

Université Victor Segalen Bordeaux2

Bordeaux - France

Université Sidi Mohammed Ben Abdellah

Faculté des sciences Dhar Mahraz

Fès - Maroc

Année 2012

Thèse n°

THÈSE

pour le DOCTORAT

DE L'UNIVERSITÉ SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH

ET

DE L'UNIVERSITÉ BORDEAUX SEGALEN

Mention : Santé Publique

Option : Epidémiologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 Décembre 2012

Par

Mohamed BERRAHO

Né le 25 Août 1972 à Midelt – Maroc

Epidémiologie du cancer du col au Maroc

Membres du jury

M. le Professeur Louis-Rachid SALMI, PU-PH	Président
M. le Professeur Franck CHAUVIN, PU-PH	Rapporteur
M. le Professeur Mohammed BENNANI OTHMANI, PU-PH	Rapporteur
Mme. le Professeur Simone MATHOULIN-PELISSIER, PU-PH	Examineur
Mme. le Professeur Afaf AMARTI RIFFI, PU-PH	Examineur
M. le Professeur Adnane REMMAL, PU	Examineur
M. le Professeur Roger SALAMON, PU-PH	Codirecteur de Thèse
M. le Professeur Chakib NEJJARI, PU-PH	Codirecteur de Thèse

Remerciements

Nous tenons avant tout à exprimer nos plus chaleureux remerciements à ceux qui ont rendu possible cette aventure par leur enseignement, leur soutien et leur confiance.

A notre Professeur, Chakib NEJJARI,

Quoique je dise et quelques soient les expressions que je puisse utiliser, je voudrais aujourd'hui tenter de vous exprimer ma très grande reconnaissance pour avoir dirigé mes travaux bien au-delà du cadre de cette thèse. L'enseignement et l'encadrement dont vous m'avez fait bénéficier depuis maintenant dix ans m'ont été extrêmement utiles. C'est grâce à la pertinence de vos idées, à votre implication personnelle, à votre soutien et à vos grandes qualités scientifiques mais aussi humaines qu'il m'a été possible de mener à bien ce travail. Vous êtes toujours pour moi une référence et je n'ai eu de cesse d'essayer de suivre vos traces. Veuillez trouver dans ces lignes le témoignage de ma plus profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Roger SALAMON,

Merci de m'avoir accueilli dans votre Institut et votre Unité Inserm ainsi que pour le soutien précieux que vous m'avez apporté dans des moments difficiles. C'est grâce à votre appui que cette cotutelle a pu être réalisée et aboutir aujourd'hui. Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus profonde gratitude.

A Madame le Professeur Simone MATHOULIN-PELISSIER,

Cette thèse représente l'aboutissement d'une riche et fructueuse collaboration. Vous m'avez accompagné, dans le cadre de ce travail, avec excellence, rigueur, enthousiasme et beaucoup d'humanisme. Cela a été pour moi l'occasion de riches échanges et de grandes satisfactions intellectuelles. Je voudrai à travers ce travail vous exprimer ma profonde admiration, ma gratitude, et également mon respect le plus sincère.

Je remercie les Professeurs, **Franck CHAUVIN** et **Mohammed BENNANI OTHMANI** de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et de faire le déplacement à Fès à l'occasion de la soutenance. Qu'ils soient assurés de mon plus grand respect.

J'aimerais remercier le Professeur **Louis-Rachid SALMI** de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse, et de faire le déplacement au Maroc où il est chez lui à l'occasion de ma soutenance. Qu'il trouve ici le témoignage de ma grande reconnaissance.

Je remercie le Professeur, **Afaf AMARTI RIFFI**, pour la confiance et le soutien qu'elle m'a apporté depuis le lancement de ce projet, voici cinq années, je tiens à lui exprimer ma plus profonde gratitude pour son engagement, sa confiance et son soutien sans cesse renouvelés depuis. Je la remercie aussi de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Qu'elle soit assurée de mon plus grand respect.

Je remercie le Professeur, **Adnane REMMAL** pour la confiance et le soutien qu'il m'a apporté depuis le lancement de ce projet, voici cinq années, et de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Qu'il soit assuré de mon plus grand respect.

A Monsieur le Dr Jean-François TESSIER,

Quoique je dise et quelque soient les expressions que je puisse utiliser, je ne peux exprimer ma grande reconnaissance pour l'affection, le soutien, les conseils toujours avisés et pertinents, la disponibilité et l'attention particulière à mon égard. Ses qualités scientifiques mais aussi humaines m'ont beaucoup aidé dans l'accomplissement de mes travaux de thèse et bien au-delà.... Qu'il trouve dans ces lignes le témoignage de mon affection familiale et de ma plus profonde gratitude.

A Madame le Docteur **Annie Jeanne SASCO**, qui m'a utilement conseillé pour mes travaux de thèse, avec mon profond respect.

Je tiens à remercier le Professeur **Moulay Hassan FARIH**, Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie, pour la confiance et l'appui qu'il m'a apporté dans mes travaux de thèse et bien au delà depuis plus dix ans. Je tiens à lui exprimer ma plus profonde gratitude pour son appui, sa confiance et son soutien sans cesse renouvelés depuis.

Je tiens à remercier le Professeur **Khalid AIT TALEB**, Directeur du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès, pour la confiance et l'appui qu'il m'a apporté dans mes travaux de thèse. Je tiens à lui exprimer ma plus profonde gratitude pour son appui et son soutien sans cesse renouvelés depuis.

Ma reconnaissance va à l'**Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer** pour son soutien, son appui et son accompagnement aux différents projets auxquels j'ai été associé dans notre Laboratoire et qui ont permis la réalisation de cette thèse,

Je remercie le **Ministère de la Santé** pour son soutien, son appui et son accompagnement aux travaux qui font l'objet de cette thèse ainsi qu'aux différents projets de recherche auxquels j'ai participé dans notre Laboratoire.

Aux **Directions régionales de la santé** à Fès, Rabat et Casablanca. Aux délégations du Ministère de la Santé au Maroc, à Rabat, Fès, ElFida-Casablanca. C'est grâce à votre soutien et à votre appui que ces travaux ont pu être réalisés. Veuillez trouvez ici l'expression de ma plus grande reconnaissance.

A l'équipe du Service de Radiologie de l'Institut National d'Oncologie (INO), particulièrement le Professeur **Noureddine BENJAAFAR** et le Professeur **Ibrahim Khalil ELGUEDDARI** ; A l'équipe du Service d'Oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Roshd Casablanca, particulièrement le Professeur **Abdelatif BENIDEER** ; A l'équipe de l'Hôpital « les Orangers » du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina Rabat, particulièrement le Professeur **Rachid BEZZAD** et le Professeur **Abdelhai FDILI ADIB** ; à l'équipe du Service de Gynécologie-Obstétrique du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Roshd Casablanca, particulièrement le Professeur **Noureddine MATAR**, à tous les personnels des Centres de santé « L'océan » - Rabat, Sidi Maarouf" et "Moulay Elhassan" - Casablanca ; Aux équipes de gynécologie-Obstétrique du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès, Particulièrement le Professeur **Abdelaziz BANANI** et le Professeur **Moulay Abdelilah MELHOUF**. C'est grâce à votre soutien, à votre dévouement et à votre disponibilité que ce travail à pu être concrétisé. Veuillez trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A toute l'équipe du Laboratoire d'Épidémiologie, Recherche Clinique et Santé Communautaire, qui ont dû participer à ce travail d'une manière ou d'une autre. Je citerai particulièrement, le Docteur **Naima ABDA**, le Docteur **Majdouline OBTEL** et

le Docteur **Karima BENDAHHOU**. Qu'elles trouvent ici l'expression de ma plus grande reconnaissance.

A toute l'équipe d'Anatomie pathologique du Laboratoire central du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès, pour leur aide précieuse et leur travail de grande qualité dans le diagnostic histologique. Je citerai particulièrement, le Professeur **Kaoutar ZNATI** et **Hind EL FATEMI**. Qu'elles trouvent ici l'expression de ma plus grande reconnaissance.

A toute l'équipe de l'Unité de Biologie et Recherche Médicale du Centre National de l'Energie, des Sciences et des Techniques Nucléaires (CNESTEN), Rabat, pour leur aide précieuse et le travail de grande qualité dans la détection et le génotypage de l'HPV. Je citerai particulièrement, le Docteur **Mohammed EL-MZIBRI**, le Docteur **Mohammed ATTALEB** et Mlle **Zinab QMICHOU**. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma plus grande reconnaissance.

Je voudrais également remercier l'équipe «Biostatistiques» de l'ISPED pour l'aide apportée tout au long de ce travail. Je remercie en particulier le Professeur **Ahmadou ALIOUM** et le Docteur **Karen LEFFONDRE** dont l'expertise dans le domaine des études cas-témoins m'a été précieuse.

Je remercie l'équipe du Centre de documentation de l'ISPED, toujours disponible et efficace, et en particulier Madame **Evelyne MOUILLET**, Monsieur **Christian Weller** et Madame **Coralie THORE**, pour leur aide précieuse dans la recherche bibliographique et lors de la finalisation de ce manuscrit.

Je remercie les différentes équipes de l'ISPED, (enseignants, administration secrétariat ...) pour leurs enseignements, leur accueil voici neuf années, depuis ma première formation, et pour avoir contribué directement ou indirectement à mes travaux de recherche depuis.

Une pensée toute particulière au Professeur **Marianne SAVES**, pour son enseignement au DU des méthodes et pratiques en épidémiologie et lors du Master et qui depuis m'a toujours suivi et soutenu dans mes projets et particulièrement dans ce projet de thèse. Qu'elle trouve ici l'expression de ma plus grande reconnaissance.

A **Orane LAJON** et **Majid BOULANOIRE**, toute ma reconnaissance pour l'aide qu'ils m'ont apporté pour le "management" de ma thèse.

Financements

Nous tenons à remercier, l'**Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer**, la **Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès**, le **Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès** et l'**Agence Universitaire de la Francophonie** pour leur soutien financier apporté aux différents travaux menés dans le cadre de notre thèse :

Les deux études, sur les stades de diagnostic et les résultats des traitements des cancers au Maroc et sur les facteurs associés au retard de diagnostic du cancer du col au Maroc ont été financées par l'association Lalla Salma de lutte contre le Cancer (ALSC).

L'étude cas témoins sur les facteurs de risque du cancer du col au Maroc a été cofinancée par la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès et le Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès.

Nos travaux de thèse ont bénéficié d'une bourse d'étude doctorale de l'Agence Universitaire de la Francophonie pour l'année 2007/2008 et l'année 2008/2009.

Dédicaces

A mes parents,

Sans qui tout cela n'aurait pas été possible. Merci de m'avoir guidé sur le chemin de la vie. Merci pour votre soutien et votre affection.

A Ahlame,

Ma femme, quel bonheur de t'avoir à mes côtés. Merci pour ta patience, ta gentillesse, ta tendresse et ton dévouement. Une complicité « monstre » nous unit.

A mes enfants, Hamza, Mohamed Ilyas et Marwa,

Merci pour votre patience et votre amour. Vous êtes pour moi une grande source d'énergie, de courage et de bonheur ...

A toute ma famille.

A mes amis et mes confrères : Karima El Rhazi, Samira, Nabil, Karima Bendahhou, Majdouline, Naima, Noura, Zineb, Ahmadou, Abdelilah, Adil, Mamadi, Othmane, Salia, Younes ; pour leur aide, encouragements et amitié.

Enfin j'ai une pensée particulière pour la promotion 2006-2007 du Master 2 en souvenir des bons moments partagés ensemble. J'ai plaisir à continuer à croiser dans les couloirs ceux qui sont encore à l'ISPED, un lieu où je me sens encore chez moi quand j'y reviens.

A tous ceux, qui m'ont apporté, directement ou indirectement, leur aide ou leurs encouragements lors de la réalisation de cette thèse.

A tous ceux que j'aurais aimé citer aussi et que j'ai pu oublier...

Résumé

Introduction

Le Maroc connaît une transition épidémiologique avec une augmentation de la charge de morbidité et de mortalité des maladies non transmissibles comme les cancers. Dans la politique de lutte contre les cancers, les responsables de la politique sanitaire ont décidé de mettre en place un Plan cancer orienté en priorité chez les femmes vers les cancers du col et du sein, qui constituent presque la moitié des cancers féminins au Maroc. Notre thèse s'intègre dans les travaux destinés à produire les données en vue de la mise en place du Plan cancer axé sur la lutte contre le cancer du col. L'objectif principal de ce travail était d'améliorer les connaissances sur le cancer du col de l'utérus au Maroc en terme d'épidémiologie descriptive et analytique notamment par l'étude des principaux facteurs associés à ce cancer, son retard de diagnostic et sa prise en charge.

Méthodologie

Pour répondre à notre objectif, trois études ont été menées. La première étude (Etude des stades de diagnostic et des résultats des traitements du cancer du col), est une étude rétrospective réalisée à partir des données des dossiers d'hospitalisation des patientes prises en charge pour cancer du col dans les principaux centres de prise en charge du cancer au Maroc. Elle a été menée du mois d'avril au mois de mai 2008 sur la base d'un tirage au sort de dossiers de patientes prise en charge pour le cancer du col de janvier 2003 à juin 2007. L'analyse a consisté en une description de la population en fonction des caractéristiques sociodémographiques, des stades au diagnostic, des traitements reçus et de la durée du suivi médical etc.

La deuxième étude (Etude des facteurs liés au retard de diagnostic du cancer du col), était de type transversal avec recrutement des patientes atteintes de cancer du col et prises en charge à l'Institut national d'Oncologie à Rabat et au Centre d'oncologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca. Elle a été réalisée de juin 2008 à juin 2010. Pour cette étude le recueil de l'information a été fait par un questionnaire administré en face à face. Le retard de diagnostic a été mesuré par les stades de diagnostic (stades I et II définis comme un diagnostic précoce et stades III et IV comme un retard de diagnostic) et aussi par trois principaux délais : le délai entre la date de l'apparition des premiers symptômes et la date de la première consultation (appelé « Délai patiente »), le délai entre la date de la première consultation et la date du premier diagnostic du cancer du col (appelé « Délai médical ») et le délai entre la date de l'apparition des premiers symptômes et la date du premier diagnostic (appelé « Délai total »). Nous avons fait une analyse univariée à la recherche des facteurs associés au retard de diagnostic (selon les différents indicateurs) puis nous avons utilisé une analyse multivariée (régression logistique) à la recherche des

facteurs associés au retard de diagnostic mesuré par les stades de diagnostic et le « délai total ».

La troisième étude (Etude des facteurs de risque du cancer du col de l'utérus) était de type cas-témoins multicentrique avec un appariement individuel sur l'âge. Elle a été réalisée entre novembre 2009 et avril 2012. Les cas ont bénéficié d'un examen histologique sur biopsie de la tumeur et les témoins d'un frottis cervico-vaginal. Les cas et les témoins ont bénéficié d'un prélèvement pour la détection et le génotypage de l'HPV. Nous avons utilisé des modèles de régression logistique conditionnelle simple et multivariée à la recherche des types d'HPV ainsi que des autres cofacteurs associés au cancer du col.

Résultats

Dans l'étude des stades de diagnostic et des résultats des traitements du cancer du col (n=890), 90,7% des femmes étaient des femmes au foyer dont seulement 6,5% avaient une couverture sociale ; 40,8% étaient d'origine rurale ; 92,2% avaient un niveau socioéconomique considéré comme bas et 84,4% étaient analphabètes. La médiane de la distance entre le lieu d'habitation et le lieu du diagnostic était de 78Km. La médiane de la distance entre le lieu d'habitation et le lieu de traitement était de 190Km et la médiane de la durée du suivi médical de ces patientes était de 31,4 mois. A un an de suivi 55,8% des patientes étaient vivantes et 43,4% étaient perdues de vue. Dans 43,7% le diagnostic a été fait au stade II (FIGO) et dans 31,9% au Stade III (FIGO). Cette première étude a montré la vulnérabilité socioéconomique de la population des femmes atteintes de cancer du col et a mis le point sur les problèmes du retard de diagnostic et de l'accessibilité aux établissements de soins auxquelles elles sont confrontées. L'étude a mis l'accent sur la durée du suivi insuffisante et le nombre élevé des perdues de vue. Cette étude présente deux principales limites : l'approche descriptive du plan d'analyse et le nombre important des données manquantes.

Dans l'étude des facteurs liés au retard de diagnostic du cancer du col (n=200), nous avons montré que le retard de diagnostic, mesuré par les stades de diagnostic, était plus élevé chez les femmes non mariées, résidant à plus de 100 Km du lieu du diagnostic du cancer, sans antécédents de cancer du col et chez les femmes n'ayant pas eu comme premier symptôme des saignements gynécologiques. Notre étude a montré aussi que les femmes au foyer et les patientes n'ayant pas eu comme premier symptôme des saignements gynécologiques avaient un «délai patiente » plus élevé. En outre, le «délai médical» était plus élevé chez les femmes résidant en milieu rural alors que le «délai total» était plus élevé chez les femmes âgées de moins de 50 ans et chez les femmes analphabètes.

Les résultats de cette étude ont permis d'identifier les populations à risque de retard de diagnostic ce qui permet de mieux les cibler dans les programmes de dépistage

du cancer du col. La limite principale de cette étude revient à l'absence d'information permettant d'évaluer la compétence et la conduite à tenir du médecin et celles permettant de mesurer la conduite de la patiente après la première consultation.

Enfin, dans l'étude cas-témoins (144 cas et 288 témoins), 92,5% des cas et 13,9% avaient une infection à HPV ($P < 10^{-3}$; RC=39,3 ; IC95%=16,0-96,5). L'HPV 16 et l'HPV 18 était associé à un risque plus élevé de cancer du col (RC=49,3 ; IC95%=19,2-126,3 et RC=31,7 ; IC95%=2,5-407,0 respectivement). Dans l'analyse multivariée, un risque plus élevé de cancer du col était observé chez les femmes non scolarisées (RC=4,6 ; IC95%=1,8-11,6), les femmes ayant eu 4 grossesses et plus (RC=1,7 ; IC95%=1,1-4,3), les femmes ayant eu des rapports sexuels au cours des menstruations (RC=9,9 ; IC95%=2,8-35,6), les femmes avec antécédents d'IST (RC=11,1 ; IC95%=1,7-71,5) et enfin, les femmes dont les maris avaient de multiples partenaires sexuelles (RC=2,9 ; IC95%=1,3-6,7). Nos résultats confirment que l'infection à HPV est un facteur de risque majeur du cancer du col. Les autres facteurs de risque du cancer invasif du col utérin, dans notre étude, étaient : la parité élevée, le faible niveau d'éducation, l'existence de multiples partenaires sexuelles chez le mari, les rapports sexuels pendant les menstruations et les antécédents d'IST. La limite majeure de notre étude cas-témoins est liée au manque de puissance statistique pour l'étude de l'association avec d'autres facteurs tels que les facteurs nutritionnels.

Conclusion

Les études réalisées dans le cadre de notre thèse, en dépit de leurs limites, constituent une source d'information pour la recherche scientifique sur le cancer du col au Maroc et dans les pays similaires. Elles contribuent à l'amélioration des connaissances sur le cancer du col au Maroc et par là des attitudes et pratiques des différents corps sanitaires vis-à-vis du cancer du col. Elles ont permis de définir les populations à risque de cancer du col et à risque de retard de diagnostic et, ainsi de mieux les cibler dans les programmes de dépistage d'information et d'éducation. Les résultats de nos travaux de recherche pourraient représenter une « situation de référence » utile pour tout programme d'évaluation concernant le cancer du col au Maroc. Ceci devrait permettre dans le futur de mieux évaluer à long terme l'efficacité des programmes de dépistage, de vaccination, des traitements et de l'éducation pour la santé.

Mots clés : Cancer du col, épidémiologie, facteurs de risque, prévention, étude cas-témoins, Maroc.

Title: Cervical cancer epidemiology in Morocco

Abstract

Introduction

Morocco is currently experiencing an epidemiological transition with an increase in the burden of morbidity and mortality of non-communicable diseases such as cancers. In the frame of an anti-cancer policy, Moroccan policy makers in health have decided to establish a Cancer Plan with priority given to women with cervical or breast cancer, which constitute almost half of all female cancers in Morocco. Our thesis is part of the efforts to produce data for the establishment of a Cancer Plan focusing on the fight against cervical cancer. The main objective of this work was to improve knowledge about cervical cancer in Morocco in terms of descriptive and analytical epidemiology including the study of the main factors associated with cancer, the delay in diagnosis and its management.

Methods

To meet our objectives, we conducted three studies. The first (Study of diagnosis stages and treatment outcomes for cervical cancer), is a retrospective study using data from hospital records of patients with cervical cancer in the major cancer centers in Morocco. It was conducted from April to May 2008 on the basis of a draw from patient records of supported patients for cervical cancer from January 2003 to June 2007. The analysis consisted of a population description in terms of sociodemographic characteristics, stages of diagnosis, treatment received, duration of medical follow-up, etc.

The second study (Study of factors related to delay in diagnosis of cervical cancer), was transversal, with recruitment of cervical cancer patients supported by the National Institute of Oncology in Rabat and Oncology Center of the CHU Ibn Rushd Casablanca. It was conducted from June 2008 to June 2010. Data gathering was collected through a face to face administered questionnaire. Diagnosis delay was measured by diagnostic stages (stages I and II defined as early diagnosis and stages III and IV as late diagnosis) and also by three main periods: i) the period between the date of the first symptoms and the date of the first consultation ("patient delay"), ii) the period between the date of the first consultation and the date of the first diagnosis of cervical cancer ("medical delay"), and iii) the period between the date of the first symptoms and the date of the first diagnosis ("total delay"). We first performed an univariate analysis to identify factors associated to a delayed diagnosis (according to various indicators). Multivariate analysis (logistic regression) was used to identify factors associated to the delay in diagnosis measured by diagnosis stages and the "total delay".

The third study (Study of risk factors for cervical cancer) was a multicenter case-control study with individual matching on age. It was conducted between November 2009 and April 2012. Cases underwent histological examination of tumor biopsy, and controls have received a Pap Smear. The cases and controls have been given a sample for the detection and genotyping of HPV. We used simple and multivariate conditional logistic regression models to identify HPV types and other cofactors associated with cervical cancer.

Results

In the study of diagnosis stages and treatment outcomes for cervical cancer (n=890), 90.7% of women were housewives, 40.8% were from rural areas, only 6.5% had social coverage, 92.2% had a low socioeconomic level and 84.4% were illiterate. The median of distance between the place of residence and place of diagnosis was 78km. The median of distance between the place of origin and the place of treatment was 190Km and the median of medical follow-up of these patients was 31.4 months. At one year follow-up, 55.8% of patients were alive and 43.4% were lost-sights. In 43.7% of cases, the diagnosis was made at stage II (FIGO) and 31.9% at stage III (FIGO). This first study showed the socio-economic vulnerability of the population of women with cervical cancer and the problems of delayed diagnosis and access to health facilities. In addition, this study focused on the inadequate length of the follow-up and the high number of lost to following-up. This study has presented two main limitations: a descriptive approach of the analysis plan and a large number of missing data.

In the study of factors related to delay in diagnosis of cervical cancer (n=200), we showed that the delay in diagnosis measured by diagnosis stages was higher among unmarried, women residing more than 100km from the place of diagnosis of cancer, women with no history of cervical cancer and among women who have not had, as first symptom, gynecological bleedings. Our study also showed that for housewives and patients who did not have gynecological bleedings as first symptom, the "patient delay" was higher. In addition, the "medical delay" was higher among women living in rural areas while the "total delay" was higher among women aged less than 50 years and among illiterate women. The results of this study have identified populations at risk of delayed diagnosis. This identification allows them to be better targeted in screening programs for cervical cancer. The main limitation of this study lies in the lack of data to assess the doctor's competence and attitude as well as the lack of data that allows measuring the behaviour of the patient after the first consultation.

Finally, in the case-control study (144 cases and 288 controls), 92.5% of the cases and 13.9% had an HPV infection ($P < 10^{-3}$, OR=39.3, 95%CI=16.0- 96.5). The HPV 16 and HPV 18 were associated with a higher risk of cervical cancer (OR=49.3, 95%CI=19.2-126.3 and OR=31.7, 95%CI=2.5-407.0 respectively). In the multivariate

analysis, a higher risk of cervical cancer was observed among uneducated women (OR=4.6, 95%CI=1.8-11.6), women who had four pregnancies or more (OR=1.7, 95%CI=1.1-4.3), women who had sexual intercourse during menstruation (OR=9.9, 95%CI=2.8-35.6), women with history of venereal diseases (OR=11.1, 95% CI=1.7-71.5) and finally, women whose husbands had multiple sexual partners (OR=2.9, 95%CI=1.3-6.7). Our results confirm that the HPV infection is a major risk factor for cervical cancer. The other risk factors for invasive cervical cancer identified in our study were: the high parity, the low educational level, husband's multiple sexual partners, sex during menstruation and the history of venereal diseases. The major limitation of our case-control study is the lack of statistical power for the study of the association with certain risk factors.

Conclusion

The studies conducted in the context of our thesis, in spite of their limitations, are considered as a rich source of information for scientific research on cervical cancer in Morocco and in similar countries. They have improved the knowledge on cervical cancer in Morocco and thus should improve the knowledge, attitudes and practice of different health practitioner's for cervical cancer. They helped to define population at risk of cervical cancer and of delayed diagnosis. Therefore, it allows them to be better targeted by the screening, information and education programs. The results of our research also represent a "reference situation" for any evaluation program for cervical cancer in Morocco. This should help, in the future, to better assess the long-term effectiveness of screening programs, vaccination, treatment and health education.

Key words: Cervical cancer, Epidemiology, Risk factors, Prevention, Case-control study, Morocco.

Productions scientifiques liées au sujet de thèse :

Publications :

1. **Berraho M**, Bendahhou K, Obtel M, Zidouh A, Benider A, H Errihani, Nejari C. Cervical cancer in Morocco: Epidemiological profile from two main oncological centers. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(7):3153-7.
2. **Berraho M**, Obtel M, Bendahhou, Zidouh A, Errihani H, Benider A, Nejari C. Sociodemographic factors and delay in the diagnosis of cervical cancer in Morocco. *Pan Afr Med J.* 2012;12:14. Epub 2012 May 25.
3. **Berraho M**, Najdi A, Mathoulin-Pelissier S, Salamon R, Nejari C. Direct Costs of Cervical Cancer Management in Morocco. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(7):3159-63.
4. **Berraho M**, Amarti-Riffi A, El-Mzibri M, Bezzad R, Benjaafar N, Benideer A, Matar N, Qmichou Z, Abda N, Attaleb M, Znati K, El Fatemi H, Bendahhou K, Obtel M, Filali Adib A, Salamon R, Mathoulin-Pelissier S, Nejari C. Human HPV and cofactors for invasive cervical cancer in Morocco: a multicentre case-control study. Soumis au British Journal of Cancer.
5. **Berraho M**, ElFakir S, Abda N, Mathoulin-Pelissier S, Nejari C. Connaissances et pratiques des médecins vis-à-vis du cancer du col et de l'HPV : Fès-Maroc. Accepté sous réserve de modification revue "Santé Publique".

Membre de l'équipe et rédacteur principal de deux rapports sur l'épidémiologie des cancers au Maroc

1. Rapports sur « l'étude des stades de diagnostic et les résultats des traitements des cancers au Maroc ». Rédigé dans le cadre de la préparation de la mise en place du plan cancer au Maroc.
2. Rapports sur « Les facteurs associés au retard de diagnostic des cancers au Maroc ». Rédigé dans le cadre de la préparation de la mise en place du plan cancer au Maroc.

Communications dans un congrès avec comité de lecture

Présentations orales :

1. **Berraho M**, Bendahhou K, Abda N, Mathoulin-Pelissier S, Salamon R, Nejjari C. Les facteurs associés au retard de diagnostic du cancer du col au Maroc. ADELFF – Bruxelles, 12 septembre 2012.

Présentations affichées :

1. **Berraho M**, Obtel M, Abda N, C Nejjari, S Mathoulin-Pelissier. Le profil épidémiologique du cancer du col au Maroc. ADELFF – Bruxelles, 12 septembre 2012.
2. **Berraho M**, EIFakir S, Abda N, Mathoulin-Pelissier S, Nejjari C. Moroccan physicians' knowledge, attitudes and practices about the human papillomavirus and cervical cancer: preliminary results of a national survey. International congress of cancer - Canada Août 2012.

Autres publications au cours de la formation doctorale

1. **Berraho M**, Nejjari C, El Rhazi K, Tessier JF, Dartigues JF, Barberger-Gâteau P, Raheison C. Dyspnea: A strong independent factor for long-term mortality in the elderly. Accepté sous réserve de modifications mineures « JNHA : The Journal of Nutrition, Health and Aging ».
2. **Berraho M**, Boly A, Tachfouti N, Elmajjaoui A, Nejjari C. Les consultations non appropriées aux services des urgences : étude dans un hôpital provincial au Maroc. *Prat Organ Soins*. 2012;43(3):197-204.
3. **Berraho M**, Nejjari C. Les disparités épidémiologiques du cancer dans les pays du sud et du nord : Quelles réponses pour quelles questions ?. *Bulletin de l'ADELF*. 2010;37:6-7.
4. Tachfouti N, Slama K, **Berraho M**, Nejjari C. The impact of knowledge and attitudes on adherence to tuberculosis treatment: a case-control study in a Moroccan region. *Pan Afr Med J*. 2012;12:52. Epub 2012 Jun 28.
5. **Berraho M**, El Achhab Y, Benslimane A, El Rhazi K, Chikri M, Nejjari C. Hypertension and type 2 diabetes: a cross-sectional study in Morocco (EPIDIAM Study). *Pan Afr Med J*. 2012;11:52. Epub 2012 Mar 20.

6. Tachfouti N, El RK, **Berraho M**, Benjelloun MC, Slama K, Nejjari C. Knowledge and attitude about antismoking legislation in Morocco according to smoking status. *East Mediterr Health J*. 2011 Apr;17(4):297-302.
7. El Fakir S, Serhier Z, **Berraho M**, Elrhazi K, Tachfouti N, Slama K, Nejjari C. Knowledge and perceptions of smoking according to income level in Morocco. *Am J Health Promot*. 2011 Jul-Aug;25(6):387-91.
8. Tachfouti N, Nejjari C, Benjelloun MC, **Berraho M**, Elfakir S, El Rhazi K, Slama K. Association between smoking status, other factors and tuberculosis treatment failure in Morocco. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Jun;15(6):838-43.
9. **Berraho M**, Serhier Z, Tachfouti N, Elfakir S, El Rhazi K, Slama K, Benjelloun MC, Nejjari C. Burden of smoking in Moroccan rural areas. *East Mediterr Health J*. 2010 Jun;16(6):677-83.
10. El Rhazi K, Nejjari C, Zidouh A, Bakkali R, **Berraho M**, Barberger Gateau P. Prevalence of obesity and associated sociodemographic and lifestyle factors in Morocco. *Public Health Nutr*. 2011 Jan;14(1):160-7. Epub 2010 Jul 6.
11. Tachfouti N, **Berraho M**, Elfakir S, Serhier Z, Elrhazi K, Slama K, Najjari C. Socioeconomic status and tobacco expenditures among Moroccans: results of the "Maroc Tabagisme" survey. *Am J Health Promot*. 2010 May-Jun;24(5):334-9.
12. **Berraho M**, Nejjari C, Raheison C, El Achhab Y, Tachfouti N, Serhier Z, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Body mass index, disability, and 13-year mortality in older French adults. *J Aging Health*. 2010 Feb;22(1):68-83.
13. Nejjari C, Benjelloun MC, **Berraho M**, El Rhazi K, Tachfouti N, Elfakir S, Serhier Z, Slama K. Prevalence and demographic factors of smoking in Morocco. *Int J Public Health*. 2009;54(6):447-51.
14. El Rhazi K, Nejjari C, Serhier Z, Tachfouti N, **Berraho M**, Zakaria Y, Qarmiche N, Benjelloun MC, Barberger Gateau P. [Cross-cultural adaptation difficulties in health quality of life scales for developing countries: example of St-George respiratory questionnaire validation in Morocco]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2009 Jun;57(3):179-89.
15. El Achhab Y, **Berraho M**, Benslimane A, Chrit M, El Hassani H, Lyoussi B, Nejjari C. [Diabetes and erectile dysfunction in Morocco: epidemiological study among outpatients]. *East Mediterr Health J*. 2008 Sep-Oct;14(5):1090-100.

16. El Achhab Y, Meyre D, Bouatia-Naji N, **Berraho M**, Deweirder M, Vatin V, Delplanque J, Serhier Z, Lyoussi B, Nejjari C, Froguel P, Chikri M. Association of the ENPP1 K121Q polymorphism with type 2 diabetes and obesity in the Moroccan population. *Diabetes Metab.* 2009 Feb;35(1):37-42. Epub 2008 Nov 28.
17. El Rhazi K, Nejjari C, **Berraho M**, Serhier Z, Tachfouti N, El Fakir S, Benjelloun M, Slama K. Inequalities in smoking profiles in Morocco: the role of educational level. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 Nov;12(11):1327-32.

Projets d'articles

1. Etude de l'association entre les facteurs nutritionnels et le cancer du col chez la femme marocaine.
2. Les facteurs de risque du cancer du col : Meta-analyse.
3. Mesure de la qualité de vie chez les patientes atteintes de cancer du col au Maroc.

Table des matières

Liste des abréviations	19
Liste des tableaux	20
Liste des figures	23
Introduction générale	24
I. Le Maroc : un pays entré en transition démographique et épidémiologique ...	26
1. La transition démographique	26
2. Emergence des facteurs de risque	28
3. La transition épidémiologique.....	29
II. L'intérêt croissant porté par les Pouvoirs publics au cancer au Maroc	30
III. Le Plan cancer : un pilier dans la stratégie de lutte et de contrôle du cancer .	32
IV. Le cancer du col de l'utérus au Maroc : un cancer prioritaire.....	33
1. Morbidité et mortalité liées au cancer du col.....	33
2. Possibilité de prévention primaire.....	34
3. Possibilité de détection précoce	35
V. Questions de recherche.....	36
VI. Objectifs et contenu de la thèse.....	37
Première partie.	
Le cancer du col : Epidémiologie et facteurs de risque	41
I. Epidémiologie du cancer du col dans le monde.....	42
1. Données d'incidence et de mortalité.....	42
2. Disparité entre les pays développés et les pays en voie de développement.....	44
3. Evolution des indicateurs de morbidité et de mortalité du cancer du col : exemple de certain pays.....	45
3.1. Evolution du cancer du col en France	45
3.2. Evolution du cancer du col au Canada.....	47
3.3. Evolution du cancer du col au USA.....	48
II. Epidémiologie du cancer du col au Maroc	49
1. Données d'incidence	50
2. Données de mortalité liée au cancer du col au Maroc	56
3. Offre de soins et de prise en charge du cancer du col.....	57
4. Programme de prévention primaire	58
5. Programme de prévention secondaire (dépistage)	58
6. Surveillance épidémiologique.....	60
III. Facteurs de risque et histoire naturelle du cancer du col.....	62

1. Les virus HPV et le cancer du col.....	63
2. Les autres facteurs de risque environnementaux et comportementaux du cancer du col utérin :.....	69
Deuxième partie : Travaux personnels.....	75
A. Premier volet : Profil clinique et épidémiologique du cancer du col au Maroc.....	77
I. Etude des stades de diagnostic et des résultats des traitements du cancer du col au Maroc.....	78
1. Objectifs.....	78
2. Matériels et Méthodes.....	78
3. Résultats.....	81
4. Discussion.....	88
II. Etude des facteurs liés au retard du diagnostic du cancer du col utérin au Maroc.....	92
1. Objectifs.....	92
2. Matériel et méthode.....	92
3. Résultats.....	95
4. Discussion.....	106
III. Conclusion du premier volet : étude du profil clinique et épidémiologique du cancer du col.....	110
IV. Impact des résultats des études sur le profil clinique et épidémiologique du cancer du col au Maroc.....	110
B. Deuxième volet : Etude des facteurs de risque du cancer du col de l'utérus au Maroc.....	113
I. Introduction.....	113
II. Objectifs de l'étude.....	113
III. Matériel et méthode.....	113
IV. Résultats.....	128
V. Discussion.....	157
Synthèse.....	168
Recommandations et Perspectives.....	173
Recommandations.....	174
Perspectives.....	177
Références.....	178
Autres travaux réalisés sur le cancer du col au Maroc.....	194

Estimation du coût du cancer du col au Maroc.....	196
Etude des connaissances, attitude et pratiques des médecins vis-à-vis du cancer du col de l'utérus au Maroc	202
Annexes	218

Liste des abréviations

AFRO	WHO Africa region
ALSC	Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer
AMO	Assurance Maladie Obligatoire de base
ATCD	Antécédents
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CNESTEN	Centre National de l'Energie, des Sciences et des Techniques Nucléaires
COIR	Centre d'Oncologie Ibn Rochd
EMRO	WHO East Mediterranean region
ET	Ecat-type
FCV	Frottis Cervico-Vaginal
FIGO	Fédération Internationale des Gynécologues et Obstétriciens
HCP	Haut Commissariat au Plan
HSIL	High grade Squamous Intraépithéliale Lesion
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Intervalle de Confiance
IMC	Indice de Masse Corporelle
INO	Institut National d'Oncologie
IST	infections sexuellement transmissibles
IVA	l'Inspection Visuelle du col utérin avec l'Acide acétique
LSIL	Low grade Squamous Intraépithéliale Lesion
OMS	Organisation mondiale de la santé
PNPCC	Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer
RAMED	Régime d'Assistance MEDicale
RC	Rapport de Cote
RCRC	Registre des cancers de la région du grand Casablanca
SEARO	WHO South-East Asia region
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

Liste des tableaux

Tableau 1 : Contenu, objectifs et période de chaque volet du programme de thèse sur l'épidémiologie du cancer du col au Maroc.....	39
Tableau 2: Incidence du cancer du col de l'utérus chez la femme marocaine (RCGC, 2005-2007) / pour 100 000.	52
Tableau 3: Comparaison de l'incidence du cancer du col utérin au Maroc avec d'autres pays (Standardisation sur la population mondiale).	54
Tableau 4: Incidence du cancer du col chez la femme marocaine (Registre des cancers - Rabat, 2006-2008) / pour 100 000.	55
Tableau 5: Manifestation cliniques des principaux types d'HPV cutanés et muqueux.	65
Tableau 6: Probabilité de régression, de persistance et d'évolution des CIN.	68
Tableau 7: Caractéristiques sociodémographiques des patientes atteintes de cancer du col selon le centre de prise en charge. Etude des stades de diagnostic et des résultats des traitements du cancer du col – Maroc, 2008.....	82
Tableau 8: Tendance centrale et mesure de dispersion du « délai entre la première consultation et le premier diagnostic » et du « délai entre le premier diagnostic et le début du traitement ». Etude des stades de diagnostic et des résultats des traitements – Maroc, 2008.....	83
Tableau 9: Tendance centrale et mesure de dispersion de la « distance entre le lieu d'origine et le lieu du diagnostic » et de la « distance entre le lieu d'origine et le lieu du traitement ».....	84
Tableau 10: Répartition des patientes atteintes de cancer du col selon le stade de diagnostic (cTNM). Etude des stades de diagnostic et des résultats des traitements – Maroc, 2008.....	84
Tableau 11: Répartition des patientes atteintes de cancer du col selon le type de traitement reçu. Etude des stades de diagnostic et des résultats des traitements – Maroc, 2008.....	85
Tableau 12: Répartition de la population des patientes atteintes de cancer du col en fonction du traitement reçu et du stade de la maladie (cTNM). Etude des stades de diagnostic et des résultats des traitements – Maroc, 2008.	86
Tableau 13: Répartition de la population des patientes atteintes de cancer du col selon le statut vital et l'année de suivi. Etude des stades de diagnostic et des résultats des traitements – Maroc, 2008.....	87
Tableau 14: Répartition des patientes vivantes atteintes de cancer du col selon le statut de la maladie et l'année de suivi. Etude des stades de diagnostic et des résultats des traitements – Maroc, 2008.....	87
Tableau 15: Distribution de la population en fonction des caractéristiques sociodémographiques et socioéconomiques, de la distance entre le lieu de résidence et le lieu du diagnostic, l'antécédent familial de cancer et l'existence de saignements	

comme premiers symptômes. Etude des facteurs liés au retard de diagnostic du cancer du col au Maroc. Maroc, 2008.....	97
Tableau 16: Facteurs associés au retard de diagnostic (mesuré par les stades de diagnostic) du cancer du col de l'utérus au Maroc. Etude des facteurs liés au retard de diagnostic du cancer du col au Maroc. Maroc, 2008.....	99
Tableau 17: Facteurs associés au « Délai total » chez les patientes atteintes de cancer du col de l'utérus au Maroc. Etude des facteurs liés au retard de diagnostic du cancer du col au Maroc. Maroc, 2008.....	101
Tableau 18: Facteurs associés au « délai patiente » chez les patientes atteintes de cancer du col de l'utérus au Maroc. Etude des facteurs liés au retard de diagnostic du cancer du col au Maroc. Maroc, 2008.....	103
Tableau 19: Facteurs associés au « Délai médical » chez les patientes atteintes de cancer du col de l'utérus au Maroc. Etude des facteurs liés au retard de diagnostic du cancer du col au Maroc. Maroc, 2008.....	105
Tableau 20: Description des cas de cancer du col en fonction des stades de diagnostic. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.....	130
Tableau 21 : Description de la population des cas en fonction du diagnostic histologique du cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.	131
Tableau 22 : Répartition de la population des témoins en, fonction du motif de consultation (par spécialité). Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012. .	132
Tableau 23 : Distribution de l'infection à HPV en fonction du type d'HPV, de la multiplicité de l'infection chez 133 cas de cancer du col et 281 témoins. Maroc, 2009-2012. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.	134
Tableau 24 : Distribution et étude de l'association entre l'infection à HPV et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.....	135
Tableau 25 : Association entre les caractéristiques sociodémographiques et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.....	137
Tableau 26 : Distribution et étude de l'association entre les antécédents de cancer et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.	138
Tableau 27 : Distribution et étude de l'association entre les antécédents d'IST et les signes d'infections gynécologiques à répétition et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.	140
Tableau 28 : Distribution et étude de l'association entre les comportements sexuels et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.	142
Tableau 29 : Distribution et étude de l'association entre les comportements sexuels du mari et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.....	144
Tableau 30 : Distribution et étude de l'association entre les caractéristiques reproductives et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.	147

Tableau 31: Distribution et étude de l'association entre les moyens de contraception et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.	149
Tableau 32 : Distribution et étude de l'association entre le tabagisme et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.	150
Tableau 33 : Distribution des marqueurs d'immunodéficience. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.	151
Tableau 34 : Distribution et étude de l'association entre l'activité physique, l'IMC, et l'utilisation du bain turc et le cancer du col et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.	153
Tableau 35 : Distribution et étude de l'association entre le sommeil et le stress et le cancer du col et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.	154
Tableau 36 : Facteurs associés au cancer du col de l'utérus chez la femme marocaine. Régression logistique conditionnelle. Etude cas-témoins multicentrique - Maroc, 2009-2012.	156
Tableau 37 : Synthèse des principales études réalisées dans le cadre de notre thèse.	172
Tableau 38 : Indicateurs, objectivement vérifiables, de suivi et d'évaluation du programme de dépistage du cancer du col au Maroc.	175

Liste des figures

Figure 1 : Incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde (Globocan 2008). (Standardisée sur l'âge - population mondiale) / pour 100 000.....	43
Figure 2 : Mortalité liée au cancer du col de l'utérus dans le monde (Globocan 2008). (Standardisée sur l'âge - population mondiale) / pour 100 000.....	44
Figure 3 : Tendances chronologiques des taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus (cancer invasif et micro-invasif) – France (standardisation sur la population mondiale) / pour 100 000.....	46
Figure 4 : Tendances chronologiques des taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus – Canada (standardisation sur la population mondiale).....	47
Figure 5 : Tendances chronologiques des taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus – Etats Unis d'Amérique (standardisation sur la population mondiale).	48
Figure 6 : Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer chez la femme marocaine (Globocan 2008).	50
Figure 7 : Estimation de l'incidence et de la mortalité liée au cancer du col en fonction de l'âge chez la femme Marocaine (Globocan 2008) / pour 100 000.	51
Figure 8 : Distribution (%) des cancers selon la localisation chez la femme marocaine (RCGC, 2005-2007).	52
Figure 9 : Incidence du cancer du col utérin selon l'âge chez la femme marocaine (RCGC, 2005-2007) / pour 100 000.....	53
Figure 10 : Distribution (%) des cancers selon la localisation chez la femme marocaine (Registre des cancers - Rabat 2006-2008).	55
Figure 11 : Incidence et nombre de nouveaux cas de cancer du col utérin selon l'âge chez la femme marocaine (Registre des cancers - Rabat, 2006-2008).....	56
Figure 12 : Estimation du nombre de la part de mortalité par type de cancer de cancer chez la femme marocaine (Globocan 2008).....	57
Figure 13 : Répartition géographique, selon les régions, des centres actuels de prise en charge du cancer des deux secteurs au Maroc (public et privé) (Septembre 2012).	58
Figure 14 : Classification phylogénétique des papillomavirus.	63
Figure 15 : Evolution des lésions cervicales induites par les infections à HPV à haut risque en fonction du temps.....	68
Figure 16 : Les différentes dates et les délais calculés dans notre étude	80
Figure 17 : Répartition des patientes atteintes de cancer du col par classes d'âge. Etude des stades de diagnostic et des résultats des traitements – Maroc, 2008.	81
Figure 18 : Les différentes dates et les délais utilisés dans notre étude.	94
Figure 19 : Flux de recrutement des cas et des témoins. Enquête cas-témoins sur les facteurs de risque du cancer du col de l'utérus. Maroc 2009-2012.	129

Introduction générale

Le Maroc connaît depuis la fin du XXe siècle une transition épidémiologique avec la coexistence de maladies infectieuses et d'affections chroniques. Mais, alors que la charge de morbidité et de mortalité des maladies infectieuses est en déclin progressif, on note une augmentation de la charge de morbidité et de mortalité des maladies non transmissibles, comme les cancers, les maladies cardio-vasculaires et les maladies chroniques qui sont responsables de presque 60% de la charge de morbidité générale [1].

Le cancer, en particulier, constitue un fardeau de plus en plus lourd pour le système de santé et depuis 2002, les orientations politiques dans le domaine de la santé au Maroc, accordent une grande importance aux cancers. Conscients de la charge de morbidité et de mortalité liées aux cancers et au fardeau social et économique qui en découle, les responsables politiques se sont engagés dans une démarche ambitieuse pour développer des stratégies de prise en charge, de détection précoce et de prévention des cancers.

En parallèle à cet engagement politique du Ministère de la Santé marqué par l'intégration du cancer comme une priorité sanitaire dans son plan d'action 2002-2007, une nouvelle impulsion a été donnée au rôle de la société civile par son implication plus intense dans cette dynamique et par la création de plusieurs associations destinées à soutenir les actions contre le cancer au Maroc.

Parmi les cancers, le cancer du col de l'utérus représente le deuxième cancer féminin au Maroc. En 2008 on estime à 1979 le nombre de nouveaux cas / an et à 1153 le nombre de décès par cancer du col. De plus, les constatations cliniques rapportent pour ce type de cancer une proportion élevée de diagnostics à des stades avancés [2].

Par ailleurs, le cancer du col présente la caractéristique d'avoir des facteurs de risque modifiables et sur lesquels on peut agir. Ceci représente un atout pour la mise en place de programmes de prévention primaire, d'où l'importance de l'identification de ces facteurs de risque et de la connaissance de leur répartition chez la femme marocaine. Enfin, l'histoire naturelle du cancer du col est longue ce qui rend possible des programmes de prévention secondaire en vue de sa détection précoce.

Toutes ces caractéristiques ont déterminé le choix du cancer du col comme un cancer prioritaire en matière de santé publique et plus particulièrement en matière de prévention, de détection précoce et de prise en charge.

Or l'élaboration d'une politique de santé de qualité nécessite une excellente connaissance du problème sur lequel est ciblée cette politique. Ainsi, l'épidémiologie par ses composantes descriptive, analytique et évaluative occupe-t-elle une place toute particulière pour une meilleure connaissance de la situation. Les données épidémiologiques peuvent en effet avoir des implications importantes dans les domaines de la prévention, du dépistage, du traitement et du diagnostic du cancer du col.

I. Le Maroc : un pays entré en transition démographique et épidémiologique

1. La transition démographique

Le Maroc est entré dans une phase de transition démographique. Au lendemain de l'indépendance, la population marocaine connaissait simultanément des niveaux élevés de mortalité et de fécondité. La transition démographique au Maroc s'est réalisée en deux phases successives. La première phase s'est caractérisée par la baisse de la mortalité. En effet, grâce aux progrès sanitaires (les programmes de vaccination, l'amélioration de l'hygiène, l'amélioration de la qualité des soins préventifs et curatifs, etc.), la mortalité a baissé d'une manière significative dans les années qui ont suivi l'indépendance. La mortalité infantile a connu la plus importante et la plus rapide baisse, elle est passée de 149 décès pour 1000 naissances vivantes en 1962 à 47,9 ‰ en 2004 et à 30,2 ‰ en 2010 [3, 4].

A côté de cette baisse de la mortalité l'espérance de vie à la naissance a connu une augmentation significative, elle est passée de 49,1 ans en 1967 à 59,1 ans en 1980 et à 74,8 ans en 2010 (soit un gain de 25,7 ans en l'espace de 43 ans) [4, 5].

A partir du milieu des années 70, le Maroc a connu la deuxième phase de la transition démographique avec une chute accélérée de la fécondité. Celle-ci est passée de 7 enfants par femme en 1962 à 5,5 en 1982 à 2,5 en 2004 et à 2,2 en 2010 [4, 5].

La baisse de la mortalité et la hausse de l'espérance de vie ont généré une croissance plus rapide de la population pendant les deux premières décennies après l'indépendance. Depuis 1960, la population du Maroc a augmenté de plus de 20 millions d'habitants. D'un effectif de 11,63 millions d'habitants en 1960, elle est passée à 29,89 millions d'habitants en 2004 et à 31,85 en 2010 [4, 5].

Cependant, le taux d'accroissement annuel moyen de la population a chuté entre 1960 et 2010. Alors que ce taux était de 2,6% par an entre 1960 et 1982, il est passé à 2,1% par an entre 1982 et 1994, puis à 1,4% par an au cours de la période 1994-2004, pour atteindre finalement 1,05% en 2010 [4, 5].

A coté de ces changements sur la même période il a été constaté une tendance à l'urbanisation de la population. En effet, en 1960 la population marocaine était en majorité rurale (70%) et seulement 30% vivait en milieu urbain [5]. En 2010, 57,7% de la population marocaine vivait en milieu urbain et seulement 42,3% en milieu rural [4]. A l'horizon 2030, le Haut Commissariat au Plan (HCP) estime la population totale à 37.994.000 habitants dont 24.417.000 en milieu urbain soit 64% [6].

Les projections de l'HCP considèrent que cette tendance à l'urbanisation de la population va s'accroître de plus en plus, avec toutes ses implications en termes de besoins en santé et de changements des habitudes de vie et des expositions de la population.

Quant à la structure par âge, la population de moins de 14 ans qui représentait 44,4% en 1960 n'est plus que de 27,5% en 2010 et régressera à 20,9% en 2030 [4-6]. Par contre, la population des 15-59 ans, elle, est passée de 48,4% en 1960 à 64,2% en 2010.

Celle de 60 ans et plus, qui n'était que de 7,2% en 1960, atteint 8,3% en 2010 et sera de 15,4% en 2030 [4-6]. La pyramide des âges de la population marocaine se trouvera donc affectée par le changement du profil démographique adoptant progressivement la forme des pyramides Européennes actuelles.

2. Emergence des facteurs de risque

En parallèle à la transition démographique, le Maroc connaît l'émergence d'un ensemble de facteurs de risque ; comportementaux (comme les facteurs alimentaires, les comportements toxiques : consommation de tabac, de cannabis et de l'alcool, la sédentarité) et environnementaux (pollution de l'air, utilisation des pesticides en agriculture, pollution des eaux ...). Ces facteurs de risque sont liés, en grande partie, à la mondialisation et à l'urbanisation qui représentent une source de dégradation de l'environnement et en même temps des déterminants des changements des mœurs et des comportements des populations [7].

Le Maroc connaît une urbanisation rapide [8]. La ville, est depuis toujours, un lieu de concentration, de flux et d'échanges humains et économiques ouvert sur le monde [7]. Contrairement aux pays développés, l'urbanisation dans les pays en voie de développement est caractérisée par son caractère rapide et souvent mal maîtrisé et se manifeste par des changements radicaux dans les modes de vie [7, 9, 10]. S'ajoute à cet aspect un flux migratoire d'origine rurale incontrôlé, une absence d'infrastructures pour accompagner la concentration humaine exponentielle ainsi que le manque de moyens pour une bonne gouvernance urbaine [7, 9, 10]. De plus, ces changements surviennent dans des économies encore largement dominées par des phénomènes de pauvreté et d'analphabétisme générant des inégalités sociales. La mondialisation, contribue aux changements sociaux des valeurs et des mœurs à travers l'ouverture aux autres cultures, le transfert rapide des technologies, du capital et de l'information et l'influence des medias (marketing, publicité) [9, 10].

Parmi les principaux facteurs comportementaux émergents au Maroc, on trouve les changements des habitudes alimentaires [8]. En effet, au Maroc, les habitudes alimentaires sont caractérisées aujourd'hui encore par leur aspect traditionnel mais aussi par des changements profonds vers un mode de vie occidental [8]. En ce qui concerne l'alimentation traditionnelle, elle présente un certain nombre de problèmes liés en particulier à sa richesse en graisses animales et aux conditions de conservation [8]. De plus en plus, on constate une occidentalisation des modes alimentaires qui s'accompagne de la consommation de plus en plus fréquente de tabac, d'alcool, de « restauration rapide » tout ceci dans un contexte de mode de vie sédentaire et stressant [8]. En effet, la consommation de certaines substances

comme l'alcool, le tabac et le cannabis est caractérisée, au Maroc, par des taux assez élevés. En 2009, la prévalence du tabagisme chez les hommes est de 31,5% et chez les femmes elle est de 3,1% [11]; la consommation de l'alcool est de 6,8% chez les hommes, dont 6% sont des consommateurs quotidiens [12].

Le Maroc a connu lors des dernières décennies un essor économique soutenu grâce au développement des secteurs socioéconomiques vitaux notamment, l'agriculture, l'industrie, la pêche, le développement urbain, les infrastructures et le tourisme. Cependant, ce développement n'a pas manqué d'induire des répercussions négatives sur la qualité de l'environnement.

Les problèmes de l'environnement ne cessent de prendre de l'ampleur à diverses échelles territoriales et le diagnostic et les analyses développées autour de l'évaluation de l'état de l'environnement soulignent la gravité de la situation au Maroc [13]. Celle-ci est marquée par une dégradation intense des ressources naturelles et du cadre de vie des populations due à la pollution de l'air, des eaux continentales et marines, à la désertification des sols, à la dégradation des forêts, de la biodiversité, du littoral, aux nuisances des décharges sauvages, etc.

3. La transition épidémiologique

A la fin du XXe siècle, et comme conséquence de la transition démographique et de l'émergence des facteurs de risque, le Maroc est entré dans une phase de transition épidémiologique. En effet, l'analyse comparative des causes de décès entre les années 1980 et 2010 fait ressortir qu'il y a une réduction notable des maladies infectieuses et une augmentation des maladies non transmissibles, telles que les tumeurs, les maladies endocriniennes, les maladies de l'appareil circulatoire, celles liées à la nutrition, ainsi qu'au métabolisme et aux troubles immunitaires [4, 5].

Cette transition épidémiologique oblige le système de santé Marocain à faire face à un triple fardeau de morbidité. Le profil épidémiologique de la santé se caractérise en effet par la coexistence de trois groupes d'affections ayant des charges de morbidité et de mortalité lourdes. Les maladies **transmissibles** représentent, en effet, encore au Maroc un peu plus de 30% de la charge de morbidité globale [4]. Certaines d'entre elles continuent même à représenter un important problème de santé publique ; c'est le cas des maladies diarrhéiques, des infections respiratoires aiguës

de l'enfant, de la tuberculose et des hépatites virales B et C. Les maladies **non transmissibles** au Maroc sont, pour leur part actuellement, responsables de presque 60% de la charge de morbidité globale [4], avec une prédominance des cancers et de certaines maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète et l'asthme. A ces pathologies s'ajoutent **les traumatismes intentionnels et non intentionnels** qui génèrent presque 10% de la charge de morbidité globale [4].

En conclusion, le Maroc connaît une transition démographique caractérisée principalement par une augmentation de l'espérance de vie et par une augmentation de la population urbaine. Cette situation a pour conséquence une augmentation du nombre des sujets âgés et un changement du mode de vie de la population caractérisé principalement par la sédentarisation, l'adoption de plus en plus fréquente du régime alimentaire occidental, la fréquence plus élevée du tabagisme et des comportements à risque. Ces facteurs, associés au développement socio-économique rapide et aux changements environnementaux que connaît le Maroc, expliquent l'augmentation de la charge de morbidité liée aux maladies non transmissibles et l'augmentation du risque des cancers chez la population marocaine.

Cette situation étant similaire dans la majorité des pays en transition démographique, l'Assemblée Mondiale de la Santé a adopté en 2005 une résolution (WHA 5822) recommandant à tous les états membres de renforcer les actions de lutte contre le cancer, en développant ou en renforçant les 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 leur famille [14].

II. L'intérêt croissant porté par les Pouvoirs publics au cancer au Maroc

En utilisant les données du Registre de cancer de Casablanca pour la période allant de 2005 à 2007 et en extrapolant les résultats à la population marocaine, il ressort que l'incidence standardisée des cancers au Maroc est de 118,0 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an ce qui correspond à un peu plus de 36 800 nouveaux cas de cancers au Maroc chaque année [15].

Les cancers représentent aujourd'hui la deuxième cause de mortalité au Maroc, après les maladies cardiovasculaires, et grèvent lourdement les ressources du système de soins [4].

Depuis 2002, les cancers occupent une place de plus en plus importante dans les préoccupations sanitaires au Maroc. Ceci a conduit le Ministère de la Santé à intégrer dans son plan d'action 2002-2007 les cancers dans les programmes de santé prioritaires.

L'intérêt porté au problème du cancer par les Pouvoirs publics marqué par une volonté clairement exprimée et par l'engagement du Ministère de la Santé s'est conjugué à une nouvelle impulsion donnée au rôle de la société civile par son implication plus intense dans cette dynamique. Ainsi, le Maroc a connu la création et l'implication de plusieurs associations dans la lutte contre le cancer.

En 2005, l'Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer (ALSC), a été créée à l'initiative de son Altesse Royale la Princesse Lalla Salma et a fait preuve d'un dynamisme inégalé en matière de lutte et de contrôle des cancers au Maroc. L'association s'est tracée pour objectif de mettre en place un dispositif national de lutte contre le cancer qui bénéficie des meilleures pratiques dans le domaine, en mettant en œuvre une stratégie adaptée aux spécificités de notre pays. L'ALSC a adopté pour répondre à cet objectif une démarche participative et multidimensionnelle pour cerner la problématique du cancer.

La volonté politique et le dynamisme de la société civile incarné à travers l'ALSC ainsi que d'autres associations conjugués aux recommandations de la résolution de l'Assemblée Mondiale de la Santé en 2005 (WHA 5822), ont permis de faire mûrir une réflexion sur la nécessité de développer une politique de lutte et de contrôle des cancers au Maroc.

Avant l'année 2006, l'analyse de la situation de la problématique du cancer au Maroc avait mis en évidence un certain nombre de points de faiblesse. Le principal d'entre eux était l'absence de politique de prévention et de programme de dépistage. Mais il y avait aussi le coût élevé de la prise en charge des cancers, l'absence de structures et de programmes de soins palliatifs ainsi que de soutien psychosocial au profit des patients atteints de cancer. On pouvait aussi relever : l'absence de politique

d'information, d'éducation et de communication, l'inadaptation de l'encadrement législatif et réglementaire ainsi que la rareté des travaux de recherche sur les cancers. Enfin, jusqu'en 2006, s'ajoutaient des problèmes plus généraux, en l'occurrence, l'absence de carte sanitaire, l'insuffisance de la couverture sanitaire et l'insuffisance de formation de base et de formation continue pour les personnels de santé confrontés au problème du cancer.

III. Le Plan cancer : un pilier dans la stratégie de lutte et de contrôle du cancer

Pour répondre à ces carences en matière de lutte contre le cancer, le Maroc a lancé le 24 mars 2010 le Plan Cancer 2010 – 2020. La mise en place, par le gouvernement, d'un Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer (PNPCC) s'inscrit dans l'approche stratégique de l'Assemblée Mondiale de la Santé en 2005 (WHA 5822). Au Maroc la décision de mettre en place un tel plan a bénéficié de l'impulsion de Son Altesse Royale La Princesse Lalla Salma, Présidente de l'ALSC et Ambassadrice de bonne volonté de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) pour la promotion de la prévention et des soins du cancer et aussi de la mobilisation du Ministère de la Santé, de la société civile et de tous les acteurs concernés.

L'objectif du PNPCC était 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 Maroc.

L'élaboration du PNPCC a commencé par une analyse de la situation en planifiant plusieurs études de création ou de collecte de données dans tous les domaines en lien avec le cancer. Ces études étaient d'abord destinées à collecter des données d'incidence et à identifier les facteurs comportementaux et professionnels. Les travaux ont aussi porté sur : les données démographiques en relation avec le cancer, l'offre de soins, les activités de prévention et de détection précoce ainsi que les pratiques diagnostiques et thérapeutiques. Ont été aussi collectées des informations sur la législation et la réglementation, sur les besoins des patients, de leur famille, des professionnels de santé et des personnes exposées aux risques. Enfin, on a

étudié la perception et les connaissances attitudes et pratiques de la population vis-à-vis du cancer.

Le développement de stratégies et de politiques en matière de prévention, de détection précoce et de prise en charge des cancers passe par une meilleure connaissance de leur épidémiologie. Ainsi, les données sur l'incidence et la prévalence, sur les stades de diagnostic et les facteurs qui lui sont associés, sur la prise en charge et les facteurs de risque sont indispensables pour une meilleure connaissance des différents types de cancer et pour proposer les actions de santé les plus pertinentes.

Conscient de l'importance de la prévention primaire et secondaire dans la lutte contre les cancers, le PNPC prévoit 78 mesures dont plus de la moitié (43 mesures) concernent la prévention et la détection précoce des cancers.

Ce plan prévoit, pour la période 2010-2020 la réduction de 30% de la prévalence des risques comportementaux et environnementaux des cancers, la mise en place d'un programme de dépistage déployé à l'échelle nationale pour certains cancers particulièrement fréquents. Chez les femmes les cancers retenus ont été les cancers du col de l'utérus et du sein. Pour ces deux catégories de cancers, les objectifs fixés par le PNPC ont été les suivants : le dépistage d'au moins 50% des femmes représentant la population cible, la mise en place d'infrastructures répondant aux normes et de ressources humaines compétentes et motivées dans tout le royaume, la prise en charge de toutes les patientes suivant les normes internationales, un taux de guérison de 50% des patientes prises en charge, la mise en place d'un réseau de soins palliatifs à l'échelle nationale et un accompagnement à toutes les patientes nécessitant des soins palliatifs et en phase finale de vie.

IV. Le cancer du col de l'utérus au Maroc : un cancer prioritaire

1. Morbidité et mortalité liées au cancer du col

Au Maroc, avec 1979 nouveaux cas/an, le cancer du col de l'utérus représente le deuxième cancer féminin après le cancer du sein et le troisième cancer toutes populations confondues après les cancers du poumon et du sein [2].

En 2008, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 529 409 nouveaux cas de cancer du col ont été enregistrés dans le monde et cette maladie était responsable de 274 883 décès, dont près de 80% vivaient dans les pays en voie de développement [2]. En l'absence d'intervention rapide, l'OMS estime que la mortalité associée au cancer du col pourrait augmenter de 25% dans les dix prochaines années [2]. Pourtant, cette mortalité est évitable puisque le cancer du col, de par son histoire naturelle, est l'un des cancers les plus faciles à prévenir et à traiter à condition qu'il soit détecté suffisamment tôt et traité correctement.

Au Maroc, selon l'IARC (International Agency for Research on Cancer) de l'OMS, base Globocan, le cancer du col est responsable de 1153 décès par an et il est la deuxième cause de décès par cancer chez la femme avec 12,1% de décès en 2008 [2, 15]. En plus de la charge de morbidité et de mortalité liée au cancer du col, les constatations cliniques non systématiques dans les différents centres de prise en charge rapportent des diagnostics à des stades avancés et un taux de perdus de vue élevé. Il est établi que le stade de diagnostic du cancer du col est le facteur pronostic le plus important [16, 17]. En effet, le taux de survie à 5 ans diminue avec le stade de diagnostic ; il passe de 85% pour le stade IB à moins de 20% pour le stade IV [18, 19]. De même le risque de récurrence pelvienne augmente avec le stade, passant de 10% pour le stade IB à plus de 75% pour les stades IVA [18, 19]. Enfin, le risque de métastases à distance augmente aussi avec le stade, il est respectivement de 16%, 26%, 39% et 75% pour les stades I, II, III et IV [20]. Ces quelques chiffres démontrent qu'il est indispensable dans toute stratégie de lutte, de prévention et de prise en charge du cancer du col de prendre en compte la problématique du retard de diagnostic et, de ce fait, la détermination des facteurs associés au retard de diagnostic du cancer du col nous paraît primordiale dans ce cadre.

2. Possibilité de prévention primaire

Le cancer du col présente la caractéristique d'avoir des facteurs de risque sur lesquels on peut agir [21] ce qui représente un atout pour la mise en place de programmes de prévention primaire d'où l'importance d'identifier ces facteurs de risque et de connaître leur répartition chez la femme marocaine.

Actuellement, un vaccin anti-HPV (Human Papilloma Virus), principal facteur de risque du cancer du col, existe et a fait preuve de son efficacité dans la prévention

primaire [22, 23]. Au Maroc, deux vaccins sont disponibles sur le marché ; le vaccin bivalent contre l'HPV 16 et 18 et le vaccin quadrivalent contre l'HPV 16, 18, 6 et 11.

Or, pour mieux identifier les groupes à risque dans le contexte Marocain, il est important de connaître les génotypes liés au cancer du col et leur répartition dans la population féminine marocaine, de réaliser une évaluation coût/efficacité d'un programme de vaccination et aussi d'étudier l'acceptabilité de la vaccination par les filles et leurs parents.

3. Possibilité de détection précoce

En plus de la possibilité de prévention primaire, le cancer du col présente une histoire naturelle assez longue et il est précédé par l'existence de nombreuses lésions précancéreuses curables. Ce qui rend possible des programmes de prévention secondaire en vue de sa détection précoce [24].

Le développement de stratégies de prévention, de détection précoce et de prise en charge du cancer du col passe par une meilleure connaissance de son épidémiologie au Maroc. Un certain nombre de données sont indispensables pour une meilleure connaissance de la problématique de ce type de cancer et pour une politique de santé optimum en vue d'une meilleure prévention et prise en charge. Ces données sont les suivantes : l'incidence et la prévalence du cancer du col, la répartition du cancer du col en fonction des différentes caractéristiques de la femme marocaine, les stades de diagnostic et les facteurs qui lui sont associés, la prise en charge des principaux facteurs de risque.

L'analyse de la situation avant 2007, en matière de travaux de recherche sur le cancer du col au Maroc, montre l'absence de travaux scientifiques avec une vision de santé publique. Ceux qui sont disponibles sur cette période portent le plus souvent sur des études hospitalières mono-centriques avec habituellement une approche descriptive ou une approche purement clinique ou microbiologique de la problématique.

Par rapport à ce type d'approche, les études épidémiologiques peuvent avoir des implications importantes dans les domaines de la prévention, du dépistage, du traitement et du diagnostic du cancer. L'analyse de ces données est susceptible de

fournir une description précise du fardeau du cancer au niveau de la population et de générer un certain nombre d'hypothèses qui seront testées à l'aide d'études analytiques. Il est clair qu'une politique sanitaire visant à réduire la charge de morbidité et de mortalité liées aux cancers ne peut se passer des données épidémiologiques qui restent à l'heure actuelle insuffisantes.

Ceci explique que le Laboratoire d'Epidémiologie, de Recherche Clinique et de Santé Communautaire de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès ait été choisi par le Ministère de la Santé et l'ALSC comme partenaire scientifique en vue du développement et de la réalisation de travaux de recherche pour la création des données concernant les cancers au Maroc pour mieux élaborer et développer le PNPCC.

V. Questions de recherche

A la fin de l'année 2006, et dans le contexte décrit en haut, beaucoup de questions ont été soulevées à propos de la recherche sur le cancer du col. Elles peuvent être résumées en cinq questions :

- Quelle est la charge de morbidité et de mortalité du cancer du col au Maroc ?
- Quel est le profil clinique et épidémiologique du cancer du col au Maroc ?
- Quels sont les facteurs associés au retard de diagnostic du cancer du col ?
- Quels sont les facteurs de risque et les déterminants du cancer du col au Maroc ?
- Quel est le coût du cancer du col sur le système de santé Marocain ?

VI. Objectifs et contenu de la thèse

L'objectif principal de ce travail était d'améliorer les connaissances sur le cancer du col de l'utérus au Maroc en terme d'épidémiologie descriptive et analytique notamment par l'étude des principaux facteurs associés à ce cancer, son retard de diagnostic et sa prise en charge. Pour répondre à cet objectif, un certain nombre d'études épidémiologiques ont été menées afin de fournir les données nécessaires pour aider à la mise en place du PNPC et à la lutte et au contrôle du cancer du col au Maroc.

Trois principaux volets spécifiques ont été développés de 2008 à 2012. Dans le tableau 1 nous avons résumé le contenu, les objectifs et la période de chaque volet de ce programme.

Le premier volet de notre thèse est constitué par une **approche descriptive** des principaux aspects du cancer du col au Maroc. Il inclut des données de morbidité et de mortalité, une description du profil clinique des patientes : caractéristiques des patientes atteintes de cancer du col, stades **de diagnostic**, prise en charge, résultats des traitements et suivi et caractéristiques histo-pathologiques. Nous y avons joint une étude des facteurs liés au retard de diagnostic en raison du retard de diagnostic du cancer du col au Maroc rapporté par les constatations cliniques. Cet ensemble de données constitue l'information de base nécessaire pour le développement et la mise en place de la partie du PNPC au Maroc qui concerne le cancer du col de l'utérus.

Le deuxième volet de ce travail se situe dans la perspective de développer des programmes de prévention. Il est constitué par **une approche analytique** ayant pour objectif de déterminer les facteurs de risque du cancer du col chez la femme marocaine. L'implication de plusieurs facteurs de risque dans le développement du cancer du col n'est plus à démontrer. Cependant, leur distribution diffère d'une population à l'autre, ce qui explique la variation de la fréquence du cancer du col dans les différentes populations. La connaissance des facteurs de risque du cancer du col permet d'identifier les populations exposées, et par conséquent, de mieux orienter la politique préventive dans ce domaine. Les études de surveillance du cancer nécessitent des estimations exactes de ces facteurs de risque et l'efficacité

de tout programme de prévention dépend de la connaissance de leur répartition au sein des populations.

Tableau 1 : Contenu, objectifs et période de chaque volet du programme de thèse sur l'épidémiologie du cancer du col au Maroc.

Volets	Composantes	Période
Profil clinique et épidémiologique	<ul style="list-style-type: none"> -Donnée de morbidité et de mortalité. -Données sur la prise en charge et les résultats des traitements. -Etude des facteurs liés au retard de diagnostic du cancer du col -Etude de la qualité de vie des patientes atteintes de cancer du col au Maroc. 	2008 à 2009
Facteurs de risque du cancer du col de l'utérus	-Etude sur les facteurs de risque du cancer du col.	2009 à 2010
Coût de la maladie et préparation de programmes de prévention primaire et secondaire	<ul style="list-style-type: none"> -Coût du cancer du col. -Etude des connaissances des professionnels de santé. 	2011 à 2012

Le troisième volet a comme objectif une meilleure compréhension de la situation pour la préparation de la mise en place de mesures de **prévention primaire et secondaire**. En effet, les activités de détection précoce sont très importantes dans la réduction de l'incidence du cancer du col. Grâce à des programmes efficaces d'information et de détection précoce et à une prise en charge thérapeutique au début de leur apparition, la morbidité et la mortalité liées à certains cancers peuvent être réduites d'une manière significative. Dans ce volet, beaucoup d'études avaient été initialement planifiées : estimation du coût du cancer du col de l'utérus au Maroc, étude des connaissances, pratiques et attitudes des personnels de santé vis-à-vis du cancer du col et de l'infection à HPV, étude de l'acceptabilité de la vaccination anti-HPV par les filles et leurs parents. Un certain nombre de ces travaux étant encore en cours au moment de la soutenance, nous nous limiterons dans le cadre de cette thèse à présenter, en annexes des travaux de thèse, l'estimation du coût du cancer du col au Maroc et l'étude des connaissances, attitudes et pratiques des médecins vis-à-vis du cancer du col et de ces facteurs de risque, le reste des travaux encore en cours fera l'objet de rapports et de publications ultérieures.

Première partie

Le cancer du col :

Epidémiologie et facteurs de risque

Dans cette première partie, nous présentons les données sur la morbidité et la mortalité liées au cancer du col de l'utérus dans le monde et au Maroc ainsi que l'état des connaissances sur les facteurs de risque du cancer du col et son histoire naturelle.

Cette partie s'appuie sur une recherche bibliographique détaillée réalisée à partir des ouvrages, articles, rapports, communications scientifiques, sites internet, etc. portant sur le sujet de notre thèse.

Dans une première section, nous présenterons les principales données de mortalité et de morbidité du cancer du col et sa disparité de répartition entre les différentes régions et pays au monde. En prenant l'exemple de certains pays nous montrerons l'évolution des indicateurs de morbidité et de mortalité et l'impact des mesures de prévention et de détection précoce sur la mortalité et la morbidité du cancer du col.

Dans une seconde section, nous présenterons les données sur la mortalité et la morbidité liées au cancer du col au Maroc.

Enfin, dans une troisième section nous rappellerons l'histoire naturelle du cancer du col en insistant sur le rôle de l'infection à HPV.

I. Epidémiologie du cancer du col dans le monde

1. Données d'incidence et de mortalité

1.1. Données d'incidence

Dans le Monde, en 2005 le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer féminin en termes d'incidence avec plus de 500 000 nouveaux cas et 15,2 nouveaux cas pour 100 000 femmes tout âge confondu [2]. La figure 1 montre la répartition de l'incidence du cancer du col standardisée sur l'âge (population mondiale) dans le monde selon les régions et les pays [2].

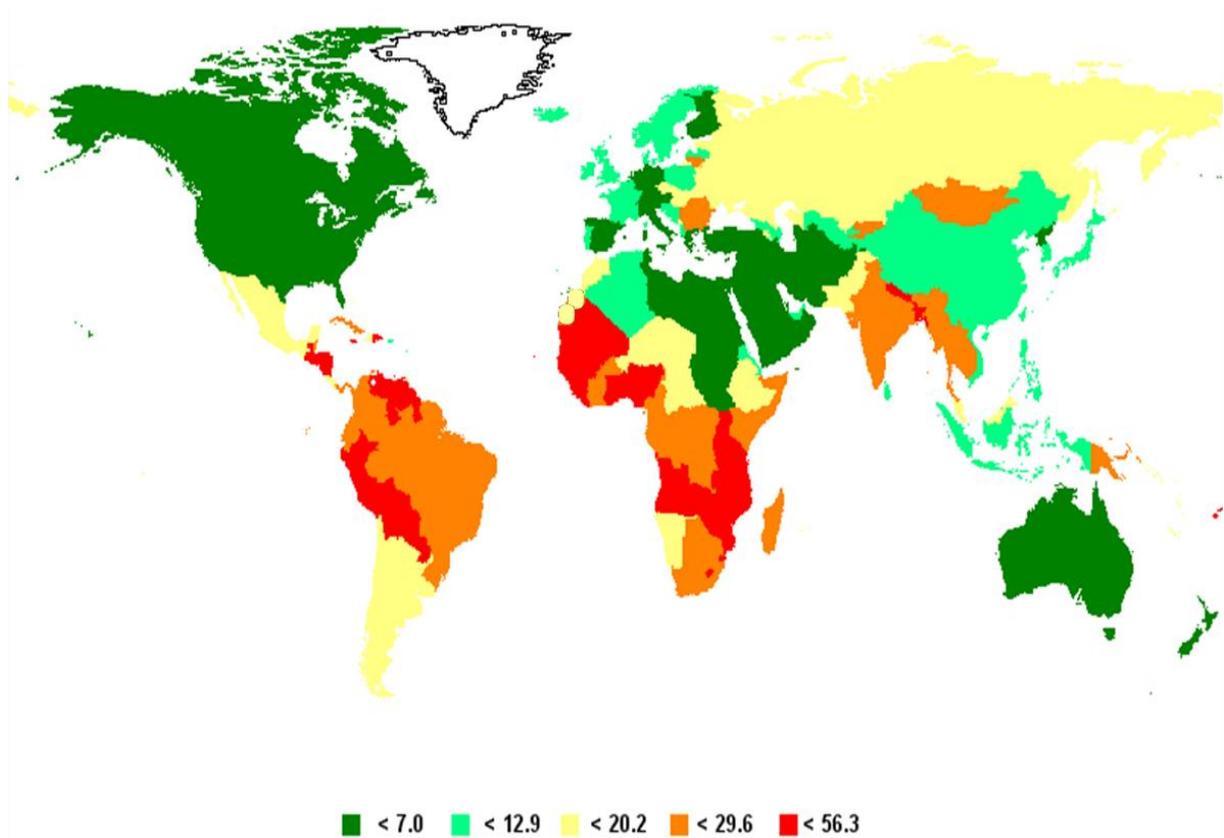


Figure 1 : Incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde (Globocan 2008) [2]. (Standardisée sur l'âge - population mondiale) / pour 100 000.

1.2. Données de mortalité

Dans le Monde, en 2005 la mortalité liée au cancer du col de l'utérus était de 7,2 décès par an pour 100 000 femmes ce qui correspond à un peu plus de 275 000 décès par an [2].

La figure 2 présente la répartition de la mortalité liée au cancer du col standardisée sur l'âge (population mondiale) dans le monde selon les régions et les pays.

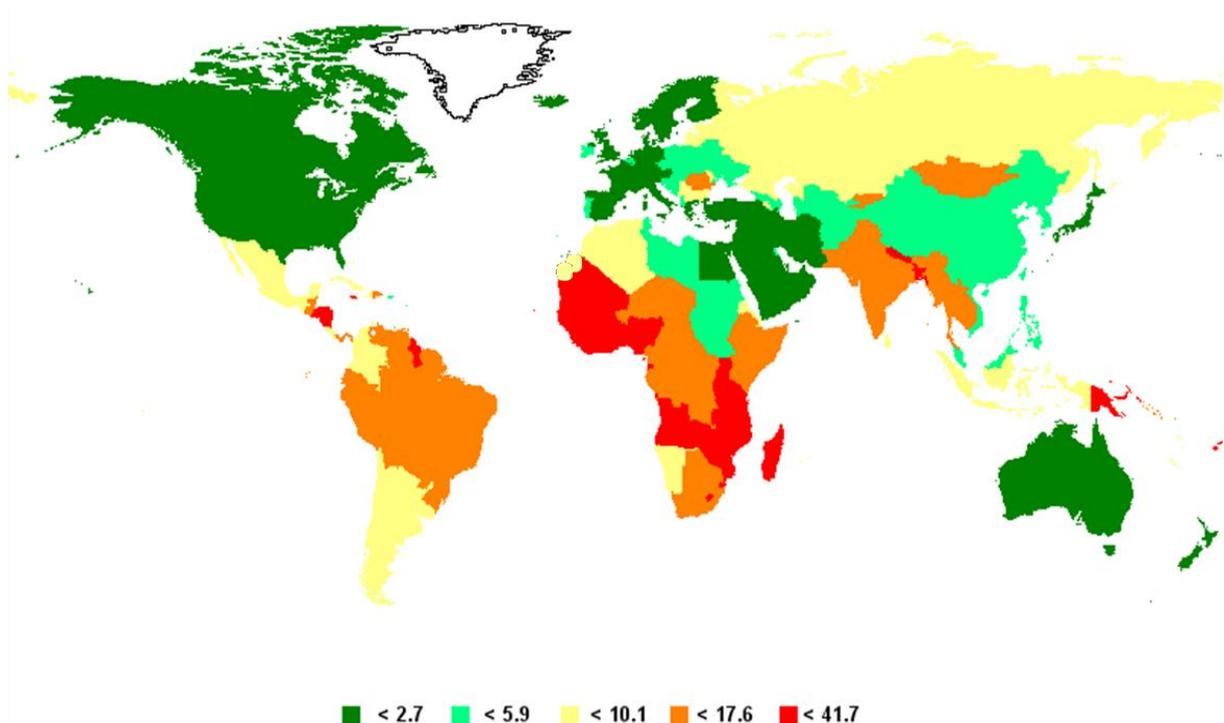


Figure 2 : Mortalité liée au cancer du col de l’utérus dans le monde (Globocan 2008) [2]. (Standardisée sur l’âge - population mondiale) / pour 100 000.

2. Disparité entre les pays développés et les pays en voie de développement

Il existe une grande inégalité de répartition de l'incidence selon les régions et les pays. En effet, 83% des nouveaux cas de cancers surviennent dans les pays en voie de développement. L'incidence du cancer du col dans les pays développés est de 9,1 cancers invasifs pour 100 000 femmes vs. 17,7 cancers invasifs pour 100 000 femmes dans les pays en voie de développement [2].

Selon les régions, l'incidence la plus élevée du cancer du col s'observe en Afrique (WHO Africa region) (AFRO) avec 30,7 cancers invasifs pour 100 000 femmes suivie par la région Sud-est d'Asie (WHO South-East Asia region) (SEARO) avec 24,4 cancers invasifs pour 100 000 femmes. L'incidence la plus basse concerne la région du Moyen Orient (WHO East Mediterranean region) (EMRO) avec 9,0 cancers invasifs pour 100 000 femmes [2].

Selon les pays, le taux d'incidence standardisé (sur la structure d'âge de la population mondiale) est très variable. Ce taux est très bas dans certains pays comme l'Égypte (1,6 cancers invasifs pour 100 000 femmes), les États Unis d'Amérique (5,6 cancers invasifs pour 100 000 femmes) et la France (7,1 cancers invasifs pour 100 000 femmes). Il est intermédiaire dans d'autres pays comme le Maroc (14,1 cancers invasifs pour 100 000 femmes) et élevé à très élevé dans certains pays comme la Thaïlande (24,5 cancers invasifs pour 100 000 femmes) et la Zimbabwe (52,8 cancers invasifs pour 100 000 femmes) [2].

L'inégalité de répartition concerne aussi la mortalité liée au cancer du col. En effet, près de 95% de ces décès ont lieu dans les pays en développement, pays dans lesquels ce cancer est le plus souvent la première cause de mortalité par cancer dans la population féminine.

Cette disparité de répartition de la maladie peut être liée à plusieurs facteurs. En premier lieu, on peut évoquer une différence de répartition des facteurs de risque du cancer du col entre les différents pays et régions. Ces facteurs de risque aussi sont liés au contexte culturel de chaque population et peuvent ainsi masquer une différence de comportement et d'attitude du fait de la culture et ainsi une différence de la répartition et de l'exposition aux facteurs de risque du cancer du col. Cette disparité, peut être surtout le reflet de la différence, de l'offre de soins et des mesures de prévention existant entre les différents pays et régions. En effet, les pays disposant de programme de dépistage du cancer du col ont réussi à faire baisser significativement l'incidence du cancer invasif du col de l'utérus [25]. Enfin, cette disparité pourrait être expliquée en partie aussi par une prédisposition familiale différente selon les populations.

3. Evolution des indicateurs de morbidité et de mortalité du cancer du col : exemple de certain pays

3.1. *Evolution du cancer du col en France*

En France, en 2005, le cancer du col de l'utérus est le dixième cancer féminin en nombre de nouveaux cas (3 068 cas), c'est aussi le deuxième cancer le plus fréquent chez les jeunes françaises (15-44 ans). Cette même année, le cancer du col de l'utérus était au quinzième rang des décès féminins par cancer avec 1067 décès [25,

26]. En France, 3 femmes décèdent chaque jour d'un cancer du col de l'utérus. Le pronostic de ces cancers reste sombre : la survie relative du cancer du col de l'utérus est de 75% à 3 ans et de 70% à 5 ans.

Cependant, le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus a connu une diminution significative depuis la fin des années 1970. En effet, entre 1978 et 2005 l'incidence du cancer du col a connu une décroissance annuelle moyenne de 2,9%. Dans le même temps, la mortalité a diminué en moyenne de 4,0% par an (Figure 3). Toutefois, cette décroissance a tendance à se ralentir depuis 2000. Entre 2000 et 2005, la décroissance moyenne annuelle du taux d'incidence était de 1,8% et celle du taux de mortalité était de 3,2% [25, 26].

Ces baisses constantes sont très vraisemblablement expliquées en grande partie par la pratique largement répandue du dépistage par le frottis cervical utérin. La diffusion des pratiques vaccinales contre le papillomavirus devrait contribuer à l'amélioration de la situation.

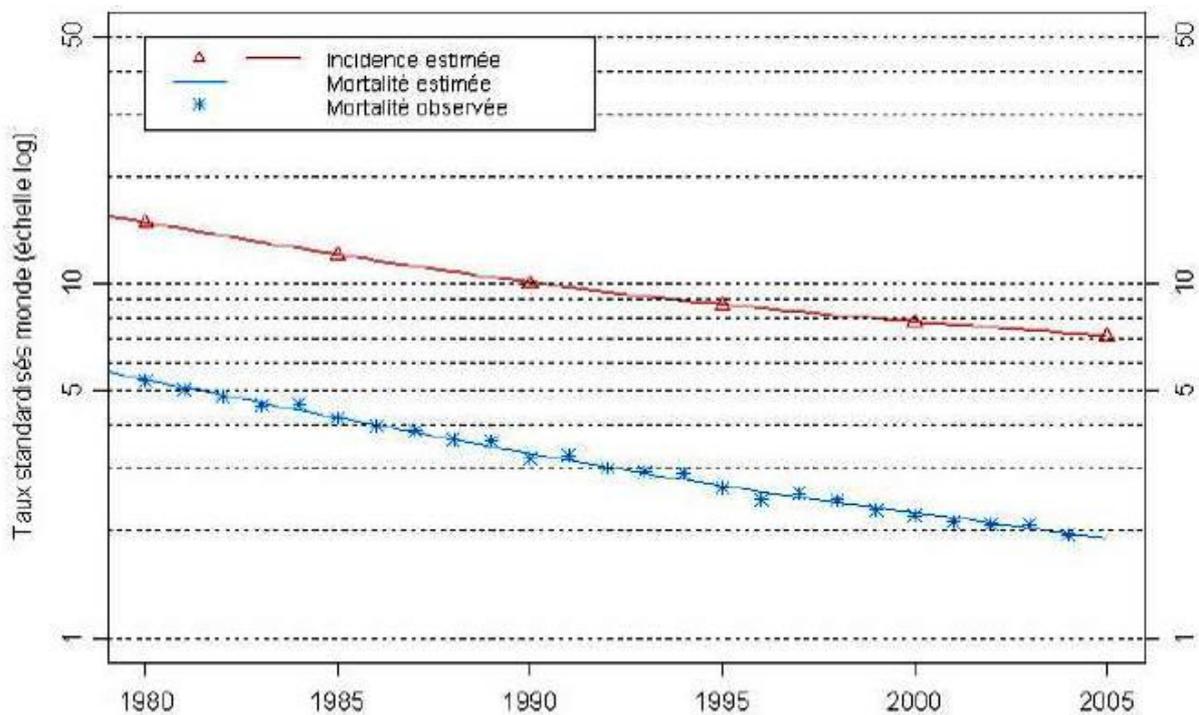


Figure 3 : Tendances chronologiques des taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus (cancer invasif et micro-invasif) – France (standardisation sur la population mondiale) [25] / pour 100 000.

3.2. Evolution du cancer du col au Canada

Au Canada, le cancer du col représente 1,5% de tous les nouveaux cas de cancer chez les femmes avec une incidence de 7,0 nouveaux cas de cancer par 100 000 femmes (2011). La plupart des cas (67%) touchent des femmes âgées de 30 à 59 ans. La mortalité liée au cancer du col représente 2% de tous les décès attribuables au cancer chez les femmes [27].

Les taux d'incidence et de mortalité dus au cancer du col de l'utérus continuent de baisser (de 1,4 % et de 2,9 % par année respectivement) (Figure 4). Cela est principalement dû au dépistage généralisé et régulier qui permet de déceler tôt les lésions précancéreuses et malignes et de les traiter. La vaccination des enfants d'âge scolaire contre le virus du papillome humain, lancée en septembre 2007, aura pour effet de réduire cette incidence ainsi que la mortalité due à ce cancer à long terme.

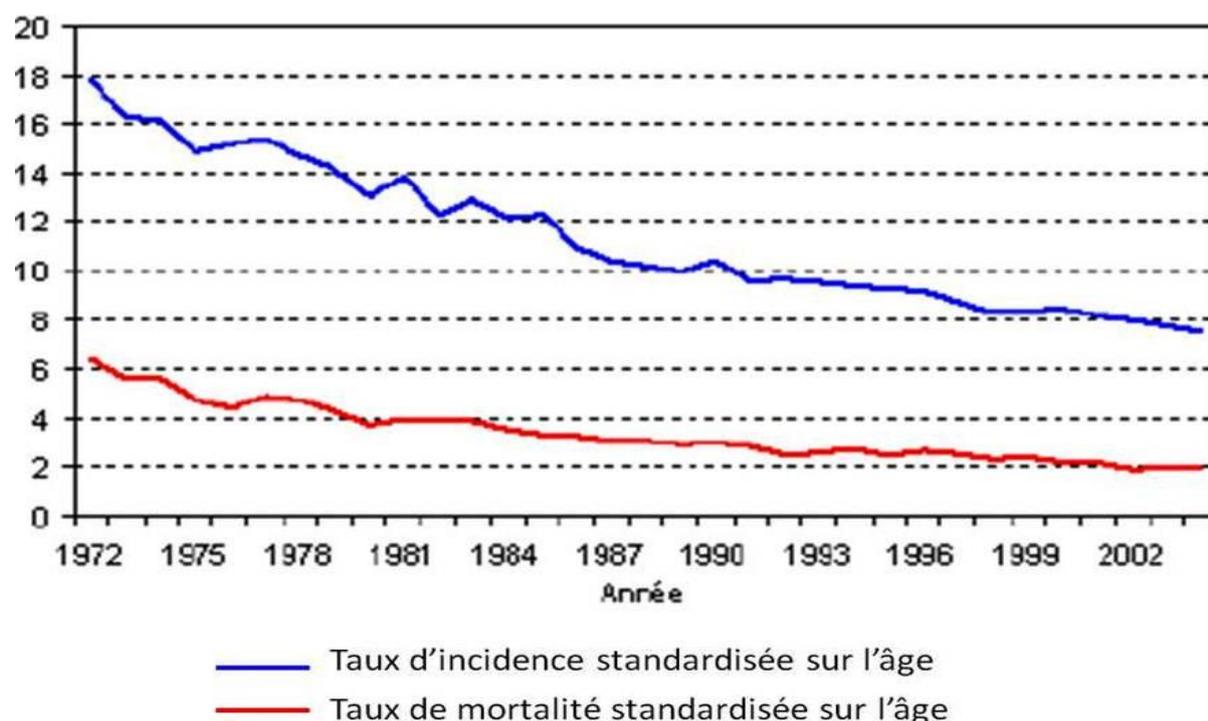


Figure 4 : Tendances chronologiques des taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus – Canada (standardisation sur la population mondiale) [27].

3.3. Evolution du cancer du col au USA

Aux Etats Unis d'Amérique, le cancer du col représente 1,5% de tous les nouveaux cas de cancer chez les femmes avec une incidence de 6,41 nouveaux cas de cancer par 100 000 femmes (2009). La plupart des cas (67%) touchent des femmes âgées de 30 à 59 ans. La mortalité liée au cancer du col représente 2% de tous les décès attribuables au cancer chez les femmes [28].

Depuis le début des années 1970, les taux d'incidence et de mortalité liés au cancer du col de l'utérus ont diminué d'une manière significative. L'incidence du cancer du col de l'utérus est passée de 14,78 nouveaux cas de cancer du col pour 100 000 femmes en 1975 à 6,41 nouveaux cas de cancer du col pour 100 000 femmes en 2009. De même, la mortalité liée au cancer du col est passée de 5,55 décès liés au cancer du col en 1975 à 2,34 pour 100 000 femmes en 2009 (Figure 5). Cela est principalement dû au dépistage généralisé et régulier qui permet de détecter tôt les lésions précancéreuses et malignes et de les traiter.

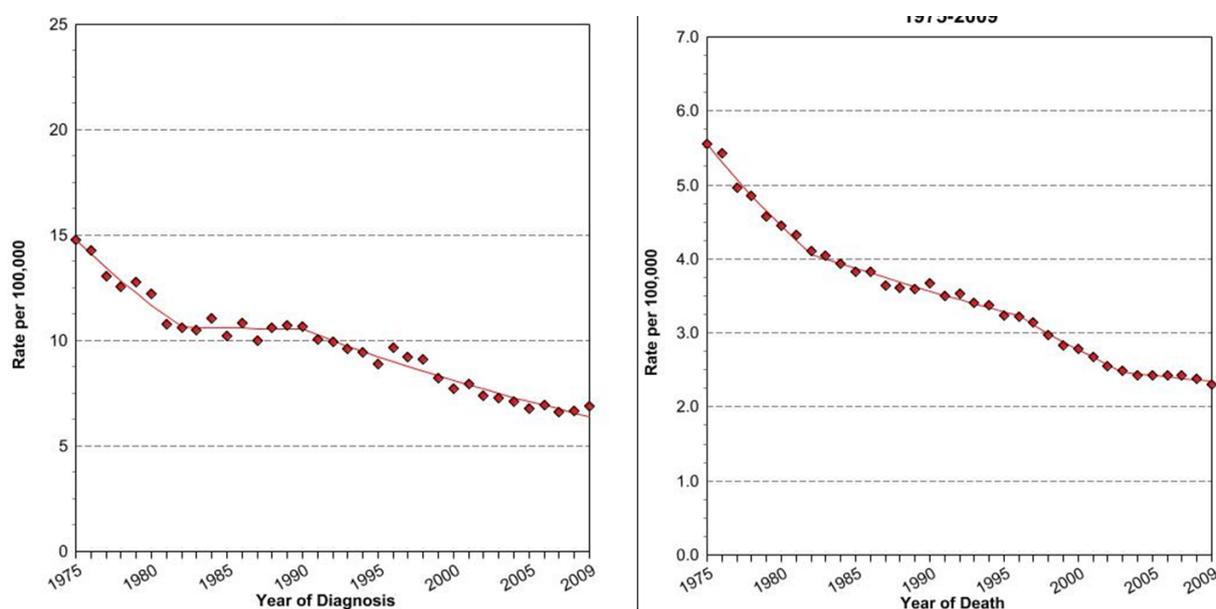


Figure 5 : Tendances chronologiques des taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus – Etats Unis d'Amérique (standardisation sur la population mondiale) [28].

II. Epidémiologie du cancer du col au Maroc

Dans cette partie, nous présentons les données d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus au Maroc. Les recherches bibliographiques sur les données d'incidence et de mortalité estimées du cancer du col au Maroc, ont été basées sur les données existantes et disponibles. Pour cela deux grands types de sources ont été utilisés, l'une internationale produite par l'OMS, les autres nationales basées sur les données des registres des cancers au Maroc.

Au plan international, nos recherches ont été effectuées en utilisant principalement le site L'IARC (International Agency for Research on Cancer) de l'OMS qui a publié en 2008 une base de données « GLOBOCAN 2008 » [2, 29] contenant des estimations mondiales de l'incidence et du taux de mortalité des cancers dans différents pays.

Au plan national, nous avons utilisé les données des deux registres des cancers disponibles au Maroc :

- Le Registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC) : nous avons utilisé les données concernant les années 2005, 2006 et 2007 [15].
- Le Registre des cancers de Rabat : nous avons utilisé les données de la période entre 2006 et 2008 [30].

Nous avons aussi effectué une recherche, la plus exhaustive possible, sur les articles publiés dans les dix dernières années sur le cancer du col au Maroc en utilisant les moteurs de recherche bibliographiques (Pubmed, Google scholar etc..).

Enfin, nous avons pris connaissance de tous les autres travaux réalisés sur le cancer (enquêtes et thèses de médecine soutenues au Maroc).

Dans une première étape, nous présentons les données d'incidence et de mortalité liées au cancer du col au Maroc avec des comparaisons de l'incidence estimée au Maroc avec celle d'autres pays de niveau socioéconomique similaire (notamment ceux du Maghreb), ainsi que de certains pays développés. Dans une deuxième étape, nous présentons les données sur l'offre de soins et de prise en charge du cancer du col, les programmes de prévention primaire et secondaire, la surveillance épidémiologique et les travaux de recherche sur le cancer du col au Maroc.

1. Données d'incidence

a. Selon Globocan

Selon les estimations de Globocan [2], le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer chez la femme marocaine après le cancer du sein (13,2% des cancers féminins) avec une incidence standardisée sur l'âge (population mondiale) de 14,1 nouveaux cas de cancer du col pour 100 000 femmes ce qui correspond à 1979 nouveaux cas de cancer du col enregistrés par an au Maroc (Figure 6).

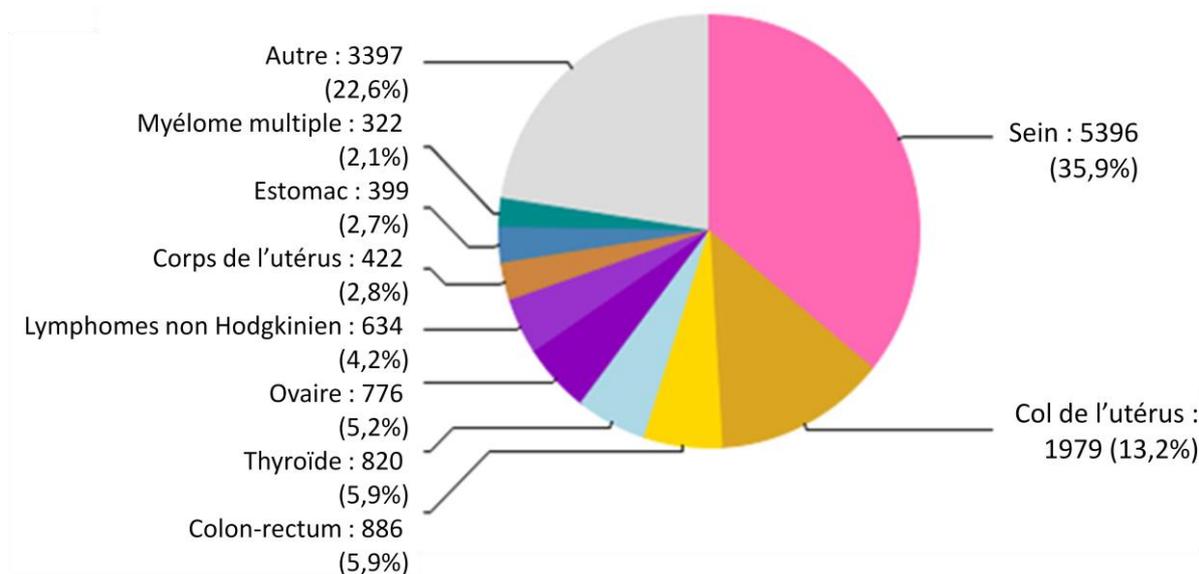


Figure 6 : Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer chez la femme marocaine (Globocan 2008) [2, 29].

Le taux le plus élevé était estimé pour les femmes âgées entre 50 et 55 ans avec 50,2 nouveaux cas de cancer pour 100 000 femmes (Figure 7).

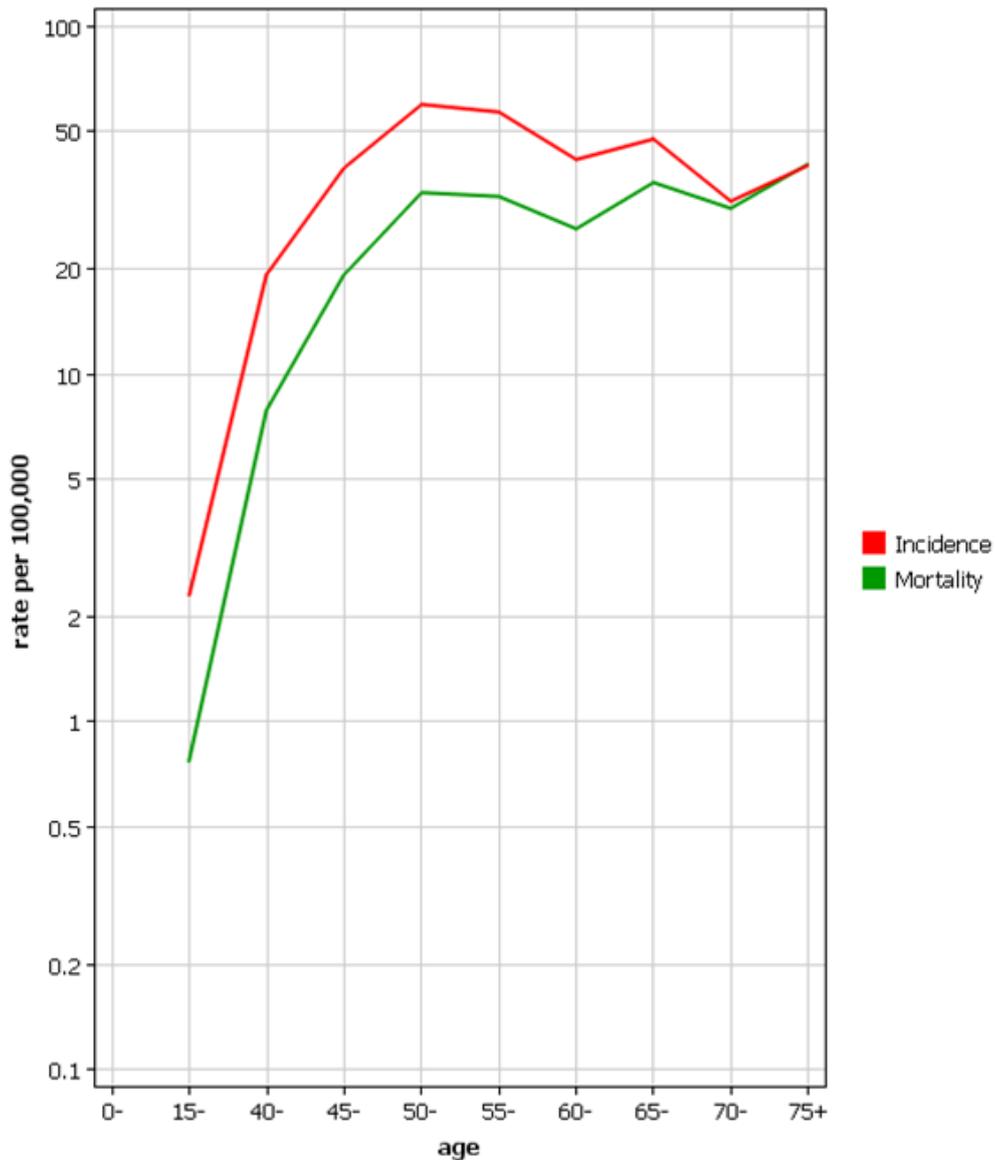


Figure 7 : Estimation de l'incidence et de la mortalité liée au cancer du col en fonction de l'âge chez la femme marocaine (Globocan 2008) [2, 29] / pour 100 000.

b. Selon le registre des cancers du grand Casablanca (RCGC)

Selon le RCGC [15], le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer chez la femme marocaine après le cancer du sein (13,3% des cancers féminins) (Figure 8) avec une incidence standardisée sur la population marocaine de 12,7 et sur la population mondiale de 15 nouveaux cas de cancer du col pour 100 000 femmes (Tableau 2).

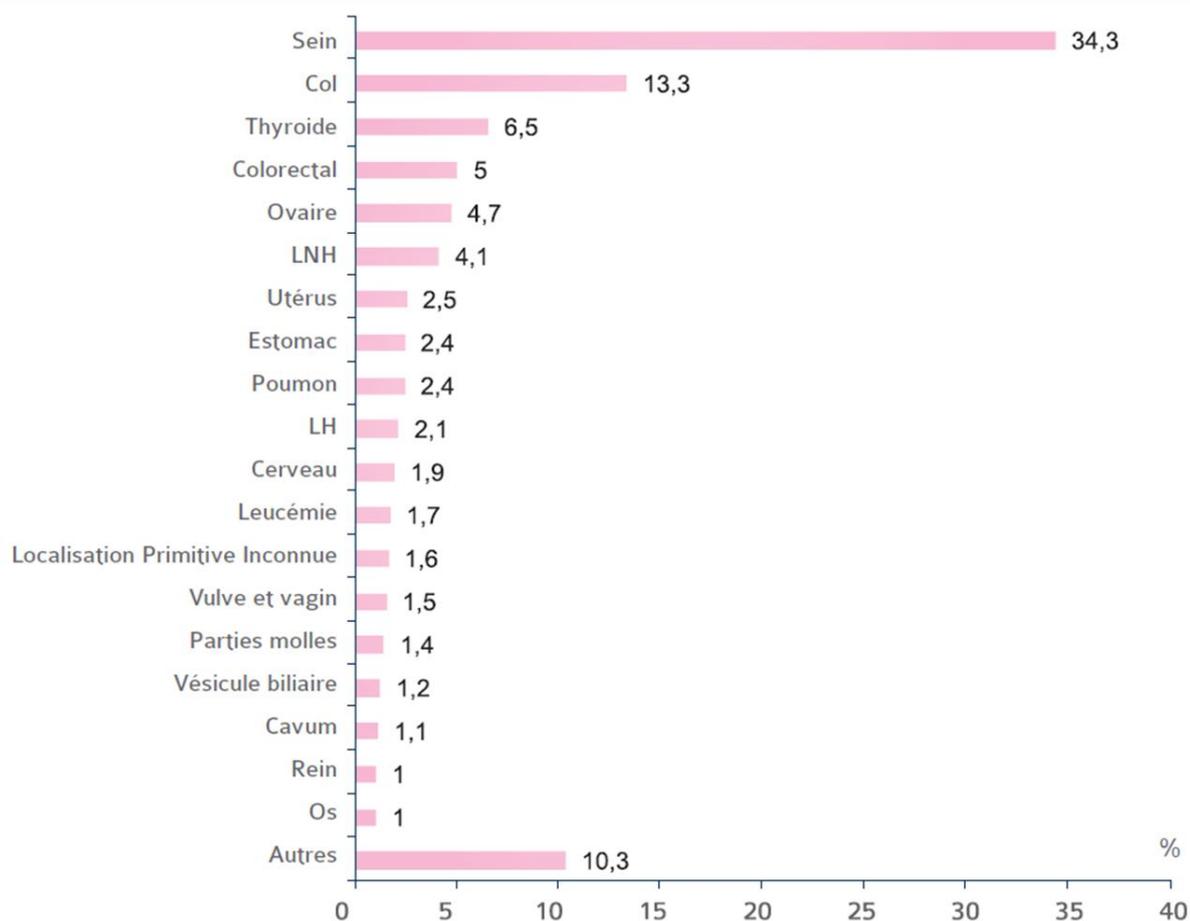


Figure 8 : Distribution (%) des cancers selon la localisation chez la femme marocaine (RCGC, 2005-2007) [15].

Tableau 2: Incidence du cancer du col de l'utérus chez la femme marocaine (RCGC, 2005-2007) [15] / pour 100 000.

	2005	2006	2007	Total
Nombre de cas	272	276	268	816
Incidence brute	14,6	14,7	14,0	14,4
Incidence standardisée sur la population marocaine	12,9	12,7	12,5	12,7
Incidence standardisée sur la population mondiale	15,5	14,9	14,6	15,0

Le taux d'incidence le plus élevé était observé pour les femmes âgées entre 50 et 65 ans (Figure 9). Cette incidence est plus élevée que dans les autres pays nord Africains [31-33] à l'exception de l'Algérie [34], qu'au Moyen Orient [35], qu'en Europe [26, 36] et qu'en Amérique du nord [28, 37]. Cette incidence reste inférieure à celle observée dans certains pays d'Afrique noire [38] ou d'Amérique du sud [39] (Tableau 3).

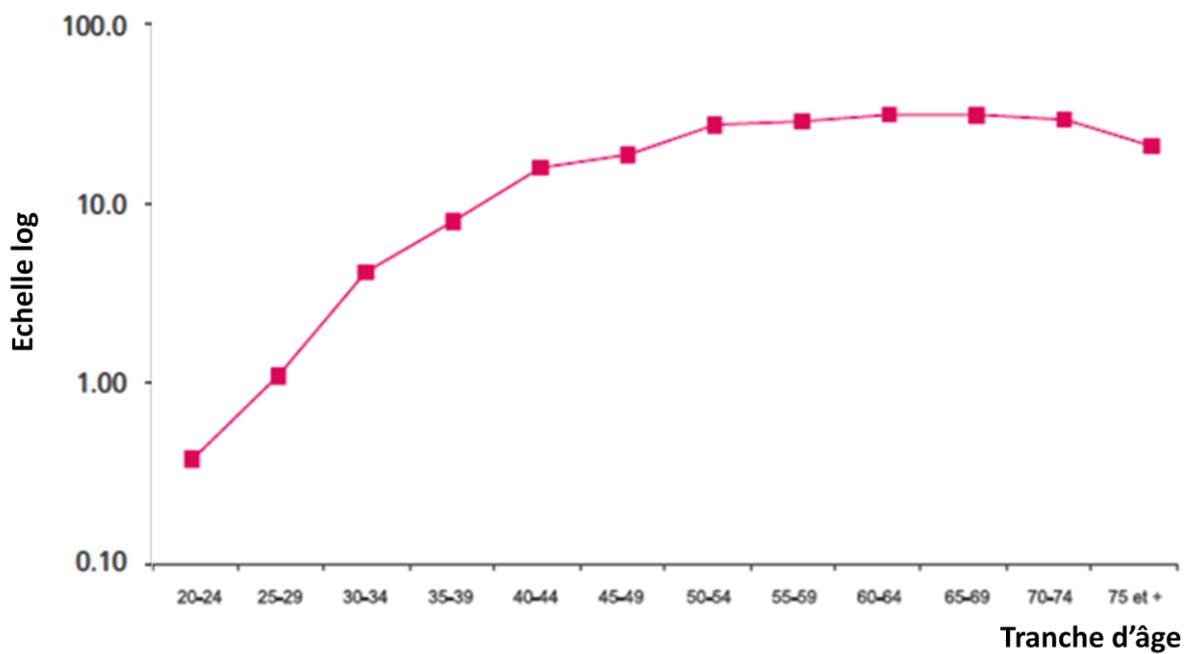


Figure 9 : Incidence du cancer du col utérin selon l'âge chez la femme marocaine (RCGC, 2005-2007) [15] / pour 100 000.

Tableau 3: Comparaison de l'incidence du cancer du col utérin au Maroc avec d'autres pays (Standardisation sur la population mondiale).

	Incidence standardisée (pour 100 000)
Egypte [31]	0,9
Arabie Saoudite [35]	1,9
Libye [32]	3,5
Tunisie (Nord Tunisie) 1999 - 2003 [33]	5,4
France (Francim) 2005 [26]	7,1
USA 2004 - 2008 [28]	8,1
Canada 2008 - 2009 [37]	8,8
Belgique [36]	8,2
Maroc Rabat 2006 – 2008 [29]	13
Maroc RCRC 2005 - 2007 [15]	15
Colombie, Cali [39]	20,1
Algérie (Oran) 1996 - 2004 [34]	20,2
Afrique du sud [38]	24,4

c. Selon le registre des cancers de Rabat

Selon le registre des cancers de Rabat [30], le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer chez la femme marocaine après le cancer du sein (11,4% des cancers féminins) (Figure 10) avec une incidence standardisée sur la population marocaine de 11,3 et sur la population mondiale de 13,0 nouveaux cas de cancer du col pour 100 000 femmes (Tableau 4).

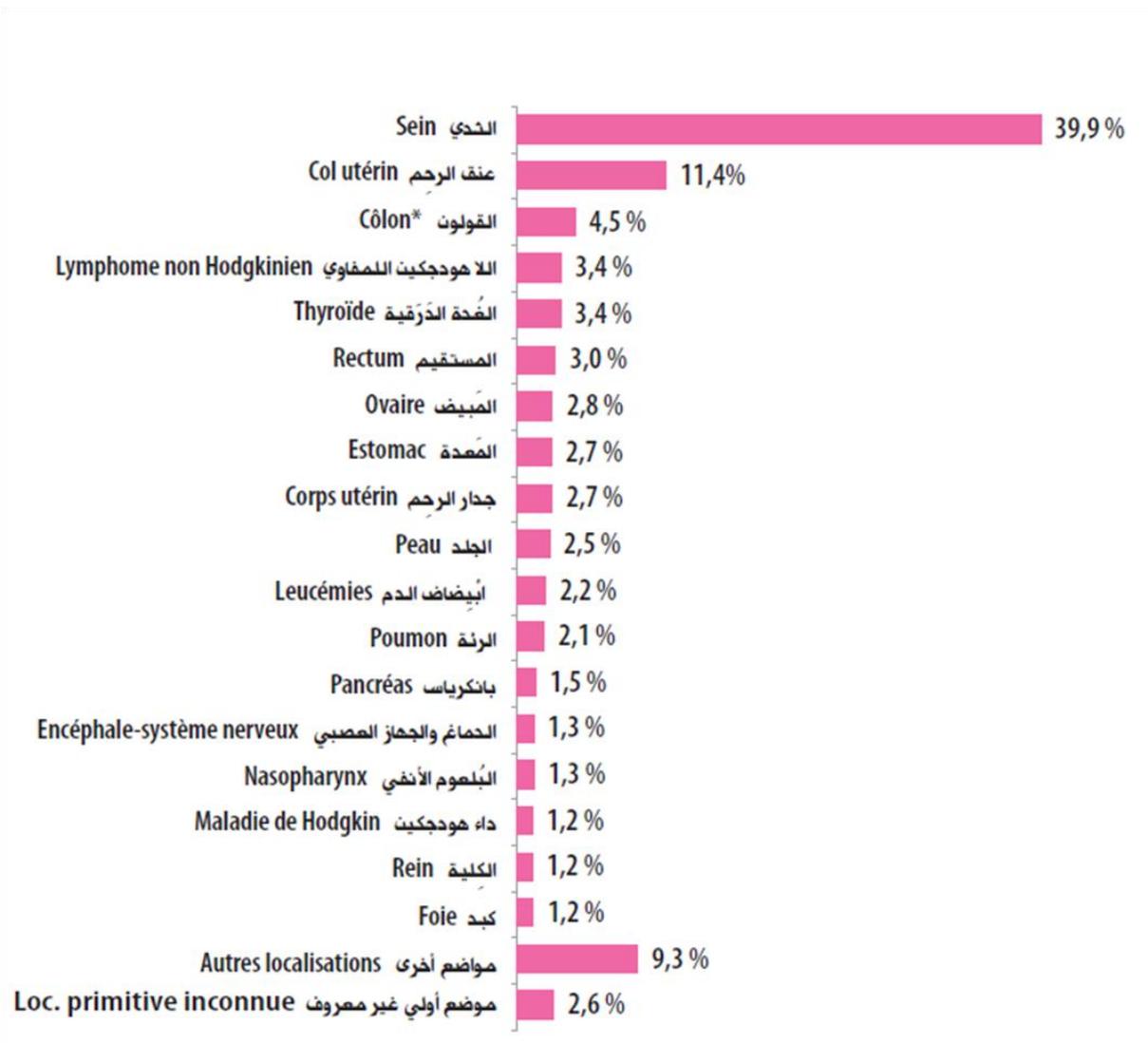


Figure 10 : Distribution (%) des cancers selon la localisation chez la femme marocaine (Registre des cancers - Rabat 2006-2008) [30].

Tableau 4: Incidence du cancer du col chez la femme marocaine (Registre des cancers - Rabat, 2006-2008) [30] / pour 100 000.

Nombre de cas	140
Incidence brute	14,0
Incidence standardisée sur la population marocaine	11,3
Incidence standardisée sur la population mondiale	13,0

Le taux le plus élevé s'observe pour les femmes âgées entre 65 et 74 ans avec 67,0 nouveaux cas de cancer du col pour 100 000 femmes suivi par la tranche d'âge entre 45 et 54 ans avec 36 nouveaux cas de cancer du col pour 100 000 femmes (Figure 11).

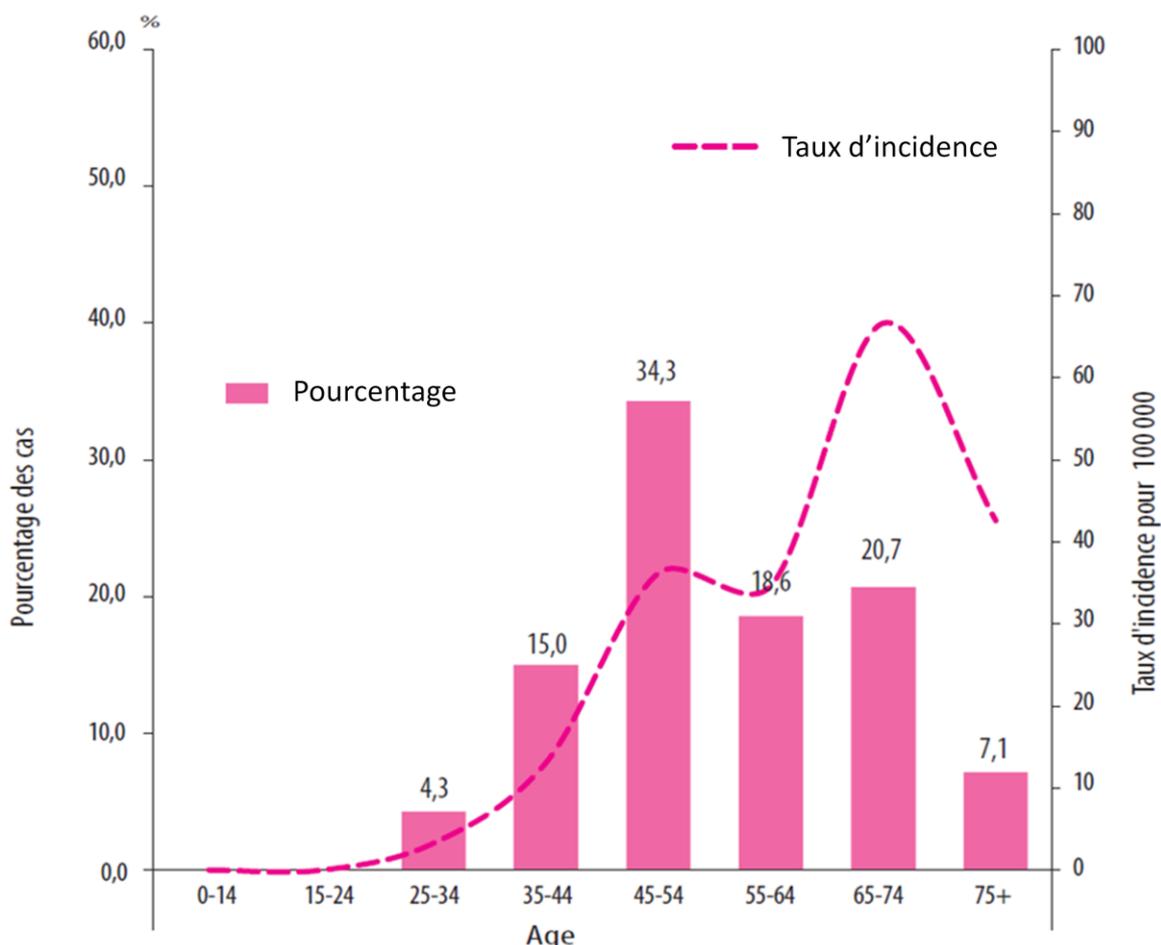


Figure 11 : Incidence et nombre de nouveaux cas de cancer du col utérin selon l'âge chez la femme marocaine (Registre des cancers - Rabat, 2006-2008) [30].

2. Données de mortalité liée au cancer du col au Maroc

En l'absence d'un registre de mortalité au Maroc nous nous sommes basés pour l'estimation de la mortalité liée au cancer du col au Maroc sur les estimations de Globocan 2008.

Selon les données de Globocan [15], le taux brut de mortalité liée au cancer du col au Maroc est de 8,4 pour 100 000 femmes ce qui correspond à 1152 décès. C'est la deuxième cause de mortalité par cancer après le cancer du sein chez la femme marocaine avec 12% des cas de décès par cancer qui sont des cas de cancer du col (Figure 12).

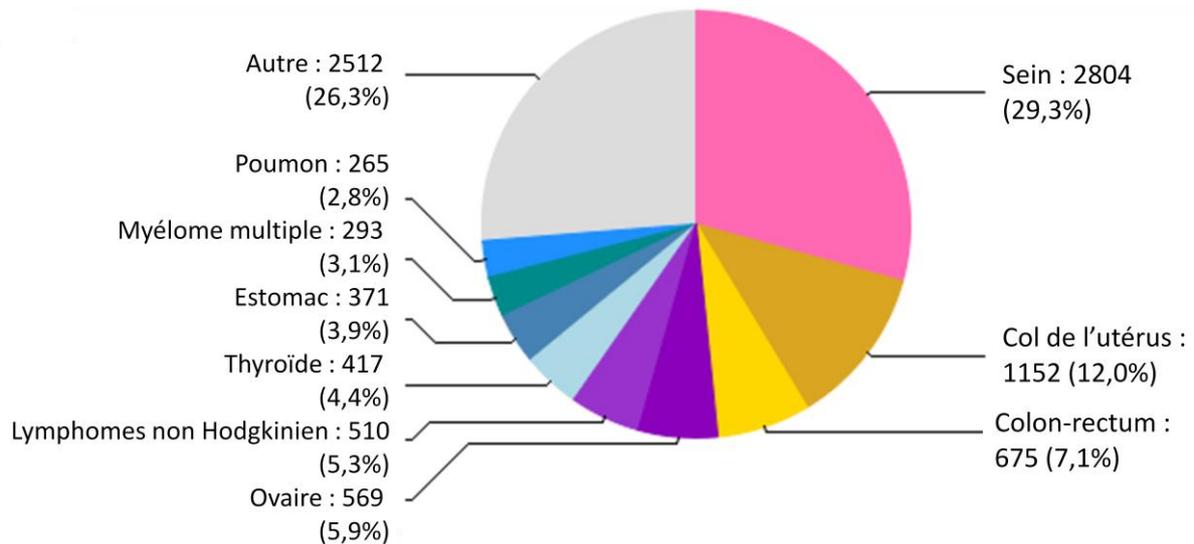


Figure 12 : Estimation du nombre et de la part de mortalité par type de cancer de cancer chez la femme marocaine (Globocan 2008) [2, 29].

3. Offre de soins et de prise en charge du cancer du col

Avant 2009, le Maroc disposait seulement de deux centres publics d'oncologie, le premier à Rabat et le deuxième à Casablanca. Il existait aussi trois centres privés, deux à Casablanca et un à Rabat.

Actuellement, le Maroc dispose de dix centres publics : sept centres de prise en charge des cancers de l'adulte (Casablanca, Rabat, Agadir, Oujda, Alhoceima, Fès, Marrakech), deux centres d'oncologie pédiatrique : le Centre d'Oncologie Pédiatrique de l'hôpital des Enfants de Rabat et le service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique de l'Hôpital 20 août à Casablanca et un centre d'oncologie à l'Hôpital Militaire Mohamed V à Rabat (Figure 13). En plus des centres publics, le Maroc dispose de cinq centres privés : deux à Casablanca, deux à Rabat et un centre à Fès (Figure 13).

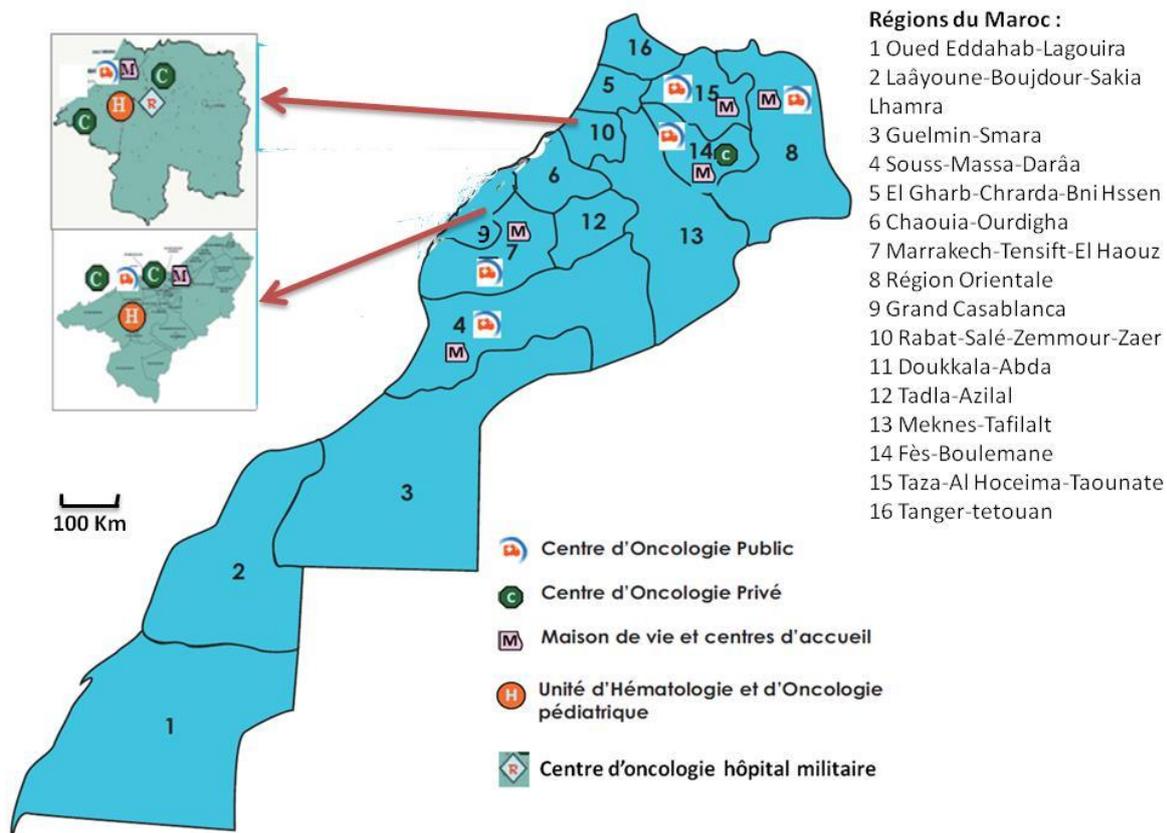


Figure 13 : Répartition géographique, selon les régions, des centres actuels de prise en charge du cancer des deux secteurs au Maroc (publique et privé) (Septembre 2012).

4. Programme de prévention primaire

Le ministère de la santé au Maroc en collaboration avec l'ALSC est en cours de préparation de l'installation d'un programme de vaccination contre l'infection à HPV 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 filles et la deuxième auprès des parents.

5. Programme de prévention secondaire (dépistage)

Les activités de détection précoce sont très importantes dans la réduction de l'incidence de certains cancers. Dans ce cadre, le PNPCC a retenu parmi ses priorités la détection des cancers du sein et du col de l'utérus.

En effet, avant 2010, en dehors du dépistage individuel, pratiqué principalement en privé, il n'existait aucun programme de dépistage systématique des cancers au Maroc. Les conséquences de cette situation sont dramatiques puisque les 2/3 des cas de cancer du col sont diagnostiqués et pris en charge à des stades très avancés dans les différents centres d'oncologie.

En 2010, le Ministère de la santé en partenariat avec l'ALSC a instauré un projet pilote de dépistage du cancer du col et du sein à Temara, ville de l'Ouest marocain limitrophe de la capitale Rabat.

Après évaluation de ce projet pilote, en fin 2011, une généralisation du programme a été lancée en début 2012 en commençant par cinq régions (Fès, Marrakech, Casablanca, Rabat et Errachidia) puis progressivement la généralisation du programme se fera à tout le territoire national.

La détection précoce du cancer du col de l'utérus a été intégrée dans les activités de santé de la reproduction. Ainsi, toutes les activités de détection précoce des cancers du col utérin sont intégrées à tous les niveaux du système de soins.

- La population cible pour le dépistage du cancer du col de l'utérus concerne toutes les femmes âgées de 30 ans à 49 ans révolus. Sont exclues du programme, les femmes ayant déjà eu un cancer du col de l'utérus et les femmes enceintes à partir de la 8ème semaine d'aménorrhée.
- Le test de dépistage retenu est l'Inspection Visuelle du col utérin avec l'Acide acétique (IVA). Le test sera effectué au niveau des centres de santé urbains et communaux avec ou sans module d'accouchement par un professionnel de santé dûment formé.
- Le test doit être refait tous les trois ans quand le résultat est négatif.

Dans le cadre de ce programme, l'offre de soins proposée, concernant la détection précoce et la prise en charge du col utérin, s'organise selon quatre niveaux :

- **Niveau primaire (centres de santé urbains et communaux) :** c'est le niveau du dépistage où se fera l'inspection visuelle du col utérin avec l'acide acétique (IVA) et l'examen clinique des seins.

- **Niveau intermédiaire (centre de référence de santé reproductive)** : c'est le niveau de la confirmation du diagnostic (colposcopie, biopsie) et ou de la prise en charge thérapeutique pour les lésions précancéreuses du col utérin (résection à l'anse diathermique).
- **Niveau secondaire (Hôpitaux provinciaux avec les maternités)** : c'est le niveau où se fera le bilan d'extension. La prise en charge thérapeutique se fera selon le degré de gravité des lésions dépistées. Les femmes traitées seront suivies à ce niveau.
- **Niveau tertiaire (maternités universitaires et centres d'oncologie)** : C'est le niveau de dernier recours dans le cas des formes de cancer nécessitant une prise en charge spécialisée : chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie ou hormonothérapie.

6. Surveillance épidémiologique

6.1. Les registres des cancers

a. Le registre des cancers du grand Casablanca

Le registre des cancers de la Région du Grand Casablanca représente le premier registre de populations des cancers au Maroc ; il a été créé en 2004 par des enseignants chercheurs de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca. Sa mise en place n'a pu être réalisée que grâce à l'appui et au soutien logistique permanent de l'ALSC.

Située sur la côte atlantique au centre ouest du Maroc, la région du Grand Casablanca est délimitée à l'ouest par l'océan atlantique et à l'est, au nord et au sud par la région de Chaouia Ouardigha. Sa superficie est de 1115 km².

La région du Grand Casablanca est la région la plus peuplée de tout le Royaume.

Elle compte 3 615 903 habitants avec une densité kilométrique variant de 1050 à 58 000 habitants/km². Sa population se concentre surtout au niveau de la ville de Casablanca avec 91,6% de citadins et 8,4% de ruraux [40].

En l'espace de 30 ans, la population de Casablanca a doublé et représente en 2006, 11% de la population totale du pays et plus du 1/5 de la population totale urbaine du

Maroc. En effet, la ville de Casablanca est une ville à vocation industrielle et abrite 45% du tissu industriel national avec plus de 2659 entreprises employant 212 700 personnes. Cependant, le taux d'accroissement démographique est passé de 3,4% entre 1971 et 1982, à 2% entre 1982 et 1994 et à 1% en 2006.

Le dernier rapport [15] publié en Mai 2012, et sur lequel nous nous sommes basé dans nos estimations d'incidence, représente le deuxième rapport de ce registre depuis sa création en 2004. Ce rapport publie les données du registre concernant les années 2005, 2006 et 2007.

b. Le registre des cancers de Rabat

Le registre du cancer de Rabat est une structure qui enregistre d'une manière exhaustive et permanente tous les nouveaux cas de cancers diagnostiqués à partir de l'année 2005 chez les personnes résidant administrativement dans la ville de Rabat.

La population-cible est la population de la ville de Rabat, capitale politique et administrative du Maroc située dans le Nord du pays, sur la côte atlantique, d'une superficie de 118 km². Elle est composée de 5 arrondissements (Hassan, Agdal-Ryad, Youssoufia, Souissi et Cité Yacoub El-Mansour) et de la commune urbaine de Touarga.

La population de Rabat est estimée au milieu de la période 2006-2008 (1er juillet 2007) à 642000 habitants [sexe masculin : 309300 (48,2 %) ; sexe féminin : 332700 (51,8 %)], soit 2,1 % de la population du Maroc et une densité de 5440 habitants / km² [30].

Le dernier rapport [30] publié en Juin 2012, et sur lequel nous nous sommes basé dans nos estimations d'incidence, publie les données du registre concernant les années 2006, 2007 et 2008.

c. Le registre hospitalier des cancers de Fès

Un projet de registre hospitalier des cancers dans la région de Fès est en cours de mise en place. Ce registre sera installé au CHU (Centre Hospitalier Universitaire)

Hassan II de la ville de Fès avec une équipe composée d'épidémiologistes, anatomopathologistes et cliniciens.

Le registre hospitalier du cancer de Fès enregistrera d'une manière exhaustive et permanente tous les nouveaux cas de cancers diagnostiqués chez les personnes résidant administrativement dans la région de Fès.

6.2. Surveillance épidémiologique du Ministère de la santé

En plus des registres des cancers disponibles, le Ministère de la santé publie chaque année un rapport sur la santé au Maroc. Ce rapport, nommé « Santé en chiffres », donne une description de la morbidité, de la mortalité ainsi que de l'offre de soins. Concernant les cancers, ce rapport donne seulement la fréquence et la mortalité liées aux tumeurs (toutes localisations). Ces informations sont issues des rapports d'activité des établissements de santé dans tout le royaume dont les données sont centralisées et analysées à la Direction de l'Epidémiologie et de la Lutte contre les Maladies.

III. Facteurs de risque et histoire naturelle du cancer du col

Les facteurs de risque du cancer du col de l'utérus sont étudiés depuis très longtemps. La première observation a été faite en 1842 par un médecin italien [41], qui a constaté que la mortalité par cancer du col de l'utérus était beaucoup plus élevée chez les femmes mariées que chez les femmes célibataires et était pratiquement nulle chez les religieuses. Ainsi, le mariage a été considéré pendant longtemps comme le facteur de risque principal du cancer du col; mais l'observation d'une fréquence faible de cancers du col dans les populations mormones, adventistes et juives, où la proportion de femmes mariées est la même que dans les autres populations, a conduit à rechercher d'autres facteurs de risque, notamment dans les comportements et plus particulièrement les comportements sexuels.

De nombreuses enquêtes cas-témoins ont montré que le nombre élevé de partenaires et l'âge précoce au premier rapport étaient des facteurs de risque majeurs de cancer du col. Le comportement sexuel de l'homme semblait également jouer un rôle dans l'étiologie de la maladie, car le risque augmentait aussi avec le nombre de partenaires du conjoint. Tous ces facteurs de risque qui sont des facteurs

d'exposition aux maladies sexuellement transmissibles, suggéraient une possible transmission sexuelle d'un agent carcinogène. Actuellement, il est admis que le principal facteur de risque du cancer du col est l'HPV [42-44] et le cancer invasif du col de l'utérus peut être considéré comme une maladie d'origine infectieuse.

1. Les virus HPV et le cancer du col

Dans cette partie, nous présentons une revue sur les caractéristiques des virus HPV, leur classification, l'histoire naturelle de l'infection à HPV, le mode de transmission et les lésions du col de l'utérus liés à l'infection HPV.

1.1. Classification des papillomavirus

Les HPV appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*, leur classification repose sur des identités de séquences codant la protéine majeure de capsid L1, qui est la protéine la plus conservée [45-47]. La figure 14 donne la classification phylogénétique des HPV. Actuellement, il existe un peu plus de 120 géotypes différents qui ont été totalement isolés, séquencés et caractérisés [47-49].

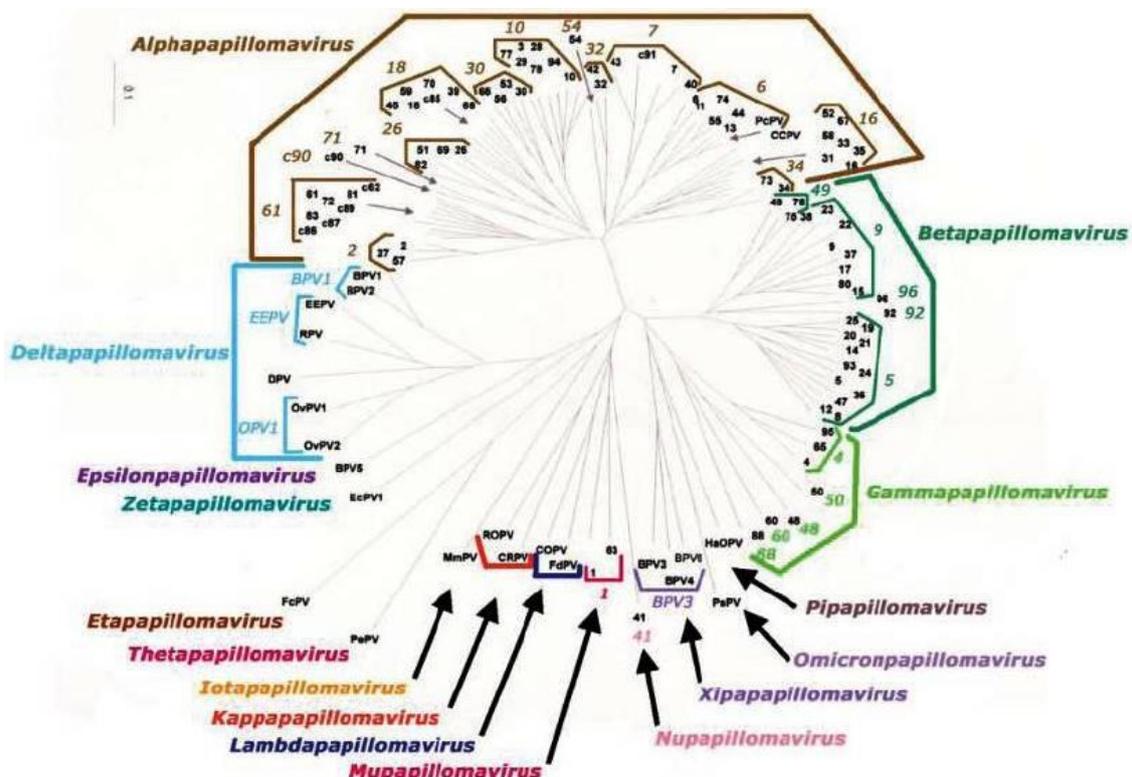


Figure 14 : Classification phylogénétique des papillomavirus [45].

En plus de la classification des HPV basée sur le génotype et l'analyse phylogénique, il est classique de distinguer les papillomavirus cutanés des papillomavirus muqueux en fonction de leur site d'infection préférentiel et les papillomavirus à haut risque des papillomavirus à bas risque en fonction de leur potentiel oncogène [50].

Ainsi, certains virus sont responsables de lésions bénignes tels que les verrues plantaires ou palmaires ou encore les condylomes génitaux. D'autres sont à l'origine de lésions précancéreuses et cancéreuses au niveau de la peau ou des muqueuses.

Selon le risque oncogène, les HPV sont groupés en deux catégories [51] :

- **Les HPV dits à bas risque (HPV-LR)** (génotypes 6, 11, 42, 43, 44, 53, etc.) ne présentent pas de risque oncogène. Ils sont responsables de lésions bénignes tels que les condylomes ano-génitaux ;
- **Les HPV dits à haut risque (HPV-HR)** (génotypes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 et 82) sont associés à un risque de développer des lésions précancéreuses et cancéreuses. Parmi les génotypes d'HPV à haut risque connus, les génotypes 16 et 18 sont les plus fréquemment impliqués dans les cancers du col de l'utérus. En effet, on estime que plus de 70% des cancers du col utérin sont associés aux HPV 16 et 18 [52-54] et que 80 à 90% des condylomes ano-génitaux sont associés aux HPV 6 et 11 [55, 56].

Le tableau 5 permet de détailler les différents types d'HPV en fonction de leur risque oncogène ainsi que leurs principales manifestations cliniques : bénignes ou malignes.

Tableau 5: Manifestation cliniques des principaux types d'HPV cutanés et muqueux [57].

	Types d'HPV les plus fréquents	Autres types d'HPV moins fréquents	Expression clinique
HPV cutanés	1, 2, 3, 4, 10	26 à 29, 38, 41	Verrues plantaires
	5, 8	9, 10, 12, 14, 15, 17, 19 à 25	Epidermodysplasie verruciforme
	5, 8, 14, 17, 20		Carcinomes épidermoïdes
HPV muqueux	HPV Bas risque 6, 11	42 à 45	- Condylomes acuminés. - Papillomes laryngés, conjonctivaux, buccaux.
	HPV Haut risque 16, 18	31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	- Cancer du col utérin et lésions précurseurs. - Carcinomes : pénis, vulve, vagin, anus.

L'infection génitale par un HPV est une des infections sexuellement transmissibles (IST) les plus répandues chez les femmes jeunes sexuellement actives. Le nombre de nouvelles infections génitales par un HPV dans le monde est estimé à 30 millions par an. Il est estimé que 50 à 75% des femmes de 15 à 44 ans sont ou ont été exposées aux HPV [57, 58]. Ainsi, il est important de comprendre l'histoire naturelle de cette infection : de son développement jusqu'à son évolution en lésion précancéreuse et en cancer.

1.2. Mode de transmission de l'infection à HPV

L'infection par un HPV peut se transmettre, via différents contacts, à travers les microlésions de l'épiderme ou des muqueuses. La transmission se fait par contact direct avec des revêtements cutanés ou muqueux lésés, du sujet lui-même ou d'une autre personne atteinte [59]. La transmission peut également être indirecte, par contact avec des objets (vêtements, serviettes de toilette, draps...) et surfaces contaminés (piscines et douches favorisent la propagation des verrues plantaires).

Les HPV sont des virus qui infectent les muqueuses. Leur transmission se fait principalement par contact direct avec les muqueuses génitales, au cours d'une relation sexuelle [60]. Les HPV accèdent aux cellules basales de l'épithélium grâce à des microlésions. Ces microlésions sont souvent produites lors de l'acte sexuel et se localisent au niveau de la zone de transformation du col utérin qui est en fait, la zone de jonction entre l'endocol et l'exocol. Cette zone de jonction est caractérisée par sa fragilité mécanique et immunitaire et représente donc une zone particulièrement sensible aux infections à HPV [24]. En général, la transmission se fait de l'homme à la femme par l'intermédiaire du sperme qui permet de véhiculer les cellules épithéliales du pénis ou de l'urètre en desquamation infectées par les papillomavirus [61]. Cependant, un acte sexuel sans pénétration peut tout aussi bien être associé à un risque d'infection par les HPV [62].

1.3. Evolution de l'infection à HPV et histoire naturelle du cancer du col

Les infections à HPV sont souvent inapparentes et transitoires. Elles évoluent le plus souvent dans le sens d'une clairance virale aboutissant à la guérison spontanée de l'infection. En moyenne 70% des infections disparaissent en 12 mois et 90% en 24 mois [63-65]. Ainsi on estime que la clairance virale est réalisée en 8 à 16 mois. La

clairance des HPV à bas risque est de l'ordre de 3 à 6 mois alors que celle des HPV à haut risque est de 12 à 16 mois. Cependant, on estime que 10 à 20% des infections à HPV persistent et deviennent chroniques [66]. Même s'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 [67-71].

Si ce type d'infection est asymptomatique, elle peut être réactivée sous l'influence de certains facteurs endogènes (immunodépression par exemple) ou exogènes et conduire à la reprise de la réplication et ainsi à la formation de lésions du col utérin. Cela dit, dans la majorité des cas et en particulier chez la femme de moins de 30 ans, les infections à HPV sont transitoires et s'accompagnent de la disparition des anomalies cytologiques et histologiques qu'elles avaient pu induire [68, 69, 72, 73].

Suite à une infection à HPV on peut rencontrer différents types de lésions [74]. Les lésions épithéliales précancéreuses malpighiennes ou néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN « Cervical Intraepithelial Neoplasia ») sont définies par l'analyse histologique des biopsies. Elles sont classées en 3 grades (CIN1, CIN2 et CIN3) selon la hauteur des anomalies morphologiques de l'épithélium. Les CIN1 et 2 sont des lésions considérées comme des stades facultatifs de la carcinogénèse [75], à la différence des CIN3 qui sont considérées comme des lésions précancéreuses directes nécessaires au développement d'un cancer invasif [59, 57, 68, 71, 76, 77].

La figure 15 et le tableau 6, permettent d'observer l'évolution des différentes lésions induites par les HPV. Pour chaque lésion cervicale précancéreuse, 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 [78, 79].

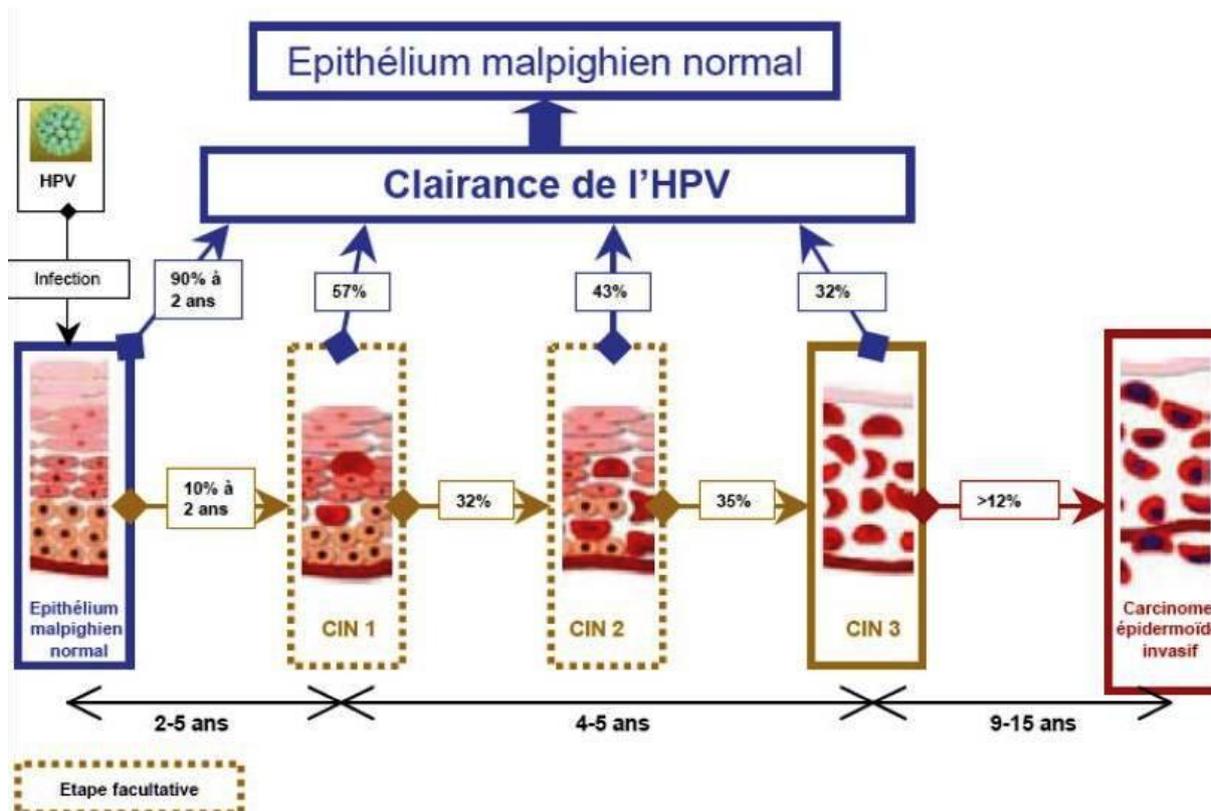


Figure 15 : Evolution des lésions cervicales induites par les infections à HPV à haut risque en fonction du temps [25].

Tableau 6: Probabilité de régression, de persistance et d'évolution des CIN [79].

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

Actuellement, l'incidence des lésions histologiques (CIN 2 et 3 notamment) n'est pas connue au Maroc. Il est important, d'un point de vue épidémiologique, de déterminer cette incidence chez la femme marocaine puisqu'elle représente actuellement un des indicateurs importants d'évaluation du dépistage du cancer du col de l'utérus.

2. Les autres facteurs de risque environnementaux et comportementaux du cancer du col utérin :

Bien qu'il soit maintenant accepté que l'infection HPV soit nécessaire pour le développement du cancer du col utérin, ce n'est pas une cause suffisante de la maladie [42-44]. Plusieurs autres facteurs de risque ou cofacteurs paraissent jouer un rôle important dans l'acquisition de l'HPV et/ou dans l'influence de l'histoire naturelle de l'infection HPV et de la dysplasie cervicale.

Dans cette partie nous présentons, à partir d'une revue bibliographique détaillée, les principaux facteurs de risque du cancer du col autres que l'infection à HPV.

2.1. Facteurs socioéconomiques

Le cancer du col touche le plus souvent les femmes de bas niveau social, caractérisé par un faible niveau socioéconomique (revenu) et un niveau d'étude peu élevé [80, 81]. La qualité des programmes de dépistage et la couverture de la population par ces derniers ainsi que la prise en charge des lésions précancéreuses représentent certainement une explication partielle de cette association, mais, ce n'est probablement pas la seule raison. En effet, les infections du col de l'utérus par le virus HPV semblent avoir toujours été plus fréquentes chez les femmes appartenant à un niveau socioéconomique bas et/ou ayant un niveau d'étude bas [82, 83].

2.2. Facteurs liés à certaines pratiques religieuses

Historiquement, un faible risque de cancer du col utérin a été enregistré chez les religieuses catholiques, les Amish, les Mormons, et les Juifs. Il est probable qu'un nombre réduit de partenaires sexuels responsable d'une réduction du risque de l'infection par l'HPV chez ces groupes compte beaucoup dans l'explication de ce risque historiquement bas [80]. Ce faible taux chez les femmes juives peut également être expliqué par la circoncision masculine. En effet, une étude récente a montré que la circoncision représentait un facteur protecteur de l'infection à HPV [84]. Cependant, aucune étude n'a été effectuée sur l'association entre la religion et le cancer du col en prenant en compte l'infection à HPV.

2.3. Les comportements sexuels

a. Comportements sexuels de la femme

L'infection génitale à HPV étant une maladie sexuellement transmissible, le comportement sexuel est le principal facteur de risque. Le nombre de partenaires et le nombre de rapports du sujet ainsi que l'âge précoce lors du premier rapport sexuel sont des facteurs déterminants de l'infection à HPV oncogènes et a posteriori des lésions qui lui sont associées [25, 51, 61].

b. Comportements sexuels du partenaire(s) sexuel(s)

Beaucoup de considération a été accordée au rôle des partenaires sexuels dans la transmission et l'acquisition de l'infection HPV chez les femmes. Les hommes agissent probablement en tant que réservoirs et vecteurs de cette infection. En effet, les enquêtes sur le comportement sexuel des époux ou des partenaires sexuels des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus ainsi que l'étude des cellules exfoliées du pénis et de l'urètre distal, offrent des preuves dans ce sens [85-87].

2.4. Le tabagisme

a. Le tabagisme actif

La plupart des études montrent que le risque de dysplasie et de cancer invasif est deux fois plus élevé chez les fumeuses que chez les non-fumeuses, en prenant en compte l'infection à HPV [42, 88]. Les études limitées aux femmes HPV positives confirment ce résultat. La plupart des études prenant en compte la dose, la durée ou le nombre de paquets - années mettent en évidence une augmentation du risque quand l'exposition augmente [89]. Une étude prospective confirme ce résultat [90].

Les analyses des prélèvements du col de l'utérus ont révélé des carcinogènes du tabac dans la muqueuse du col utérin des fumeuses, l'infection à papillomavirus dure plus longtemps et guérit moins souvent chez les fumeuses que chez les femmes qui n'ont jamais fumé. Enfin, la réduction du tabagisme a été trouvée associée à une diminution de la taille des lésions de bas grade dans une étude d'intervention [91].

b. Le tabagisme passif

Le tabagisme passif augmenterait d'une manière significative le risque de cancer et de pré-cancer du col de l'utérus. Une récente étude rapporte que les femmes ayant un conjoint fumeur avaient une augmentation du risque de 4,6% d'avoir une lésion précancéreuse (HSIL) (après ajustement sur l'âge, l'âge au premier rapport sexuel, l'usage de contraceptifs par voie orale et le statut tabagique de la femme) [92]. En outre, un effet dose-effet a été observé chez les femmes non-fumeuses à Taiwan qui ont été exposés à la fumée de cigarette d'une manière passive dans leur entourage [93].

2.5. La parité

Une parité élevée a été trouvée associée à un risque augmenté de cancer du col dans la plupart des enquêtes, et l'association persiste quand on restreint l'étude aux femmes HPV positives [89, 94-97]. Dans une analyse réalisée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et rassemblant plusieurs études de femmes HPV positives, le risque augmentait avec le nombre de grossesses, avec un risque 4 fois plus élevé chez les femmes ayant mené 7 grossesses à terme que chez les nullipares ; de plus, le risque augmentait linéairement avec le nombre de grossesses [97].

En dépit du fait que cette association soit bien établie, le mécanisme explicatif n'est pas encore clair [98]. Beaucoup d'hypothèses ont été développées pour expliquer cette augmentation de risque : facteurs traumatiques, immunologiques et mécaniques [54, 89, 99-102].

2.6. La contraception

a. La contraception par voie orale

Une synthèse de 28 études réunissant un total de plus de 12 500 femmes atteintes d'un cancer du col utérin montre une augmentation du risque de cancer invasif chez les femmes prenant ou ayant pris des contraceptifs oraux [103]. Le risque augmente avec la durée d'utilisation: l'augmentation est de 10% pour une utilisation de moins de 5 ans, de 60% pour une utilisation de 5 à 9 ans, et de 100% (doublement du risque) pour une utilisation de 10 ans et plus. Cette augmentation du risque avec la

durée d'utilisation des contraceptifs oraux s'observe aussi si on restreint l'étude aux femmes HPV positives.

b. Autres méthodes de contraception

Les différentes études menées avant le développement de méthodes de diagnostic de l'infection à HPV ont montré que l'usage de diaphragme et/ou de préservatif représentaient un facteur protecteur vis-à-vis du cancer du col. Il est évident que l'utilisation de diaphragme et/ou de préservatif protège le col de l'utérus d'une transmission sexuelle des agents infectieux comme l'HPV. Il a également été suggéré qu'une partie de la protection associée à l'utilisation du diaphragme /ou de préservatif peut refléter l'utilisation simultanée des spermicides, qui ont des propriétés antivirales. Cependant, le spermicide le plus commun n'a pas montré d'activité anti-HPV efficace in vitro [104].

2.7. Autres infections sexuellement transmissibles

Les marqueurs d'exposition aux autres IST ont été retrouvés associés au cancer du col de l'utérus de façon répétée [101, 105, 106]. Une enquête cas-témoin a montré que chez des femmes HPV positives, la présence d'anticorps contre *Chlamydia trachomatis* était associée à un risque de cancer du col deux fois plus élevé que chez les femmes n'ayant pas ces anticorps [107]. Une autre enquête du même type a montré qu'une infection par le virus herpès simplex de type 2 était aussi un cofacteur de l'infection à HPV [108].

D'autres infections comme la syphilis, la gonorrhée, les infections à cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, et la vaginose bactérienne ont été étudiées et aucune association significative n'a été observée avec l'augmentation de risque du cancer du col de l'utérus [109].

2.8. Nutrition

Certaines études ont recherché une liaison entre l'alimentation et le cancer du col, elles concernent principalement la vitamine C et le bêta-carotène. Les résultats concernant la vitamine C sont contradictoires, en revanche plusieurs études trouvent un rôle protecteur d'un régime alimentaire riche en matière végétale, en bêta-carotène, et en vitamine A, C et E [110, 111]. D'autres nutriments, comme le

lycopène, les tocophérols et les folates ont été inversement associés au risque de cancer du col [112-114].

2.9. Profession

Les seules professions liées avec certitude à l'infection HPV sont celles qui sont associées à un risque accru d'exposition au virus. Ainsi, les travailleurs du sexe sont à risque accru d'infection génitale à HPV [115, 116].

Plusieurs chercheurs ont suggéré que la profession du conjoint peut être significativement liée au cancer du col si elle implique une exposition à des agents cancérigènes tels que les métaux lourds, les produits chimiques, les goudrons, les huiles, qui peuvent être d'une importance étiologique dans le développement du cancer du col de l'utérus [117, 118]. Plus probablement, la profession du conjoint peut être importante si elle implique l'absence prolongée de la maison et ainsi une fréquence plus élevée de risque de relations extraconjugales, ce qui conduit à une incidence plus élevée des infections sexuellement transmissibles [119].

2.10. Facteurs génétiques

Des études menées en grande partie dans les pays scandinaves indiquent clairement que le risque du cancer du col de l'utérus est plus élevé en cas d'antécédents familiaux de cancer du col [120-126]. En général, le risque de cancer du col de l'utérus est deux fois plus important chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer que celui de la population générale.

Bien que cette élévation du risque, chez les parents de personnes atteintes d'un cancer du col utérin, puisse être attribuée soit à des effets environnementaux ou génétiques partagés, il existe des preuves que l'élévation s'explique, au moins en partie, par la génétique partagées entre les membres de la famille. Certaines études sur des jumeaux ont mis en évidence un risque accru de cancer du col chez les vrais jumeaux comparés aux faux dizygotes [120]. Aussi, dans une étude prenant en compte le degré de lien de parenté, un risque élevé de pré-cancer ou de cancer du col était noté chez les femmes avec un antécédent familial de cancer du col et un lien de parenté de premier degré (mère et sœurs), un risque intermédiaire pour les demi-

sœurs, et pas d'association pour les femmes qui ont été adoptées avec un antécédent familial de cancer (chez la mère adoptive et/ou chez ses filles) [125].

2.11. L'immunité

La perturbation des défenses immunitaires locale et générale est considérée comme l'un des cofacteurs endogènes majeurs impliqués dans la carcinogénèse cervicale. Chez des femmes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la prévalence des infections à HPV est accrue et ce par défaut de clairance virale qui favorise la persistance de l'infection [127-129]. De même, il a été observé chez les femmes transplantées du rein un haut risque d'infection à HPV et de lésions précancéreuses [130, 131].

2.12. Comorbidité et médicaments

En dehors de la consommation d'immunosuppresseurs liée à la transplantation d'organe, il y a peu de preuves de l'existence d'une augmentation de risque de cancer du col liée à la consommation d'autres médicaments [132]. Concernant la possibilité de l'existence de comorbidités augmentant le risque du cancer du col de l'utérus, actuellement on porte de plus en plus d'intérêt à l'étude de l'impact de la dépression et du stress [133].

2.13. Toilette vaginale

Certaines études [94, 134-136], mais pas toutes [137] ont trouvé que les toilettes vaginales fréquentes, surtout avec autre chose que du vinaigre ou de l'eau seule, étaient associées avec un risque accru de cancer du col utérin. Ceci peut être expliqué par le fait que les toilettes vaginales fréquentes avec des produits autres que l'eau seule ou le vinaigre entraînent une irritation du vagin et du col et peuvent détruire les agents antiviraux naturels de la flore vaginale, ce qui faciliterait la transmission d'agents infectieux comme l'HPV.

En outre, les constituants des produits de douches, y compris les goudrons et autres produits chimiques, peuvent avoir des actions directement cancérigènes [135, 136].

Deuxième partie :

Travaux personnels

Nos travaux personnels de thèse peuvent être divisés en, trois principaux volets :

Le premier volet de notre thèse est constitué par une approche descriptive des principaux aspects du cancer du col au Maroc. Il inclut des données de morbidité et de mortalité, une description du profil clinique des patientes (caractéristiques des patientes atteintes de cancer du col, stades de diagnostic, prise en charge et résultats des traitements et le suivi) et des caractéristiques histo-pathologiques. Nous y avons joint, en raison du retard de diagnostic du cancer du col au Maroc rapporté par les constatations cliniques, une étude des facteurs liés au retard de diagnostic. Cet ensemble de données a constitué l'information de base nécessaire pour le développement et la mise en place de la partie du PNPC au Maroc qui concerne le cancer du col de l'utérus.

Le deuxième volet de ce travail se situe dans la perspective de développer des programmes de prévention. Il a pour objectif de déterminer les facteurs de risque du cancer du col chez la femme marocaine. L'implication de plusieurs facteurs de risque dans le développement du cancer du col n'est plus à démontrer. Cependant, leur distribution diffère d'une population à l'autre, ce qui explique la variation des fréquences du cancer du col dans les différentes populations. La connaissance des facteurs de risque du cancer du col permet d'identifier les populations exposées, et par conséquent, de mieux orienter la politique préventive dans ce domaine. Les études de surveillance du cancer nécessitent des estimations exactes de ces facteurs de risque et l'efficacité de tout programme de prévention dépend de la connaissance de leur répartition au sein des populations.

Le troisième volet avait comme objectif une meilleure compréhension de la situation pour la préparation de la mise en place de mesures de prévention primaire et secondaire. En effet, les activités de détection précoce sont très importantes dans la réduction de l'incidence du cancer du col. Grâce à des programmes efficaces d'information et de détection précoce et à une prise en charge thérapeutique au début de leur apparition, la morbidité et la mortalité liées à certains cancers peuvent être réduites de manière significative [25-28]. Dans ce volet deux autres études ont été planifiées, estimation du coût du cancer du col de l'utérus au Maroc et étude des connaissances, pratiques et attitudes des personnels de santé vis-à-vis du cancer du col et de l'infection à HPV. Les résultats de ces deux études sont présentés en annexe.

A. Premier volet : Profil clinique et épidémiologique du cancer du col au Maroc

Les données épidémiologiques peuvent avoir des implications importantes dans les domaines de la prévention, du dépistage, du traitement et du diagnostic du cancer. Dans le domaine de l'épidémiologie du cancer, l'incidence, la mortalité et les caractéristiques cliniques sont des composantes essentielles sur lesquelles s'appuient les activités de prévention et de lutte. L'analyse de ces données est susceptible de fournir une description du fardeau du cancer au niveau de la population et en mesure de conduire à générer un certain nombre d'hypothèses étiologiques qui seront testées à l'aide d'études analytiques.

Les résultats de la prise en charge du cancer sont associés à de nombreux facteurs de différents types : socio-économiques, thérapeutiques...etc. Le retard de diagnostic constitue l'un de ces principaux facteurs [138-143]. Ce retard est lui-même lié à un ensemble de facteurs complexes notamment les facteurs socioculturels et l'accessibilité aux soins [144].

Au Maroc, des observations cliniques non systématiques permettent de soulever le problème du diagnostic à un stade trop tardif pour pouvoir mettre en œuvre une prise en charge thérapeutique efficace [145-147]. Mais on ne dispose pas de données fiables sur les stades de diagnostic et les résultats du traitement en matière du cancer. La connaissance de ces stades permet de mieux adapter les conduites à tenir devant les différents types de cancers et est susceptible de mieux orienter les décisions thérapeutiques.

Dans cette partie nous présentons deux études que nous avons réalisées dans le cadre de la préparation du PNPC au Maroc. Le premier travail, descriptif, était destiné à l'identification des caractéristiques sociodémographiques, cliniques et histopathologiques des patientes atteintes de cancer du col. De plus, ce travail visait à décrire les traitements utilisés, leurs résultats et le suivi des patientes.

Le deuxième travail concernait le retard au diagnostic du cancer du col au Maroc rapporté par les constatations cliniques. Au moyen d'une étude analytique nous avons cherché les facteurs liés à ce retard de diagnostic du cancer du col chez la femme marocaine.

I. Etude des stades de diagnostic et des résultats des traitements du cancer du col au Maroc

1. Objectifs

a. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de déterminer les stades de diagnostic et les résultats des traitements du cancer du col au Maroc.

b. Objectifs spécifiques

- Décrire les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patientes atteintes de cancer du col.
- Décrire les traitements utilisés et leurs résultats.
- Déterminer le suivi des patientes atteintes de cancer du col.

2. Matériels et Méthodes

2.1. Type d'enquête et population d'étude

Nous avons mené, du mois d'avril au mois de mai 2008, une étude rétrospective sur les données des dossiers d'hospitalisation des patientes prises en charge pour le cancer du col.

Notre population d'étude était représentée par toutes les patientes atteintes de cancer du col de l'utérus et ayant été suivies entre 2003 et 2007, dans l'un des centres de prise en charge des cancers au Maroc sélectionnés pour la réalisation de l'étude.

Sur l'estimation approximative de l'existence de 9000 dossiers pour le cancer du col au Maroc, dans les différents centres sélectionnés pour la réalisation de cette étude pendant cinq années (2003 à 2007), 900 dossiers ont été tirés au sort et après exploitation de ces dossiers, 890 d'entre eux ont été retenus et dix dossiers n'ont pas été retenus pour absence d'informations (Dossiers vides).

2.2. Critère d'inclusion et d'exclusion

2.2.1. Critères d'inclusion

Toute femme atteinte de cancer du col suivie dans l'un des centres de recrutement entre janvier 2003 et juin 2007 et ayant un dossier d'hospitalisation.

2.2.2. Critères d'exclusion

- Dossier vide,
- Diagnostic du cancer non confirmé histologiquement,
- Doublons.

2.3. Recueil et codage des données

2.3.1. Centre d'étude

Cette étude a été réalisée dans les centres suivants :

- L'Institut National d'Oncologie (INO) de Rabat,
- Le Service d'Oncologie de l'Hôpital Ibn Rochd de Casablanca,

2.3.2. Informations recueillies et mode de recueil

Les données suivantes ont été recueillies à partir des dossiers des malades pris en charge entre janvier 2003 et juin 2007 :

- Données sociodémographiques : âge, sexe, niveau d'étude, couverture sociale,
- Classification du cancer du col :
 - TNM,
 - FIGO (Fédération Internationale des Gynécologues et Obstétriciens).
- Les traitements,
 - Type de traitement (Chirurgie/Radiothérapie/Chimiothérapie / Autres traitements),
- Le devenir des patientes à au moins une année de suivi (Rémission, Guérison / Rechute / Décès..),
- Origine des patientes : Régions, provinces, milieu,
- Les dates :
 - Date de la première consultation,
 - Date du premier diagnostic,
 - Date de l'admission dans le centre de prise en charge,
 - Date du début du traitement,
 - Date des dernières nouvelles,

Le recueil des données a été réalisé par un groupe d'enquêteurs (Médecins internes et médecins résidents) formés pour l'étude, à partir des dossiers de patientes classés dans les archives des différents centres concernés. Les données ont été collectées sur une fiche standardisée contenant les différentes informations à recueillir (Annexe 1).

2.3.3. Codage des données

Nous avons calculé différents délais à partir des dates recueillies dans les dossiers.

Dans la figure 16 nous présentons les différentes dates et les différents délais calculés.

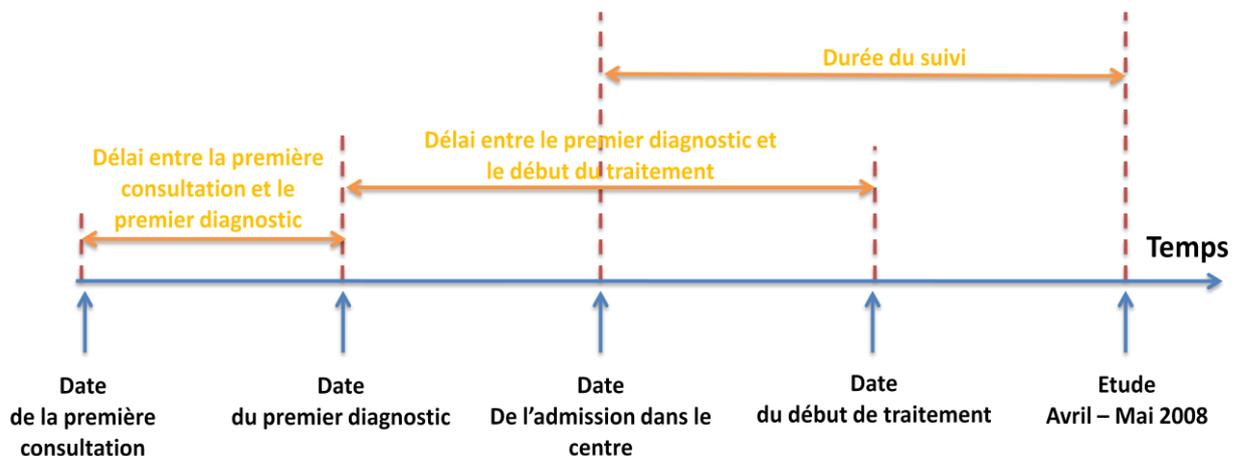


Figure 16 : Les différentes dates et les délais calculés dans notre étude

Une patiente a été considérée comme perdue de vue si elle ne s'est pas présentée aux rendez-vous de suivi, fixés par les médecins traitants, pendant une année au moins.

2.4. Analyse des données

Les données recueillies ont été codées, doublement saisies, puis validées pour être analysées.

L'analyse a consisté en une description de la population en fonction des caractéristiques sociodémographiques, des stades au diagnostic, des traitements reçus, de la durée du suivi, du délai entre la première consultation et le premier

diagnostic, du délai entre le premier diagnostic et le début du traitement et des résultats des traitements.

3. Résultats

L'étude a porté sur 890 dossiers de patientes atteintes de cancer du col de l'utérus répartis sur une période de quatre ans et demi, de janvier 2003 à juin 2007. 55% des cas de cancer du col ont été recrutés à l'INO et 45% au centre d'oncologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca.

3.1. Caractéristiques sociodémographiques

La moyenne de l'âge était de $52,1 \pm 11,8$ ans avec des extrêmes allant de 18 ans à 90 ans. Dans presque 87,0% des cas les femmes étaient âgées de 40 ans et plus (Figure 17), 7,8% de notre échantillon étaient en activité professionnelle et 90,7% étaient des femmes au foyer, 68,7% de ces femmes étaient mariées et 21,1% veuves. 3,2% n'avaient pas d'enfants, 27,3% avaient [1-3] enfants, 44,4% [4-6], 18,8% [7-9], 6,3% ≥ 10 . Dans 59,2% des cas les patientes étaient d'origine urbaine. Seulement 6,5% avaient une couverture sociale, 92,2% avaient un bas niveau socioéconomique et 84,4% étaient analphabètes (Tableau 7).

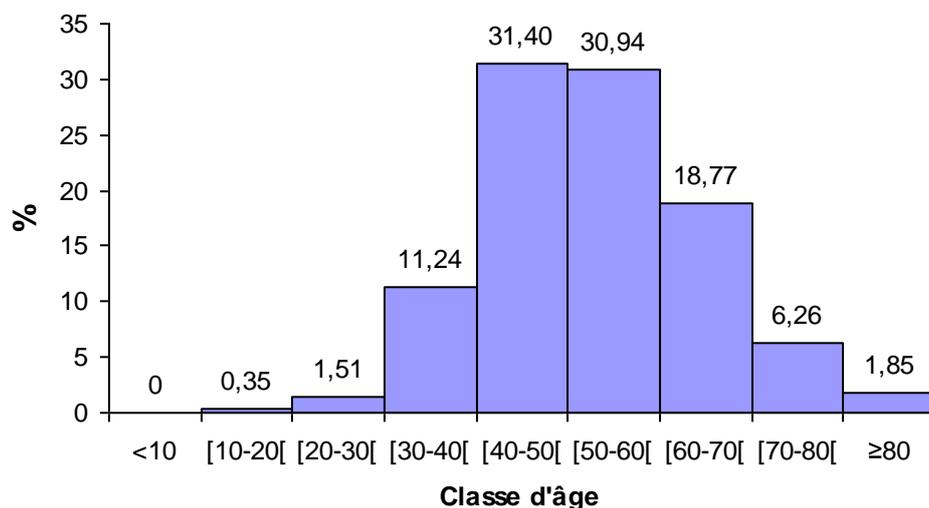


Figure 17 : Répartition des patientes atteintes de cancer du col par classes d'âge. Etude des stades de diagnostic et des résultats des traitements – Maroc, 2008.

Tableau 7: Caractéristiques sociodémographiques des patientes atteintes de cancer du col selon le centre de prise en charge. Etude des stades de diagnostic et des résultats des traitements du cancer du col – Maroc, 2008.

	INO Rabat N=402	COIR Casablanca N=488	Total N=890
Age (moyenne et écart-type en années)	51,8±11,6	52,3±11,9	52,1±11,8
Profession			
Active	20,6	5,2	7,8
Retraitée	0,0	0,2	0,2
Chômeuse	8,2	0,0	1,4
Femme au foyer	71,1	94,6	90,7
Niveau d'étude			
Analphabète	9,9	25,0	84,4
Primaire	7,1		6,3
Secondaire et supérieur	0,0	75,0	9,4
Statut matrimonial			
Célibataire	1,4	1,0	1,2
Mariée	83,2	62,3	68,7
Divorcée	6,3	10,3	9,0
Veuve	9,1	26,4	21,1
Nombre d'enfants			
Moyenne ± Ecart-type	5,0 ± 2,5	4,8 ± 2,6	4,9 ± 2,6
Maximum / minimum	0 / 13	0 / 14	0 / 14
Médiane	5	5	5
1 ^{er} / 2 ^{ème} quartile	2 / 6	2 / 6	2 / 6
Niveau socioéconomique			
Bas	91,2	92,2	92,2
Moyen	8,8	7,4	7,5
Supérieur	0,0	0,3	0,3
Origine (Urbain)	37,5	61,0	59,2
Couverture sociale (oui)	3,1	7,0	6,5

INO : Institut National d'Oncologie
COIR : Centre d'Oncologie Ibn Rochd

3.2. Répartition de la population selon les antécédents de cancer

Chez les patientes avec un antécédent familial de cancer le lien de parenté était de premier degré dans 72,7% des cas et il s'agissait d'un antécédent de cancer gynécologique dans 31,8% des cas.

3.3. Délais entre la première consultation, le diagnostic et la prise en charge

Le délai moyen entre la première consultation et le diagnostic était de $7,0 \pm 8,8$ mois et dans 43,0% des cas ce délai dépassait 6 mois (Tableau 8). Le délai moyen entre le diagnostic et le début du traitement était de $2,0 \pm 1,7$ mois et dans 57,8% des cas ce délai ne dépassait pas 2 mois (Tableau 8).

Tableau 8: Tendances centrale et mesure de dispersion du « délai entre la première consultation et le premier diagnostic » et du « délai entre le premier diagnostic et le début du traitement ». Etude des stades de diagnostic et des résultats des traitements – Maroc, 2008.

Délai	Moyenne (ET*) (en mois)	Médiane (en mois)	Interquartile (en mois)	Etendue (en mois)
Première consultation / premier diagnostic	7,0 (8,8)	5	2 / 8	0,1 – 13
Premier diagnostic / début du traitement	2,0 (1,7)	2	0,84 / 2,7	0,07 – 12

* ET : Ecart-type

3.4. Lieu du diagnostic et accessibilité aux soins

Dans 64,7% des cas le diagnostic était fait dans un établissement public, dans 33,3% des cas dans un établissement privé et dans 2% des cas dans un établissement semi-public. La moyenne de la distance entre le lieu d'origine et le lieu du diagnostic était de 158 ± 227 Km (tableau 9). La moyenne de la distance entre le lieu d'origine et le lieu de traitement était de 209 ± 217 Km (Tableau 9).

Tableau 9 : Tendances centrale et mesure de dispersion de la « distance entre le lieu d'origine et le lieu du diagnostic » et de la « distance entre le lieu d'origine et le lieu du traitement ». Etude des stades de diagnostic et des résultats des traitements – Maroc, 2008.

Distance	Moyenne (ET*) (en Km)	Médiane (en Km)	Interquartile (en Km)	Etendue (en Km)
Lieu d'origine / lieu du diagnostic	158 (227)	78	1 à 2 / 238	0 – 1700
Lieu d'origine / lieu du traitement	209 (217)	190	40 / 285	0 – 1700

* ET : Ecat-type

3.5. Description de la population selon les stades de diagnostic

La répartition de notre échantillon selon la classification de FIGO est donnée dans le tableau 10. Dans 43,7% des cas les patientes avaient une atteinte dépassant le col (Stade II) et dans 31,9% des cas une tumeur atteignant le pelvis, le 1/3 inférieur du vagin ou entraînant une hydronéphrose (Stade III) (Tableau 10).

Tableau 10: Répartition des patientes atteintes de cancer du col selon le stade de diagnostic (cTNM). Etude des stades de diagnostic et des résultats des traitements – Maroc, 2008.

Stade	N°	%
0	4	0,5
I		
Ia	19	2,1
Ib	125	14,6
II		
II?*	26	3,0
IIa	72	8,3
IIb	281	32,4
III		
III?*	18	2,1
IIIa	31	3,6
IIIb	228	26,2
VI		
IV?*	16	1,8
IVa	24	2,8
IVb	23	2,7

* ? : Sous stade non précisé

3.6. Données sur la prise en charge thérapeutique

3.6.1. Description des traitements reçus

Dans 41,4% des cas, les patientes atteintes de cancer du col avaient reçu un traitement chirurgical seul ou associé à d'autres traitements et dans 53,7% des cas le traitement était une radiothérapie seule ou associée à d'autres traitements (Tableau 11).

Tableau 11: Répartition des patientes atteintes de cancer du col selon le type de traitement reçu. Etude des stades de diagnostic et des résultats des traitements – Maroc, 2008. (N=745)

	Pourcentage
Chirurgie seule	9,4
Chirurgie + Chimiothérapie	1,2
Chirurgie + Radiothérapie	14,9
Chirurgie + Radiothérapie + Curiethérapie	2,1
Chirurgie + Radiothérapie + Chimiothérapie	12,2
Chirurgie + Radiothérapie + Chimiothérapie+ Curiethérapie	1,6
Chimiothérapie seule	4,9
Radiothérapie seule	16,5
Radiothérapie + Curiethérapie	4,5
Radiothérapie + Chimiothérapie	27,1
Radiothérapie + Chimiothérapie + Curiethérapie	5,6

3.6.2. Description des traitements reçus en fonction du stade au diagnostic

Pour le stade I les patientes atteintes de cancer du col ont reçu un traitement chirurgical, seul ou associé aux autres traitements, dans presque 85,0% des cas. Le traitement par radiothérapie était plus indiqué dans les stades II et III (Tableau 12).

Tableau 12: Répartition de la population des patientes atteintes de cancer du col en fonction du traitement reçu et du stade de la maladie (cTNM). Etude des stades de diagnostic et des résultats des traitements – Maroc, 2008. (N=731)

Traitement	stade de diagnostic					Total
	Cis	I	II	III	IV	
Chirurgie seule	100	27,5	7,7	0,4	8,6	9,4
Chirurgie + Chimiothérapie	-	0,8	1,5	0	8,6	1,2
Chirurgie + Radiothérapie	-	39	14,8	2,2	8,6	14,9
Chirurgie + Radiothérapie + Curiethérapie	-	1,5	2,7	1,8	0	2,1
Chirurgie + Radiothérapie + Chimiothérapie	-	14,5	16,5	4,9	5,7	12,2
Chirurgie + Radiothérapie + Chimiothérapie+ Curiethérapie	-	2,3	1,5	1,8	0	1,6
Chimiothérapie seule	-	1,5	3,3	7,1	20	4,9
Radiothérapie seule	-	5,3	11,9	29,5	20,1	16,5
Radiothérapie + Curiethérapie	-	0,8	4,2	7,1	5,7	4,5
Radiothérapie + Chimiothérapie	-	5,3	30,0	36,7	22,9	27,1
Radiothérapie + Chimiothérapie + Curiethérapie	-	1,5	5,9	8,5	0,0	5,6

3.7. Suivi et résultats des traitements

3.7.1. Suivi

La moyenne de la période de suivi était de $17,4 \pm 16,4$ mois. La médiane du suivi était de 31,4 mois avec un maximum de 60 mois et un minimum de 3 jours.

3.7.2. Résultats des traitements

a. Répartition de la population selon le statut vital et l'année de suivi

A 1 an de suivi 55,8% des patientes étaient vivantes et 43,4% étaient perdues de vue (Tableau 13). A cinq ans de suivi seulement 67 patientes (7,5%) étaient encore suivies dont 21 (31,3%) encore vivantes (Tableau 13).

Tableau 13: Répartition de la population des patientes atteintes de cancer du col selon le statut vital et l'année de suivi. Etude des stades de diagnostic et des résultats des traitements – Maroc, 2008.

	1 an (n=780)	2 ans (n=435)	3 ans (n=249)	4 ans (n=133)	5 ans (n=67)
Vivant	55,8%	57,2%	53,4%	50,4%	31,3%
PDV	43,4%	42,8%	46,2%	49,6%	68,7%
Décès en milieu hospitalier	0,8%	-	0,4%	-	-

b. Répartition des patientes vivantes atteintes de cancer du col selon le statut de la maladie et l'année de suivi

Les patientes vivantes à 1 an de suivi se répartissaient de la manière suivante : 31,2% étaient encore malades, 64,9% en rémission et 3,9% avec récurrence (Tableau 14). A cinq ans de suivi les patientes atteintes de cancer du col vivantes se répartissaient de la manière suivante : 9,5% étaient encore malades et 90,5% en rémission (Tableau 14).

Tableau 14: Répartition des patientes vivantes atteintes de cancer du col selon le statut de la maladie et l'année de suivi. Etude des stades de diagnostic et des résultats des traitements – Maroc, 2008.

Statut de la maladie	1 an N=435	2 ans N=249	3 ans N=133	4 ans N=67	5 ans N=21
En rémission	64,9%	75,0%	80,0%	93,3%	90,5%
Malade	31,2%	16,7%	8,3%	6,7%	9,5%
Récurrence	3,9%	8,3%	11,1%	-	-

4. Discussion

Cette étude nous a permis de déterminer le profil épidémiologique, clinique et pathologique du cancer du col utérin au Maroc. Il nous a permis de documenter et de confirmer un ensemble de problèmes déjà soulevé par les constatations cliniques des praticiens. Parmi les principaux problèmes on distingue le retard de diagnostic du cancer du col, l'accessibilité difficile aux établissements de soins de santé, le taux élevé de patientes perdus de vue et la courte durée du suivi des patientes atteintes de cancer du col.

4.1. Le retard de diagnostic

Notre étude a montré que la majorité des cas de cancer étaient diagnostiqués à des stades intermédiaires à avancés (stade II, III et IV). Il est établi que la survie des patientes atteintes de cancer du col est inversement proportionnelle aux stades de diagnostic. Elle passe de 85% pour le stage IB à moins de 20% pour le stade IV [18, 19]. Aussi il est établi que la mortalité est très liée au stade de diagnostic. En effet, chez les femmes plus jeunes le diagnostic est fait le plus souvent à un stade plus précoce et par conséquent le pronostic est meilleur [148]. De plus, le risque de récurrence augmente avec le stade de diagnostic, de 10% pour le stade IB il passe à 75% pour le stade IV [18, 19]. Enfin, le risque de métastase à distance augmente aussi avec le stade de diagnostic, il est de 16%, 26%, 39% et 75% pour les stades I, II, III et IV respectivement [20].

D'autre part le diagnostic précoce du cancer du col est responsable de la réduction significative de la mortalité liée à ce cancer. En effet, dans les pays développés les programmes de dépistage du cancer du col institués depuis plusieurs décennies ont permis un diagnostic du cancer du col à des stades plus précoces (lésions locales) avec une réduction significative de la mortalité liée à ce cancer [149-151].

Le cancer du col est un excellent candidat pour le dépistage. En effet, il est précédé pendant plusieurs années par plusieurs lésions pré-cancéreuses facilement détectables par plusieurs examens en général simples [152, 153]. Dans les pays disposant d'un programme de dépistage systématique, comme le Canada, les Etats Unis d'Amérique, la Corée du sud et dans les pays scandinaves, ont noté une faible proportion de cancers invasifs du col et une augmentation significative de lésions

précancéreuses [2, 154]. A titre d'exemple, aux Etats Unis d'Amérique, avant 1970, presque 75% à 80% des cas de cancer du col étaient diagnostiqués à un stade invasif ; actuellement avec l'instauration de programmes de dépistage presque 78% des lésions sont des carcinomes in situ [155].

4.2. Caractéristiques sociodémographiques des patientes atteintes de cancer du col

La connaissance de la répartition des cas de cancer du col en fonction de l'âge est très importante dans la détermination de la population cible pour l'instauration d'un programme de dépistage [2]. La moyenne d'âge des femmes atteintes de cancer du col dans notre étude était de $52,1 \pm 11,8$ ans et 87,0% des cas étaient âgés de 40 ans et plus. La moyenne d'âge dans notre étude est similaire à celle observée en Tunisie (51,2 ans) [156] ; un peu plus élevée que celle rapportée en France (51 ans) [157] ; plus élevée que celle observée dans certains pays africains 35 ans à Dakar, 48 ans au Burkina Faso [158] et à Madagascar [159].

L'âge des femmes un peu plus élevé dans notre étude ($52,1 \pm 11,8$ ans) peut être le reflet d'une exposition tardive aux facteurs de risque du cancer du col, un retard dans la présentation des femmes à la consultation après le début des premiers symptômes et aussi à l'absence d'un programme de dépistage du cancer du col.

La majorité de notre population déclarait être d'un niveau socioéconomique bas. En plus, la plupart des femmes ne disposaient pas d'assurance maladie, étaient analphabètes et n'avaient pas d'activité professionnelle. Tous ces indicateurs reflètent la vulnérabilité sociale de cette population. Différentes études [81, 160] ont établi une relation inverse entre le niveau socioéconomique, le niveau d'étude et le cancer du col de l'utérus. En effet, dans une méta-analyse, les femmes appartenant à un niveau socioéconomique bas étaient plus à risque de cancer du col que les femmes d'un niveau socioéconomique plus élevé [81].

4.3. L'accessibilité difficile aux établissements de soins

Notre étude a mis l'accent sur le grand problème de l'accessibilité aux centres de prise en charge du cancer. En effet, le cancer du col est une maladie lourde qui nécessite une longue prise en charge et un long suivi. Ainsi l'accès aux soins

représente un élément déterminant dans l'efficacité de la prise en charge et d'un bon suivi de la maladie et, par voie de conséquence, d'un bon pronostic du cancer.

Ceci est d'autant plus vrai, que notre population est d'un niveau socio-économique bas et pour ces patientes déjà affaiblies par le cancer du col, se déplacer loin aux centres de prise en charge représente une lourde charge sur le plan financier et en plus du coût du traitement, une difficulté physique.

4.4. Problème des « perdues et vue » et du suivi

La durée du suivi des patientes atteintes de cancer du col dans notre étude est courte. En effet, la médiane du suivi était de 31,4 mois et 43,4% des cas étaient déjà perdus de vue à 1 an de suivi.

Le suivi représente un pilier majeur dans la prise en charge du cancer du col et permet la gestion d'éventuelle complications, récurrences et rechutes. La durée très courte du suivi dans notre étude est peut être liée au niveau socio-économique des patientes, à leur niveau d'étude bas, aux problèmes d'accessibilité aux centres de prise en charge et/ou aux stades de diagnostic tardifs de la maladie responsables d'une mortalité élevée. Aussi, d'autres études sont-elles nécessaires pour mieux répondre à cette problématique et plus particulièrement pour déterminer les facteurs associés à la perte de vue.

4.5. Limite de notre étude

Nous avons mené notre étude dans deux centres : l'Institut national d'oncologie de Rabat et le centre d'oncologie au CHU Ibn Rochd de Casablanca. En effet, ces deux centres représentaient jusqu'en 2007 les seuls centres publics de prise en charge et de traitement du cancer au Maroc. En plus, le secteur privé (représenté, jusqu'en 2007, par seulement trois cliniques privées: deux à Casablanca et une à Rabat) recrute une très faible proportion des cas de cancer au Maroc. Comme nous avons travaillé sur les dossiers hospitaliers pour la période entre 2003 et 2007, nous croyons que notre population peut être considérée comme représentative des cas de cancer du col de l'utérus qui ont accès au système de santé au Maroc.

Une autre limite de notre travail était liée aux données manquantes. En effet, notre travail s'est basé sur les données disponibles dans les dossiers d'hospitalisation des

patientes et de ce fait nous nous sommes retrouvés avec beaucoup de données manquantes sans la possibilité de récupérer les données car les patientes n'étaient pas disponibles sur place. Aussi, notre travail s'est basé sur une approche descriptive et nous pensons que d'autres études analytiques utilisant des méthodes d'analyse de survie permettraient de mieux explorer les problèmes soulevés par notre travail descriptif.

II. Etude des facteurs liés au retard du diagnostic du cancer du col utérin au Maroc

1. Objectifs

a. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de déterminer les facteurs associés au retard de diagnostic du cancer du col de l'utérus chez la femme marocaine.

b. Objectifs spécifiques

- Décrire les caractéristiques des femmes avec et sans retard de diagnostic du cancer du col,
- Déterminer la fréquence du retard de diagnostic du cancer du col chez la femme marocaine,
- Décrire la population des femmes atteintes de cancer du col au Maroc en fonction des délais entre le début des symptômes et le diagnostic du cancer du col,
- Déterminer les facteurs modifiables liés au retard de diagnostic du cancer du col de l'utérus,

2. Matériel et méthode

2.1. Population et lieux de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale avec recrutement consécutif des patientes atteintes de cancer du col et prises en charge à l'Institut national d'Oncologie à Rabat et au Centre d'oncologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca.

L'étude s'est déroulée sur une période de deux ans (juin 2008 – juin 2010). Des résultats préliminaires obtenus sur une période de six mois (juin 2008-décembre 2008) et portant sur les 94 premières observations ont servi pour la rédaction du rapport en vue de la préparation de la mise en place du plan cancer au Maroc. Dans ce travail, nous présentons les résultats finaux portant sur 200 cas de cancer du col.

2.2. Recueil des données

Les informations étaient recueillies par des enquêteurs (médecins résidents, internes, externes) préalablement formés sur une période de trois mois en utilisant une fiche de recueil standardisée (annexe 2). Cette fiche a été remplie en administrant des questions en face à face aux patients et complétée à partir de leurs dossiers médicaux.

L'information recueillie portait sur les données suivantes :

- Données sociodémographiques des patients (l'âge, le sexe, l'origine, le niveau d'étude et le milieu de résidence, etc....),
- Données sur les antécédents personnels et familiaux,
- Données sur la maladie :
 - Le type histologique de la tumeur,
 - La classification de la maladie : TNM (Tumeur / Ganglion / Métastase), Autres.
 - Les autres classifications spécifiques à certains types de cancer
- les circonstances de découverte : Dépistage systématique, symptomatologie clinique.
- Historique de la prise en charge depuis le premier symptôme jusqu'à la date d'inclusion dans l'étude,
- Les dates des différents points dans l'histoire de la maladie :
 - Date des premiers symptômes,
 - Date de la première consultation,
 - Date du premier diagnostic,
 - Date de début du traitement.

2.3. Recodage et analyse des données

2.3.1. Mesure du retard de diagnostic

Dans le cadre de ce travail nous avons fait une recherche bibliographique sur le retard du diagnostic du cancer du col et les indicateurs utilisés pour sa mesure. En effet, peu de travaux concernaient le cancer du col alors que le cancer du sein et du colon-rectum ont fait l'objet de plusieurs travaux de recherche [161].

Concernant les indicateurs utilisés dans la mesure du retard de diagnostic, du cancer du col en particulier et des cancers en général, Il existe différents indicateurs. Dans notre étude, nous avons utilisé comme premier indicateur le stade du diagnostic du cancer du col (Stade FIGO). Ainsi, les stades I et II ont été définis comme un diagnostic précoce et les stades III et IV comme des stades tardifs.

Le deuxième indicateur utilisé dans notre étude est le temps écoulé entre le début des symptômes et le premier diagnostic du cancer du col. Ainsi nous avons trois dates clés qui ont servi à calculer les différents délais : La date du premier symptôme, la date de la première consultation et la date du premier diagnostic.

Ces dates nous ont permis de calculer les délais suivants (Figure 18) :

- Délai entre la date de l'apparition du premier symptôme et la date et la date de la première consultation. Ce délai nous l'avons appelé « **Délai patiente** » puisque tout se passe avant le premier contact de la patiente avec le système de soins.
- Le deuxième délai est le « **Délai médical** » c'est le délai entre la date de la première consultation et la date du premier diagnostic du cancer du col. Nous l'avons appelé, « délai médical » puisqu'il correspond au délai écoulé entre le premier contact du patient avec le système de santé et le premier diagnostic.
- Le troisième délai est le « **Délai total** » qui correspond au délai entre la date de l'apparition du premier symptôme et la date du premier diagnostic. En effet c'est la somme des deux premiers délais : « délai patiente » et « délai médecin ».

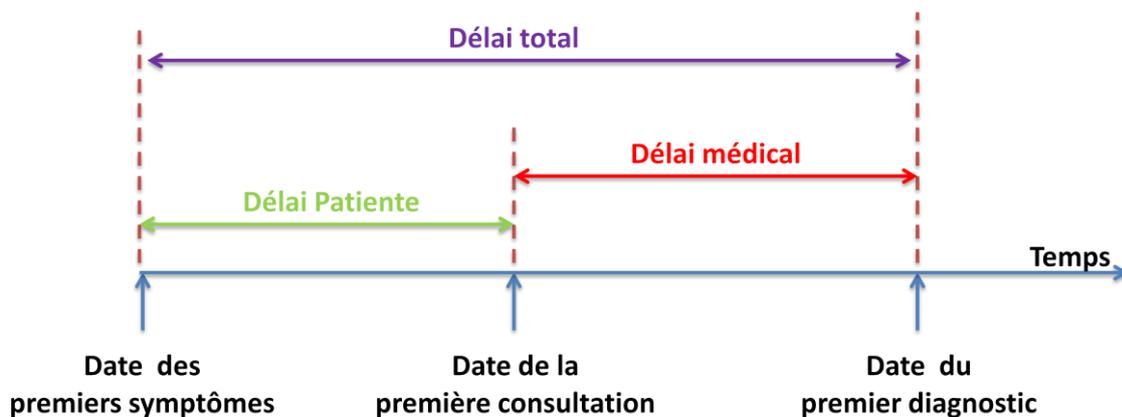


Figure 18 : Les différentes dates et les délais utilisés dans notre étude.

En l'absence de référence et de recommandations pour la définition du retard de diagnostic selon ces différents délais dans le cas du cancer du col et en plus de la rareté des travaux qui ont étudié le retard de diagnostic du cancer du col, nous nous sommes basé sur l'avis de gynécologues et d'oncologues Marocains pour définir les seuil de définition du retard de diagnostic pour chaque délai.

Ainsi, le "Délai patiente" a été divisé en deux classes : moins d'un mois et supérieur ou égal à un mois. Un délai supérieur ou égal à un mois était considéré comme un retard. Le "délai médical" a été divisé en deux classes : moins d'un mois et supérieur ou égal à un mois. Un délai supérieur ou égal à un mois était considéré comme un retard. Le "délai total" a été divisé en deux classes : moins de six mois et supérieur ou égal à six mois. Un délai supérieur ou égal à six mois était considéré comme un retard de diagnostic.

2.3.2. Analyse des données

Dans une première étape nous avons fait une description de notre population selon les différentes caractéristiques sociodémographiques et cliniques ainsi que les différents indicateurs du retard de diagnostic (Stade de diagnostic et délais).

Dans une deuxième étape nous avons cherché les facteurs associés au retard de diagnostic (selon les différents indicateurs). Les tests de Chi2 et Fisher ont été utilisés dans cette analyse univariée.

Dans une troisième étape nous avons utilisé une régression logistique pour rechercher les facteurs associés au retard de diagnostic mesuré par les stades de diagnostic et le « délai total ».

3. Résultats

3.1. Caractéristiques sociodémographiques

Dans notre étude (200 femmes atteintes de cancer du col), la moyenne d'âge était de $52,0 \pm 12,4$ ans, les extrêmes d'âge étaient de 28 ans et 83 ans et 43,3% des femmes étaient âgées de moins de 50 ans. La majorité (94,9%) des femmes étaient des femmes au foyer, 56,6% étaient mariées et 79,5% étaient analphabètes. Dans 60,8% des cas les femmes résidaient en milieu rural. La majorité (88,5%) des

femmes étaient de bas niveau socioéconomique et 94,7% ne disposaient pas de couverture sociale (Tableau 15).

3.2. Accessibilité aux soins

Dans 59,7% des cas les femmes résidaient à 100 Km ou plus du centre de soins où a été fait le diagnostic du cancer du col (Tableau 15).

3.3. Antécédents de cancer et premiers symptômes

Dans la majorité (89,6%) des cas le premier symptôme était un saignement gynécologique seul ou associé à d'autre signe (Tableau 15).

Concernant les antécédents familiaux de cancer (toute localisation) seulement 16,8% des femmes déclaraient en avoir (Tableau 15).

Tableau 15: Distribution de la population en fonction des caractéristiques sociodémographiques et socioéconomiques, de la distance entre le lieu de résidence et le lieu du diagnostic, l'antécédent familial de cancer et l'existence de saignements comme premiers symptômes. Etude des facteurs liés au retard de diagnostic du cancer du col au Maroc. Maroc, 2008.

	Total	
	N	%
Age (années)		
<50	74	43,3
≥50	97	56,7
Profession		
Femme au foyer	167	94,9
Autres	9	5,1
Statut matrimonial		
Mariée	99	56,6
Autres (Divorcée, veuves et célibataires)	76	43,3
Niveau d'étude		
Scolarisée	35	20,5
Non scolarisée	136	79,5
Milieu de résidence		
Urbain	121	60,8
Rural	78	39,2
Niveau socioéconomique		
Moyen	20	11,5
Bas	154	88,5
Assurance maladie		
Oui	9	5,3
Non	162	94,7
Distance entre le lieu de résidence et le lieu du diagnostic		
<100 Km	60	40,3
≥100 Km	89	59,7
Antécédents familiaux de cancer		
Oui	29	16,8
Non	144	83,2
Premiers symptômes		
Saignement seul ou avec d'autres signes	172	89,6
Autres signes que le saignement	20	10,4

3.4. Description de la population en fonction des indicateurs du retard de diagnostic

Seulement 45,5% des femmes ont eu un diagnostic de cancer à un stade précoce (Stades FIGO I et II) par contre chez 54,5% des patientes, le cancer a été diagnostiqué à un stade tardif (Stades FIGO I et II).

Dans 60,0% des cas le “délai patient” était supérieur ou égal à un mois et dans 61% des cas le “délai médical” était supérieur ou égal à un mois.

Concernant le “délai total”, 36% des patientes avaient un “délai total” supérieur ou égal à 6 mois vs. 64% avec un « délai total » inférieur à 6 mois.

3.5. Facteurs associés au retard de diagnostic

3.5.1. Stade de diagnostic

Dans cette partie, nous présentons l'association (régression logistique) entre le retard de diagnostic, défini par le stade de diagnostic, et les différentes variables explicatives.

Comparées aux femmes mariées les autres femmes avaient un risque plus élevé de retard de diagnostic (RC=5,0 ; IC95%: 1,4-16,7). Comparées aux femmes résidentes à moins de 100 Km du lieu du diagnostic les femmes résidant à une distance supérieur ou égale à 100 Km étaient plus à risque de retard de diagnostic (RC=4,5 ; IC95%: 1,4-15,1). Les femmes ne rapportant pas d'antécédents familiaux de cancer, comparées aux femmes ayant rapporté des antécédents familiaux de cancer, étaient plus à risque de retard de diagnostic (RC=14,3 ; IC95%: 2,2-100). Enfin, comparées aux femmes ayant eu comme premiers symptômes un saignement gynécologique, les autres femmes étaient plus à risque du retard de diagnostic (RC=25 ; IC95%: 1,6-300) (Tableau 16).

L'âge des patientes n'était pas statistiquement associé au retard de diagnostic avec une proportion de femmes âgées de 50 ans ou plus de 50,6% chez les femmes diagnostiquées à un stade précoce et de 61,7% chez et les femmes diagnostiquées à un stade tardif (Tableau 16).

Tableau 16: Facteurs associés au retard de diagnostic (mesuré par les stades de diagnostic) du cancer du col de l'utérus au Maroc. Etude des facteurs liés au retard de diagnostic du cancer du col au Maroc, 2008.

	Stade de diagnostic		Régression logistique		
	Précoce	Tardif	RC	IC95%	P
Age (années)					
<50	49,4	38,3	1	-	-
≥50	50,6	61,7	0,7	0,2-2,6	0,62
Profession					
Femme au foyer	93,8	95,8			
Autres	6,3	4,2			
Statut matrimonial					
Mariée	53,8	58,9	1	-	
Autres (Divorcée, veuves et célibataires)	46,3	41,1	5,0	1,4-16,7	0,01
Niveau d'étude					
Scolarisée	26,0	16,0			
Non scolarisée	74,0	84,0			
Milieu de résidence					
Urbain	60,0	56,3			
Rural	40,0	43,8			
Niveau socioéconomique					
Moyen	15,2	8,4	1	-	
Bas	84,8	91,6	5,3	0,8-50,0	0,09
Assurance maladie					
Oui	5,2	5,3			
Non	94,8	94,7			
Distance entre le lieu de résidence et le lieu du diagnostic					
<100 Km	44,3	37,5	1	-	
≥100 Km	55,7	62,5	4,5	1,4-15,1	0,01
Antécédents familiaux de cancer					
Oui	25,3	9,6	1	-	
Non	74,7	90,4	14,3	2,2-100	0,005
Premiers symptômes					
Saignement seul ou avec d'autres signes	93,9	87,3	1	-	
Autres signes que le saignement	6,1	12,7	25,0	1,6-333	0,02

3.5.2. Délai total

Dans cette partie nous présentons l'association (régression logistique) entre le retard de diagnostic, défini par le "délai total", et les différentes variables explicatives.

Trois facteurs étaient associés au "délai total" l'âge, le niveau d'étude et le milieu de résidence (Tableau 17). Un risque de "délai total" supérieur ou égal à 6 mois était observé chez les patientes âgées de moins de 50 ans (RC=2,4 ; IC95%: 1,2-4,8); les patientes analphabètes (RC=3,9 ; IC95%: 1,5-10,0) et les patientes résidentes en milieu rural (RC=2,6 ; IC95%: 1,25-5,3) (Tableau 17).

Tableau 17: Facteurs associés au « Délai total » chez les patientes atteintes de cancer du col de l'utérus au Maroc. Etude des facteurs liés au retard de diagnostic du cancer du col au Maroc. Maroc, 2008.

	Analyse univariée			Regression logistique		
	<6mois	≥6mois	P	RC	IC95%	P
Age (années)						
<50	38,9	57,1	0,02	1	-	
≥50	61,1	42,9		2,4	1,2-4,8	0,01
Profession						
Femme au foyer	92,2	95,3	0,32			
Autres	7,8	4,7				
Statut matrimonial						
Mariée	55,7	56,3	0,93			
Autres (Divorcée, veuves et célibataires)	44,3	43,8				
Niveau d'étude						
Scolarisée	23,9	11,5	0,04	1	-	
Non scolarisée	76,1	88,5		3,9	1,5-10,0	0,007
Milieu de résidence						
Urbain	73,4	57,0	0,03	1	-	
Rural	26,6	43,0		2,6	1,3-5,3	0,01
Niveau socioéconomique						
Moyen	88,4	93,7	0,25			
Bas	11,6	6,3				
Assurance maladie						
Oui	8,7	5,0	0,28			
Non	91,3	95,0				
Distance entre le lieu de résidence et le lieu du diagnostic						
<100 Km	38,8	40,7	0,81			
≥100 Km	61,2	59,3				
Antécédents familiaux de cancer						
Oui	13,3	12,9	0,94			
Non	86,7	87,1				
Premiers symptômes						
Saignement seul ou avec d'autres signes	93,1	87,5	0,28			
Autres signes que le saignement	6,9	12,5				

3.5.3. Délai patiente

Dans cette partie nous présentons l'association entre le "délai patiente" et les différentes variables explicatives.

Le risque d'un "délai patiente" supérieur ou égal à 1 mois était associé aux premiers symptômes et à l'activité professionnelle des patientes. En effet, 89,3% des patientes avec un "délai patiente" inférieur à 1 mois était des femmes au foyer vs 96,4% chez les femmes avec un "délai patiente" supérieur ou égal à 1 mois ($P=0,05$) (Tableau 18). A l'inverse, la fréquence des femmes ayant eu comme premier symptôme des saignements gynécologiques était plus élevée chez la classe du "délai patiente" inférieur à 1 mois que chez la classe du "délai patiente" supérieur ou égal à 1 mois (97,9% vs 86,0%) ($P=0,02$) (Tableau 18). Concernant le niveau d'étude, bien que l'association ne soit pas statistiquement significative, on note une tendance avec une fréquence de femmes analphabètes plus élevée chez les femmes avec "délai patiente" supérieur ou égal à 1 mois que chez les femmes avec un "délai patiente" inférieur à 1 mois (84,3% vs 74,0%) ($P=0,08$) (Tableau 18).

Tableau 18: Facteurs associés au « délai patiente » chez les patientes atteintes de cancer du col de l'utérus au Maroc. Etude des facteurs liés au retard de diagnostic du cancer du col au Maroc. Maroc, 2008.

	Délai patiente (mois)		P
	<1	≥1	
Age (années)			
<50	47,9	43,6	0,56
≥50	52,1	56,4	
Profession			
Femme au foyer	89,3	96,4	0,045
Autres	10,7	3,6	
Statut matrimonial			
Mariée	58,7	52,3	0,39
Autres (Divorcée, veuves et célibataires)	41,3	47,7	
Niveau d'étude			
Scolarisée	26,0	15,7	0,08
Non scolarisée	74,0	84,3	
Milieu de résidence			
Urbain	64,5	57,3	0,32
Rural	35,5	42,7	
Niveau socioéconomique			
Moyen	87,8	90,7	0,52
Bas	12,2	9,3	
Assurance maladie			
Oui	8,0	7,5	0,89
Non	92,0	92,5	
Distance entre le lieu de résidence et le lieu du diagnostic			
<100 Km	40,3	38,9	0,86
≥100 Km	59,7	61,1	
Antécédents familiaux de cancer			
Oui	13,3	15,0	0,75
Non	86,7	85,0	
Premiers symptômes			
Saignement seul ou avec d'autres signes	97,9	86,0	0,02
Autres signes que le saignement	2,1	14,0	

3.5.4. Délai médical

Dans cette partie nous présentons l'association entre le "Délai médical" et les différentes variables explicatives.

Seul le milieu de résidence de la patiente était associé au "délai médical". La fréquence des patientes résidentes en milieu urbain était plus élevée chez les patientes avec un "délai médical" inférieur à 1 mois que chez les patientes avec un "délai médical" supérieur ou égal à 1 mois (67,3% vs 52,7%) ($P=0,045$) (Tableau 19).

Concernant l'âge, bien que l'association ne soit pas statistiquement significative, on note une tendance avec une fréquence de femmes âgées de 50 ans ou plus élevées chez les femmes avec "délai médical" supérieur ou égal à 1 mois que chez les femmes avec un "délai médical" inférieur à 1 mois (56,4% vs 52,1%) ($P=0.08$) (Tableau 19).

Tableau 19: Facteurs associés au « Délai médical » chez les patientes atteintes de cancer du col de l'utérus au Maroc. Etude des facteurs liés au retard de diagnostic du cancer du col au Maroc. Maroc, 2008.

	Délai médical (mois)		P
	<1	≥1	
Age (années)			
<50	40,7	53,5	0,08
≥50	59,3	46,5	
Profession			
Femme au foyer	93,0	94,6	
Autres	7,0	5,4	0,34
Statut matrimonial			
Mariée	53,1	60,8	0,29
Autres (Divorcée, veuves et célibataires)	46,9	39,2	
Niveau d'étude			
Scolarisée	20,0	16,4	
Non scolarisée	80,0	83,6	0,54
Milieu de résidence			
Urbain	67,3	52,7	0,045
Rural	32,7	47,3	
Niveau socioéconomique			
Moyen	89,2	91,8	0,56
Bas	10,8	8,2	
Assurance maladie			
Oui	5,5	9,5	0,30
Non	94,5	90,5	
Distance entre le lieu de résidence et le lieu du diagnostic			
<100 Km	37,3	43,9	0,41
≥100 Km	62,7	56,1	
Antécédents familiaux de cancer			
Oui	16,1	11,1	0,34
Non	83,9	88,9	
Premiers symptômes			
Saignement seul ou avec d'autres signes	92,0	90,9	0,56
Autres signes que le saignement	8,0	9,1	

4. Discussion

Dans ce travail, nous avons étudié les facteurs associés au retard de diagnostic du cancer du col chez la femme marocaine mesuré par le stade de diagnostic et les différents délais entre le début des symptômes et le diagnostic du cancer du col ("délai total", "délai patiente" et "délai médical").

Nous avons montré que le retard de diagnostic, mesuré par les stades de diagnostic, était plus élevé chez les femmes non mariées, résidant à plus de 100 Km du lieu du diagnostic du cancer, sans antécédents de cancer du col et chez les femmes n'ayant pas eu comme premier symptôme des saignements gynécologiques.

Notre étude a montré aussi que les femmes au foyer et les patientes n'ayant pas eu comme premier symptôme des saignements gynécologiques avaient un «délai patiente" plus élevé. En outre, le «délai médical» était plus élevé chez les femmes résidant en milieu rural alors que le «délai total» était plus élevé chez les femmes âgées de moins de 50 ans et chez les femmes analphabètes.

4.1. Stades de diagnostic

Dans la partie consacrée à la première étude, sur les stades de diagnostic et les résultats des traitements du cancer du col au Maroc, nous avons discuté l'importance des stades de diagnostic comme facteur pronostic indépendant important du cancer du col [16, 17] et l'importance d'un diagnostic précoce du cancer du col qui représente le déterminant le plus important de la réduction significative de la mortalité liée à ce cancer [149-151].

Notre étude a montré que les patientes non mariées (veuves, divorcées et célibataires) étaient plus à risque d'avoir un diagnostic à un stade plus avancé. Ceci peut être dû à l'absence de soutien familial sur le plan émotionnel et économique. En effet, on peut supposer que les femmes mariées ayant des signes de cancer disposent d'un soutien affectif de la part de leur mari ce qui est susceptible de les encourager et de les inciter à consulter plus tôt. Une autre raison à ce constat pourrait être l'absence de soutien économique. En effet, les femmes mariées sans profession peuvent disposer d'un soutien financier de la part du mari leur permettant de consulter et de couvrir les différents frais liés au diagnostic de cette maladie,

surtout que la majorité des patientes atteintes de cancer du col sont des femmes au foyer, de niveau socioéconomique bas et ne disposant pas de couverture sociale.

La distance entre le lieu de résidence et le lieu du diagnostic était associée au retard de diagnostic. En effet, les femmes résidant à une distance de plus de 100 Km du lieu du diagnostic du cancer étaient plus à risque d'être diagnostiquées à un stade plus avancé. En effet l'accès aux soins est un élément important dans la prise de décision de consultation et donc de diagnostic du cancer. En plus des frais des consultations, d'examens complémentaires et du coût du traitement, s'ajoutent les coûts et les difficultés liées aux déplacements, ce qui représente une limite économique pour les consultantes, ceci, d'autant que notre population est en grande partie de faible niveau socio-économique. En effet, seulement 5,3% des patientes avaient une assurance maladie, 88,5% étaient de bas niveau socio-économique, seulement 9,0% avaient une activité professionnelle et 91,0% étaient des femmes au foyer.

Les femmes n'ayant pas d'antécédents familiaux de cancer étaient plus à risque à être diagnostiquées à des stades avancés. Cela peut être expliqué par le fait que les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer sont plus informées et plus conscientes de cette maladie et donc plus motivées à consulter plus tôt et ainsi à être diagnostiquées à des stades précoces.

Le risque de retard de diagnostic, mesuré par les stades de diagnostic, était plus élevé chez les femmes n'ayant pas eu comme premier symptôme des saignements gynécologiques. Ceci peut être expliqué par le fait qu'un saignement gynécologique est généralement perçu comme plus urgent et plus grave que l'infection gynécologique ou les douleurs pelviennes. Les saignements pourraient donc représenter un motif de consultation plus rapide que les autres signes gynécologiques. Ceci est d'autant plus vrai que l'âge moyen de notre population est de 52 ans, ce qui correspond à un âge où les femmes sont le plus souvent déjà ménopausées.

4.2. Délai patiente

Notre étude montre que les femmes au foyer ont un «délai patiente » plus élevé. Cela peut être expliqué par le fait que la majorité des femmes de notre population étant

des femmes au foyer, ne disposent pas de ressources indépendantes et la prise de décision pour la consultation dépend en grande partie de leurs maris. Ceci est encore plus vrai étant donné que la majorité de notre population est de bas niveau socio-économique, ne dispose pas de couverture sociale et est analphabète.

Les femmes ayant eu, comme premiers symptômes, des saignements gynécologiques avaient un « délai patient » moins élevé que les autres femmes n'ayant pas eu comme, premiers symptômes des saignements gynécologiques.

Ceci peut être lié au fait que les saignements sont souvent perçus comme une urgence que les autres signes gynécologiques. Ceci inciterait les femmes avec un saignement gynécologique à consulter plus rapidement et de ce fait à avoir plus de chance d'être diagnostiquées à stade plus précoce.

4.3. Délai médical

Les femmes résidant en milieu rural avaient un "délai médical" plus élevé que les femmes résidant en milieu urbain. Ceci peut être expliqué en partie par les inégalités de répartition en offre de soins au Maroc entre le milieu rural et urbain. En effet, le ratio médecin/habitants au Maroc est de 1 médecin pour 8296 habitants en milieu urbain alors qu'il est de 1 médecin pour 11835 en milieu rural [4] et le nombre moyen de consultations par habitant et par an est de 0,7 en milieu urbain vs 0,4 en milieu rural [4]. Cette inégalité de répartition des soins ne concerne pas seulement les médecins (généralistes et spécialistes) mais elle concerne aussi la répartition des laboratoires d'analyses et d'anatomie pathologique ainsi que les centres de radiologie qui jouent un rôle important dans la démarche diagnostique des cancers [4]. En plus de ces facteurs, le niveau socioéconomique aussi peut jouer un rôle important dans l'explication de cette association entre le milieu de résidence et le « délai médical ». En effet, en 2007 le niveau de pauvreté était plus élevé en milieu rural qu'en milieu urbain au Maroc. Le niveau relatif de pauvreté était de 14,5% en milieu rural et de 4,8% en milieu urbain [162].

4.4. Délai total

Le "délai total", mesurant le temps écoulé entre la date de début des premiers symptômes et la date du premier diagnostic du cancer du col, renseigne sur le retard

de diagnostic en englobant les deux composantes : le « délai patiente » et le « délai médical ».

Ce délai était plus long chez les femmes analphabètes. Ceci peut être expliqué par le fait que les femmes scolarisées sont plus conscientes et peut-être mieux informées sur l'importance de consulter dès l'apparition des symptômes gynécologiques. Elles seraient aussi plus conscientes de l'importance de réaliser les examens complémentaires prescrits par leur médecin.

Les femmes résidant en milieu rural avaient un "délai total" plus élevé que les femmes résidant en milieu urbain. Comme pour le "délai médical" ceci peut être expliqué par l'inégalité de répartition de l'offre de soins entre le milieu rural et le milieu urbain ainsi qu'au niveau socioéconomique qui est plus bas en milieu rural [4, 162].

4.5. Limites de l'étude

Le « délai médical » mesure le temps entre la date du premier contact de la patiente avec le système de santé (première consultation) et la date du premier diagnostic du cancer du col. Or le diagnostic du cancer du col nécessite bien évidemment une compétence et une bonne conduite du médecin mais aussi ce diagnostic ne peut être établi qu'à travers une confirmation histologique et donc un bilan complémentaire. Ainsi, le « délai médical » peut être divisé en deux composantes principales, la première liée à la conduite du médecin et la deuxième liée à la conduite de la patiente, c'est à dire à la bonne observance des examens prescrits par le médecin pour établir le diagnostic (réalisation du bilan biologique et radiologique par exemple). Dans notre étude on ne dispose pas d'information permettant d'évaluer la compétence et la conduite à tenir du médecin ni d'information permettant de mesurer la conduite de la patiente, après la première consultation. D'autres études devraient être réalisées pour répondre à ces limites et déterminer la part de chaque composante et les facteurs qui lui sont liés.

III. Conclusion du premier volet : étude du profil clinique et épidémiologique du cancer du col

Les deux études, sur les stades de diagnostic et les résultats des traitements et sur les facteurs associés au retard de diagnostic du cancer du col, ont soulevé un ensemble de problèmes liés à la politique de la prise en charge du cancer du col au Maroc, allant de la prévention au suivi en passant par la détection précoce et la prise en charge. En effet, il ressort de nos résultats que le cancer du col était mal prévenu en l'absence de programme de dépistage, que ce cancer était mal pris en charge dans le système de santé Marocain tout d'abord par un retard de diagnostic lié en partie au système de santé et d'autres part par un problème de suivi et des pertes de vue des patientes. Enfin, il ressort de nos résultats que le cancer du col touche une population de femmes vulnérables sur le plan social et économique et que le retard de diagnostic de ce cancer est en partie lié aux caractéristiques de vulnérabilité de ces femmes.

IV. Impact des résultats des études sur le profil clinique et épidémiologique du cancer du col au Maroc

Ces résultats démontrent la nécessité d'instaurer des mesures permettant un diagnostic à des stades plus précoces du cancer du col et en même temps l'amélioration de l'accessibilité aux soins et du suivi des patientes atteintes de cancer du col. En identifiant les patientes à risque de retard de diagnostic ces résultats représentent un outil important dans le développement et la mise en place d'actions et de mesures de diagnostic précoce du cancer du col de l'utérus au Maroc.

Ces deux premières études ont été réalisées dans le contexte de la préparation du PNPC. Elles ont contribué avec les autres données recueillies à fournir aux décideurs politiques des informations utiles pour élaborer de manière adaptée les stratégies et les mesures à entreprendre pour la prévention et la lutte contre les cancers.

Le Maroc, dispose depuis mars 2010 d'un PNPC. Le dépistage et la prise en charge des cancers représentent les priorités de ce programme. Ainsi, dans le cadre de ce plan a été prévue l'amélioration de l'offre de soins dédiée aux cancers. En

effet, le nombre de centres de prise en charge publics des cancers est passé de deux avant 2009 à sept centres en 2012 et ce nombre devrait atteindre 18 centres d'ici 2019. La répartition de ces centres a été déterminée pour couvrir le territoire national en vue d'améliorer l'accessibilité des patients aux établissements de soins.

Par ailleurs, nos résultats ont incité les responsables de la politique sanitaire au Maroc à donner plus d'importance au programme d'information et de sensibilisation dans la lutte contre le cancer du col. Ainsi, le Maroc a connu le lancement de plusieurs campagnes d'information et de sensibilisation des femmes aux cancers du col et du sein. Ces programmes se sont basés sur les établissements de santé et leur personnel ainsi que sur des campagnes utilisant les différents médias, TV, Radio, journaux et revues.

Les résultats de nos travaux, en plus d'autres données, ont représenté le support de développement de stratégies de prévention secondaire par l'instauration de mesures de détection précoce du cancer du col. Ainsi, et depuis 2010, le Ministère de la santé en partenariat avec l'ALSC a instauré un projet pilote de dépistage du cancer du col et du sein à Temara, ville de l'Ouest Marocain limitrophe de la capitale Rabat. Après évaluation de ce projet pilote, en fin 2011, une généralisation du programme a été lancée en début 2012 en commençant par cinq régions (Fès, Marrakech, Casablanca, Rabat et Errachidia) puis progressivement la généralisation du programme se fera à tout le territoire national. La généralisation de ce programme à tout le territoire est prévue pour 2013-2014.

En plus de ces mesures spécifiques aux cancers et dans le cadre de l'amélioration et de l'extension de la couverture médicale, qui constitue un pilier du développement humain et social, le Maroc a connu fin 2011 la généralisation du RAMED (Régime d'Assistance MEDicale). Le RAMED, est un régime de couverture sociale fondé sur les principes de l'assistance sociale et de la solidarité nationale au profit des plus pauvres. Il permettra, à une population économiquement démunie, de bénéficier d'une couverture médicale de base qui offrira ainsi la gratuité des soins et prestations médicalement disponibles dans les hôpitaux publics, les centres de santé et les services sanitaires relevant de l'Etat aussi bien en cas d'urgence ou lors de l'hospitalisation. Le RAMED, vient après un premier régime qui est l'AMO (l'Assurance Maladie Obligatoire de base). L'AMO a été créée en 2002 et il est fondé

sur les principes et les techniques de l'assurance sociale au profit des personnes exerçant une activité lucrative, des titulaires de pension, des anciens résistants et membres de l'armée de libération et des étudiants.

Toutes ces importantes mesures permettront d'améliorer l'offre et l'accès aux soins des patientes atteintes de cancers du col en plus d'une amélioration du diagnostic à des stades plus précoces de ce cancer et de ce fait une amélioration du pronostic lié à cette maladie. Dans ce cadre des études d'évaluation de l'efficacité de toute ces mesures sur la morbidité et la mortalité liées aux cancers du col est importante et les résultats de nos études représentent une situation de référence à cette effet.

B. Deuxième volet : Etude des facteurs de risque du cancer du col de l'utérus au Maroc

I. Introduction

Au Maroc, peu d'études se sont intéressées aux HPV et aux autres facteurs de risque liés au cancer du col au Maroc. Une seule étude cas-témoins mono-centrique a été réalisée à Rabat en 1993 [163]. Cette étude a montré le rôle central de l'infection à HPV dans le cancer du col mais elle présente certaines limites sur le plan méthodologique et sur le plan de l'analyse statistique.

Il semble indispensable aujourd'hui de connaître les génotypes d'HPV liés au cancer du col de l'utérus au Maroc et de déterminer aussi les autres facteurs de risque chez les femmes marocaines. Ceci peut aider à identifier les groupes à risque particulièrement élevé et peut conduire à de nouvelles stratégies préventives. C'est ce qui nous a conduits à réaliser la présente étude.

II. Objectifs de l'étude

1. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est de déterminer les principaux facteurs de risques du cancer du col de l'utérus chez la femme marocaine.

2. Objectifs secondaires

- Déterminer la fréquence de l'infection par l'HPV, les génotypes des HPV et les génotypes des HPV associés au cancer du col.
- Décrire les caractéristiques des femmes atteintes de cancer du col au Maroc.
- Déterminer les facteurs de risque modifiables liés au cancer du col de l'utérus.

III. Matériel et méthode

1. Aperçu général de la conception de l'étude cas-témoins

Il s'agit d'une étude cas-témoins avec recrutement consécutif de tous les cas de cancer du col utérin ayant recours aux centres de recrutement sélectionnés dans notre étude. Toutes les femmes adultes chez qui le diagnostic d'un cancer du col de

l'utérus venait d'être posé ont été incluses. Les témoins ont été recrutés dans les centres sélectionnés dans notre étude avec un appariement sur l'âge et le centre de recrutement. Pour chaque cas de cancer du col de l'utérus, deux témoins ont été appariés.

2. Période de l'étude

L'étude cas témoins s'est déroulée entre novembre 2009 et avril 2012. Nous avons commencé par le recrutement des cas. Les témoins ont été recrutés après les cas pour des raisons liées à l'organisation de l'appariement des témoins sur l'âge et le centre de recrutement des cas. Ainsi, les cas ont été recrutés entre novembre 2009 et décembre 2011 et les témoins ont été recrutés entre juin 2010 et avril 2012.

3. Centres de recrutement

Les centres de recrutement pour les cas de cancer du col de l'utérus sont :

- Rabat : L'Institut National d'Oncologie,
- Fès : Services de gynécologie du centre hospitalo-universitaire Hassan II,
- Casablanca : Centre d'oncologie de l'hôpital Ibn Rochd de Casablanca,

Les centres sélectionnés pour le recrutement des témoins sont :

- Rabat :
 - Services de gynécologie-Obstétrique les Orangers CHU Avicenne Rabat,
 - Centre de santé l'Océan Rabat.
- Fès : Services de gynécologie-Obstétrique CHU Hassan II Fès,
- Casablanca :
 - Services de gynécologie-Obstétrique CHU IbnRochd Casablanca,
 - Centre de santé Sidi Maarouf Casablanca,
 - Centre de santé My ElHassan Casablanca,

4. Population de l'étude

4.1. Population des cas

Notre population cible des cas était représentée par toutes les patientes atteintes de cancer du col de l'utérus (avec preuve histologique sur biopsie) ayant recours au

centre sélectionné pour la réalisation de cette étude. Il s'agissait de cas nouvellement diagnostiqués (cas incidents) et non encore traités.

a. Critères d'inclusion

Ont été concernées par cette étude toutes les femmes, consentantes, consultant des centres de recrutement avec un diagnostic histologique de cancer du col.

b. Critères d'exclusion

- Femme non consentante.
- Femme hystérectomisée.
- Femme ayant déjà commencé le traitement.
- Femme pour laquelle le traitement par radiothérapie est déjà commencé.
- Aucune femme ne sera incluse dans l'étude plus d'une fois.
- Femme présentant des troubles neuropsychiques sévères.

4.2. Population des témoins

Notre population cible des témoins était représentée par toutes les femmes consultant des centres sélectionnés et remplissant les critères d'inclusion fixés pour notre enquête.

a. Critères d'inclusion

Ont été définies comme témoins pour cette étude toutes les femmes adultes (≥ 18 ans), consentantes, consultant des centres de recrutement avec un FCV normal, les femmes enceintes pouvaient également être incluses.

Le recrutement des témoins était fait sur la base d'un appariement sur l'âge (± 5 ans) et le centre de recrutement des cas.

b. Critères d'exclusion

- Refus,
- Femme hystérectomisée,
- Femme atteintes de cancers du col ou de toute atteinte cancéreuse,
- Femme consultant pour une infection gynécologique basse,
- Femme dont le FCV révèle un cancer du col de l'utérus ou une lésion précancéreuse,

- Aucune femme ne sera incluse dans l'étude plus d'une fois,
- Femme qui consulte pour une infection gynécologique,
- Femme présentant des signes d'infection gynécologique à l'examen gynécologique,
- Femme présentant des troubles neuropsychiques sévères.

5. Recueil des données

L'information recueillie était composée d'un volet questionnaire, d'un volet d'examen gynécologique et de prélèvements biologiques destinés au FCV et au génotypage de l'HPV. Le recrutement et l'administration des questionnaires ont été faits par des enquêtrices infirmières et sages-femmes, formées à cet effet. L'examen gynécologique, les biopsies pour les cas, les FCV pour les témoins et les prélèvements microbiologiques pour le génotypage de l'HPV ont été réalisés par les médecins spécialistes oncologues, gynécologues et les médecins résidents en oncologie et gynécologie des différents services de recrutement.

Le Questionnaire (Annexe 3) comportait les informations socio-démographiques, les caractéristiques de la maladie : type histologique, classification FIGO, symptomatologie clinique, protocoles thérapeutiques, et les facteurs de risque du cancer du col. Le détail des différentes rubriques du questionnaire est donné ci-dessous.

5.1. Les caractéristiques sociodémographiques et les facteurs de risque

Nous avons recueilli les informations socio-démographiques et socio-économiques suivantes : l'âge, le lieu de résidence, l'état matrimonial, l'activité professionnelle, le niveau d'étude, la taille et le poids, le niveau socio-économique, l'existence d'une couverture sociale (mutuelle/assurance).

Tous les facteurs de risques connus à partir d'une revue de la littérature ont été recherchés. Actuellement il est admis que le principal facteur de risque du cancer du col est l'HPV. Bien qu'il soit maintenant accepté que l'infection HPV soit nécessaire pour le développement du cancer du col utérin, ce n'est pas une cause suffisante de maladie. Plusieurs autres facteurs de risque ou cofacteurs paraissent jouer un rôle important dans l'acquisition de l'HPV et/ou dans l'influence de l'histoire naturelle de l'infection HPV et de la dysplasie cervicale. Ces cofacteurs comprennent :

- Les facteurs liés aux comportements sexuels :
 - Le grand nombre de partenaires sexuels,
 - L'âge précoce de début des rapports sexuels,
 - Les comportements sexuels chez le mari,
- L'utilisation d'une contraception par voie orale plus de 5 ans.
- La consommation de tabac.
- La parité élevée.
- Les autres infections sexuellement transmissibles (IST) (human immunodeficiency virus (HIV), Chlamydia trachomatis, and herpes simplex virus).
- Les états d'immunodéficiences (exemple : HIV infection, patients transplantés, patients sous immunosuppresseurs).
- L'hygiène et la toilette intime.
- D'autres facteurs : stress, alimentation ...

5.2. Observations cliniques

Les observations cliniques qui ont été rapportées dans le questionnaire sont les suivantes :

- Antécédents (ATCD) médicaux et chirurgicaux,
- Type histologique,
- Classification FIGO de la maladie.

5.3. Observations en laboratoire

5.3.1. Le Frottis cervico-vaginal

Dans notre étude et pour le recrutement des femmes témoins, toutes les femmes de notre population cible ont bénéficié d'un frottis cervico-vaginal (FCV). Cet examen nous a permis de vérifier l'existence de lésions précancéreuse et d'éliminer ainsi les femmes non éligibles.

Nous avons utilisé un FCV conventionnel en monocouche. Pour améliorer la qualité des FCV de l'utérus nous avons respecté un certain nombre de règles :

- le frottis été effectué à distance des rapports sexuels (48 heures), en dehors des périodes menstruelles et de toute thérapeutique locale ou d'infection;

- pour mieux rassurer la patiente et faciliter l'examen, les médecins ont bien expliqué à la patiente le but de l'examen et la technique ;
- Les médecins ont évité de faire un toucher vaginal avant le frottis ;
- Un lubrifiants a été utilisé;
- avant de faire le frottis, le col a été correctement exposé à l'aide d'un spéculum ;
- le prélèvement a concerné la totalité de l'orifice cervical : endocol et exocol ;

Ainsi nous avons utilisé pour le prélèvement de l'exocol, une spatule d'Ayre et pour l'endocol une cyto-brosse. Le matériel prélevé a été étalé de façon uniforme sur deux lames distinctes (endocol et exo col). La fixation a été réalisée immédiatement après l'étalement.

5.3.2. Détection et génotypage de l'HPV

Chez les cas de cancer du col nous avons effectué une biopsie de la tumeur. Cette biopsie a été faite par les médecins oncologue ou gynécologue en respectant les étapes suivantes :

Le fragment de la biopsie a été immédiatement mis dans un milieu liquide (Formol aldéhyde) et mis sous -80° pour être acheminé après au CNESTEN (Centre National de l'Energie, des Sciences et des Techniques Nucléaires) pour la détection et le génotypage de l'HPV.

Chez les témoins après le prélèvement de l'endocol par la cyto-brosse et l'étalement sur lame, le médecin mettait la cyto-brosse dans un milieu liquide PBS (Phosphate Buffered Saline) et ce prélèvement était stocké à -20° pour être ensuite acheminé au CNESTEN pour la détection et le génotypage de l'HPV.

La technique de détection et de génotypage de l'HPV est plus détaillée en annexe (Annexe 4).

6. Considérations statistiques et plan d'analyse

6.1. Saisie des données

Toutes les données ont été centralisées au laboratoire d'Epidémiologie, Recherche Clinique et Médecine Communautaire de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de

Fès (Maroc). Les données ont été doublement saisies au fur et à mesure de l'avancée de l'inclusion par des techniciens de saisie formés à cet effet.

6.2. Recodage des variables

6.2.1. Les stades de diagnostic ont été codés selon la classification de FIGO

Pour la classification clinique des cancers du col, nous nous sommes basés dans notre étude sur la classification de FIGO.

Le stade FIGO est un facteur pronostique essentiel des cancers du col ; c'est le facteur pronostique indépendant le plus important. La classification FIGO (Annexe 5) est la plus utilisée. Elle est fondée sur la clinique et les moyens paracliniques d'appréciation de l'envahissement local (conisation, hystérocopie, cystoscopie, rectoscopie, urographie intraveineuse). Elle ne peut tenir compte de l'envahissement ganglionnaire qui reste le deuxième facteur pronostique.

6.2.2. Classification anatomopathologique

Nous nous sommes basé sur la classification internationale anatomopathologique [49]. Les lésions anatomopathologiques du cancer du col sont classées en trois grandes catégories : les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les autres tumeurs rares (comme les mélanomes du col et les sarcomes du col).

6.2.3. L'histologie pour les témoins

La confirmation du statut témoins des femmes était faite par un examen clinique et par un FCV conventionnel en monocouche. L'examen clinique recherchait des lésions macroscopiques du col et le FCV recherchait des lésions microscopiques intraépithéliales.

6.2.4. Motif de consultation

Les motifs de consultations des femmes témoins étaient classés par spécialité liée au motif de la consultation.

6.2.5. L'Infection HPV

L'infection par le virus HPV était classée en trois variables :

- La première variable concernait la présence ou l'absence de l'infection HPV (HPV positive / HPV négative),
- La deuxième variable classait les femmes selon la présence d'une infection HPV à haut risque ou à faible risque de cancer (Tableau 5, page 64),
- La troisième variable consistait à classer les femmes en Infection simple ou multiple en fonction de la présence d'une infection HPV simple (un seul génotype) ou multiple (deux génotype ou plus).

6.2.6. Caractéristiques sociodémographiques

a. Niveau d'étude

Le niveau d'étude dans le recueil de l'information était en quatre classes : Analphabète, primaire, secondaire et supérieur.

Dans notre étude, et vu les faibles effectif dans les classes niveau d'étude primaire, secondaire et supérieur, nous avons recodé cette variable en deux classes : scolarisée et non scolarisée.

b. Assurance maladie

Concernant cette variable les femmes ont été classées en deux classes : disposant et non disposant d'une assurance maladie indépendamment du type et du régime de l'assurance.

c. Niveau socioéconomique

Le niveau socioéconomique dans le recueil de l'information était déclaratif et les femmes étaient classées en trois catégories : bas, moyen et haut niveau socio-économique. Nous nous sommes basés sur la déclaration de la femme en plus d'une vérification de l'information sur le dossier et de l'existence d'un certificat d'indigence.

Dans notre étude il y avait seulement 2 femmes avec un haut niveau socioéconomique, ainsi nous avons regroupé les classes moyennes et haut niveau socioéconomique en une seule classe : moyen niveau socio-économique et plus.

d. Statut matrimonial

Le statut matrimonial dans le recueil de l'information était réparti en quatre classes : célibataire, mariée, divorcée et veuve.

Dans notre étude, et vu les faibles effectifs dans les classes célibataires, veuves et divorcées, la variable statut matrimonial était recodée en deux classes seulement : mariée et non mariée.

e. Milieu de résidence

Le recueil de l'information sur le milieu de résidence de la femme était déclaratif. Nous avons aussi vérifié l'exactitude de cette information en utilisant l'information inscrite sur la carte d'identité nationale de la femme et du dossier d'hospitalisation.

Le milieu de résidence dans le recueil de l'information était en trois classes : rural, urbain et suburbain. Dans notre étude, il y avait seulement 18 femmes du milieu suburbain, et vu la proximité du milieu urbain et du milieu suburbain et la ressemblance entre les deux concernant l'infrastructure, les services et le mode de vie nous avons regroupé les classes suburbain et urbain en une seule classe.

6.2.7. Hygiène de vie

a. Activité physique

L'activité physique était codée en deux classes (Oui / Non). Nous disposons de l'information sur la fréquence et la nature de l'activité physique mais vu le nombre faible (51) des femmes pratiquant une activité physique dans notre étude nous n'avons pu utiliser ces informations dans l'analyse.

b. Sommeil

La durée habituelle moyenne du sommeil était codée en quatre classes : <6 heures, [6-7[heures, [7-8[heures et ≥8 heures.

c. L'Indice de Masse Corporelle (IMC)

Concernant l'IMC nous avons utilisé la classification de l'OMS [164].

Il se calcule en divisant le poids en kilogrammes par le carré de la taille en mètres (kg/m²).

d. Utilisation de bain turque (Hammam)

Cette variable a été recodée en fonction de l'utilisation ou non du hammam et de la fréquence de l'utilisation. Ainsi on a pour cette variable quatre classes : femme

n'utilisant pas le bain traditionnel, utilisation inférieur ou égale à une fois par mois, deux à trois fois par mois et quatre fois ou plus par mois.

e. Stress

Cette variable a été obtenue sur une base déclarative de la femme évaluant son niveau de stress habituel. Ainsi la variable était codée en : niveau bas, moyen, élevé et très élevé de stress.

6.2.8. ATCDs personnels et familiaux de cancer (tout cancer et par localisation)

En utilisant les informations concernant l'existence ou non d'antécédents familiaux de cancer, la localisation de l'atteinte et le lien de parenté nous avons créé les variables suivantes :

- Antécédents familiaux de cancer (oui / non),
- Lien de parenté : premier degré / deuxième degré,
- Antécédents familiaux de cancer du col ou du corps de l'utérus : Oui / Non,
- Antécédents familiaux de cancers digestifs : Oui / Non,
- Antécédents familiaux de cancer du sein : Oui / Non.

6.2.9. Expositions au tabac

Pour la consommation de tabac par les femmes, l'exploitation de cette variable était faite en nombre de paquets-années de tabac consommés par les femmes.

L'exposition dans l'entourage familial au tabac était codée en Oui / Non,

L'exposition dans l'entourage professionnel était codée en Oui / Non.

6.2.10. Variables concernant les IST

- La première variable concerne la notion de présence d'IST à répétition chez la femme et qui a été codée en Oui / non,
- La notion d'antécédents de prurit vaginal chez la femme et qui a été codée en Oui / non,
- La notion d'antécédents de perte vaginale et qui a été codée en Oui / non,
- La notion d'infection par l'herpès dans la région génitale et qui a été codé en Oui / non,

- La notion d'existence de condylome chez la femme et qui a été codée en Oui / non.

6.2.11. Etat d'immunodéficience

L'information concernant l'existence d'un état d'immunodéficience a été recueillie à travers trois variables toutes déclaratives :

- L'existence d'une infection HIV : Oui / Non
- Un antécédent de transplantation : Oui / Non
- La prise d'immunosuppresseurs : Oui / Non

6.2.12. Comportements sexuels

a. Age au premier rapport sexuel

Le recodage de cette variable a été fait en deux classes en se basant sur l'âge de 18 ans. Ainsi nous avons deux classes : <18 ans et ≥18 ans.

b. Nombre de partenaire sexuels

Cette variable a été codé en deux classes : un seul partenaire sexuel / partenaires sexuels multiples (deux et plus).

c. Rapport sexuel au cours de la menstruation

Cette variable a été codée en deux classes : femmes n'ayant jamais eu de rapport sexuel au cours des règles et femmes ayant eu des rapports sexuels au cours des règles quelque soit la fréquence.

d. Toilette des parties génitale après les rapports sexuels

Cette variable a été codée en deux classes : les femmes faisant une toilette génitale systématiquement après chaque rapport sexuel et les femmes ne faisant pas ou faisant rarement des toilettes génitales après les rapports sexuels.

e. Comportements sexuels et IST chez le mari

Le nombre de partenaires sexuels chez le mari : Cette variable a été codée en trois classes : une seul partenaire sexuelle / deux partenaires sexuelles / partenaires sexuelles multiples (deux et plus).

- La notion de présence d'antécédents d'IST chez le mari a été codée en Oui / non,
- La notion d'infection par l'herpès dans la région génitale chez le mari a été codée en Oui / non,
- La notion d'existence de condylome chez le mari et qui a été codé en Oui / non.

6.2.13. Caractéristiques reproductives

a. Age aux premières règles

Cette variable a été codée en trois classes : les femmes ayant eu leurs premières règles à un âge inférieur ou égal à 12 ans, les femmes ayant eu leurs premières règles entre 13 et 14 ans et les femmes ayant eu leurs premières règles à un âge supérieur ou égal à 15 ans.

b. Nombre de grossesses

Cette variable a été codée en deux classes : les femmes ayant eu trois grossesses ou moins et les femmes ayant eu plus de trois grossesses.

c. Age à la première grossesse

Cette variable a été codée en trois classes : les femmes ayant eu leur première grossesse à un âge inférieur ou égal à 18 ans, les femmes ayant eu leur première grossesse entre 19 et 22 ans et les femmes ayant eu leur première grossesse à un âge supérieur à 22 ans.

d. Age à la dernière grossesse

Cette variable a été codée en deux classes : les femmes ayant eu leur dernière grossesse à un âge inférieur ou égal à 35 ans, les femmes ayant eu leur dernière grossesse à un âge supérieur à 35 ans.

e. Ménopause

Cette variable a été codée en deux classes : femme ménopausée / femme non ménopausée.

f. Age à la ménopause

Cette variable a été codée en trois classes : les femmes ayant eu leur ménopause à un âge inférieur à 45 ans, les femmes ayant eu leur ménopause à un âge entre 45 et 49 ans et les femmes ayant eu leur ménopause à un âge supérieur ou égal à 50 ans.

g. Contraceptifs par voie orale

Dans notre étude nous avons utilisé la durée moyenne de 5 ans d'utilisation des contraceptifs par voie orale pour créer deux classes : les femmes ayant utilisé les contraceptifs par voie orale pour une période moyenne inférieure ou égale à 5 ans et les femmes les ayant utilisés pour une période supérieure ou égale à 6 ans.

h. Contraceptifs par voie injectable

Cette variable a été codée en deux classes selon l'utilisation ou non des contraceptifs par voie injectable indépendamment de la durée étant donné qu'il y a seulement 17 femmes qui ont déjà utilisé cette méthode de contraception.

i. Utilisation de préservatif et ou de diaphragme

Cette variable a été codée en deux classes : utilisation de préservatif et ou de diaphragme Oui / Non. Bien qu'on dispose de l'information sur la fréquence d'utilisation nous n'avons pas pu l'utiliser dans l'analyse vu le faible effectif des femmes qui ont déjà utilisé cette méthode.

6.2.14. Alimentation

L'information recueillie concernait la fréquence de la consommation des différents aliments : Rarement ou jamais, à certains moments ou variations saisonnières, plus d'une fois par semaine, la plupart des jours et quotidiens.

6.3. Méthode statistique et plan d'analyse

6.3.1. Analyse descriptive

Dans un premier temps nous avons procédé à une description de la population des cas en fonction des caractéristiques cliniques du cancer du col : stade de diagnostic (FIGO) et type histologique. Les témoins ont été décrits en fonction des motifs de consultation et des résultats du FCV.

Concernant le génotypage de l'HPV, nous avons décrit les deux populations en fonction de la présence de l'infection HPV, des génotypes d'HPV présents et de la présence de génotype HPV à haut risque.

Pour mieux élaborer notre plan d'analyse statistique et plus particulièrement nos procédures de modélisation pour la recherche des facteurs associés au cancer du col de l'utérus, une meilleure compréhension de l'association entre les différentes variables explicatives nous semble indispensable (Annexe 6). Ainsi nous avons étudié, par des méthodes d'analyse univariée, l'association entre les principales variables explicatives. La recherche bibliographique et la revue des études réalisées sur les facteurs de risque du cancer du col soulignent que l'âge et le milieu de résidence peuvent jouer le rôle d'un facteur de confusion. Dans notre étude l'âge était une variable d'appariement et à priori la répartition de l'âge n'est pas différente entre la population des cas et des témoins. Quant au milieu de résidence habituel on s'attend à une différence de la répartition des deux populations par rapport à ce facteur. En effet, les centres spécialisés dans la prise en charge des cancers sont, moins nombreux et localisés dans les grandes villes marocaines. A l'inverse, les centres hospitaliers prenant en charge les autres problèmes de santé sont plus dispersés dans le territoire et existent même dans les petites villes et localités à forte population rurale. Par conséquent, la population rurale est amenée à se déplacer plus pour les pathologies cancéreuses que pour les autres pathologies. Ainsi, on s'est retrouvé avec une population des cas plus urbaine chez les témoins que chez les cas.

6.3.2. Analyse univariée et analyse ajustée sur l'infection à HPV et le milieu de résidence

Dans un deuxième temps une analyse univariée, par l'utilisation de régression logistique conditionnelle simple, a été faite à la recherche d'une association entre le cancer du col et les différentes variables explicatives.

Etant donné que l'infection à HPV est le facteur de risque principal du cancer du col et que le milieu de résidence est le facteur de confusion majeur nous avons étudié, par l'utilisation de la régression logistique conditionnelle simple, les facteurs associés au cancer du col en ajustant sur ces deux facteurs.

6.3.3. Analyse multivariée

Dans un troisième temps nous avons recherché, par un modèle de régression logistique conditionnelle multivariée, les facteurs explicatifs les plus associés au cancer du col de l'utérus en introduisant le milieu de résidence comme variable forcée dans le modèle (facteur de confusion majeur). Dans la modélisation nous avons utilisé une procédure pas à pas ascendante économe.

Pour les différentes analyses, les modèles de régression logistique conditionnelle, simple et multivariée, ont permis de calculer le risque (OR et l'IC95%) brut et ajusté entre les facteurs d'intérêt et le cancer du col de l'utérus.

Pour chaque test statistique utilisé, le test est considéré comme significatif lorsque p (degré de signification) est inférieur à 0,05. L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel SAS (version 9.3).

6.4. Taille de l'échantillon et puissance statistique

6.4.1. Nombre de sujet nécessaire

Le nombre total de sujets nécessaires à l'étude pour l'estimation du facteur de risque principal (l'infection à HPV) est de 100 et dans chacun des deux groupes est de 50. Le calcul, détaillé, du nombre de sujets nécessaire est donné en annexes (Annexe 7).

6.4.2. Puissance statistique

Dans cette partie nous avons estimé la puissance statistique dont nous disposons à partir des effectifs des cas et des témoins et autres paramètres. Les estimations plus détaillées sont données dans la partie annexe 8.

7. Aspects éthiques

Bien qu'il ne s'agisse pas d'un essai clinique, une déclaration de consentement oral, après informations et explication des objectifs, contenu et traitements de l'information, a été demandée à toutes les femmes participantes à l'étude. Le projet a été par ailleurs, validé par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.

Toutes les précautions visant le respect de l'anonymat et la confidentialité des informations ont été rigoureusement respectées et les données ont été rendues accessibles seulement au personnel de l'étude. L'anonymat des sujets participant à l'étude était respecté par un système de codage attribuant à chaque patiente un code spécifique identifiant son statut cas ou témoins, le centre de recrutement et l'enquêtrice ayant administré le questionnaire. Dans une liste contenant le code, le nom et prénom, l'adresse et le(s) numéro(s) de téléphone ; le coordinateur de l'étude pouvait, en cas de besoin de complément d'information, identifier la patiente, à partir de son code, par son nom et prénom. Personne d'autre, en dehors du coordinateur de l'étude n'avait accès à cette liste.

Les femmes « témoins » chez lesquelles des lésions précancéreuses au FCV ont été mises en évidence, ont été référées aux centres de gynécologie spécialisés pour une conduite à tenir et une prise en charge adaptée.

IV. Résultats

1. Description de la population de l'étude (cas témoins)

1.1. Flux de recrutement

Dans cette étude nous avons recruté 144 cas de cancer du col de l'utérus et 288 témoins. En effet, concernant la population des témoins nous avons recruté 375 femmes et après l'obtention des résultats du FCV 67 femmes étaient non éligibles (Figure 19).

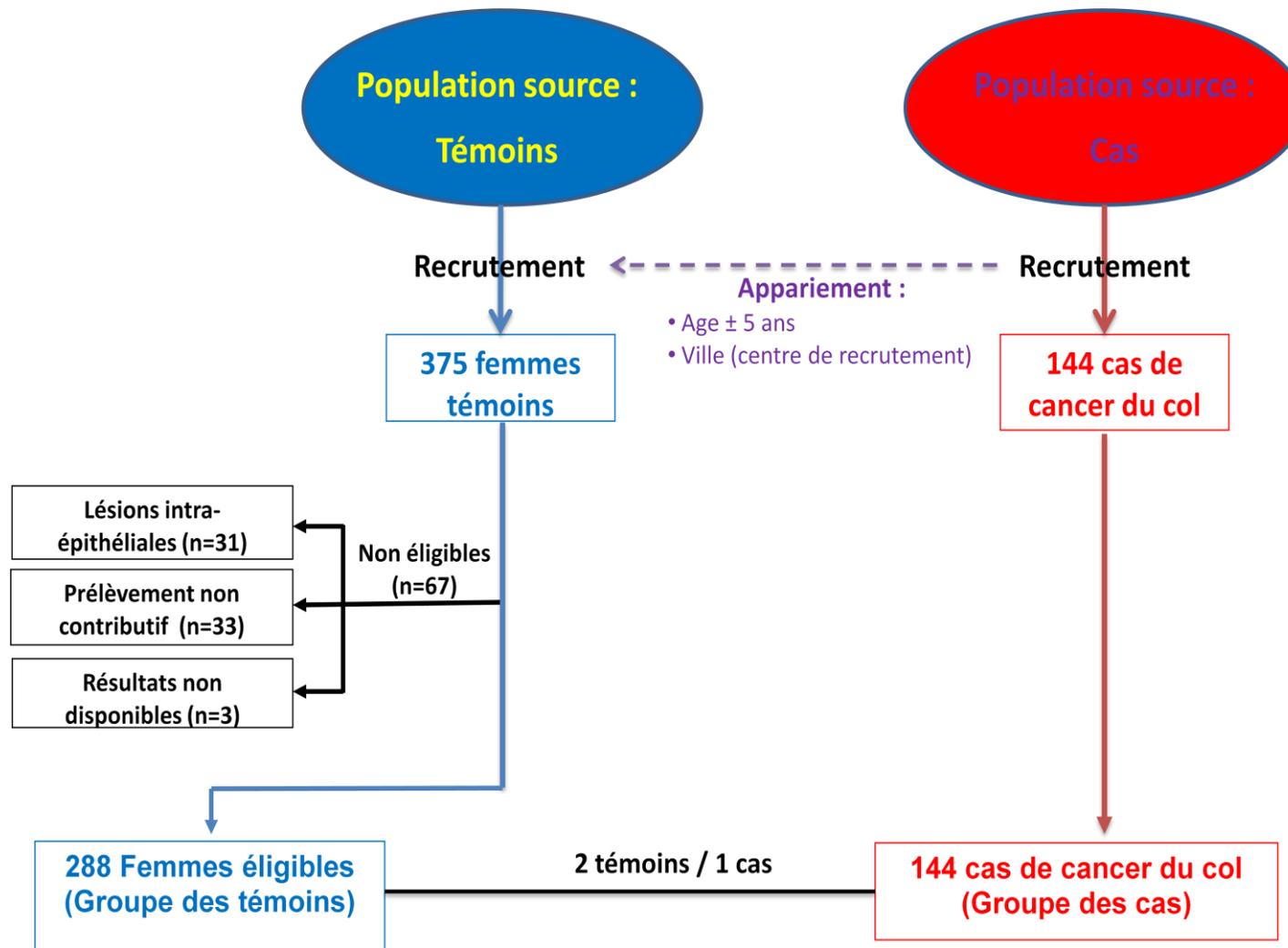


Figure 19 : Flux de recrutement des cas et des témoins. Enquête cas-témoins sur les facteurs de risque du cancer du col de l'utérus. Maroc 2009-2012.

1.2. Caractéristiques propres à la population des Cas

1.2.1. Lieu de recrutement

Sur les 144 cas de cancer du col recrutés dans notre étude, 91 (63,2%) ont été recrutés à l'INO de Rabat, 40 (27,8%) ont été recrutés au Centre d'oncologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca et 13 (9,0%) ont été recrutés aux Services de gynécologie du CHU Hassan II de Fès.

1.2.2. Stades de diagnostic

Les stades de diagnostic du cancer du col, ont été précisés pour la majorité des patientes (94,5%). Un peu plus de la moitié (50,7%) des cas de cancer dans notre étude étaient diagnostiqués au stade II, un peu plus du tiers (35,3%) au stade III et seulement 11,1% étaient diagnostiqués au stade I (Tableau 20).

Tableau 20: Description des cas de cancer du col en fonction des stades de diagnostic. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.

Stade	Effectif	Fréquence
Non précisé	8	5,5
Stade précisé	136	94,5
I (11,1%)	I ?*	1,5
	Ia1	0,7
	Ib?*	0,7
	Ib1	6,6
	Ib2	1,5
II (50,7%)	IIa?*	7,4
	IIb?*	17,6
	IIb1	9,6
	IIb2	16,2
III (35,3%)	IIIa	0,7
	IIIb	34,6
IV (2,9%)	IV	2,9

* ? : Sous stade non précisé

1.2.3. Histologie

Le type histologique était précisé pour 89,6% des patientes. La majorité des cas (96,4%) de cancer étaient des carcinomes épidermoïdes (Tableau 21).

Tableau 21 : Description de la population des cas en fonction du diagnostic histologique du cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.

Diagnostic histologique	Effectif	Fréquence
Non disponible	15	10,4
Données disponibles	129	89,6
Carcinome épidermoïde	123	96,4
Adénocarcinome	6	4,7

1.3. Caractéristiques propres à la population témoin

1.3.1. Lieu de recrutement

Chaque cas a été apparié à deux témoins selon l'âge et le lieu de recrutement. Ainsi, 182 (63,2%) témoins éligibles ont été recrutés dans les centres de recrutement des témoins à Rabat, 80 (27,8%) dans les centres de Casablanca et 26 (9,0%) dans les centres de Fès.

1.3.2. Répartition des témoins en fonction du motif de consultation

Dans le tableau 22 nous présentons la répartition de la population des témoins selon leurs motifs de consultation par spécialité. Dans 20,9% des cas les consultations concernaient des problèmes d'hypertension artérielle et où de diabète. Les consultations pour un motif gynécologique représentaient 17,0% des cas et les consultations pour le suivi de grossesse représentaient 8,1% des cas.

Tableau 22 : Répartition de la population des témoins en, fonction du motif de consultation (par spécialité). Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.

Motifs de consultation par spécialité	Effectif	%
Gynécologie	48	17,0
Hypertension artérielle	39	13,8
Digestif	31	10,9
Douleurs	30	10,6
Signe généraux	26	9,2
Suivi de grossesse	23	8,1
Diabète	20	7,1
Rhumatologie	17	6,0
Respiratoire	12	4,2
Dermatologie	11	3,9
Autres	26	9,2

1.4. Description de l'infection HPV chez les cas et les témoins

Dans le tableau 23 nous présentons la répartition de la population des cas et témoins en fonction de la présence et des génotypes de l'infection à HPV. De plus, ces résultats pour les cas sont représentés en fonction du type histologique du cancer du col.

L'information concernant l'infection HPV était disponible pour 133 (92,4%) cas et 281(97,6%) témoins. L'infection à HPV était positive chez 92,5% des cas et 13,9% des témoins. Selon le type histologique, l'infection était positive chez 92,2% des carcinomes épidermoïdes et chez 100% des adénocarcinomes.

La totalité des infections positives à l'HPV étaient des infections avec des HPV à haut risque indépendamment du type histologique. Par contre, seulement 12,5% des témoins étaient infectés avec des HPV à haut risque.

88,7% des cas et 11,7% des témoins portaient une infection HPV avec un seul génotype de virus. 81,2% des cas et 5,0% des témoins étaient porteurs d'une

infection HPV de génotype 16. Par ailleurs, 5,1% des cas et 0,4% des témoins étaient porteurs d'une infection HPV de génotype 18. L'infection à génotype HPV 30s (31, 33 et 35) concernait 2,4% des cas et 5,0% des témoins. Aucun cas de cancer n'était porteur d'une infection HPV de génotypes 1, 6 ou 11, mais ce type d'infection se rencontrait chez 1,5% des témoins.

Tableau 23 : Distribution de l'infection à HPV en fonction du type d'HPV, de la multiplicité de l'infection chez 133 cas de cancer du col et 281 témoins¹. Maroc, 2009-2012. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.

	Total Cas		Carcinome épidermoïde		Adénocarcinome		Témoins	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Prélèvement HPV testés	133	100	116	100	6	100	281	100
<u>HPV Negative</u>	10	7,5	9	7,8	-	-	242	86,1
<u>HPV Positive :</u>	123	92,5	107	92,2	6	100	39	13,9
HPV (types)								
1	-	-	-	-	-	-	2	0,7
6	-	-	-	-	-	-	1	0,4
11	-	-	-	-	-	-	1	0,4
16	108	81,2	92	79,2	6		14	5,0
18	7	5,3	7	6,0	-	-	1	0,4
31	1	0,8	1	0,9	-	-	-	-
33	1	0,8	1	0,9	-	-	14	5,0
35	1	0,8	1	0,9	-	-	-	-
16/31	4	3,0	4	3,4	-	-	-	-
16/33	1	0,8	1	0,9	-	-	5	1,8
16/31/33	-	-	-	-	-	-	1	0,4
HPV (risque)								
HPV à haut risque	123	92,5	107	92,2	6	100	35	12,5
HPV à bas risque	-	-	-	-	-	-	4	1,4
HPV (infection simple/multiple)								
Infection unique	118	88,7	102	87,9	-	-	33	11,7
Infection multiple	5	3,8	5	4,3	-	-	6	2,2

¹ Information non disponible concernant l'infection HPV pour 11 cas et 7 témoins ;

² HPV à haut risque : HPV 16, 18, 31, 33 et 35.

2. Etude des facteurs associés au cancer du col de l'utérus

2.1. Analyse univariée et analyse ajustée sur l'infection à HPV et le milieu de résidence

2.1.1. Infection à HPV

Dans le tableau 24 nous présentons la répartition des cas et des témoins en fonctions de l'infection à HPV.

L'infection à HPV était très significativement associée au cancer du col chez la femme marocaine. En effet, 92,5% des cas et seulement 13,9% des témoins étaient porteuses d'une infection à HPV ($<10^{-3}$).

L'analyse en fonction des génotypes montre que les femmes ayant une infection à HPV 16 avaient significativement plus de risque de développer le cancer du col comparé aux femmes non infectées ($<10^{-3}$). L'infection à HPV 18 augmentait aussi le risque du cancer du col comparées aux femmes non infectées par l'HPV ($P<10^{-2}$).

Les femmes ayant une infection multiple d'HPV avaient plus de risque d'avoir le cancer du col comparées aux femmes non infectées ($P=0,002$).

Tableau 24 : Distribution et étude de l'association entre l'infection à HPV et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.

	Cas		Témoins		RC ¹ (IC95%)	p	P
	Effectif	(%)	Effectif	(%)			
HPV							
Negative	10	7,5	242	86,1	1		$<10^{-3}$
Positive (tout type)	123	92,5	39	13,9	39,3 (16,0-96,5)		
HPV type							
Negative	10	7,5	242	86,1	1		$<10^{-3}$
16	108	81,2	14	5,0	49,3 (19,2-126,3)	$<10^{-3}$	
18	7	5,3	1	0,4	31,7 (2,5-407,0)	0,008	
HPV 1, 6, 11	0	0,0	4	1,5	$<10^{-3}$ ($<10^{-3}$ ->999)	0,99	
30s (31, 33, 35)	3	2,4	14	5,0	1,6 (0,4-6,9)	0,53	
Infection multiple ²	5	3,8	6	2,2	13,8 (2,6-73,8)	0,002	

RC : Rapport de Cote non ajusté

2.1.2. Caractéristiques sociodémographiques

a. analyse univariée

Dans l'analyse univariée, la fréquence des femmes non mariées était plus élevée chez les cas que chez les témoins (39,0% vs 27,2%; $P=0,03$) et les femmes mariées avaient plus de risque d'avoir le cancer du col (OR=1,9 ; IC95%=[1,2-3,0]) (Tableau 25).

La proportion des femmes disposant d'une assurance maladie était significativement plus élevée chez les témoins que chez les cas (40,3% vs 14,5% ; $P<10^{-3}$) et le risque du cancer était plus élevé chez les femmes ne disposant pas d'assurance maladie (OR=3,8 ; IC95%=[2,2-6,6]) (Tableau 25).

La proportion des femmes résidant en milieu urbain ou suburbain était significativement plus élevée chez les témoins que chez les cas (92,6% vs 59,4% ; $P<10^{-3}$) et le risque de cancer du col était plus élevé chez les femmes résidant en milieu rural (RC=10,7 ; IC95%=[5,3-21,8]) (Tableau 25).

La proportion des femmes non scolarisées était significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins (84,3% vs 56,8% ; $P<10^{-3}$) et le risque du cancer du col de l'utérus était plus élevé chez les femmes non scolarisées (RC=4,7 ; IC95%=[2,6-8,4]) (Tableau 25).

La proportion des femmes à bas niveau socioéconomique était significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins (83,5% vs 63,4% ; $P<10^{-3}$). Comparées aux femmes d'un niveau socioéconomique moyen à élevé les femmes d'un niveau socioéconomique bas étaient plus à risque d'avoir le cancer du col de l'utérus (RC=3,1 ; IC95%=[1,8-5,4]) (Tableau 25).

b. Analyse ajustée sur l'infection à HPV et le milieu de résidence

Après ajustement sur l'infection à HPV et le milieu de résidence, seules les femmes ne disposant pas d'assurance maladie (RC=4,5 ; IC95%=[1,5-14,1]), les femmes non scolarisées (RC=3,4 ; IC95%=[1,1-11,0]) et les femmes non mariées (RC=3,2 ; IC95%=[1,0-10,0]) restent plus à risque de cancer du col (Tableau 25).

Tableau 25 : Association entre les caractéristiques sociodémographiques et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.

Caractéristiques	Cas		Témoins		P	RC ¹ (IC95%)	RCa ² (IC95%)
	Effectif	%	Effectif	%			
Statut matrimonial	n=141		n=287		0,02		
Mariée	86	61,0	209	72,8		1	1
Non mariée	55	39,0	78	27,2		1,9 (1,2-3,0)	3,2 (1,0-10,0)
Assurance maladie	n=138		n=283		<10 ⁻³		
Oui	20	14,5	114	40,3		1	1
Non	118	85,5	169	59,7		3,8 (2,2-6,6)	4,5 (1,5-14,1)
Milieu de résidence	n=143		n=271				
Urbain et sub-urbain	85	59,4	251	92,6	<10 ⁻³	1	--
Rural	58	40,6	20	7,4		10,7 (5,3-21,8)	
Niveau d'étude	n=134		n=273				
Scolarisée	21	15,7	118	43,2		1	1
Non scolarisée	113	84,3	155	56,8	<10 ⁻³	4,7 (2,6-8,4)	3,4 (1,1-11,0)
Niveau socioéconomique	n=133		n=279				
Moyen et élevé	22	16,5	102	36,6	<10 ⁻³	1	1
Bas	111	83,5	177	63,4		3,1 (1,8-5,4)	0,9 (0,2-2,8)
Profession	n=144		n=288				
Sans profession	131	91,0	245	85,1	0,14	1	
Active ou était active	13	9,0	43	14,9		0,6 (0,3-1,2)	

¹ RC : Rapport de cote non ajusté.

² RCa: Rapport de cote ajusté sur l'infection HPV et le milieu de résidence.

2.1.3. Antécédents personnels et familiaux de cancer

Dans le tableau 26, on présente la répartition de la population des cas et des témoins en fonction des antécédents familiaux de cancer. Les antécédents familiaux de cancer étaient présents chez 14,1% des cas et 17,7% des témoins ($P=0,4$). Les antécédents de cancer du col ou du corps de l'utérus étaient présents chez 4,2% des cas et 3,3% des témoins ($P=0,7$). Les antécédents de cancer du sein étaient présents chez 5,6% des cas et 4,0% des témoins ($P=0,4$). Les antécédents familiaux de cancers digestifs étaient présents chez 3,5% des cas et 4,0% des témoins ($P=0,8$).

Tableau 26 : Distribution et étude de l'association entre les antécédents de cancer et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.

Caractéristiques	Cas		Témoins		P	RC ¹ (IC95%)
	Effectif	%	Effectif	%		
ATCD familiaux de cancer	n=142		n=283			
Oui	20	14,1	50	17,7	0,4	1
Non	122	85,9	233	82,3		0,8 (0,5-1,4)
ATCD de cancer (lien parenté)	n=142		n=281			
Pas d'ATCD	122	85,9	233	82,9	0,3	1
Premier degré	7	4,9	9	3,2		1,5 (0,6-4,0)
Deuxième degré	13	9,2	39	13,9		0,7 (0,4-1,2)
ATCD familiaux de cancer du col ou de l'utérus	n=142		n=272			
Non	136	95,8	263	96,7	0,7	1
Oui	6	4,2	9	3,3		1,2 (0,4-3,4)
ATCD familiaux de cancer sein	n=142		n=272			
Non	134	94,4	261	96,0	0,4	1
Oui	8	5,6	11	4,0		1,46 (0,6-3,9)
ATCD familiaux de cancer digestif	n=142		n=272			
Non	137	96,5	261	96,0	0,8	1
Oui	5	3,5	11	4,0		0,9 (0,3-2,5)

¹ RC : Rapport de cote non ajusté

2.1.4. Infection sexuellement transmissible et cancer du col

d. Analyse univariée

La répartition en fonction des antécédents d'IST à répétition était significativement différente entre la population des cas et des témoins. En effet, il y avait plus d'antécédents d'IST à répétition chez les cas que chez les témoins (10,9% vs 3,0% ; $P=0,004$). La présence d'antécédents d'infections sexuellement transmissibles à répétition chez les femmes augmentait le risque de cancer du col de l'utérus ($RC=4,6$; $IC95\%=[1,6-12,9]$) (Tableau 27).

Les cas rapportaient plus d'antécédents de perte vaginales que les témoins (38,8% vs 26,1% ; $P=0,006$) et la présence d'ATCD de perte vaginales chez les femmes augmentaient le risque de cancer du col de l'utérus ($RC=1,9$; $IC95\%=[1,2-2,9]$) (Tableau 27).

La répartition en fonction de la notion de présence de prurit vaginal, d'herpès ou de condylome n'était pas significativement différente entre la population des cas et des témoins (Tableau 27).

e. Analyse ajustée sur l'infection à HPV et le milieu de résidence

Après ajustement sur l'infection à HPV et le milieu de résidence, seules les femmes rapportant des antécédents d'IST ($RC=34,4$; $IC95\%=[2,6-451,3]$) restent plus à risque de cancer du col (Tableau 27).

Tableau 27 : Distribution et étude de l'association entre les antécédents d'IST et les signes d'infections gynécologiques à répétition et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.

Caractéristiques	Cas		Témoins		P	RC ¹ (IC95%)	RCa ² (IC95%)
	Effectif	%	Effectif	%			
Antécédent d'IST à répétition	n=138		n=270				
Non	123	89,1	262	97,0	0,004	1	1
Oui	15	10,9	8	3,0		4,6 (1,6-12,9)	34,4 (2,6-451,3)
Perte vaginales	n=139		n=283				
Non	85	61,2	209	73,9	0,006	1	1
Oui	54	38,8	74	26,1		1,9 (1,2-2,9)	2,5 (0,9-6,7)
Prurit vaginal	n=138		n=279				
Non	99	71,7	204	73,1	0,7	1	
Oui	39	28,3	75	26,9		1,1 (0,7-1,7)	
Herpès	n=139		n=273				
Non	133	95,7	257	94,1	0,5	1	
Oui	6	4,3	16	5,9		0,70 (0,3-1,9)	
Condylome	n=139		n=281				
Non	133	95,7	274	97,5	0,4	1	
Oui	6	4,3	7	2,5		1,6 (0,5-4,9)	

¹ RC : Rapport de cote non ajusté.

² RCa : Rapport de cote ajusté sur l'infection HPV et le milieu de résidence.

2.1.5. Comportements sexuels et cancer du col

a. Analyse univariée

La répartition en fonction de l'âge du premier rapport sexuel était significativement différente entre la population des cas et des témoins. En effet, les cas avaient eu leur premiers rapports sexuels avant l'âge de 18 ans dans 55,3% des cas vs 37,5% chez les témoins ($P < 10^{-2}$). Le début des rapports sexuels à un âge inférieur à 18 ans augmentaient le risque de cancer du col de l'utérus (RC=2,4 ; IC95%=[1,5-3,9]) (Tableau 28).

La fréquence de partenaires sexuels multiples (≥ 2) était significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins (20,8% vs 11,4% ; $P=0,02$) et un nombre de partenaires sexuels supérieur ou égal à 2 était un facteur de risque du cancer du col de l'utérus (RC=2,1 ; IC95%=[1,2-3,8]) (Tableau 28).

La fréquence des femmes ayant eu des rapports sexuels lors de la menstruation était significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins (28,3% vs 8,6% ; $P < 10^{-3}$). La pratique des rapports sexuels lors de la menstruation augmentaient le risque du cancer du col (RC=4,3 ; IC95%=[2,4-7,9]) (Tableau 28).

La fréquence des femmes qui font la toilette des parties génitales d'une manière systématique après chaque rapport sexuel était significativement plus élevée chez les témoins que chez les cas (89,3% vs 37,0% ; $P < 10^{-3}$). L'absence ou la rareté des toilettes génitales après les rapports sexuels augmentaient le risque de cancer du col de l'utérus (RC=17,1 ; IC95%=[8,2-35,4]) (Tableau 28).

b. Analyse ajustée sur l'infection à HPV et le milieu de résidence

Après ajustement sur l'infection à HPV et le milieu de résidence, seules les femmes rapportant des rapports sexuels lors des menstruations (RC=12,8 ; IC95%= [1,9-87,9]) et les femmes ne rapportant pas des bains de la région génitale après le rapport sexuel (RC=9,7 ; IC95%= [2,5-37,1]) sont restées plus à risque de cancer du col (Tableau 28).

Tableau 28 : Distribution et étude de l'association entre les comportements sexuels et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.

Caractéristiques	Cas		Témoins		P	RC ¹ (IC95%)	RCa ² (IC95%)
	Effectif	%	Effectif	%			
Age premier rapport sexuel	n=132		n=272				
≥18	59	44,7	170	62,5	0,0005	1	1
<18	73	55,3	102	37,5		2,4 (1,5-3,9)	1,9 (0,6-5,9)
Nombre de partenaires sexuels	n=135		n=272				
1	107	79,2	241	88,6	0,02	1	1
≥2	28	20,8	31	11,4		2,1 (1,2-3,8)	1,3 (0,4-4,0)
Rapports sexuels au cours de la menstruation	n=138		n=280				
Non	99	71,7	256	91,4	<10 ⁻³	1	1
Oui	39	28,3	24	8,6		4,3 (2,4-7,9)	12,8 (1,9-87,9)
Bain de la région génitale après le rapport sexuel	n=138		n=270				
Toujours	51	37,0	241	89,3	<10 ⁻³	1	1
Rarement ou jamais	87	63,0	29	10,7		17,1 (8,2-35,4)	9,7 (2,5-37,1)

¹ RC : Rapport de cote non ajusté.

² RCa : Rapport de cote ajusté sur l'infection HPV et le milieu de résidence.

2.1.6. Comportement sexuels et IST chez le mari et cancer du col

a. Analyse univariée

La répartition en fonction du nombre de partenaires sexuelles chez le conjoint était significativement différente entre la population des cas et des témoins. La fréquence des femmes ayant des conjoints avec 2 partenaires sexuelles ou plus était significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins (48,1% vs 21,9% ; $P < 10^{-3}$). Comparées aux femmes ayant un seul partenaire sexuel les femmes ayant des conjoints avec deux partenaires sexuelles ou plus étaient plus à risque de cancer du col de l'utérus (RC=3,3 ; IC95%=[2,1-5,2]) (Tableau 29).

b. Analyse multivariée

Après ajustement sur l'infection à HPV et le milieu de résidence, seules les femmes ayant des maris avec deux partenaires sexuelles et plus (comparées aux femmes dont les maris ont une seule partenaire sexuelle) restent plus à risque de cancer du col (RC=2,8 ; IC95%=[1,3-6,3]) (Tableau 29).

Tableau 29 : Distribution et étude de l'association entre les comportements sexuels du mari et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.

Caractéristiques	Cas		Témoins		P	RC ¹ (IC95%)	RCa ² (IC95%)
	Effectif	%	Effectif	%			
Nombre de partenaires sexuels chez le mari	n=129		n=269				
1	67	51,9	210	78,1	<10 ⁻³	1	1
2 et plus	62	48,1	59	21,9		3,3 (2,1-5,2)	2,8 (1,3-6,3)
Notion d'IST chez le mari	n=132		n=278				
Non	121	91,7	266	95,7	0,1	1	
Oui	11	8,3	12	4,3		2,1 (0,9-5,1)	
Notion d'Herpes chez le mari	n=134		n=276				
Non	132	98,5	274	99,3	0,6	1	
Oui	2	1,5	2	0,7		1,7 (0,2-12,2)	
Notion de Condylomes chez le mari	n=132		n=274				
Non	130	98,5	270	98,9	0,5	1	
Oui	2	1,5	3	1,1		1,3 (0,2-8,0)	

¹ RC : Rapport de cote non ajusté.

² RCa: Rapport de cote ajusté sur l'infection HPV et le milieu de résidence.

2.1.7. Reproduction et cancer du col

a. Analyse univariée

La répartition en fonction de l'âge aux premières règles était significativement différente entre la population des cas et des témoins. Plus de la moitié des cas (55,7%) et 35,0% des témoins avaient eu leurs règles entre 13 et 14 ans ($P < 10^{-3}$). Comparées aux femmes ayant eu leurs premières règles à un âge inférieur ou égal à 12 ans, les femmes ayant eu leur règles entre 13 et 14 ans et les femmes ayant eu leurs règles à 15 ans ou plus étaient plus à risque du cancer du col de l'utérus ((RC=3,6 ; IC95%=[2,1-6,2]); (RC=2,4 ; IC95%=[1,3-4,4] respectivement)) (Tableau 30).

Concernant le nombre de grossesse, les cas avaient significativement plus de grossesse que les témoins. En effet, seulement 28,4% des cas avaient un nombre de grossesses inférieur ou égal à 3 vs 43,1% des témoins ($P < 10^{-1}$). Comparées aux femmes ayant eu trois grossesses ou moins les femmes ayant plus de trois grossesses étaient plus à risque de cancer du col de l'utérus (RC=1,4 ; IC95%=[1,1-1,0]) (Tableau 30).

La répartition en fonction de l'âge à la première grossesse était significativement différente entre la population des cas et des témoins. Seulement 23,6% des témoins avaient un âge à la première grossesse entre 19 et 22 ans alors que cette fréquence chez les cas était de 42,3% ($P < 10^{-3}$). Comparées aux femmes ayant eu leur première grossesse à un âge inférieur ou égal à 18 ans, les femmes ayant eu leur grossesse entre 19 et 22 ans étaient plus à risque de cancer du col de l'utérus (RC=2,2 ; IC95%=[1,2-3,9]) alors que les femmes ayant eu leur première grossesse à un âge supérieur à 22 ans étaient moins à risque de cancer du col (RC=3,3 ; IC95%=[1,8-6,2]). La répartition en fonction de l'âge à la dernière grossesse et la présence de la ménopause n'était pas significativement différente entre la population des cas et des témoins. (Tableau 30).

La répartition en fonction de l'âge à la ménopause était significativement différente entre les cas et les témoins. En effet, chez les cas 23,6% des femmes avaient eu leur ménopause à un âge inférieur à 45 ans, 36,1% entre 45 et 49 ans et 40,3% à un âge supérieur ou égal à 50 ans alors que chez les témoins la répartition était

respectivement de 14,2%, 19,9% et 66,0% ($p < 10^{-2}$). Comparées aux femmes ayant eu leur ménopause à un âge inférieur à 45 ans, les femmes ayant eu leur ménopause entre 45 et 49 ans et les femmes l'ayant eu à 50 ans ou plus étaient plus à risque de cancer du col de l'utérus ((RC=3,3 ; IC95%=[1,2-9,2]); (RC=3,1 ; IC95%=[1,3-7,6] respectivement)) (Tableau 30).

b. Analyse ajustée sur l'infection à HPV et le milieu de résidence

Après ajustement sur l'infection à HPV et le milieu de résidence, malgré la persistance d'une tendance, toutes les associations observées en analyse univariée disparaissent (Tableau 30).

Tableau 30 : Distribution et étude de l'association entre les caractéristiques reproductives et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.

Caractéristiques	Cas		Témoins		P	RC ¹ (IC95%)	RCa ² (IC95%)
	Effectif	%	Effectif	%			
Age aux premières règles	n=140		n=257				
≤12	25	17,9	103	40,1	<10 ⁻³	1	1
13-14	78	55,7	90	35,0		3,6 (2,1-6,2)	3,0 (0,8-11,5)
≥15	37	26,4	64	24,9		2,4 (1,3-4,4)	4,5 (0,9-26,1)
Nombre de grossesse	n=141		n=276				
≤3	40	28,4	119	43,1	0,009	1	1
>3	101	71,6	157	56,9		1,4 (1,1-2,0)	1,2 (0,7-2,2)
Age à la première grossesse	n=130		n=254				
≤18	52	40,0	99	39,0	<10 ⁻³	1	1
19-22	55	42,3	60	23,6		2,2 (1,2-3,9)	3,1 (0,8-12,5)
>22	23	17,7	95	37,4		0,4 (0,2-0,8)	0,2 (0,05-1,4)
Age à la dernière grossesse	n=120		n=228				
≤35	67	55,8	119	52,2	0,7	1	
>35	53	44,2	109	47,8		0,9 (0,6-1,5)	
Ménopause	n=142		n=278				
Non	66	53,5	129	46,4	0,67	1	
Oui	76	46,5	149	53,6		1,1 (0,6-2,2)	
Age à la ménopause	n=142		n=278				
≥50	29	40,3	93	66,0	0,006	1	1
45-49	26	36,1	28	19,9		3,1 (1,3-7,6)	1,2 (0,2-7,7)
<45	17	23,6	20	14,2		3,3 (1,2-9,2)	5,7 (0,5-71,8)

¹ RC : Rapport de cote non ajusté.

² RCa: Rapport de cote ajusté sur l'infection HPV et le milieu de résidence.

2.1.8. Contraception et cancer du col

a. Analyse univariée

La fréquence des femmes ayant pris des contraceptifs par voie orale pendant une période supérieure ou égale à 6 ans était significativement plus élevée que celle chez les témoins (39,3% vs 27,4% ; $P < 10^{-2}$). Les femmes ayant utilisé les contraceptifs par voie orale pendant une période moyenne de 6 ans et plus étaient plus à risque d'avoir le cancer du col de l'utérus (RC=1,8 ; IC95%=[1,2-2,8]). La répartition en fonction de la prise des contraceptifs par voie injectable n'était pas significativement différente entre la population des cas et des témoins (Tableau 31).

La fréquence des femmes rapportant l'utilisation du préservatif et /ou du diaphragme dans les rapports sexuels était plus importante chez les témoins que chez les cas (24,3% vs 8,6% ; $P < 10^{-3}$). Les femmes n'utilisant pas le préservatif et/ou le diaphragme étaient plus à risque d'avoir le cancer du col de l'utérus (RC=3,3 ; IC95%=[1,8-6,4]) (Tableau 31).

b. Analyse ajustée sur l'infection à HPV et le milieu de résidence

Après ajustement sur l'infection à HPV et le milieu de résidence, malgré la persistance d'une tendance, toutes les associations observées en analyse univariée disparaissent (Tableau 31).

Tableau 31: Distribution et étude de l'association entre les moyens de contraception et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.

Caractéristiques	Cas		Témoins		P	RC ¹ (IC95%)	RCa ² (IC95%)
	Effectif	%	Effectif	%			
Contraceptif par voie orale selon durée	n=140		n=277		0,009	1	1
<6	85	60,7	201	72,6			
≥6	55	39,3	76	27,4			
Contraceptive voie injectable	n=141		n=288		0,9	1,8 (1,2-2,8)	1,2 (0,5-3,5)
Non	135	95,7	277	96,2			
Oui	6	4,3	11	3,8			
Utilisation de préservatif	n=139		n=284		0,0002	1	1
Oui	12	8,6	69	24,3			
Non	127	91,4	215	75,7			

¹ RC : Rapport de cote non ajusté.

² RCa: Rapport de cote ajusté sur l'infection HPV et le milieu de résidence.

2.1.9. Exposition au tabac et cancer du col

Dans notre étude on a peu de femmes fumeuses ou ex-fumeuses, 7 chez les cas et 6 chez les témoins. Chez les cas la fréquence des femmes ayant une histoire tabagique avec un nombre de paquets-année supérieur à 1 était de 2,8% vs 0,3% chez les témoins (P=0,16) (Tableau 32). Parmi les cas 51,6% rapportaient une exposition passive au tabac dans l'entourage familial vs 42,5% chez les témoins (P=0,12) (Tableau 32). Parmi les cas 2,1% rapportaient une exposition passive au tabac dans l'entourage familial vs 4,2% chez les témoins (P=0,25) (Tableau 32).

Tableau 32 : Distribution et étude de l'association entre le tabagisme et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.

Caractéristiques	Cas		Témoins		P	RC (IC95%)
	Effectif	%	Effectif	%		
Tabagisme Paquets/année	n=143		n=284			
Non fumeuses	136	95,1	278	97,9	0,16	1
<1	3	2,1	5	1,8		1,4 (0,3-6,0)
>2.1	4	2,8	1	0,3		8,3 (0,9-75)
Exposition au tabac entourage familial	n=124		n=280			
Non	60	48,4	161	57,5	0,12	1
Oui	64	51,6	119	42,5		1,4 (0,9-2,1)
Exposition au tabac entourage professionnel	n=144		n=287			
Non	141	97,9	275	95,8	0,25	1
Oui	3	2,1	12	4,2		0,5 (0,1-1,7)

RC : Rapport de Cote non ajusté

2.1.10. Immunodéficience et cancer du col

Aucune femme, cas ou témoins, n'a rapporté d'infection au VIH ni d'antécédents de transplantation. Seulement une seule femme témoin à rapporté la prise de médicaments immunosuppresseurs (Tableau 33).

Tableau 33 : Distribution des marqueurs d'immunodéficience. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.

Caractéristiques	Cas		Témoins	
	Effectif	%	Effectif	%
HIV infection	n=136		n=283	
Oui	0	0	0	0
Non	136	100	283	100
Transplantation	n=138		n=281	
Oui	0	0	0	0
Non	138	100	281	100
Immunosuppresseur	n=137		n=283	
Oui	0	0	1	0,4
Non	137	100	283	99,6

2.1.11. Hygiène de vie et cancer du col

a. Analyse univariée

La répartition de l'IMC et de l'activité physique n'étaient pas significativement différentes entre la population des cas et des témoins (Tableau 34).

La fréquence des femmes utilisant le bain traditionnel une fois ou moins par mois était significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins (27,0% vs 13,8%) alors que la fréquence des femmes utilisant le bain traditionnel quatre fois et plus par mois était significativement plus élevée chez les témoins que chez les cas (47,4% vs 32,9%) ($P < 10^{-3}$) (Tableau 34).

La répartition du nombre moyen habituel d'heures de sommeil était significativement différente entre la population des cas et des témoins. En effet, la proportion des femmes rapportant un nombre moyen habituel d'heures de sommeil supérieur ou égal à 8 heures était significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins (64,1% vs 8,9% ; $P < 10^{-3}$). Comparées aux femmes rapportant un nombre moyen habituel d'heures de sommeil inférieur à 6 heures, les femmes rapportant un nombre moyen habituel d'heures de sommeil supérieur ou égal à 8 heures étaient plus à

risque d'avoir le cancer du col de l'utérus (RC=19,2 ; IC95%=[6,4-57,6]) (Tableau 35).

La fréquence des femmes rapportant un niveau habituel de stress élevé à très élevé et celle rapportant un niveau habituel moyen de stress était significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins (37,0% vs 21,6% et 47,4% vs 32,9% respectivement) ($P < 10^{-3}$) (Tableau 35).

b. Analyse ajustée sur l'infection à HPV et le milieu de résidence

Après ajustement sur l'infection à HPV et le milieu de résidence, toutes les associations observées en analyse univariée disparaissent (Tableau 34, Tableau 35).

Tableau 34 : Distribution et étude de l'association entre l'activité physique, l'IMC, et l'utilisation du bain turc et le cancer du col et le cancer du col. Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.

Caractéristiques	Cas		Témoins		P	RC ¹ (IC95%)	RCa ² (IC95%)
	Effectif	%	Effectif	%			
Activité physique	n=144		n=288				
Non	132	91,7	249	86,5	0,09	1	
Oui	12	8,3	39	13,5		0,5 (0,3-1,1)	
IMC	n=120		n=208				
<18,5	2	1,7	3	1,4	0,7	1	
[18,5-25[26	21,7	57	27,4		1,6 (0,2-16,3)	
[25-30[53	44,2	78	37,5		2,1 (0,2-21,1)	
≥30	39	32,5	70	33,7		1,6 (0,2-15,7)	
Utilisation de bain turque (Nombre/mois)	n=137		n=276				
Non	23	16,8	42	15,2	0,006	1	1
≤1	37	27,0	38	13,8		2,0 (1,0-4,0)	1,4 (0,2-8,4)
2-3	32	23,4	65	23,6		0,9 (0,5-1,9)	0,4 (0,05-2,7)
≥4	45	32,9	131	47,4		0,7 (0,4-1,3)	0,7 (0,1-3,6)

¹ RC : Rapport de cote non ajusté.

² RCa: Rapport de cote ajusté sur l'infection HPV et le milieu de résidence.

**Tableau 35 : Distribution et étude de l'association entre le sommeil et le stress et le cancer du col et le cancer du col.
Etude cas-témoins multicentrique. Maroc, 2009-2012.**

Caractéristiques	Cas		Témoins		P	RC ¹ (IC95%)	RCa ² (IC95%)
	Effectif	%	Effectif	%			
Sommeil	n=142		n=280				
<6	10	7,0	41	14,6	<10 ⁻³	1	1
[6-7[13	9,2	113	40,4		0,4 (0,1-1,1)	0,4 (0,03-5,4)
[7-8[28	19,7	101	36,1		0,7 (0,3-1,9)	1,0 (0,1-9,2)
≥8	91	64,1	25	8,9		19,2 (6,4-57,6)	13,9 (0,9-143)
Stress	n=138		n=277				
Faible	16	11,6	90	31,5	<10 ⁻³	1	1
Moyen	71	51,5	127	45,9		3,4 (1,8-6,4)	4,7 (0,9-20,1)
Elevé ou très élevé	51	37,0	60	21,6		4,9 (2,4-9,8)	5,8 (0,9-34,6)

¹RC : Rapport de cote non ajusté.

²RCa: Rapport de cote ajusté sur l'infection HPV et le milieu de résidence.

2.2. Analyse multi-variée

Dans cette partie nous présentons les résultats de l'analyse multi-variée (Tableau 36). Dans cette modélisation nous avons utilisé les différents facteurs en dehors de l'infection à HPV pour rechercher les cofacteurs de l'infection à HPV liés au cancer du col de l'utérus.

Ainsi, un risque plus élevé de cancer du col était observé chez les femmes non scolarisées (RC vs. les femmes scolarisées = 4,6), chez les femmes ayant eu 4 grossesses et plus (RC vs. les femmes ayant eu 3 grossesses ou moins = 1,7), chez les femmes ayant eu des rapports sexuels au cours des menstruations (RC vs. les femmes n'ayant jamais eu de rapports sexuels lors des menstruations =9,9), chez les femmes avec antécédents d'IST (RC vs. les femmes n'ayant pas d'antécédents d'IST =11,1) et enfin, chez les femmes dont les maris avaient de multiples partenaires sexuelles (RC vs. les femmes dont les maris avaient une seule partenaire sexuelle =2,9).

Tableau 36 : Facteurs associés au cancer du col de l'utérus chez la femme marocaine. Régression logistique conditionnelle. Etude cas-témoins multicentrique - Maroc, 2009-2012.

	Cas		Témoins		RC (IC95%)
	Effectif	%	Effectif	%	
Niveau d'étude					
Scolarisé	21	15,7	118	43,2	1
Non scolarisé	113	84,3	155	56,8	4,6 (1,8-11,6)
Le nombre de partenaires sexuelles chez le mari					
1	67	51,9	210	78,1	1
2 et plus	62	48,1	59	21,9	2,9 (1,3-6,7)
Nombre de grossesse					
≤3	40	28,4	119	43,1	1
>3	101	71,6	157	56,9	1,7 (1,1-4,3)
Milieu de résidence					
Urbain	85	59,4	251	92,6	1
Rural	58	40,6	20	7,4	8,7 (2,8-27,0)
Rapports sexuels au cours de la menstruation					
Non	99	71,7	256	91,4	1
Oui	39	28,3	24	8,6	9,9 (2,8-35,6)
Antécédents d'IST					
Non	15	10,9	8	3,0	1
Oui	123	89,1	262	97,0	11,1 (1,7-71,5)

V. Discussion

Cette étude, cas-témoins, nous a permis de déterminer les facteurs de risque du cancer du col chez la femme marocaine. Nos résultats confirment que l'infection à HPV est un facteur de risque majeur du cancer du col. Les autres facteurs de risque du cancer invasif du col utérin dans notre étude étaient : la parité élevée, le faible niveau d'éducation, l'existence de multiples partenaires sexuelles du mari, les rapports sexuels pendant les menstruations et les antécédents d'IST.

1. Discussion des résultats

1.1. L'infection à HPV et le cancer du col

a. Association de l'infection à HPV et le cancer du col

Notre étude a permis de constater que l'infection à HPV était le principal facteur de risque du cancer du col chez la femme marocaine. Ces résultats rejoignent les observations publiées à l'échelon mondial. En effet, il est aujourd'hui établi que l'infection à HPV est un facteur de risque nécessaire au développement du cancer du col de l'utérus [44, 51, 165].

b. Répartition de l'infection à HPV chez les cas

L'HPV 16, dans une infection simple ou multiple, était de loin le génotype le plus fréquent chez les cas de cancer du col (85,0%) suivi par l'HPV 18 (5,1%) et l'HPV 30s (31, 33 et 35) dans 2,4% des cas. Dans l'ensemble, les résultats de la distribution des génotypes d'HPV chez les femmes atteintes de cancer du col suggèrent que cette distribution ressemble davantage à celle observées en Europe et en Amérique du Nord que celles observées au continent africain, où l'HPV 16 compte pour moins de 50% de l'infection à HPV chez les cas de cancer du col [165].

Aussi, la répartition de l'infection à HPV était différente selon le type histologique du cancer du col ; l'HPV 16 était présent chez toutes les femmes avec un adénocarcinome et chez 79,2% des femmes avec un carcinome épidermoïde. Ce résultat est similaire à celui trouvé dans les pays de l'Afrique du Nord et de l'Amérique du Sud [166]; alors qu'à l'échelon mondial l'HPV 16 est présent chez

seulement 55,2% de femmes avec un carcinome épidermoïde et chez seulement 31,3% des femmes avec un adénocarcinome [165].

L'HPV 18 était présent chez seulement 6,0% des femmes avec un carcinome épidermoïde alors qu'aucune femme avec un adénocarcinome n'avait d'infection à HPV 18. Ce résultat est différent des données mondiales. En effet, l'HPV 18 est présent chez 12,3% des femmes avec un carcinome épidermoïde et chez 37,7 à 39,0% des femmes avec un adénocarcinome [165, 166].

c. Répartition de l'infection à HPV chez les témoins

Chez les témoins, 13,9% des femmes étaient porteuses d'une infection à HPV. Cette fréquence est intermédiaire entre celle observée dans les pays européens [167] et celles observées dans les pays de l'Afrique subsaharienne [168] et de l'Amérique Latine [169]. Ces différences de fréquence de l'infection à HPV sont compatibles avec les grandes variations observées dans les taux d'incidence du cancer du col de l'utérus.

L'infection à HPV 16 était aussi la plus fréquente chez les témoins (51,3% des infections à HPV chez les témoins étaient des infections à HPV 16). Ce résultat est concordant avec la distribution mondiale de l'infection à HPV chez les femmes avec une histologie normale du col de l'utérus. En effet, une grande étude, menée par l'IARC en 2005 dans 11 pays, montre que l'infection par l'HPV 16 est la plus fréquente chez les femmes avec une histologie normale du col de l'utérus [170].

La fréquence de l'infection à HPV à haut risque chez les femmes témoins dans notre étude soulève le risque de cancer du col auquel elles sont exposées et justifie d'une part une surveillance clinique en vue de la détection précoce d'éventuelles lésions du col de l'utérus à des stades pré-invasifs. D'autres parts cette fréquence montre que le cancer du col, au Maroc, est un excellent « candidat » au programme de dépistage.

1.2. Cofacteurs associés au cancer du col

Il est établi que l'infection à HPV à haut risque est un facteur de risque nécessaire mais insuffisant [44] du cancer du col. En effet, d'autres facteurs contribueraient à

moduler le risque de passage de l'infection à HPV du col utérin au cancer du col utérin. On parle en général de cofacteurs de l'infection à l'HPV.

Dans notre étude les autres facteurs de risque du cancer invasif du col utérin étaient : la parité élevée, le faible niveau d'éducation, l'existence de multiples partenaires sexuels du mari, les rapports sexuels pendant les menstruations et les antécédents d'IST.

a. Le nombre de grossesses et le cancer du col

Notre étude suggère que la parité élevée augmente le risque de cancer du col de l'utérus. Ce résultat est concordant avec les résultats déjà établis dans différents travaux sur le cancer du col [89, 94-97]. Le mécanisme explicatif n'est pas encore bien clarifié [98]. Beaucoup d'hypothèses ont été suggérées pour expliquer cette association et toutes soulèvent des mécanismes qui influencent les effets de l'infection à HPV sur l'épithélium du col de l'utérus [99].

Le mécanisme le plus discuté et le plus rapporté est immunologique ou hormonal. Le virus de l'HPV est lui-même hormono-sensible [99]. Des constatations cliniques rapportent que les condylomes de la région génitale peuvent parfois s'aggraver au cours de la grossesse pour ensuite régresser après. L'accouchement lui-même a un effet potentiellement génotoxique par l'intermédiaire des radicaux libres liés à la libération d'oxyde nitrique endogène au cours de la grossesse [101].

Certaines études, mais pas toutes, indiquent que le taux de détection de l'infection à HPV peut augmenter légèrement au cours de la grossesse [137, 171, 172]. Cependant, il n'est pas établi que la prévalence de l'infection à HPV est plus élevée chez les femmes multipares. D'autre part, l'effet de la grossesse pourrait refléter un traumatisme cervical pendant l'accouchement. En effet, deux études ont établi que le risque de cancer du col utérin était plus faible chez les femmes qui accouchent par césarienne comparé aux femmes qui accouchent par voie basse [100].

b. Le nombre de partenaires sexuels et le cancer du col

Le nombre de partenaires sexuels chez la femme marocaine n'était pas associé au cancer du col. Ceci peut être expliqué par le fait que la majorité de notre population rapporte avoir un seul partenaire sexuel. Au Maroc, la multipartite de partenaires

sexuels chez les femmes n'est pas fréquente ; dans notre étude 79,2% des cas de cancer du col et 88,6% des témoins rapporte avoir un seul partenaire sexuel au cours de leur vie.

L'infection à HPV est une infection sexuellement transmissible. Beaucoup d'études épidémiologiques, menées sur le cancer du col, ont ouvert la voie à l'identification de l'HPV comme une cause sexuellement transmissibles du cancer du col utérin, à commencer par les observations originales par Rignoni Stern en 1842 [41].

Les facteurs de risque sexuels du cancer du col sont désormais considérés comme des facteurs de risque de l'infection à HPV [173, 174]. Lorsque l'infection à HPV est prise en compte l'effet du nombre de partenaires sexuels au cours de la vie est pratiquement éliminé.

Par contre, la multiplicité des partenaires sexuels est plus fréquente chez les hommes. Dans notre population, 48,1% des cas rapportent que leur conjoint a ou a eu deux ou plusieurs partenaires sexuelles au cours de sa vie vs. 21,9% chez les témoins.

Les données des registres de cancer concernant le cancer du col et le cancer du pénis [175] ainsi que la fréquence élevée du cancer du col chez les partenaires des hommes ayant eu un cancer du pénis [176, 177] ont soulevé la possibilité d'existence d'un "facteur masculin" important.

Cette hypothèse semble encore plus plausible depuis les résultats d'une étude prospective dans laquelle les partenaires sexuelles des hommes, déjà mariés à des patientes atteintes de cancer du col utérin, avaient un taux plus élevés de cancer du col par rapport aux épouses des témoins (hommes mariés à des femmes non atteintes de cancer du col) [178].

c. Le niveau d'étude et le cancer du col

Nos résultats montrent que les femmes avec un bas niveau d'étude étaient plus à risque de cancer du col. Ce résultat est concordant avec les connaissances de la littérature sur l'association entre le niveau d'étude et le cancer du col [82, 83].

Il est en effet établi que le cancer du col est une maladie qui touche particulièrement

les femmes de la classe sociale défavorisée [80, 81]. Dans le contexte Marocain, le niveau d'étude est un marqueur important de la classe sociale. En effet, les femmes avec un bas niveau d'étude appartiennent le plus souvent à des classes sociales défavorisées et d'une manière inverse les femmes des classes sociales défavorisées ont moins d'opportunité et de moyens pour évoluer dans les études.

d. Les rapports sexuels au cours des règles et le cancer du col

Dans cette étude, les rapports sexuels pendant les menstruations sont un facteur de risque pour le cancer du col de l'utérus. Ce résultat, dont le mécanisme explicatif n'est pas clair, est cohérent avec ceux d'autres travaux. Une étude réalisée en Chine dans le Sichuan, a mis en évidence une protection forte contre le cancer du col chez les femmes qui se sont abstenues de rapports sexuels pendant les règles [179].

e. Les antécédents d'IST et le cancer du col

Dans notre étude, les antécédents d'IST représentaient un facteur de risque du cancer du col chez la femme marocaine. Ce résultat est concordant avec les résultats d'autres études. En effet, les marqueurs d'exposition aux autres IST ont été retrouvés associés au cancer du col de l'utérus de façon répétée [105, 106]. Une enquête cas-témoin a montré que chez des femmes HPV positives, la présence d'anticorps contre *Chlamydia trachomatis* était associée à un risque de cancer du col deux fois plus élevé que chez les femmes n'ayant pas ces anticorps [107]. Une autre enquête du même type a montré qu'une infection par le virus herpès simplex de type 2 était aussi un cofacteur de l'infection à HPV [108].

2. Discussion de la méthodologie et du schéma d'étude

Cette étude comporte certaines limites et des sources potentielles de biais qui constituent des faiblesses en soi, bien qu'elle comporte aussi certaines forces qu'il est nécessaire aussi de souligner.

2.1. Discussion du schéma d'étude

Sur un plan pratique, pour étudier les facteurs de risque du cancer du col au Maroc nous avons, théoriquement, la possibilité de mener deux type d'étude : une étude cas-témoins ou une étude cohorte rétrospective. Nous avons choisi comme schéma

d'étude, une étude cas-témoins. En effet, les études de cohorte rétrospectives permettent des économies de temps, mais ne peuvent être effectuées que dans les rares cas où on dispose des dossiers de patientes avec les données sur les expositions pertinentes et/ou lorsque les échantillons biologiques ont été conservés et les tests de laboratoire appropriés sont disponibles pour la mesure des expositions d'intérêt. Ce schéma d'étude a été écarté car on ne dispose pas au Maroc de registre de cancer avec un grand recul et surtout contenant l'information nécessaire sur les différents facteurs de risque du cancer du col ainsi que de banque de prélèvements biologiques pour le FCV et le génotypage de l'HPV.

Les études cas-témoins nous sont apparues plus adaptées à notre contexte et à nos objectifs. En effet, elles sont adaptées à l'étude de maladies relativement rares et à longue période de latence, comme le cas du cancer. En effet, une étude cas-témoin commence avec des sujets qui ont déjà développé la maladie, de sorte qu'il n'est pas nécessaire d'attendre l'écoulement de beaucoup de temps avant l'apparition de la maladie. Dans cette perspective, le schéma d'étude cas-témoins est très adapté pour étudier les facteurs de risque du cancer du col en raison du fait que cette maladie a une période de latence très longue et n'est pas très fréquente dans la population marocaine.

Nous avons mené une étude cas-témoins tri-centrique (trois centres de recrutement) ce qui améliore la représentativité des cas de cancer du col de notre étude par rapport aux cas de cancer du col au Maroc. Ceci est d'autant plus vrai que les deux centres d'oncologie, de Rabat et Casablanca, représentent les plus anciens et les plus grands centres d'oncologie au Maroc. En effet, avant 2007, ces deux centres représentaient les seuls centres publics d'oncologie au Maroc. A l'inverse les centres d'oncologie privés représentent encore aujourd'hui une très faible part dans la prise en charge des cancers au Maroc [180].

2.1.1. Sélection des cas

Tous les cas de cancer du col dans notre étude étaient recrutés en milieu hospitalier. Ce choix était basé sur la disponibilité des cas de cancer et sur la motivation plus élevée des patientes prises en charge en milieu hospitalier. Les centres hospitaliers de recrutement des cas de cancer du col dans notre étude sont des centres

spécialisés en oncologie et ils prennent en charge tous les types de cancers du col. De ce fait, ils ne sont pas spécialisés en un seul type ou stade de cancer du col. Ainsi, la probabilité d'être admis à l'un de ces centres hospitalier n'est pas, à priori, liée à l'exposition aux caractéristiques étudiées.

Dans notre étude nous avons la possibilité d'inclure des cas incidents et des cas prévalents de cancer du col de l'utérus. En effet, le recrutement des cas prévalents présente l'avantage de la disponibilité des cas et de ce fait l'économie du temps et des moyens investis dans l'étude. Mais ce choix présente l'inconvénient majeur du risque de biais de survie sélective. En effet, les cas de cancer du col prévalents sont, en moyenne, les moins gravement atteints. Or, cette survie peut être liée à l'exposition. En plus, la survenue de l'événement a pu modifier l'exposition aux caractéristiques étudiées. Il pourra alors être difficile de distinguer, dans un entretien, l'exposition antérieure à la survenue de l'événement et les modifications de l'exposition survenues depuis l'événement.

Ainsi, et pour éviter ces limites, nous avons inclus dans notre étude que des cas incidents de cancer du col.

2.1.2. Sélection des témoins

Le choix d'un bon groupe témoin est essentiel dans toutes études cas-témoins et peut être difficile. Les sujets témoins ne présentent pas l'événement étudié et doivent être les plus représentatifs possibles de la population dont est issu le groupe de cas.

Notre population témoin était recrutée dans les services de consultations ambulatoires des services de gynécologie-obstétrique et dans les centres de santé du réseau de soins de santé de base. Ce choix a été déterminé en fonction de plusieurs arguments. Tout d'abord, dans le cadre de notre étude et parmi les critères d'inclusion des témoins il fallait que ces femmes ne présentent pas de lésion intra-épithéliale du cancer du col. Ainsi, et pour toute femme, un examen gynécologique était nécessaire pour examiner l'aspect macroscopique du col et faire des prélèvements pour le diagnostic histologique à la recherche de lésions intra-épithéliales. L'examen gynécologique du col de l'utérus ainsi que les prélèvements pour examen histologique nécessitent l'existence dans les centres de recrutement de

personnel médical qualifié et de matériel nécessaire à l'examen et aux prélèvements gynécologiques (table gynécologique, speculum...).

Aussi les centres de recrutement des témoins ont-ils été sélectionnés sur la base de la disponibilité de personnel médical qualifié et de moyens nécessaires à faire les examens et les prélèvements requis pour notre étude, ce qui a pu constituer un biais potentiel de sélection. En contrepartie, ce choix présentait l'intérêt que les femmes témoins pouvaient être identifiées et contactées aisément et les refus de participer à l'étude étaient moins nombreux que dans la population générale.

Il avait été décidé dans le protocole que les témoins seraient appariés d'une manière individuelle sur l'âge et la ville du centre de recrutement des cas de cancer du col. Malgré, les contraintes et les difficultés de recrutement engendré par ce mode d'appariement, il présente l'avantage d'éliminer un facteur de confusion majeur, dans ce cas l'âge, dans l'étude des facteurs de risque des cancers en général.

Dans notre étude nous nous sommes retrouvés avec une population plus élevée de femmes témoins d'origine urbaine que la population des cas. En effet, les centres spécialisés dans la prise en charge des cancers sont moins nombreux et localisés dans les grandes villes marocaines. A l'inverse, les centres hospitaliers prenant en charge les autres problèmes de santé sont plus dispersés dans le territoire et existent même dans les petites villes et localités à forte population rurale. Par conséquent, la population rurale est amenée à se déplacer plus pour les pathologies cancéreuses que pour les autres pathologies. Sur un plan pratique, la prise en compte de l'appariement des témoins sur le milieu de résidence des cas était impossible vue la répartition des cas sur tout le territoire national.

Dans notre étude, le nombre de non réponse était très faible (4 chez les cas et 15 chez les témoins). Nous ne disposons pas de données sur les non réponses pour faire une comparaison entre les répondants et les non-répondants mais nous avons estimé que le nombre des non répondants très faible n'avait pas eu de conséquences importantes sur la validité de nos données.

2.1.3. Biais potentiels

Dans le cadre d'une étude cas-témoins par recrutement hospitalier, différentes sources de variabilité et d'erreur peuvent influencer sur la mesure d'une association entre une exposition à un facteur et le risque de cancer du col.

a. Biais de sélection

Lors de la constitution de nos groupes, et puisque l'on s'intéresse aux mesures d'association entre différents facteurs et le cancer du col, nous avons privilégié la comparabilité des groupes cas et témoins, excepté sur le facteur d'intérêt, plutôt que la représentativité des groupes par rapport à la population-cible.

Aussi, la sélection des sujets, dans notre étude, a été menée indépendamment du des facteurs d'intérêt (les différents facteurs de risque). En pratique, la sélection des sujets, cas ou témoins, dépendait de la disponibilité pratique des enquêteurs et des lieux de recrutement. Selon les conditions de notre enquête, une telle sélection peut être assimilée, d'une manière générale, à un tirage au sort et ne générerait pas de biais de sélection.

Nous avons déjà discuté dans les paragraphes précédents les biais de sélection possible dans notre étude : biais de survie sélective, biais de recrutement hospitalier et biais de non réponse.

b. Biais d'information

Le principal problème du recueil de l'information sur l'exposition dans notre étude cas-témoins est lié à son caractère rétrospectif.

La possibilité d'existence de biais d'information, dans notre étude, concerne le risque que la connaissance du statut cas ou témoin d'un sujet oriente son classement vis-à-vis de l'exposition étudiée. Ce qui conduirait à une surestimation de l'exposition chez les cas et donc à une surestimation de l'association entre exposition et événement d'intérêt. Cette situation peut être observée dans deux contextes différents :

- Soit le biais est lié à la patiente (cas) qui risque de rapporter plus précisément les expositions auxquelles elle a été soumise si elle est un cas. Dans notre

étude, les données décrivant les expositions et autres informations socioéconomiques de chaque participante ont été recueillies avec l'aide d'un questionnaire et par des enquêtrices formées. Il est donc possible qu'un certain degré de biais de rappel soit présent, surtout pour les cas qui, connaissant leur diagnostic de cancer avant l'administration du questionnaire, auraient pu chercher à se souvenir plus précisément de certaines expositions passées qu'ils soupçonnaient être en lien avec leur maladie. Si un tel biais a pu se produire lors de certaines entrevues, il pourrait avoir causé des erreurs de classification différentielle. Cependant, un des points forts de notre méthode était que les enquêtrices avaient été bien formées et sensibilisées à cet égard. Les questionnaires ont été posés et les examens ont été faits dans les mêmes conditions, de la même manière et par les même enquêtrices. De plus, les questions ne concernaient pas directement les expositions, mais plutôt l'historique des caractéristiques sociodémographiques, socioéconomiques et les comportements. Les femmes n'avaient pas nécessairement à répondre directement si elles étaient exposés ou non. Il y avait donc moins de chances qu'un biais d'information apparaisse dans notre étude que dans d'autres études cas-témoins.

- Soit que le biais d'information est lié aux enquêtrices chargées du recueil de l'information sur l'exposition. La nature de notre étude cas-témoins empêchait les enquêtrices d'être maintenues à l'aveugle par rapport au statut des cas et des témoins. Un effort particulier a été investi lors de la formation des intervieweurs afin de s'assurer de traiter toutes les patientes également. Il est tout de même possible qu'inconsciemment, les enquêtrices aient mis davantage l'accent sur certaines expositions ou insisté sur quelques questions, selon le statut de la personne interrogée. Si un tel biais a eu lieu, cela a pu causer des erreurs de classification différentielle, ce qui aurait eu pour conséquence de surestimer l'effet de l'exposition aux expositions.

c. Biais de confusion

Dans notre étude, et pour prendre en compte les différents facteurs de confusion potentiels, nous nous sommes basé pour l'élaboration de l'information à recueillir sur une recherche bibliographique exhaustive des différents facteurs et caractéristiques

potentiellement liés au cancer du col que ces facteurs soient confirmés ou discutés. De plus, nous avons fait un appariement individuel des témoins sur l'âge des cas pour prendre en compte l'âge qui est un facteur de confusion important surtout dans le domaine du cancer.

2.2. Analyse statistique

Ce type d'étude, où des analyses globales de risque sont effectuées, comporte certaines imprécisions au niveau des mesures. Pour certaines catégories de variables où le nombre de sujets est très faible, comme dans le cas du tabagisme, lors des analyses, la précision n'est donc pas optimale et, lors de l'interprétation des résultats, le rôle du hasard ne peut être entièrement écarté. De plus, lors des diverses analyses avec ajustement et pour des variables où on a des effectifs relativement petits, la précision des estimés pourrait être affectée dans certains cas.

Même si le nombre de cas dans notre étude dépasse de loin le nombre de sujet nécessaire calculé sur la base de l'exposition principale (infection à HPV) et qu'on a inclus deux témoins pour chaque cas les analyses ont tout de même quelques limites en matière de puissance statistique. Le manque de puissance statistique pourrait expliquer pourquoi certaines associations n'ont pas été détectées.

Dans toutes nos analyses l'appariement des témoins sur les cas a été pris en compte par l'utilisation de régressions logistiques conditionnelles univariée et multivariée. Dans les autres études cas-témoins menées sur le cancer du col beaucoup n'ont pas tenu en compte l'appariement et ont utilisé une régression logistique non conditionnelle avec ou sans stratification. Ceci représente une limite méthodologique et les inférences obtenues sont invalides et génèrent des imprécisions [181].

Synthèse

Ce travail, réalisé dans le cadre de notre Doctorat en Epidémiologie – Santé Publique, avait pour objectif d'améliorer les connaissances sur le cancer du col de l'utérus au Maroc en terme d'épidémiologie descriptive et analytique notamment par l'étude des principaux facteurs associés à ce cancer, son retard de diagnostic et sa prise en charge. Pour tenter de répondre à cet objectif ambitieux, nous avons réalisé sur les conseils de nos Directeurs de Thèse trois études épidémiologiques (Tableau 37).

La première de ces études était destinée à mieux connaître le profil clinique et épidémiologique du cancer du col utérin au Maroc. Parmi les principaux problèmes mis en évidence par cette étude, on peut citer le retard de diagnostic du cancer du col, l'accessibilité difficile aux établissements de soins de santé, le taux élevé de patientes perdues de vue et la durée insuffisante du suivi des patientes concernées.

La deuxième étude se situait dans la continuation de l'étude précédente car elle avait pour objectif spécifique d'identifier les principaux facteurs liés au retard de diagnostic du cancer du col utérin au Maroc. Ses résultats nous ont permis de décrire la population des femmes atteintes de cancer du col en fonction des différents indicateurs du retard de diagnostic et de déterminer les facteurs plus spécifiquement liés à un diagnostic tardif du cancer du col au Maroc. Il ressort de cette étude que le retard de diagnostic du cancer du col à deux composantes, la première liée à une défaillance du système de santé dans la prévention et la détection précoce ainsi qu'à l'offre et à l'accessibilité aux soins, la deuxième est liée à la vulnérabilité, social et économique, des femmes atteintes de cancer du col (Niveau socioéconomique bas, absence de couverture sociale, analphabétisme etc.).

Les résultats de ces deux premières études ont servi à préparer l'organisation d'un ensemble d'ateliers thématiques entre les différents intervenants en santé au Maroc et concernés par le problème du cancer du col de l'utérus. Ces ateliers organisés par le Ministère de la Santé et l'ALSC étaient destinés à élaborer la stratégie spécifique des différents domaines du plan cancer : la prévention, la détection précoce, la prise en charge diagnostique et thérapeutique, les soins palliatifs, la communication et la législation. Les ateliers ont été animés par des experts nationaux et internationaux avec la participation des départements et organismes impliqués dans chaque composante du plan ainsi que les personnes ressources concernées par les

thématiques spécifiques à chaque atelier (Ministère de la Santé, Cliniciens, Experts scientifiques, Parlementaires, Ministère des Finances, ALSC).

De plus, les résultats de ces deux études permettront de mieux définir les populations à risque de retard de diagnostic et, ainsi de mieux les cibler dans les programmes de dépistage du cancer du col. Cette stratégie devrait permettre une meilleure couverture de la population à risque par les programmes de dépistage et, par voie de conséquence, de faire des économies de temps et de ressources humaines et matérielles.

La troisième étude réalisée dans le cadre de notre Doctorat était une étude cas-témoins sur les facteurs de risque du cancer du col de l'utérus au Maroc. Réalisée dans les principaux centres d'oncologie marocains avec l'aide des Chefs de service et de leurs collaborateurs, elle nous a permis de déterminer les facteurs de risque du cancer du col chez la femme marocaine. Les résultats de ce travail ont confirmé que les infections à HPV, en particulier HPV 16 et 18, sont des facteurs de risque majeurs du cancer du col au Maroc. Ce résultat est d'autant plus important à l'heure actuelle, en effet, au Maroc les deux vaccins contre l'infection à HPV (bivalent contre les HPV 16 et 18, et tétravalent contre les HPV 6, 11, 16, et 18) sont disponibles. De ce fait, dans notre pays, une vaccination systématique des personnes à risque pourrait, en théorie, prévenir 86,5% des cas de cancer du col de l'utérus qui sont liés à l'HPV 16 et 18.

Cependant, malgré l'existence de vaccins anti-HPV, les programmes de prévention secondaire du cancer du col utérin demeurent d'une grande importance. C'est la raison pour laquelle, identifier les facteurs de risque du cancer du col autres que l'infection à HPV, était-il aussi considéré comme un objectif majeur de la troisième étude. Les résultats de celle-ci ont mis en évidence la responsabilité de certains de ces facteurs comme la parité élevée, le faible niveau d'éducation, l'existence de multiples partenaires sexuelles du mari, les rapports sexuels pendant les menstruations et les antécédents d'IST. Ces différents facteurs apparaissent ainsi, à coté de l'infection à HPV comme les principaux déterminants du cancer du col au Maroc. L'ensemble des informations que nous avons recueillies dans le cadre de notre troisième étude pourront être utilisées pour améliorer l'identification des femmes à risque. Ceci permettra l'instauration de programmes d'information et

d'éducation ayant pour objectif d'induire un changement des facteurs modifiables et en même temps d'inclure les femmes à risque, en tant que population prioritaire, dans les programmes de dépistage du cancer du col au Maroc.

Il nous semble à l'issue de notre travail que les études réalisées, en dépit de leurs limites, constituent déjà une source d'information pour la recherche scientifique sur le cancer du col au Maroc et dans les pays similaires. Ils ont permis d'améliorer les connaissances sur le cancer du col au Maroc et par là devraient permettre d'améliorer les connaissances, attitudes et pratiques des différents corps sanitaires (médecins, infirmiers, sages-femmes, administrateurs,...) vis-à-vis du cancer du col.

Enfin, les résultats de nos travaux de recherche permettent de créer une « situation de référence » à un moment donné pour tout programme d'évaluation concernant le cancer du col au Maroc. Ceci devrait permettre dans le futur de mieux évaluer à long terme l'efficacité des programmes de dépistage, de vaccination et des traitements, ainsi que des programmes d'éducation pour la santé.

Tableau 37 : Synthèse des principales études réalisées dans le cadre de notre thèse.

Etudes	Schéma d'étude	Population	Période	Principaux résultats	Limites
Etude des stades de diagnostic et des résultats de traitement du cancer du col au Maroc	Etude rétrospective (Dossier d'hospitalisation)	Cas de cancer du col pris en charge dans les principaux centres d'oncologie au Maroc.	Janvier 2003 / juin 2007	Détermination du profil clinique et épidémiologique du cancer du col au Maroc : -Retard de diagnostic, -Vulnérabilité de la population des femmes atteintes de cancer du col (Niveau socioéconomique bas, absence de couverture sociale, niveau d'étude bas). -Accessibilité difficile aux établissements de soins. -Courte période de suivi et taux de perdus de vue élevé.	-Etude descriptive. -Données manquantes.
Etude des facteurs liés au retard du diagnostic du cancer du col utérin au Maroc	Transversale	Patientes prise en charge pour cancer du col de l'utérus dans les principaux centres d'oncologie au Maroc.	juin 2008 / juin 2010	Détermination des facteurs liés au retard de diagnostic du cancer du col au Maroc.	Impossibilité de distinguer entre les facteurs du retard de diagnostic liés au médecin et ceux liés à la patiente.
Etude des facteurs de risque du cancer du col de l'utérus au Maroc	Cas-témoins multicentrique. (Appariement individuel sur l'âge) + (cas incidents de cancer du col)	Cas incident de cancer du col pris en charge dans les principaux centres d'oncologie au Maroc.	Novembre 2009 / avril 2012	-HPV : facteurs de risque principal du cancer du col au Maroc. -Cofacteurs liés au cancer du col : parité élevée, faible niveau d'éducation, multiples partenaires sexuels du mari, rapports sexuels pendant les menstruations et les antécédents d'IST.	Manque de puissance pour l'étude de certains facteurs.

Recommandations
et
Perspectives

Recommandations

Les résultats des différentes études constituant notre thèse permettent de proposer un certain nombre de recommandations couvrant tous les domaines de la lutte et du contrôle du cancer du col, allant de la prévention à la prise en charge en passant par la détection précoce. Ces recommandations devraient aider à mettre en place une stratégie de lutte et de contrôle du cancer du col en se basant principalement sur la réduction de la charge de morbidité et de mortalité liée à ce cancer et à permettre d'améliorer son diagnostic à un stade précoce et à améliorer l'accès aux soins et le suivi.

Cette stratégie devrait contribuer à améliorer le pronostic et la qualité de vie des patientes atteintes de cancer du col. Elle devrait aussi à terme générer des économies pour le système de santé ; en effet, les moyens économisés dans la prise en charge et le suivi du cancer du col pourraient être investis dans la prévention et la détection précoce.

Pour une meilleure prise en charge et une résolution du problème de l'accessibilité aux établissements de soins, les décideurs de la politique sanitaire sont appelés par le PNPCC à renforcer l'offre des soins et à créer des centres d'oncologie dans les différentes régions du royaume. Dans ce cadre, le PNPCC prévoit l'amélioration de l'offre de soins grâce à la création de nouveaux centres d'oncologie répartis sur tout le territoire Marocain.

Concernant le problème du délai du suivi et des perdus de vue, l'amélioration de l'accessibilité et de l'offre de soins devrait aussi permettre d'améliorer la durée de suivi et de limiter le nombre de perdus de vue. Cependant pour pouvoir mieux étudier cette carence qui a des conséquences graves pour le succès de la prise en charge des patientes atteintes de cancer du col et pour proposer des recommandations, destinées à y remédier, des études complémentaires semblent nécessaires. Ces études devraient avoir pour objectif prioritaire de recueillir des informations sur le devenir des perdus de vue et sur les principaux motifs de cette perte de vue des patientes. Nous avons présenté, en 2010, un projet de recherche dans ce sens mais ce projet n'a pu encore se concrétiser faute de moyens financiers.

Sur la base de nos observations, nous recommandons aussi l'accélération de la généralisation du programme national de dépistage du cancer du col à tout le territoire national en intégrant les résultats de nos études, sur les populations à risque, pour mieux cibler les populations à dépister prioritairement. Ceci nous paraît d'autant plus important que le PNPCC a déjà engagé un programme de dépistage systématique du cancer du col.

Dans le cadre de ce programme de dépistage, nous recommandons le développement et la mise en place de processus d'évaluation. Ces processus permettront une évaluation de la pertinence du programme de dépistage, de la cohérence entre ces différentes composantes et de son efficacité. D'où l'importance de la mise en place d'un ensemble d'indicateurs de suivi, de bien définir les sources de ces indicateurs, le mode et les moyens de leurs recueil (Tableau 38).

Tableau 38 : Indicateurs, objectivement vérifiables, de suivi et d'évaluation du programme de dépistage du cancer du col au Maroc [182].

Indicateurs	
Taux de participation au programme de dépistage du cancer du col utérin	Nombre de femmes participantes / population ciblée pour dépistage cancer du col X 100
Taux de référence pour anomalies du col	Nombre de participantes référées pour anomalies du col utérin / nombre de participantes X 100
Taux de cancers du col de l'utérus diagnostiqués	Nombre de cas cancers du col utérin diagnostiqués / nombre femmes référées X 100
Taux de lésions intra épithéliales (LIE) du col de l'utérus diagnostiqués	Nombre des lésions intra épithéliales / nombre de femmes référées X 100
Nombre de conisations réalisées	
Taux de prise en charge pour cancer du col utérin	Nombre de femmes prise en charge pour cancer du col utérin / nombre de femme diagnostiquées X 100

D'autre part, le Ministère de la Santé en collaboration avec l'ALSC prépare actuellement le lancement d'un programme national de vaccination contre l'infection à HPV 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 filles et la deuxième auprès des parents. En complément de ces deux études sur l'acceptabilité de la vaccination, nous recommandons aussi la réalisation d'études sur l'évaluation du coût et du coût-efficacité du cancer du col et de la vaccination anti-HPV au Maroc. Personnellement, nous avons déjà réalisé au Laboratoire d'Epidémiologie de la Faculté de Médecine de Fès un travail sur le coût direct du cancer du col au Maroc qui fait l'objet d'une publication. Mais, en complément de ce travail, nous estimons que la réalisation d'une étude sur le coût efficacité de la vaccination anti-HPV est importante avant la mise en place d'un programme de vaccination. En effet, cette étude offrirait la possibilité de comparer le coût estimé de la vaccination anti-HPV dans un programme national de vaccination et les résultats escomptés en matière de la prévention du cancer du col au Maroc. Cet ensemble de données serait susceptible de permettre d'avoir une idée plus objective sur l'apport d'un tel programme dans le contexte Marocain et de mieux préparer sa mise en place.

Toutes ces recommandations doivent être accompagnées par des mesures d'information et d'éducation des femmes en tenant en compte leurs caractéristiques sociodémographiques et socioéconomiques. En effet, il est important d'amener les patientes à adhérer aux programmes de vaccination et de dépistage ainsi qu'à modifier leurs éventuels comportements à risque de cancer du col.

En plus de ces mesures spécifiques au cancer du col, nous espérons que les résultats de notre travail fourniront un argumentaire convainquant aux responsables de la politique de santé au Maroc pour renforcer leur volonté à instaurer une approche globale de la prévention des cancer et plus spécifiquement du cancer du col. Nos travaux ont montré que cette approche globale doit tenir compte d'abord des facteurs médicaux comme la promotion et l'éducation à la santé, l'amélioration de l'accès aux soins et la généralisation de la couverture sociale. Mais une telle approche globale ne doit pas négliger d'autres facteurs plus « sociaux » comme l'amélioration du niveau social des femmes, le renforcement des programmes d'alphabétisation, la création d'emplois adaptés à ces femmes et l'amélioration de leurs conditions de vie.

Perspectives

En partenariat avec le Ministère de la Santé, les délégations du Ministère de la Santé, l'ALSC, les Centres d'Oncologie, les Facultés de Médecine et le CNESTEN, et dans le cadre de la continuité de nos travaux de thèse, nous nous sommes assigné comme perspective à court terme, l'étude des facteurs nutritionnels liés au cancer du col dans le cadre de notre étude cas témoins et aussi la publication d'autres travaux de recherche encore en cours et qui, de ce fait, n'ont pu trouver place dans cette thèse comme l'étude de la qualité de vie des patientes atteintes de cancer du col.

A moyen terme, nous envisageons de mettre en place deux nouvelles études qui viendront compléter les résultats présentés dans cette thèse. La première étude portera sur les facteurs liés à l'évolution des lésions de bas et de haut grade vers un cancer invasif du cancer du col chez la femme marocaine. La deuxième concernera l'évaluation de l'adhérence des femmes au programme de dépistage au Maroc et du circuit de référence/contre-référence des femmes entre les différents niveaux d'intervention du programme de dépistage. Cette étude se basera sur des indicateurs de suivi tel que le nombre de femmes participantes, le taux de participation, le nombre de cas de cancer du col dépisté etc.

Références

1. Ministère de la santé au Maroc. Santé au Maroc, réalité et enjeux - Santé vision 2020. Rabat: Ministère de la santé ; 2007.
2. 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.
3. Ministère de la santé au Maroc. Rapport annuel sur la santé au Maroc « Santé en chiffre 2004 ». Rabat: Ministère de la santé ; 2004.
4. Ministère de la santé au Maroc. Rapport annuel sur la santé au Maroc « Santé en chiffre 2010 ». Rabat: Ministère de la santé ; 2010.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Caldwell JC. Population health in transition. *Bull WHO*. 2001;79:159-70.
10. Frenk J, Murray CJL, Bobadilla JL. Health transition in middle-income countries: new challenges for health care. *Health Policy Plann*. 1989;4:29-39.
11. Nejjari 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

12. 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.
13. 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.
14. Organisation Mondiale de la Santé. Cinquante-huitième assemblée mondiale de la santé. Résolution WHA58.22 Prévention et lutte anticancéreuses. OMS ; 25 mai 2005.
15. Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer. Registre des cancers du grand Casablanca 2005-2007. Rabat: ALSC ; 2012.
16. Barillot I, Horiot JC, Pigneux J, Schraub S, Pourquier H, Daly N, et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(5):969-78.
17. Fyles AW, Pintilie M, Kirkbride P, Levin W, Manchul LA, Rawlings GA. Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis 1995; 35(2):107-17.
18. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galakatos A, Kao MS, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992; 69(11):2796-806.
19. Hoskins WJ, Perez CA, , Yung RC, Barakat RR, Markman M, Randall ME, editors. *Principles and Practice of Gynecological Oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
20. Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24(2):197-204.
21. Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Oxford University Press: Third Edition; 2006.
22. 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.
23. 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.
 24. Ouvrage collectif. Place de la vaccination contre les papillomavirus humains en France : Reflexions d'experts. John Libbey Eurotext, Montrouge ; 2006.
 25. DUPORT N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etat des connaissances – Actualisation 2008. Institut de Veille Sanitaire - France; Mai 2008.
 26. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;56(3):159-75.
 27. Société Canadienne du cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2012. Toronto (Ontario) ; Mai 2012.
 28. National Cancer Institute USA. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. Available from: URL:<<http://seer.cancer.gov>>.
 29. Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). GLOBOCAN 2008 : Incidence et mortalité du cancer dans le monde. Available from: URL:<<http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2010/globocan2008.php>>.
 30. Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer. Registre des cancers de Rabat 2006-2008. Rabat: ALSC ; 2012.
 31. National Cancer Registry Program of Egypt. Reports and statistics. Egypte: Aswan ; 2008.
 32. El Mistiri M, Verdecchia A, Rashid I, El Sahli N, El Mangush M, Federico M. Cancer incidence in eastern Libya: the first report from the Benghazi Cancer Registry, 2003. *Int J Cancer* 2007;120(2):392-7.
 33. Ministère de la santé publique. Registre des cancers Nord-Tunisie : données 1999 - 2003. Tunisie : 2004.
 34. Centre Hospitalier et Universitaire d'Oran. Registre du cancer d'Oran (Algérie) : 13ème rapport - Résultats 1996 - 2004. Algérie : Oran ; Mars 2006.

35. Ministry of health – Kingdom of Saudi Arabia. Saudi Cancer Registry: Cancer Incidence and Survival Report. Saudi Arabia; 2007.
36. Belgian Cancer Registry. Cancer Incidence in Belgium 2008. Belgique; 2011.
37. Statistique Canada. Division de la statistique de la santé. Incidence du cancer au Canada 2008-2009. Canada: Ottawa ; 2011.
38. National health Laboratory service. National institute for occupational health. Cancer statistics: Summary statistics of cancer diagnosed histologically in 2004. South Africa; 2010.
39. Faculté de Salud, Université de Valle. Colombie, Cali. Average annual cancer incidence rate per 100000 inhabitants. Available from: URL :< <http://rpcc.univalle.edu.co/in/incidencias/Estadisticas/index.php>>
40. Le Haut Commissariat au Plan, Royaume du Maroc. Recensement de la population 2004. Rabat: Le Haut Commissariat au Plan ; 2004.
41. Rigoni-Stern D. Fatti statistici relativi alle malattie cancerose. Giorn. Devire Progr. Pathol. Terap 1842;2:507-517.
42. 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.
43. Franco EL, Schlecht NF, Saslow D. The epidemiology of cervical cancer. *Cancer Journal* 2003;9(5), 348–59.
44. 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.
45. International Committee on the Taxonomy of Viruses. Family Papillomaviridae. "Virus Taxonomy. Classification and nomenclature of viruses" 8th report. Elsevier: Paris ; 2005.
46. 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.
47. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology 2004;324(1):17-27.
48. Campo S, editors. Papillomavirus Research: From Natural History To Vaccines and Beyond. UK: Glasgow ; 2006.
49. Monsonégo J. Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. Paris : Springer ; 2007.

50. Coursaget P, Touzé A. Les vaccins contre les papillomavirus. *Virologie* 2006 ;10(5):353-68.
51. 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.
52. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, *et al.* Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111(2):278-85.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Lukasiewicz E, Aractingi S, Flahault A. Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale. *Ann Dermatol Venerol* 2002;129(8-9):991-6.
57. Monsonégo J. Infections à papillomavirus : état des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Paris : Springer ; 2006.
58. Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(5):727-46.
59. 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.
60. 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.

61. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Comité technique des vaccinations. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. CSHPF. Paris ; 2007.
62. Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolesc Health* 2005;37(6 Suppl):S3-9.
63. Baseman JG., Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005;32 Suppl 1:S16-24.
64. 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..
65. 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.
66. 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.
67. Jouglu 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.
68. Monsonego J. Prévention du cancer du col utérin : enjeux et perspectives de la vaccination antipapillomavirus. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34(3):189-201.
69. 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.
70. 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.
71. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cervix Cancer Screening, Vol. 10, IARC Handbook of Cancer Prevention. Lyon: IARC Press; 2004.
72. Cox JT. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of human papillomavirus infection? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18 Suppl 1:s5-s13.

73. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/42-51.
74. 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.
75. 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.
76. Hantz S, Alain S, Denis F. Vaccins prophylactiques antipapillomavirus : enjeux et perspectives. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34(7-8):647-55.
77. 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.
78. 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.
79. Ostör A.G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12(2):186-92.
80. Brinton LA, Fraumeni JF Jr. Epidemiology of uterine cervical cancer. *J Chronic Dis* 1986;39(12):1051-65.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res* 2002;89(2):191-9.

85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. Tay SK, Tay KJ. Passive cigarette smoking is a risk factor in cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2004;93(1):116-20.
93. 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..
94. 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.
95. 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.

96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. de Villiers EM. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2003;103(6):705-8.
100. Bosch FX, Muñoz 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.
101. Gravitt PE, Castle PE. Chlamydia trachomatis and cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* 2001;285(13):1703-4.
102. 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.
103. 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.
104. Hermonat PL, Daniel RW, Shah KY. The spermicide nonoxynol-9 does not inactivate papillomavirus. *Sex Transm Dis* 19:203-205. *Sex Transm Dis* 1992;19(4):203-5.
105. 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.

106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. Kwaśniewska A, Charzewska J, Tukendorf A, Semczuk M. Dietary factors in women with dysplasia colli uteri associated with human papillomavirus infection. *Nutr Cancer* 1998;30(1):39-45.
112. 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.
113. Kwaśniewska A, Tukendorf A, Semczuk M. Folate deficiency and cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18(6):526-30.
114. 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.
115. 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.

116. 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.
117. Green GH. Rising cervical cancer mortality in young New Zealand women. *N Z Med J.* 1979 Feb 14;89(629):89-91.
118. Wakefield J, Yule R, Smith A, Adelstein AM. Relation of abnormal cytological smears and carcinoma of cervix uteri to husband's occupation. *Br Med J* 1973;2(5859):142-3.
119. Bornstein J, Rahat MA, Abramovici H. Etiology of cervical cancer: Current concepts. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50(2):146-54.
120. 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.
121. 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.
122. Hemminki K, Vaitinen P. Familial cancers in a nationwide family cancer database: age distribution and prevalence. *Eur J Cancer* 1999;35(7):1109-17.
123. 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.
124. 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.
125. Magnusson PK, Sparén P, Gyllensten UB. Genetic link to cervical tumours. *Nature* 1999;400(6739):29-30.
126. 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.
127. 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.
128. Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):41-6.
 129. 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.
 130. 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.
 131. Penn I. Cancer in the immunosuppressed organ recipient. *Transplant Proc* 1991;23(2):1771-2.
 132. Wang SS, Schiffman M. Medication use, medical conditions, and the risk of human papillomavirus infection and subsequent cervical intraepithelial neoplasia 3 among women with mild cytologic abnormalities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):542-5.
 133. Coker AL, Bond S, Madeleine MM, Luchok K, Pirisi L. Psychosocial stress and cervical neoplasia risk. *Psychosom Med* 2003;65(4):644-51.
 134. 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.
 135. 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.
 136. Zhang J, Thomas AG, Leybovich E. Vaginal douching and adverse health effects: A meta-analysis. *Am J Public Health* 1997;87(7):1207-11.
 137. 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.

138. Mitchell E, Macdonald S, Campbell NC, Weller D, Macleod U. Influences on pre-hospital delay in the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2008;98(1):60-70.
139. Bairati I, Jobin E, Fillion L, Larochelle M, Vincent L. Determinants of delay for breast cancer diagnosis. *Cancer Detect Prev* 2007;31(4):323-31.
140. Bjerager M, Palshof T, Dahl R, Vedsted P, Olesen F. Delay in diagnosis of lung cancer in general practice. *Br J Gen Pract* 2006;56(532):863-8.
141. Hardin C, Pommier S, Pommier RF. The relationships among clinician delay of diagnosis of breast cancer and tumor size, nodal status, and stage. *Am J Surg* 2006;192(4):506-8.
142. Macdonald S, Macleod U, Campbell NC, Weller D, Mitchell E. Systematic review of factors influencing patient and practitioner delay in diagnosis of upper gastrointestinal cancer. *Br J Cancer* 2006;94(9):1272-80.
143. McGurk M, Chan C, Jones J, O'regan E, Sherriff M. Delay in diagnosis and its effect on outcome in head and neck cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005;43(4):281-4.
144. Esteva M, Ramos M, Cabeza E, Llobera J, Ruiz A, Pita S, et al. Factors influencing delay in the diagnosis of colorectal cancer: a study protocol. *BMC Cancer* 2007;7:86.
145. Kanouni L, Jalil A, Saâdi I, Sifat H, Hadadi K, Errihani H, et al. Management of phyllodes tumors of the breast at the National institute of oncology of Rabat, Morocco. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32(4):293-301.
146. Sasco AJ, Merrill RM, Dari I, Benhaïm-Luzon V, Carriot F, Cann CI, et al. A case-control study of lung cancer in Casablanca, Morocco. *Cancer Causes Control* 2002;13(7):609-16.
147. Hali F, Chiheb S, El Ouazzani T, Lakhdar H. Male breast cancer in Morocco. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129(5 Pt 1):699-702.
148. National Cancer Institute USA (2009). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/index.html
149. Pontén J, Adami HO, Bergström R, Dillner J, Friberg LG, Gustafsson L, et al. Strategies for global control of cervical cancer. *Int J Cancer* 1995;60(1):1-26.
150. Sparén P, Gustafsson L, Friberg LG, Pontén J, Bergström R, Adami HO. Improved control of invasive cervical cancer in Sweden over six decades

- by earlier clinical detection and better treatment. *J Clin Oncol* 1995;13(3):715-725.
151. Jacqueme B, Coudert C, Mabriez JC, Bonnier P, Piana L. Antécédents de dépistage cytologique chez les patientes traitées pour cancer infiltrant du col de l'utérus. *Bull Cancer* 2002 ;89(2): 234-40.
152. Bergeron C, Cartier I, Guldner L, Lassalle M, Savignoni A, Asselin B. Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus diagnostiqués par le frottis cervical. Ile-de-France, enquête Crisap, 2002. *Bull Epidemiol Hebd* 2005;2: 5-6.
153. Hakama M, Chamberlain J, Day NE, Miller AB, Prorok PC. Evaluation of screening programmes for gynaecological cancer. *Br J Cancer* 1985;52(4):669-73.
154. Boo YK, Kim WC, Lee HY, Leem JH, Lee MH, Leem JS. Incidence trends in Invasive Uterine Cervix Cancer and Carcinoma in Situ in Incheon, South Korea. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2001;12:1985-1988.
155. Miller BA, Kolonel LN, Bernstein L, Young JL, Swanson GM, West D et al, editors. Racial/Ethnic Patterns of Cancer in the United States 1988-1992, National Cancer Institute. NIH Pub ; 1996.
156. Missaoui N, Hmissa S, Trabelsi A, Frappart L, Mokni M, Korbi S. Cervix Cancer in Tunisia: Clinical and Pathological Study. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2010;11(1):235-238
157. Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51(1 Pt 1):3-30.
158. Lankoandé J, Sakandé B, Ouédraogo A, Ouédraogo CM, Ouattara T, Bonané B, et al. Le cancer du col utérin: aspects épidémiocliniques et anatomopathologiques. *Sante* 1997;7(4):227-30.
159. Pignon T, Ratovonarivo H, Rafaramino F, Ruggieri S. La curiethérapie dans le traitement des cancers du col utérin à Madagascar. *Bull Cancer Radiother* 1993;80: 118-24.
160. Khan MJ, Partridge EE, Wang SS, Schiffman M. Socioeconomic status and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer* 2005;104(1):61-70.

161. Institut national du cancer en France. Étude sur les délais de prise en charge des cancers du sein et du poumon dans plusieurs régions de France 2011. Collection Études & expertises INCa; France 2011.
162. Royaume du Maroc. Haut-Commissariat au Plan. Centre d'étude et de recherches démographiques. Les indicateurs sociaux au Maroc en 2007. Rabat : Haut-Commissariat au Plan ; 2007.
163. Chaouki N, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, El Gueddari B, El hazi A, et al. The viral origin of cervical cancer in Rabat, Morocco. *Int J Cancer* 1998; 75(4):546-54.
164. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). The use and interpretation of anthropometry. Geneva: Switzerland ; 1995.
165. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human HPV types in invasive cervical cancer worldwide: a metaanalysis. *Br J Cancer* 2003;88:63–7.
166. Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Worldwide human HPV etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:303–15.
167. de Sanjose S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Diaz M, Muñoz N, et al. Cervical human HPV infection in the female population in Barcelona, Spain. *SexTransmDis* 2003;30:788 –93.
168. Thomas JO, Herrero R, Omigbodun AA, Ojemakinde K, Ajayi IO, Fawole A, et al. Prevalence of HPV infection in women in Ibadan, Nigeria: a population-based study. *Br J Cancer* 2004;90:638-45.
169. Molano M, Posso H, Weiderpass E, van den Brule AJ, Ronderos M, Franceschi S, et al. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *Br J Cancer* 2002;87:324–33.
170. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. Worldwide distribution of human HPV types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366:991–8.

171. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Bezemer PD, Voorhorst FJ, et al. High-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up postpartum. *Br J Cancer* 2002;87(1):75-80.
172. Schneider A, Hotz M, Gissmann L. Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women. *Int J Cancer* 1987;40(2):198-201.
173. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(12):958-64.
174. Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. New York : Oxford University Press; 2006.
175. Cartwright RA, Sinson JD. Carcinoma of penis and cervix. *Lancet* 1980;1(8159):97.
176. Hellberg D, Nilsson S. Genital cancer among wives of men with penile cancer. A study between 1958 and 1982. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96(2):221-5.
177. Smith PG, Kinlen LJ, White Gc, Adelstein AM, Fox AJ. Mortality of wives of men dying with cancer of the penis. *Br J Cancer* 1980;41(3):422-428.
178. Kessler II. Venereal factors in human cervical cancer: evidence from marital clusters. *Cancer* 1977;39(4 Suppl):1912-9.
179. Peng H, Liu S, Mann V, Rohan T, Rawls W. Human HPV types 16 and 33, herpes simplex type 2 and other risk factors for cervical cancer in Sichuan Province, China. *Int J Cancer* 1991;47(5):711-6.
180. Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer. Plan national de Lutte et de Contrôle du Cancer (PNPCC) : Analyse de la situation ; Volume 3 : Axe prise en charge. Rabat : ALSC ; 2010.
181. Kleinbaum DG. *Logistic Regression: A Self-Learning Text*. Springer ; 1994.
182. Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer. Guide de détection pr »coce des cancers du sein et du col de l'utérus. Rabat: ALSC ; Janvier 2011.

Autres travaux réalisés sur le cancer du col au Maroc

Différents travaux ont été planifiés et réalisés dans l'objectif d'une meilleure compréhension de la situation et la création de données pour la préparation de la mise en place de mesures de prévention primaire et secondaire. En effet, les activités de détection précoce sont très importantes dans la réduction de l'incidence du cancer du col. Grâce à des programmes efficaces d'information et de détection précoce et à une prise en charge thérapeutique au début de leur apparition, la morbidité et la mortalité liées à certains cancers peuvent être réduites d'une manière significative.

Nous avons conduits plusieurs études en vue de créer les données pour la préparation de la mise en place de programmes de prévention du cancer du col au Maroc.

Tout d'abord une estimation du coût du cancer du col au Maroc ainsi qu'une estimation du coût d'un programme de dépistage et de vaccination étaient primordiales pour étudier la faisabilité, le coût efficacité et les besoins à mettre en place pour ces programmes de dépistage et de vaccination.

En plus dans tout programmes de dépistage ou de vaccination l'adhérence de la population cible est un pilier dans la réussite de ces programmes. Ainsi, nous avons contribué à deux études dans ce cadre ; la première étude concernait l'étude de l'acceptabilité de la vaccination anti-HPV par les filles et leurs parents ; la deuxième étude concernait l'étude des connaissances, attitudes et pratiques des femmes marocaines vis-à-vis du cancer du col et de ces facteurs de risque.

La réussite d'un programme de dépistage repose aussi sur les connaissances, attitudes et pratiques du personnel chargé de ce programme. Nous avons mené dans cette perspective une étude pour mesurer les connaissances, attitudes et pratiques des médecins vis-à-vis du cancer du col et de l'infection à HPV. Cette étude permettra de mieux estimer les besoins en matière de formation et d'encadrement du personnel pour une meilleur préparation et intégration dans un programme de dépistage.

Dans cette partie nous présentons les résultats de deux travaux : l'estimation du coût du cancer du col au Maroc et l'étude sur les connaissances, attitude et pratiques des médecins vis-à-vis du cancer du col de l'utérus au Maroc.

Etude 1 :

Estimation du coût du cancer du col au Maroc

RESEARCH COMMUNICATION

Direct Costs of Cervical Cancer Management in Morocco

Mohamed Berraho^{1*}, Adil Najdi¹, Simone Mathoulin-Pelissier², Roger Salamon², Chakib Nejjari¹

Abstract

Background: For cervical cancer the epidemiological profile is poorly known in Morocco and no data is available concerning the direct medical costs. The purpose of this work is to estimate the direct cost of medical management of invasive cervical cancer during the first year after diagnosis in Morocco. **Methods:** The estimation of direct costs of medical management of invasive cervical cancer during the first year after diagnosis in Morocco is based on the estimation of individual cost in each stage which covers diagnosis, treatment and follow-up during first year. The cost was estimated per patient and whole cycle-set using the costs for each drug and procedure as indicated by the Moroccan National Agency for Health Insurance. Extrapolation of the results to the whole country was used to calculate the total annual cost of cervical cancer treatments in Morocco. **Results:** Overall approximately 1,978 new cases of cervical cancer occur each year in Morocco. The majority (82.96%) of these cases were diagnosed at a late stage (stage II or more). The cost of one case of cervical cancer depends on stage of diagnosis, the lowest cost is \$382 for stage I followed by the cost of stage IA1 for young women (< 40 years) which is \$2,952. The highest cost is for stage IV, which is \$7,827. The total cost of cervical cancer care for one year after diagnosis is estimated at \$13,589,360. The share allocated to treatment is the most important part of the global care budget with an annual sum of \$13,027,609 whereas other cost components are represented as follows: \$435,694 for annual follow-up activity and \$126,057 for diagnosis and preclinical staging. **Conclusion:** This study provides health decision-makers with a first estimate of costs and the opportunity to achieve the optimal use of available data to estimate the needs of health facilities in Morocco.

Keywords: Neoplasms - health costs - morocco - cervical cancer - prevention - mediterranean area

Asian Pacific J Cancer Prev, 13, 3159-3163

Introduction

Cervical cancer is the second most common cancer among women worldwide (Parkin et al., 2005). It accounted for 529 409 incident cases and 274 883 deaths in the world in 2008 (Ferlay et al., 2010), constituting approximately 8% of the global burden of cancer among women (Ferlay et al., 2010). Although cervical cancer is preventable, it still represents a burden on health resources in developing countries where women are often diagnosed at advanced stages and with incurable disease, and has poor prognosis overall (IARC, 2008). In Morocco, cervical cancer represents the second most common cancer for women after breast cancer (Gueddari, 2001). According to the 2008 GLOBOCAN report (Ferlay et al., 2010), the age-standardized incidence of cervical cancer among women in Morocco was 14.1 new cases/100 000 women / year (1978 new cases/year). The death rate from this cancer was 8.4 per 100 000 (1152 deaths).

The diagnosis of cancer, in Morocco, in general, and particularly in cervical cancer is made at the late stages. According to the FIGO classification, only 17.2% of patients in Morocco were diagnosed in the early stages of

cervical cancer (stage 0-0.5% and I - 16.7%), and 82.8% were presented from intermediate to advanced stages: stage II in 43.7%, stage III in 31.8%, and stage IV only in 6.3% (Lalla Salma Association against Cancer, National Cancer Plan, 2009).

Financing cancer treatment is a major challenge for both developed and developing countries. The occurrence of the disease has a significant negative impact as the treatments are very expensive, quality of life is degraded and the disease leads too often to death. These deaths account for a significant number of potential years of life lost. Cancer also causes a loss of economic income available to the community. This consists of two elements: the cost of care, and production losses due to the impact of illness on employment (National Cancer Institute - France, 2007).

In reality, there are two different approaches to the fight against cancer: firstly, reducing forms of rationing, which limit access to higher quality of care, and secondly, strengthening policies of prevention, screening and research on cancer. This second approach raises questions of resource allocation that should be clarified through economic analysis in studies examining cost of care and

¹Laboratory of Epidemiology, Clinical Research and Community Health, Faculty of Medicine, Fez, Morocco, ²Inserm CIC-EC7, axe cancer. Institut de Santé publique Epidémiologie et Développement (ISPED) *For correspondence: maberraho@yahoo.fr

Table 1. Standards Treatment Methods of Cervical Cancer According to Hassan II University Hospital Practices

FIGO Stage	Surgery	Chemotherapy (number of courses)	Radiotherapy (Grays)	Brachytherapy
Cis	Conization	No	No	No
IA1				
<40 years	Conization	No	Yes (46)	No
>40 years	TH*	No	Yes (46)	HDR£
IA2	TH* + PL\$	No	Yes (46)	HDR£
IB1	TH* + PL\$	No	Yes (46)	HDR£
IB2	TH* + PL\$	Cisplatin (5)	Yes (46)	HDR£
IIA	TH* + PL\$	Cisplatin (5)	Yes (46)	HDR£
IIB	TCH¥ + PL\$	Cisplatin (5)	Yes (46)	HDR£
IIIA	No	Cisplatin (5)	Yes (46)	HDR£
IIIB	No	Cisplatin (5)	Yes (46)	HDR£
IV	No	Paclitaxel+Cisplatin (3 to 6)	Yes (30)	HDR£

*TH, Total hysterectomy; \$PL, pelvic lymphadenectomy; ¥TCH, Total colpohysterectomy; £HDR, High Dose Rate

cost-effectiveness (National Cancer Institute - France, 2007).

In Morocco, the epidemiological profile of cervical cancer is poorly known due to the absence of a national cancer registry, the rarity of epidemiological studies, as well as the absence of a screening program. To our knowledge, no data is available concerning direct medical costs of cervical cancer in Morocco. The purpose of this work is to estimate the direct cost of medical management of invasive cervical cancer during the first year after diagnosis in Morocco.

Materials and Methods

In order to estimate the cost of medical management of invasive cervical cancer during the first year after diagnosis we need the following data: the number of new cases of cervical cancer per year, the examinations and the complementary procedures indicated for the diagnosis, therapeutic indications by stage of diagnosis, examinations used in monitoring, the stages of diagnosis and the cost per step management (diagnosis, treatment and follow-up).

Estimation of cervical cancer incidence

According to the 2008 GLOBOCAN (IARC, 2008), the world age-standardized incidence of cervical cancer among women in Morocco was 14.1 new cases/100 000 inhabitants/year (1978 new cases/year).

Data on the stages of diagnosis

To estimate the stages of diagnosis, we used data from a recent study conducted as part of preparations for the implementation of the Cancer Plan in Morocco (Lalla Salma Association against Cancer, National Cancer Plan, 2009). This is a retrospective study on the basis of data from hospital records with 900 cases randomly selected, by systematic sampling (Lalla Salma Association against Cancer, National Cancer Plan, 2009). This study has been conducted to provide descriptive epidemiological and pathological characteristics of cervical cancer among patients attending the largest cancer care centres in Morocco (three public and one private).

3160 *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 13, 2012*

Actions and therapeutic indications

We divided the management of cervical cancer into three parts: diagnosis, supportive care treatment and follow-up at 1 year after diagnosis. To determine the practices and current therapeutic indications for cervical cancer by stage of diagnosis, we conducted a study in the University Hospital of Fez (Table 1).

Regarding the necessary examinations for diagnosis and 1 year of follow-up after diagnosis we used clinical recommendations of AROME (Association of Radiotherapy and Oncology of the Mediterranean Area) (AROME, 2011). This classification takes into account availability of means and cultural aspects; they were developed for the most common cancer sites in countries around the Mediterranean area.

Cost estimation

The estimation of direct costs of medical management of invasive cervical cancer during the first year after diagnosis in Morocco is based on the estimation of individual cost in each stage which covers diagnosis, treatment and follow-up during first year. The cost was estimated per patient and whole cycle-set using the costs for each drug and procedure as indicated by the Moroccan National Agency for Health Insurance (Agence Nationale de l' Assurance Maladie - Morocco), and is reported in US dollars (\$).

The cost of medical management of invasive cervical cancer during the first year after diagnosis in Morocco will be estimated as follows: in the first steps, we calculated the unit cost of care by stage of diagnosis per year, then we estimated the total cost of care by stage of diagnosis per year and finally we estimate the total cost of care of cervical cancer per year.

1. Estimation of per patient cost of care by stage of diagnosis per year

In this step we calculated the unit cost of care for one patient with cervical cancer in stage (x) for one year.

For example, for one patient with cervical cancer in stage I, the cost will be estimated as follows:

Unit cost of care for stage (I) per year = Unit cost of diagnosis for stage (I) + Unit cost of treatment for stage (I) + Unit cost of 1 year follow-up for stage (I) With: Unit cost of diagnosis for stage (I) = Diagnosis Procedures i * Cost i + ... + diagnosis procedure j * Cost j Unit cost of treatment for stage (I) = Treatment i * Cost i + ... + treatment j * Cost j Unit cost of 1 year follow-up for stage (I) = Procedure follow-up i * Cost i + ... + Procedure follow-up j * Cost j The estimation of cost for the other stages is done with the same methodology.

2. Estimation of total cost of care by stage of diagnosis per year

In this step we calculated the total cost of care for patients with of cervical cancer in stage (x) for one year. Total cost of care for stage (x) of diagnosis per year = TCC stage (x) = [Unit cost of diagnosis for stage (x) + Unit cost of treatment for stage (x) + Unit cost of 1 year follow-up for stage (x)] * number of new cases of stage (x) per year

3. Estimation of total cost of care of cervical cancer per year

In this step we calculated the total cost of care of

Table 2. Estimation of Distribution of New Cases of Cervical Cancer by Stage of Diagnosis in Morocco. Estimation based on the GLOBOCAN data (IARC, 2008) and the results of the study conducted as part of preparations for the implementation of the Cancer Plan in Morocco (Association Lalla Salma de Lutte contre le Cancer; Plan national du cancer, 2009)

FIGO Stage	at diagnosis	New cases per year	Percentage (%)
Cis		9	0.46
IA1 (≤40years)		6	0.30
IA1 (>40years)		5	0.25
IA2		25	1.26
IB1		201	10.16
IB2		91	4.60
IIA		194	9.81
IIB		671	33.92
IIIA		91	4.60
IIIB		541	27.35
IV		144	7.28

Table 3. Cost of 1 Cancer Case by Stage of Diagnosis and Type of Treatment (USD\$)

Stage of diagnosis	Cost by type of treatment (USD\$)					Total
	Brachytherapy	Radiotherapy	Chemotherapy	Surgery		
Cis	–	–	–	98	98	
IA1 (≤40years)	–	–	2570	–	98	2,668
IA1 (>40years)	2813	2570	–	975	975	6,358
IA2	2813	2570	–	975	975	6,358
IB1	2813	2570	–	975	975	6,358
IB2	2813	2570	242	975	975	6,600
IIA	2813	2570	242	975	975	6,600
IIB	2813	2570	242	975	975	6,600
IIIA	3750	2570	242	–	–	6,562
IIIB	3750	2570	242	–	–	6,562
IV	3750	2083	1710	–	–	7,543

cervical cancer for one year

Total cost of care of cervical cancer per year = TCC stage (cis) + TCC stage (I) + TCC stage (II) + TCC stage (III) + TCC stage (IV)

Results

Estimation of incidence and stage of diagnosis of cervical cancer in Morocco

In table 2, we present the estimated distribution of new cases by stage of diagnosis (IARC, 2008; Lalla Salma Association against Cancer, National Cancer Plan, 2009). The majority (83.0%) of cases are diagnosed at a late stage (stage II or more).

Estimation of cost

Estimation of individual cost by stage of diagnosis and type of treatment: The cost of treatment of cervical cancer depends on stage of diagnosis. Indeed, the lowest cost is \$98 for stage Cis followed by \$2 668 for stage IA1 for young women. The highest cost is that of stage IV, which is \$7 543. From stage IA1 for older women to stage III the cost does not change much. It ranges between \$6 358 and \$6 562 (Table 3).

Depending on the type of treatment, brachytherapy, followed by radiotherapy, represented the largest share of the cost of treatment for cervical cancer (Table 3).

Table 4. Estimation of Annual Management Cost of Cervical Cancer by Stage of Diagnosis in Morocco (in USD\$)

FIGO Stage	at diagnosis	New patients per year	Cost (USD\$)	
			One patient	All patients
Cis		9	382	3,438
IA1 (≤40years)		6	2,952	17,712
IA1 (>40years)		5	6,642	33,210
IA2		25	6,642	166,050
IB1		201	6,642	1,335,042
IB2		91	6,883	626,353
IIA		194	6,883	1,335,302
IIB		671	6,883	4,618,493
IIIA		91	6,846	622,986
IIIB		541	6,846	3,703,686
IV		144	7,827	1,127,088
Total		1978	-	13 589 360

Estimation of individual management cost of one cancer patient by stage of diagnosis during the first year after diagnosis: The management cost of one case of cervical cancer depends on the stage of diagnosis. In fact, the lowest cost is \$382 for stage Cis, followed by \$2952 for stage IA1 for young women. The highest cost is that of stage IV, which is \$7 827. For stage IA1 for older women to stage III the cost does not change considerably. It ranges between \$6 642 and \$6 846 (Table 4).

Estimation of annual cost by stage of diagnosis: In table 5, we present the estimation of the annual cost of cervical cancer in Morocco by stage of diagnosis. The annual cost of cervical cancer depends on the stage of diagnosis. The lowest annual cost is \$3438 for stage Cis, followed by \$17 712 for stage IA1 young women. The highest annual cost is that of stage IIB which is \$4 618 493, followed by \$3 703 686 for stage IIIB (Table 5).

Estimation of annual cost of care for cervical cancer per year in Morocco: The total cost of cervical cancer care for one year after diagnosis (direct cost only) in Morocco is estimated at \$13 589 360. The share allocated to treatment is the most important part of the global care budget with an annual sum of \$13 027 609 (95.87%). Other cost components are represented as follows: \$435 694 for annual follow-up activity and \$126 057 for diagnosis and preclinical staging.

Discussion

This is the first study to estimate the annual direct costs of invasive cervical cancer in Morocco. Its results were used to estimate the individual direct costs by FIGO stage and the total direct cost according to the incidence and distribution of cancers by stage of disease.

In the literature, the majority of studies on the cost of cervical cancer only consider screening (Zappa et al., 1998; Holmes et al., 2005). The costs of care for cervical cancer are often approached with overall estimates of the utilized resources (Schaffer et al., 1994) or models based on treatment protocols that may be different from clinical practices (Fahs et al., 1992; Rocconi et al., 2005). Until now, no study to our knowledge has estimated the

cost of care for cervical cancer according to the stage of diagnosis in Morocco.

Our study shows that the direct costs of cervical cancer care for one year in Morocco is estimated at \$13.6 million USD. This is very important in the Moroccan context especially when compared to budgets of the Ministry of Health. For example, in the region of Casablanca with 3 823 000 inhabitants (representing 13% of the Moroccan population), the budget allocated to health care is \$11 026 756 (Ministry of health – Morocco, Santé en chiffre, 2011).

The methodology adopted in our study was used to estimate only the direct use of care. Indeed, some treatments and examinations performed on an outpatient basis and other hospitalizations were not included in our estimation. In addition, this study only collected information regarding care in the first year after diagnosis, which underestimates the cost of overall management of this disease. It is not uncommon that a patient is followed for several years after diagnosis of her cancer. The costs observed after the first year of treatment were estimated in the United Kingdom at 20% of the total cost of care (Arveux et al., 2007), representing an additional cost to that of the first year which was estimated at 25%. The cost rates in the public sector are significantly lower than those in the private sector, which is a growing area in Morocco. Finally, indirect costs were not taken into consideration and consequently the results presented in this study probably underestimate the actual costs of cervical cancer in Morocco.

Our study showed that the average direct cost increases with the severity of the disease. Indeed, the cost ranges from \$382 for stage Cis to \$7 827 for stage IV. This result is consistent with results previously published in Britain and France (El M'rini et al., 1997; Wolstenholme et al., 1998; Arveux et al., 2007).

A British study reported that the average cost for treating pre-invasive tumours was \$672, the cost of invasive cancer in stage I was \$11 780, and that the costs of these two stages were lower than those of stages II to IV (respectively \$19 407, \$18 818 and \$19 629) (Wolstenholme et al., 1998). Similar patterns were observed in a recent study done by a French team which showed that the average cost of care of cervical cancer in the first year after diagnosis increased according to the stage of disease: \$9 234 for stage I, \$22 878 for stage II, \$32 456 for stage III and \$38 446 for stage IV (Arveux P, et al. 2007). In the French district Doubs, in 1995, the cost of management of invasive cervical cancer with limited extension was half as much (\$13 573) as that of invasive cancers with diffuse extension (\$32 052) (El M'rini et al., 1997).

There are certain limitations to our methodology for estimating the cost of cervical cancer. To estimate the distribution of cases of cervical cancer by stage of diagnosis, we used data from a national study conducted in 2008. This study was conducted in four hospitals specializing in cancer care (three public and one private). The three public centres were: the National Institute of Oncology in Rabat, the Oncology Centre of Ibn-Rochd University Hospital in Casablanca and the Sheikh Zaid Hospital in Rabat. Up until 2007, these three centres were

considered to be the only public centres for cancer care in Morocco. The private hospital was "Clinic Alkawtar" in Rabat and until 2007, only three private clinics existed: two in Casablanca and one in Rabat. They treated a very small proportion of cancer cases in Morocco. However, as the study was conducted in the period between 2003 and 2007, we believe that the population of the study can be considered as representative of cases of cervical cancer that access the health system in Morocco.

Data on the treatment of cervical cancer by stage of diagnosis was obtained from a survey conducted at the Fez University Hospital from gynaecologists, oncologists and radiotherapists. We believe that the data from this study represents the in-field management of cervical cancer in Morocco for two main reasons. Firstly, this study was conducted in October 2011 and therefore it is very recent and reflects current practices in the management of cervical cancer at the Fez University Hospital. Secondly, physicians at the University Hospital of Fez were trained in Rabat or Casablanca hospitals and both cities remain to this date the only training centres for oncology and radiotherapy.

The results of our study lead us to recommend the implementation of primary prevention and early diagnosis measures to reduce the economic impact of cervical cancer in Morocco. Two vaccines against different types of human papillomavirus (HPV), types 16 and 18 for the first vaccine, in addition to types 6 and 11 for the second vaccine, showed 100% efficacy in preventing precancerous lesions (CIN2 and 3), carcinoma in situ (CIS), and external genital lesions (Villa et al., 2005; Lehtinen et al., 2012). These vaccines could be included in a primary prevention strategy against cervical cancer in Morocco. The high cost and the late stages of cervical cancer diagnosis in Morocco show that an effective prevention strategy could significantly reduce the socioeconomic burden of invasive cervical cancer in Morocco. To prepare the implementation of this new strategy, a thorough analysis of epidemiological data, medical data and economic assessment will be required for potential clinical benefits of this new preventive strategy.

There is evidence that survival amongst patients with cervical cancer could be significantly improved through screening. Numerous clinical studies have clearly demonstrated an improvement of survival in relation with screening (Mandelblatt et al., 2002; Sanders et al., 2003; Goldie et al., 2006). The 5-year survival of detected and treated cervical cancer is close to 100% for carcinoma in situ while it is 80% for stage I and less than 10% for stage IV cancers (Schaffer et al., 1994; Panorama de la santé, 2007). Since March 2010, the National Plan for the Prevention and Control of Cancer (PNPCC) has been in place in Morocco. Screening and treatment of cervical cancer in Morocco represent the most important priorities for the PNPCC. A screening program for cervical cancer is being introduced as well as other measures aiming for the improvement of opportunities for access to early diagnosis by reducing geographical obstacles, multiplying the number of centres for confirmation of diagnosis, diminishing economic barriers and providing facilities and resources.

In conclusion, the estimated cost of treating cervical cancer during the first year after diagnosis in Morocco shows that the average cost is currently very high at approximately \$13.6 million. There is a need for other medico-economic studies to estimate the benefits of screening for cervical cancer and HPV vaccination in Morocco, taking into account both the number of potential cases of cancer prevented by screening, and the number of patients with improved survival. The evaluation of indirect costs would also be useful.

Acknowledgements

The authors are grateful to McKelvie-Sebileau Pippa for English medical editorial assistance.

References

AROME (2011). Guidelines, minimal requirements and standard of cancer care around the Mediterranean Area: Report from the Collaborative AROME (Association of Radiotherapy and Oncology of the Mediterranean Area). *Crit Rev Oncol Hematol*, **78**, 1-16.

Arveux P, Bénard S, Bouée S, et al (2007). Coût de la prise en charge du cancer invasif du col de l'utérus en France. *Bull Cancer*, **94**, 219-24.

El M'rini T, Arveux P, Gay C, et al (1997). Estimation du coût du traitement du cancer du col. *Rev Épidémiol Santé Publique*, **45**, 508-15.

Fahs MC, Mandelblatt J, Schechter C, Muller C (1992). Cost effectiveness of cervical cancer screening for the elderly. *Ann Intern Med*, **117**, 520-7.

Ferlay J, Shin H, Bray F, et al (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, **127**, 2893-917.

Goldie SJ, Kim JJ, Myers E (2006). Chapter 19: Cost-effectiveness of cervical cancer screening. *Vaccine*, **24**, 164-70.

Gueddari M (2001). Diagnostic précoce des cancers du sein et du col utérin. Ministère de la Santé, direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies, Rabat 2001.

Holmes J, Hemmett L, Garfield S (2005). The cost-effectiveness of human papillomavirus screening for cervical cancer. A review of recent modelling studies. *Eur J Health Econ*, **6**, 30-7.

International Agency for Research on Cancer (IARC) (2008). *World cancer report*.

Lalla Salma Association against Cancer, (2009). National Cancer Plan, Volume 3: Etude des stades de diagnostique et des résultats de traitement des cancers au Maroc.

Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al (2012). 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*, **13**, 89-99.

Mandelblatt JS, Lawrence WF, Gaffikin L, et al (2002). Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. *J Natl Cancer Inst*, **94**, 1469-83.

Ministry of health – Morocco (2011). Santé en chiffre 2011.

National Cancer Institute - France (2007). Etude et Expertises : Analyse économique des coûts du cancer en France : Impact sur la qualité de vie, prévention, dépistage, soins, recherche.

Panorama de la santé 2007 : Les indicateurs de l'OCDE. Qualité des soins. *Cancer*. Paris, Editions de l'OCDE, 2007, 195 p.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005). Global cancer

DOI:<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.7.3159>
Direct Costs of Cervical Cancer Management in Morocco statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, **55**, 74-108.

Rocconi RP, Estes JM, Leath 3rd CA, et al (2005). Management strategies for stage IB2 cervical cancer: a costeffectiveness analysis. *Gynecol Oncol*, **97**, 387-94.

Sanders GD, Taira AV (2003). Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis*, **9**, 37-48.

Schaffer P, Bilger P, Allemand H (1994). L'efficacité et le coût du dépistage du cancer du col de l'utérus. *Rev Med Assurance Maladie*, **2**, 108-20.

Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al (2005). 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*, **6**, 256-7.

Wolstenholme JL, Whyne DK (1998). Stage-specific treatment costs for cervical cancer in the United Kingdom. *Eur J Cancer*, **34**, 1889-93.

Zappa M, Cecchini S, Ciatto S, et al (1998). Measurement of the cost of screening for cervical cancer in the district of Florence, Italy. *Tumori*, **84**, 631-5.

Etude 2 :

Etude des connaissances, attitude et pratiques des médecins vis-à-vis du cancer du col de l'utérus au Maroc

Nous présentons dans ce volet une partie des résultats de l'enquête nationale sur les connaissances, attitude et pratiques des médecins vis-à-vis du cancer du col de l'utérus au Maroc. Il s'agit des données de la ville de Fès qui ont fait l'objet d'un projet d'article soumis à la revue « Santé Publique » et qui a été accepté sous condition de modifications.

Titre : Connaissances et pratiques des médecins vis-à-vis du cancer du col et de l'HPV : Fès-Maroc

Résumé :

Objectif : L'objectif principal de ce travail est de décrire les connaissances et les pratiques vis-à-vis du cancer du col de l'utérus (CCU) et de l'infection à l'HPV des médecins généralistes exerçant aux centres de santé du réseau de soins de santé de base (RSSB).

Méthodologie :

Etude transversale menée auprès des médecins généralistes exerçant dans tous les centres de santé de la Wilaya de Fès pendant le mois de Mai 2010. Le recueil de l'information a été réalisé par un questionnaire auto-administré.

Résultats :

Le taux de réponse était de 77,7%. Seulement 25,6% des médecins rapportent connaître la technique des FCV et 7,9%, toutes des femmes, pratiquent eux même

les FCV. Les raisons de la non pratique du FCV se répartissent principalement entre l'absence de formation (69,0%) et le manque de moyen (24,0%).

89,0% pensent que les antécédents familiaux de CCU représentent un facteur de risque du CCU, tous les médecins rapportent que les IST et la multitude des partenaires sexuels représentent des facteurs de risque du CCU, 94,9% pensent que l'âge précoce au premier rapporte sexuel est un facteur de risque du CCU et 97,4% rapportent que les condylomes génitaux représentent un facteur de risque du CCU.

76,4% déclarent connaître l'existence d'un vaccin anti-HPV.

Conclusion

Le niveau de connaissances épidémiologiques des médecins exerçant dans le RSSB, sur le CCU et l'HPV, est relativement modeste et leur participation à la pratique surtout du FCV est assez faible. Des actions de formation et de sensibilisation sont très recommandées.

Mots clefs : Connaissances, pratiques, cancer du col de l'utérus, Médecins généralistes, Maroc.

Abstract

Objective: The main objective of this work is to describe the physician knowledge, and practices against cervical cancer (CCU) and HPV infection in primary health care (RSSB).

Methodology:

Cross-sectional study conducted among general practitioners in all health centers in the Wilayat of Fez during May 2010. A self-administered questionnaire was used.

Results:

The response rate was 77.7%. Only 25.6% of physicians reported knowing the technique of Pap-smear-test (FCV) and 7.9%, all women, practicing them even FCV. The reasons for the non-practice of FCV are mainly divided between the lack of training (69.0%) and lack of means (24.0%).

89.0% believe that family history of CCU represents a risk factor for CCU, all physicians report that sexually transmitted infections and the multitude of sexual partners represent risk factors of the CCU, 94.9% believe that the early age of the first reported sexual intercourse is a risk factor for CCU and 97.4% report that genital warts represent a risk factor for the CCU.

76.4% say they know the existence of an HPV vaccine.

Conclusion:

The level of physicians' knowledge in the RSSB, on CCU and HPV, is relatively small and their participation in practice, especially the FCV, is fairly low. Training activities and awareness are highly recommended.

Key Word: Knowledge, practices, cervical cancer, physician, Morocco.

Introduction

Au Maroc, le cancer du col de l'utérus (CCU) représente le deuxième cancer féminin après le cancer du sein [1]. Selon les données de GLOBOCAN 2008 [2], l'incidence standardisée sur l'âge du CCU chez la femme marocaine est de 14,1 nouveau cas/100 000 femme / an (1979 nouveau cas/an) et la mortalité liée à ce cancer est de 8,4 pour 100 000 (1152).

Le Maroc se dote, depuis 2010, d'un Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer (PNPCC) [3]. Mené en étroite partenariat avec le Ministère de la Santé, ce plan s'inscrit dans le cadre de la résolution WHA 5822 adoptée en mai 2005 par l'Assemblée Mondiale de la Santé, recommandant à tous les états membres de renforcer les actions de lutte contre le cancer, en élaborant des plans adaptés au contexte socio-économique de leur pays.

Dans le cadre du PNPCC au Maroc la stratégie de détection précoce occupe une place importante. Ainsi, les dépistages du cancer du sein et du CCU ont été retenus comme des priorités d'action. Dans ce cadre le Maroc prépare l'installation d'un programme de dépistage du CCU en se basant sur l'infrastructure et le personnel du réseau de soins de santé de base (RSSB).

En effet, le système de santé au Maroc est fondé principalement sur deux composantes, un réseau hospitalier et un RSSB. Ce dernier représente le niveau de premier contact du système de santé pour la population et il est la base opérationnelle des programmes de santé. L'importance du rôle des médecins généralistes dans le dépistage du CCU et du cancer du sein a été largement démontrée par plusieurs auteurs [4-6]. Selon le rapport du ministère de la santé sur la santé au Maroc en 2009 ce réseau comptait 2177 médecins dont 259 spécialistes ; dans la Wilaya de Fès ce réseau comptait 137 médecins dont 10 spécialistes [7].

Ainsi, la dotation du RSSB en équipement nécessaire et la formation et la qualification de son personnel représentent une étape incontournable à la mise en œuvre de ce programme de dépistage.

Pour mieux élaborer un programme de formation il est important de connaître les connaissances et les attitudes actuelles du personnel. Ainsi nous avons proposé de mettre en place une étude auprès des médecins du RSSB dans la Wilaya de Fès avec comme objectif principal de décrire les connaissances, les attitudes et les pratiques des médecins généralistes exerçant aux centres de santé du réseau de soins de santé de base dans la Wilaya de Fès vis-à-vis du CCU et de l'infection aux Papillomavirus humains (HPV).

Méthodologie

Type et population d'étude

Le présent travail consiste en une étude transversale chez les médecins généralistes exerçant dans les centres de santé de la Wilaya de Fès pendant le mois de Mai 2010.

Cette étude s'est déroulée dans tous les centres de santé de la Wilaya de Fès. Parmi les 34 centres de santé de la Wilaya de Fès 32 étaient urbains.

Recueil de l'information

Le recueil de l'information a été réalisé par un questionnaire auto-administré. Son élaboration était faite par des épidémiologistes et était basée sur une recherche bibliographique sur le domaine les objectifs de cette étude ainsi qu'une discussion entre médecins épidémiologistes et gynécologues.

La collecte des données s'est déroulée dans les différents centres de santé, le questionnaire a été administré par les membres de l'équipe du laboratoire d'épidémiologie, Recherche Clinique et Santé communautaire, qui se sont déplacés dans chaque centre et ont présenté les objectifs de l'étude et la nature de la contribution des médecins ainsi que le mode de remplissage du questionnaire. Nous avons laissé entre deux à cinq jours aux médecins avant de récupérer les questionnaires.

Le questionnaire comporte un préambule expliquant l'intérêt de l'étude pour sensibiliser les médecins à répondre soigneusement aux différentes questions. Le questionnaire comportant plusieurs parties :

- Renseignement sur le médecin : sexe, âge, nom du centre de santé dans lequel il exerce, lieu d'étude et d'exercice, ancienneté en tant que médecin et dans le poste, place de la prévention dans leur activité.
- Prescription par les médecins, connaissances et pratiques des techniques de dépistage du CCU.
- Dépistage du CCU : Examens et tests de dépistage du CCU réalisé et demandé par les médecins, la nature de ces examens ainsi que l'âge du début et de fin de dépistage pour chacun des examens et la périodicité préconisée par les praticiens.
- Connaissances des médecins sur les facteurs de risque du CCU et sur l'infection à HPV et le vaccin anti-HPV.

Analyse des données

Nous avons effectué une analyse descriptive des données concernant les centres de santé (nombre de médecins, effectif des patients vus en consultation, présence d'un système d'information ...) et nous avons étudié les caractéristiques générales (âge, sexe, ancienneté) de toute la population d'étude. Nous avons également décrit l'état des connaissances et des pratiques des médecins généralistes travaillant dans ces centres par rapport à la prévention et au dépistage du CCU. Les variables quantitatives ont été décrites en terme de moyenne, écart-type. Les variables qualitatives ont été décrites en terme de pourcentage.

Le codage, le traitement, et l'analyse statistique des données ont été faits avec le logiciel Epi 3.4 version 2007.

Résultats

Quatre-vingt et onze médecins ont participé à notre étude, quatre exerçaient en milieu rural et 87 en milieu urbain, sur une population de médecins dans le RSSB de la Wilaya de Fès de 117, soit un taux de réponse de 77,7%.

Parmi les médecins enquêtés, 54% sont des femmes. L'âge moyen était de 45,6 ans ($\pm 6,8$). Plus de la moitié des médecins (52,8%) exercent la médecine depuis plus de

10 ans et moins de 21 ans et 34,8% ont une ancienneté dans leur poste actuel entre 5 et 10 ans. Plus de 86% des médecins sont des lauréats de la Faculté de Médecine de Pharmacie de Rabat.

Dépistage du CCU

Plus de quatre-vingt quatre pour cent (84,4%) des médecins rapporte qu'ils proposent des FCV de dépistage à leurs patientes. Pour le reste des médecins (n=14), qui ne proposent pas de FCV de dépistage à leurs patientes, les raisons se répartissent de la manière suivante : cinq médecins rapportent que la raison est le manque de moyens, cinq médecins rapportent que la raison est la pauvreté des patientes, deux médecins le propose seulement pour raison diagnostique et deux médecins hommes rapportent que c'est un examen à faire seulement par les médecins femmes.

Seulement 25,6% des médecins rapportent connaître la technique des FCV. Seulement sept médecins (7,9%), toutes des femmes, pratiquent eux même les FCV. Parmi les médecins qui pratiquent le FCV quatre ont prescrit à leur consultante un FCV à partir de 30 ans, une à partir de 35 ans et deux à partir de 40 ans. Deux des médecins continuent de prescrire un FCV pour leur consultantes jusqu'à l'âge de 55 ans, une jusqu'à l'âge de 70 ans et une jusqu'à l'âge de 80 ans. Concernant la périodicité de la prescription du FCV à visé de dépistage, deux médecins le prescrivent tous les 9 mois, un tous les 6 mois, un tous les 12 mois et un tous les 24 mois.

Les raisons de la non pratique du FCV rapporté par les médecins se répartissent principalement entre l'absence de formation (69,0%) et le manque de moyen (24,0%).

Connaissances sur les facteurs de risque du CCU

Concernant la connaissance des médecins sur les facteurs de risque du CCU (tableau I), 64,8% rapporte que l'âge précoce des premières règles n'est pas associé, 67,9% disent que le nombre de grossesse élevé est un facteur de risque, 49,3% pensent que l'âge précoce à la première grossesse est un facteur de risque,

52,1% rapportent que l'âge tardif à la dernière grossesse n'est pas associé et 44,6% rapportent que la ménopause précoce n'est pas associée au CCU.

La majorité des médecins (89,0%) pensent que les antécédents familiaux de CCU représentent un facteur de risque du CCU, 54,9% rapportent qu'il n'y a pas d'association entre le CCU et l'utilisation de contraception par voie orale et 86,5% disent que le tabagisme est un facteur de risque du CCU. Tous les médecins rapportent que les IST et la multitude des partenaires sexuels représentent des facteurs de risque du CCU, 94,9% pensent que l'âge précoce au premier rapporte sexuel est un facteur de risque du CCU et 97,4% rapportent que les condylomes génitaux représentent un facteur de risque du CCU. La majorité (92,1%) pense que l'état d'immunodéficience est un facteur de risque du CCU et que la consommation des antioxydants est un facteur protecteur du CCU.

Tableau I : Connaissances des médecins de la Wilaya de Fès sur les facteurs de risque du cancer du col

	Facteur de risque n (%)	Facteur protecteur n (%)	Pas d'association n (%)	NSP* n (%)
Age précoce des premières règles (n=71)	21 (29,6%)	3 (4,2%)	46 (64,8%)	1 (1,4%)
Nombre de grossesse élevée (n=78)	53 (67,9%)	5 (6,4%)	18 (23,1%)	2 (2,6%)
Age précoce à la première grossesse (n=71)	35 (49,3%)	6 (8,5%)	25 (35,2%)	5 (7,0%)
Age tardif à la dernière grossesse (n=71)	17 (23,9%)	8 (11,3%)	37 (52,1%)	9 (12,7%)
Ménopause précoce (n=65)	21 (32,3%)	5 (7,7%)	29 (44,6%)	10 (15,4%)
Antécédents familiaux de cancer du col (n=82)	73 (89,0%)	8 (9,8%)	-	1 (1,2%)
Utilisation de contraceptif par voie orale (n=71)	25 (35,2%)	5 (7,0%)	39 (54,9%)	2 (2,8%)
Tabagisme (n=74)	64 (86,5%)	-	9 (12,2%)	1 (1,4%)
Infections sexuellement transmissibles (n=87)	87 (100 %)	-	-	-
Condylome génital (n=78)	76 (97,4%)	-	2 (2,6%)	-
Age précoce du premier rapport sexuel (n=79)	75 (94,9%)	-	3 (3,8%)	1 (1,3%)
Partenaires sexuels multiples au cours de la vie (n=85)	85 (100 %)	-	-	-
Etat d'immunodéficiences (n=76)	70 (92,1%)	-	6 (7,9%)	-
Consommation d'antioxydants (n=62)	14 (22,6%)	22 (35,5%)	19 (30,6%)	7 (11,3%)

* NSP : Ne sait pas

Connaissance sur l'HPV

La majorité des médecins (98,9%) rapportent avoir déjà entendu parler de l'HPV. Le tableau II rapporte les connaissances des médecins concernant les risques sanitaires liés à l'infection par l'HPV ainsi que sur ses modes de transmission. En effet, 95,1% des médecins rapportent que l'infection à HPV représente un facteur de risque du CCU et la même proportion rapporte qu'il est associé aux condylomes. Un médecin sur quatre rapporte que l'infection à HPV est immunisante. Concernant le mode de transmission de l'infection à HPV, 96,3%, 31,7% et 98,9% rapportent qu'elle se transmet, respectivement, par voie sexuelle, par les liquides corporels et par les deux sexes. Plus de la moitié (59,5%) des médecins pensent que le préservatif procure une protection complète contre la transmission de l'infection HPV.

Seulement 15,38% des médecins rapportent ne pas savoir les géotypes de l'HPV qui sont cancérigènes. La majorité des médecins (84,6%) ont répondu à la question sur les géotypes de l'HPV qui sont cancérigènes, le tableau III rapporte ces résultats. Seulement 32,5% et 36,4% des médecins ont rapporté respectivement que le géotype HPV 16 et HPV 18 sont liés au CCU.

Tableau II : Connaissances des médecins sur l'HPV

	Oui n (%)	Non n (%)	NSP n (%)
L'HPV est-il un facteur de risque du cancer du col (n=81)	77 (95,1%)	2 (2,5%)	2 (2,5%)
L'HPV est associé aux condylomes et verrues génitales (n=81)	77 (95,1%)	2 (2,5%)	2 (2,5%)
L'infection par l'HPV est immunisante (n=72)	18 (25%)	43 (59,7%)	11 (15,3%)
L'HPV se transmet par voie sexuelle (n=80)	77 (96,3%)	3 (3,8%)	
L'HPV se transmet par les liquides corporels (n=63)	20 (31,7%)	38 (60,3%)	5 (7,9%)
L'HPV peut se transmettre par les deux sexes (n=88)	87 (98,9%)	1 (1,1%)	
Le préservatif procure une protection complète (n=84)	50 (59,5%)	32 (38,1%)	2 (2,4%)

Connaissance sur le vaccin anti-HPV :

Plus des trois quarts des médecins (76,4%) déclarent connaître l'existence d'un vaccin anti-HPV.

Parmi ces médecins, 60,3% déclarent ne pas connaître la voie d'administration du vaccin, 23,5%, 7,4 % et 1,5% rapportent que la voie d'administration du vaccin est intramusculaire, sous-cutané ou orale respectivement.

Concernant le nombre d'administration, 58,8% déclarent ne pas le connaître, 1,5%, 10,3%, 27,9% et 1,5% déclarent que le nombre d'administration est une, deux, trois ou quatre fois respectivement.

L'âge idéal de la vaccination était méconnu par 19,1% des médecins. La majorité des médecins (72,1%) rapportent que l'âge idéal de la vaccination est entre 11 et 18 ans. Trois pour cent et 5,9% déclarent que l'âge idéal de la vaccination est inférieur ou égal à 10 ans et supérieur à 18 ans respectivement.

Concernant les génotypes contre lequel le vaccin procure une protection, 16,5% déclarent ne pas les connaître, 17,1% déclarent qu'il procure une protection contre HPV 6 et HPV 11, 23,7% déclarent qu'il procure une protection contre HPV 16 et HPV 18 et seulement 1,3% déclarent qu'il procure une protection contre HPV 35, HPV 36 et HPV 45.

Une proportion importante des médecins déclare ne pas connaître le nombre de vaccin existant sur le marché, 13,2% et 19,1% disent qu'il y a un seul et deux vaccins respectivement.

Tableau III : Connaissances des médecins sur les génotypes de l'HPV associés au CCU N=77.

	Oui n (%)	Non n (%)
HPV 6	10 (13,0%)	67 (87,0%)
HPV 11	11 (14,3%)	66 (85,7%)
HPV 16	25 (32,5%)	52 (67,5%)
HPV 18	28 (36,4%)	49 (63,6%)
HPV 35	6 (7,8%)	71 (92,2%)
HPV 36	2 (2,6%)	75 (97,4%)
HPV 45	3 (3,9%)	74 (96,1%)

Discussion

Plusieurs études ont mis l'accent sur le rôle des médecins de première ligne dans la réussite des programmes de dépistage de masse du CCU et du cancer du sein [8-9]. D'autres études ont mis en avant le rôle important du personnel paramédical dans la bonne marche de ces programmes [10-11].

Cette étude est la première étude réalisée au Maroc auprès des médecins des centres de santé en vue de déterminer les connaissances, attitudes et pratiques des médecins vis-à-vis du CCU et de ses facteurs de risque. Elle trouve toute son importance dans le contexte sanitaire actuel au Maroc. En effet, le Ministère de la santé au Maroc, dans le cadre du plan national du cancer 2010-2019, est en cours d'installation d'un programme de dépistage du CCU. Notre étude, nous a permis de mieux connaître les CAP des médecins ce qui permettra une meilleur définition des besoins en formation pour une meilleur insertion dans le programme national de dépistage du CCU.

La majorité (84,4%) des médecins rapportent qu'ils proposent des FCV de dépistage à leurs patientes. Ce résultat est important puisque de nombreuses études ont montré que les médecins généralistes peuvent contribuer efficacement à la

sensibilisation, l'information et la motivation des femmes vis-à-vis du dépistage [12-15].

Par ailleurs, les médecins touchent une large population et sont écoutés par leurs patients qui leur font confiance [16] ; ils peuvent ainsi conseiller ou inciter les femmes concernées à participer au dépistage organisé s'ils ont été eux-mêmes formés ou au minimum informés. Ils peuvent aussi contribuer à la réalisation systématique du FCV et l'orientation des femmes vers les niveaux de prise en charge plus spécialisées.

Seulement un médecin sur quatre connaît la technique des FCV et seulement 1 médecin sur 12 pratiquent eux mêmes les FCV. Cette proportion est très faible et représentent une limite majeure à l'installation de programmes de dépistage. Elle incite à instaurer des programmes de formation sur les techniques de FCV et de dépistage du CCU. En plus, la pratique du FCV que par des médecins femmes peut être due à un manque de formation ou à un blocage lié au contexte culturel marocain où les patientes préfèrent être examinées par des médecins femmes pour des consultations gynécologiques. Une meilleure sensibilisation des femmes associée à une formation adéquate des médecins contribuerait à atténuer l'effet de ces barrières. Cette formation des médecins devrait constituer une priorité dans tout programme de dépistage du CCU.

Notre étude a montré aussi un manque important d'information concernant la connaissance des âges de début et de fin de dépistage ainsi que de la périodicité de dépistage. Le manque de connaissances en matière d'épidémiologie du col utérin chez les médecins ainsi que le manque de formation pratique, particulièrement chez les médecins hommes, pour effectuer un FCV mettent l'accent sur l'importance d'une formation organisée dans ce domaine. Ce manque de connaissances et de formation en matière de dépistage est souvent observé avant le démarrage ou au début de la mise en place de ces programmes de dépistage. Ainsi, dans une étude menée en France par E. Monnet et al [14] 18 mois après le démarrage du programme pilote de dépistage du CCU, le niveau de connaissance du contenu de ce programme était modeste ; en effet 58% avaient déclaré que le dépistage pouvait être indiqué avant l'âge de 21 ans et devrait être interrompu à partir de 60 ans. Watson [17] avait rapporté que parmi les 259 médecins interrogés, uniquement 32% avaient répondu

correctement aux questions testant le niveau de connaissances relatives au dépistage des cancers du sein et de l'ovaire.

Concernant la connaissance des facteurs associés au CCU, les connaissances des médecins oscillaient entre moyenne et excellente. La connaissance des facteurs associés au CCU est un élément important dans toute activité de dépistage et de prévention. En effet, cette connaissance permettra d'identifier les femmes et les comportements à risque et ainsi d'adopter une communication et une attitude adaptées à chaque cas.

La connaissance des médecins sur la transmission de l'HPV était plutôt excellente. Cette connaissance est très importante dans l'éducation à la santé de la population pour une meilleure prévention de la transmission de l'infection HPV et ainsi du CCU. A l'inverse, les connaissances des médecins sur les génotypes de l'HPV associés au CCU étaient très faibles. Cet aspect n'est pas en fait d'une grande importance dans l'activité quotidienne des médecins des centres de santé et n'a pas un grand impact sur l'activité de dépistage et de prévention. Enfin, les connaissances des médecins sur les vaccins anti-HPV étaient aussi faibles. Ces connaissances sont pourtant capitales dans tout programme de prévention qui se baserait en partie sur la vaccination. En effet, cette connaissance permettra aux médecins d'identifier la population cible, de mieux convaincre les consultantes à se faire vacciner, de mieux répondre aux questions des consultantes et ainsi de mieux réussir tout programme de vaccination.

Conclusion

Les médecins exerçant dans le RSSB à la Wilaya de Fès ne sont pas suffisamment préparés pour une insertion dans un programme de dépistage du cancer du col utérin. Leur niveau de connaissances épidémiologiques sur le cancer du col et l'HPV est relativement modeste et leur participation à la pratique surtout du FCV est assez faible. Des actions de formation et de sensibilisation en matière de dépistage sont ainsi très recommandées et d'autres études pourraient être conduites pour évaluer l'impact des formations ainsi que l'insertion du personnel au programme de dépistage du cancer du col.

Bibliographie

1. Gueddari M. Diagnostic précoce des cancers du sein et du col utérin. Ministère de la Santé, direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies, Rabat 2001.
2. Ferlay J, Shin H, 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.
3. Association Lalla Salma de Lutte contre le cancer 2010. Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer : PNPCC. <http://www.contrelecancer.ma/fr/Axes%20strategiques%20et%20mesures.pdf>.
4. Austoker J. Screening for cervical cancer. *British medical journal*, 1994, 309:241–8.
5. Miller A B, Anderson G, Brisson J, Laidlaw J, Le Pitre N, Malcolmson P, et al. Report of national workshop on screening for cancer of cervix. *Canadian Medical Association journal*, 1991, 145:1301–25.
6. Coleman D et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Europe against cancer program, *European journal of cancer*, 1993, 29A:S1–38.
7. Ministère de la Santé - Maroc. Rapport « Santé en chiffres 2010 ».
8. Kupets R, Covens A. Strategies for the implementation of cervical and breast cancer screening of women by primary care physicians. *Gynecology and oncology*, 2001, 83:186–97
9. Gill JM, McClellan SA. The impact of referral to a primary physician on cervical cancer screening. *American journal of public health*, 2001, 91:451–4.
10. Lea JS, Miller DS. Optimum screening interventions for gynecologic malignancies. *Texas medicine*, 2001, 97:49–55.
11. Young JM, Ward JE. Strategies to improve cancer screening in general practice: are guidelines the answer? *Family practice*, 1999, 16:66–70

12. Austoker J. Cancer prevention in primary care: screening for cervical cancer. *British medical journal*, 1994, 309:24–8.
13. Boon ME, Beck S, Wijsman-Grootendorst A. Involving the general practitioner in screening for cervical cancer. *Cytopatology*, 1994, 5:69–75.
14. Monnet E, Mauny F, Marquant A, Michaud C, Ferry JP. Knowledge and participation of general practitioners in cervical cancer screening: survey in a French pilot area. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, 1998, 46:108–14.
15. Van Hal G, Matthyssen M, Thibaut A, Weyler J. Can Flemish women in semi-rural areas be motivated to attend organized breast cancer screening? *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, 1999, 47:119–27.
16. El Sawy AA. Le vécu du dépistage par le médecin généraliste. *Bulletin du cancer*, 1996, 83:761–3.
17. Lee M M, Lee F, Stewart S, McPhee S. Cancer screening practices among primary care physicians serving Chinese Americans in San Francisco. *Western journal of medicine*, 1999, 170:148–55

Annexes

Chirurgie Oui Non Non précisée :
 Date : / / Non précisée :
 Acte opératoire..... Non précisée :
 Curage ganglionnaire : Non Oui Non précisée :
 Nombre de gg : Localisation (gg).....
 Présence de métastases : Non Oui Non précisée :

 Anapath post-chirurgie (exérèse): Non précisée :
 pTNM T..... N..... M...

 Stade I..... II..... III... IV.....

Radiothérapie : Oui Non Non précisée :
 Date début : / / Date fin : / /

 Volume cible.....
 Dose totale :Gys
 Remarques :

Chimiothérapie : Oui Non Non précisée :
 Date début : / / Date fin : / /

 Premier protocole :
 Deuxième protocole :
 Troisième protocole :

Autres traitements

.....Date|.....|.....
Date|.....|.....
Date|.....|.....

Effets indésirables et complications graves

	Type	Date	Cause
Effet 1
Effet 2
Effet 3
Effet 4
Effet 5

Statut du malade

	DDN*	Vivant			PDV**	Décédé	Date de décès
		en rémission	malade	avec récurrence			
Année 1	<input type="checkbox"/>				
Année 2	<input type="checkbox"/>				
Année 3	<input type="checkbox"/>				
Année 4	<input type="checkbox"/>				
Année 5	<input type="checkbox"/>				

*DDN= Date des Dernières nouvelles

**PDV= Perdu De Vue

- **1^{ère} classification (cTNM)**

Tumeur (Taille de la tumeur en cm) |__|__|

Ganglion (Adénopathie) : |__| Oui |__| Non

Si oui, préciser la ou les Localisations :

.....

Métastases : |__| Oui |__| Non

Si oui préciser la ou les localisations :

.....

cTNM T N M

Stade I..... II..... III..... IV.....

- **2^{ème} Autres classifications**

.....

.....

Circuit du malade depuis le premier symptôme jusqu'à la prise en charge dans le centre de l'enquête

	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5
Dates	<input type="text"/>				
Formation	<input type="checkbox"/> Cabinet privé <input type="checkbox"/> Centre de santé <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> Autre.....	<input type="checkbox"/> Cabinet privé <input type="checkbox"/> Centre de santé <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> Autre.....	<input type="checkbox"/> Cabinet privé <input type="checkbox"/> Centre de santé <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> Autre.....	<input type="checkbox"/> Cabinet privé <input type="checkbox"/> Centre de santé <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> Autre.....	<input type="checkbox"/> Cabinet privé <input type="checkbox"/> Centre de santé <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> Autre.....
Ville	<input type="text"/>				
Distance p/r résidence	<input type="text"/>				
Personne consultée	<input type="checkbox"/> Médecin généraliste <input type="checkbox"/> Médecin spécialiste <input type="checkbox"/> Pharmacien <input type="checkbox"/> Sage femme <input type="checkbox"/> Infirmier (e) <input type="checkbox"/> Guérisseur <input type="checkbox"/> Autres.....	<input type="checkbox"/> Médecin généraliste <input type="checkbox"/> Médecin spécialiste <input type="checkbox"/> Pharmacien <input type="checkbox"/> Sage femme <input type="checkbox"/> Infirmier (e) <input type="checkbox"/> Guérisseur <input type="checkbox"/> Autres.....	<input type="checkbox"/> Médecin généraliste <input type="checkbox"/> Médecin spécialiste <input type="checkbox"/> Pharmacien <input type="checkbox"/> Sage femme <input type="checkbox"/> Infirmier (e) <input type="checkbox"/> Guérisseur <input type="checkbox"/> Autres.....	<input type="checkbox"/> Médecin généraliste <input type="checkbox"/> Médecin spécialiste <input type="checkbox"/> Pharmacien <input type="checkbox"/> Sage femme <input type="checkbox"/> Infirmier (e) <input type="checkbox"/> Guérisseur <input type="checkbox"/> Autres.....	<input type="checkbox"/> Médecin généraliste <input type="checkbox"/> Médecin spécialiste <input type="checkbox"/> Pharmacien <input type="checkbox"/> Sage femme <input type="checkbox"/> Infirmier (e) <input type="checkbox"/> Guérisseur <input type="checkbox"/> Autres.....
Diagnostic porté	<input type="text"/>				
Décision prise	<input type="checkbox"/> Hospitalisation <input type="checkbox"/> Traitement <input type="checkbox"/> Bilan <input type="checkbox"/> Orientation <input type="checkbox"/> Autres.....	<input type="checkbox"/> Hospitalisation <input type="checkbox"/> Traitement <input type="checkbox"/> Bilan <input type="checkbox"/> Orientation <input type="checkbox"/> Autres.....	<input type="checkbox"/> Hospitalisation <input type="checkbox"/> Traitement <input type="checkbox"/> Bilan <input type="checkbox"/> Orientation <input type="checkbox"/> Autres.....	<input type="checkbox"/> Hospitalisation <input type="checkbox"/> Traitement <input type="checkbox"/> Bilan <input type="checkbox"/> Orientation <input type="checkbox"/> Autres.....	<input type="checkbox"/> Hospitalisation <input type="checkbox"/> Traitement <input type="checkbox"/> Bilan <input type="checkbox"/> Orientation <input type="checkbox"/> Autres.....
Si référence, où ?	<input type="text"/>				
Attitude du patient	<input type="text"/>				

Perception de la maladie par le malade

	Pas grave du tout	Peu grave	Moyennement grave	Très grave
Comment aviez-vous perçu votre maladie lors des premiers symptômes ?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Comment aviez-vous perçu votre maladie lors du diagnostic du cancer ?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Et comment la percevez-vous maintenant ?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Comment jugez-vous le délai entre le premier symptôme et le premier diagnostic du cancer ?	<input type="checkbox"/> Court	<input type="checkbox"/> Moyen	<input type="checkbox"/> Long	
Comment jugez-vous le délai entre le diagnostic du cancer et le début du traitement (du cancer) ?	<input type="checkbox"/> Court	<input type="checkbox"/> Moyen	<input type="checkbox"/> Long	

Annexe 3 Questionnaires « Etude cas témoins sur les facteurs de risque du cancer du col de l'utérus au Maroc »

Questionnaire « cas »

Numéro dossier (enquête) _ _ _ _ _ _
Référence dossier hospitalier (AA / NNNNN) _ _ _ / _ _ _ _ _
Téléphone de contact : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Informations sociodémographiques sur la patiente

Age : | _ | _ | (en année)

Taille : | _ | _ | _ | cm

Poids actuel : | _ | _ | Kg

Depuis quand vous avez le poids actuelle ? | _ | _ | (Précisez l'unité de temps)

Quel-est votre poids habituel ? | _ | _ | Kg | _ | Non précisé

Pendant combien de temps vous avez gardé votre poids habituel ? | _ | _ | Année

Si changement de poids, précisez depuis quand ?

| _ | _ | (Précisez l'unité de temps)

Tour de taille : | _ | _ | _ | cm

Tour de hanche : | _ | _ | _ | cm

Profession de la patiente :

Profession du mari :

Statut matrimonial : | _ | Célibataire | _ | Marié(e) | _ | Divorcé(e) | _ | Veuf (ve)

Nombre d'enfants : | _ | _ |

Niveau socio-économique : | _ | Bas | _ | Moyen | _ | Haut

Couverture sociale : | _ | Mutuelle - Assurance | _ | Pas de couverture sociale

Niveau d'étude : | _ | Analphabète | _ | Primaire | _ | Secondaire | _ | Supérieur
| _ | Autre (Précisez) _____

Origine du patient :

| _ | Urbain | _ | Rural | _ | Sub urbain

Activité physique : | _ | Oui | _ | Non

Si oui précisez : Nature :

Fréquence : | _ | / Semaine

Nombre d'heure de sommeil moyenne habituellement par jour :

| _ | Plus de 10 h | _ | 8-10h | _ | 7-8h | _ | 6-7 h | _ | <5h

Antécédents cliniques personnels

Cancers : | _ | Oui | _ | Non

Si oui précisez : Le type d'atteinte :

Date de l'atteinte : | _ | _ | _ | (JJ // MM // AA)

Autres antécédents médicaux et chirurgicaux (dates (JJ // MM // AA))

1-..... | _ | _ | _ | 2-..... | _ | _ | _ |

3-..... | _ | _ | _ | 4-..... | _ | _ | _ |

5-..... | _ | _ | _ | 6-..... | _ | _ | _ |

Antécédents familiaux de cancer

| _ | Oui

| _ | Non

Si oui précisez :

➤ le lien de parenté :

➤ La localisation :

Test de dépistage du cancer du col :

| _ | Oui

| _ | Non

Si oui précisez le nombre de test : | _ | _ |

Information sur la maladie (Atteinte cancéreuse actuelle)

Date de début des symptômes : |__| |__| |__| (JJ // MM // AA)

Date de la première consultation : |__| |__| |__| (JJ // MM // AA)

Date du premier diagnostic : |__| |__| |__| (JJ // MM // AA)

Date de la première hospitalisation : |__| |__| |__| (JJ // MM // AA)

Lieu du diagnostic :

Ville..... Secteur : Public Privé Autres :.....

Spécialité du médecin ayant fait le diagnostic :

Facteurs de risque

Age aux premières règles : |__| |__| en année

Nombre de grossesse : |__| |__| Nombre de parité : |__| |__|

Age à la première grossesse : |__| |__| en année

Age à la dernière grossesse : |__| |__| en année

Nombre d'avortement : |__| spontané |__| Provoqué

Ménopause : Oui Non

Si oui précisez l'âge : |__| |__| en année

Utilisation de contraceptif par voie orale : Oui Non

Si oui précisez :

L'âge de la première administration : |__| |__| en année

La durée d'utilisation: |__| |__| en année

Utilisation de contraceptif par voie injectable : Oui Non

Si oui précisez :

L'âge de la première administration : |__| |__| en année

La durée d'utilisation: |__| |__| en année

Utilisation de préservatif et/ou de diaphragme : Oui Non

Si oui précisez la fréquence :

Toujours fréquemment rarement jamais

Statut tabagique :

Avez-vous déjà fumé : Oui Non

Si oui est ce que vous fumez actuellement :

Quotidiennement Occasionnellement Je ne fume plus

Age de début de tabac : |__| |__| en année

Durée : |__| |__| en année

Quantité moyenne de cigarettes fumées : |__| |__| par : Jour Semaine

Age d'arrêt (Pour les anciennes fumeuses) : |__| |__| en année

Etes-vous exposé au tabac dans votre entourage familial :

Oui Non

Etes-vous exposé au tabac dans votre entourage professionnel :

Oui Non Non concernée

Infections sexuellement transmissibles au cours de la vie :

Oui Non Si oui précisez : Le nombre : |__| |__|

Les types

Notion de perte vaginale : Oui Non

Si oui précisez : La couleur :.....

La fréquence : Toujours Fréquemment rarement Jamais

Notion de prurit vaginal : Oui Non

Si oui précisez la fréquence :

Toujours Fréquemment rarement Jamais

Notion d'herpès (ulcération) génital : Oui Non

Notion de condylome génital : Oui Non

Age du premier rapport sexuel : | en année

Nombre de partenaires sexuels au cours de la vie : |

Rapports sexuels lors de la menstruation (règles) : Oui Non

Si oui précisez la fréquence : Rarement souvent très souvent

Toilette intime après chaque rapport sexuel :

Toujours parfois Rarement Jamais

Nombre de partenaires sexuels chez le mari (ou le(s) conjoints) au cours de la vie :

|

Infections sexuellement transmissibles chez le mari (ou le(s) conjoints) :

Oui Non Si oui précisez : Le nombre |

Les types

.....

Notion d'herpès (ulcération) génital chez le mari (ou le(s) conjoints) :

Oui Non

Notion de condylome génital chez le mari (ou le(s) conjoints) :

Oui Non

Etat d'immunodéficiences

HIV infection Oui Non

Patiente transplanté Oui Non

Patiente sous immunosuppresseurs Oui Non

Hygiène intime :

Utilisation du bain traditionnel (Hammam) : Oui Non ;

Si oui précisez la fréquence : / (précisez l'unité de temps : semaine, mois..)

Toilettes intimes après chaque utilisation des WC :

Toujours Parfois rarement Jamais

Dans vos toilettes intimes : vous utilisez :

Rien ou papier Hygiénique l'eau seulement eau+Savon

Si eau+savon précisez le type du savon :

Pharmaceutique Non aromatisé Aromatisé

Stress

Comment évaluez-vous votre niveau de stress habituellement?

Faible Moyen Elevé Très élevé

Alimentations :

Cochez la colonne qui décrit à quelle fréquence mangez-vous habituellement chaque aliment :

	Quotidiens	La plupart des jours	Plus d'une fois par semaine	À certains moments ou variations saisonnières	Rarement ou jamais
Boissons					
Lait	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jus de fruits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Soda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Limonade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Boissons pour sportifs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Café	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bière, vin,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les protéines					
Bœuf, poulet ...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poisson	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Féculents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yogourt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fromage,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Œufs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glucides aliments					
Pains, petits pains	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céréales (froide ou chaude)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Riz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fruit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Légumes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres					
Beurre,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Huiles,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sauces à salade, mayonnaise,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
frites,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beignets, tartes, pâtisseries,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ice cream,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Khliá,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Aspect morphologique du cancer

- Kc limité au col utérin
- Kc dépassant le col utérin sans extension à distance du pelvis ne dépassant pas le 1/3 sup du vagin et n'atteignant pas un paramètre
- Kc dépassant le col utérin sans extension à distance du pelvis dépassant le 1/3 sup du vagin ou atteignant un paramètre
- Kc dépassant le col utérin avec extension à distance du pelvis
- Kc du col restant
- Kc du col pendant la grossesse
- Volume tumoral :.....

Questionnaire « Témoins »

Numéro dossier (enquête) | _ | _ | _ | _ | _ | _ |
Référence dossier hospitalier (AA / NNNNN) | _ | _ | _ | / | _ | _ | _ | _ | _ |
Téléphone de contact : | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ |

Motif de consultation (ou diagnostic) :
.....

Informations sociodémographiques sur la patiente

Age : | _ | _ | (en année)

Taille : | _ | _ | _ | cm Poids actuel : | _ | _ | Kg

Depuis quand vous avez le poids actuelle ? | _ | _ | (Précisez l'unité de temps)

Quel-est votre poids habituel ? | _ | _ | Kg | _ | Non précisé

Pendant combien de temps vous avez gardé votre poids habituel ? | _ | _ | Année

Si changement de poids, précisez depuis quand ? | _ | _ | (Précisez l'unité de temps)

Tour de taille : | _ | _ | _ | cm Tour de hanche : | _ | _ | _ | cm

Profession de la patiente :

Profession du mari :

Statut matrimonial : | _ | Célibataire | _ | Marié(e) | _ | Divorcé(e) | _ | Veuf
(ve)

Nombre d'enfants : | _ | _ |

Niveau socio-économique : | _ | Bas | _ | Moyen | _ | Haut

Couverture sociale : | _ | Mutuelle - Assurance | _ | Pas de couverture sociale

Niveau d'étude : | _ | Analphabète | _ | Primaire | _ | Secondaire | _ | Supérieur

| _ | Autre (Précisez) _____

Origine du patient : | _ | Urbain | _ | Rural | _ | Sub urbain

Activité physique : | _ | Oui | _ | Non

Si oui précisez : Nature :

Fréquence : | _ | / Semaine

Nombre d'heure de sommeil moyenne habituellement par jour :

| _ | Plus de 10 h | _ | 8-10h | _ | 7-8h | _ | 6-7 h | _ | <5h

Antécédents cliniques personnels

Cancers : | _ | Oui | _ | Non

Si oui précisez : Le type d'atteinte :

Date de l'atteinte : | _ | _ | _ | (JJ // MM // AA)

Autres antécédents médicaux et chirurgicaux (dates (JJ // MM // AA))

1-..... | _ | _ | _ | 2- | _ | _ | _ |

3-..... | _ | _ | _ | 4- | _ | _ | _ |

5-..... | _ | _ | _ | 6- | _ | _ | _ |

Antécédents familiaux de cancer

| _ | Oui | _ | Non

Si oui précisez :

➤ le lien de parenté :

➤ La localisation :

Test de dépistage du cancer du col :

| _ | Oui | _ | Non

Si oui précisez le nombre de test : | _ | _ |

Information sur la maladie actuelle

Symptômes :

Date de début des symptômes : | _ | _ | _ | (JJ // MM // AA)

Date de la première consultation : |__|_|_|_|_| (JJ // MM // AA)

Date du premier diagnostic : |__|_|_|_|_| (JJ // MM // AA)

Date de la première hospitalisation : |__|_|_|_|_| (JJ // MM // AA)

Lieu du diagnostic :

Ville..... Secteur : Public Privé Autres :.....

Spécialité du médecin ayant fait le diagnostic :

Facteurs de risque

Age aux premières règles : |__|_|_| en année

Nombre de grossesse : |__|_|_| **Nombre de parité** : |__|_|_|

Age à la première grossesse : |__|_|_| en année

Age à la dernière grossesse : |__|_|_| en année

Nombre d'avortement : |__|_| spontané Provoqué

Ménopause : Oui Non

Si oui précisez l'âge : |__|_|_| en année

Utilisation de contraceptif par voie orale : Oui Non

Si oui précisez :

L'âge de la première administration : |__|_|_| en année

La durée d'utilisation: |__|_|_| en année

Utilisation de contraceptif par voie injectable : Oui Non

Si oui précisez :

L'âge de la première administration : |__|_|_| en année

La durée d'utilisation: |__|_|_| en année

Utilisation de préservatif et/ou de diaphragme : Oui Non

Si oui précisez la fréquence :

Toujours fréquemment rarement jamais

Statut tabagique :

Avez-vous déjà fumé : Oui Non

Si oui est ce que vous fumez actuellement :

Quotidiennement Occasionnellement Je ne fume plus

Age de début de tabac : |__|_|_| en année

Durée : |__|_|_| en année

Quantité moyenne de cigarettes fumées : |__|_|_| par : Jour Semaine

Age d'arrêt (Pour les anciennes fumeuses) : |__|_|_| en année

Etes-vous exposé au tabac dans votre entourage familial : Oui Non

Etes-vous exposé au tabac dans votre entourage professionnel :
 Oui Non Non concernée

Infections sexuellement transmissibles au cours de la vie :

Oui Non Si oui précisez : Le nombre : |__|_|_|

Les types

Notion de perte vaginale : Oui Non

Si oui précisez : La couleur :.....

La fréquence : Toujours Fréquemment rarement Jamais

Notion de prurit vaginal : Oui Non

Si oui précisez la fréquence :

Toujours Fréquemment rarement Jamais

Notion d'herpès (ulcération) génital : Oui Non

Notion de condylome génital : Oui Non

Age du premier rapport sexuel : | en année

Nombre de partenaires sexuels au cours de la vie : |

Rapports sexuels lors de la menstruation (règles) : Oui Non
Si oui précisez la fréquence : Rarement souvent très souvent

Toilette intime après chaque rapport sexuel :
 Toujours parfois Rarement Jamais

Nombre de partenaires sexuels chez le mari (ou le(s) conjoints) au cours de la vie :
|

Infections sexuellement transmissibles chez le mari (ou le(s) conjoints) :
 Oui Non Si oui précisez : Le nombre |
Les types

Notion d'herpès (ulcération) génital chez le mari (ou le(s) conjoints) :
 Oui Non

Notion de condylome génital chez le mari (ou le(s) conjoints) : Oui Non

Etat d'immunodéficiences

HIV infection Oui Non
Patiente transplanté Oui Non
Patiente sous immunosuppresseurs Oui Non

Hygiène intime :

Utilisation du bain traditionnel (Hamman) : Oui Non ;
Si oui précisez la fréquence : /(précisez l'unité de temps : semaine, mois..)
Toilettes intimes après chaque utilisation des WC :
 Toujours Parfois rarement Jamais
Dans vos toilettes intimes : vous utilisez :
 Rien ou papier Hygiénique l'eau seulement eau+Savon
Si eau+savon précisez le type du savon :
 Pharmaceutique Non aromatisé Aromatisé

Stress

Comment évaluez-vous votre niveau de stress habituellement?
 Faible Moyen Elevé Très élevé

Cytologie (FCV) :

○ Satisfaisant : Oui Non
Précisez :
 Inflammatoire ASCUS Lésions intra-épithéliales bas grade
 Lésions intra-épithéliales haut grade ASC-H Carcinome invasif

Alimentations :

Cochez la colonne qui décrit à quelle fréquence mangez-vous habituellement chaque aliment :

	Quotidiens	La plupart des jours	Plus d'une fois par semaine	À certains moments ou variations saisonnières	Rarement ou jamais
Boissons					
Lait	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jus de fruits	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Soda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Limonade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Boissons pour sportifs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Café	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bière, vin,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les protéines					
Boeuf, poulet ...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poisson	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Féculents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yogourt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fromage,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Œufs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glucides aliments					
Pains, petits pains	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céréales (froide ou chaude)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Riz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fruit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Légumes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres					
Beurre,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Huiles,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sauces à salade, mayonnaise,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
frites,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beignets, tartes, pâtisseries,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ice cream,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Khliâ,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 4 : Détection et géotypage de l'HPV

The nested PCR amplification of a conserved region of the HPV L1 gene DNA with the consensus MY09/MY11 and GP5+/GP6+ primers followed by genotyping with direct DNA sequencing, generally accepted as a scientific tool in research, was used in our study. For primary PCR amplification, all specimens were first subjected to PCR amplification with HPV consensus primers MY09/MY11. PCR amplifications were carried out in 25µL reaction mixture containing 10pmol of each primer, 1.5mM MgCl₂ and 1U TaqGoldPolymerase (AppliedBiosystems, Foster city, CA, USA). DNA was amplified in Gen Amp PCR System 9700 apparatus (Applied Biosystem) with the following steps: an initial 10min denaturation at 94°C, followed by 40 cycles of 94°C for 1min, 55°C for 1min, and 72°C for 1min, and a final elongation step of 7min at 72°C. For nested PCR, 2µL of the MY09/MY11 PCR products was used as a template with a pair of GP5+/GP6+ general primers. PCR amplifications were carried out in 25µL reaction mixture containing the same reagents at equal concentrations as the primary PCR. DNA amplification was performed following steps of the first PCR.

After completion of the primary and the nested PCR, a 5µL aliquot of the PCR products was pipeted out from each tube and mixed with 2µL loading fluid for electrophoresis in a 2% agarose-gel containing ethidium-bromide. The gel was examined under UV-light. Visualization of a 450bp PCR product band in the MY09/MY11 lane and/or a 150bp band in the nested PCR lane on the agarose-gel provided evidence of HPV-DNA in the sample, pending genotyping with direct DNA sequencing as a means of final validation.

For DNA sequencing, the nested PCR products, if positive, were purified by PCR purification ExoSAP-IT clean up system (USB, USA) and sequenced directly using GP6+ primer as the sequencing primer and BigDye®Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (AppliedBiosystems, Foster city, CA, USA), according to manufacturer's protocol, on an ABI3130XL DNA analyzer. Nucleotides sequences were aligned and compared with those of known HPV types available through GenBank by using the online BLAST 2.0 software server (<http://www.ncbi.nih.gov/blast>). In accordance with established guidelines, a nucleotide sequence was assigned to an HPV type if it corresponded with a known HPV genotype by greater than 95% similarity over more than 50 bases.

Annexe 5 : Classification FIGO du cancer du col

Stade FIGO	Tumeur
Stade 0	Tumeur intraépithéliale (CIN)
Stade I	Tumeur limitée au col
Ia1	Invasion < 3mm en profondeur et < 7 mm en surface
Ia2	Invasion entre 3 et 5 mm en profondeur et < 7 mm en surface
Ib1	Lésion invasive du col > au stade Ia2 et < à 4 cm
Ib2	Lésion invasive du col > 4 cm
Stade II	Tumeur dépassant le col sans atteinte de la paroi pelvienne ou du 1/3 inférieur du vagin
IIa	Avec atteinte du vagin proximal
IIb	Avec atteinte du paramètre
Stade III	Tumeur étendue à la paroi pelvienne, au 1/3 inférieur du vagin ou comprimant l'uretère
IIIa	Extension au 1/3 inférieur du vagin sans atteinte de la paroi pelvienne
IIIb	Extension à la paroi pelvienne et/ou retentissement rénal
Stade IV	Tumeur étendue aux organes de voisinage
IVa	Extension au rectum ou à la vessie
IVb	Métastases à distance au-delà du pelvis

Annexe 6 : Analyses complémentaires : Etude de l'interaction entre les caractéristiques sociodémographiques des femmes.

Tableau 1 : Etude de l'association entre le milieu de résidence et les caractéristiques sociodémographiques et socioéconomique de la population d'étude (Cas et témoins)

	Cas			Témoins		
	Rural n=58	Urbain n=85	<i>P</i>	Rural n=20	Urbain n=251	<i>P</i>
Niveau d'étude			NA			0,005
Analphabète	91,1	79,5		90,0	52,5	
Primaire	7,1	15,7		5,0	19,3	
Secondaire et plus	1,8	3,8		5,0	28,2	
Assurance maladie			0,3			0,01
Oui	10,7	17,3		15,0	43,7	
Non	89,3	82,7		85,0	56,3	
Niveau socioéconomique			0,06			0,2
Bas	9,3	21,5		75,0	61,5	
Moyen et plus	90,7	78,5		25,0	38,5	
Statut matrimonial			0,6			0,06
Mariée	58,6	62,2		65,0	74,4	
Veuve	24,1	26,8		15,0	19,6	
Divorcée	17,3	11,0		20,0	6,0	

Tableau 2 : Etude de l'association entre le niveau d'étude et les caractéristiques sociodémographiques et socioéconomique de la population d'étude (Cas et témoins)

	Cas				Témoins			
	Analphabète n=113	Primaire n=17	Secondaire et supérieur n=4	<i>P</i>	Analphabète n=155	Primaire n=48	Secondaire et supérieur n=70	<i>P</i>
Assurance maladie				NA				0,003
Oui	12,0	5,9	75,0		33,1	38,3	57,4	
Non	88,0	94,1	25,0		66,9	61,7	42,6	
Niveau socioéconomique				NA				<10 ⁻³
Moyen et plus	12,4	17,7	75,0		20,5	42,6	69,1	
Bas	87,6	82,3	25,0		79,5	57,5	30,9	
Statut matrimonial				NA				<10 ⁻³
Mariée	58,9	66,6	100		66,9	70,8	87,1	
Veuve	27,7	6,7	0,0		28,6	12,5	7,2	
Divorcée	13,4	26,7	0,0		4,5	16,7	5,7	

Annexe 7 : Calcul du nombre de sujet nécessaire

Une étude cas-témoins mono-centrique, avec 214 cas et 203 témoins, réalisée entre novembre 1991 et juin 1993 à l'Institut National d'Oncologie de Rabat estime la fréquence de l'infection par l'HPV chez les cas de cancer du col de l'utérus à 94,6% et chez les témoins à 20,5% (OR ajusté sur l'âge=61,65 ; IC95% [29,24–129,99]). L'OR ajusté sur l'âge mesurant l'association entre les différents types d'HPV et le cancer varie, dans cette étude, entre 17.19 (3,95–74,86) et 201,60 (76,31–532,59). Pour une probabilité que la différence observée entre les deux échantillons reflète une différence réelle entre les deux population $(1-\alpha)=95\%$ et une probabilité que si les deux population différent, les échantillons présentent une différence significative (puissance $1-\beta)=90\%$, pour une proportion d'exposés au HPV chez les témoins estimée à 20,5% et pour un OR (le plus proche de 1) estimé à 3,95 le nombre de sujets nécessaire pour la réalisation de cette étude est calculé à partir de la formule suivante :

$$m = \frac{\left[\frac{Z_\alpha}{2} + Z_\beta \sqrt{P(1-P)} \right]^2}{\left(P - \frac{1}{2} \right)^2}$$

Avec :

- m est le nombre de paires discordantes.
- Z_α est la valeur de Z correspondant à α (risque de première espèce) pour une situation bilatérale ; α choisi en fonction du degré de confiance $(1-\alpha)$ désiré ; ici 95% ;

- $P = \frac{\psi}{(1+\psi)} \approx \frac{R}{(1+R)}$ avec ψ est l'OR et R c'est le RR

$$m = \frac{\left[\frac{1,96}{2} + 1,28 \sqrt{0,8 \times 0,2} \right]^2}{\left(0,8 - \frac{1}{2} \right)^2} = 24,73$$

Le nombre total de paires M exige en moyenne (to yield) de rapporter le nombre de paires discordantes sachant p_e qui est la probabilité d'une paire discordante :

$$M = m / p_e$$

Bien que strictement parlant, p_e dépend des critères d'appariement, il existe une seule manière de faire une approximation brute.

$$p_e \approx (p_0 q_1 + p_1 q_0)$$

Où p_0 est la proportion estimée des témoins exposés dans la population cible et p_1 la proportion estimée des cas exposés déterminée à partir de la formule suivante :

$$p_1 \approx \frac{p_0 R}{[1 + p_0 (R - 1)]}$$

Les quantités q_0 et q_1 sont définis par $q_0 = 1 - p_0$ et $q_1 = 1 - p_1$ respectivement.

Ainsi,
$$M = \frac{m}{(p_0 q_1 + p_1 q_0)}$$

Dans notre étude,

$$p_0 = 0,205 \quad \text{et} \quad q_0 = 1 - 0,205 = 0,795$$

$$\text{Et} \quad p_1 \approx \frac{0,205 \times 3,95}{[1 + 0,205(3,95 - 1)]} = 0,5046 \quad \text{et} \quad q_1 = 1 - 0,5046 = 0,4954$$

$$p_e \approx (0,205 \times 0,4954 + 0,795 \times 0,5046) = 0,5027$$

Au total, nous aurons besoin de : $M = \frac{24,73}{50,27} \approx 49,20$

Le nombre total de sujets nécessaires à l'étude pour l'estimation du facteur de risque principal (HPV) est de 100 et dans chacun des deux groupes est de 50.

Tableau : Distribution des cas et des témoins en fonction de l'infection à HPV et de son association au cancer du col. Rabat, 1993.

	Cas		Témoins		RC	IC95%
	Effectif	%	Effectif	%		
HPV ADN						
Négative	10	5,4	147	79,5	1,0	
Positive	176	94,6	38	20,5	61,7	29,2-130,0
Non testé	28		18			
HPV						
Negative	10	5,4	147	79,5	1,0	
16	126	67,7	8	4,3	201,6	76,3-532,6
18	15	8,1	2	1,1	93,0	18,1-478,4
30s (31,33, 35)	7	3,8	2	1,1	39,3	6,8-225,9
45	9	4,8	3	1,6	54,8	12,1-248,9
50s (51,52, 56, 58, 59)	6	3,2	4	2,2	17,2	3,9-74,9

RC : Rapport de Cote non ajusté.

IC95% : Intervalle de confiance à 95%.

Annexe 8 : Estimation de la puissance statistique pour notre étude cas-témoins (144 cas de cancer du col et 288 témoins)

P[£]	RC*	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2	2,3	2,4	2,5	2,6	2,7	2,8	2,9	3,0
5		4,2	6,6	9,6	13,3	17,6	22,4	27,6	33,0	38,5	44,1	49,5	54,8	59,8	64,5	68,8	72,8	76,4	79,6	82,5	85,0
10		4,9	8,6	13,6	19,9	27,1	35,0	43,2	51,3	59,0	66,0	72,3	77,8	82,4	86,2	89,4	91,9	93,8	95,4	96,6	97,5
15		5,5	10,2	16,9	25,2	34,6	44,5	54,3	63,4	71,4	78,2	83,7	88,1	91,5	94,0	95,8	97,1	98,1	98,7	99,1	99,4
20		5,9	11,5	19,5	29,4	40,4	51,5	62,0	71,2	78,9	84,9	89,5	92,9	95,3	96,9	98,0	98,7	99,2	99,5	99,7	99,8
30		6,5	13,3	23,1	35,0	47,7	59,9	70,6	79,3	86,0	90,8	94,2	96,4	97,8	98,7	99,2	99,6	99,8	99,9	99,9	100
40		6,7	14,2	24,8	37,5	50,7	63,0	73,5	81,8	88,0	92,3	95,2	97,1	98,3	99,0	99,4	99,7	99,8	99,9	99,9	100

* RC : Rapport de cote

£ Prévalence du facteur de risque