme de détection précoce du cancer du col utérin [137;139].

Figure 14: Aspect colposcopique normal du col utérin à l'examen sans préparation [141].

Figure 15: Aspect colposcopique anormal d'un col utérin à l'examen sans préparation (visualisation d'une zone rouge) (A), après application d'acide acétique (mise en évidence de la zone rouge correspondant à un ectropion) (B) et à fort grossissement (visualisation des papilles cylindriques) (C) [141].

Figure 16 : Aspect colposcopique anormal d'un col utérin à l'examen sans préparation (visualisation d'une zone rouge congestive) (A), après application d'acide acétique (la zone suspecte est acidophile) (B) et après application du Lugol (C) [141].

Figure 17 : Aspect colposcopique d'une néoplasie intra-épithéliale cervicale de stade 3 à l'examen sans préparation (A), après application de l'acide acétique (B) et après application du Lugol (C) [143].

Figure 18 : Méthode du prélèvement pour FCV en milieu liquide (Préparation Sure Path®) [155].

Figure 19 : FCV inflammatoire [157].

Figure 20 : FCV ASC-US [157].

Figure 21 : Suspicion d'ASC-H [157].

Liste des graphiques

- Graphique 1 :** Taux de participation effectifs au programme de détection précoce du cancer du col utérin.
- Graphique 2 :** Taux de référence effectifs des participantes au programme de détection précoce du cancer du col utérin.
- Graphique 3 :** Taux diagnostique des lésions intra-épithéliales dans le cadre du programme de détection précoce du cancer du col utérin.
- Graphique 4 :** Proportion de chaque stade des néoplasies intra-épithéliales au niveau de la région Fès-Meknès en 2016.
- Graphique 5 :** Proportion de chaque stade des néoplasies intra-épithéliales au niveau des préfectures et provinces de la région Fès-Meknès en 2016.
- Graphique 6 :** Taux diagnostique de cancer chez les participantes au programme de détection précoce du cancer du col utérin.
- Graphique 7 :** Nombre de LIE diagnostiquées et de RAD réalisées dans le cadre du programme de détection précoce du cancer du col utérin en 2015.
- Graphique 8 :** Nombre de LIE diagnostiquées et de RAD réalisées dans le cadre du programme de détection précoce du cancer du col utérin en 2016.
- Graphique 9 :** Taux de prise en charge des cancers du col utérin chez les participantes au programme de détection précoce.
- Graphique 10 :** Nombres de cancers du col de l'utérus attendus et diagnostiqués au niveau de la région Fès-Meknès en 2016.

INTRODUCTION

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le cancer du col de l'utérus a généré, en 2012, plus de 500 000 nouveaux cas dans le monde, dont plus de 80 % surviennent dans les pays en voie de développement. Cette néoplasie se place, alors, au troisième rang des cancers de la population féminine mondiale [1].

Selon la même source, le cancer du col a été responsable, en 2012, de près de 300 000 décès à travers le monde, dont près de 90 % ont été enregistrés dans les pays en développement. Ainsi, cette tumeur occupe la quatrième place des cancers les plus mortels de la femme au niveau mondiale [1].

Au Maroc, le cancer du col utérin est le deuxième cancer féminin en termes d'incidence et de mortalité après le cancer du sein [1].

En extrapolant les données du Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca (RCRGC) édition 2016, à l'ensemble de la population marocaine, il s'avère que l'incidence du cancer du col n'a cessé d'augmenter, pour atteindre 16,3 nouveaux cas pour 100 000 femmes par an [2].

À cet effet, en réponse à un véritable problème de santé publique, le Maroc a élaboré un Plan National de Prévention et de Contrôle des Cancers (PNPCC), qui a été officiellement lancé le 24 mars 2010 [3]. Notre pays s'est inscrit, donc, dans l'approche stratégique de l'assemblée mondiale de la santé de 2005 (WHA 5822), pour la lutte contre le cancer [4]. Le plan prévoit 78 mesures, dont plus de la moitié concernent la prévention et la détection précoce des cancers. Chez les femmes, ont été retenus les cancers du sein et du col de l'utérus [3].

Le PNPCC a bénéficié de l'impulsion de Son Altesse Royale La Princesse Lalla Salma, Présidente de la Fondation Lalla Salma prévention et traitement des Cancers (FLSC) et Ambassadrice de bonne volonté de l'OMS.

En effet, en 2010, dans le cadre d'une collaboration entre le Ministère de la Santé et la FLSC, un projet pilote d'un programme de détection précoce du cancer

du col a été instauré à Temara. Après évaluation de ce projet pilote en fin 2011, une généralisation du programme a été lancée au début 2012 en commençant par cinq villes (Fès, Marrakech, Casablanca, Rabat et Errachidia) [5].

Six ans après la mise en place du programme de détection précoce du cancer du col utérin dans la ville de Fès, il nous paraît qu'une évaluation serait intéressante; afin de mettre en valeur les acquis du programme et de mettre l'accent sur les contraintes s'opposant à son exécution, dans l'optique d'obtenir des recommandations visant à l'améliorer.

En effet, nous nous sommes proposés pour réaliser un travail dont les objectifs sont les suivants :

- Evaluer le programme de détection précoce du cancer du col à l'échelle de la région Fès–Meknès pour la période 2015–2016 en :
 - Comparant les réalisations du programme avec les objectifs qu'il s'est fixé au niveau de la région ;
 - Comparant les proportions des stades de néoplasies intra–cervicales diagnostiquées à l'échelle régionale avant et après l'instauration du programme ;
 - Comparant le nombre de cas de cancer du col de l'utérus diagnostiqués au niveau de la région, dans le cadre du programme de détection précoce, avec le nombre de cas attendus.
- Discuter les résultats et tirer des recommandations visant à améliorer le programme de détection précoce du cancer du col ;
- Discuter les performances de l'inspection visuelle du col utérin après application de l'acide acétique en matière de dépistage du cancer du col.

EPIDEMIOLOGIE

I. Situation épidémiologique du cancer du col utérin :

1. Dans le monde :

A l'échelle mondiale, le cancer du col de l'utérus est le troisième cancer féminin en termes d'incidence et le quatrième en termes de mortalité [1]. Il représente 7,9 % de la charge globale des cancers et 7,5 % des causes de décès par cancer chez la population féminine mondiale (Figure 1) [1].

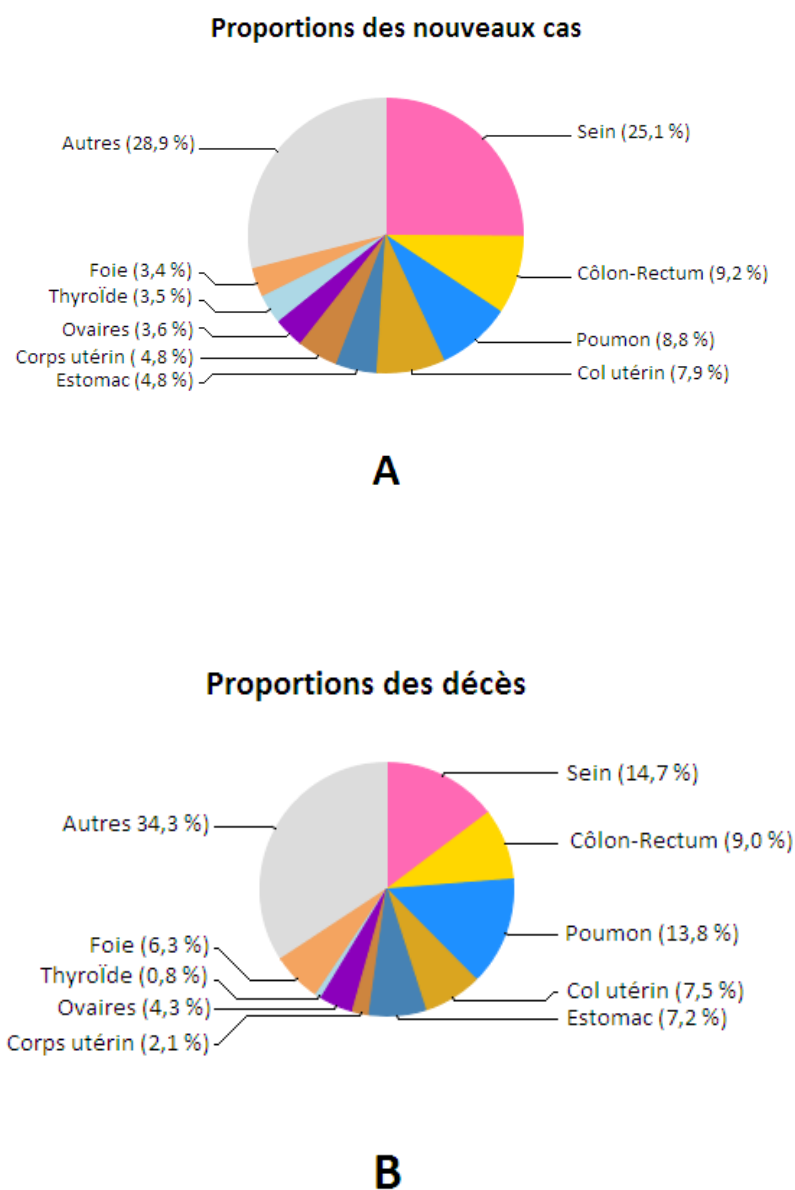


Figure 1 : Estimation des proportions des nouveaux cas (A) et des décès (B) par type de cancer dans la population féminine mondiale [1].

Chaque année, 527 624 nouveaux cas de cancer du col utérin sont diagnostiqués, soit 14 nouveaux cas pour 100 000 femmes par an (Figure 2) [1].

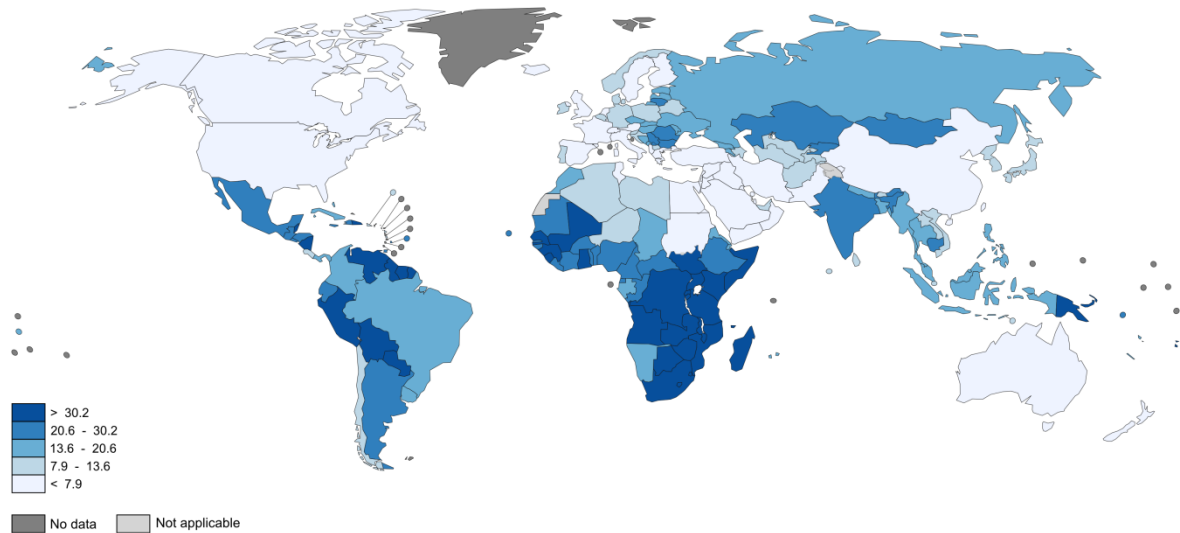


Figure 2 : Incidence du cancer du col utérin selon les pays (Nombre de nouveaux cas pour 100 000 femmes) [1].

Le cancer du col est responsable de 265 672 décès par an, ce qui correspond à 6,8 décès pour 100 000 femmes chaque année (Figure 3) [1].

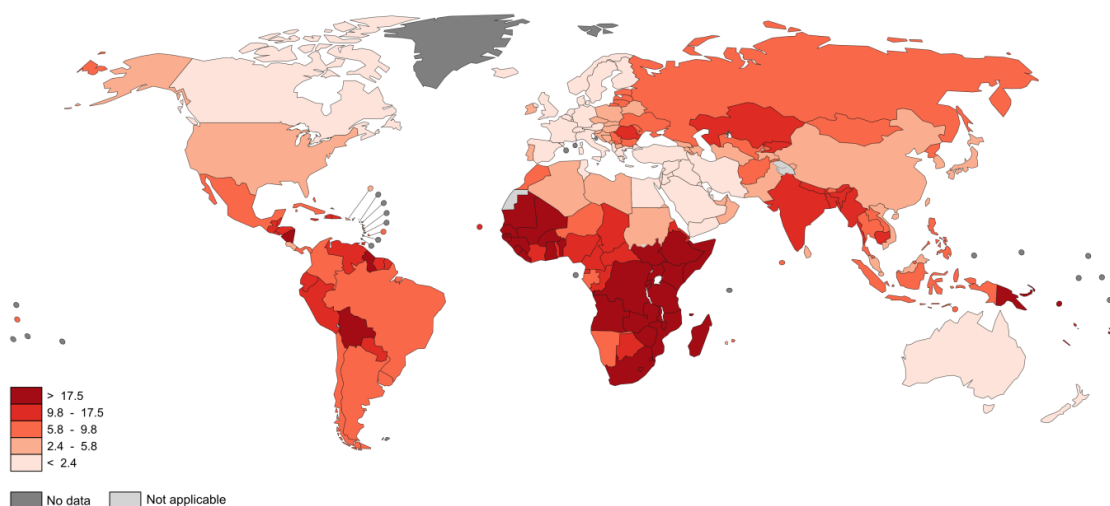


Figure 3 : Mortalité liée au cancer du col utérin selon les pays (Nombre de décès pour 100 000 femmes) [1].

Notons que les taux d'incidence et de mortalité liée au cancer du col de l'utérus recouvrent des différences très importantes selon les pays. En effet, 85 % des nouveaux cas et 87 % des décès liés à cette affection surviennent dans les pays en voie de développement [1].

Le tableau 1 illustre l'incidence du cancer du col au Maroc en comparaison avec d'autres pays [1;2;6].

Tableau 1 : Comparaison de l'incidence du cancer du col utérin au Maroc avec d'autres pays (Incidence standardisée sur la population mondiale) [1;2;6].

Incidence standardisée	
(Nombre de nouveaux cas pour 100 000 femmes)	
Arabie Saoudite [1]	2,7
Tunisie [1]	4,8
Australie [1]	5,5
Canada [1]	6,3
Etats Unis d'Amérique [1]	6,6
France (Métropolitaine) [1]	6,8
Chine [1]	7,5
Allemagne [1]	8,2
Algérie [1]	8,5
Maroc [6]	13
Maroc [1]	14,3
Maroc [2]	16,3
Brésil [1]	16,3
Ukraine [1]	16,6
Népal [1]	19
Haïti [1]	24,9
Botswana [1]	30,3
Burundi [1]	49,3

2. Au Maroc :

A l'échelle nationale et selon les estimations du «Globocan 2012», base de données publiée sur le site internet du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le cancer du col de l'utérus représente 12,4 % de la charge globale des cancers de la femme marocaine [1]. Cette néoplasie occupe la deuxième place des cancers féminins au Maroc, après le cancer du sein, et le troisième rang des cancers tous sexes confondus, après les cancers du sein et de la prostate [1]. Dans notre pays, l'incidence annuelle du cancer du col est estimée à 14,3 nouveaux cas pour 100 000 femmes, ce qui correspond à 2258 cas incidents annuellement dont 1076 décèdent soit un taux de mortalité de 47,6 % [1]. Par ailleurs, selon la même source, le cancer du col utérin est responsable de 10,4 % des décès par cancer chez la population féminine au Maroc avec 7 décès pour 100 000 femmes par an, se plaçant au deuxième rang des cancers les plus mortels de la femme marocaine après le cancer du sein [1]. La figure 4 schématise les taux d'incidence et de mortalité liée au cancer du col en comparaison avec les autres localisations [1].

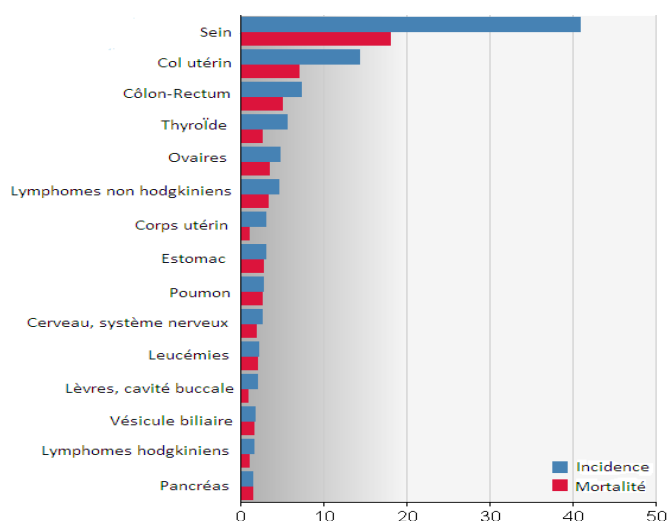


Figure 4 : Comparaison des taux d'incidences et de mortalités des différents cancers au Maroc (Par 100 000 femmes) [1].

Le «Globocan 2012» a souligné que le taux d'incidence le plus élevé, du cancer du col, était observé pour les femmes âgées entre 65 et 69 ans, avec 53,4 nouveaux cas pour 100 000 femmes marocaines chaque année [1].

En absence de registres de cancer et de mortalité nationaux au Maroc, nous nous sommes basés pour l'estimation des taux d'incidence du cancer du col de l'utérus dans notre pays, sur l'extrapolation des résultats du Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca 2008–2012 (RCRGC 2008–2012), pour l'ensemble de la population marocaine. Ces résultats sont en parfaite harmonie avec les chiffres sus-cités.

En effet, selon le RCRGC 2008–2012, le cancer du col représente 11,2 % des cancers de la femme marocaine (Figure 5), c'est le deuxième cancer féminin au Maroc, après le cancer du sein, avec 1504 cas diagnostiqués chaque année, ce qui correspond à 16,3 nouveaux cas pour 100 000 femmes par an [2]. La figure 6 montre l'évolution de l'incidence du cancer du col utérin au Maroc entre 2004 et 2012 [2].

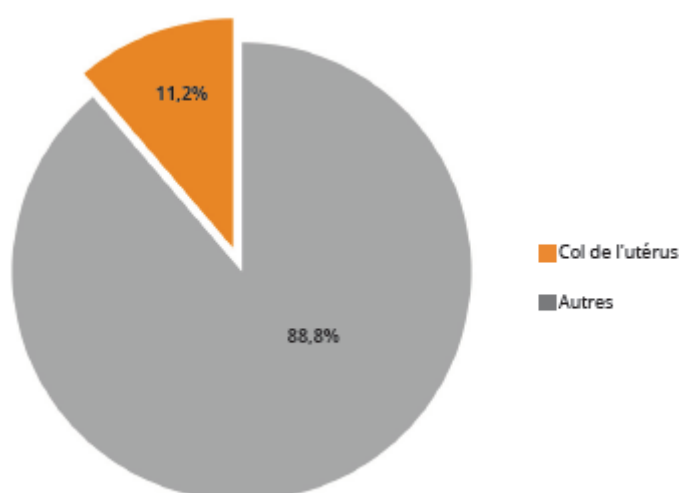


Figure 5 : Proportion du cancer du col utérin par rapport aux autres cancers au Maroc [2].



Figure 6 : Evolution du taux d’incidence du cancer du col utérin au Maroc entre 2004 et 2012 [2].

Cependant, le registre soulève un taux d’incidence maximal pour des tranches d’âge plus avancées par rapport aux estimations du «Globocan 2012» ; le pic d’incidence du cancer du col de l’utérus (65,1\100 000\an) s’observe chez les femmes âgées de 75 ans et plus, suivi de la tranche d’âge 60–64 ans avec une incidence de 61,7\100 000\an (Figure 7) [2].

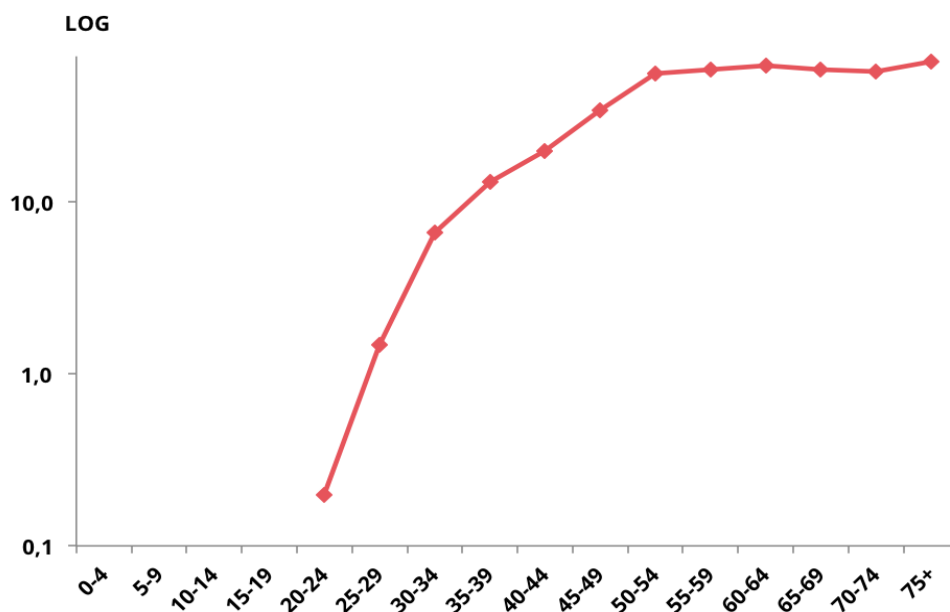


Figure 7 : Taux d’incidence du cancer du col utérin en fonction des tranches d’âge de la population féminine au Maroc [2].

II. Facteurs de risque du cancer du col utérin :

Les facteurs de risque du cancer du col de l'utérus étaient étudiés depuis très longtemps. La première observation a été faite en 1842 par un médecin italien [7], qui a constaté que la mortalité par cette néoplasie était beaucoup plus élevée chez les femmes mariées que chez les femmes célibataires et qu'elle était pratiquement nulle chez les religieuses. Ainsi, de nombreuses enquêtes cas-témoin, qui avaient comme objectif commun la mise en évidence d'une éventuelle relation entre le cancer du col et les comportements sexuelles, ont vu le jour. Ces études ont montré que le nombre élevé de partenaires, l'âge précoce du premier rapport sexuel mais également le nombre de partenaires du conjoint, étaient des facteurs de risque majeurs de l'affection en question. Tous ces facteurs de risque, qui sont en fait des facteurs d'exposition aux Maladies Sexuellement Transmissibles (MST), suggéraient une possible transmission sexuelle d'un agent carcinogène.

Actuellement, il est admis que le papillomavirus humain (HPV) est le principal facteur de risque du cancer du col utérin [8;9;10;11] et donc ce dernier peut être considéré comme un cancer d'origine infectieuse ; virale, ce qui expliquerait en partie sa fréquence dans les pays en voie de développement.

1. Le papillomavirus humain :

a. Définition :

Les papillomavirus humain (HPV) appartiennent à la famille des papillomaviridae, se sont des virus non enveloppés, de petite taille (45 à 55 nm de diamètre), dont le génome est constitué d'ADN double brin de 8 000 paires de bases environ, avec un seul brin codant et trois régions génomiques (Figure 8):

- La région L (Late); code pour les protéines de structure L1 et L2 composant la capsid;
- La région E (Early); code pour sept protéines non structurales E1-E7;

- Une dernière région; non codante, contient les promoteurs des gènes précoces et des séquences de régulation de la réplication et de la transcription de l'ADN virale [12].

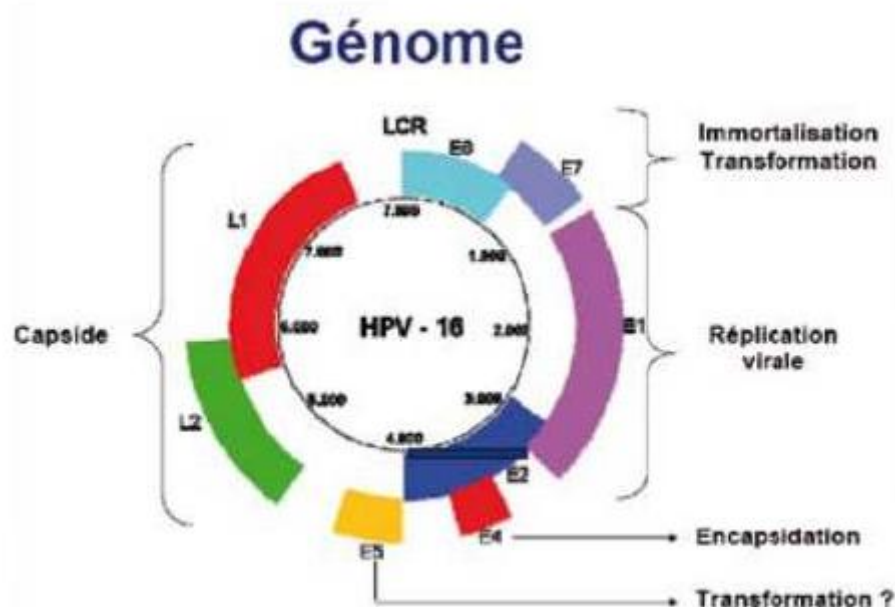


Figure 8 : Organisation du génome d'un papillomavirus humain (Génotype 16) [13].

b. Classification :

Les techniques de biologie moléculaire ont permis de mettre en évidence plus de 200 génotypes différents d'HPV, dont le génome de près de 120 a été totalement séquencé [14;15;16]. Cette diversité de types du papillomavirus, résulte de son fort taux de mutation au sein des épithéliums humains [17].

A souligner que l'HPV 16 est le génotype prédominant dans le monde entier, avec une prévalence allant de 47,7 % en Afrique sub-saharienne à 69,7 % en Europe et en Amérique du Nord. L'HPV 18 est le deuxième type le plus commun au niveau mondial, avec une prévalence allant de 12,6 % dans le centre de l'Amérique latine à 25,7 % en Asie du Sud. Tandis que les génotypes 45, 33 et 31 occupent respectivement la troisième, quatrième et cinquième place en Afrique du Nord [18].

La vérification de la validité de ces données au Maroc, serait particulièrement intéressante si l'on planifie la mise en place d'une vaccination anti-HPV.

La figure 9 illustre les types de papillomavirus humains associés au cancer invasif du col utérin selon leurs fréquences au niveau mondial.

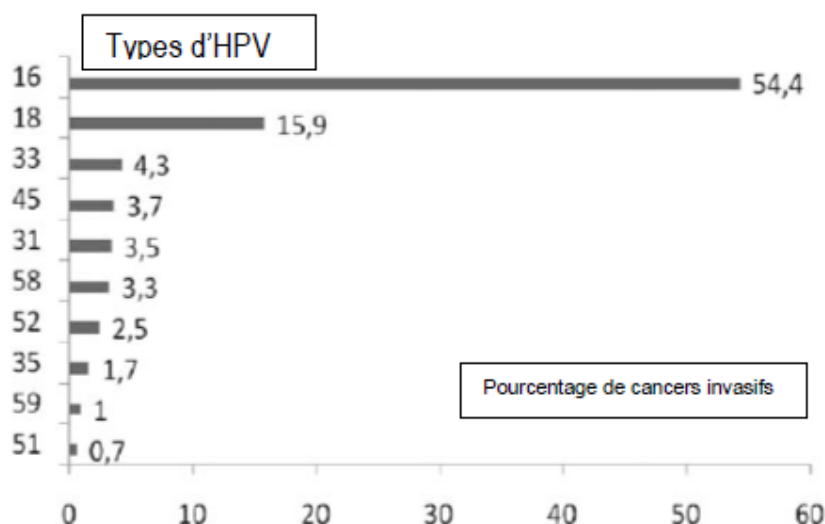


Figure 9 : Fréquences des types de papillomavirus humains associés au cancer invasif du col utérin au niveau mondial [19].

La classification génotypique du virus, repose sur des identités de séquences codant la protéine majeure de la capsid L1, qui est la protéine la plus conservée [15;20;21]. En plus de cette classification, il est classique de distinguer les papillomavirus cutanés des papillomavirus muqueux en fonction de leur tropisme, ainsi que les HPV à haut risque des HPV à bas risque en fonction de leur potentiel oncogène [22;23].

En se basant sur le tropisme préférentiel pour les muqueuses ano-génitales, on retient une quarantaine de papillomavirus humain qui, selon leur risque oncogène, sont regroupés en deux catégories [8;24;25;26;27]:

- ❖ Les HPV à bas risque (LR-HPV); responsables des lésions intra-épithéliales

de bas grade (LSIL), parmi lesquels les génotypes 6 et 11 impliqués dans 80 à 90 % des condylomes ano-génitaux [28;29];

- ❖ Les HPV à haut risque (HR-HPV); responsables des lésions intra-épithéliales de haut grade (HSIL), parmi lesquels les génotypes 16 et 18 incriminés dans plus de 70 % des cancers du col de l'utérus [18;30;31].

Le tableau 2 permet de récapituler les différents types de papillomavirus humains en fonction de leur pouvoir oncogène ainsi que leurs principales manifestations cliniques [8;24;25].

Tableau 2: Risque oncogène et manifestations cliniques des principaux types d'HPV [8;24;25].

Tropisme de l'HPV	Risque oncogène de l'HPV	Génotypes d'HPV les plus fréquents	Génotypes d'HPV les moins fréquents	Manifestations cliniques de l'HPV
		1; 2; 3; 4; 10	26 à 29; 38; 41	Verrues palmo-plantaires.
Cutané		5; 8	9; 10; 12; 14; 15; 17; 19 à 25	Epidermodysplasie verruciforme.
		5; 8; 14; 17; 20		Carcinomes épidermoïdes.
	Bas			Condylomes acuminés génitaux.
	risque	6 et 11	42; 43; 44	Papillomes laryngés, buccaux, conjonctivaux.
Muqueux	Haut	16 et 18	31; 33; 35; 39; 45; 51; 52; 56; 58; 59	Cancers du col utérin et lésions précancéreuses.
	risque			Carcinomes : pénis, vulve, vagin, anus.

c. Transmission :

Les papillomavirus humains infectent les cellules germinales de la couche basale des épithéliums malpighiens, ils sont transmis à travers les macros- ou microlésions de l'épiderme ou des muqueuses [32].

La transmission d'HPV est soit [33]:

- Direct; par contact direct avec des revêtements cutanés ou muqueux lésés du sujet lui-même (auto-contamination) ou d'une autre personne portant le virus ;
- Indirect; par contact avec des objets (vêtements; serviettes; draps; ...) contaminés par le virus.

En fait, la transmission du papillomavirus se fait, principalement, par contact direct entre les muqueuses génitales infectées au cours d'un rapport sexuel [34]. Cette transmission peut se faire, également, par l'intermédiaire du sperme qui permet de véhiculer les cellules épithéliales desquamées et infectées par l'HPV [35].

Une fois transmis, le virus accède aux cellules basales de l'épithélium de la zone de jonction entre l'endocol et l'exocol (Figure 10), via des microlésions, souvent produites lors de l'acte sexuel au niveau de cette zone caractérisée par sa fragilité mécanique et immunitaire [36].

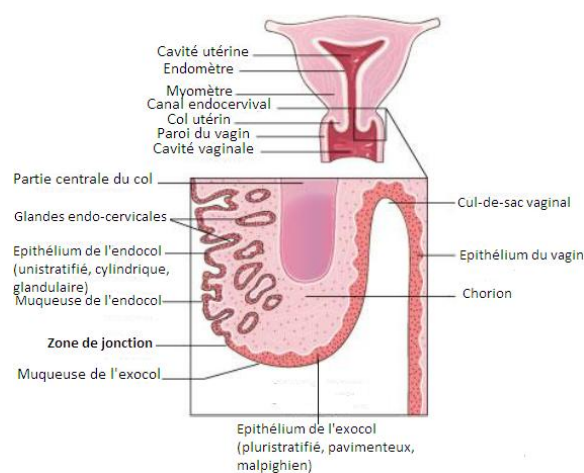


Figure 10 : Anatomie et histologie du col utérin [37].

En fonction des études, en cas de portage d'HPV par le partenaire, la transmission du virus est estimée de 40 à 60 % lors d'une pénétration sexuelle [24;38]. Ce chiffre, beaucoup plus élevé que pour les autres IST (Infection Sexuellement Transmissible) virales telles que celles au virus d'immunodéficience humaine (VIH) ou à herpes simplex virus de type 2 (HSV2), se rapproche de la probabilité de transmission des IST bactériennes [24;38]. Contrairement aux autres IST, l'infection à papillomavirus humain ne favorise pas la transmission du VIH [24]. Par ailleurs, un acte sexuel sans pénétration n'est dépourvu du risque de transmission d'HPV [38].

Il paraît intéressant de souligner que le préservatif ne protège pas contre toutes les infections à papillomavirus. Toutefois une étude récente montre que son utilisation systématique permet de réduire significativement (de 70 %) l'incidence de l'infection [24].

2. Autres facteurs de risque du cancer du col utérin :

Actuellement, le rôle des papillomavirus humains, dans la carcinogenèse des lésions épithéliales pré-néoplasiques et néoplasiques du cancer du col de l'utérus, est bien établi [8;9;10;11].

Or, l'infection à HPV, est une cause nécessaire mais non suffisante à la genèse et au développement du cancer du col; plusieurs autres facteurs paraissent y jouer un rôle important [9;10;11].

a. Cofacteurs exogènes ou environnementaux :

➤ La contraception orale :

Une synthèse de 28 études, réunissant un total de plus de 12 500 femmes atteintes du cancer du col de l'utérus, montre une augmentation du risque de développement de cette néoplasie; par 10 % chez les femmes ayant pris les contraceptifs oraux pendant moins de 5 ans, par 60 % chez celles les ayant utilisé

pour une durée comprise entre 5 et 9 ans et de 100 % chez celles les ayant consommé pendant 10 ans et plus [39;40].

➤ **Le tabagisme :**

En effet, la plupart des études, montrent que le risque de genèse du cancer du col, est deux fois plus élevé chez les femmes fumeuses par rapport aux femmes non fumeuses [10;41]. En outre, les femmes ayant un conjoint fumeur, ont une augmentation de 4,6 % du risque d'avoir des lésions intra-épithéliales de haut grade (HSIL) [42].

L'augmentation du risque de carcinogenèse serait corrélée à l'exposition (nombre de paquets-années) [43;44]. Par ailleurs, une étude d'intervention démontre que la réduction du tabagisme, serait associée à une diminution de la taille des lésions intra-épithéliales de bas grade (LSIL) [45].

Cette relation dose-effet a été observée, également, chez les femmes exposées à la fumée de cigarette d'une manière passive [46].

➤ **L'existence d'autres IST :**

Certaines IST ont été retrouvées associée au développement du cancer du col utérin [47;48;49], en particulier celles à *Chlamydia trachomatis* (double le risque) [50] ou encore à HSV2 [51].

En revanche, aucune association significative n'a été notée entre l'augmentation du risque de la genèse du cancer du col et certaines infections comme la syphilis, la gonorrhée, les infections à cytomégalovirus (CMV), les infections à ebstein barr virus (EBV) et la vaginose bactérienne [52].

➤ **La co-infection par le VIH :**

La perturbation des défenses immunitaires résultant de l'infection par le VIH, serait à l'origine d'une augmentation du risque d'infection par l'HPV et, par conséquence, du risque de genèse du cancer du col de l'utérus [39;53;54;55].

➤ **Les immunosuppresseurs :**

Egalement par le biais d'une diminution de la réponse immune, ces médicaments augmenteraient le risque d'infection par le papillomavirus et, donc, le risque de carcinogenèse cervicale. Les observations soulevées chez les femmes transplantées du rein offrent des preuves dans ce sens [56;57].

➤ **Les toilettes vaginales :**

Certaines études [58;59;60;61], mais pas toutes [62], ont trouvé que les toilettes vaginales étaient associées à un risque accru de développement du cancer du col. Par ailleurs, les constituants des produits de douches utilisés, auraient des actions directement cancérogènes [58;61].

➤ **La nutrition:**

En effet, plusieurs études ont mis en évidence un rôle protecteur d'un régime alimentaire riche en matière végétale, en bêta-carotène et en vitamines A, C et E [63;64]. D'autres nutriments, comme le lycopène, les tocophérols et les folates, ont été inversement associés au risque de genèse du cancer du col utérin [65;66;67].

➤ **Le niveau socio-économique:**

En fait, l'infection à HPV et alors le cancer du col, touchent le plus souvent les femmes de bas niveau socio-économique et/ou à niveau d'étude peu élevé [68;69;70;71].

➤ **La circoncision masculine:**

Cette pratique, représenterait un facteur protecteur de l'infection à HPV [72].

➤ **Les autres comorbidités:**

Actuellement, on porte de plus en plus d'intérêt à l'étude de l'impact de la dépression et du stress sur la carcinogenèse cervicale [73].

b. Cofacteurs viraux :

Certains facteurs, liés au papillomavirus, pourraient augmenter le risque de

développement d'un cancer du col de l'utérus, notamment l'infection par HPV de types 16 ou 18, l'infection simultanée par plusieurs génotypes oncogènes et la forte charge virale.

Dans ce sens, l'étude française EDITH, a relevé que la proportion de cancer du col attribuable aux génotypes 16 et 18, variait de 71 % à 81,8 % [74].

c. Cofacteurs endogènes :

➤ La génétique:

Des études menées en grande partie dans les pays scandinaves, indiquent que le risque de genèse du cancer du col est, en général, deux fois plus important en cas d'antécédant familial de cette maladie [75;76;77;78;79;80;81].

➤ L'immunité:

Il est évident qu'une perturbation du système immunitaire, soit considérée comme l'un des cofacteurs endogènes majeurs impliqués dans la carcinogenèse cervicale [39], comme le témoigne les observations soulevées chez les femmes portant le VIH ou transplantées du rein [53;54;55;56;57].

➤ La gestité et la parité:

Un nombre élevé de grossesses et d'accouchements, a été linéairement associé à un risque augmenté de développement du cancer du col utérin dans la plupart des enquêtes [39;43;60;82;83;84].

En dépit du fait que cette association soit bien établie, les mécanismes explicatifs ne sont pas encore clairs [85]. Beaucoup d'hypothèses ont été développées dans cette optique, elles s'appuient sur des facteurs traumatiques, immunologiques et hormonaux [30;43;48;86;87;88].

➤ Les comportements sexuels:

La multiplicité des partenaires, la multiplicité et le faible intervalle entre les rapports, ainsi que la précocité de l'activité sexuelle, sont des facteurs déterminants

de l'infection à papillomavirus et à posteriori des lésions qui lui sont associées [22;24;27;35;71;89;90;91;92].

En outre, beaucoup de considération a été accordée aux comportements sexuels du conjoint, dans la transmission d'HPV chez les femmes.

Les hommes agissent probablement en tant que réservoirs et vecteurs du virus [93;94;95;96].

HISTOIRE NATURELLE

L'infection génitale par un papillomavirus humain, est l'une des infections sexuellement transmissibles les plus répandues chez les femmes jeunes sexuellement actives. En fait, c'est une des trois principales IST avec l'herpès génital et les infections à *Chlamydia trachomatis*, et c'est la première des infections virales sexuellement transmissibles dans le monde [97]. Le nombre de nouvelles infections par un HPV à tropisme génital, au niveau mondial, est environ 30 millions par an [25;98]. Ces infections surviennent généralement au début de l'activité sexuelle, et leur prévalence varie en fonction de l'âge avec un pic entre 20 et 25 ans [13;24;97;99]. Enfin, il est estimé que 50 à 75 % des femmes de 15 à 44 ans sont ou ont été exposées au virus [25;98].

Les chiffres susmentionnés revêtent une grande importance, car le rôle du papillomavirus dans la genèse et le développement du cancer du col de l'utérus, est maintenant bien démontré [8;9;10;11]. Au Maroc, une étude cas-témoins multicentrique, a révélé que 92 % des cancers du col étaient HPV positifs [100]. Ce qui correspond, aussi, aux travaux de recherche réalisés par le Centre de l'Institut Catalan d'Oncologie (CICO), qui a démontré que 94,7 % des cancers du col utérin dans notre pays sont HPV positifs, dont

58,6 % sont à HPV16 et 8,6 % à HPV18 [101]. Selon cette dernière source, 21,5% des frottis à cytologie normale sont HPV positifs, ce qui est supérieur à la moyenne mondiale qui n'est que de 10 % [101].

Ainsi, il est important de comprendre l'évolution de cette infection et son développement en lésions précancéreuses et en cancers.

L'infection à papillomavirus humain est, habituellement, asymptomatique et transitoire [24]. En effet, cette infection évolue le plus souvent, en particulier chez la femme de moins de 30 ans [22], dans le sens d'une clairance virale, aboutissant à la régression spontanée des anomalies cytologiques et histologiques induites. En

moyenne 70 % des infections disparaissent en 12 mois et 90 % en 24 mois [22;99;102;103;104;105;106].

Toutefois, sous l'effet de cofacteurs [39], on estime que 10 à 20 % des infections à HPV, échappent aux réponses humorale (Anticorps anti-L1) et cellulaire du système immunitaire et persistent [107]. Il n'existe aucune définition consensuelle de la persistance, en pratique, elle est définie par deux prélèvements positifs entre 12 et 18 mois d'intervalle [108;109;110;111;112]. A noter que, l'ADN viral persiste sous forme épisomale à l'état latent et peut, soit évoluer vers une infection productive lors d'une réactivation, soit persister sous forme intégrée au génome cellulaire et entraîner ensuite l'apparition de dysplasies cervicales puis de cancers [26].

Comme le schématise la figure 11 l'histoire naturelle du cancer du col se déroule selon un continuum lésionnel, de lésions intra-épithéliales précancéreuses ou néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN), faisant suite à une infection persistante par un papillomavirus à haut risque oncogène [99;113]. Ces lésions, se développent préférentiellement au niveau de la zone de jonction cervicale et sont classées en 3 grades (CIN1, CIN2 et CIN3), selon la hauteur des anomalies morphologiques de l'épithélium [99;113].

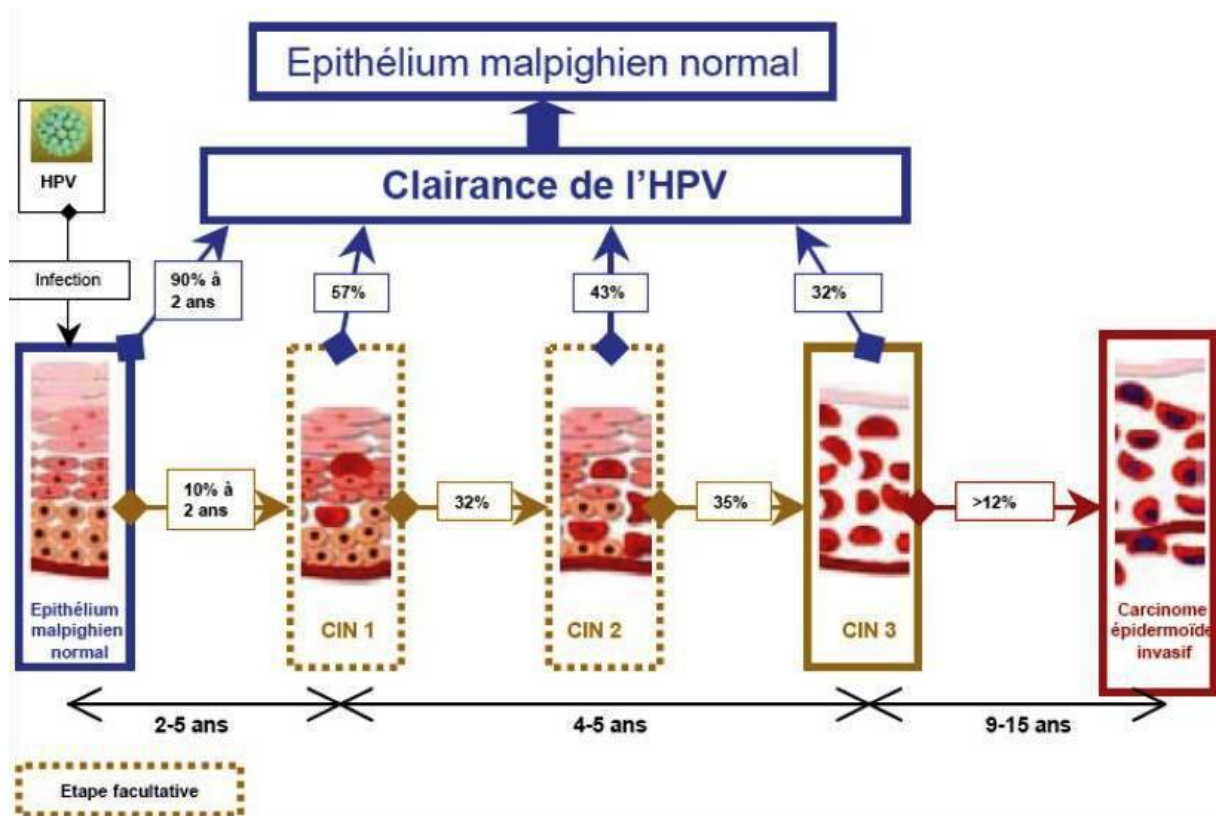


Figure 11: Evolution des lésions cervicales induites par les infections à HPV à haut risque oncogène en fonction du temps [89].

Les CIN1 et 2, sont des lésions considérées comme des stades facultatifs de la carcinogénèse cervicale [114], à la différence des CIN3, qui sont considérées comme des lésions précancéreuses directes, nécessaires au développement d'un cancer invasif du col de l'utérus [25;33;109;111;115;116].

Pour chaque néoplasie intra-épithéliale cervicale, il existe une probabilité de régression (de 32 à 57 % en fonction de la gravité de la lésion) vers un épithélium normal, accompagnant la clairance virale, et une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé (Tableau 3) [99;117;118].

Tableau 3 : Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN
[13;118].

Lésion	Régression (%)	Persistance (%)	Progression vers une CIN supérieur (%)	Progression vers un cancer invasif (%)
CIN 1	57	32	11	1
CIN 2	43	35	22	5
CIN 3	32	< 56	-	> 12

En somme, moins de 0,3 % des infections à HPV oncogène à tropisme génital évoluent vers un cancer du col [22].

A souligner que, le cancer invasif se développe environ 15 à 25 ans après l'infection (Figure 11) [119]. Le passage de l'infection à une CIN1 met entre 2 et 5 ans [13]. Puis, entre 4 et 5 ans s'écoulent entre la CIN 1 et la CIN 3 [13]. Enfin, le passage de la CIN 3 au cancer invasif met entre 9 et 15 ans [13]. Cette évolution serait plus rapide si la dysplasie cervicale est associée à d'autres cofacteurs [8].

CONTEXTE

I. La transition épidémiologique et conséquences :

Au lendemain de l'indépendance, le Maroc est entré dans une phase de transition démographique. En effet, depuis les années soixante, le pays a connu une baisse significative de la mortalité, une augmentation notable de l'espérance de vie à la naissance et une chute accélérée de la fécondité [120;121;122].

La pyramide des âges de la population marocaine a été, alors, affectée par ce changement du profil démographique, et sa forme se rapproche progressivement de celle des pyramides d'âges européenne actuelle, avec augmentation de la proportion des sujets âgés [120;122;123].

En parallèle à cette transition démographique, notre pays connaît l'émergence d'un ensemble de facteurs de risque comportementaux et environnementaux [124;125;126;127]. Cela peut être considéré comme conséquence inévitable de la mondialisation, de l'urbanisation et de tout essor économique, qui ne manquent d'induire des répercussions négatives sur la qualité de l'environnement, ainsi que sur le mode de vie des populations [128;129].

Ainsi, à la fin du XXe siècle, comme conséquence de la transition démographique et de l'émergence des facteurs de risque, le Maroc s'est retrouvé dans une phase de transition épidémiologique [120;122]. Cette transition oblige le système de santé marocain à faire face à un triple fardeau de morbidité, caractérisé par la coexistence de trois groupes d'affections, ayant des charges de morbidité et de mortalité lourdes [120;130]:

- Les traumatismes intentionnels et non intentionnels, générant 10 % de la charge de morbidité globale ;
- Les maladies infectieuses \ transmissibles, bien qu'elles soient en déclin progressif, elles sont responsables de 30 % de la charge de morbidité globale ;

- Les maladies non transmissibles, représentant 60 % de la charge de morbidité globale, prédominées par le cancer et certaines maladies chroniques; en l'occurrence les maladies cardiovasculaires, le diabète et l'asthme.

Le vieillissement et le changement du mode de vie de la population, augmenteraient, en particulier, le risque de survenue de cancer. En effet, en utilisant les données du registre des cancers de la région du grand Casablanca pour la période allant de 2008 à 2012, et en extrapolant les résultats à l'ensemble de la population marocaine, il s'avère que l'incidence des cancers au Royaume est de l'ordre de 137,3 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an, soit un peu plus de 24 231 nouveaux cas chaque année [2]. Côté mortalité, les cancers représentent à nos jours la deuxième cause de décès dans notre pays, après les maladies cardiovasculaires, et grèvent lourdement les ressources du système de santé [120].

II. Le Plan National de Prévention et de Contrôle des Cancers

(PNPCC) :

La situation, étant similaire dans la majorité des pays en transition épidémiologique, a poussé l'assemblée mondiale de la santé (WHA) en 2005, a adopté une résolution (WHA 5822) recommandant à tous les états membres de renforcer les actions de lutte contre le cancer [4]. Ces actions envisagent le développement ou le renforcement des programmes de contrôle du cancer en vue de réduire l'incidence, la mortalité et les facteurs de risque de cette maladie, et d'améliorer la qualité de vie des patients et de leurs familles [4].

Ce choix du cancer n'était pas arbitraire, il émane d'une conscience de la gravité du diagnostic, de la lourdeur de la prise en charge, ainsi que des conséquences psycho-sociales et économiques qui en découle.

Le Maroc s'est inscrit, donc, dans cette approche stratégique de l'assemblée mondiale de la santé de 2005 (WHA 5822) et a lancé le 24 Mars 2010, à travers le Ministère de la Santé, le Plan National de Prévention et de Contrôle des Cancers (PNPCC) [3].

L'objectif du PNPCC est de prévenir et contrôler les cancers à l'échelle nationale grâce à une approche multisectorielle, proposant des actions concrètes, durables, régulièrement réadaptées selon les priorités, tirant le meilleur parti possible des ressources disponibles, tout en étant adapté spécifiquement au contexte socio-économique et culturel du pays [3].

Le plan prévoit, pour la période 2010-2020 la réduction de 30 % de la prévalence des risques comportementaux et environnementaux des cancers, ainsi que la mise en place d'un programme de dépistage déployé au niveau national pour certains cancers particulièrement fréquents [3].

III. Le cancer du col utérin : Candidat idéal au dépistage

Le cancer du col de l'utérus a la caractéristique d'avoir des facteurs de risque modifiables; sur lesquels on peut agir [131]. Il s'agit, en fait, de l'infection persistante par le papillomavirus humain [8;9;10;11]. Ceci est un atout pour la mise en place de programmes de prévention primaire, représentés par la vaccination anti-HPV qui a, effectivement, fait preuve de son efficacité [132;133].

Au Maroc, deux vaccins anti papillomavirus sont disponibles sur le marché; le vaccin bivalent contre les génotypes 16 et 18 et le vaccin quadrivalent contre les types 16, 18, 6 et 11.

En outre, le cancer du col est un candidat idéal au dépistage d'après les critères de l'OMS. Ces critères sont résumés sur l'annexe 1.

En effet, son histoire naturelle longue, l'existence de nombreuses lésions précancéreuses curables qui lui précèdent, ainsi que l'existence d'un test de

dépistage acceptable et de traitements disponibles, rendent possible la mise en œuvre de programmes de prévention secondaire en vue de détection précoce du cancer du col [8;36].

Le dépistage du cancer du col utérin a, en effet, démontré son efficacité en réduisant l'incidence et la mortalité liées à cette affections, dans les pays ayant adopté une stratégie de dépistage organisée [134;135].

Toutes les caractéristiques susmentionnées, ont déterminé le choix du cancer du col comme un cancer prioritaire en matière de santé publique au Maroc, plus particulièrement en matière de prévention et de détection précoce [3].

Surtout que cette néoplasie représente le deuxième cancer et la deuxième cause de décès par cancer chez la femme marocaine [1], et que les constatations cliniques rapportaient pour ce type de tumeur une proportion élevée de diagnostics à des stades avancés [136].

IV. Le programme de détection précoce du cancer du col utérin :

Le Plan National de Prévention et de Contrôle des Cancers (PNPCC) du Maroc, naît dans le cadre de l'approche stratégique de l'assemblée mondiale de la santé de 2005 (WHA 5822), prévoit 78 mesures dont plus de la moitié (43 mesures) concernent la prévention et la détection précoce des cancers [3;4].

Chez les femmes, ont été retenus les cancers du sein et du col de l'utérus, dont les objectifs fixés par le plan ont été les suivants [3]:

- Le dépistage d'au moins 50 % des femmes de la population cible;
- La mise en place d'infrastructures répondant aux normes, et de ressources humaines compétentes et motivées à travers tout le pays;
- La prise en charge de toutes les patientes suivant les normes

internationales, avec un taux de guérison fixé à 50 % des patientes traitées;

- La mise en place d'un réseau de soins palliatifs à l'échelle nationale, afin d'assurer un accompagnement à toutes les patientes en phase finale de vie.

Le PNPCC a bénéficié de l'impulsion de Son Altesse Royale La Princesse Lalla Salma, Présidente de la Fondation Lalla Salma prévention et traitement des Cancer (FLSC) et Ambassadrice de bonne volonté de l'OMS [3]. En effet, la FLSC créée en 2005 a fait preuve d'un dynamisme inégalé en matière de lutte et de contrôle des cancers dans le Royaume.

En 2010, dans le cadre du PNPCC et en collaboration avec le Ministère de la Santé, la fondation a instauré un projet pilote d'un programme de dépistage précoce du cancer du col à Temara; un programme qui bénéficie des meilleurs pratiques dans le domaine, et qui met en œuvres une stratégie adapté aux spécificités de notre pays. Après évaluation de ce projet pilote, en fin 2011, une généralisation du programme a été lancée au début 2012 en commençant par cinq villes (Fès, Marrakech, Casablanca, Rabat et Errachidia) [5].

Par ailleurs, le Ministère de la Santé en partenariat avec la FLSC, est en cours de préparation d'un programme de vaccination contre le papillomavirus humain au Maroc.

En effet, depuis le début de l'année 2011, deux études ont été réalisées sur l'acceptabilité de la vaccination anti-HPV, la première auprès des jeunes filles et la deuxième auprès des parents.

1. La population cible du programme de détection précoce du cancer du col utérin :

La population cible pour le programme de détection précoce du cancer du col de l'utérus concerne toutes les femmes âgées de 30 à 49 ans révolus.

Sont exclues du programme, les femmes déjà traitée pour cancer du col, les femmes enceintes à partir de la huitième semaine d'aménorrhée et les femmes en post-partum jusqu'à la sixième semaine après l'accouchement [137].

2. Le test de dépistage du cancer du col utérin :

Parmi les tests de dépistage du cancer du col de l'utérus, celui retenu par le programme de détection précoce est l'Inspection Visuelle du col après application de l'Acide acétique (IVA) [137].

Le principe physiopathologique ainsi que la technique de l'IVA, sont décrits dans le « guide pratique pour le dépistage visuel des néoplasies cervicales » du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) de Lyon [138].

Le test sera effectué au niveau des Centres de Santé (CS) urbains et communaux avec ou sans module d'accouchement, par un professionnel de santé dûment formé [137].

Les annexes 2 et 3 présentent, respectivement, les tableaux de références cliniques pour L'Inspection Visuelle du col après application de l'Acide acétique (IVA) et d'une solution de Lugol (IVL).

3. Les niveaux d'exécution du programme de détection précoce du cancer du col utérin :

Le programme de détection précoce du cancer du col de l'utérus, est intégré dans les activités de santé reproductive, à tous les niveaux du système de soins marocain [137]:

- ❖ Niveau primaire, représenté par les centres de santé urbains et communaux, c'est le niveau du dépistage où sera réalisé l'IVA.
- ❖ Niveau intermédiaire, c'est le Centre de Référence de Santé Reproductive (CRSR), au niveau duquel la confirmation du diagnostic (colposcopie-biopsie) sera effectuée, et les lésions précancéreuses du col seront traitées grâce à la Résection à l'Anse Diathermique (RAD).
- ❖ Niveau secondaire, représenté par les hôpitaux provinciaux avec les maternités, c'est le niveau où se feront le bilan d'extension, la prise en charge thérapeutique des cancers du col utérin et le suivi des patientes traitées.
- ❖ Niveau tertiaire, c'est les maternités universitaires et les centres d'oncologie, qui représentent le niveau de dernier recours pour assurer la prise en charge spécialisée des formes graves du cancer du col.

La figure 12 représente le circuit des participantes au programme de détection précoce du cancer du col de l'utérus [137].

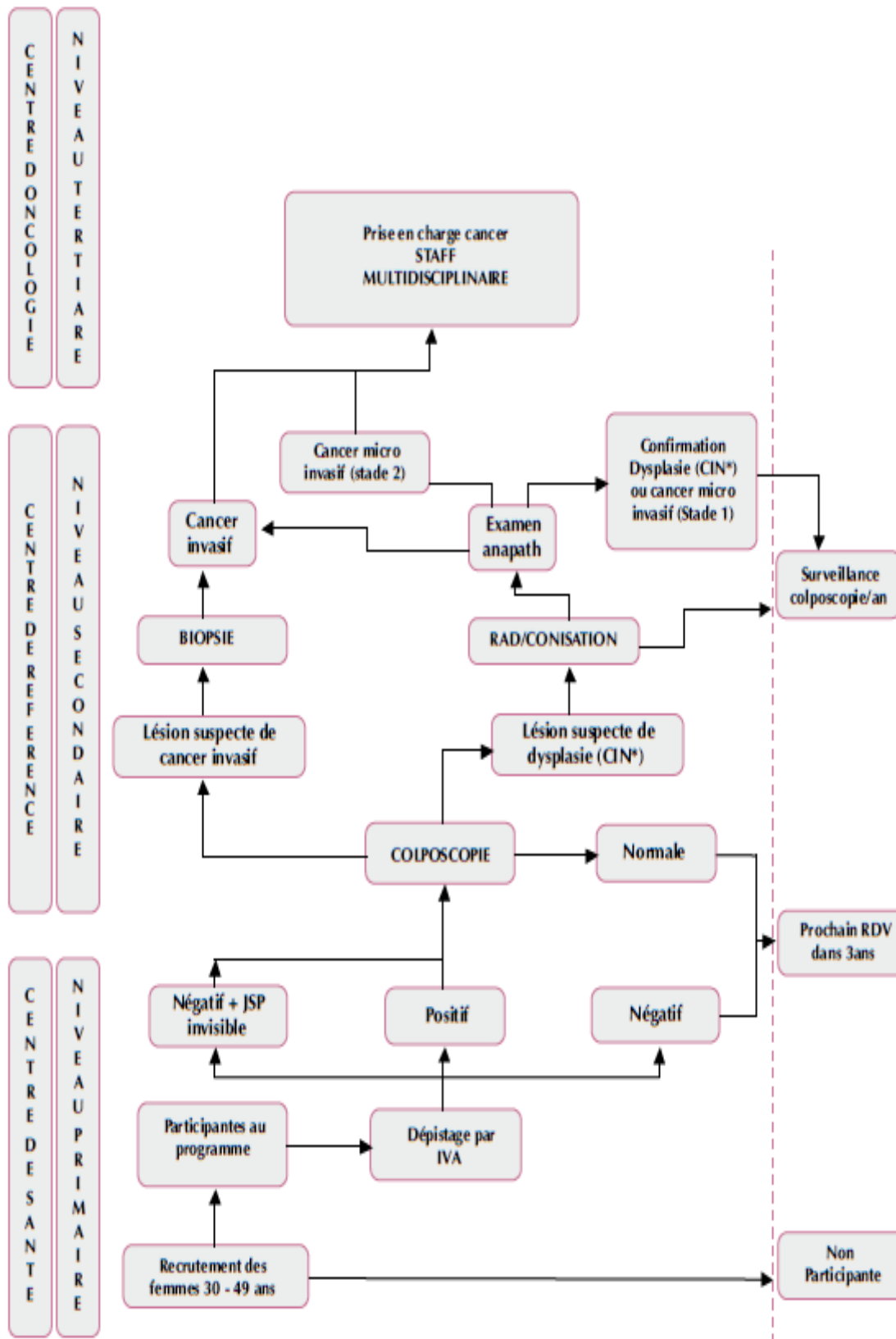


Figure 12 : Le circuit des participantes au programme de détection précoce du cancer du col utérin [137].

MATERIEL & METHODE

- **Type, site et période de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective, adoptant une approche descriptive quantitative, portant sur les réalisations du programme de détection précoce du cancer du col utérin, au niveau de la région Fès-Meknès et pour la période 2015-2016.

- **Population étudiée et recueil des données :**

Les données nous ont été obtenues au cours de visites à la Direction Régionale de la Santé de la dite région.

Ces informations concernent la population cible du programme, à savoir ; toutes les femmes âgées de 30 à 49 ans révolus, en excluant les femmes déjà traitée pour cancer du col, les femmes enceintes à partir de la huitième semaine d'aménorrhée et les femmes en post-partum jusqu'à la sixième semaine après l'accouchement.

Les données incluent :

- Le taux de participation de la population cible au programme, à l'échelle régionale, pour les années 2015 et 2016 ;
- Le taux de référence des participantes au programme, chez qui l'IVA a été positive ou négative avec une zone de jonction non vue, des CS (où se fait le test de dépistage) vers les CRSR (pour complément de prise en charge) ;
- Le nombre total des femmes vues au niveau des CRSR ;
- Le taux diagnostique des lésions intra-épithéliales (LIE);
- Les proportions de chaque stade des néoplasies intra-épithéliales (CIN 1, 2 et 3), parmi les lésions intra-épithéliales diagnostiquées chez les participantes pour l'année 2016 ;
- Le taux diagnostique du cancer du col ;
- Le nombre des résections à l'anse diathermique effectuées sur les lésions

intra-épithéliales cervicales diagnostiquées ;

➤ Le taux de prise en charge des cancers du col de l'utérus.

○ **Considérations éthiques :**

Nous avons tenu avec rigueur au respect de la confidentialité des informations recueillies.

Nous déclarons, également, n'avoir aucun conflit d'intérêt.

RESULTATS

I. Indicateurs de suivi du programme de détection précoce du cancer du col utérin :

Le monitoring de la performance du programme de détection précoce du cancer du col utérin, est basé sur quatre principaux indicateurs, objectivement vérifiables.

1. Taux de participation :

Le premier indicateur de suivi du programme de détection précoce du cancer du col utérin, est le taux de participation de la population cible au dépistage, ayant lieu au niveau des Centres de Santé (CS) [137].

En effet, le programme vise à aboutir et à soutenir un taux de participation de 60 %, après trois ans de son démarrage [137].

Toutefois, ce chiffre reste maniable en fonction des capacités de chaque région et de chaque préfecture et province en termes d'infrastructures, d'équipements et de ressources humaines.

Au niveau de la région Fès-Meknès, le taux de participation ciblé retenu est de 20 % [139].

2. Taux de référence :

Comme second indicateur de suivi du programme de détection précoce du cancer du col utérin, on retrouve le taux de référence des participantes au dépistage, chez qui des anomalies du col ont été décelées. Cette référence se fait des Centres de Santé (CS), où le test de dépistage à été effectué, vers un Centre de Référence de Santé Reproductive (CRSR) ou un Centre Hospitalier Préfectoral ou Provincial (CHP), où la prise en charge sera complétée [137].

Le programme vise à atteindre et maintenir à 10 - 13 % le taux de référence [137].

Néanmoins, ces chiffres ont été révisés. Actuellement, le taux de référence ciblé retenu au niveau de la région Fès–Meknès est de 6 %.

3. Taux de prise en charge et taux de suivi :

Le troisième indicateur de suivi du programme de détection précoce du cancer du col utérin, est le taux de prise en charge des anomalies cervicales diagnostiquées (néoplasie intra-épithéliale ou cancer). Le programme vise à garder ce taux à 100 % [137].

Comme dernier indicateur, on a le taux de suivi. En effet, le programme cible d'assurer un suivi de **toute** femme sans anomalie cervicale décelée, de façon triennal [137].

La figure 13 reprend les quatre principaux indicateurs de suivi de la performance du programme de détection précoce du cancer du col utérin, avec leurs valeurs cibles retenues au niveau de la région Fès–Meknès.

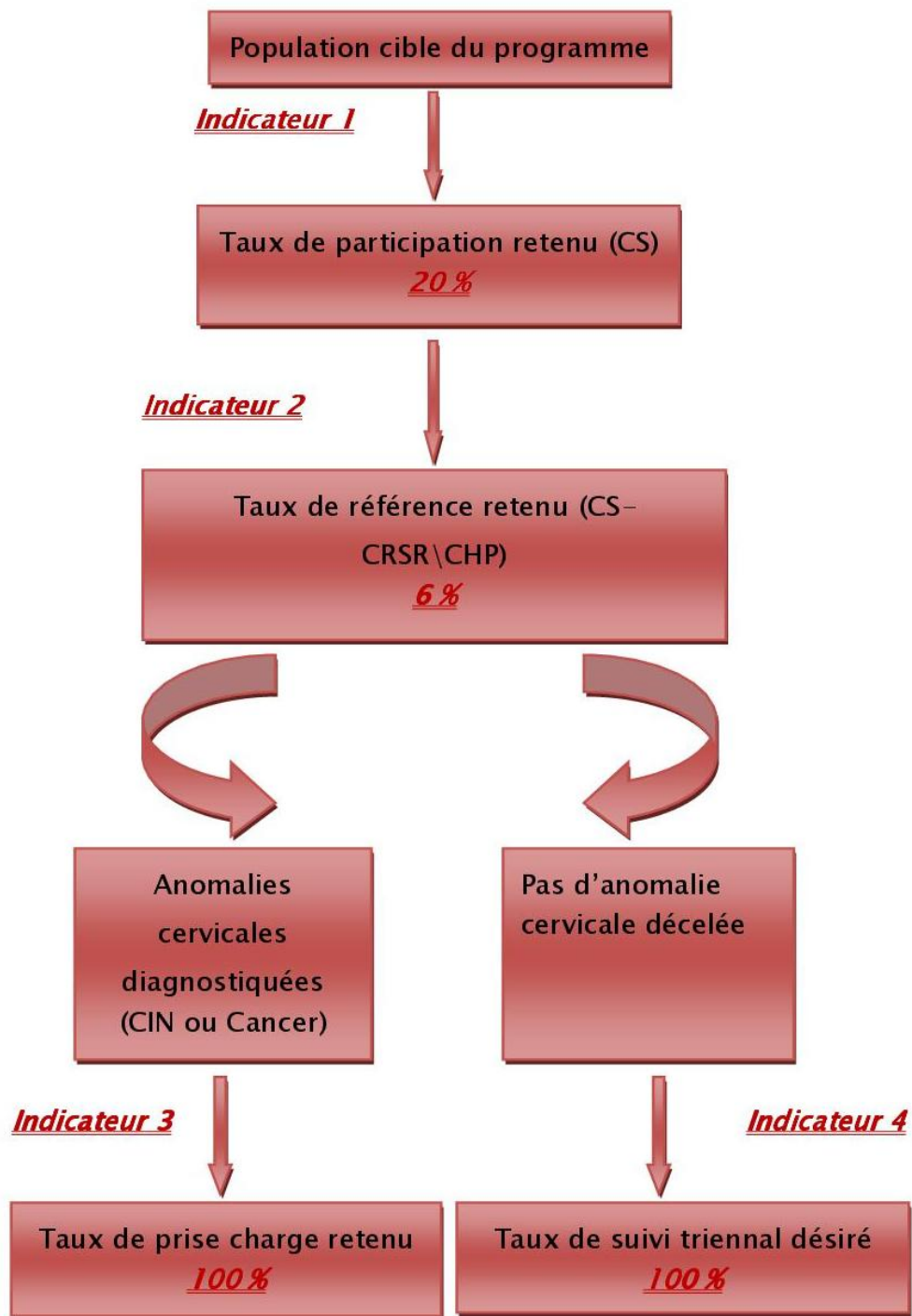


Figure 13 : Les valeurs cibles retenues au niveau de la région Fès-Meknès, pour les quatre principaux indicateurs de suivi de la performance du programme de détection précoce du cancer du col utérin [137;139].

II. Réalisations du programme de détection précoce du cancer du col utérin :

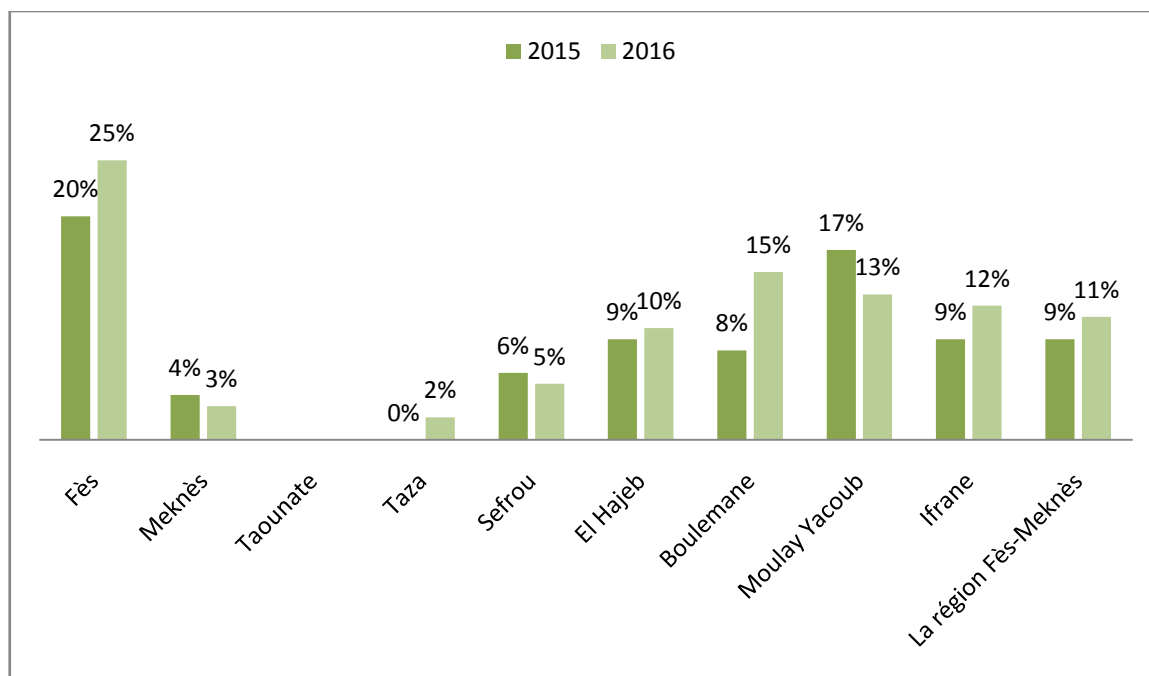
1. Activités de dépistage :

a. Taux de participation :

Le taux de participation de la population cible au programme de détection précoce du cancer du col utérin, est calculé selon la formule suivante [137] :

$$\frac{\text{Nombre de femmes appartenant à la population cible et ayant participé au dépistage}}{\text{Total de femmes composant la population cible du programme}} * 100$$

Le graphique 1 illustre les taux de participation effectifs au dépistage du cancer du col, au niveau des CS des 9 préfectures et provinces de la région Fès-Meknès, pour les années 2015 et 2016.



Graphique 1: Taux de participation effectifs au programme de détection précoce du cancer du col utérin.

En 2015, la participation au programme de détection précoce du cancer du col utérin, à l'échelle de la région Fès-Meknès, était de 9 %.

Les chiffres les plus élevés ont été observés à Fès et Moulay Yacoub, avec des taux de participation respectifs de 20 % et 17 %.

Tandis que le chiffre le plus bas a été enregistré à Meknès (4 %).

Des valeurs intermédiaires ont été notées à Ifrane et El Hajeb (9 % chacun), Boulemane (8 %) et Sefrou (6 %).

En 2016, la participation au dépistage du cancer du col, au niveau de la région, a atteint 11 %.

Encore une fois, le chiffre le plus important a été constaté à Fès (25 %).

Alors que les chiffres les moins importants ont été mentionnés à Taza, Meknès et Sefrou, avec des taux de participation respectifs de 2, 3 et 5 %.

Des taux moyens ont été marqués à Boulemane (15 %), Moulay Yacoub (13 %), Ifrane (12 %) et El Hajeb (10 %).

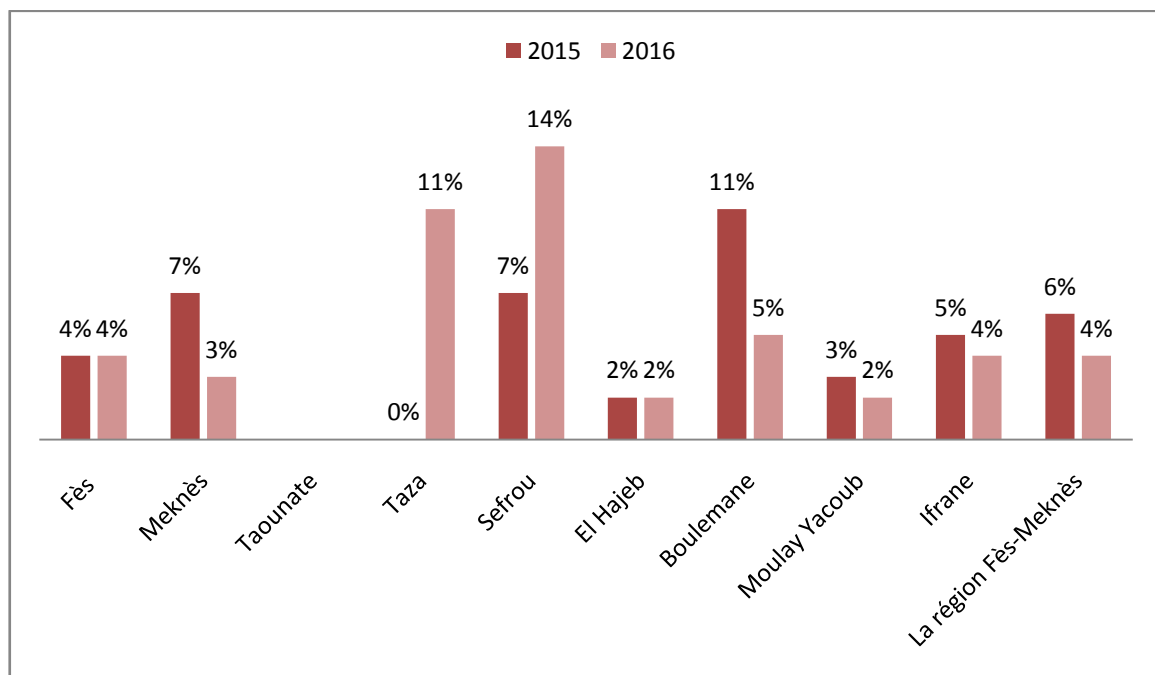
Soulignons que jusqu'à 2016, le programme de détection précoce du cancer du col utérin n'est implanté au niveau de Taounate et qu'il n'était instauré à Taza qu'en Novembre 2016 (ce qui expliquerait en partie le faible taux de participation au niveau de cette province).

b. Taux de référence :

Le taux de référence des participantes au programme de détection précoce du cancer du col utérin, chez qui l'IVA a été positive ou négative avec une zone de jonction non vue, des CS (où se fait le test de dépistage) vers les CRSR ou les CHP (pour complément de prise en charge), est calculé comme suit [137] :

$$\frac{\text{Nombre des participantes au dépistage référées des CS}}{\text{Nombre totale des participantes au programme}} * 100$$

A l'échelle de la région Fès-Meknès et au cours des années 2015 et 2016, la référence des femmes dépistées pour cancer du col, a été de 6 et 4 % respectivement (Graphique 2).



Graphique 2 : Taux de référence effectifs des participantes au programme de détection précoce du cancer du col utérin.

En 2015, le chiffre le plus élevé a été observé à Boulemane, avec un taux de référence de 11 %. Tandis que les valeurs les plus basses ont été enregistrées à El Hajeb avec un taux de 2 % et à Moulay Yacoub avec un taux de 3 %. Les taux de référence des différents centres de santé de Meknès, Sefrou, Ifrane et Fès, vers les CRSR ou les CHP de la région, étaient respectivement de 7, 7, 5 et 4 %.

En 2016, les taux de référence ont généralement baissés. Les chiffres les plus élevés ont été observés à Sefrou et Taza, avec des taux de référence respectives de 14 et 11 %. Alors que les valeurs les plus basses ont été enregistrées à El Hajeb

(2%), Moulay Yacoub (2 %) et Meknès (3 %). Les taux de référence au niveau des préfectures et provinces de Boulemane, Fès et Ifrane étaient respectivement de 5, 4 et 4 %.

2. Activités de diagnostic :

a. Réception des femmes référées:

Le tableau 4 présente le nombre total des femmes vues aux CRSR de la région Fès–Meknès en 2016, pour tous motifs confondus, en comparaison avec le nombre de participantes au programme de détection précoce du cancer du col utérin, référées des CS de la même région au cours de la même année.

Tableau 4: Comparaison du total des participantes au programme référées des CS avec le total des femmes vues au CRSR.

Préfectures & provinces	Total des participantes au programme référées des CS	Total des femmes vues au CRSR
Fès	1748	950
Meknès	137	246
Taounate	–	–
Taza	154	154
Sefrou	269	132
El Hajeb	88	–
Boulemane	201	34
Moulay Yacoub	53	–
Ifrane	103	272
Région Fès–Meknès	2753	1788

Il est essentiel de souligner que les chiffres figurant sur le tableau, représentent le nombre total de patientes reçues au niveau des CRSR de la région Fès–Meknès en 2016, pour tous motifs confondus, y compris celles référées pour IVA positif ou négatif avec zone de jonction non vue, dans le cadre du programme de détection précoce du cancer du col.

A cet effet, l'interprétation de ces données devient difficile et doit se faire avec prudence.

Au cours de leurs activités en 2016, les CRSR de la région Fès–Meknès ont reçu un total de 1788 femmes référées des différents CS de la région, dans le cadre de plusieurs programmes implantés sur les activités de santé reproductive. Etant donné que le nombre de participantes au dépistage du cancer du col utérin, référées vers ces structures au cours de la même année était de 2753, on peut déduire qu'un maximum de 65 % des patientes référées dans le cadre de notre programme sont parvenues aux structures de destination, alors qu'au moins 35 % seraient perdues de vue.

En suivant le même raisonnement :

- Le CRSR de Fès, drainant les CS de Fès et de Moulay Yacoub, aurait reçu en 2016 un maximum de 53 %, des participantes référées pour anomalies diagnostiquées au cours du dépistage du cancer du col. Tandis qu'un minimum de 47 % des femmes référées seraient perdues de vue.
- Les provinces de Sefrou et de Boulemane ne disposent pas de CRSR, dont les tâches sont assurées par les CHP. En 2016, les CHP de ces deux provinces auraient reçus, respectivement, un maximum de 49 et 17 % des patientes référées dans le cadre du programme de détection précoce du cancer du col de l'utérus. Alors qu'au moins 51 et 83 %, respectivement, des participantes référées seraient perdues de vue.

Ce raisonnement n'est pas applicable au niveau de la préfecture de Meknès dont le CRSR draine les CS de Meknès et d'El Hajeb, ni au niveau des provinces d'Ifrane et de Taza.

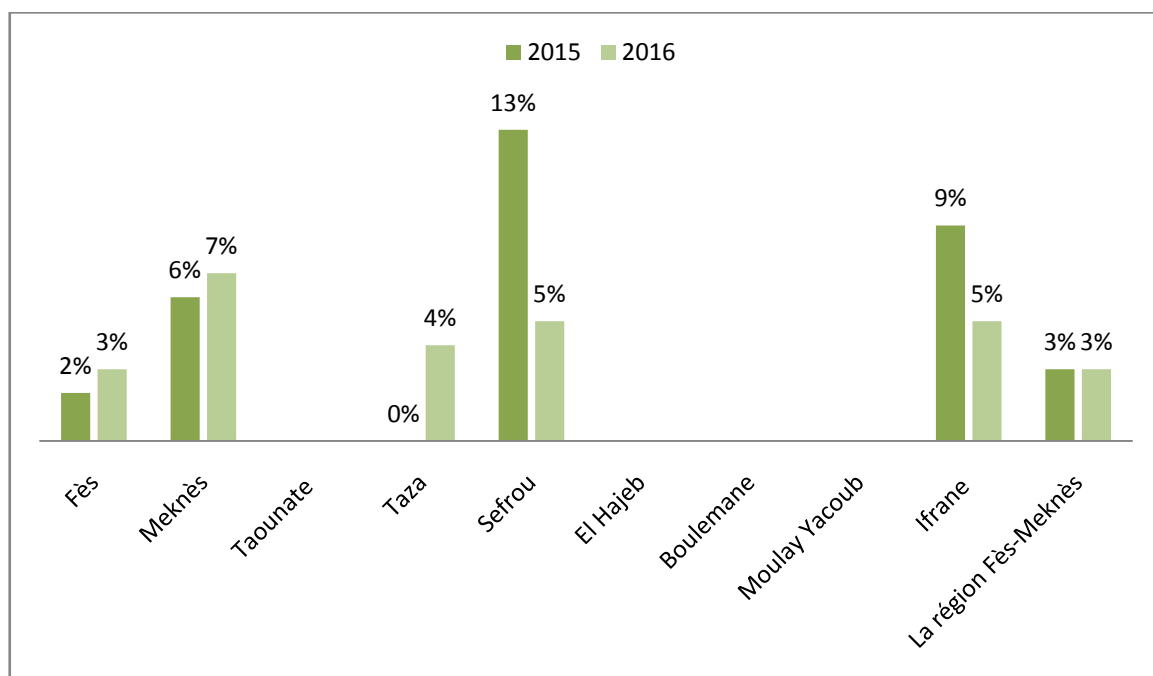
Rappelons que le programme de détection précoce du cancer du col n'est pas encore instauré à Taounate.

b. Taux diagnostique des lésions intra-épithéliales :

Le taux diagnostique des lésions intra-épithéliales (LIE) est calculé comme suit [137] :

$$\frac{\text{Nombre des LIE diagnostiquées}}{\text{Nombre des femmes référées des CS vers les CRSR}} * 100$$

En 2015 et 2016, le taux diagnostique des lésions intra-épithéliales du col de l'utérus, dans le cadre du programme de détection précoce du cancer du col utérin, au niveau de la région Fès-Meknès, était aux alentours de 3 % (Graphique 3).



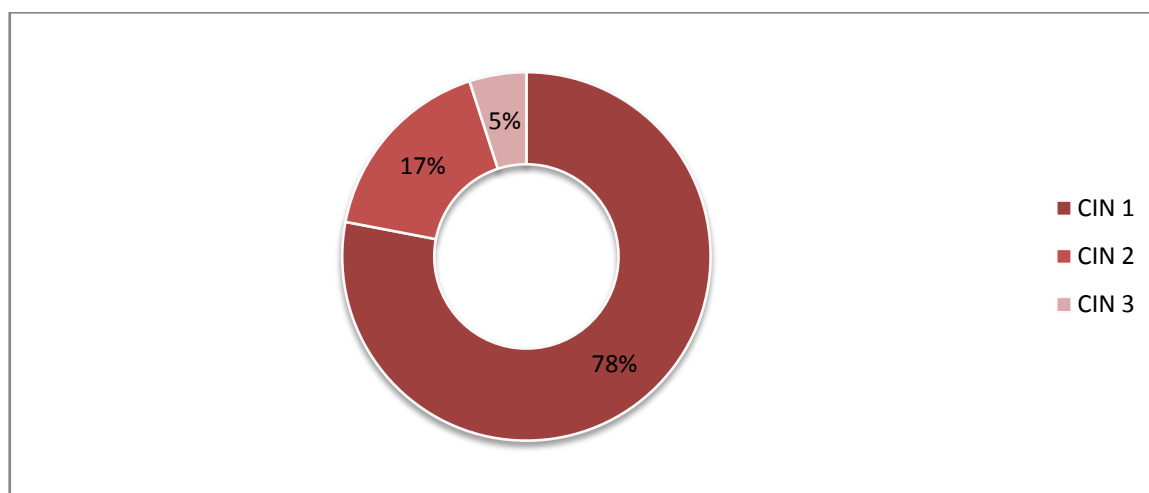
Graphique 3: Taux diagnostique des lésions intra-épithéliales dans le cadre du programme de détection précoce du cancer du col utérin.

En 2015, le taux diagnostique des lésions intra-épithéliales, chez les femmes dépistées pour cancer du col le plus important était de 13 %, il a été constaté à Sefrou, suivi d'Ifrane (9 %), puis Meknès (6 %) et ensuite Fès (2 %).

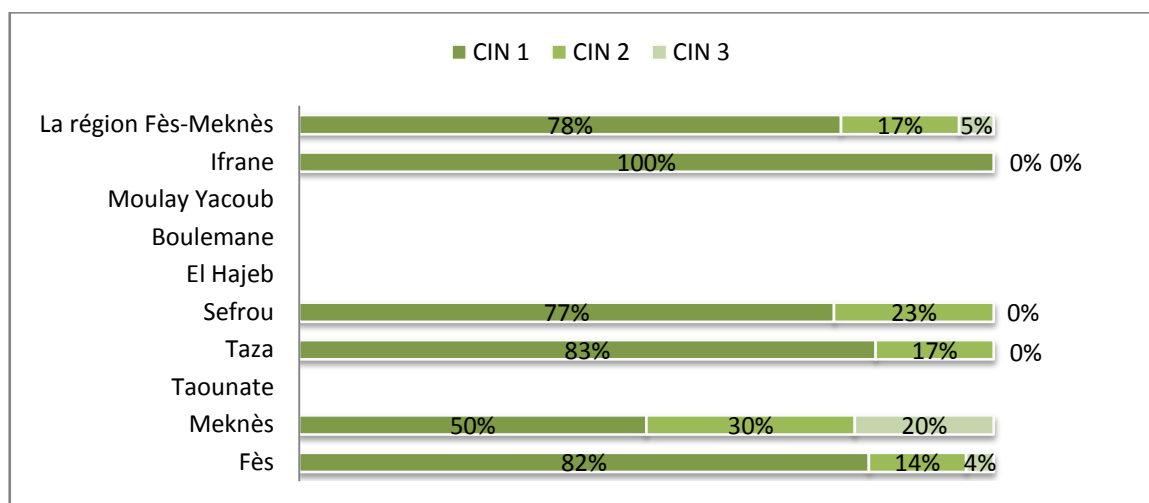
En 2016, à l'exception de Fès et Taza, ces taux ont baissé. Le chiffre le plus élevé en cette année était de 7 %, il a été observé à Meknès. Les CRSR et CHP de Sefrou et Ifrane ont notés un taux diagnostique des lésions intra-épithéliales de 5 % chacun. Alors que les taux les plus bas durant cette année ont été marqués à Taza (4 %) et Fès (3 %).

c. Proportions des différents stades de néoplasies intra-épithéliales :

Les graphiques 4 et 5 montrent les proportions de chaque stade des néoplasies intra-épithéliales (CIN 1, 2 et 3), parmi les lésions intra-épithéliales diagnostiquées chez les participantes au programme de détection précoce du cancer du col utérin, au niveau des différentes préfectures et provinces de la région Fès-Meknès, en 2016.



Graphique 4 : Proportion de chaque stade des néoplasies intra-épithéliales au niveau de la région Fès-Meknès en 2016.



Graphique 5 : Proportion de chaque stade des néoplasies intra-épithéliales au niveau des préfectures et provinces de la région Fès-Meknès en 2016.

A l'échelle régionale, comme aux échelles préfectorale et provinciale, les néoplasies intra-épithéliales de stade 1, représentaient les lésions intra-épithéliales les plus diagnostiquées chez les femmes dépistées pour cancer du col, à la région Fès-Meknès, en 2016. Les CIN 1 composaient, en effet, plus des $\frac{3}{4}$ des CIN de la région, avec des proportions variantes selon les différentes préfectures et provinces, allant de 50 % notée à Meknès jusqu'à 100 % enregistrée à Ifrane.

Les CIN stade 2 occupaient le deuxième rang des lésions intra-épithéliales fréquemment diagnostiquées, chez les participantes au programme de détection précoce du cancer du col utérin, sur l'ensemble des préfectures et provinces de la région Fès-Meknès, en 2016. Elles représentaient 17 % des CIN de la région, avec des taux variant entre 0 et 30 % constatés, respectivement, à Ifrane et Meknès.

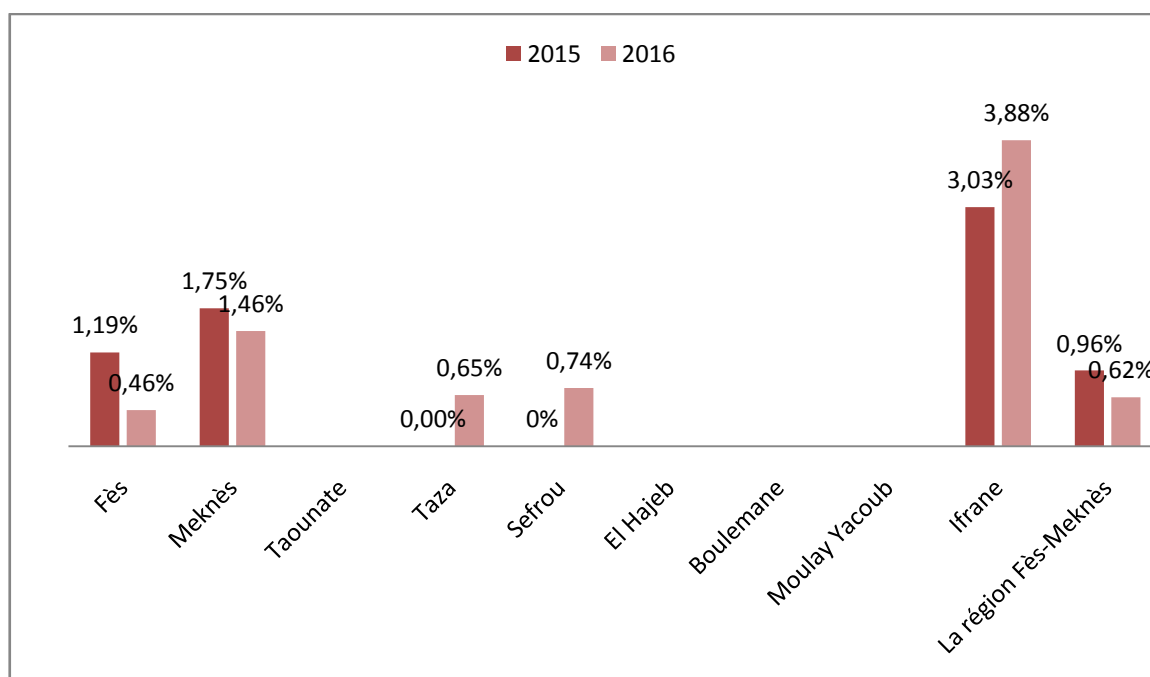
Le stade 3 des néoplasies intra-épithéliales, était le moins fréquemment diagnostiqué chez les femmes dépistées pour cancer du col, au niveau de la région Fès-Meknès, en 2016. Il représentait 5 % des CIN de la région, ses proportions étaient de 4 et 20 % observées à Fès et Meknès respectivement. Tandis qu'aucune CIN 3 n'a été soulevée aux préfectures d'Ifrane, Sefrou et Taza.

d. Taux diagnostique du cancer du col utérin :

Le taux diagnostique du cancer du col utérin est calculé selon la formule suivante [137] :

$$\frac{\text{Nombre des cancers du col diagnostiqués}}{\text{Nombre des femmes référées des CS vers les CRSR}} * 100$$

En 2015, le taux diagnostique du cancer du col de l'utérus, chez les participantes au programme de détection précoce du cancer du col utérin, au niveau de la région Fès-Meknès, était de 0,96 % (Graphique 6). Le taux le plus important était noté à Ifrane (3,03 %). Il était de 1,75 % à Meknès et de 1,19 % à Fès. Cependant aucun cas de cancer n'a été constaté à Sefrou.



Graphique 6 : Taux diagnostique de cancer chez les participantes au programme de détection précoce du cancer du col utérin.

En 2016, le taux diagnostique du cancer du col, chez les femmes dépistées pour cette néoplasie, a baissé au niveau de la région pour atteindre 0,62 % (Graphique 6). Ifrane et Meknès ont gardé les taux les plus élevés (3,88 et 1,46 % respectivement). Suivis de Sefrou où le taux diagnostique du cancer observé était de

0,74 %. Puis Taza avec un taux de 0,65 %. Enfin Fès où le taux diagnostique du cancer noté était de 0,46 %.

3. Activités de prise en charge et de suivie :

a. Prise en charge des lésions intra-épithéliales :

Les lésions intra-épithéliales (LIE), diagnostiquées chez les participantes au programme de détection précoce du cancer du col de l'utérus, sont généralement traitées par résection à l'anse diathermique (RAD) [137]. Toutefois, certaines néoplasies intra-épithéliales, sont traitées chirurgicalement par conisation [137].

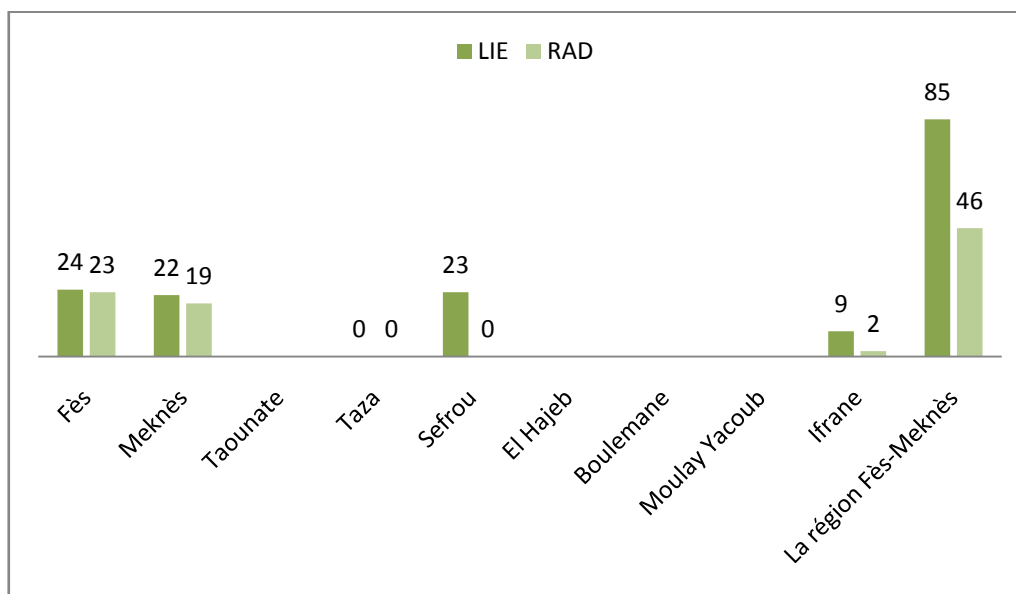
Le tableau 5, représente le nombre de RAD réalisées sur les LIE diagnostiquées, chez les participantes au dépistage du cancer du col au niveau de la région Fès-Meknès, pour les années 2015 et 2016. Les données sur le nombre de conisation effectuées sur les CIN3 diagnostiquées, ne nous a pas été fournie.

Tableau 5: Nombre de RAD réalisées sur les LIE diagnostiquées chez les participantes au programme de détection précoce du cancer du col utérin.

Préfectures & provinces	2015		2016	
	LIE	RAD	LIE	RAD
Fès	24	23	50	0
Meknès	22	19	10	5
Taounate	-	-	-	-
Taza	-	-	6	1
Sefrou	23	0	13	1
El Hajeb	-	-	-	-
Boulemane	-	-	-	-
Moulay Yacoub	-	-	-	-
Ifrane	9	2	5	0
Région Fès-Meknès	85	46	84	7

En 2015 (Graphique 7), sur 85 LIE diagnostiquées à l'échelle de la région Fès-

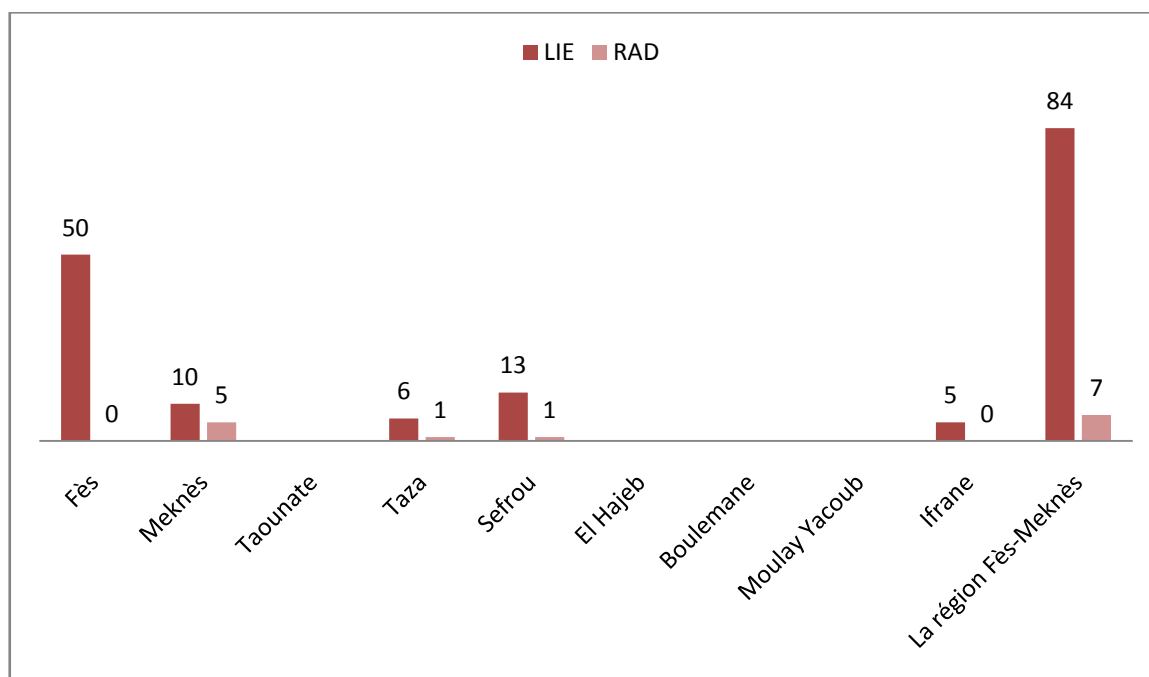
Meknès dans le cadre du dépistage du cancer du col, 46 (la moitié) ont été traitées par RAD. Ce nombre de RAD réalisées a, dramatiquement, chuté en 2016 (Graphique 8). En effet, seules 7 LIE cervicales sur 84 ont été traitées par RAD.



Graphique 7 : Nombre de LIE diagnostiquées et de RAD réalisées dans le cadre du programme de détection précoce du cancer du col utérin en 2015.

En 2015 :

- Au niveau du CRSR de Fès, recevant les participantes au dépistage du cancer du col référées des CS de Fès, de Moulay Yacoub et de Boulemane, presque la totalité des LIE diagnostiquées (23 sur 24) ont été traitées par RAD.
- Au niveau des CRSR et CHP de Meknès, recevant les participantes au programme de détection précoce du cancer du col de l'utérus référées des CS de Meknès et d'El Hajeb, et sur 23 LIE diagnostiquées, 19 ont été traitées par RAD.
- Aucune des 23 lésions intra-épithéliales cervicales diagnostiquées au niveau du CHP de Sefrou, n'a bénéficié d'une résection à l'anse diathermique.



Graphique 8 : Nombre de LIE diagnostiquées et de RAD réalisées dans le cadre du programme de détection précoce du cancer du col utérin en 2016.

En 2016 :

- Au niveau des CRSR et CHP de Meknès, et sur 10 LIE diagnostiquées chez les participantes au dépistage du cancer du col référées des CS de Meknès et d'El Hajeb, 5 (la moitié) ont été traitées par RAD.
- Une seule RAD a été réalisée au niveau du CHP de Taza et une autre au niveau du CHP de Sefrou, sur 6 et 13 lésions intra-épithéliales cervicales diagnostiquées, respectivement, au niveau de ces structures.
- Aucune des 50 et 5 lésions intra-épithéliales cervicales diagnostiquées, respectivement, au niveau des CRSR de Fès (recevant les femmes référées des CS de Fès, de Moulay Yacoub et de Boulemane) et d'Ifrane, n'a bénéficié d'une résection à l'anse diathermique.

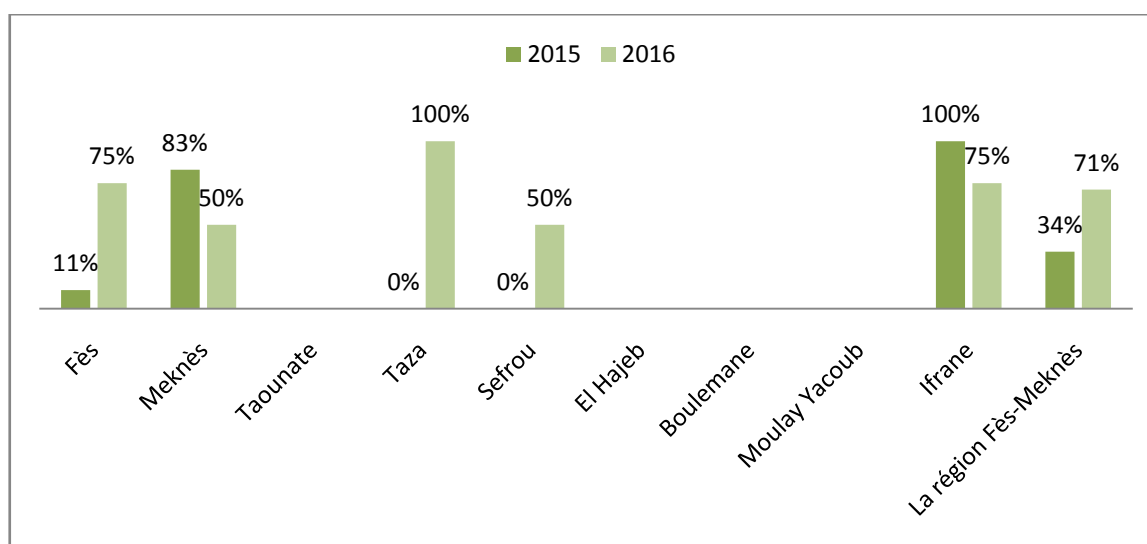
Nous rappelons que le programme de dépistage du cancer du col n'est pas encore implanté au niveau de la province de Taounate et qu'il n'a été instauré, au niveau de la province de Taza, qu'en Novembre 2016.

b. Taux de prise en charge des cancers du col utérin :

Le taux de prise en charge des cancers du col de l'utérus, chez les participantes au programme de détection précoce, est calculé selon la formule suivante [137] :

$$\frac{\text{Nombre des cancers pris en charge}}{\text{Nombre des cancers du col diagnostiqués}} * 100$$

Le taux de prise en charge des cancers du col utérin, chez les patientes dépistées au niveau de la région Fès-Meknès, est passé de 34 % à 71 % entre 2015 et 2016 (Graphique 9).



Graphique 9 : Taux de prise en charge des cancers du col utérin chez les participantes au programme de détection précoce.

Le taux de prise en charge des cancers du col utérin chez les patientes dépistées à Fès a augmenté entre 2015 et 2016; ce chiffre qui n'était que de 11 % en 2015 a atteint 75 % en 2016.

Par contre, les taux constatés à Meknès et à Ifrane ont baissés entre les deux années; ces valeurs qui étaient, successivement, de 83 et 100 % en 2015 ont passé, respectivement, à 50 et 75 %.

Le taux de prise en charge des cancers du col, chez les participantes au programme de détection précoce implanté depuis Novembre 2016 à Taza, a atteint 100 % en 2016.

En 2015, aucun cas de cancer du col n'a été enregistré à Sefrou. Toutefois, la moitié des cas diagnostiqués au niveau de cette préfecture à été prise en charge en 2016.

Nous rappelons que les cas de cancer du col de l'utérus, diagnostiqués chez les femmes dépistées au niveau des provinces de Moulay Yacoub et de Boulemane d'une part et d'El Hajeb d'autre part, sont prises en charges au niveau de Fès et de Meknès, respectivement.

Nous soulignons, également, que le programme de détection précoce du cancer du col utérin n'est toujours pas mis en place sur Taounate.

c. Taux de suivie :

Les données sur le taux de suivi triennal des participantes au programme de détection précoce du cancer du col utérin chez qui aucune anomalie cervicale n'a été décelée ne nous ont pas été communiqué.

DISCUSSION

I. Discussion autour du programme de détection précoce du cancer du col utérin :

Avant de procéder à l'évaluation des réalisations du programme de détection précoce du cancer du col utérin, il nous a semblé primordial de mener une discussion autour du test de dépistage, adopté par ce programme (ces performances; ces avantages; ces inconvénients...etc).

1. Techniques de dépistage du cancer du col utérin :

a. Les méthodes visuelles :

Les méthodes visuelles du dépistage du cancer du col de l'utérus, consistent à l'inspection du col à l'œil nu, ou par l'intermédiaire d'un colposcope, après application de l'acide acétique à 5 % (Inspection Visuelle du col utérin après application d'Acide acétique IVA) et \ ou de soluté de Lugol (Inspection Visuelle du col utérin après application du Lugol IVL), dans le but de détecter des lésions cervicales précancéreuses ou cancéreuses [140].

i. L'examen sans préparation :

L'examen sans préparation se complète après avoir débarrassé le col de l'utérus de ses sécrétions, en prenant garde de ne pas le faire saigner par un essuyage traumatisant, d'où l'intérêt de la pissette de sérum physiologique.

L'épithélium pavimenteux (retrouvé au niveau de l'exocol), normal, apparaît rose et l'épithélium cylindrique (présent au niveau de l'endocol) rouge, en raison de la réflexion de la lumière à partir du stroma sous-jacent, richement vascularisé (Figure 14). Au cours de cet examen on distingue [141]:

- Des zones rouges:

Il faut distinguer un col très rouge de celui à peine congestif et apprécier l'existence de vaisseaux, qu'on voit mieux au filtre vert.

- Les vaisseaux:

Il faut noter leur topographie, leur répartition diffuse ou limitée à certains secteurs du col, leurs trajets et leurs calibres.

- Des zones blanches:

- Si elles ont une surface relativement plane et qu'elles desquament quand on les racle avec une spatule; il s'agit de leucoplasie.
- Si elles ont une surface irrégulière, d'un blanc neigeux et qu'elles ne desquamant pas; il s'agit de condylome verruqueux.

- Des zones jaunes:

Il s'agit de zones de nécrose en imminence ou d'ulcération, elles ont donc une signification très péjorative.

- Des kystes glandulaires:

Il s'agit de formations arrondies, sous-épithéliales, avec des vaisseaux étirés en surface, de coloration variable selon leur ancienneté; translucides et volontiers en saillie lorsqu'ils sont de constitution récente, plans de couleur blanchâtre voire jaunes lorsqu'ils sont anciens.



Figure 14: Aspect colposcopique normal du col utérin à l'examen sans préparation [141].

ii. L'Inspection Visuelle du col utérin après application de l'Acide acétique (IVA) :

On pense que l'acide acétique à 5 %, provoque une coagulation ou une précipitation réversible des protéines cellulaires. Il provoque, également, un gonflement des tissus épithéliaux. En outre, il entraîne une déshydratation cellulaire et facilite la coagulation et l'élimination du mucus [140].

Après un temps d'attente de 30 secondes à 1 minute de l'application de l'acide acétique sur un épithélium normal, la couche cellulaire superficielle de ce dernier, contenant une faible quantité de protéine, ne connaîtrait qu'une légère coagulation protéique. Alors que l'acide ne peut pénétrer suffisamment dans la couche cellulaire profonde, contenant plus de protéines, et la précipitation protéique en résultant serait limitée. La réaction acidophile au niveau d'un épithélium normal est, donc, minime et ne suffit pas à masquer la couleur rose \ rouge du stroma sous-jacent. Ainsi [141] :

- ❖ L'épithélium pavimenteux pâlit à peine;
- ❖ L'épithélium cylindrique devient facile à identifier; constitué de papilles: les papilles cylindriques.
 - Les papilles cylindriques sont des formations papillaires, coalescentes, rosées, translucides, arrondies en « grains de raisin », parfois plus allongées en «doigts de gant», mieux visibles au fort grossissement. Leur identification est synonyme d'épithélium glandulaire (Figure 15);
- ❖ La jonction pavimento-cylindrique peut être identifiée souvent surlignée de blanc; traduisant le surplomb de l'épithélium malpighien au-dessus du glandulaire. Elle est située de façon variable, idéalement à l'orifice anatomique du col, souvent plus ou moins extériorisée sur l'exocol chez la femme en phase d'activité ovarienne, parfois intériorisée. Il faut s'acharner à la visualiser en entrouvrant le col à la pince ou en utilisant un spéculum endocervical. Cette zone est très importante, car c'est à ce niveau que débutent les lésions. Quand elle est identifiée, la colposcopie est dite concluante, significative ou satisfaisante.

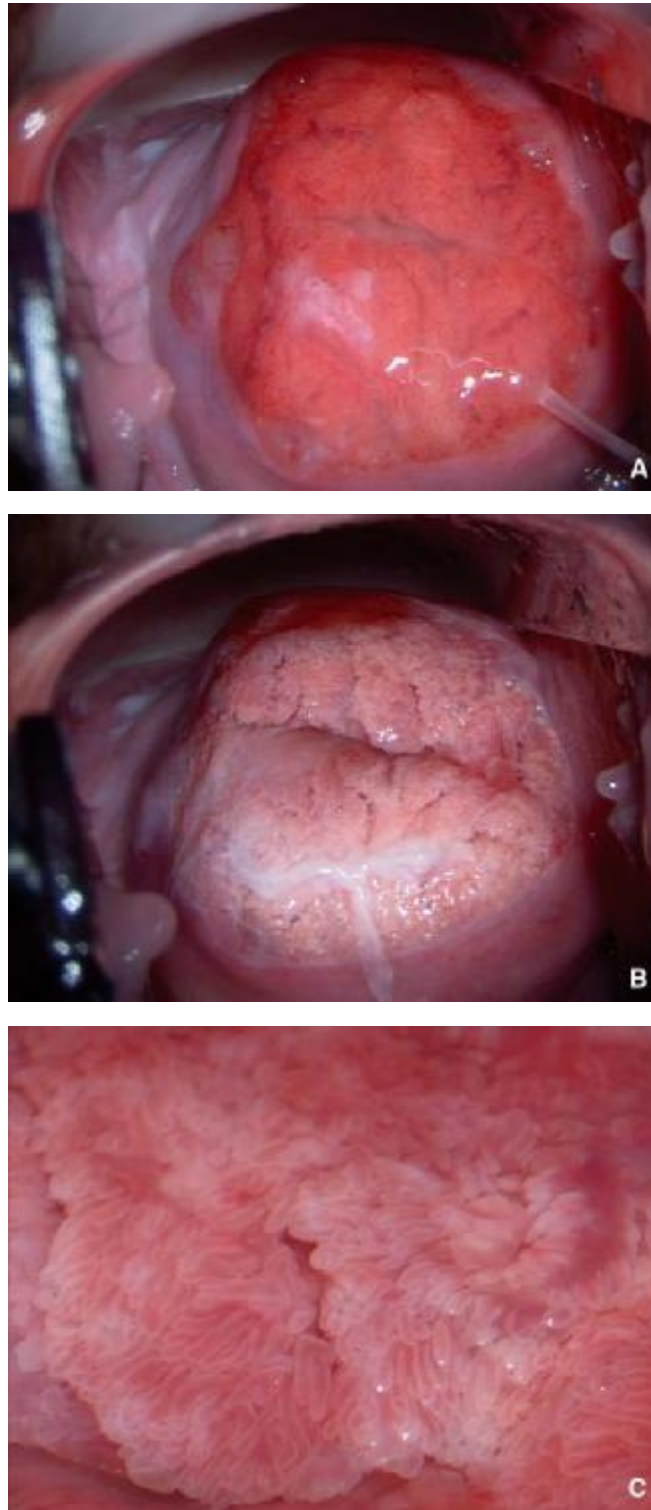


Figure 15: Aspect colposcopique anormal d'un col utérin à l'examen sans préparation (visualisation d'une zone rouge) (A), après application d'acide acétique (mise en évidence de la zone rouge correspondant à un ectropion) (B) et à fort grossissement (visualisation des papilles cylindriques) (C) [141].

En revanche, lorsqu'on applique l'acide acétique sur un épithélium contenant de fortes quantités de protéines cellulaires, en l'occurrence ceux où siège une néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN) ou un cancer du col, la réaction acidophile sera maximale, ce qui empêchera la lumière de pénétrer et de se réfléchir à partir du stroma sous-jacent et masquera sa couleur. Cela se traduit par un blanchissement notable, visible à l'œil nu, de l'épithélium en question comparé à la coloration rosâtre habituelle environnante (Figure 16).

Cette zone blanche, traduisant la forte réaction acidophile, peut revêtir différents aspects [141] selon :

- Sa rapidité d'apparition: parfois immédiate, quelquefois tardive;
- Son intensité: parfois très discrète ou au contraire très intense;
- Sa tonalité : blanc opaque ou brillant, parfois même neigeux;
- Son caractère homogène ou avec surimpression vasculaire:
 - Si les vaisseaux sont perpendiculaires à l'épithélium, ils apparaissent sous forme d'une ponctuation rouge;
 - Si les vaisseaux sont parallèles à l'épithélium, ils apparaissent sous forme d'un réticulum qu'on appelle mosaïque;
 - Qu'il s'agisse de ponctuation, de mosaïque ou d'association des deux, il faut apprécier la régularité ou au contraire l'irrégularité des piquetés ou des réticulums vasculaires, leur espacement, une éventuelle impression de relief qui est un signe de gravité;
- Ses contours: ils correspondent en général à une lésion stable s'ils sont bien définis, alors qu'ils correspondent à une lésion évolutive s'ils sont flous;
- Une zone restant rouge après acide acétique : il s'agit d'une érosion ou d'une ulcération, là encore c'est un signe très péjoratif;

- Des orifices glandulaires: dont la valeur séméiologique varie selon qu'ils reposent sur un épithélium normal ou acidophile, qu'ils sont limités à la zone de progression ou étendus à toute la zone blanche, qu'ils sont cernés ou non d'un halo blanchâtre, de forme arrondie ou allongée telles de véritables fentes.

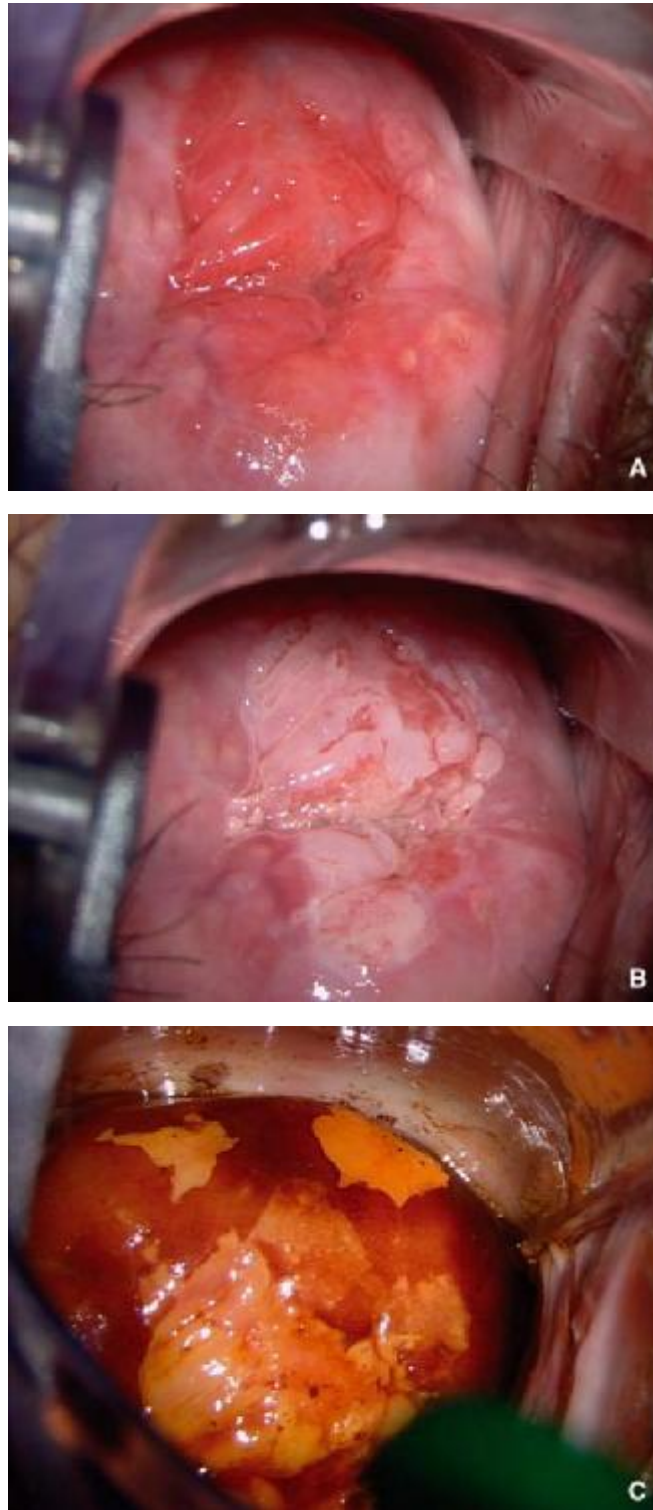


Figure 16 : Aspect colposcopique anormal d'un col utérin à l'examen sans préparation (visualisation d'une zone rouge congestive) (A), après application d'acide acétique (la zone suspecte est acidophile) (B) et après application du Lugol (C) [141].

L'annexe 2 présente les différents aspects possibles lors d'une IVA, ainsi que leurs interprétations.

Dans le cas d'une CIN, la réaction acidophile est limitée à la zone de remaniement, près de la jonction pavimento-cylindrique. Tandis que dans le cas d'un cancer, cette réaction affecte souvent la totalité du col. Les modifications acidophiles associées aux lésions de CIN et aux stades précoces du cancer invasif infra-clinique, apparaissent rapidement et persistent quelques minutes; elles persistent entre 3 et 5 minutes dans le cas des CIN de haut grade (2 et 3) et du cancer invasif.

iii. L'Inspection Visuelle du col utérin après application du Lugol (IVL) (ou test de Schiller):

L'épithélium pavimenteux est riche en glycogène. Tandis que les CIN ou encore les cancers invasifs du col de l'utérus, tout comme l'épithélium cylindrique n'en contiennent pas ou très peu.

L'iode étant glycophile, une solution iodée (comme le soluté du Lugol) sera, alors, absorbée par un épithélium riche en glycogène et engendrera une modification de sa coloration vers une couleur brune, noire ou acajou.

Ainsi, un épithélium pavimenteux normal (différencié et mature) riche en glycogène, prend une couleur brune, noire ou acajou après application du soluté du Lugol. L'épithélium cylindrique lui, ne contenant pas de glycogène, ne prend pas la coloration à l'iode, il est dit iodo-négatif, il peut même paraître légèrement décoloré à cause de la fine pellicule déposée par la solution iodée. L'épithélium métaplasique immature, ne prend pas la coloration à l'iode ou la prend partiellement [142].

Néanmoins, les zones épithéliales affectées par une CIN ou un cancer invasif du col, sont également iodo-négatives, apparaissant sous l'aspect de régions jaune moutarde ou safran, épaisses, dont on précise les contours nets ou flous, le

caractère homogène ou non et la présence ou non des aspects en mosaïque inversé; très évocateurs voire pathognomonique de l'infection à HPV (Figure 17) [140;141].

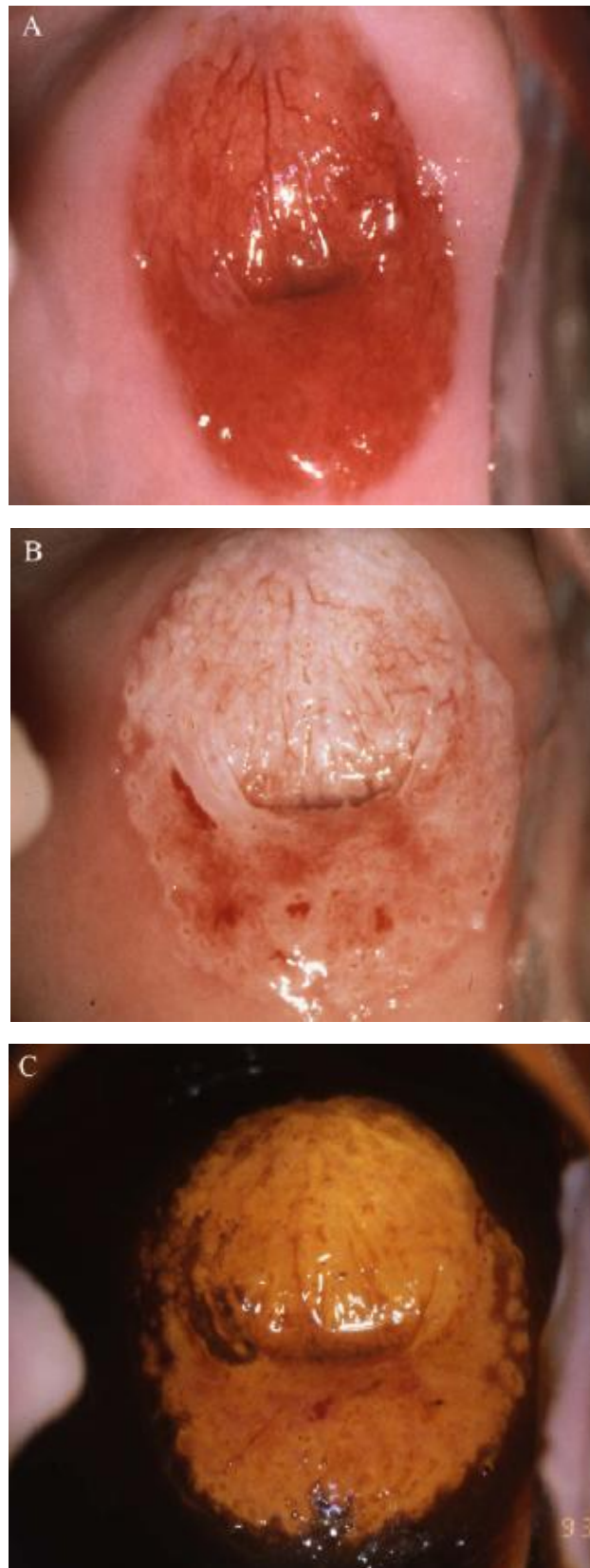


Figure 17 : Aspect colposcopique d'une néoplasie intra-épithéliale cervicale de stade 3 à l'examen sans préparation (A), après application de l'acide acétique (B) et après application du Lugol (C) [143].

L'annexe 3 présente les différents aspects rencontrés lors d'une IVL, ainsi que leurs traductions pathologiques.

b. Le Frottis Cervico-Vaginal (FCV) :

Le frottis permet d'effectuer une analyse cytologique, de cellules prélevées, à partir de laquelle une analyse histologique pourrait être nécessaire, afin de préciser le diagnostic lésionnel [144].

Les modalités de réalisation du Frottis Cervico-Vaginal (FCV), ont été décrites pour la première fois, en 1943, par Papanicolaou [145].

Actuellement, il existe deux techniques validées de réalisation du FCV : le frottis conventionnel et le frottis en milieu liquide.

i. Le FCV conventionnel (ou test de Papanicolaou) :

➤ **Assurance qualité :**

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) a effectué, en 1998, une analyse des performances du frottis conventionnel sur des publications sélectionnées entre 1992 et 1998 [146].

La sensibilité et la spécificité de la technique variaient, respectivement, entre 32 à 73 % et 40 à 83 %, quand le seuil de détection est une lésion intra-épithéliale de bas grade (LSIL). Tandis qu'elles étaient entre 32-98 % et 57-82 %, si le seuil de détection est une lésion intra-épithéliale de haut grade (HSIL) [147].

Il s'avère alors que la sensibilité du FCV conventionnel, à dépister les lésions cervicales intra-épithéliales, reste imparfaite.

Ainsi, le frottis n'a de valeur que quand il est positif; c'est la répétition fréquente et régulière du test qui pourra rattraper un éventuel faux négatif à un stade encore favorable [148].

Il est estimé que un à deux tiers des faux négatifs du FCV, en matière de détection des néoplasies intra-cervicales, sont dus à un mauvais prélèvement [149].

D'où l'intérêt majeur du respect des conditions de prélèvement suivantes :

- Le FCV devrait être réalisé à distance de la période menstruelle; idéalement en milieu de cycle, à distance d'un rapport sexuel de 24 à 48 heures, en dehors de toute thérapeutique locale ou d'infection, et si nécessaire, en cas d'atrophie chez la femme ménopausée, après traitement oestrogénique;
- Il faudrait éviter de faire le toucher vaginal avant le frottis et d'utiliser un lubrifiant;
- Le col devrait être parfaitement exposé à l'aide d'un speculum.

➤ **Technique de réalisation :**

Après mise en place d'un spéculum et visualisation du col de l'utérus, le préleveur (médecin; infirmier; technicien de laboratoire...etc), prélève les cellules de la surface de l'épithélium cervico-vaginal, à l'aide d'une spatule d'Ayre associée à une cytobrosse, ou de préférence une spatule d'Ayre modifiée, ou encore un dispositif de prélèvement de type Cervex Brush® (Figure 18).

Le prélèvement doit intéresser la totalité de l'orifice cervical externe avec l'endocol, ainsi que la zone de jonction, siège électif de l'infection par HPV et de la cancérisation.

Puis, le prélèvement est, directement, étalé sur une lame, à partir des deux faces du dispositif de prélèvement, les cellules doivent être disposées uniformément et en couche mince. La lame est, immédiatement, fixé par un spray de fixateur-laque- vaporisé, situé à 15-25 cm de distance de celle-ci.

Ensuite, l'échantillon accompagné d'un document contenant les renseignements clinique de l'intéressée, est envoyé au laboratoire d'anatomopathologie pour lecture directe de la lame par le cytologiste, à la recherche de signes en faveur de l'infection par HPV (koïlocyte) ou d'une dysplasie

cervicale [147;150;151].

ii. Le FCV en milieu liquide :

Cet examen a été introduit au milieu des années 1990, il est surtout utilisé dans les milieux disposant de ressources élevées [152].

Pour effectuer ce frottis, on procède par la même technique et on respecte les mêmes règles de prélèvement du FCV conventionnel, sauf que dans ce type de frottis, la totalité du prélèvement est introduite dans un flacon contenant un fixateur.

C'est au laboratoire qu'on pratique un étalement de l'échantillon en couche fine, tout en éliminant de la préparation les facteurs qui péjorent sa qualité à savoir les cellules sanguines, les cellules inflammatoires et les cellules males fixées [147;152] (Figure 18).

Plusieurs frottis liquide existent sur le marché, mais seulement deux sont validés et peuvent être utilisés en toute sécurité [153] : Thin Prep (Cytoc) et Sure Path (Tripath). Elles ont obtenu l'approbation de l'agence américaine Food and Drug Administration (FDA), respectivement, en 1996 et 1999 [154].

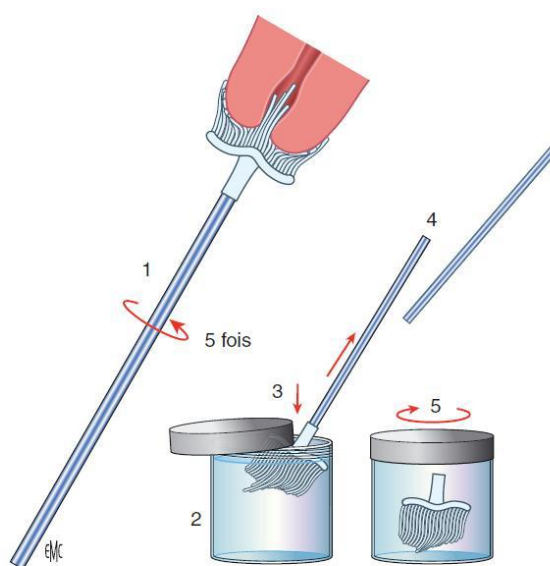


Figure 18 : Méthode du prélèvement pour FCV en milieu liquide

(Préparation Sure Path®) [155].

Beaucoup d'études comparent les performances des deux techniques cytologiques. L'évaluation de l'ANAES en 2002 a porté sur; 17 études avec contrôle histologique et neuf études sans contrôle biopsique [147].

Sur les études retenues, la sensibilité du FCV en milieu liquide est le plus souvent supérieure à celle du frottis conventionnel, mais la différence n'est pas significative. Alors que les données ne permettaient pas de conclure sur la spécificité [147].

iii. Interprétation du FCV :

Afin de tenir compte du degré de précision de l'interprétation cytologique, est apparu en 1991, une classification propre aux lésions cytologiques qui a été actualisée en 2001 : le système de Bethesda; qui s'applique quelle que soit la technique utilisée pour réaliser le frottis (Annexes 4) [156].

Les figures 19, 20 et 21 illustrent des exemples d'aspects cytologiques observés lors de l'interprétation de FCV.

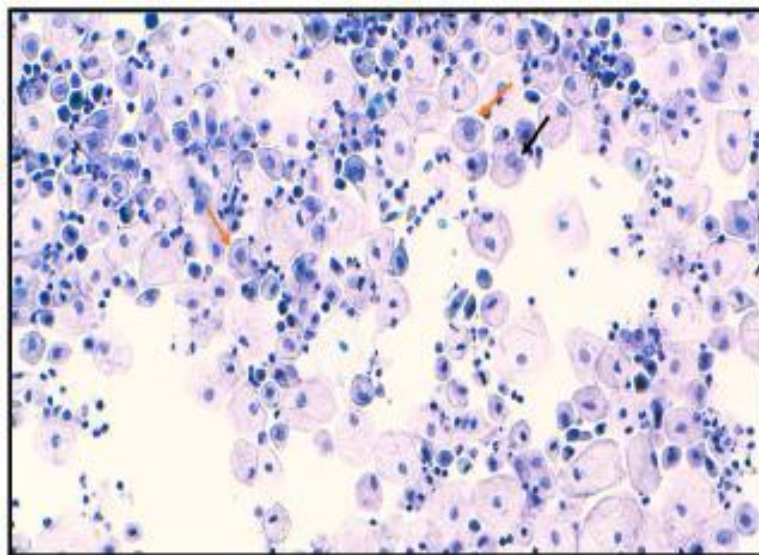
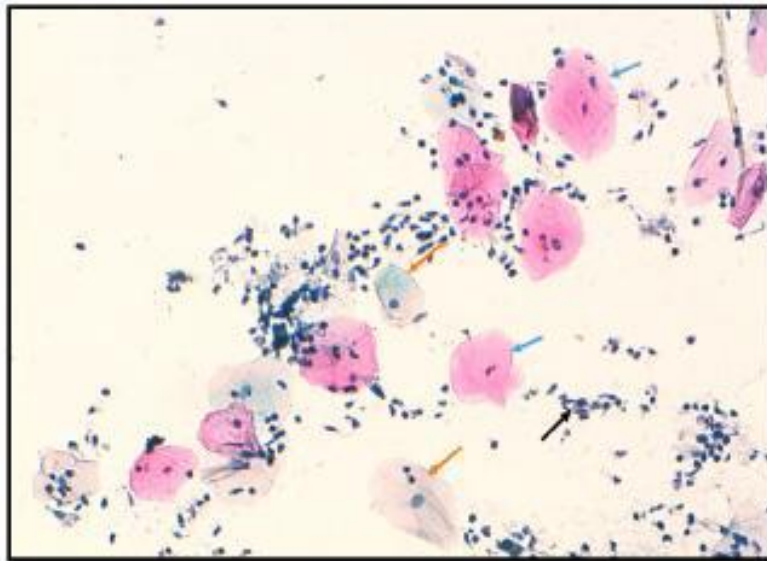


Figure 19 : FCV inflammatoire [157].

- En haut : Papanicolaou x40: cellules intermédiaires (flèche orange), amas de cellules endocervicales (flèche noire), cellules inflammatoires (flèche bleue).
- En bas : Papanicolaou x20: cellules superficielles (flèche noire), cellules intermédiaires (flèche orange).

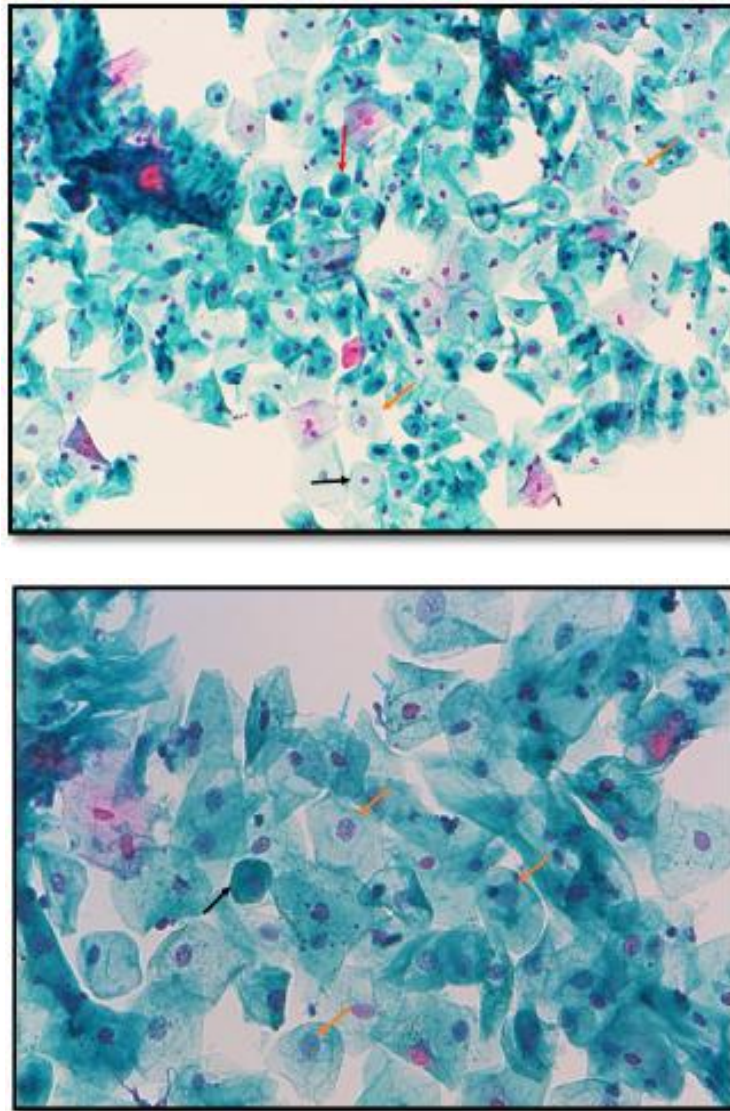


Figure 20 : FCV ASC-US [157].

- En haut : Papanicolaou x20: atypies de signification indéterminée (ASCUS) : Cellules intermédiaires aux noyaux incisurés, légèrement augmentés de taille, aux contours réguliers, à chromatine homogène (flèche orange). Cellule parabasale normale (flèche noire).
- En bas : Papanicolaou x40: atypies de signification indéterminée (ASCUS) : Cellules intermédiaires aux noyaux incisurés, légèrement augmentés de taille, aux contours réguliers, à chromatine homogène (flèche orange). Cellule intermédiaire normale (flèche noire), cellules parabasale normales (flèche orange).

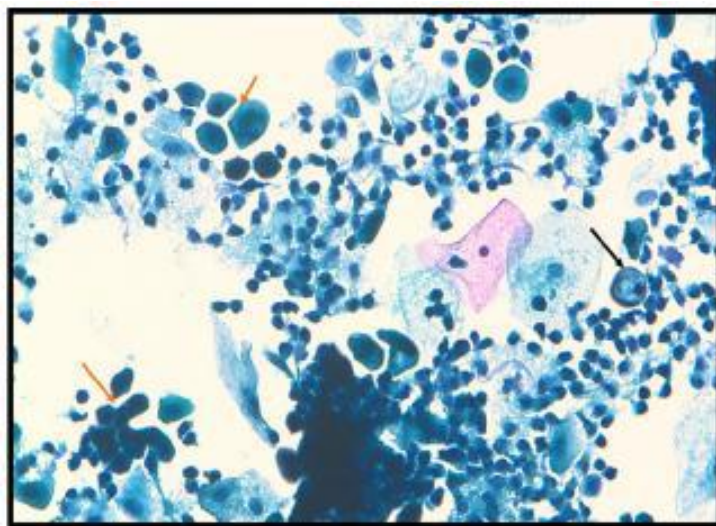


Figure 21 : Suspicion d'ASC-H [157].

- Papanicolaou x40: suspicion d'atypies de haut grade (ASC-H) : amas de cellules basales et parabasales aux noyaux augmentés de taille, aux contours irréguliers, hyperchromatiques (flèche orange).

Les frottis considérés comme non interprétables, correspondent à 1–2 % de la totalité des frottis de routine [158]. Ils le sont pour les raisons suivantes [159] :

- ❖ La pauci-cellularité, surtout pour le frottis conventionnel;
- ❖ La présence d'hématies ou de cellules inflammatoires;
- ❖ Un défaut de fixation.

La présence de cellules endocervicales est le témoin d'une bonne représentativité de la jonction squamo-cylindrique, elles sont importantes à analyser pour détecter une éventuelle lésion de l'épithélium cylindrique endocervical [159].

Leur absence ne correspond plus à un critère rendant le FCV non interprétable dans le système de Bethesda 2001, mais elle doit être mentionnée sur le compte rendu cytologique, et c'est au clinicien de décider de refaire le prélèvement ou non, en fonction de la situation anatomique de la jonction squamo-cylindrique [160].

c. Le test à HPV :

Le lien de causalité entre l'infection par le papillomavirus humain et le cancer du col de l'utérus, a permis la mise au point d'un test biologique de dépistage de ce dernier reposant sur la recherche de l'ADN viral, à partir d'un prélèvement réalisé en plus du FCV conventionnel ou de préférence à partir du liquide résiduel d'un frottis en milieu liquide [161].

2. Performances de l'IVA comparées aux autres tests de dépistage du cancer du col utérin :

a. IVA versus FCV :

Le FCV conventionnel et l'IVA ont été évalués simultanément dans plusieurs études, menées dans de nombreux pays.

Le tableau 6 présente les résultats de quelques séries de la littérature visant une analyse comparative entre le FVC et l'IVA [162;163;164;165].

Tableau 6 : Comparaison des performances de l'IVA et du FCV [162;163;164;165].

Auteur (Pays; année)	IVA		FCV	
	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité
	%	%	%	%
Ghaemmaghani (Iran; 2004) [163]	74,3	94	72	90,2
Bomfin (Brésil; 2005) [162]	100	78	18	100
Doh (Cameroun; 2005) [164]	70,4	77,6	47,7	94,2
El Hanchi; Bakali El Ghazouani (Maroc; 2011) [165]	100	84,5	78	78,2

Comme le montre le tableau ci-dessus, l'IVA présente une sensibilité, en matière de dépistage du cancer cervicale et de ses lésions précurseurs, supérieure à celle du FCV.

Cependant, deux enquêtes parmi quatre, ont souligné que l'IVA a une spécificité inférieure par rapport à celle du FCV.

b. IVA versus test à HPV :

Selon différentes études, le test à HPV présente une sensibilité et une spécificité supérieures à celles de l'IVA [166;167;168;169].

Un rapport provenant de la Chine, a démontré que le test à HPV est hautement sensible et modérément spécifique pour les néoplasies intra-épithéliales cervicales de stade 3 (CIN3) ou plus [167].

Par ailleurs, un essai clinique important mené en Afrique du Sud, a montré au bout de 36 mois de suivi, que la sensibilité du test à HPV et de l'IVA était respectivement de 90 % et 53 %, et leur spécificité était de 83 % et 78 % dans la détection des CIN2 et CIN3 [168].

c. Assurance qualité de l'IVA :

Les procédures de l'assurance qualité de l'IVA doivent être standardisées, car la haute performance de la technique est fortement liée aux mesures entreprises par le personnel soignant pour l'exécution du test.

Ces mesures sont décrites comme suit :

- ✓ Préparation et utilisation de l'acide acétique à 5 % quotidiennement;
- ✓ Conservation de l'acide acétique dans un flacon étiqueté;
- ✓ Utilisation d'une source lumineuse type lampe halogène pour bien visualiser le col utérin;
- ✓ Utilisation d'un chronomètre ou d'une horloge murale pour s'assurer d'une minute d'attente après application de l'acide acétique;

- ✓ Eviction des saignements par application délicate de l'acide acétique;
- ✓ Documentation numérique des résultats de l'IVA par une caméra numérique pour la révision des images;
- ✓ Surveillance de la fréquence de la positivité du test;
- ✓ Surveillance de la valeur prédictive positive du test pour les lésions de haut grade;
- ✓ Surveillance de la reproductibilité;
- ✓ Assurer une formation continue par l'organisation des cours de perfectionnement de la technique.

En général, l'IVA est une méthode relativement simple et d'apprentissage facile, l'élément essentiel à sa réussite est la formation continue du personnel soignant.

3. Place de l'IVA dans le dépistage du cancer du col utérin au niveau des pays en développement :

Les pays industrialisés ont opté pour le FCV comme test de dépistage du cancer du col de l'utérus. Au niveau de ces régions la répétition du test compense son manque de sensibilité.

Toutefois, l'insuffisance en ressources humaines qualifiées (anatomopathologistes; techniciens de laboratoire...etc) et en matériels nécessaire, rend ce choix du FCV impossible pour les pays en développement.

Par contre, l'IVA ne requiert pas autant d'infrastructure, son coût est abordable et sa performance est comparable à celle du frottis, ce qui fait d'elle l'option idéale pour les régions défavorisés.

Le Maroc, à l'instar des pays en voie de développement, a adopté l'IVA comme test de dépistage, dans le cadre de son programme de détection précoce du cancer du col utérin. Ce test sera complété par l'IVL, en cas de positivité ou de non vision de la zone de jonction.

II. Discussion des réalisations du programme de détection précoce du cancer du col utérin :

1. Principaux indicateurs de performance du programme :

a. Le taux de participation :

Le monitoring de la performance du programme de détection précoce du cancer du col utérin, est basé sur quatre principaux indicateurs objectivement vérifiables, dont le premier est le taux de participation de la population cible au dépistage, ayant lieu au niveau des Centres de Santé (CS) [137]. En effet, au niveau de la région Fès–Meknès et pour la période 2015–2016, le taux de participation visé et retenu est de 20 % [139].

Pour les années 2015 et 2016, au niveau de la région Fès–Meknès, la participation au programme est restée loin des 20 % voulus. Toutefois, le taux de participation au dépistage du cancer du col à l'échelle de la région en question, a légèrement augmenté entre les deux années, en passant de 9 à 11 %.

Plusieurs travaux portant sur l'analyse des facteurs influençant l'adhésion des femmes, aux programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus, ont été réalisés dans l'optique de se servir de ces facteurs comme leviers d'action pour la réussite de ces programmes.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) reconnaît, parmi les barrières au dépistage du cancer du col, la méconnaissance de la maladie, de ses symptômes et de la nécessité d'un suivi régulier [170]. Selon cette même source, cette méconnaissance existe, non seulement au sein de la population, mais aussi parmi les prestataires de soins et les décideurs [170].

Le même constat a été soulevé à l'échelle nationale. En effet, en 2006, l'étude connaissances, perceptions et attitudes à l'égard du cancer, menée par la Fondation

Lalla Salma prévention et traitement des Cancers (FLSC), a dévoilé que 60 % des marocains ne connaissent pas les précurseurs des cancers les plus fréquents (sein, utérus, poumon, prostate) [171]. L'étude a révélé également que seulement 46 % des femmes marocaines, ont considéré que le diagnostic précoce du cancer du col utérin pouvait augmenter les chances de guérison [171].

Cette situation se partage avec d'autres pays similaires. Effectivement, une étude menée dans les régions d'Arianna et de Zaghouan en 2000, a montré que le niveau de connaissance quant au cancer du col était très modeste en Tunisie [172].

La méconnaissance du cancer du col de l'utérus serait due, en partie, à sa faible médiatisation, comme l'appuient les observations des professionnels de santé à Marseille, concernant les immigrés de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur, en majorité maghrébins [173].

Un autre facteur de cette méconnaissance, et par conséquent de la non participation aux programmes de dépistage du cancer du col, serait, sans doute, le niveau intellectuel des femmes composant la population cible. En effet, selon une étude réalisée en 2009 par l'équipe du laboratoire d'épidémiologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Fès, les connaissances de la population marocaine vis-à-vis de certains facteurs de risque ou de protection contre le cancer, en général, étaient meilleures chez les sujets ayant des niveaux d'étude supérieurs par rapport aux analphabètes [174].

Par ailleurs, il est démontré que la connaissance de l'existence d'un programme de dépistage, constitue un facteur psychologique incitant à y participer [175].

En outre, d'autres enquêtes ont révélé que l'incitation par le médecin généraliste ou spécialiste, de même que la gratuité de l'acte de dépistage, sont des facteurs d'adhésion à celui-ci [176]. Ainsi, l'attitude des professionnels de santé,

surtout du premier niveau, joue un rôle pivot en matière de promotion de la participation de la population cible aux programmes de dépistage. Plusieurs études ont mis l'accent sur l'attitude et les recommandations des médecins de famille au regard du dépistage. D'autres études ont mis l'accent sur le style de la communication médecin / patient. Pour *Fox*, l'enthousiasme avec lequel le médecin communique avec sa patiente fait la différence entre les recommandations des médecins [177].

En revanche, un travail de recherche réalisé aux préfectures médicales de Rabat et Skhirat-Témara en 2012, dans le cadre d'une mémoire de fin d'études au sein de l'Institut National d'Administration Sanitaire (INAS), a dévoilé que 92,5 % des femmes questionnées n'ont aucune réticence envers l'examen gynécologique [178]. Cette constatation a été, également, rapporté par *Hsairi* en Tunisie [179]. Cependant les participantes à l'enquête marocaine ont rapportées des obstacles d'origine communicationnelle (absence d'accueil au niveau des centres de santé; insuffisance en compétences Counseling; insuffisance en d'éducateurs relais...etc) ne les permettant pas d'accéder aux messages de sensibilisation qui les concernent [178]. Dans ce même sens, des études internationales ont démontré qu'une approche éducative, participative et de proximité influençait, plus favorablement, les femmes issues de milieux défavorisés que des campagnes médiatiques ou des invitations écrites.

b. Le taux de référence :

Comme second indicateur de suivi du programme de détection précoce du cancer du col utérin, on retrouve le taux de référence des participantes, chez qui des anomalies du col ont été décelées, des Centres de Santé (CS), où le test de dépistage à été effectué, vers un Centre de Référence de Santé Reproductive (CRSR) ou un Centre Hospitalier Préfectoral ou Provincial (CHP), où la prise en charge sera

complétée [137]. Au niveau de la région Fès–Meknès et pour la période 2015–2016, le programme visait à atteindre un taux de référence de 6 %.

A l'échelle régionale et au cours des deux années, le programme a pu réaliser son objectif en termes de référence des femmes dépistées pour cancer du col. En effet, ce taux était de 6 % en 2015 et de 4 % en 2016.

Néanmoins, à l'échelle préfectorale et provinciale, l'objectif voulu en matière de référence n'était pas toujours atteint. Certaines préfectures et provinces ont dépassé le taux désiré, il s'agit notamment de Boulemane en 2015 (11 %), Taza et Sefrou en 2016 (11 % et 14 % respectivement). Tandis que d'autres sont resté loin du taux ciblé c'est le cas d'El Hajeb (2 % en 2015 et 2 % en 2016), de Moulay Yacoub (3% en 2015 et 2 % en 2016) et de Meknès (3 % en 2016).

Il est pertinent de mentionner qu'un maximum de 65 % des femmes référées des centres de dépistage dans le cadre du programme de détection précoce du cancer du col de l'utérus, ont été reçues au niveau des CRSR de la région Fès–Meknès en 2016. Le pourcentage non négligeable des pertues de vue pourrait être expliqué par les mêmes facteurs d'adhésion des femmes aux programmes de dépistage du cancer du col étalés dans le paragraphe précédent. Un autre facteur qui pourrait expliquer cette perte de vue serait l'insuffisance en infrastructure, matériel et ressources humaines dédiés au programme. En effet, pour toute la région il n'existe que 4 CRSR.

Notons que le taux de référence serait influencé par la formation du personnel de santé en matière de dépistage du cancer du col.

Une étude canadienne a conclut que si l'on veut qu'une formation soit vraiment utile, sa planification doit partir de réalités concrètes, à savoir, des tâches que l'apprenant accomplira durant l'exercice quotidien de sa profession. En effet, l'adulte apprend de façon plus efficace lorsqu'il sait au départ ce qu'il fera à court

terme avec ce qu'il aura appris et sa volonté d'apprendre s'oriente davantage vers les tâches à accomplir dans son poste.

Les auteurs de cette étude ont mis l'accent sur l'importance de l'analyse des besoins en formation dans la vision de mettre la main sur les lacunes possibles chez les apprenants [180].

Néanmoins, une enquête menée auprès des professionnels de santé à rabat en 2013 concernant la formation délivrée en matière de dépistage des cancers du sein et du col de l'utérus [176] a relevé les points suivants :

- 50 % des professionnels de santé soulignent que leurs attentes n'étaient pas prises en considération dans la planification de la formation;
- 63 % d'entre eux déclarent qu'ils n'étaient pas associés à la formulation des objectifs de cette formation;
- Seulement 51 % des enquêtés trouvent que le contenu de la formation est adapté aux besoins réels.

Un autre élément clé pour la réussite de toute formation serait Le transfert des acquis sur le terrain. Selon *Jean-Yves Le Louarn* et *Jonathan Pottiez*, l'application des notions apprises en formation dépend de quatre conditions; il faut que la personne :

- Trouve la formation « bonne » (utile et pertinente) ;
- Dispose des moyens d'appliquer ses acquis;
- Ait l'occasion d'appliquer les notions apprises;
- Sente le soutien de son milieu de travail [181].

Toutefois, selon certains participants à l'enquête de Rabat, une grande importance doit être accordée aux conditions de mise en œuvre des acquis de la formation en matière de détection précoce des cancers du sein et du col.

c. Taux de prise en charge:

Le troisième indicateur de suivi du programme de détection précoce du cancer du col utérin, est le taux de prise en charge des anomalies cervicales diagnostiquées (néoplasie intra-épithéliale ou cancer). Le programme vise à garder ce taux à 100 % [137].

Les lésions intra-épithéliales (LIE), diagnostiquées chez les participantes au programme de détection précoce du cancer du col de l'utérus, sont généralement traitées par résection à l'anse diathermique (RAD) [137]. Toutefois, certaines néoplasies intra-épithéliales (CIN), notamment les CIN3 ne que représentant 5 % des CIN de notre région en 2016, sont traitées chirurgicalement par conisation [137].

En 2015, sur 85 LIE diagnostiquées à l'échelle de la région Fès-Meknès dans le cadre du dépistage du cancer du col, 46 (la moitié) ont été traitées par RAD. Ce nombre de RAD réalisées a, dramatiquement, chuté en 2016. En effet, seules 7 LIE cervicales sur 84 ont été traitées par RAD.

Par contre le taux de prise en charge des cancers du col utérin, chez les patientes dépistées au niveau de la région Fès-Meknès, s'est amélioré en passant de 34 % à 71 % entre 2015 et 2016.

La faible prise en charge des lésions cervicales intra-épithéliales, pourrait être expliquée partiellement par une insuffisance en capital humain et matériel, au niveau des centres de références de la santé reproductive, chargé entre autre de la prise en charge des lésions cervicales intra-épithéliales.

Selon son manuel d'organisation et de fonctionnement, le CRSR est une structure d'appui aux établissements de santé de base relevant de la Délégation de Santé et qui devrait obéir à des normes d'infrastructure, de ressources humaines, d'équipements, de médicaments, de fongibles et d'organisation. Afin d'assurer la qualité des prestations, le CRSR doit disposer d'une équipe polyvalente constituée

de gynécologue plein temps, de deux médecins généralistes, de trois infirmières formés en santé reproductive et d'un personnel d'appui en nombre suffisant pour assurer l'accueil et l'orientation [182]. Toutefois les CRSR n'obéissent pas toujours à ces normes.

Une bonne organisation des systèmes de santé et de l'infrastructure en termes de fonctionnement, d'équipement adéquat et de prestataires qualifiés est une condition indispensable pour la réussite du programme [183].

Les participants à la conférence internationale sur le contrôle du cancer au Moyen- Orient et en Afrique (Appel de Marrakech 12-14 janvier 2012) sont conscients de ce problème et ont recommandé le renforcement les potentialités existantes en termes de structures, de moyens techniques et de personnel (infirmières, sages-femmes, médecins généralistes et spécialistes) [184].

2. Autres indicateurs de performances du programme :

a. Proportions des différents stades de néoplasies intra-épithéliales :

Une étude anatomo-pathologique, menée dans le cadre d'une thèse de médecine, portant sur les cas de cancer du col de l'utérus diagnostiqués au service d'anatomo-pathologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès sur une période de 3 ans allant de Janvier 2009 à Décembre 2011 a montré que le diagnostic de lésions intra-épithéliales de bas grade (LSIL) qui correspondent en fait aux néoplasies intra-épithéliales de stade 1 (CIN1) était posé pour la moitié des frottis cervico-vaginaux réalisés. Tandis qu'un faible pourcentage de lésions intra-épithéliales de haut grade (HSIL) correspondant aux CIN 2 et 3 a été diagnostiqué [185].

Cependant, en 2016 à l'échelle de la région Fès-Meknès les CIN1 représentaient les lésions intra-épithéliales les plus diagnostiquées chez les femmes dépistées pour cancer du col de l'utérus en composant plus des $\frac{3}{4}$ des CIN de la région. Les CIN2 occupaient le deuxième rang des lésions intra-épithéliales fréquemment diagnostiquées (17 % des cas), suivies par les CIN3 (5 % des cas).

Ce contraste; cette diminution de la proportion des CIN 2 et 3 en faveur des CIN1 après mise en place du programme de détection précoce du cancer du col utérin au niveau de la région Fès-Meknès pourrait signifier une certaine réussite de ce programme au niveau de la région.

Ces résultats sont corroborés à ceux d'un essai clinique mené en Afrique du Sud, évaluant l'efficacité de l'IVA et du test à HPV. L'essai a conclu, en 2005, que les deux approches étaient sûres et qu'elles impliquaient une prévalence moindre de lésions de haut grade précurseurs du cancer du col de l'utérus, comparé à une évaluation reportée à 6 et 12 mois [186].

Un suivi réalisé en 2010 dans le cadre du rapport précédent a fourni

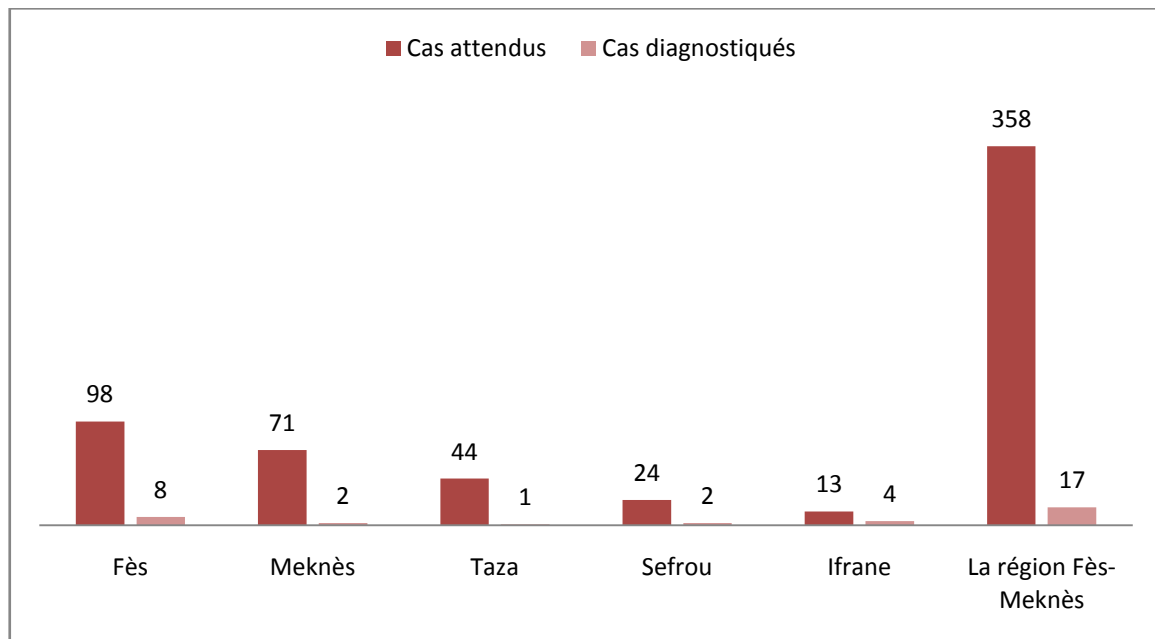
d'importantes informations sur l'efficacité à long terme de ces stratégies de dépistage [187]. En effet, Au bout de 36 mois de suivi, les chercheurs ont découvert que l'IVA accompagnée d'un traitement réduisait l'apparition des CIN3 de plus de 38%, comparé à un groupe de contrôle alors que cette réduction était de 77 % pour le test à HPV.

Toutefois, les résultats du programme de dépistage du cancer du col pourraient être biaisés d'une part par le faible taux de participation de la population cible et d'autre part par l'âge des participante. On sait que Les CIN1 sont les lésions dysplasiques cervicales les plus fréquentes chez les femmes jeunes.

b. Nombres de cancers du col utérin diagnostiqués-attendus :

Etant donné que l'incidence du cancer du col de l'utérus au Maroc est estimée à 16,3 nouveaux cas pour 100 000 femmes par an [2] et en connaissant les effectifs des populations féminines, on peut calculer le nombre de cancers du col attendus au niveau des différentes régions du Royaume.

Le graphique 10 compare le nombre de cancers du col utérin diagnostiqués dans le cadre du programme de détection précoce de ce cancer avec le nombre de cas attendus, au niveau des différentes provinces et préfectures de la région Fès-Meknès pour l'année 2016.



Graphique 10 : Nombres de cancers du col de l’utérus attendus et diagnostiqués au niveau de la région Fès–Meknès en 2016.

Parmi 358 cas de cancer du col attendus dans notre région en 2016, seuls 17 ont été, effectivement, diagnostiqués dans le cadre du programme de détection précoce de ce cancer, soit environ 5 %.

Soulignons que le programme de détection précoce du cancer du col utérin cible une population dont l’âge varie entre 30 et 49 ans, qui ne correspond pas à la tranche d’âge connaissant l’incidence maximal du cancer du col.

RECOMMANDATIONS

Nous espérons par notre travail visant à évaluer le programme de détection précoce du cancer du col utérin, fournir un argumentaire convainquant aux recommandations que l'on propose aux responsables de la politique de santé, non seulement au niveau de la région Fès-Meknès mais aussi à l'échelle nationale, afin d'améliorer ce programme. Sur les lignes suivantes s'étalent nos suggestions :

❖ **Sur le plan infrastructure :**

- Implanter le programme au niveau de la province de Taounate ;
- Doter chaque préfecture ou province de la région d'un Centre de Référence de Santé Reproductive (CRSR) qui lui est propre ;
- Equiper ces centres par les moyens nécessaires à la réalisation de l'IVA \ IVL et de colposcopie pour le dépistage du cancer du col et de ses précurseurs, ainsi que par le matériel requis pour pratiquer les résections à l'anse diathermique des lésions précancéreuses.

❖ **Sur le plan ressources humaines :**

- Intégrer le passage par les CRSR parmi les stages délivrés aux étudiants de la sixième année de médecine et inclure la pratique de l'IVA sur leurs carnets de stage comme étant un des objectifs principaux de cette formation ;
- Créer des pools préfectoraux et provinciaux dédiés à la formation et à la formation continue des personnels de santé en matière de détection précoce du cancer du col de l'utérus. Ces formations doivent s'intéresser non seulement à l'aspect scientifique et technique de la question mais également aux compétences communicationnelles du personnel formé.
- Motiver les différents intervenants en organisant par exemple des compétitions interprovinciales, ou interrégionales en matière de

détection précoce du cancer du col.

❖ Sur le plan organisationnel :

- Adopter l'approche « visite unique » en faisant des CRSR le premier niveau d'application du programme de détection précoce du cancer du col utérin. Ainsi, les femmes chez qui on pose le diagnostic d'une lésion précancéreuse pourraient bénéficier d'une résection de ces lésions au cours de la même visite, ce qui réduirait le nombre des perdues de vue.
- Respect du circuit proposé pour la mise en œuvre du programme ;
- Mettre en ligne les réalisations du programme de façon annuelle afin de faciliter l'accès à l'information, et ainsi, de faciliter les recherches académiques ayant comme objectifs l'évaluation du programme et \ ou l'étude des contraintes s'opposant à son exécution.

❖ Sur le plan promotion du programme :

- Mettre en place des affiches et diffuser des spots publicitaires sur les chaînes nationales de télévision, les stations radios, les réseaux sociaux ainsi qu'au niveau des moyens de transport public, concernant le cancer du col : ses facteurs de risque ; la possibilité de guérison de la néoplasie en cas de diagnostic à un stade précoce ; l'existence du programme de détection précoce et le niveau de son exécution. Ces spots devraient être permanents à différents moment de la journée, en dialecte marocain et en amazigh.
- Organiser des visites régulières telles que les lycées et les usines dans l'optique d'informer et d'inciter les femmes à adhérer au programme de détection précoce du cancer du col de l'utérus.

Enfin, il nous paraît impératif de traiter le sujet de détection précoce du cancer

du col dans sa globalité comprenant, en plus des mesures techniques nécessaires, des mesures sociales globales.

CONCLUSION

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer de la femme marocaine, après le cancer du sein, en termes d'incidence et de mortalité. En effet, plus de 2200 nouveaux cas de cancer du col se déclarent chaque année dans notre pays, dont près de la moitié décèdent.

Ces chiffres peuvent être qualifiés de regrettable, vu les opportunités disponibles : vaccination; dépistage; détection précoce et progrès de prise en charge de cette néoplasie.

Actuellement, le Maroc dispose de son programme de détection précoce du cancer du col utérin, basé sur l'inspection visuelle du col après application de l'acide acétique (IVA). Ce programme représente un maillon d'or en matière de lutte contre cette affection.

Le travail que vous avez entre les mains vise à évaluer les réalisations du programme de détection précoce du cancer du col, au niveau de la région Fès-Meknès, pour la période 2015-2016.

Les résultats de notre recherche indiquent que les réalisations du programme restent encore loin des objectifs qu'il s'est fixé, notamment en termes de participation de la population cible.

Le taux élevé des perdues de vue, ainsi que l'écart important entre le nombre de cas de cancer du col de l'utérus attendu et le nombre de cas diagnostiqué dans le cadre du programme, sont d'autres éléments qui suscitent une profonde réflexion sur les éventuelles contraintes à l'exécution du programme de détection précoce du cancer du col.

A la lumière de la discussion de nos résultats, nous avons tiré quelques recommandations dans l'optique de permettre à ce programme d'atteindre ces objectifs. Ces recommandations intéressent essentiellement le renforcement de l'infrastructure requise pour la mise en œuvre du programme, la formation et la

motivation du personnel de santé, l'adoption de l'approche « visite unique » et la promotion du programme auprès de la population.

RESUMES

RESUME

Le cancer du col utérin représente un véritable problème de santé publique en population féminine mondiale, en particulier dans les pays en voie de développement. Au Maroc, le cancer du col est le deuxième cancer féminin en termes d'incidence et de mortalité, après le cancer du sein.

Toutefois, son histoire naturelle longue, l'existence de nombreuses lésions précancéreuses curables qui lui précèdent, ainsi que l'existence d'un test de dépistage acceptable et de traitements disponibles, font du cancer du col de l'utérus un candidat idéal au dépistage. Ce dernier constitue, au fait, un maillon d'or en matière de lutte contre cette affection, à côté de la vaccination anti-HPV.

A cet effet, dans le cadre du Plan National de Prévention et de Contrôle des Cancers (PNPCC), le Maroc dispose actuellement de son programme de détection précoce du cancer du col de l'utérus, basé sur l'Inspection Visuelle de col après application de l'Acide acétique (IVA) comme alternative idéal, dans notre contexte, au frottis cervico-vaginal.

En effet, la technique ne requière pas autant d'infrastructure que le frottis, avec un coût abordable et une performance comparable à ce dernier.

A travers ce travail, nous nous sommes proposés pour évaluer les réalisations du programme de détection précoce du cancer du col, à l'échelle de la région Fès-Meknès, pour la période 2015-2016.

Le taux de participation de la population cible au programme était de 9 % en 2015 et de 11 % en 2016.

Le taux de référence des participantes chez qui l'IVA, réalisée aux différents Centre de Santé (SC) de la région en question, a été positif ou négatif avec zone de jonction non vue, vers les Centres de Référence de Santé Reproductive (CRSR) ou les Centres Hospitaliers Préfectoraux (CHP), était respectivement de 6 % et de 4 % en

2015 et 2016.

Parmi les femmes référées des CS, un maximum de 65 % serait reçu au niveau des CRSR\CHP en 2016. Tandis qu'un minimum de 35 % serait perdu de vue.

En 2015, parmi 85 lésions intra-épithéliales (LIE) cervicales diagnostiquées, seules 46 (La moitié) ont été prise en charge par résection à l'anse diathermique (RAD). Alors qu'en 2016, uniquement 7 RAD ont été effectués sur un total de 84 LIE.

Le taux de prise en charge des cas de cancer du col, a augmenté de 34 % à 71 % entre 2015 et 2016.

Les résultats de notre étude indiquent que réalisations du programme de détection précoce du cancer du col de l'utérus, au niveau de la région Fès-Meknès en 2015-2016, restent quand même loin des objectifs fixé, notamment en termes de participation.

Dans l'espérance d'optimiser les performances du programme nous proposons quelques recommandations tirées à la lumière de notre discussion; en l'occurrence le renforcement de l'infrastructure et la dotation en matériels requis pour sa mise en œuvre, la formation et la motivation du personnel de la santé, l'adoption de l'approche « visite unique », le remplacement de la résection à l'anse diathermique par la thermo-coagulation ou les méthodes chirurgicales et la promotion de ce programme auprès de sa population cible.

ABSTRACT

Cervical cancer is a real public health problem in the global female population, especially in developing countries. In Morocco, cervical cancer is the second more common cancer in women in terms of incidence and mortality, after breast cancer.

However, its long natural history, the existence of many pre-cancerous lesions that precede it, as well as the existence of an acceptable screening test and available treatments, make cervical cancer an ideal candidate for screening. This screening is, in fact, a golden link in the fight against this disease, next to the anti-HPV vaccination.

Currently, in the framework of the national plan for cancer prevention and control, Morocco has its own program for early detection of cervical cancer, based on the visual inspection of the cervix after application of acetic acid as an ideal alternative, in our context, of cervico-vaginal smear. Indeed, the technique does not require as much infrastructures as the smear, do have an affordable cost and a performance comparable to the smear.

Through this work, we propose to evaluate the achievements of the program of cervical early detection, in Fez-Meknes region, for the period 2015-2016.

The participation rate of the target population of the program was 9 % in 2015 and 11 % in 2016.

The reference rate of participants in whom the visual inspection, performed at different dispensary of our region, was positive or negative with the junction area not seen, to the Reference Center for Reproductive Health (RCRH) or the Prefectural Hospital Center (PHC) was 6 % in 2015 and 4 % in 2016.

Among the women referred from dispensaries a maximum of 65 % would be received at RCRH \ PHC in 2016. While a minimum of 35 % would be lost.

In 2015, only 46 cervical intra-epithelial lesions out of 85 (the half), were

managed by diathermic loop resection. Whereas, in 2016, only 7 resections were performed for a total of 84 lesions.

The management rate for cervical cancer increased from 34 % to 71 %, between 2015 and 2016.

The results of our study indicate that the achievements the cervical cancer early detection program, at the regional level remain far from the targets set, particularly in terms of participation of the target population.

In the hope of optimizing the performance of the program, we propose some recommendation drawn in the light of our discussion: strengthening the infrastructures and the equipments required for the implementation of the program, the training and the motivation of the health care providers, the adoption of the “single visit” approach, the replacement of diathermic loop resection by the thermocoagulation or surgical methods and the promotion of this program to its target population.

ملخص

يمثل سرطان عنق الرحم مشكلة حقيقية للصحة العامة النسائية خاصة في الدول النامية. في المغرب يعتبر هذا السرطان الثاني بعد سرطان الثدي من حيث عدد الإصابات و الوفيات. إلا أن التطور الطبيعي الطويل الأمد وجود العديد من الافات قبل السرطانية، فضلا عن وجود اختبار كشف مقبول و كذا العلاجات المتاحة، كلها عوامل تجعل من سرطان عنق الرحم مرشحا مثاليا للكشف. هذا الكشف، إلى جانب التطعيم ضد فيروس الورم الحليمي البشري، يعتبر نقطة جوهرية في مكافحة هذا النوع من السرطان.

في هذا السياق وفي إطار المخطط الوطني للوقاية و مكافحة السرطان، يتوفر المغرب حاليا على برنامج للكشف المبكر عن سرطان عنق الرحم، القائم على الفحص البصري لعنق الرحم بعد وضع حامض الأستيك. هذه التقنية تعتبر، بالنسبة لنا، بديلا مثاليا للطخة إذ لا تتطلب الكثير من البنيات التحتية، تكلفتها معقولة و أداؤها جيد.

في هذا العمل الذي بين أيديكم، نقترح تقييم لإنجازات برنامج للكشف المبكر عن سرطان عنق الرحم، على مستوى جهة فاس مكناس، للفترة 2015-2016.

بلغت نسبة مشاركة الفئة المستهدفة من البرنامج على مستوى الجهة 9 بالمئة سنة 2015 و 11 بالمئة سنة 2016.

بلغت نسبة إرسال المشاركات اللاتي كانت نتائج الكشف لديهن إيجابية أو سلبية مع عدم رؤية منطقة الوصل، من المراكز الصحية حيث أجري الكشف نحو المراكز المرجعية للصحة الإيجابية أو المراكز الاستشفائية الإقليمية، 6 و 4 بالمئة سنتي 2015 و 2016 على التوالي.

من بين النساء اللاتي تم إرسالهن، تم تلقي 65 بالمئة كحد أقصى في مراكز الاستقبال، بينما تم فقدان 35 بالمئة كحد أدنى و ذلك عام 2016.

في عام 2015، تم استئصال 46 فقط من بين 85 افة قبل سرطانية مشخصة، بينما تم

علاج 7 فقط من أصل 84 سنة 2016.

ارتفع معدل التكفل بالحالات السرطانية من 34 إلى 71 بالمئة بين عامي 2015 و

2016.

تشير نتائج دراستنا إلى أن إنجازات برنامج للكشف المبكر عن سرطان عنق الرحم لا تزال

بعيدة عن الأهداف المسطرة، لا سيما فيما يتعلق بنسبة مشاركة الفئة المستهدفة.

لذا و بهدف تحسين أداء البرنامج نقترح التوصيات التالية : تعزيز البنية التحتية و تجهيزها

بالمعدات اللازمة، تكوين و تحفيز مهنيي الصحة، اعتماد نهج " الزيارة الواحدة " و التعريف

بالبرنامج خاصة للفئة المستهدفة من خلاله.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. Centre International de Recherche sur le Cancer. Globocan 2012. Disponible sur : <http://www.iarc.fr>
- [2]. Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer. Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca 2008–2012. Rabat: ALSC ; 2016.
- [3]. Ministère de la santé au Maroc. PNPC : Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer 2010–2019. Rabat: Ministère de la santé ; 2010.
- [4]. Organisation Mondiale de la Santé. Cinquante–huitième assemblée mondiale de la santé. Résolution WHA58.22 prévention et lutte anticancéreuses. OMS; 25 Mai 2005.
- [5]. Circulaire ministérielle N° 142/DP/00 du 20 septembre 2010 : portant généralisation du Programme National de détection précoce de cancers du sein et du col de l’utérus, dans toutes les structures nationales.
- [6]. Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer. Registre des cancers de Rabat 2006–2008. Rabat: ALSC ; 2012.
- [7]. Rigoni–Stern D. Fatti statistici relativi alle malattie cancerose. Giorn. Devire Progr. Pathol. Terap 1842;2:507–517.
- [8]. Spano, Jean–Phillipe. Anne–Genevieve, Marcelin et Guislaine Carcelin. “Cancer et papillomavirus”, Bull.Cancer, vol.92, n°1, 2005, p.59–64.
- [9]. Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. Cancer Journal 2003;9(5), 348–59.
- [10]. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002;55(4):244–65.
- [11]. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189(1):12–9.
- [12]. Eileen M. Burd. Human Papillomavirus Laboratory Testing : the changing paradigm. Clin Microbiol Rev 2016 Apr; 29 (2): 291–319.

- [13]. Institut National de Veille Sanitaire. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etat des connaissances. Actualisation 2008. Disponible sur.
http://www.invs.sante.fr/publications/2008/cancer_col_uterus_2008/index.html
- [14]. Monsonégo J. Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. Paris : Springer ; 2007.
- [15]. Campo S, editors. Papillomavirus Research: From Natural History To Vaccines and Beyond. UK: Glasgow ; 2006.
- [16]. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324(1):17-27.
- [17]. Riethmuller D., Scaal J.P., Mouglin C. Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *Gynécol Obstét Fertil*, 2002. 30 : 139-146.
- [18]. N Muñoz, F.X Bosch, X Castellsagué, M Diaz, Silvia de Sanjose, D Hammouda et al. Against wich human papillomavirus shall we vaccinate and screen ? the international perspective. *International Journal of Cancer*. Vol 111, Issue 2, page 278-285, 20 August 2004.
- [19]. Louie et al. *Revue francophone des laboratoires* 2008.
- [20]. International Comittee on the Taxonomy of Viruses. Family Papillomaviridae. "Virus Taxonomy. Classification and nomenclature of viruses" 8 th report. Elsevier: Paris ; 2005.
- [21]. Gissmann L, zur Hausen H. Human papilloma virus DNA: physical mapping and genetic heterogeneity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976;73(4):1310-3.
- [22]. La rédaction. Les Papillomavirus humains : beaucoup de troubles bénins, quelques cancers. *La Revue Prescrire*. 2007 Fév; 27(280):112-117.

- [23]. Coursaget P, Touzé A. Les vaccins contre les papillomavirus. *Virologie* 2006;10(5):353–68.
- [24]. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. Séance du 23 mars 2007. Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/r_mt_230307_papillomavirus.pdf
- [25]. Monsonégo J. Infections à papillomavirus : état des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Paris : Springer ; 2006.
- [26]. Hantz S, Alain S, Denis F. Vaccins prophylactiques antipapilomavirus : enjeux et perspectives. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*. 2006 juillet–aout; 34(7–8):647–655.
- [27]. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(6):518–27.
- [28]. Lukasiewicz E, Aractingi S, Flahault A. Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale. *Ann Dermatol Veneréol* 2002;129(8–9):991–6.
- [29]. Li HX, Zhu WY, Xia MY. Detection with the polymerase chain reaction of human papillomavirus DNA in condylomata acuminata treated with CO2 laser and microwave. *Int J Dermatol* 1995;34(3):209–11.
- [30]. Lombard I, Vincent–Salomon A, Validire P, Zafrani B, de la Rochefordière A, Clough K, et al. Human papillomavirus genotype as a major determinant of the course of cervical cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2613–9.
- [31]. Riou G, Favre M, Jeannel D, Bourhis J, Le Doussal V, Orth G. Association between poor prognosis in early–stage invasive cervical carcinomas and non detection of HPV DNA. *Lancet* 1990;335(8699):1171–4.

- [32]. Bourgault–Villada I. Vaccination anti–Papillomavirus Humain : principes et état d'avancement. *La Revue De Médecine*. 2007 Jan; 28(1):22–27.
- [33]. Institut National de Santé Publique du Québec. L'infection au virus du papillome humain (VPH) : ampleur et nature du problème, explorations des avenues de prévention de ces infections et de leurs complications. Québec ; Novembre 2002.
- [34]. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Désy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high–risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180(5):1415–23.
- [35]. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Comité technique des vaccinations. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. CSHPF. Paris ; 2007.
- [36]. Ouvrage collectif. Place de la vaccination contre les papillomavirus humains en France : Réflexions d'experts. John Libbey Eurotext, Montrouge ; 2006.
- [37]. Campus d'Anatomie Pathologique – Collège Français des Pathologistes.
- [38]. Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolesc Health* 2005;37(6 Suppl):S3–9.
- [39]. OMS. “La lutte contre le cancer du col de l’utérus : guide des pratique essentielles ”, 2007, p.287.
- [40]. 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(9364):1159–67.
- [41]. 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(9):805–14.
- [42]. Tay SK, Tay KJ. Passive cigarette smoking is a risk factor in cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2004;93(1):116–20.

- [43]. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis—role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):20–8.
- [44]. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(18):1406–14.
- [45]. Szarewski A, Jarvis MJ, Sasieni P, Anderson M, Edwards R, Steele SJ, et al. Effect of smoking cessation on cervical lesion size. *Lancet* 1996;347(9006):941–3.
- [46]. Wu MT, Lee LH, Ho CK, Liu CL, Wu TN, Wu SC, et al. Lifetime exposure to environmental tobacco smoke and cervical intraepithelial neoplasms among nonsmoking Taiwanese women. *Arch Environ Health* 2003;58(6):353–9.
- [47]. Smith JS, Bosetti C, Muñoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf-Neto J, Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer* 2004;111(3):431–9.
- [48]. Gravitt PE, Castle PE. Chlamydia trachomatis and cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* 2001;285(13):1703–4.
- [49]. Smith JS, Muñoz N, Franceschi S, Eluf-Neto J, Herrero R, Peeling RW. Chlamydia trachomatis and cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* 2001;285(13):1704.
- [50]. Smith JS, Muñoz N, Herrero R, Eluf-Neto J, Ngelangel C, Franceschi S, et al. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *J Infect Dis* 2002;185(3): 324–31.
- [51]. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1604–13.
- [52]. Watts DH, Fazzari M, Minkoff H, Hillier SL, Sha B, Glesby M, et al. Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1-infected and high-risk HIV-1 uninfected

- women. *J Infect Dis* 2005;191(7):1129–39.
- [53]. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus–positive women. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(8):577–86.
- [54]. Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co–infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):41–6.
- [55]. Moscicki AB, Ellenberg JH, Vermund SH, Holland CA, Darragh T, Crowley Nowick PA, et al. Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls: impact of infection with human immunodeficiency virus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(2):127–34.
- [56]. Fairley CK, Chen S, Tabrizi SN, McNeil J, Becker G, Walker R, et al. Prevalence of HPV DNA in cervical specimens in women with renal transplants: a comparison with dialysis–dependent patients and patients with renal impairment. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(4):416–20.
- [57]. Penn I. Cancer in the immunosuppressed organ recipient. *Transplant Proc* 1991;23(2):1771–2.
- [58]. Zhang J, Thomas AG, Leybovich E. Vaginal douching and adverse health effects: A meta–analysis. *Am J Public Health* 1997;87(7):1207–11.
- [59]. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Tenorio F, de Britton RC, et al. Sexual behavior, venereal diseases, hygiene practices, and invasive cervical cancer in a high–risk population. *Cancer* 1990;65(2):380–6.
- [60]. Brinton LA, Hamman RF, Huggins GR, Lehman HF, Levine RS, Mallin K, et al. Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987;79(1):23–30.
- [61]. Peters RK, Thomas D, Hagan DG, Mack TM, Henderson BE. Risk factors for invasive cervical cancer among Latinas and non–Latin as in Los Angeles County. *J Natl Cancer Inst* 1986;77(5):1063–77.

- [62]. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Wacholder S, Bratti MC, Sherman ME, et al. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *Br J Cancer* 2001;84(9):1219-26.
- [63]. Giuliano AR, Siegel EM, Roe DJ, Ferreira S, Baggio ML, Galan L, et al. Dietary intake and risk of persistent human papillomavirus (HPV) infection: The Ludwig-McGill HPV Natural History Study. *J Infect Dis* 2003;188(10):1508-16.
- [64]. Kwaśniewska A, Charzewska J, Tukendorf A, Semczuk M. Dietary factors in women with dysplasia colli uteri associated with human papillo mavirus infection. *Nutr Cancer* 1998;30(1):39-45.
- [65]. Kwaśniewska A, Tukendorf A, Semczuk M. Folate deficiency and cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18(6):526-30.
- [66]. Palan PR, Mikhail MS, Goldberg GL, Basu J, Runowicz CD, Romney SL. Plasma levels of beta-carotene, lycopene, canthaxanthin, retinol, and alpha-and tau-tocopherol in cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *Clin Cancer Res.* 1996 Jan;2(1):181-5.
- [67]. Cuzick J, De Stavola BL, Russell MJ, Thomas BS. Vitamin A, vitamin E and the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 1990;62(4):651-2.
- [68]. Parikh S, Brennan P, Boffetta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer* 2003;105(5):687-91.
- [69]. Stone KM, Karem KL, Sternberg MR, McQuillan GM, Poon AD, Unger ER, et al. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 infection in the United States. *J Infect Dis* 2002;186(10):1396-402.
- [70]. Wheeler CM, Parmenter CA, Hunt WC, Becker TM, Greer CE, Hildesheim A, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection among cytologically normal women attending the University of New Mexico student health center. *Sex Transm Dis* 1993;20(5):286-9.
- [71]. Brinton LA, Fraumeni JF Jr. Epidemiology of uterine cervical cancer. *J Chronic Dis* 1986;39(12):1051-65.

- [72]. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res* 2002;89(2):191–9.
- [73]. Coker AL, Bond S, Madeleine MM, Luchok K, Pirisi L. Psychosocial stress and cervical neoplasia risk. *Psychosom Med* 2003;65(4):644–51.
- [74]. J-L. Prétet et al. Human Papillomavirus Genotype Distribution in High Grade Cervical Lesions (CIN 2/3) in France: EDITH Study: HPV Genotypes in CIN 2/3 in France. *International Journal of Cancer* 122; no 2 (15 janvier 2008), 424–427.
- [75]. Zelmanowicz Ade M, Schiffman M, Herrero R, Goldstein AM, Sherman ME, Burk RD, et al. Family history as a co-factor for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix: results from two studies conducted in Costa Rica and the United States. *Int J Cancer* 2005;116(4):599–605.
- [76]. Hemminki K, Li X, Mutanen P. Familial risks in invasive and in situ cervical cancer by histological type. *Eur J Cancer Prev* 2001;10(1):83–9.
- [77]. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer– analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343(2):78–85.
- [78]. Hemminki K, Vaittinen P. Familial cancers in a nationwide family cancer database: age distribution and prevalence. *Eur J Cancer* 1999;35(7):1109–17.
- [79]. Magnusson PK, Sparén P, Gyllensten UB. Genetic link to cervical tumours. *Nature* 1999;400(6739):29–30.
- [80]. Ahlbom A, Lichtenstein P, Malmström H, Feychting M, Hemminki K, Pedersen NL. Cancer in twins: genetic and nongenetic familial risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(4):287–93.
- [81]. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(21):1600–8.
- [82]. Muñoz 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(9312):1093-101.
- [83]. Kjaer SK, Dahl C, Engholm G, Bock JE, Lynge E, Jensen OM. Case-control study of risk factors for cervical neoplasia in Denmark. II. Role of sexual activity, reproductive factors, and venereal infections. *Cancer Causes Control* 1992;3(4):339-48.
- [84]. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Herrero R, de Britton RC, Gaitan E, et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. *Am J Epidemiol* 1989;130(3):486-96.
- [85]. Castle PE, Walker JL, Schiffman M, Wheeler CM. Hormonal contraceptive use, pregnancy and parity, and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 among oncogenic HPV DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Int J Cancer* 2005;117(6):1007-12.
- [86]. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Laukkanen P, Koskela P, Paavonen J, et al. A population-based study on the risk of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia among grand multiparous women in Finland. *Br J Cancer* 2004;90(5):1025-9.
- [87]. de Villiers EM. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2003;103(6):705-8.
- [88]. Bosch FX, Munoz N, Shah KV, Meheus A. Second International Workshop on the Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomaviruses. *Int J Cancer* 1992;52(2):171-3.
- [89]. DUPORT N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etat des connaissances - Actualisation 2008. Institut de Veille Sanitaire - France; Mai 2008.
- [90]. Dalstein V, Briolat J, Birembaut P, Clavel C. Epidémiologie des infections génitales à papillomavirus. *La revue du praticien*. 2006 Nov 15 : 1857-1881.
- [91]. Kjaer SK, Svare EI, Worm AM, Walboomers JM, Meijer CJ, van den Brule AJ.

- Human papillomavirus infection in Danish female sex workers. Decreasing prevalence with age despite continuously high sexual activity. *Sex Transm Dis* 2000;27(8):438–45.
- [92]. Kreiss JK, Kiviat NB, Plummer FA, Roberts PL, Waiyaki P, Ngugi E, et al. Human immunodeficiency virus, human papillomavirus, and cervical intraepithelial neoplasia in Nairobi prostitutes. *Sex Transm Dis* 1992;19(1):54–9.
- [93]. Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, Osterlind A, Meijer CJ, van den Brule AJ. Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: A study of male attendees at a Danish STD clinic. *Sex Transm Infect* 2002;78(3):215–8.
- [94]. Lazcano–Ponce E, Herrero R, Muñoz N, Hernandez–Avila M, Salmerón J, Leyva A, et al. High prevalence of human papillomavirus infection in Mexican males: Comparative study of penile–urethral swabs and urine samples. *Sex Transm Dis* 2001;28(5):277–80.
- [95]. Bosch FX, Castellsagué X, Muñoz N, de Sanjosé S, Ghaffari AM, González LC, et al. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: Key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(15):1060–7.
- [96]. Bornstein J, Rahat MA, Abramovici H. Etiology of cervical cancer: Current concepts. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50(2):146–54.
- [97]. Forman D., de Mantel C., Lacey CJ., and all. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012 Nov 20; 30 Suppl 5 F12; 23.
- [98]. Scheurer ME, Tortolero–Luna G, Adler–Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(5):727–46.
- [99]. Peigue–Lafeuille H. Human papillomavirus vaccination: differing views and issues at stake. *Rev Med Interne*. 2007 Déc; 28(12):805–809.
- [100]. Chaouki, N. F, X, Bosch. N, Meijer. B, K, ElGueddari. E, Elghazi. J, Deacon. X, Castellsague. J, Walboomers. “The viral origin of cervical cancer in Rabat, Morocco”, *Int.J.Cancer*, vol.75, 1998, p.546–554.

- [101]. La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2007 Déc 5; 25(50):8352–8358.
- [102]. Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus ; Etat des connaissances. Actualisation 2008.
- [103]. Derancourt C. Prophylaxie vaccinale de l'infection à papillomavirus humains. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2007 Nov; 134(11):882–885.
- [104]. Baseman JG., Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005;32 Suppl 1:S16–24.
- [105]. Riethmuller D, Schaal JP, Mougin C. Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *Gynecol Obstet Fertil* 2002;30(2):139–46.
- [106]. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338(7):423–8.
- [107]. Aynaud O. Les comportements sexuels des consultants d'un centre de dépistage anonyme et gratuit du VIH à Paris. *Contracept Fertil Sex* 1997;25(3):242–50.
- [108]. Prétet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2008;122(2):428–32.
- [109]. Monsonogo J. Prévention du cancer du col utérin : enjeux et perspectives de la vaccination antipapillomavirus. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34(3):189–201.
- [110]. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1 : HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/1–10.

- [111]. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cervix Cancer Screening, Vol. 10, IARC Handbook of Cancer Prevention. Lyon: IARC Press; 2004.
- [112]. Jougla E, Pavillon G, Rossollin F, De Smedt M, Bonte J. Improvement of the quality and comparability of causes-of-death statistics inside the European Community. EUROSTAT Task Force on "causes of death statistics. Rev Epidemiol Sante Publique 1998;46(6):447-56.
- [113]. Orth G. Les papillomavirus humains et leur rôle dans l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus. Perspectives dans le domaine de la prévention de ce cancer. In : Blanc B., eds Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer. 2005, p : 15-33.
- [114]. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. Lancet 2001;357(9271):1831-6.
- [115]. Hantz S, Alain S, Denis F. Vaccins prophylactiques antipapillomavirus : enjeux et perspectives. Gynecol Obstet Fertil 2006;34(7-8):647-55.
- [116]. Agence Nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé (ANAES). Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Recommandations pour la pratique clinique. Paris : ANAES ; 2004.
- [117]. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1998;92(4 Pt 2):727-35.
- [118]. Ostör A.G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol 1993;12(2):186-92.
- [119]. Ministère de la Santé et des Solidarités. Avis du Comité Technique des Vaccinations et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France Section des maladies transmissibles relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18 (séance du 9 mars 2007).

Disponible sur :

http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a_mt_090307_papilloma_virus.pdf

- [120]. Ministère de la santé au Maroc. Rapport annuel sur la santé au Maroc « Santé en chiffre 2010 ». Rabat: Ministère de la santé ; 2010.
- [121]. Ministère de la santé au Maroc. Rapport annuel sur la santé au Maroc « Santé en chiffre 2004 ». Rabat: Ministère de la santé ; 2004.
- [122]. Ministère de la santé au Maroc. Plan d'action santé, 2008–2012. « Réconcilier le citoyen avec son système de santé ». Rabat: Ministère de la santé ; Juillet 2008.
- [123]. Royaume du Maroc. Haut-Commissariat au Plan. Centre d'étude et de recherches démographiques. Projections de la population du Maroc par milieu de résidence 2005–2030. Rabat: Haut-Commissariat au Plan ; Décembre 2007.
- [124]. El Rhazi K. Transition nutritionnelle, facteurs associés et émergence des maladies chroniques au Maroc : étude transversale en population générale adulte. Bordeaux : Université Victor Segalen Bordeaux 2 ; 2010.
- [125]. Secrétaire d'Etat, auprès du Ministère de l'Energie, des Mines, de l'Eau et de l'Environnement, chargé de l'eau et de l'environnement. Département de l'Environnement. Etat de l'environnement du Maroc. Rabat : Département de l'Environnement ; 2010.
- [126]. Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer. Plan national de Lutte et de Contrôle du Cancer (PNPCC) : Analyse de la situation ; Volume 1 : Axe épidémiologie et étude des facteurs de risque. Rabat : ALSC ; 2010.
- [127]. Nejari C, Benjelloun MC, Berraho M, El Rhazi K, Tachfouti N, Elfakir S, et al. Prevalence and demographic factors of smoking in Morocco. Int J Public Health 2009. 54:447–451.

- [128]. Caldwell JC. Population health in transition. Bull WHO. 2001;79:159–70.
- [129]. Ruel MT, Haddad L, Garrett JL. Some urban facts of Life: implications for research and policy. International Food Policy Research Institute; Food Consumption and Nutrition Division (FCND). FCND DISCUSSION PAPER NO. 64; Washington, D.C: April 1999.
- [130]. Ministère de la santé au Maroc. Santé au Maroc, réalité et enjeux – Santé vision 2020. Rabat: Ministère de la santé ; 2007.
- [131]. Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. Cancer Epidemiology and Prevention. Oxford University Press: Third Edition; 2006.
- [132]. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04–adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4–year end–of study analysis of the randomised, double–blind PATRICIA trial. Lancet Oncol 2012;13(1): 89–99.
- [133]. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus–like particle vaccine in young women: a randomised double–blind placebo–controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol 2005 ; 6(5):271–8.
- [134]. Boulanger, J.C et C, Bergeron, “Actualités en pathologie cervicale : l’Europe de la colposcopie”, Gynécologie Obstétrique et fertilité, vol.33, 2005, p.50–54.
- [135]. Norstrom,A. et T.Radberg. “Problèmes de dépistage des cancers du col utérin”, Encycl.Méd.Chir, Gynecologie, 605–A–20, 2002, p.6.
- [136]. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010;127(12):2893–917.
- [137]. Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer. Guide de détection précoce des cancers du sein et du col de l’utérus. Rabat: ALSC ; 2011.

- [138]. Guide pratique pour le dépistage visuel des Néoplasies Cervicales ; Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), publication technique N°41, Lyon 2004.
- [139]. Circulaire ministérielle N° 11 DP / 2018 du 09/03/2018.
- [140]. R. Sankaranarayanan, Ramani S. Wesley : « Guide Pratique pour le Dépistage Visuel des Néoplasies Cervicales » Publication Technique du CIRC No. 41. IARC Press Lyon, 2004.
- [141]. Boulanger J.-C., Gondry J., Verhoest P. Colposcopie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie, 60-B-10, 2011.
- [142]. J. -W.SELLORS, R. SANKARANARAYANAN. Colposcopie et traitement des CIN.Chapitre 7 : Diagnostic colposcopique des néoplasies cervicales intraépithéliales © CIRC 2015 (Centre International de Recherche sur le Cancer).
- [143]. Munoz N, Jacquard AC. What should be known for the introduction of an HPV vaccine? Presse Med 2008;37:1377-90
- [144]. V.Lavoué,C.Bergeron et autres :un nouveau paradigme pour le dépistage du cancer du col. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2010,39 :102-115.
- [145]. Papanicolaou G.N. ,Traur H.F.Diagnosis of Uterine Cancer by Vaginal Smear. New York, The Commonwealth Fund1943.
- [146]. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Conduite à tenir diagnostique devant un frottis anormal du col de l'utérus. Paris. 1998
- [147]. Bergeron C. Frottis de dépistage du cancer du col de l'utérus. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 3-1235, 2007.
- [148]. J. Monsonogo. Test HPV et dépistage du cancer du col utérin. Preuves

- résistances et pratiques nouvelles. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 40 (2012) 269–272. Disponible sur Internet le 18 avril 2012.
- [149]. Martin–Hirsch P, Lilford R, Jarvis G, Kitchener HC. Efficacy of cervical smear collection devices: a systematic review and meta– analysis. *Lancet* 1999;354:1763–9.
- [150]. Haute Autorité De Santé : Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l’utérus.2006
- [151]. Christine Bergeron : « HVP et cancer : classification des lésions ». *Revue francophone des laboratoires* – septembre–octobre 2008 – n°405
- [152]. John H.F. Smith, BSc, MB BS, FRCPath, MIAC, Consultant Histopathologist and Cytopathologist. « Cytology, liquid–based cytology and automation». *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2011,25 : 585–596
- [153]. David C. Wilbur, MDa,b,* aDepartment of Pathology, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit Street,Warren 12, Boston, MA 02114, USA Department of Pathology, Harvard Medical School, 25 Shattuck Street, Boston, MA 02115, USA. « Cervical cytology automation: an update for 2003 The end of the quest nears? » *Clinics in Laboratory Medicine* 2003, 23 : 755–774
- [154]. Catherine M Keebler and Michael Facik. « special techniques in cytology: Part three : Cytopreparatory Techniques »
- [155]. Boutet G. Examen gynécologique. EMC (Elsevier Masson SAS Paris), gynécologie, 43–A–10, 2010.
- [156]. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico uterine anormale / *Thésaurus* (décembre 2016) (Document publié par l'Institut National du Cancer – INC)

- [157]. Iconographie du Pr.Hinde El Fatemi. Service d'anatomie pathologique CHU Hassan II-Fès.
- [158]. Recommandations pour la pratique clinique. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Actualisation 2002. Recommandations septembre 2002. Service des recommandations professionnelles. Service évaluation économique.
- [159]. Bergeron C. Cytologie cervicale et prise en charge du frottis anormal. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie, 44-A-10, 2008.
- [160]. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriatry A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda system : terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002 ;287 :2114-9.
- [161]. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomized controlled trial. Lancet Oncology, 2009; 10(7): 672-682.
- [162]. Bomfim, S. "Visual Inspection with acetic acid for cervical cancer detection". International Journal of Gyn and OB. 2005. 88
- [163]. Ghaemmaghami, F. "Visual Inspection with acetic acid as a feasible screening test for cervical neoplasia in Iran." International Journal of Gyn Cancer. 2004. 14.
- [164]. Doh, A.S. "Visual Inspection with acetic acid and cytology as screening methods for cervical lesions in Cameroon." International Journal of Gyn and OB. 2005. 89.
- [165]. BAKALI GHAZOUANI K. Place de l'inspection visuelle à l'acide acétique dans le dépistage du cancer du col utérin. Thèse N° 69/12. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

- [166]. Qiao YL, Sellors JW, Eder PS et al. A new HPV–DNA test for cervical cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncol* 2008; 9: 929–936.
- [167]. Zhao FH, Lin MJ, Chen F et al. Performance of high–risk human papillomavirus DNA testing as a primary screen for cervical cancer: a pooled analysis of individual patient data from 17 population–based studies from China. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1160–1171.
- [168]. Denny L, Kuhn L, Hu CC et al. Human papillomavirus–based cervical cancer prevention: long–term results of a randomized screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1557–1567.
- [169]. Chumworathayi B, Blumenthal PD, Limpaphayom KK et al. Effect of single–visit VIA and cryotherapy cervical cancer prevention program in Roi Et, Thailand: a preliminary report. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36: 79–85.
- [170]. OMS. La lutte contre le cancer du col de l’utérus. Guide des pratiques essentielles, 2007.
- [171]. ALSC. Connaissances, perceptions et attitudes à l’égard du cancer, 7mars 2006
- [172]. Hsairi Mohamed et autres. “Recours au dépistage du cancer du col utérin chez les femmes résident dans deux régions du Nord de la Tunisie”, *Tunisie médicale*, vol.81, n°9, 2003, p.721–730.
- [173]. M. Duverger, C. Guiraudou en collaboration avec Latifa Imane. Recherche – action Prévention et dépistage des cancers auprès des personnes migrantes en région Paca Représentations, connaissances et pratiques, 26 Juin 2007.
- [174]. M. Berraho, K. El Rhazi, A. Benslimane, Y. El Achhab, K. Bendahhou, C.

- Nejjari. Étude des connaissances des facteurs de risque comportementaux des cancers chez la population marocaine, revue d'épidémiologie et de santé publique Vol 57 – N°S1.P.S15, mai 2009.
- [175]. D. Blanc, V. Sartori, G. Hedelin, P. Schaffer. Influence des connaissances relatives au cancer sur les comportements de prévention dans la population du Bas-Rhin Bulletin du Cancer. Volume 85, Numéro 6, 569–77, Juin 1998, Articles originaux.
- [176]. Haute autorité de santé, La participation au dépistage du cancer du sein chez les femmes de 50 à 74 ans en France : Situation actuelle et perspectives d'évolution, novembre 2011.
- [177]. Z. Mansour. Dépistage organisé du cancer du sein en région Provence-Alpes-Côte d'Azur : communication auprès des femmes de statut précaire et/ou isolées. Revue de Santé Publique 2005/4 (Vol. 17).
- [178]. OMS. Le cancer dans le monde, Edition 2005
- [179]. M. Hsairi. Et al. Connaissances et attitudes des étudiants en fin d'études médicales vis-à-vis des dépistages des cancers du col utérin et du sein, Tunisie Médicale, 2007/2 – Vol. 19 pages 119 à 132 <http://www.cairn.info/revue-sante-publique-2007-2-page-119.htm>.
- [180]. Pierre Jean : Pour une planification méthodique des activités de formation. Volume 2, Numéro 2, Mai 2001, 101 – 107/Québec.
- [181]. Jean-Yves LE LOUARN et Jonathan POTTIEZ : Validation partielle du modèle d'évaluation des formations de Kirkpatrick, novembre 2010. jean-yves.louarn@hec.ca
- [182]. Guide de détection précoce des cancers du sein et du col de l'utérus : Maroc, Edition 2011.
- [183]. OMS. La lutte contre le cancer du col de l'utérus. Guide des pratiques

essentielles, 2007.

- [184]. ALSC. Conférences Internationales sur le contrôle du cancer au Moyen-Orient et en Afrique : Recommandations, 12-14 janvier 2012.
- [185]. KOUSKOUS FAICAL M. Cancer du col utérin : études anatomopathologiques. Thèse N° 51 \ 12. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.
- [186]. Chumworathayi B, Blumenthal PD, Limpaphayom KK et al. Effect of single-visit VIA and cryotherapy cervical cancer prevention program in Roi Et, Thailand: a preliminary report. J Obstet Gynaecol Res 2010; 36: 79-85.
- [187]. Gaffikin L, Blumenthal PD, Emerson M et al. Safety, acceptability, and feasibility of a single-visit approach to cervical cancer prevention in rural Thailand: a demonstration project. Lancet 2003; 361: 814-820.

ANNEXES