

Le cancer du col utérin aux pays du Maghreb (Maroc – Algérie – Tunisie) : profil épidémiologique et politique de lutte

Cervical cancer in the Maghreb country (Morocco - Algeria - Tunisia) : epidemiological, clinical profile and control policy

Ikram Yazghich, Mohamed Berraho

*Laboratoire d'Epidémiologie, Recherche Clinique et Santé Communautaire.
Faculté de Médecine et de Pharmacie. Université Sidi Mohammed BenAbdellah – Fès – Maroc.*

RÉSUMÉ

Introduction: Le Cancer du Col de l'Utérus (CCU) représente un problème de santé publique dans les pays du Maghreb avec une mortalité élevée et un impact socioéconomique important. L'objectif de ce travail est d'exposer l'état de lieu épidémiologique, ainsi que les programmes de prévention et de prise en charge du CCU au Maghreb (Maroc, Algérie et Tunisie).

Méthodes: Pour la réalisation de ce travail, nous avons effectué des recherches sur les données de morbidité et de mortalité; les plans cancer auprès des trois pays du Maghreb (Maroc, Algérie et Tunisie); la surveillance du CCU pour chaque pays; les programmes de prévention du CCU notamment, la vaccination, le dépistage, les campagnes d'information, de sensibilisation et d'éducation; et les travaux de recherche réalisés au Maroc, en Algérie et en Tunisie. Nous avons interrogé les bases de données (Pubmed, Sciencesdirect etc.), les sites ministériels, le site de l'Organisation Mondiale de la Santé, les sites de fondations et des centres de recherche en cancer.

Résultats : Au Maghreb, le CCU est diagnostiqué à des stades avancés. La majorité des patientes se présentaient à des stades avancés (stade II, III et IV). Concernant le profil histologique le carcinome épidermoïde était prédominant. Les infections HPV, HPV 16 et HPV 18, en simple ou multiple infection, ont été de loin les types d'HPV les plus associés au CCU dans les pays du Maghreb. Les trois pays du Maghreb ont mis en place des plans cancer pour prévenir et contrôler cette maladie et ces impacts. Parmi les points forts de la politique sanitaire en cancérologie, dans ces trois pays, on soulève l'existence de registre de cancer permettant la surveillance de la maladie et de son évolution. Concernant la prévention du CCU, dans les trois pays du Maghreb, on note l'absence de programmes de prévention primaire (vaccin anti HPV et lutte contre les facteurs de risque du CCU) et beaucoup d'insuffisances concernant la prévention secondaire et tertiaire.

Conclusion : Pour remporter la lutte contre le CCU, les pays du Maghreb sont appelés à renforcer globalement le système de santé, à consolider la politique nationale et les directives nationales de lutte contre le CCU et à allouer les ressources financières et techniques pour appuyer la mise en œuvre de la politique et de ces lignes directrices afin de rendre les services de soins accessibles et abordables pour les femmes et les jeunes filles.

Mots-clés

Cancer du col de l'utérus – Epidémiologie – Prévention – Dépistage – Programme – Maroc – Algérie - Tunisie.

SUMMARY

Introduction: Cervical cancer is a public health problem in the Maghreb countries with high mortality and socio-economic impact. The objective of this subject is exposed the epidemiological profile, programs of prevention and the support of cervical cancer in Maghreb (Morocco, Tunisia and Algeria).

Methods: To implement this work, we carried out research on morbidity and mortality; cancer plans for Maghreb countries (Morocco, Algeria and Tunisia); cervical cancer surveillance for each country; the prevention programs of cervical cancer including vaccination, screening, information campaigns, awareness and education; and research conducted in Morocco, Algeria and Tunisia.

We interviewed databases (Pubmed, Sciences Direct etc.), ministerial website, World Health Organization website, foundations website and centers of cancer research.

Results: The cervical cancer (CC) is diagnosed at advanced stages. The majority of patients are in advanced stages (stage II, III and IV). Regarding the histological profile squamous cell carcinoma is predominant. HPV 16 and HPV 18 single or multiple infection are by far the most common types of HPV associated with CCU in the Maghreb countries concerning the microbiological profile. All three countries have set up a cancer plans to prevent and control this disease and these impacts. Among the strong points of health policy in cancerology, in all three countries, we raised the existence of a cancer registry for monitoring and evolution of disease. Regarding the prevention of CC, in the three Maghreb countries, there is no primary prevention program (HPV vaccine and the struggle against risk factors), much deficiencies about secondary and tertiary prevention.

Conclusion : To win the fight against the CC, the Maghreb countries are called to strengthen the health system globally, to consolidate the national policy and the national guidelines to fight against the CC and to allocate the financial and technical resources to support the implementation policy and guidelines to make services accessible and affordable for women and girls.

Key-words

Cervical Cancer – Epidemiology – Prevention – Screening – Program – Morocco – Algeria - Tunisia

سرطان عنق الرحم في بلدان المغرب العربي (المغرب ، الجزائر ، تونس) : معطيات التوصيف السريري و الوبائي وسياسات السيطرة

برحو محمد، إكرام يازغيش

المقدمة: يشكل سرطان عنق الرحم مشكلة صحة العمومية في الدول المغاربية بسبب ارتفاع معدل الوفيات وتأثيراته الاجتماعية والاقتصادية. الهدف من هذا البحث هو وصف الحالة الوبائية، برامج الوقاية والتحمل لسرطان عنق الرحم في الدول المغربية الثلاث (المغرب، الجزائر وتونس).

منهجية البحث: للقيام بهذه الدراسة، أجرينا أبحاثا حول بيانات الوفيات والأمراض؛ خطط مكافحة السرطان في الدول المغاربية الثلاث (المغرب، الجزائر وتونس)؛ مراقبة سرطان عنق الرحم في كل دولة على حدة؛ خطط الوقاية من سرطان عنق الرحم بما في ذلك التلقيح، الحملات الإعلامية، التوعوية والتثقيفية؛ والأبحاث المنجزة في المغرب، الجزائر وتونس. لقد قمنا بسؤال محرك البحث في كل من مصادر البيانات (Pubmed, Sciencesdirect الخ) مواقع وزارية، موقع منظمة الصحة العمومية مواقع المؤسسات و مراكز البحث في السرطان.

النتائج : يتم تشخيص سرطان عنق الرحم في مراحل متأخرة. حيث ان أغلبية المريضات تأتي في مراحل متقدمة للمرض (مرحلة III, II, وIV). افاد البحث ان سرطان الخلايا الحرشفية هو النوع النسيجي السائد في المنطقة. فيما يتعلق بالسنف الميكروبيولوجي للعدوى بالفيروس الحليمي البشري كانت العدوى الأحادية والمتعددة بالنوعين 16 و 18 هي الأكثر انتشارا و المسببة لسرطان عنق الرحم في الدول المغاربية. لقد قامت البلدان الثلاثة بوضع خطط للوقاية ومكافحة هذا النوع من السرطان وآثاره من بين النقاط القوية للسياسة الصحية في علم الأورام، في البلدان الثلاث، قيام هاته الدول بوضع سجل السرطان حتى يتسنى لها مراقبة المرض وتطوره. في المقابل لاحظنا غياب برامج الوقاية الأولية (لقاح فيروس الورم الحليمي البشري والسيطرة على اسباب الاصابة بسرطان عنق الرحم) والكثير من التقصير فيما يتعلق بالوقاية الثانوية والثالثة.

استنتاج : للسيطرة على سرطان عنق الرحم في البلدان المغاربية، على المغرب، تونس والجزائر تعزيز نظامها الصحي الشامل، تعزيز سياساتها وتوجيهاتها الوطنية لمكافحة سرطان عنق الرحم وتخصيص موارد تقنية و ومالية لدعم تطبيق السياسة والخطوط التوجيهية حتى يسهل ويتسنى للنساء ولوج الخدمات.

الكلمات الرئيسية: سرطان عنق الرحم، علم الأوبئة، الوقاية، الفحص، البرنامج، المغرب، الجزائر، تونس.

Auteur correspondant

Professeur Mohamed BERRAHO

Mails : mohamed.berraoh@usmba.ac.ma/maberraoh@gmail.com

Téléphone : +212 6 61 06 55 33

Adresse : Laboratoire d'Epidémiologie, Recherche Clinique et Santé Communautaire.

Faculté de Médecine et de Pharmacie. BP 1893 ; Km 2,2 Route Sidi Harazem.

Fès – Maroc

INTRODUCTION

Le Cancer du Col de l'Utérus (CCU), deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes, représente un problème de santé publique dans le monde (1). Selon GLOBOCCAN 2012, plus de 530 000 nouveaux cas de CCU ont été enregistrés avec 270 000 décès liés à ce cancer. Les principaux taux de mortalité sont enregistrés aux pays en voie de développement; A l'opposé, les taux d'incidence et de mortalité les plus faibles sont notifiés en Europe et en Amérique du Nord (2,3).

Le CCU est un cancer évitable en grande partie, puisque le principal facteur de risque est une infection chronique ou persistance par un ou plusieurs types de papillomavirus (HPV) à haut risque. L'histoire naturelle de la maladie est bien connue. L'infection par l'HPV est le plus souvent silencieuse et s'étale sur plusieurs années. Cette infection survient dans 40% à 50% chez des femmes sexuellement actives. Elle est transitoire dans la plupart des cas et dure en moyenne huit mois et disparaît au bout d'une année dans 70% des cas et à deux ans dans 91% des cas. La progression lente de la maladie est bien connue. La persistance de l'infection par un type d'HPV oncogène, aboutit à l'apparition des lésions précancéreuses (CIN) qui eux même peuvent régresser ou évoluer vers un cancer invasif du col utérin. L'évolution d'une lésion précancéreuse à un cancer prend une période de 10 à 20 ans. Ce passage fait la particularité de ce type de cancer du fait qu'il donne suffisamment du temps pour dépister, détecter et traiter ces lésions précancéreuses et éviter leur évolution vers un CCU (4).

La prévention primaire du CCU se base principalement sur la prévention de l'infection HPV (Humain Papilloma Virus). Ceci passe par la vaccination et aussi par l'éviction des comportements sexuels à risque. Il existe deux vaccins, Gardasil® (vaccin quadrivalent) et Cervarix® (vaccin bivalent) (4). Les comportements sexuels à risque sont: l'âge jeune au premier rapport sexuel, le nombre élevé de partenaires sexuels au cours de la vie, la non circoncision du partenaire et la non utilisation du préservatif (4). Le vaccin contre l'HPV peut non seulement prévenir mais aussi éliminer les cancers liés à l'HPV dont le CCU. La vaccination est le moyen préventif primaire contre l'HPV. Elle est l'une des interventions sanitaires les plus efficaces et les plus rentables au monde. La prévention secondaire du CCU se base sur le dépistage et la détection précoce des lésions précancéreuses, à un stade précoce. L'objectif principal du dépistage est la détection précoce des lésions intra épithéliales, pour qu'elles puissent être traitées et évitées ainsi l'évolution vers un cancer (4,5).

Dans la région du Moyen-Orient et Nord-Africaine (MENA),

le CCU est parmi les principaux cancers les plus mortels (4.6 milles de décès en 2012). L'incidence du CCU est estimée à 10000 nouveaux cas en 2012 (3). Cependant, on observe des différences relatives dans les fréquences du CCU dans le monde, en raison des variabilité de la disponibilité des programmes de dépistage et des facteurs de risque, notamment dans les pays en développement qui ne disposent pas ou viennent de d'installer des plans de lutte contre le cancer (4). L'objectif de ce travail est d'exposer l'état de lieu épidémiologique, des programmes de prévention et de prise en charge du CCU au Maghreb (Maroc, Algérie et Tunisie).

MÉTHODOLOGIE

Pour la réalisation de cette revue de la littérature, nous avons effectué des recherches sur les données de morbidité et de mortalité; les plans cancer, auprès des trois pays du Maghreb (Maroc, Algérie et Tunisie); la surveillance du CCU pour chaque pays, à savoir la disponibilité des registres populationnels et hospitaliers; les programmes de prévention du CCU notamment, la vaccination, le dépistage, les campagnes d'information, de sensibilisation et d'éducation; et les travaux de recherche, réalisés au Maroc, en Algérie et en Tunisie. Les descripteurs suivants ont été utilisés dans notre recherche documentaire « Cancer, CCU, facteur de risque, épidémiologie, HPV, mortalité, morbidité, prévention, vaccination, dépistage, prise en charge, Maghreb, Maroc, Tunisie, Algérie ». Les données de morbidité (incidence et prévalence) et de mortalité ont été colligées à partir du GLOBOCCAN 2012, des données de l'OMS, de l'Agence Internationale pour la Recherche sur le Cancer (IARC), des sites ministériels et des registres de cancer. Les données concernant la prévention (vaccin et dépistage), la prise en charge, les facteurs de risque, ont été recueillies via les bases de données (Pub Med, Science Direct), les sites de fondation (Fondation Lalla Salma de prévention et lutte contre le cancer), les sites des centres de recherche (Mofitt Cancer Centre) et sites des ministères de la Santé du Maroc, de la Tunisie et de l'Algérie.

RÉSULTATS

Données de Morbi-Mortalité

Données de morbidité : La morbidité du CCU aux pays du Maghreb diffère d'un pays à l'autre. En effet, l'incidence du CCU la plus élevée a été observée au Maroc avec 16,3/100000 (6), suivi par celle en Algérie (10,2/100000) (7). Le CCU occupe la deuxième place des cancers féminins au Maroc et la troisième place en Tunisie et en Algérie (3,6,7) (tableau 1).

Un total de 1504 cas de cancer de l'utérus a été enregistré au Maroc en 2012 (6). En Algérie, 1323 nouveaux cas de CCU ont été enregistrés en 2015 (7). Les données des registres régionaux des cancers en Tunisie, n'étant pas actualisées (les dernières publications sont relatives à la période 2004-2006 pour la région du Nord, 2003-2007 pour le gouvernorat de Sousse et 2000-2002 pour le gouvernorat de Sfax), nous avons utilisé les estimations de GLOBOCAN 2012 (2,3).

Tableau 1 : Répartition des taux d'incidence standardisés sur l'âge (monde) du CCU, dans les pays du Maghreb (Maroc, Algérie et Tunisie)

Pays	Nombre de cas incidents	Estimation du taux d'incidence standardisé sur l'âge (ASR*) sur la population mondiale chez les femmes en 2012	Rang d'incidence dans les 10 types des cancers chez les femmes les plus fréquents
Maroc	1504	16,3	2
Algérie	1323	10,2	3
Tunisie	290	4,8	3

*ASR : Age-Standardized Rate (world)

Données de mortalité : Concernant les données de mortalité liées au CCU, en l'absence de registres de mortalité dans les trois pays, nous nous sommes basés sur les estimations de GLOBOCCAN 2012 (2,3). Le taux de mortalité par le CCU le plus élevé est estimé pour le Maroc (7/100 000), suivi de celle en Algérie 3,5/100000 (tableau 2).

Tableau 2 : Données de mortalité liée au CCU chez les femmes dans les pays du Maghreb (Maroc, Algérie et Tunisie), GLOBOCCAN 2012

	Nombre de décès, chez les femmes atteintes de CCU en 2012	Le taux brut de mortalité, chez les femmes en 2012	Estimation du taux de mortalité standardisé (monde) sur l'âge (ASR) chez les femmes en 2012	Tranche d'âge la plus touchée par les années de vie perdues
Maroc	1100	6,5	7	-
Algérie	510	2,6	3,5	-
Tunisie	100	1,9	1,9	45-59 ⁽⁸⁾

*ASR : Age-Standardized Rate (world)

Politique sanitaire à l'égard des cancers dans les pays du Maghreb

Dans le but de réduire les taux de Morbi-Mortalité et l'impact du cancer sur la population, les pays du Maghreb (Maroc, Algérie et Tunisie) ont adhéré aux consignes de l'OMS; et ils ont instauré des plans nationaux des cancers.

Avant l'année 2006, l'analyse de la situation de la problématique du cancer dans les pays du Maghreb, a soulevé un certain nombre de points de faiblesse. Le principal d'entre eux a été 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 la formation de base et de la formation continue pour les personnels de santé confrontés au problème du cancer.

Situation au Maroc : La volonté politique et le dynamisme de la société civile incarné à travers la Fondation « Lalla Salma » pour la lutte contre le cancer ainsi que d'autres associations conjuguées 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 (9). Le Maroc a lancé le 24 mars 2010 le Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer 2010 – 2020 (PNPCC). 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 socioéconomique et culturel du Maroc (9).

Situation en Tunisie : La Tunisie entame son troisième plan de lutte contre le cancer; le premier plan était celui de la période 2006-2010 et le second pour la période 2010-2014 (10). En dépit de ces deux plans précédents et de l'existence de compétences médicales et paramédicales assurant la prévention et la prise en charge des malades atteints de cancer, beaucoup d'insuffisances persistent: une demande de services de cancer en augmentation avec une capacité de réponse à cette demande limitée par un certain nombre de facteurs, tels que le manque de ressources humaines, le manque d'infrastructure et un manque de coordination entre les différents intervenants. L'accès aux prestations de soins est relativement inéquitable, pour les personnes socialement défavorisées et géographiquement éloignées des grandes villes

universitaires. Des lacunes existent également dans les activités de prévention; l'approche multisectorielle, indispensable dans ce domaine, trouve d'énormes difficultés pour se concrétiser (10). Pour remédier à ces insuffisances, la Tunisie a mis en place un plan cancer pour la période 2015 -2019. Ce plan cancer se veut global avec une large adhésion des différents intervenants et indique clairement de quelle manière les acteurs et les institutions spécialisées de la lutte contre le cancer peuvent utiliser le programme et le mettre en œuvre dans leurs structures (10).

Situation en Algérie : En Algérie, dans le cadre de la planification sanitaire du pays en 1975, le cancer avait été identifié comme le 17^{ème} problème de santé (11). C'est seulement au cours des années 2000 que les spécialistes ont pris conscience de l'ampleur du problème. A titre d'indication, en 1997, lors des conférences régionales préparatoires des Assises Nationales de la Santé qui ont eu lieu en 1998, une seule région sur les cinq régions sanitaires du pays, la région Est, mentionnait le cancer comme un problème de santé majeur (11). Depuis plusieurs années, des programmes engageant d'énormes moyens humains et matériels ont été mis en œuvre. Ces efforts ont, certes, généré des résultats substantiels, mais apparemment insuffisants en terme d'efficacité des parcours de soins. Le constat établi a été que l'approche médicale restait centrée sur le curatif et qu'il n'existait pas de réflexion stratégique sur l'analyse factuelle concernant le patient et son environnement ainsi que sur la prévention (11). Le plan cancer 2015-2019 dresse plusieurs recommandations et propositions en vue d'améliorer la prise en charge des malades et la lutte contre cette maladie. Nous citons principalement: la mise en place des programmes de prévention contre les facteurs de risque, la facilitation du parcours du patient, le raccourcissement des délais diagnostiques, la redynamisation du traitement et l'augmentation du financement (11).

Surveillance épidémiologique des cancers

La surveillance est un élément fondamental de la stratégie de lutte contre le cancer. Dans le but de réduire les taux morbi-mortalité et l'impact du cancer sur la population, les pays du Maghreb (Maroc, Algérie et Tunisie) ont adhéré aux consignes de l'OMS; et ils ont instauré des plans nationaux des cancers dont l'instauration des registres de cancer constitue un axe primordial pour la surveillance épidémiologique de cette maladie (12). Le **Maroc**, dispose de deux registres populationnels du cancer et d'un registre de cancer hospitalier. Le Registre du Grand Casablanca, en termes de population observée, est l'un des plus

grands de l'Afrique du Nord; il inclue la population urbaine de la grande ville industrielle et commerciale, mais il observe aussi une fraction non négligeable de population rurale. Le Registre des Cancers du Grand Casablanca a été mis en place en 2004 grâce à l'initiative d'un nombre d'enseignants chercheurs de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca. La mission de surveillance épidémiologique des cancers au niveau de la zone couverte lui a été attribuée par le Ministère de la Santé et la Fondation « Lalla Salma » (FLS). Le soutien scientifique, logistique et financier de la FLS au registre a renforcé et a consolidé la surveillance des cancers par la publication de deux rapports couvrant respectivement l'année 2004 et la période 2005 - 2007. Conformément au Plan National de Prévention et de Contrôle du cancer 2010-2019, les missions du registre apparaissent essentielles pour approfondir les connaissances et fournir des données utiles aux décisions de santé publique aussi bien à l'échelle nationale que régionale. Le Registre des Cancers du Grand Casablanca répond à la définition d'un registre de population, il effectue un recueil continu et exhaustif de données nominatives sur les nouveaux cas de cancer résidents au sein de la région du Grand Casablanca, à des fins de recherche en santé publique, tout en suivant les standards du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). En tant que dispositif de surveillance, il contribue à la constitution de la base de données nationale sur le cancer. Le dernier rapport du registre des cancers du grand Casablanca a été publié en 2016 et concerne les données du registre concernant la période 2008-2012. Le deuxième registre de cancer au Maroc est le registre des cancers de Rabat. Il s'agit d'un registre de population qui enregistre d'une manière exhaustive et permanente tous les cas incidents de cancers diagnostiqués à partir de l'année 2005 pour la ville de Rabat. Le troisième registre de cancer au Maroc est le registre de cancer de Fès. Il s'agit du premier et seul registre hospitalier mis en place au Maroc. Il a été mis en place en 2014 au CHU Hassan II de Fès.

En **Algérie**, il existe 14 registres de cancer qui couvrent près de 40% de la population. Le plan national-cancer (2015-2019); prévoit comme axe stratégique le développement d'un système d'information et de communication sur les cancers. Un des objectifs de cet axe est d'améliorer la surveillance épidémiologique des cancers en mettant en place une coordination des registres cancer (11). Ainsi, l'Algérie dispose d'un réseau des registres du cancer avec une organisation structurelle en trois régions. Une région Est-Sud-Est qui concerne 20 Wilayas avec une population couverte de 15799103, une région Centre qui concerne 13 Wilayas avec une

population couverte de 13555946 et une région Ouest qui concerne 15 Wilayas avec une population couverte de 9344951 (11). En **Tunisie**, trois registres régionaux du cancer, ont été mis en place à partir de l'année 1998, respectivement à Tunis pour la région du Nord, à Sousse pour la région du Centre et à Sfax pour la région du Sud. La coordination de ces registres est assurée par l'Institut National de la Santé Publique et ce dans la perspective d'aboutir à décrire la situation épidémiologique des cancers à l'échelle de la Tunisie entière (10). Selon le plan national de lutte contre le cancer en Tunisie 2015-2019, ces trois registres tunisiens sont marqués par un retard dans les publications. Les dernières publications sont relatives à la période 2003-2007 pour Sousse, 2004-2006 pour la région du Nord et 2000-2002 pour Sfax. On note aussi un manque d'harmonisation entre ces registres; dû aux différences entre les périodes étudiées, les fiches de recueil des données et les logiciels de gestion de données (10).

Stades de diagnostic et types histologiques du CCU:

Les données de littératures soulèvent un problème de retard de diagnostic du CCU dans les trois pays du Maghreb. En **Tunisie**, seulement 15% des cas sont diagnostiqués à un stade pré-invasif (13), 33,6% sont diagnostiqués à un stade précoce et la majorité des femmes présentaient un stade tardif (II à IV) (10). Le type histologique le plus fréquent était le carcinome épidermoïde (SCC), 86,2%, suivi de l'adénocarcinome, 7,2% (14). Au **Maroc**, les femmes avaient des stades avancés (IB2, II, III et IV) chez 88% des cas. Le SCC représentait le type histologique le plus fréquents (90,5%) suivi par l'adénocarcinome (5,0%) (15, 16). En **Algérie**, les femmes avaient des stades avancés (II, III et IV) chez 81,5% des cas. Le SCC représentait le type histologique le plus fréquent (90,5%) suivi par l'adénocarcinome (5,0%) (17, 18). Concernant le type histologique du CCU; le SCC est le type le plus fréquent dans le pays (18, 19).

La prévention du CCU

La vaccination anti-HPV : Au Maroc, le Plan National de Prévention et Lutte Contre le Cancer a adopté plusieurs mesures préventives, dont la lutte contre les infections dues aux virus (9). le Plan National Cancer appui l'introduction du test du virus HPV, ainsi que la vaccination, dans le programme national de vaccination (9,20). Actuellement, la vaccination contre l'HPV n'est pas appliquée dans le programme; néanmoins les vaccins (Gardasil et Cervarix) sont vendus auprès des pharmacies. En **Tunisie**, la vaccination contre l'HPV n'est pas introduite dans les programmes de vaccination

(15). Les tests HPV ainsi que le vaccin, ne sont pas combinés au programme de dépistage contre le CCU (10,13,20). Actuellement, le vaccin bivalent Cervarix est commercialisé sous prescription médicale en Tunisie (10). En Algérie, le Plan National Cancer préconise l'introduction de la vaccination contre le virus HPV (11). Dans les perspectives, le gouvernement algérien s'est engagé à contenir le test HPV pour le triage des ASC-US; et introduire le vaccin au moment approprié (11,20).

Détection précoce du CCU : La détection précoce est une recommandation pour la prévention et la lutte contre le CCU. Au Maghreb, le Maroc, Algérie et Tunisie ont instauré un Programme de détection cancer (tableau 3). Au Maroc, avant 2010, le dépistage du CCU était réalisé à titre individuel. En 2010, le Ministère de la Santé, en partenariat avec la Fondation Lalla Salma de Prévention et Traitement Contre le Cancer, a réalisé un projet pilote de dépistage contre le CCU à Témara. Ce projet a été évalué en 2011, puis généralisé dans les grandes régions du Maroc en 2012, puis sur tout le Maroc en 2013. La détection précoce du CCU a été introduite dans les activités de santé de reproduction. Elle est ainsi intégrée dans les trois niveaux de système de soins (9,21,22). Le Maroc, a réalisé plusieurs progrès concernant la mise en œuvre du programme de détection précoce du CCU. La prévention contre le CCU se fait par inspection à l'acide acétique (IVA) (22). La population cible pour le dépistage du CCU concerne toutes les femmes âgées entre 30 ans et 49 ans. Sont exclues du programme, les femmes ayant déjà un CCU et les femmes enceintes à partir de la 8ème semaine d'aménorrhée. Le test de dépistage est effectué tous les trois ans au niveau des centres de santé urbains et communaux par un professionnel de santé dûment formé (22). En Algérie, le Plan National Cancer a été instauré en 2015. Le CCU est le plus souvent diagnostiqué à un stade tardif. L'Algérie a opté en 1997 pour la mise en œuvre d'un plan national de dépistage du CCU par cytodagnostic. En 2001, la stratégie nationale a impliqué l'itération du dépistage dans les structures sanitaires de base. Cette implication a permis l'ouverture d'unité de dépistage dans 48 wilayas. L'évaluation de cette action a révélé, en 2014, que les objectifs fixés ne sont pas atteints (11, 23). Le manque de dépistage pour le CCU et de suivi gynécologique constitue un facteur de risque majeur (23). Le dépistage du CCU en Algérie est promu et opportuniste. Le test se fait par cytologie (frottis cervico-vaginal). La population cible pour le dépistage du CCU concerne toutes les femmes âgées entre 25 ans et 65 ans dans un intervalle de trois ans (tableau 3). Ce test de dépistage est réalisé par

des médecins ou par des sages-femmes (23). Le plan national nécessite plus d'efforts sur le plan d'organisation et des ressources financières, matérielles et humaines. Huit centres d'oncologie sont en cours de construction. Dans les perspectives, le gouvernement algérien s'est engagé à contenir le test HPV pour le triage des ASC-US ; et introduire le vaccin au moment approprié (20,23). En Tunisie, la prévention contre le CCU a connu plusieurs défis. Le taux de couverture du dépistage du CCU est faible (14%). Les retards dans la remise des résultats de dépistage concernent 57,6% des cas (délai de quatre semaines). Le dépistage du cancer est principalement effectué dans les structures de première ligne. Il est basé sur l'examen cytologique conventionnel (Frottis Cervico Vaginal); réalisé par des médecins ou des sages-femmes. L'âge de la population cible est de 35 ans à 59 ans et le test de dépistage s'effectue à un intervalle de 5 ans ou de trois pour les femmes à risque. Les tests HPV, ne sont pas combinés au programme de dépistage contre le CCU (10,13,20).

Tableau 3 : Pratique du dépistage dans les pays du Maghreb (Maroc Algérie et Tunisie)

	Type de dépistage par secteur public/ privée	Population cible	Intervalle de dépistage	Type de test
Maroc	Public : organisé;	30-49	3 ans	IVA
	Privé : opportuniste	Non spécifique	1-3 ans	Cytologie
Algérie	Public : promu, opportuniste;	25-65	3 ans	Cytologie
	Privé : opportuniste	Non spécifique	Non spécifique	Non spécifique
Tunisie	Public : semi organisé;	35-59	5 ans	Cytologie
	Privé : opportuniste	Non spécifique	Non spécifique	Cytologie

Facteur de risque et cofacteurs du CCU

La principale cause des lésions précancéreuses et du CCU est une infection persistante ou chronique par un ou plusieurs types de HPV à haut risque (ou oncogéniques). L'infection à HPV est l'infection la plus couramment acquise au cours des relations sexuelles; elle survient généralement au début de la vie sexuelle. Chez la plupart des femmes et des hommes infectés par le HPV, cette infection disparaît spontanément. Dans de rares cas, l'infection à HPV persiste; chez la femme, cette infection peut conduire à des lésions précancéreuses du col de l'utérus, qui, si elles ne sont pas traitées, peuvent évoluer vers un cancer dans les 10 à 20 années qui suivent. Parmi l'ensemble des cas de CCU signalés dans le monde, 7 sur 10 (70 %) ont été causés par seulement deux types de HPV: le type 16 et le type 18. Quatre autres

types de HPV à haut risque (les types 31, 33, 45 et 58) sont moins fréquemment associés à la survenue d'un CCU (4). La présence d'une infection HPV n'est pas à l'origine d'un cancer dans tous les cas. En fait, la plupart des femmes infectées par un type d'HPV à haut risque ne développeront pas un cancer, car la plupart de ces infections, indépendamment du type d'HPV, sont de courte durée; le corps élimine le virus spontanément en moins de deux ans. L'infection par un type d'HPV à haut risque ne persistera que chez un faible pourcentage de femmes; seul un faible pourcentage de ces infections chroniques progressera vers une lésion précancéreuse. Enfin, parmi l'ensemble des lésions précancéreuses, seul un pourcentage encore plus faible évoluera vers un cancer invasif. Les conditions (cofacteurs) qui font que l'infection à HPV persiste et évolue vers un cancer sont mal connues; les cofacteurs les plus rapportés dans la littérature sont: le type d'HPV (oncogénicité ou pouvoir d'entraîner l'apparition d'un cancer); le statut immunitaire; la co-infection avec d'autres germes transmis sexuellement, comme l'infection à virus herpès simplex, l'infection à chlamydia ou la gonorrhée; la parité et l'âge jeune au premier accouchement; le tabagisme et l'utilisation de contraceptifs oraux pendant plus de cinq ans (4). Dans les trois pays du Maghreb, le principal facteur du CCU est l'infection par le virus HPV de type oncogène. L'HPV 16 et 18 sont les deux types les plus associés au CCU (24-31). Concernant les cofacteurs, en Tunisie, une étude rétrospective rapporte que le statut matrimonial, l'utilisation des contraceptifs oraux et le tabagisme sont des cofacteurs des dysplasies cervicales (32). Une deuxième étude suggère, en plus du tabagisme, que le comportement sexuel du partenaire et le revenu élevé sont des cofacteurs de risque du CCU (25). Au Maroc, une étude cas - témoins rapporte comme cofacteurs du CCU dans la population étudiée la parité élevée, le faible niveau socioéconomique, les partenaires multiples du mari, les rapports sexuels pendant la menstruation et l'histoire de l'infection sexuellement transmissible (31). En Algérie, une étude sur les caractéristiques de l'infection HPV chez des femmes à risque dans l'Ouest Algérie, a observé une association significative entre la polygamie des partenaires et l'infection par l'HPV à haut risque. Ce résultat a été retenu comme facteur de risque en Algérie; il a mis en évidence que le risque de développer un CCU est lié au comportement sexuel des femmes qu'à celui du partenaire. Cette étude a aussi remarqué une association entre l'utilisation des contraceptifs oraux et l'apparition des anomalies cytologiques notamment chez les femmes avec un état d'immunodéficience (33,34).

La recherche sur le CCU

La recherche scientifique représente, dans les différents plans cancer des trois pays du Maghreb, un axe fondamental de la lutte contre le cancer (9-11). D'après la littérature scientifique médicale, beaucoup de travaux de recherche ont été menés dans les trois pays, dont les plus récents concernent différents domaines de recherche de l'épidémiologie descriptive : profil épidémiologique (17,28), clinique (17,28,34,37-39), et microbiologique (14,28,33,34), l'épidémiologie analytique (étude des déterminants du CCU (28,31,34), épidémiologie évaluative (évaluation médico-économique (36), évaluation des pratiques (35) etc. En plus, le Maroc dispose depuis 2014, d'un centre de recherche sur les cancers: l'Institut de Recherche en Cancérologie (IRC). Implémenté au CHU Hassan II de Fès, l'IRC a pour mission de soutenir la lutte contre le Cancer par une recherche centrée sur le bien être des patients et de la population et orientée vers les axes stratégiques du PNPCC.

DISCUSSION

Profil épidémiologique, clinique et histologique:

L'incidence du CCU dans les trois pays du Maghreb reste relativement faible. Ce constat peut être expliqué par l'absence relative de programmes efficaces de prévention et de détection et de traitement précoces ainsi que le manque d'équité dans l'accès à ces programmes. En l'absence de ces interventions, le CCU n'est généralement détecté qu'à un stade avancé, lorsqu'il est trop tard, pour que les patientes bénéficient d'un traitement efficace, avec en conséquence une mortalité élevée. Cette mortalité, liée au CCU, dans les pays du Maghreb, en plus du retard de diagnostic, peut être expliquée aussi par le retard de la prise en charge et les difficultés d'accès aux soins. Les difficultés d'accès aux soins sont d'ordre physique mais aussi d'ordre économique et culturel (4).

Le CCU est diagnostiqué à des stades avancés. La majorité des patientes se présentent à des stades avancés (stade II, III and IV). Le stade du diagnostic est le facteur pronostique indépendant le plus important (40,41). En effet, le taux de survie à 5 ans diminue avec le stade du diagnostic: 85% pour le stade IB à 0-20% pour le stade IV (42). Le taux de mortalité dû au CCU dépend fortement du stade du diagnostic. Les femmes plus jeunes sont plus susceptibles d'être diagnostiquées avec un cancer localisé qui porte un bon pronostic (43). De même, le risque de récurrence pelvienne augmente avec le stade, 10% pour le stade IB à plus de 75% pour le stade IV (42). Enfin, le risque de métastases à distance augmente également avec le stade, respectivement 16%, 26%, 39%

et 75% pour les stades I, II, III et IV (44). Concernant le profil histologique du CCU, il rejoint celui déjà décrit dans la littérature avec la forte prédominance du carcinome épidermoïde (45,46). Concernant le profil microbiologique de l'infection HPV, il rejoint les résultats d'autres études mondiales [47, 48]. L'HPV 16 et l'HPV 18 en simple ou multiple infection sont de loin les types d'HPV les plus associés au CCU dans les pays du Maghreb. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que la distribution des sous-types de HPV dans le CCU au Maroc ressemble plus à la distribution trouvée dans des études similaires en Europe et en Amérique du Nord que dans le reste du continent africain [49, 50]. Cette différence peut s'expliquer par la situation géographique, les caractéristiques socio-économiques et socioculturelles des pays du Maghreb. En effet, ce sont des pays situés en Afrique du Nord, ils ont une frontière maritime avec l'Europe en pleine transition épidémiologique, démographique et culturelle caractérisée principalement par l'occidentalisation (21,28).

Politique de lutte contre le CCU

Le présent travail nous permet de souligner certaines forces et certaines limites de la lutte contre le CCU dans les trois pays du Maghreb. En effet, la première force est la prise de conscience, des décideurs politiques des trois pays du Maghreb, en intégrant le cancer en général et le CCU comme priorité sanitaire. Ainsi, les trois pays ont mis en place des plans cancer pour prévenir et contrôler cette maladie et ces impacts. L'instauration de ces plans de cancer dans les trois pays, se veut comme objectif principal de fournir un cadre global pour mieux orienter les activités existantes et futures en vue de réduire l'incidence et l'impact du cancer sur la population, réduire les inégalités de santé liées au cancer, renforcer la promotion de la santé, assurer un diagnostic rapide pour ceux qui sont atteints et garantir un accès en temps opportun à des soins de qualité, réduire les obstacles pour l'accès aux soins de cancérologie, assurer une planification rigoureuse en faisant le meilleur usage des ressources disponibles et identifier les ressources supplémentaires nécessaires, développer la recherche dans le domaine de la cancérologie et renforcer le développement des ressources humaines qualifiées à travers des programmes de formation appropriée.

Parmi les points forts de la politique sanitaire en cancérologie, dans les trois pays, on soulève l'existence de registre de cancer. Ces registres représentent une source importante de données statistiques fiables permettant d'évaluer la morbidité cancéreuse dans la population générale. Ils fournissent des informations

très utiles sur les caractéristiques cliniques des tumeurs (types histologiques, extension, traitements, survie...) et permettent d'étudier et de suivre l'évolution de l'incidence, ainsi que celle de la répartition des différentes localisations cancéreuses dans la population.

Concernant la prévention du CCU, un programme complet et efficace doit comprendre trois composantes interdépendantes: la prévention primaire, la prévention secondaire et la prévention tertiaire (4). Dans les trois pays du Maghreb, on note l'absence de programmes de prévention primaire (vaccin anti HPV et lutte contre les facteurs de risque du CCU) et beaucoup d'insuffisances concernant la prévention secondaire et tertiaire.

La prévention primaire vise la réduction de l'incidence du CCU, se base principalement sur la réduction du risque d'infection par le HPV. L'objectif de santé publique est de réduire les infections par le HPV, car ces infections peuvent être à l'origine d'un CCU. Les interventions sont les suivantes: la vaccination des jeunes filles âgées avant qu'elles ne commencent une activité sexuelle; l'éducation des jeunes garçons et des jeunes filles à une sexualité saine, dans le but de réduire le risque de transmission du HPV; chez les personnes sexuellement actives, promotion de l'utilisation du préservatif et distribution de préservatifs (4).

Les trois pays du Maghreb disposent d'un programme de détection précoce du CCU. L'objectif de santé publique est de diminuer la prévalence et l'incidence du CCU ainsi que la mortalité associée, en faisant en sorte que les lésions précancéreuses n'évoluent pas vers un cancer invasif. Les interventions clés de cette composante sont les suivantes: le conseil et le partage de l'information; le dépistage chez toutes les femmes âgées de 30 à 49 ans afin d'identifier les lésions précancéreuses qui sont le plus souvent asymptomatiques et le traitement des lésions précancéreuses identifiées avant qu'elles ne progressent vers un cancer invasif (4). L'analyse des indicateurs de performance des programmes de détection précoce du CCU dans les trois pays, souligne un faible taux de couverture du programme ainsi que des insuffisances organisationnelles et logistiques. Pour surmonter ces limites, il faut adopter des nouvelles stratégies pour la mobilisation des femmes pour adhérer au programme et allouer plus de ressources et de moyens pour résoudre les problèmes logistiques et organisationnels. La recherche scientifique, par des études d'évaluation du programme et des études CAP auprès des praticiens et des femmes cibles du programme, représente un outil incontournable pour des mesures et actions de réforme objectives.

Les activités extra-institutionnelles, la mobilisation de la communauté, l'éducation à la santé et le conseil sont

des éléments essentiels d'un programme efficace de lutte contre le CCU, car ils permettent d'assurer une couverture du dépistage élevée et une bonne observance du traitement (4). Les stratégies pour mener des activités extra-institutionnelles doivent permettre d'atteindre et d'impliquer les jeunes filles et les femmes qui bénéficieraient le plus respectivement de la vaccination et du dépistage des anomalies du col de l'utérus. La mobilisation de la communauté et l'éducation à la santé sont des outils essentiels pour lever les obstacles s'opposant à l'accès et à l'utilisation des soins préventifs; parmi les obstacles les plus couramment rencontrés, on peut citer les tabous sociaux, les barrières linguistiques, le manque d'information et le manque de transport vers les sites de prestation de services (4). L'éducation à la santé permet que les femmes, leurs familles et la communauté en général comprennent que le CCU peut être prévenu (4). Les messages d'éducation à la santé relatifs au CCU doivent être en conformité avec la politique nationale, appropriés sur le plan culturel, et cohérents entre les différents niveaux du système de santé (4). Les établissements de santé doivent disposer d'une pièce où les informations et le conseil peuvent en cas de nécessité être fournis aux femmes en toute confidentialité afin de les aider à faire les meilleurs choix possibles pour leur santé. Les agents de santé doivent être formés pour être capables de parler de sexualité sans porter de jugement de valeur et de traiter des questions liées au CCU et de l'HPV, tout en protégeant l'intimité et la vie privée des patientes (4).

CONCLUSION

Pour remporter la lutte contre le CCU, les pays du Maghreb sont appelés à renforcer le système de santé globalement, à consolider la politique nationale et les directives nationales de lutte contre le CCU, à allouer les ressources financières et techniques pour appuyer la mise en œuvre de la politique et de ces lignes directrices afin de rendre les services accessibles et abordables pour les femmes et les jeunes filles; à instaurer des programmes d'éducation et de sensibilisation du public à la prévention pour appuyer la politique nationale; à renforcer la mobilisation des femmes et les jeunes filles des tranches d'âge cible pour participer largement au dépistage du CCU; à instaurer un programme de vaccination contre l'HPV; à développer, renforcer et faciliter les liens entre les services de dépistage et les services de traitement des lésions précancéreuses et de traitement du CCU; à renforcer le système d'information pour la gestion sanitaire et le plan de suivi et d'évaluation pour faire le

suivi des réalisations obtenues, identifier les lacunes et fournir régulièrement aux administrateurs et aux agents de santé des informations en retour de manière à ce que des mesures correctives appropriées puissent être mises

en œuvre en temps opportun et enfin à encourager et développer les projets de recherche sur le CCU.

REFERENCES

1. Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. déc 2011;22(12):2675-86.
2. Globocan 2012. International Agency for Research for Cancer. World Health Organisation.
3. Cancer today. International agency for research on cancer (IARC). World health organisation (WHO). Disponible à : <http://gco.iarc.fr/today/home>
4. La lutte contre le cancer du col de l'utérus : Guide des pratiques essentielles. OMS Deuxième édition 2017.
5. Hillemanns P, Soergel P, Hertel H, Jentschke M. Epidemiology and Early Detection of Cervical Cancer. *Oncol Res Treat*. 2016;39(9):501-6.
6. Rapport 2008-2012. Registre des Cancers du Grand Casablanca.
7. Rapport du Réseau National des Registres du Cancer – Algérie 2015
8. Gobrane HL-B, Hajjem S, Aounallah-Skhiri H, Achour N, Hsairi M. Mortalité par cancer en Tunisie : calcul des années de vies perdues, Summary. *Santé Publique*. 17 mai 2011;23(1):31-40.
9. Plan national de prévention et de contrôle du cancer 2010 – 2020. Fondation Lalla Salma Ministère de la Santé Maroc 24 Mars 2010.
10. Plan pour la lutte contre le cancer 2015 - 2019, Ministère de la santé Tunisie février 2015.
11. Plan national du cancer, Ministère de la santé Algérie 2014.
12. Znaor A, Eser S, Anton-Culver H, Fadhil I, Ryzhov A, Silverman BG, et al. Cancer surveillance in northern Africa, and central and western Asia: challenges and strategies in support of developing cancer registries. *Lancet Oncol*. 1 févr 2018;19(2):e85-92.
13. Missaoui N, Hmissa S, Trabelsi A, Tahar Yacoubi M, Noura A, Frappart L, et al. Prévalence des infections à papillomavirus (HPV) dans les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin en Tunisie. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 mai 2010;68(3):297-303.
14. Nabiha Missaoui1, Sihem Hmissa, Amel Trabelsi, Lucien Frappart, Moncef Mokni, Sadok Korbi. Cervix Cancer in Tunisia: Clinical and Pathological Study. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2010 ; 11, 235-238
15. Mohamed Berraho, Karima Bendahhou, Majdouline Obtel, Ahmed Zidouh, Abdellatif Benider, Hassan Errihani, Chakib Nejari. Cervical Cancer in Morocco: Epidemiological Profile from Two Main Oncological Centers. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2012 ; 13, 3153-3157.
16. Elmajjaoui S, Ismaili N, El Kacemi H, Kebdani T, Sifat H, Benjaafar N. Epidemiology and outcome of cervical cancer in national institute of Morocco. *BMC Womens Health*. 13 sept 2016;16:62.
17. Boublenza L, Hadeef K, Beldjillali H, Chabni N, Reguegba D, Meguenni K. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus dans une région de l'Ouest algérien entre 2006 et 2010. *Médecine Santé Trop*. 1 avr 2013;23(2):232-3.
18. Mahcene A. 21/06/2016. Etude épidémiologique du cancer du col de l'utérus dans l'Est algérien. Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie.
19. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 13 janv 2003;88(1):63-73.
20. Sancho-Garnier H, Khazraji YC, Cherif MH, Mahnane A, Hsairi M, El Shalakamy A, et al. Overview of cervical cancer screening practices in the extended Middle East and North Africa countries. *Vaccine*. 30 déc 2013;31 Suppl 6:G51-57.
21. Berraho M. Thèse nationale scientifique. Epidémiologie du cancer du col au Maroc. Université Victor Segalen Bordeaux 2 France. Décembre 2012.
22. Guide de détection précoce du cancer du sein et du col au Maroc. Ministère de la Santé. Edition 2011.
23. Manuel de Prise en charge Du cancer du col de l'utérus. MS Algérie Février 2016.
24. KrennHrubic K, Mrad K, Sriha B, Ben Ayed F, Bottalico DM, Ostolaza J, et al. HPV Types and Variants Among Cervical Cancer Tumors in Three Regions of Tunisia. *J Med Virol*. avr 2011;83(4):651-7.
25. Ennaifer E, Tounsi H, Ben Aissa R, Kalai K, Fehri E, Laassili T, Guizani I, Boubaker MS. Détection de l'infection à papillomavirus humain chez des consultantes d'un centre tunisien de recherche de la sante de la reproduction. *La tunisie Medicale* - 2014 ; 92 (4) : 253-257
26. Ennaifer E, Salhi F, Laassili T, Fehri E, Ben Alaya N, Guizani I, et al. Type-Specific Human Papillomavirus Distribution in Invasive Squamous Cervical Carcinomas in Tunisia and Vaccine Impact. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2015;16(15):6769-72.
27. Ardhaoui M, Ennaifer E, Letaief H, Salsabil R, Lassili T, Chahed K, et al. Prevalence, Genotype Distribution and Risk Factors for Cervical Human Papillomavirus Infection in the Grand Tunis Region, Tunisia. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157432.
28. Berraho M, Amarti-Riffi A, El-Mzibri M, Bezad R, Benjaafar N, Benideur A, et al. HPV and cofactors for invasive cervical cancer in Morocco: a multicentre case-control study. *BMC Cancer*. 2017 Jun 20;17(1):435.
29. Ghedira R, Mahfoudh W, Hadhri S, Gabbouj S, Bouanene I, Khairi H, et al. Human papillomavirus genotypes and HPV-16 variants distribution among Tunisian women with normal cytology and squamous intraepithelial lesions. *Infect Agent Cancer*. 2016;11:61.
30. Hussein WM, Anwar WA, Attaleb M, Mazini L, Försti A, Trimbilas R-D, et al. A review of the infection-associated cancers in North African countries. *Infect Agent Cancer*. 2016;11:35.
31. Nahet A, Boublenza L, Hassaine H, Masdoua N, Prétet J-L, Belglaiaa E, et al. Le géotypage d'ADN d'HPV : une étude de cancers ano-génitaux, de cancers des VADS et de cancers cutanés dans la population de l'ouest algérien. Détection d'HPV dans différents cancers dans la population de l'ouest algérien. *Bull Cancer (Paris)*. 1 mai 2016;103(5):455-60.
32. Zidi S, Sahli M, Mezlini A, Yacoubli-Loueslati B. Association of Combined Tobacco Smoking, Hormonal Contraceptive use and Status Matrimonial with Cervical Cancer Evolution in Tunisian Women. *Pathol Oncol Res POR*. 5 juin 2018;
33. Masdoua N, Boublenza L, Hassaine H, Ngou J, Nahet A, Segondy M, et al. Characteristics of HPV infection in women at risk in Western Algeria. *Med Mal Infect*. févr 2017;47(1):38-41.
34. Hammouda D, Muñoz N, Herrero R, Arslan A, Bouhadeb A, Oublii M, et al.

- Cervical carcinoma in Algiers, Algeria: Human papillomavirus and lifestyle risk factors. *Int J Cancer*. 113(3):483-9.
35. Berraho M, Fakir SE, Abda N, Mathoulin-Pelissier S, Nejari C. Connaissances et pratiques des médecins vis-à-vis du cancer du col de l'utérus et de l'infection HPV à Fès, HPV and cervical cancer: knowledge and practices of physicians in Fez. *Santé Publique*. 2013;25(3):351-7.
 36. Messoudi W, El Mahi T, Diaz Sanchiz M, Saadani G, Zidouh A, Nejari C, et al. Cost-effectiveness of HPV vaccine introduction in Morocco. *RESP*. 2018;66:S160.
 37. Zidi S, Gazouani E, Stayoussef M, Mezlini A, Ahmed SK, Yacoubi-Loueslati B, et al. IL-10 gene promoter and intron polymorphisms as genetic biomarkers of cervical cancer susceptibility among Tunisians. *Cytokine*. 2015;76(2):343-7.
 38. Zidi S, Sghaier I, Zouidi F, Benahmed A, Stayoussef M, Kochkar R, et al. Interleukin-1 Gene Cluster Polymorphisms and its Haplotypes may Predict the Risk to Develop Cervical Cancer in Tunisia. *Pathol Oncol Res POR*. 2015;21(4):1101-7.
 39. Zidi S, Stayoussef M, Zouidi F, Benali S, Gazouani E, Mezlini A, et al. Tumor Necrosis Factor Alpha (-238 / -308) and TNFR2-VNTR (-322) Polymorphisms as Genetic Biomarkers of Susceptibility to Develop Cervical Cancer Among Tunisians. *Pathol Oncol Res POR*. 2015;21(2):339-45.
 40. Fyles AW, Pintilie M, Kirkbride P, et al. Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis. *Radiother Oncol*, 1995;35, 107-17.
 41. Barillot I, Horiot JC, Pigneux J, 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, 969-78.
 42. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, et al (1992). Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer*, 69, 2796-806. Perez CA, Hoskins WJ, Yung RC. Principles and Practice of Gynecological Oncology. Philadelphia, J.B. Lippincott Company 1997.
 43. Activity report. National Cancer Institute USA, 2009.
 44. 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, 197-204
 45. Karimi Zarchi M, Akhavan A, Fallahzadeh H, et al. Outcome of Cervical Cancer in Iranian Patients According to Tumor Histology, Stage of Disease and Therapy. *APJCP*, 2010;11, 1289-91.
 46. Gien LT, Beauchemin MC, Thomas G, Adenocarcinoma. A unique cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2010;116, 140-6.
 47. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human HPV is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189:12-9
 48. 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;75:546-54
 49. 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.
 50. Odida M, Sandin S, Mirembe F, Kleter B, Quint W, Weiderpass E. HPV types, HIV and invasive cervical carcinoma risk in Kampala, Uganda: a case-control study. *Infect Agent Cancer*. 2011;25:6-8