

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique Moléculaire*

Intitulé :

**Implication du polymorphisme du gène de l'enzyme
de conversion de l'angiotensine dans le cancer du
col de l'utérus**

Présenté et soutenu par : AOUANE LYNA
ARIOUA AMIRA

Le : 30/06/2015

Jury d'évaluation :

Président du jury : Dr REZGOUNE D. Maître de conférences.
Université des frères Mentouri Constantine.

Rapporteur : Mme SEMMAME O. Maître assistante A
Université des frères Mentouri Constantine.

Examineur : Dr GHARZOULI R. Maître de conférences.
Université des frères Mentouri Constantine.

Année universitaire
2014 - 2015

Au Nom de Dieu, le Tout Miséricordieux,
Au Nom de Dieu, le Tout Miséricordieux,
le Très Miséricordieux
le Très Miséricordieux

Remerciements

Ce travail a été réalisé sous la direction de :

‘**M^{me} SEMMAME O.** ‘
* **Maitre assistante, Université des frères Mentouri** *

Nous tenons ici à lui adresser notre profonde gratitude d’avoir accepté de nous encadrer, pour l’intérêt qu’elle a portée à notre travail et tout le temps qu’elle nous a consacré, pour ses bons conseils, et le plus important pour la formation scientifique que nous avons acquis...

* * *

À **M^{me} SATT**A, Vous nous avez conseillés, dirigés, encouragés et accompagnés tout au long de notre travail, et pour cela nous sommes très reconnaissantes et nous vous remercions vivement.

* * *

Nos sincères remerciements vont aux membres de jury;

Nos plus sincères remerciements à **M^{me} REZGOUNE**, qui nous a fait le très grand honneur d’accepter de présider ce jury.

Nous tenons à remercier très chaleureusement **M^{me} GHARZOULI**, d’avoir fait l’honneur de juger ce travail et pour le temps qu’elle a consacré pour l’examiner.

* * *

Nos sincères remerciements aux doctorantes **Asma, Sabrina** et **Fatima**, de nous avoir guidé avec patience, leurs conseils, aide et disponibilité nous ont été très précieux, nous tenons à remercier également **Feriel** pour son aide, sa confiance en nous et surtout son accueil souriant qui donne espoir.

* * *

Nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour achever ce travail

Dédicace

A ma mère,

Sans qui tout cela n'aurait pas été possible

A la mémoire de mon père

A mes sœurs et frère

A Skander,

Merci pour ta patience, ton aide et tes encouragements

A mon binôme

A mon encadreur

A toute ma famille

A tous mes amis

A tous mes collègues de la génétique

A tous mes enseignants

Lyna ♥

Dédicace :

- ❖ **A la mémoire de mon père Djahid**, qui a tout fait pour ce que je ne manque de rien et que je sois la meilleur dans mes études et qui, je suis sûre, aurait aimé me voir arriver jusque là .J'ai toujours admiré la tendresse et l'amour que tu portais en toi. **Cher papa** Aucun témoignage ne saurait t'exprimer ma gratitude pour tous les sacrifices que tu as consentis pour faire de moi ce que je suis. Je te remercie pour ton soutien et tes précieux conseils. Ton amour m'est éternel. Que Dieu tout puissant t'accorde toute sa miséricorde.
- ❖ **A ma Mère** Je te remercie pour ta tendresse, ton amour et ton affection. Je tiens particulièrement aujourd'hui à te dire combien ton rôle a été primordial tout au long de mes études et combien je suis fière d'être ta fille.
- ❖ **A la mémoire de mes chères grands-parents : Ali et Aïcha.** Que Dieu tout puissant vous accorde toute sa miséricorde.
- ❖ **A mes chers grands-parents : Houcine et Houria.**
- ❖ **A mon cher petit oncle Hamza « La prune de mes yeux »** Merci d'avoir été là pour moi et de m'avoir soutenu ces dernières années. Je te souhaite beaucoup de réussite dans tout ce que tu entreprendras ainsi sa femme **Sara** et leur petit bébé (8 ème mois V.I.U).
- ❖ **A mes sœurs Nour el houda** (Bonne accompagnante anglaise et le bon exemple de fraternité, je n'oublierais jamais tes efforts fournis pour m'encouragé), **Aya, Aïcha et mon** petit adorable prince **Wassim**. Je vous dédie le fruit de ce petit travail de recherche en témoignage de mon sincère amour et mon profond attachement.
- ❖ **A ma chère Tante Mounira et son époux A.Hakim et toute sa petite famille.** Vous m'avez chaleureusement accueilli depuis le premier jour, toujours à bras ouvert.
- ❖ **A mes Oncles et Tantes : Saadoune, Mahmoud, Leyla, Soraya, Fadila, Farida.**
- ❖ **A mon fiancé Rafik** qui m'a beaucoup aidé et encouragé, et a été le meilleur exemple de soutien moral qu'une femme puisse rêver d'avoir.
- ❖ **A ma chère copine, partenaire et binôme Lyna** avec qui j'ai partagé le tout merci.
- ❖ **A tous mes enseignant(e)s : « l'équipe de génétique moléculaire »** merci chaleureusement à vous avec mes cordiales salutations.
- ❖ **A mes cousins : Hamoudi** (je tien à te dire t'es un vrai exemple de bon frère) **et les** petits **Madjed, Aymen et Oueys.**
- ❖ **A mes cousines : Ibtisseme, Rayen, Ilhèm.**
- ❖ **A tous mes ami(e)s Sara sahli** surtout, **Skander et Ramzi.**

Amira

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ADNc : ADN complémentaire

Ang I : Angiotensine I

Ang II : Angiotensine II

AP1 : Activator Protein-1

ARN : Acide RiboNucléique

AT1R : récepteur de l'angiotensine II de type 1

AT2R : récepteur de l'angiotensine II de type 2

ATIP : AT2 receptor-Interacting Protein

BET : Bromure d'ETHidium

BPV : Bovine PapillomaVirus

CDK : Cyclin-Dependent Kinase

c-IAP2 : cellular Inhibitor of APoptosis 2

CIN : Cervical Intraepithelial Neoplasia

Cip : CDK-interacting protein 1

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

COPV : Canine Oral PapillomaVirus

D/D : Délétion/ Délétion

DO : Densité Optique

E6AP : E6 Associated Protein

ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

ECA1F : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 1 Forward

ECA1R : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 1 Reverse

EcPV : Equine PapillomaVirus

EDTA : Ethylene Diamine Tetraacetic Acid

EGF : Epidermal Growth Factor

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

ERK : Extracellular signal-Regulated Kinases

FAK : Focal Adhesion Kinase

FGF : Fibroblast Growth Factor

HGF : Hepatocyte Growth Factor

HIF-1 : Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha

HLA : Human Leucocyte Antigen (antigène de leucocyte humain)

HPV : Human PapillomaVirus

hTERT : TElomerase Reverse Transcriptase in humans

I/D : Insertion/Délétion

I/I : Insertion/ Insertion

Kb : Kilobase

kDa : kiloDalton

Kip 1 : Kinesin-like protein 1

LCR : Long Control Region

LH-RH : Luteinizing Hormone-Releasing Hormone

LR-HPV : Low Risk HPV

Nek2 : NIMA-related Kinase 2

NGF : Nerve Growth Factor

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORI : ORIgine de réplication

Pb : paires de base

PCR : Polymerase Chain Reaction

PDZ : PSD95, Dlg1 et zo-1 domain

PI3K : Phospsho-Inositide 3 Kinase

PI3K/akt : PhosphatidyInositol-3-Kinase and Protein Kinase B

Plk1 : Polo-like Kinase 1

PM : Poids Moléculaire

PRb : Protéine du Rétinoblastome

RCPG : Récepteurs Couplés aux Protéines-G hétérotrimériques

SDS : Sodium Dodecyl Sulfate

SHP-1 : Src homology region 2 domain-containing Phosphatase 1

SRA : Système Rénine-Angiotensine

TBE : Tris Borat EDTA

TE : Tris EDTA

TNM : Tumor Nodes Metastasis (classification tumeur-nœuds-métastases)

UV : Ultra Violet

VADS : Voies AéroDigestives Supérieurs

VEGF : Vascular Endothelium Growth Factor

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humain

Sommaire

Sommaire

| | |
|---------------------------|---|
| Introduction | 1 |
|---------------------------|---|

Chapitre I: le cancer du col de l'utérus

| | |
|--|----|
| 1. Appareil génital féminin..... | 3 |
| 1.1. Ovaires | 3 |
| 1.2. Tractus génital féminin | 3 |
| 1.2.1. Trompes utérines | 3 |
| 1.2.2. Utérus | 3 |
| 1.2.3. Vagin | 4 |
| 1.3. Vulve..... | 4 |
| 1.4. Glandes mammaires..... | 5 |
| 2. Le col de l'utérus | 6 |
| 2.1. Situation | 6 |
| 2.2. Dimension | 6 |
| 2.3. Description..... | 6 |
| 2.4. Rôle..... | 6 |
| 2.5. Histologie..... | 7 |
| 3. Cancer du col de l'utérus | 7 |
| 3.2. Définition histologique du cancer du col de l'utérus | 7 |
| 3.3. Types de cancer du col de l'utérus | 8 |
| 3.3.1. Carcinomes épidermoïdes | 8 |
| 3.3.2. Adénocarcinomes | 9 |
| 3.3.3. Autres types de cancer | 10 |
| 4. Classification du cancer du col de l'utérus | 10 |
| 5. Epidémiologie | 12 |
| 6. Causes et facteurs de risque du cancer du col de l'utérus | 14 |
| 6.1. Papillomavirus humain | 14 |
| 6.2. Caractéristiques de la vie sexuelle | 14 |
| 6.3. Facteurs généraux | 15 |
| 6.4. Facteurs infectieux | 16 |

| | |
|---|----|
| 6.5. Facteurs endogènes | 16 |
| 7. Cancer du col de l'utérus et hérédité | 16 |
| 8. Symptômes du cancer du col de l'utérus | 16 |

Chapitre II: physiopathologie du cancer du col de l'utérus

| | |
|---|----|
| 1. Le papillomavirus humain | 18 |
| 1.1. Description | 18 |
| 1.2. Organisation structurale et génomique des papillomavirus humains | 18 |
| 1.3. Classification des papillomavirus humains (HPVs) | 19 |
| 1.4. Modes de transmission..... | 20 |
| 1.4.1. Transmission sexuelle des HPV | 20 |
| 1.4.2. Transmission non sexuelle des HPV | 21 |
| 2. Cycle viral d'HPV | 21 |
| 2.1. Pénétration du virus dans la cellule | 21 |
| 2.2. La réplication du virus | 22 |
| 2.3. Assemblage des virions | 22 |
| 3. Carcinogénèse..... | 24 |
| 3.1. Propriétés transformantes d'E6..... | 25 |
| 3.2. Propriétés transformantes d'E7..... | 26 |

Chapitre III: enzyme de conversion de l'angiotensine

| | |
|---|----|
| 1. L'enzyme de conversion de l'angiotensine | 27 |
| 1.1. Protéine de l'ECA | 27 |
| 1.2. Structure de l'ECA..... | 27 |
| 1.3. Rôle de l'ECA:..... | 28 |
| 2. Gène de l'ECA | 28 |
| 3. Polymorphisme génétique de l'ECA | 29 |
| 4. Expression de l'angiotensine II dans les tumeurs..... | 29 |
| 5. Mécanismes d'action de l'angiotensine II sur la croissance tumorale et l'angiogénèse | 31 |

Matériels et méthodes

| | |
|------------------------------|----|
| 1. Population d'étude..... | 33 |
| 1.1. Population témoin | 33 |
| 1.2 Population malade..... | 33 |
| 2. Méthodes de travail | 34 |

| | |
|--|----|
| 2.1 Recueil des données | 34 |
| 2.2 Prélèvement sanguins | 34 |
| 3. Etude moléculaire | 34 |
| 3.1 Extraction d'ADN..... | 34 |
| 3.1.1 Principe de l'extraction d'ADN | 34 |
| 3.1.2 Préparation des leucocytes | 35 |
| 3.1.3. Solubilisation de l'ADN..... | 36 |
| 3.1.4. Détermination de la pureté de l'ADN | 36 |
| 3.2. Recherche du Polymorphisme 16 Insertion / Délétion de l'ECA | 36 |
| 3.2.1. Amplification par la première PCR..... | 36 |
| 3.2.2. Amplification par la deuxième PCR | 39 |
| 3. Etude statistique..... | 40 |

Résultats et discussion

| | |
|---|----|
| 1. Répartition selon l'âge..... | 41 |
| 1.1. Répartition des témoins selon l'âge: | 41 |
| 1.2. Répartition des maladies selon l'âge : | 41 |
| 2. Les facteurs de risque | 42 |
| 2.1. Tabagisme | 42 |
| 2.2. Précocité des rapports sexuels | 43 |
| 2.3. Multiplicité des partenaires..... | 44 |
| 2.4. Age de la première grossesse..... | 44 |
| 2.5. Nombre de grossesse : | 45 |
| 3. Etude clinique..... | 46 |
| 3.1.Types histologiques du cancer du col utérin :..... | 46 |
| 3.2. Stades du cancer du col utérin | 47 |
| 4. Fréquence génotypique du polymorphisme 16 insertion/ délétion de l'ECA | 48 |
| conclusion | 49 |

Références bibliographiques

Annexes

Résumés

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 01 : Appareil génital féminin (anonyme 1) | 05 |
| Figure 02: Données d'incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde (HamediCherif, 2010) | 13 |
| Figure 03: Incidence spécifique selon l'âge du cancer du col de l'utérus (HamediCherif, 2010) | 13 |
| Figure 04: Organisation du génome d'HPV de type 16 (Burk, 1999) | 19 |
| Figure 05: Différenciation de l'épiderme et cycle des Papillomavirus (Anonyme 2)..... | 23 |
| Figure 06: Cycle viral du papillomavirus humain (Anonyme 2) | 24 |
| Figure 07: Coopération des protéines E6 et E7 des HPV muqueux génitaux dans la persistance virale et l'oncogenèse virale (Alain, 2010) | 26 |
| Figure 08: Structure de l'ECA (Protein Data Bank) | 27 |
| Figure 09: Locus du polymorphisme génétique de l'ECA (Lefebvre, 2008) | 28 |
| Figure 10: Synthèse de l'Ang II par l'ECA, et son mode d'action (Cazaubon, 2006) | 30 |
| Figure 11: Principales voies de signalisation intracellulaire, couplées aux récepteurs de l'angiotensine II (AngII), impliquées dans la progression tumorale (Cazaubon, 2006) | 32 |
| Photo 01 : Profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène ECA1 sur gel d'agarose 2% (Mehri, 2005) | 39 |
| Photo 02 : Profil électrophorétique des fragements D/D amplifiés dans première PCR du gène ECA2 sur gel d'agarose 2% (Mehri, 2005) | 40 |
| Figure 12: Répartition des patientes du cancer du col utérin selon l'âge | 42 |
| Figure 13: Répartition des malades du cancer du col utérin selon l'âge du mariage | 43 |
| Figure 14: Répartition des malades en fonction du nombre de mariage | 44 |

| | |
|--|----|
| Figure 15: Répartition des malades du cancer du col de l'utérus selon l'âge de la première grossesse | 45 |
| Figure 16: Répartition des malades du cancer du col utérin selon le nombre d'enfants | 46 |
| Figure 17: La répartition des malades selon le type histologique du cancer du col utérin | 47 |
| Figure 18: La répartition des malades selon le stade du cancer du col utérin | 47 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 01 : Classification clinique des cancers du col utérin (FIGO, 1994) | 11 |
| Tableau 02: Expression des récepteurs de l'angiotensine II dans les carcinomes utérins (Cazaubon, 2006) | 31 |
| Tableau 03: Les quantités de chaque constituant du milieu réactionnel de la première PCR | 37 |
| Tableau 04 : Répartition des témoins selon l'âge | 41 |
| Tableau 05 : Répartition des malades selon l'âge | 41 |

revues
revues
bibliographiques

Introduction

Le cancer du col de l'utérus est le second cancer féminin en termes d'incidence et de mortalité dans le monde, plus de 500000 nouveaux cas par an (Dolo, 2014), et d'environ 1400 nouveaux cas chaque année en Algérie (Boudriche, 2013). Le cancer du col utérin est une maladie sexuellement transmissible qui s'observe généralement chez les femmes âgées, mais il peut aussi être détecté chez des femmes plus jeunes.

Le risque d'atteinte d'un cancer du col est lié essentiellement à une infection par le papillomavirus humain (HPV), qui est responsable de 90 % des cas. La grande majorité des femmes infectées par un type de HPV oncogène ne développent pas de cancer du col, ce qui laisse penser que d'autres facteurs, agissant en même temps que le HPV, influencent le risque de provoquer la maladie. Certains cofacteurs comme le jeune âge du début de l'activité sexuelle, les partenaires sexuels multiples, la multiparité, le nombre de grossesses, l'utilisation de contraceptifs oraux, les infections dues à d'autres maladies sexuellement transmissibles et une mauvaise alimentation, ainsi que le tabagisme ont été associés, dans différentes mesures, au développement du cancer invasif du col utérin, et ils sont susceptibles de potentialiser le rôle de l'HPV.

Le cancer du col utérin est précédé par une phase précancéreuse qui peut durer plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques, dont le signe majeur est l'hémorragie génitale (Barasso, 1995 ; Zamiaty, 2001).

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une enzyme clé du SRA (Système Rénine-Angiotensine), qui peut convertir l'angiotensine I (Ang I) en un peptide actif qui est l'angiotensine II (Ang II). Ce dernier possède un pouvoir vasoconstricteur puissant. D'autre part l'ECA est également impliquée dans l'inactivation de la bradykinine qui est un vasodilatateur.

Le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ECA, est localisé sur le chromosome 17q23, mesurant environ 21 Kb et constitué de 26 exons. Le clonage de l'ADNc de l'ECA, a permis d'identifier un polymorphisme d'Insertion (I)/Délétion (D) d'un fragment intronique de 287 pb, riche en séquence *Alu*, au sein de l'intron 16 (Soubrier, 1988). Trois génotypes sont possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygote (ID) (Laraqui, 2006). Ce polymorphisme 16 I/D affecte fortement le taux plasmatique de l'ECA, mais son mécanisme d'action est probablement lié à un déséquilibre de liaison avec un autre polymorphisme plutôt qu'à un effet direct, puisque le polymorphisme I/D est localisé dans un intron (Rigat, 1990).

L'AngII est produite dans la circulation (endocrine), mais aussi localement (paracrine), notamment à la surface des cellules endothéliales. Une régulation positive de l'expression du

récepteur AT1R est couramment observée. C'est ainsi qu'une augmentation de l'expression de composants du système AngII a pu être reliée à l'invasivité de certaines tumeurs : adénome colorectal, cancers du sein et de la prostate. Notamment dans le cas du cancer de la peau ou de carcinomes cervicaux.

Plusieurs études épidémiologiques ont évalué le polymorphisme insertion/délétion de l'ECA dans plusieurs cancers humains (Rocken, 2005 ; Arzu, 2006 ; Medeiros, 2004), mais jusqu'à 2012 les mécanismes d'implication de ce polymorphisme dans le cancer du col de l'utérus sont restés inexplorés. Par conséquent, dans cette étude nous avons assignés comme objectifs d'explorer les facteurs de risques les plus courants chez les sujets avec un cancer du col de l'utérus, et démontrer une possible association entre un nouveau marqueur génétique qui est le polymorphisme insertion/délétion de l'ECA et la carcinogenèse du col utérin.

Chapitre I: le cancer du col de l'utérus

1. Appareil génital féminin

L'appareil génital féminin correspond à l'ensemble des organes chargés de la reproduction, et il comprend : les ovaires, le tractus génital féminin, la vulve et les glandes mammaires (fig.01).

1.1. Ovaires

Les ovaires forment une paire de glande symétrique de forme ovoïde, situées dans le petit bassin de part et d'autre de l'utérus, et sont reliées à l'utérus par les ligaments utéro-ovariens. Elles mesurent environ 3.5 cm de haut, 2cm de large et 1 cm d'épaisseur. L'ovaire contient 200.000 à 300.000 cellules sexuelles mais seul un petit nombre d'entre elles parviendront à maturité : 200 à 300 environ. Elles produisent des hormones telles que la progestérone et les œstrogènes, l'inhibine et la relaxine (Ramé et al., 2007 ; Tortora et al., 2007).

1.2. Tractus génital féminin

Le tractus génital féminin comprend les trompes utérines, le vagin et l'utérus auxquels font suite les organes génitaux externes (Grignon et al., 1996).

1.2.1. Trompes utérines

Aussi appelées trompes de Fallope, sont deux conduits creux qui s'étendent de la surface de l'ovaire aux angles de l'utérus. Leur longueur est de 10 à 14 cm (Ramé et al., 2007). Les trompes participent à la migration des spermatozoïdes depuis la cavité utérine jusqu'au lieu de la fécondation. Ils assurent aussi le cheminement de l'œuf fécondé vers la cavité utérine. Les mouvements ciliaires, les ondes de contractions de la musculature ont un rôle important dans ce processus. Les sécrétions de l'épithélium tubaire, enfin, jouent un rôle de la plus haute importance dans la nutrition de l'œuf et dans l'acquisition des caractères morphologiques et biochimiques qui le préparent à la nidation (Grignon et al., 1996).

1.2.2. Utérus

L'utérus est le siège de l'implantation d'un ovule fécondé, du développement du fœtus pendant la grossesse et de l'accouchement. Il est situé entre la vessie et le rectum, l'utérus a la taille et la forme d'une poire reposant sur la pointe. Sa taille varie selon les étapes de la vie sexuelle de la femme. Chez celle qui n'a jamais été enceinte, l'utérus mesure environ 7.5 cm de long, 5 cm de large et 2.5 cm d'épaisseur, il est plus gros chez la femme qui a porté un enfant, et

il est plus petit (atrophie) lorsque les concentrations d'hormones sexuelles diminuent, comme cela se produit après la ménopause (Tortora et al., 2007). On lui décrit trois parties:

- **Le corps** : la partie la plus volumineuse, grossièrement triangulaire à base et angles supérieurs auxquels s'abouchent les trompes. Le corps est la portion qui s'étendra et s'épaissira lors de la grossesse (Maiga, 2006 ; Ramé et al., 2007).
- **L'isthme** : une région rétrécie mesurant environ 1 cm de long, qui marque l'union du col et du corps et qui fournira le segment inférieur en fin de grossesse (Maiga, 2006 ; Ramé et al., 2007).
- **Le col** : grossièrement cylindrique, présente deux orifices : un orifice interne qui s'ouvre dans la cavité utérine et un orifice externe qui s'ouvre dans le vagin. Ce sont ces orifices qui en se dilatant permettront le passage de l'enfant lors de l'accouchement (Maiga, 2006 ; Ramé et al., 2007).

1.2.3. Vagin

Le vagin est un conduit qui s'étend du col utérin à la vulve. Le vagin présente quatre culs de sacs : antérieur, postérieur, droit et gauche. Durant son trajet, le vagin situé entre le rectum en arrière, la vessie et l'urètre en avant. Il traverse les muscles du périnée. Le vagin se termine en bas en s'ouvrant dans la cavité vulvaire par un orifice, partiellement obturé chez la fille vierge par un repli muqueux, l'hymen (Ramé et al., 2007).

1.3. Vulve

La vulve est l'ensemble des organes génitaux externes de la femme. La vulve est occupée par une cavité médiane, au fond de laquelle s'ouvrent l'urètre et le vagin. Cette cavité est limitée de chaque côté par deux replis cutanéomuqueux : la grande lèvre et la petite lèvre. Les petites lèvres sont reliées par leur extrémité antérieure à un organe érectile : le clitoris (Ramé et al., 2007).

De chaque côté de l'ostium du vagin, il existe des glandes vestibulaires majeures, les glandes de Bartholin, qui s'ouvrent par des conduits sur une rainure séparant l'hymen des petites lèvres (Tortora et al., 2007).

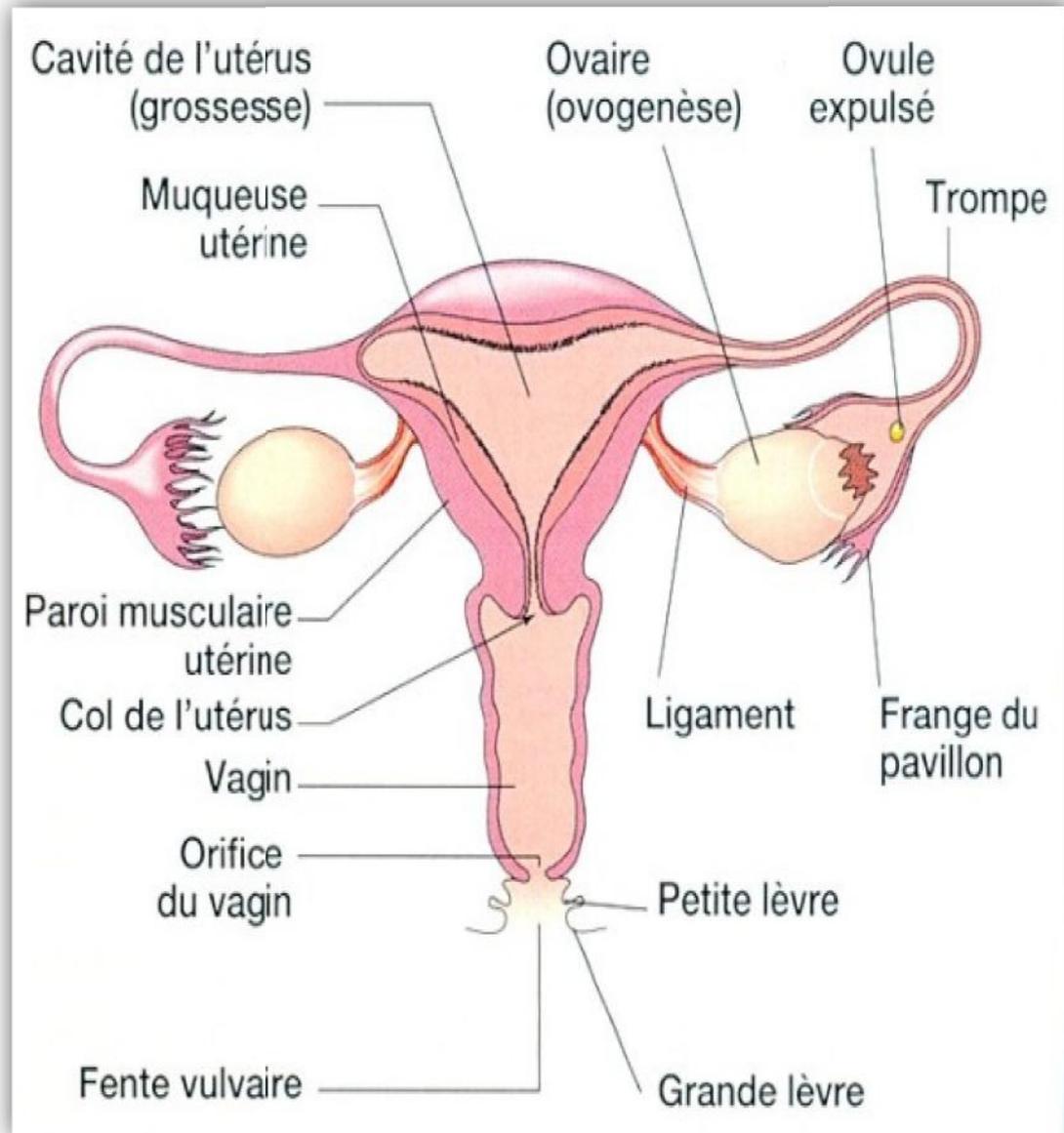


Figure 01 : Appareil génital féminin (Anonyme 1)

1.4. Glandes mammaires

Les glandes mammaires sont deux glandes qui sécrètent le lait (ce sont les organes de la lactation). Elles sont situées de chaque côté du sternum, sur la face antérieure de la cage thoracique. Leurs dimensions moyennes sont de 11 à 12 cm de hauteur et de 10 cm de large (Ramé et al., 2007). Leur forme, leur volume, leur consistance, peuvent subir quelques modifications peu importantes de leur structure accompagnent les phases des cycles menstruels, de profonds remaniements au cours des périodes des gestations et d'allaitement puis dans les dernières années de la vie génitale et après la ménopause (Grignon et al., 1996).

Les glandes mammaires présentent sur la partie moyenne de leur face antérieure une zone pigmentée : l'aréole. Le centre de l'aréole est occupé par le mamelon, qui présente les orifices des canaux excréteurs de la glande ou canaux galactophores. La glande mammaire est formée par la juxtaposition de 10 à 20 lobes glandulaires (Ramé et al., 2007).

2. Le col de l'utérus

2.1. Situation

Le col utérin est situé entre le vagin en bas et la cavité utérine en haut, il est fixé sur le segment supérieur du vagin et s'appuie en bas et en avant sur la paroi postérieure du vagin (Fenton, 1999).

2.2. Dimension

L'utérus pèse environ 50 grammes chez la nullipare et 70 grammes chez la multipare. Les dimensions et la forme du col varient en fonction de l'âge de la femme, de sa parité et de son statut hormonal. Le col fait environ 1/5 de l'organe et mesure 2 à 3 cm de longueur, 2 à 3 cm d'épaisseur avec un canal cervical de 2 à 3 mm de diamètre (Fenton, 1999).

2.3. Description

Le col utérin est la portion fibromusculaire basse de l'utérus. Il est de forme cylindrique ou conique. Il est soutenu par les ligaments larges et utéro-sacrés qui s'étirent entre les parties latérales et postérieures du col et les parois de l'os pelvien. La moitié inférieure du col, désignée sous le nom de "portiovaginalis", s'avance dans le vagin par sa paroi antérieure, tandis que la moitié supérieure reste au-dessus du vagin. La "portiovaginalis" s'ouvre sur le vagin par l'orifice cervical externe. Le col de la femme multipare est plus volumineux et l'orifice cervical externe apparaît sous la forme d'une large fente transversale béante. Chez la femme nullipare, l'orifice cervical externe se présente sous l'aspect d'une petite ouverture circulaire au centre du col (John et al., 2004).

2.4. Rôle

La fonction du col est de laisser passer les spermatozoïdes vers les voies génitales quand la fécondation est opportune, c'est-à-dire dans la période ovulatoire. Par contre, en d'autres périodes, en particulier lors de la grossesse, il protège l'utérus et les voies génitales supérieures de l'infection. De plus, le col doit pouvoir se dilater énormément pour permettre le passage de la tête fœtale durant l'accouchement (Ghalemoun, 2013).

2.5. Histologie

Le col est essentiellement constitué d'un tissu conjonctif riche en collagène et pauvre en cellules musculaires lisses. La surface externe de la partie du col qui fait saillie dans le vagin est appelée l'exocol, et le revêtement de la lumière est appelé l'endocol.

a. L'exocol : il est revêtu par une muqueuse en continuité avec la muqueuse vaginale sur toute sa périphérie au niveau des culs de sacs vaginaux. Il est de type dermo-papillaire avec un épithélium pavimenteux stratifié (malpighien) non kiratinisé et un chorion constitué par un tissu conjonctif relativement dense, très vascularisé, contenant des lymphocytes et riche en glycogène durant la période de maturité sexuelle (Maurin, 2006 ; Dachez, 2008).

b. L'endocol : l'épithélium prismatique simple est formé de cellules à mucus, dont l'activité est plus importante au cours de la phase oestrogénique du cycle, et de cellules ciliées beaucoup moins nombreuses.

Le chorion, peuplé d'assez nombreux lymphocytes, contient des invaginations simples ou ramifiées de l'épithélium mucipare qui constituent les glandes endocervicale (Stevens, 1997).

3. Cancer du col de l'utérus

3.1. Définition du cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus correspond au développement d'une tumeur maligne au sein de ses tissus. C'est un cancer sexuellement transmissible impliquant un virus : le virus HPV (Human Papilloma Virus) d'un type particulier « dit à haut risque » (ou oncogène).

Avant de devenir cancéreuses, les cellules du col de l'utérus subissent des changements et deviennent anormales. Il s'agit d'un état précancéreux, appelé dysplasie du col de l'utérus .

3.2. Définition histologique du cancer du col de l'utérus

C'est un cancer d'évolution lente qui commence par une dysplasie cervicale, c'est-à-dire un changement dans la forme, la croissance et le nombre des cellules cervicales (Tortora, 2007). La majorité des cancers du col sont des carcinomes développés à partir des cellules épithéliales glandulaires ou épidermoïdes normalement présentes dans le col utérin. (Boubli, 2005). La lente évolution des lésions intraépithéliales permet de dépister ce cancer avant qu'il ne devient invasif (Monge, 2006).

Dès le stade invasif, le cancer du col peut présenter une extension vers les aires ganglionnaire, elle se fait de façon descendante et ascendante à partir des ganglions iliaques externes, obturateurs puis hypogatriques et la chaîne iliaque primitive et lombo-aortique. Le risque d'atteinte ganglionnaire est d'autant plus important que le stade de la maladie est élevé.

3.3. Types de cancer du col de l'utérus

Le cancer du col utérin correspond à un carcinome épidermoïde (malpighien) dans 85% des cas et à un adénocarcinome dans 15% des cas (Monge, 2006).

3.3.1. Carcinomes épidermoïdes

Les carcinomes épidermoïdes naissent sur la partie externe du col (ou exocol), ce sont les plus fréquents (85 % des cas).

Le carcinome épidermoïde du col utérin a des caractéristiques voisines de celles de tous les carcinomes épidermoïdes (peau, bronche, oesophage, etc.). Il évolue en 3 phases : carcinome in situ, carcinome micro-invasif et carcinome invasif. C'est une prolifération néoplasique maligne constituée de cellules de type épidermoïde, avec rupture de la membrane basale et pénétration par les cellules néoplasiques de la sous-muqueuse (contact possible avec les structures vasculaires donc métastase possible) (Boubli, 2005 ; Maiga, 2006).

➤ Carcinome épidermoïde « In situ »

Le carcinome épidermoïde in situ revêt au microscope un aspect très stéréotypé : empilement sans ordre de cellules. Ces cellules présentent toutes les caractéristiques nucléaires et cytoplasmiques de la transformation cancéreuse. Mais la membrane séparant l'épithélium cancéreux du conjonctif est bien identifiable et ne présente aucune solution de continuité. Le carcinome épidermoïde in situ représente la forme la plus caractéristique de ce que l'on appelait autrefois les dysplasies sévères et que l'on appelle aujourd'hui les néoplasies intra-épithéliales de haut grade (CIN 3) (Boubli, 2005 ; Maiga, 2006).

➤ Carcinome épidermoïde « micro-invasif »

Dans le carcinome micro-invasif, il existe une rupture de la membrane basale et une invasion stromale par les cellules malignes. Le potentiel métastatique de la lésion est encore limité, il augmente avec l'étendue de la lésion, la profondeur de l'invasion et l'envahissement des espaces vasculaires et lymphatiques. Dans le cancer micro-invasif, avec une profondeur d'invasion inférieure à 3 mm, le risque d'envahissement ganglionnaire est pratiquement nul.

Dans le carcinome micro-invasif avec une extension comprise entre 3 et 5 mm de profondeur, le risque de l'atteinte ganglionnaire est de l'ordre de 1 à 8 % (Hoffstelter, 1994). Les facteurs pronostiques des carcinomes micro-invasifs sont : l'extension aux paramètres, l'atteinte ganglionnaire et les embolslympho-vasculaires (Le Cru, 1997).

➤ **Carcinome épidermoïde « invasif »**

Le passage du carcinome in situ au carcinome invasif se fait en plusieurs étapes et sur une période d'environ treize ans. Dans un premier temps, on voit la membrane basale s'effiloche, puis les cellules cancéreuses migrent à l'intérieur du tissu conjonctif. Ce processus de migration suscite initialement une réaction Lymphoplasmocytaire et les cellules, pénétrant en profondeur, présentent des signes de maturation plus ou moins avancée. On parle d'invasion stromale débutante ou carcinome micro invasif. Ultérieurement, on voit s'organiser des colonnes et (ou) des lobules de cellules tumorales pénétrant progressivement le stroma. Les phénomènes de néo-angiogenèse permettent le développement du tissu cancéreux qui bourgeonne à la surface du col en même temps qu'il infiltre le conjonctif sous-jacent (Boubli, 2005 ; Maiga, 2006).

La gravité du carcinome épidermoïde dépend d'une part de l'étendue de la lésion qui ne peut être évaluée que sur conisation, et d'autre part du degré d'infiltration après rupture de la membrane basale :

- Infiltration de 1 à 3 mm : Carcinome épidermoïde *micro-invasif*.
- Carcinome de 3 à 5 mm et supérieur à 5 mm : Carcinome épidermoïde invasif.

La distinction entre les carcinomes micro-invasif et invasifs est basée sur la mesure (en mm) au micromètre de la profondeur d'infiltration par les cellules tumorales à partir de la membrane basale rompue. La classification TNM intègre des données micrométriques et l'étendue du carcinome dans la conisation (Boubli, 2005).

3.3.2. Adénocarcinomes

Les adénocarcinomes naissent sur la face interne du col (ou endocol), 15 % des cas. Ils sont en augmentation et plus difficiles à repérer. Le diagnostic histologique d'un adénocarcinome est beaucoup plus difficile que celui du carcinome épidermoïde. Du fait de la prolifération épithéliale en profondeur, l'adénocarcinome échappe souvent au dépistage, de ce fait, fait l'objet d'un diagnostic plus tardif.

Le diagnostic sur biopsie est difficile en l'absence de signe d'invasion franc dans les lésions débutantes (Boubli, 2005).

➤ **Adénocarcinome « in situ »**

Le diagnostic est très difficile basé essentiellement sur les anomalies cytonucléaires, correspondant à une prolifération épithéliale dans l'épaisseur de la muqueuse endocervicale et sans infiltration dans les couches plus profondes musculaires lisses. L'absence de membrane basale interposée entre l'endocol et la couche musculaire superficielle rend très difficile le diagnostic d'invasion (Boubli, 2005).

➤ **Adénocarcinome « micro-invasif »**

L'adénocarcinome micro-invasif est défini par une infiltration du stroma. La distinction entre adénocarcinome in situ et adénocarcinome micro-invasif est alors très difficile. La profondeur et le degré d'infiltration sont également très difficiles à apprécier. Les facteurs pronostiques sont : la taille tumorale, le degré d'invasion, l'atteinte ganglionnaire et le type de chirurgie proposée (Webb, 2001).

➤ **Adénocarcinome « invasif »**

Carcinome développé à partir des glandes endocervicales, pénétrant le tissu de soutien de la muqueuse endocervicale après rupture de la membrane basale des glandes et les plans musculaires sous-muqueux (Boubli, 2005).

3.3.3. Autres types de cancer

➤ **Carcinome adénoquameux**

C'est une tumeur où sont mélangés des éléments glandulaires (d'adénocarcinome) et des éléments pavimenteux (de carcinome épidermoïde). Le carcinome adénoquameux peut être bien, moyennement ou peu différencié (Renard-Oldrini, 2010).

➤ **Sarcome:** se développe à partir du tissu conjonctif. Ce type de cancer est très rare.

➤ **Carcinome à cellules vitreuses:** Les métastases à distance sont très fréquentes. Elles sont résistantes à la radiothérapie et à la chimiothérapie (El Aarji, 2006).

4. Classification du cancer du col de l'utérus

Au terme d'une évaluation préthérapeutique, il est possible de classer le syndrome tumoral selon la classification internationale. Cette classification est purement clinique, sauf pour les stades IV à extension vésicale ou rectale. En particulier, l'extension ganglionnaire, radiologique

ou pathologique, ne modifie pas le stade, tout en influençant fortement le choix thérapeutique et le pronostic) (Daly-Schweitzer et al., 2003).

Tableau 01 : Classification clinique des cancers du col utérin (FIGO, 1994).

| Stade | Description |
|-------|--|
| I | Carcinome limité au col utérin. |
| IA | Carcinome identifiable uniquement à l'examen histologique. |
| IA1 | Carcinome micro-invasif < 3mm en profondeur et < 7mm en étendue. |
| IA2 | Carcinome micro-invasif > 3mm et < 5mm en profondeur et < 7mm en étendue. |
| IB | Carcinome invasif limité au col, cliniquement perceptible ou préclinique > à IA2. |
| IB1 | Lésion < 4cm. |
| IB2 | Lésion > 4cm. |
| II | Carcinome étendu au-delà du col mais restant à distance de la paroi pelvienne et du tiers inférieur du vagin. |
| IIA | Pas d'envahissement paramétrial clinique(2003). 2/3 supérieurs du vagin(2006). |
| IIB | Extension clinique au paramètre. |
| III | Carcinome étendu à la paroi pelvienne et/ ou au tiers inférieur du vagin. La présence d'une hydronéphrose ou d'un rein muet fait classer III toute tumeur quelle que soit sa taille. |
| IIIA | Extension au tiers inférieur vaginal. |
| IIIB | Extension au(x) paramètre(s) jusqu'à la paroi pelvienne. |
| IV | Carcinome étendu à la vessie ou au rectum ou sorti des limites du pelvis. |
| IVA | Extension clinique à la muqueuse de la vessie ou du rectum ou ganglion pelvien. |
| IVB | Extension métastatique au-delà du pelvis (à distance : ganglions lombo-aortiques, foie, poumons...). |

5. Epidémiologie

Le cancer du col utérin est le second cancer féminin en termes d'incidence et de mortalité dans le monde, plus de 500 000 nouveaux cas par an dans le monde (chiffres 2005) (Dolo, 2014), dont les trois quarts dans les pays en voie de développement, avec plus de 80% des cas diagnostiqués à un stade inopérable et 250 000 décès. En France, le cancer du col de l'utérus est au huitième rang des cancers féminin en France en termes d'incidence avec 3 200 nouveaux cas par an et au cinquième rang en termes de mortalité avec 1 600 décès annuels (Riethmuller, 2002. Duport, 2008). Ce cancer est le second chez la femme jeune (15-44 ans) en termes de mortalité. La répartition par âge de l'incidence des cancers invasifs du col utérin indique une fréquence croissante à partir de 20 ans, jusqu'à 40-44 ans, suivie d'une diminution jusqu'à 50 ans, puis d'une stabilisation jusqu'aux âges les plus élevés. L'âge médian au moment du diagnostic est de 51 ans (Riethmuller, 2006).

Le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus n'a cessé de diminuer entre 1980 et 2005, de même pour le taux de mortalité. Celui-ci est corrélé à la mise en place du dépistage du cancer par frottis cervico-utérin et sa généralisation. Cette décroissance a tendance à ralentir depuis 2000 (Duport, 2008).

Avec 528 000 nouveaux cas chaque année, le cancer du col utérin est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes, après les cancers du sein, colorectal et du poumon, notamment dans les pays de l'Afrique subsaharienne. En effet, près de 70% du fardeau mondial pèse sur les régions à faible développement, l'Inde hébergeant plus d'un cinquième de tous les nouveaux cas diagnostiqués (Dr Rengaswamy, 2013). Dans les pays en voie de développement, Le taux d'incidence standardisé (sur la structure d'âge de la population mondiale) varie de 2,1 (en Égypte) à 47,3 (au Zimbabwe) cancers invasifs du col utérin pour 100 000 femmes selon les pays.

En Algérie, le cancer du col de l'utérus est classé au cinquième rang, selon les données d'incidence dans le monde (Hamdi Cherif, 2010), et c'est le deuxième pays en termes de prévalence dans le monde arabe après la Somalie (Chafi, 2012). Environ 1400 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Il n'est le plus souvent découvert qu'à un stade avancé car souvent le diagnostic est établi tardivement rendant les chances de guérison très minime (fig.02) (Boudriche, 2013).

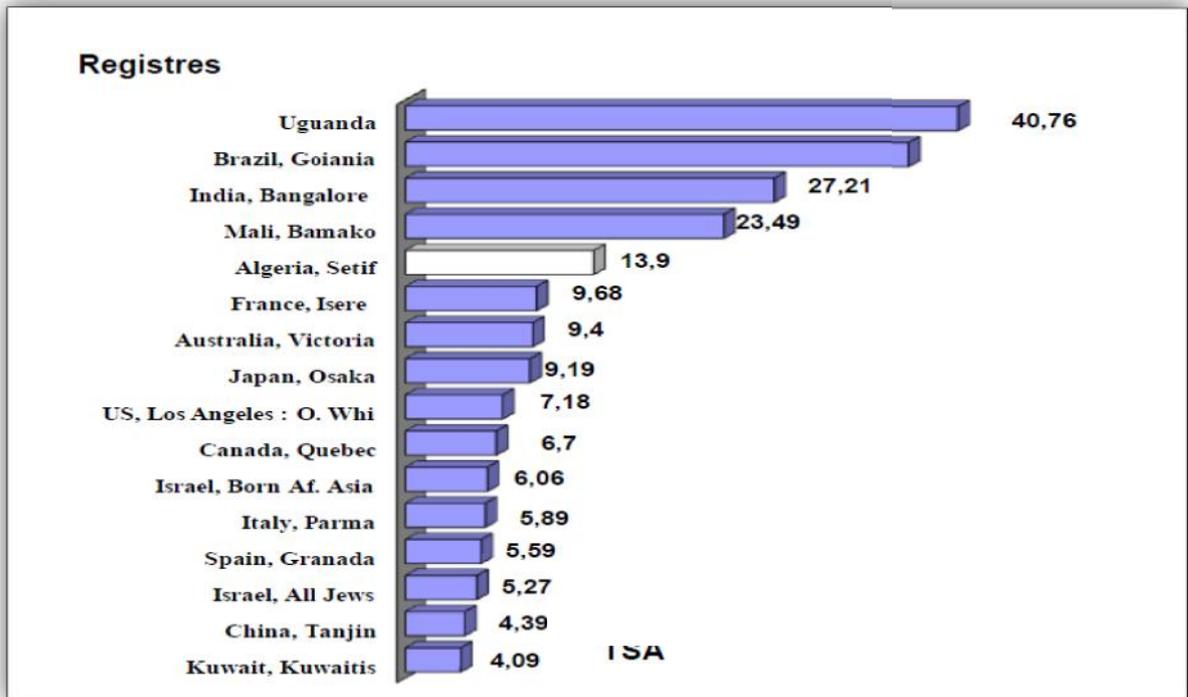


Figure 02: Données d'incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde (HamdiCherif, 2010).

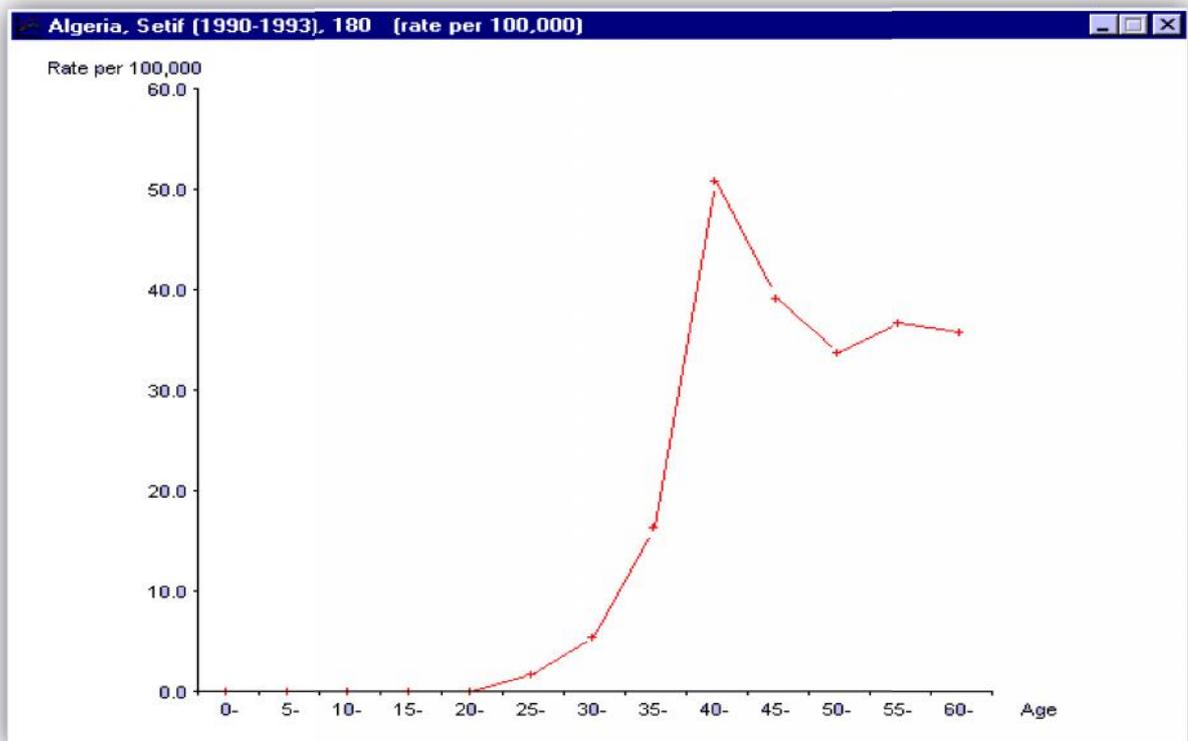


Figure 03: Incidence spécifique selon l'âge du cancer du col de l'utérus (HamdiCherif, 2010).

6. Causes et facteurs de risque du cancer du col de l'utérus

Les facteurs de risque du cancer du col de l'utérus sont étudiés depuis longtemps : la première observation a été faite en 1842 par un médecin italien « RIGONI-STERN » qui a constaté que la mortalité par le cancer du col était beaucoup plus élevée chez les femmes mariées que chez les célibataires et était pratiquement nulle chez les religieuses et on ne l'observe presque jamais chez les vierges. Donc le mariage a été considéré pendant longtemps comme le principal facteur de risque, mais on a constaté que dans certaines populations (mormones, juives) où la population des femmes mariées est la même que les autres, le risque d'atteinte du cancer du col est faible. Ce qui a conduit à la recherche d'autres facteurs de risque (Dargent, 1999).

Le cancer du col utérin atteint le plus souvent les femmes qui réunissent les risques suivants :

6.1. Papillomavirus humain

Depuis des années, nous savons que la cause principale du cancer du col est à HPV.

Il existe plus de cent type d'HPV dont au moins le 1/3 (une quarantaine) ont un tropisme anogénital et se transmettent par voie sexuelle. Il s'agit d'un groupe hétérogène, responsable de pathologies variées, le plus souvent bénignes affectant la peau et les muqueuses. Mais certains d'entre eux sont potentiellement cancérogènes. En effet l'OMS a estimé que 85% des cancers de l'anus, 50% des cancers de la vulve, du vagin et du pénis sont liés à l'HPV (Sherris et al., 1995 ; Vergne et al., 2008).

L'infection génitale à HPV est l'une des infections sexuellement transmissibles les plus répandues. C'est une infection banale, le plus souvent transitoire grâce à la mise en jeu du système immunitaire. Elle disparaît ou dévient indétectable en 1 ou 2 années.

L'HPV, représente pour les femmes plus un marqueur de l'activité sexuelle qu'une véritable pathologie cervico-vaginale. L'infection à HPV précède de nombreuses années les lésions néoplasiques cervicales. Seule l'infection persistante est impliquée dans le développement, le maintien et la progression des lésions cancéreuses (El Aarji, 2006).

6.2. Caractéristiques de la vie sexuelle

La précocité des rapports sexuels et la multiplicité des partenaires sexuels sont les premiers facteurs de risque du cancer du col utérin qui ont été reconnus.

- **La précocité des rapports sexuels** (< 18 ans)

On croit que l'activité sexuelle précoce accroît le risque puisqu'un grand nombre des changements qui se produisent dans le tissu cervical lors de la puberté rendent la région plus vulnérable aux lésions (El Aarji, 2006).

- **La multiplicité des partenaires sexuels:**

Le risque est plus élevé si on a des relations sexuelles avec de nombreux partenaires, probablement en raison d'une plus grande exposition au VPH, qui est souvent transmise sexuellement. Cependant, une femme peut être infectée par le VPH même si elle n'a eu qu'un seul partenaire sexuel (Mubiayi, 2000).

6.3. Facteurs généraux

- **Tabac**

La consommation du tabac constitue un facteur de risque de cancer du col indiscutable en corrélation avec les facteurs sexuels, mais en plus, des études ont montré que le tabac est un facteur de risque indépendant avec un risque relatif de 1,5. Ce risque relatif est en fonction du: nombre de cigarettes consommées par jour, La durée d'exposition au tabac et L'utilisation de cigarette sans filtre (Khadiri, 2003).

- **Contraception orale**

Selon une étude, publiée en 2005, a montré que les femmes HPV positives sous contraception orale depuis plus de 10 ans avaient un risque double de cancer du col en comparaison avec une population sans contraception hormonale, le risque diminuait à l'arrêt de la contraception orale, mais il restait encore significativement plus élevé plus de 8 ans après l'interruption (Khadiri, 2003).

- **Facteurs socio-économiques**

Le niveau socio-économique bas est habituellement considéré comme un facteur de risque du cancer du col. Son analyse est cependant difficile en raison de l'existence simultanée d'autres facteurs (Tabagisme, promiscuité sexuelle, facteurs alimentaires...) (El Aarji, 2006).

- **Facteurs alimentaires**

Parmi les facteurs alimentaires, la carence en vitamine A (rétinol) ou d'un de ses précurseurs est parfois évoquée, mais leur rôle exact reste encore mal connu (Khadiri, 2003).

6.4. Facteurs infectieux

Certaines affections virales sexuellement transmissibles jouent un rôle promoteur dans la pathogénèse du cancer du col. L'Herpes simplex virus de type 2 (HSV2) est un virus qui agit plutôt comme facteur synergique avec l'HPV mais sans effet direct.

D'autres agents infectieux ont été mentionnés tels que la chlamydia trachomatis, cytomégalo virus, le tréponème, le trichomonas vaginalis, Sans relation prouvée de cause effet (Everaere, 2002).

6.5. Facteurs endogènes

Les facteurs endogènes correspondent à certains facteurs génétiques en rapport notamment avec le groupe de gènes dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) humain qui code, pour les protéines présentatrices d'antigène de surface, le système HLA (humanleukocyteantigen). Certaines hormones endogènes (nombre de grossesses, statut ménopausique) sont également impliquées, de même que les capacités de réponse immunitaire propre à l'individu (déficits immunitaires constitutionnels).

On note également l'immunodépression liée à l'infection VIH qui a fait l'objet de nombreux travaux. Tous ces travaux sont concordants et retrouvent une augmentation significative de la prévalence des infections à HPV, des néoplasies intra-épithéliales voire des cancers invasifs du col chez les femmes infectées par le VIH (Duport, 2007).

7. Cancer du col de l'utérus et hérédité

Ce n'est pas parce que quelqu'un de la famille a souffert d'une infection par HPV qu'un autre membre de la famille en souffrira également. Mais Il semblerait que le cancer de l'utérus soit lié à une prédisposition héréditaire dans 5 à 10% des cas, on parle alors de risque de cancer familial (Carrel, 2008).

8. Symptômes du cancer du col de l'utérus

Les lésions précancéreuses qui sont provoquées par une infection à papillomavirus au niveau du col de l'utérus ne donnent aucun signe clinique. Elles ne sont pas douloureuses, ne donnent pas de saignement. Il n'y a aucun signe d'alerte qui puisse les faire suspecter. Dans de rares cas, elles sont visibles à l'examen au spéculum réalisé par le médecin quand on sait qu'elles peuvent conduire au développement d'un cancer du col de l'utérus.

Quand un cancer est présent, les signes cliniques seront variables selon la taille, la nature, le stade d'évolution de la tumeur. Les signes peuvent être totalement absents, en particulier au début de la maladie (aux stades précédant le stade de cancer invasif). Parfois, le cancer du col de l'utérus peut se manifester par des douleurs spontanées ou/et à l'occasion de rapports sexuels. Les signes et symptômes du cancer du col de l'utérus sont les suivants :

• **Symptômes précoces**

- Ecoulement vaginal avec traces de sang.
- Métrorragie, saignement au contact.

• **Symptômes tardifs**

- Fatigue, performance réduite, perte de poids.
- Hydronéphrose, douleur du flanc.
- Œdème des membres inférieurs, thrombose veineuse pelvienne.
- Douleur (irradiant vers la partie interne de la cuisse).
- La dysplasie cervicale ne provoque généralement aucun symptôme, sauf si des condylomes (verrues génitales) sont également présents (Mertelsman, 2011).

Chapitre II: physiopathologie du cancer du col de l'utérus

1. Le papillomavirus humain

1.1. Description

Les papillomavirus appartiennent à la famille des papillomaviridae, au genre *Alphapapillomavirus* et sont composés de différentes espèces (Grosjean et al., 2011).

L'origine étymologique du mot papillomavirus provient du latin papilla, diminutif de papula signifiant bouton, et du suffixe grec ome, désignant le caractère tumoral. Le papillomavirus humain (HPV) comporte plus de 120 types viraux avec un tropisme soit génital soit cutané et sont responsable d'une grande variété de lésions cutanées et des muqueuses rassemblées sous le nom de papillomes viraux (Baseman et al., 2005).

Les HPV ont de nombreuses hôtes : Humains (HPV), Bovins (BPV), Canins (COPV), Equins (EcPV)... (Pasquier et al., 2005 ; Pasquier et al., 2013).

1.2. Organisation structurale et génomique des papillomavirus humains

Le HPV est un virus de petite taille (50nm) à capsid de symétrie icosaédrique, sans enveloppe. Son génome est constitué d'ADN double brin circulaire de 8 kb (Fleury, 2002. Grosjean et al., 2011). Bien qu'il existe plus de 100 génotypes connus pour ce virus, il semblerait qu'il y ait une organisation génétique commune : sur un des deux brins d'ADN, on dénombre une dizaine de cadres de lectures qui sont groupés en trois régions principales:

- la région E (Early) : elle code pour 8 protéines non structurales E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7 et E8.
 - **E1** et **E2** jouent un rôle important dans la réplication virale.
 - **E5** mais surtout **E6** et **E7** sont les protéines responsables de l'immortalisation et de la transformation des cellules infectées.
 - **E4** impliqué dans la maturation des virions.
- la région L (late) : elle code pour les protéines de la capsid L1 et L2 (Stettler, 2008).
- La région LCR (Long Control Region), non codante qui contient les promoteurs des gènes précoces et des séquences de régulation de la réplication et de la transcription (fig.04) (Monsonogo, 2007).

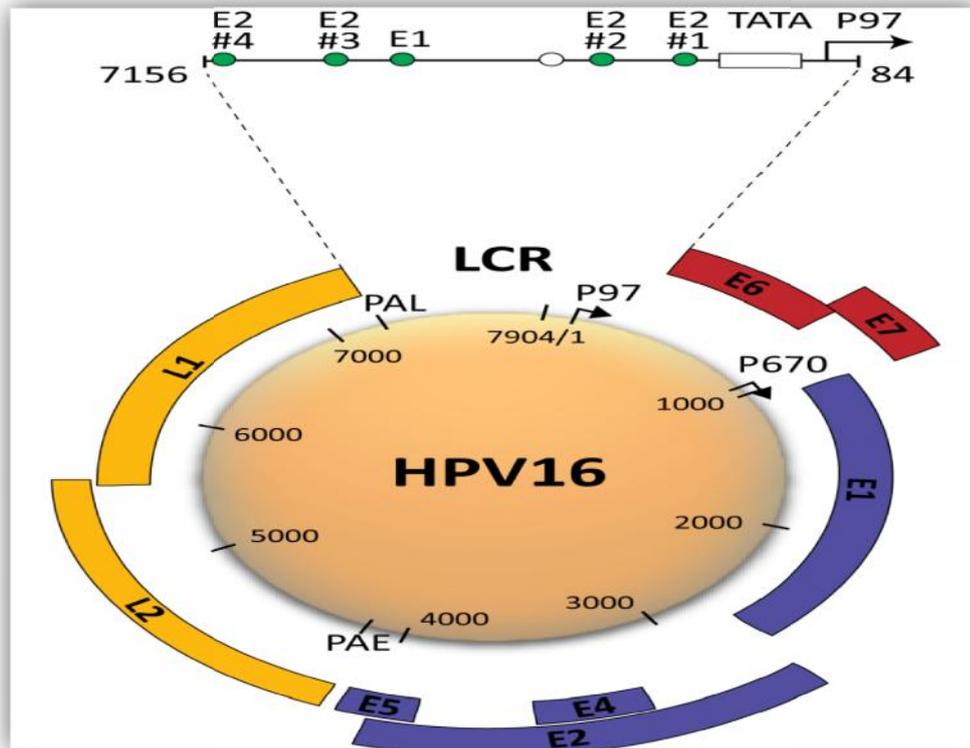


Figure 04: Organisation du génome d'HPV de type 16 (Burk, 1999)

Le génome d'HPV est une molécule d'ADN circulaire double brin de 7906 pb. Il contient une région de régulation (LCR, Long Control Region) qui contient les éléments de contrôle de la transcription et de la réplication et les cadres ouverts de lecture des gènes précoces (E) et tardifs (L). la région LCR est volontairement agrandie afin de faire apparaître les sites de fixations d'E2 et E1 ainsi que le motif TATA du promoteur p97. (PAE : PolyAdenylation Early, PAL : PolyAdenylation Late).

1.3. Classification des papillomavirus humains (HPVs)

La diversité génomique des HPV a permis d'individualiser plus de 120 génotypes. Leur classification basée sur le génotype et l'analyse phylogénétique, permet de les différencier en fonction de leur tropisme (cutané ou muqueux), de leur propriété biologique. Ainsi, les papillomavirus humains sont classés selon leur potentiel oncogénique en « HPV à haut risque » et « HPV à bas risque » :

- Les HPV dits à « haut risque » (high-risk HPV : HR-HPV) ou oncogéniques (génotypes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 et 82) sont responsables de lésions précancéreuses appelées « néoplasies cervicales intra-épithéliales (de bas grade et de haut grade) », de 99% des cancers du col de l'utérus, ainsi que d'autres cancers anogénitaux touchant notamment, le vagin, la vulve, l'anus ou encore le pénis. Le HPV

16 ainsi que le HPV 18 sont les deux types de HPV à risque élevé les plus répandus et sont responsables de quelque 70 % des cas de cancer du col de l'utérus.

- Les HPV dits à « bas risque » (low-risk HPV: LR-HPV) ou non oncogéniques (génotypes 6,11, 42,43, 44, 53, 55 etc.) sont responsables de condylomes génitaux externes, mais aussi de certaines néoplasies intra-épithéliales cervicales de bas grade (4-25%). Une infection par un HPV à faible risque n'entraîne pas de modifications précancéreuses au niveau du col de l'utérus et n'accroît pas le risque qu'une femme soit atteinte du cancer du col. Les HPV à faible risque peuvent par contre être la cause de verrues génitales. Les HPV 6 et 11, à faible risque, sont responsables de 90 % des verrues génitales (Guillet, 2010).

1.4. Modes de transmission

Bien que le mode de transmission de ces virus soit essentiellement sexuel, certaines données de la littérature laissent penser que les voies de contamination sont plus complexes et plus nombreuses (Guillet, 2010).

1.4.1. Transmission sexuelle des HPV

C'est la principale voie de transmission des condylomes génitaux (Koutsky et al., 1997). Les HPV sont les agents sexuellement transmissibles les plus communs au monde. Tandis que l'infection à HPV est exceptionnelle chez la femme vierge (la prévalence est de 2%), elle est très fréquente chez les femmes en période d'activité sexuelle. Les auteurs (Monsonogo, 2007) considèrent que 70% à 80% des femmes sont exposées au moins une fois à HPV au cours de leur vie sexuelle (Monsonogo, 2007). Différents travaux ont établi une concordance entre les types d'HPV chez les partenaires sexuels (Bleeker et al., 2005), et au sein des couples établis (Haddad, 2008). Le taux de transmission du virus au cours d'un rapport sexuel est d'environ 40% (Muhlstein, 2009), ce qui montre une importante contagiosité. De plus, la transmission est facilitée par la présence de microlésions au niveau des muqueuses. Les rapports ano-génitaux sont associés à une augmentation de la contamination du canal par HPV, notamment au sein des populations homosexuelle et bisexuelle. Cette corrélation, également établie chez les femmes, est moindre en raison de la proximité anatomique du vagin. Enfin, la contamination des muqueuses oro-pharyngées par HPV lors des rapports oro-génitaux est aujourd'hui clairement décrite (Hausen, 2006), et est appuyée par la prévalence des HPV dits génitaux au sein des tumeurs des Voies Aérodigestives Supérieures VADS.

1.4.2. Transmission non sexuelle des HPV

La transmission du virus se fait par contact et non par le sperme ou le sang (Monsonogo, 2007).

La contamination via les doigts et les mains a été évoquée dès 1989 (Moy et al., 1989) et pourrait dans certains cas expliquer la présence d'un même génotype d'HPV dans deux muqueuses distinctes chez un même individu. L'auto-transmission ne peut donc être écartée (Guillet, 2010).

Plusieurs études ont montré l'existence d'une transmission mère-enfant. La contamination peut avoir lieu à différents moments de la vie du fœtus, car le passage de particules virales par voie transplacentaire a été établi, de même qu'une transmission de l'infection lors de la délivrance (Rombaldi et al., 2008), puis après la naissance (Grosjean et al., 2011).

Une transmission des HPV par contact avec une surface infectée a été évoquée. L'infection pourrait être transmise de façon iatrogène par les fomites (objets colonisés par des pathogènes et susceptibles de propager une infection d'un individu à un autre) et les instruments médicaux contaminés par le virus. Une étude, datant de 1989 (Ferenczy et al., 1989), a notamment mis en évidence une certaine résistance des HPV sur des surfaces inertes, même après un traitement antiseptique. Une transmission via le matériel médical est donc possible. Il nous paraît toutefois important de souligner que de nos jours, la majorité des instruments médicaux sont stérilisés dans un autoclave, et que les HPV ne résistent pas à ce traitement (Guillet, 2010).

2. Cycle viral d'HPV

2.1. Pénétration du virus dans la cellule

Les particules de papillomavirus sont internalisées lentement et ce par un mécanisme dépendant de l'endocytose par la voie des clathrines pour HPV16 (Culp et al., 2004. Day et al., 2003). Cependant, ce mode d'entrée ne semble pas être conservé entre les différents types d'HPV (Sapp et al., 2009). Le transfert de l'ADN viral au noyau est alors facilité par la protéine mineure de la capsid L2 et par le démantèlement des ponts disulfures intra-capsomérique dans l'environnement réducteur de la cellule (Li et al., 1998).

Les virions plus ou moins dégradés sont relâchés dans le cytosol. La taille des capsides de papillomavirus ne leur permet pas de diffuser passivement dans le cytosol. Elles doivent donc utiliser un processus actif impliquant le cytosquelette pour rejoindre le noyau (Rouquille, 2009).

Les virions sont transportés vers le noyau de la cellule via le réseau protéique du cytosquelette. La décapsidation se fait juste avant l'entrée de l'ADN viral dans le noyau où la réplication virale commence (Montagne, 2010).

2.2. La réplication du virus

Après l'entrée du génome viral dans le noyau de la cellule hôte, il y a amplification de ce génome viral par des enzymes cellulaires, puis le maintien de 50 à 100 copies de génome dans les cellules basales et suprabasales, cette réplication est contrôlée par les protéines E1 et E2. Vient ensuite une phase de maintenance des cellules basales et suprabasales en phase de synthèse d'ADN (phase S), indispensable au cycle viral. Les protéines E6 et E7 stimulent la progression en phase S du cycle cellulaire, cette étape de cycle est dite non reproductive car il n'y a pas de production de virions, seuls les gènes précoces sont transcrits (Rouquille, 2009).

Vient ensuite une phase de maintenance des génomes viraux qui correspond au maintien d'un nombre constant de génomes d'HPV au fur et à mesure des divisions cellulaires. Elle est observée dans les couches basales et suprabasales de l'épithélium. Les génomes d'HPV nouvellement synthétisés se répartissent, comme l'ADN cellulaire, dans chaque cellule fille (Rouquille, 2009).

2.3. Assemblage des virions

La dernière phase du cycle virale va consister en l'assemblage de particules virales et à leur libération à la surface de l'épithélium. Les deux protéines de structure L1 et L2 sont exprimées uniquement dans les cellules différenciées où la phase d'amplification virale est terminée (Doorbar et al., 1997). Les protéines L1 et L2 vont assembler les particules virales et encapsider l'ADN viral, les cellules chargées de virions vont se lyser à la surface de l'épithélium, assurant ainsi la diffusion virale (Kokotek, 2011).

Le génome est encapsidé dans un assemblage icosaédrique. Pour que l'infection soit réussie il faut que la libération du virus des cellules est sa survie dans un milieu extracellulaire avant l'infection. Les HPV n'étant pas des virus lytiques, la sortie des particules virales se fait via la zone de desquamation, lorsque la couche cornée superficielle de l'épiderme est éliminée. La muqueuse est alors très infectante et le risque de transmission des HPV est très important. Cette étape correspond donc à la phase productive puisque les virions sont formés (fig. 05 et 06) (Roquille, 2009).

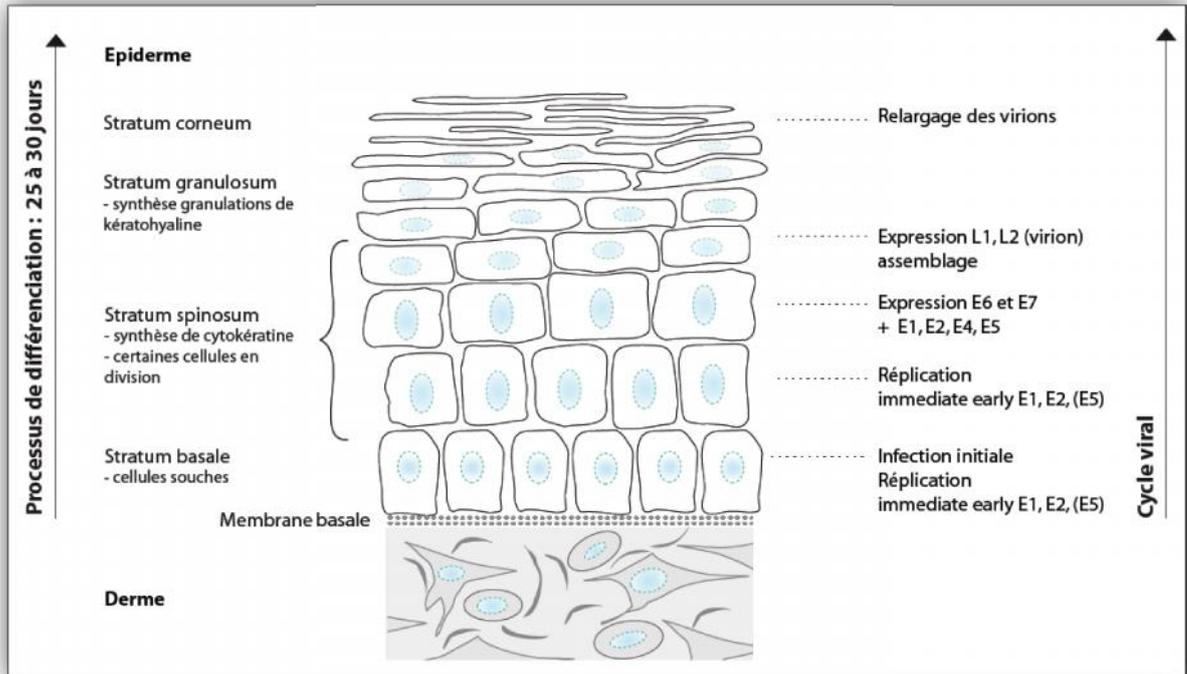


Figure 05: Différenciation de l'épiderme et cycle des Papillomavirus (Anonyme 2)

La réplication du génome viral et l'expression de certains gènes précoces prennent place dans une couche profonde de l'épiderme, au niveau de cellules souches capables de se multiplier pour fournir en permanence des nouvelles cellules qui migrent en surface de l'épithélium, puis qui sont éliminées (desquamation). L'expression des gènes est régulée par la différenciation progressive de ces cellules, pendant leur migration vers la surface. Les protéines de capsidie qui permettent de former de nouveaux virions sont produites par des cellules fortement différenciées, proches de la desquamation. Ce processus permet la réplication du génome dans les cellules mitotiques profondes et le relargage de particules virales infectieuses en surface.

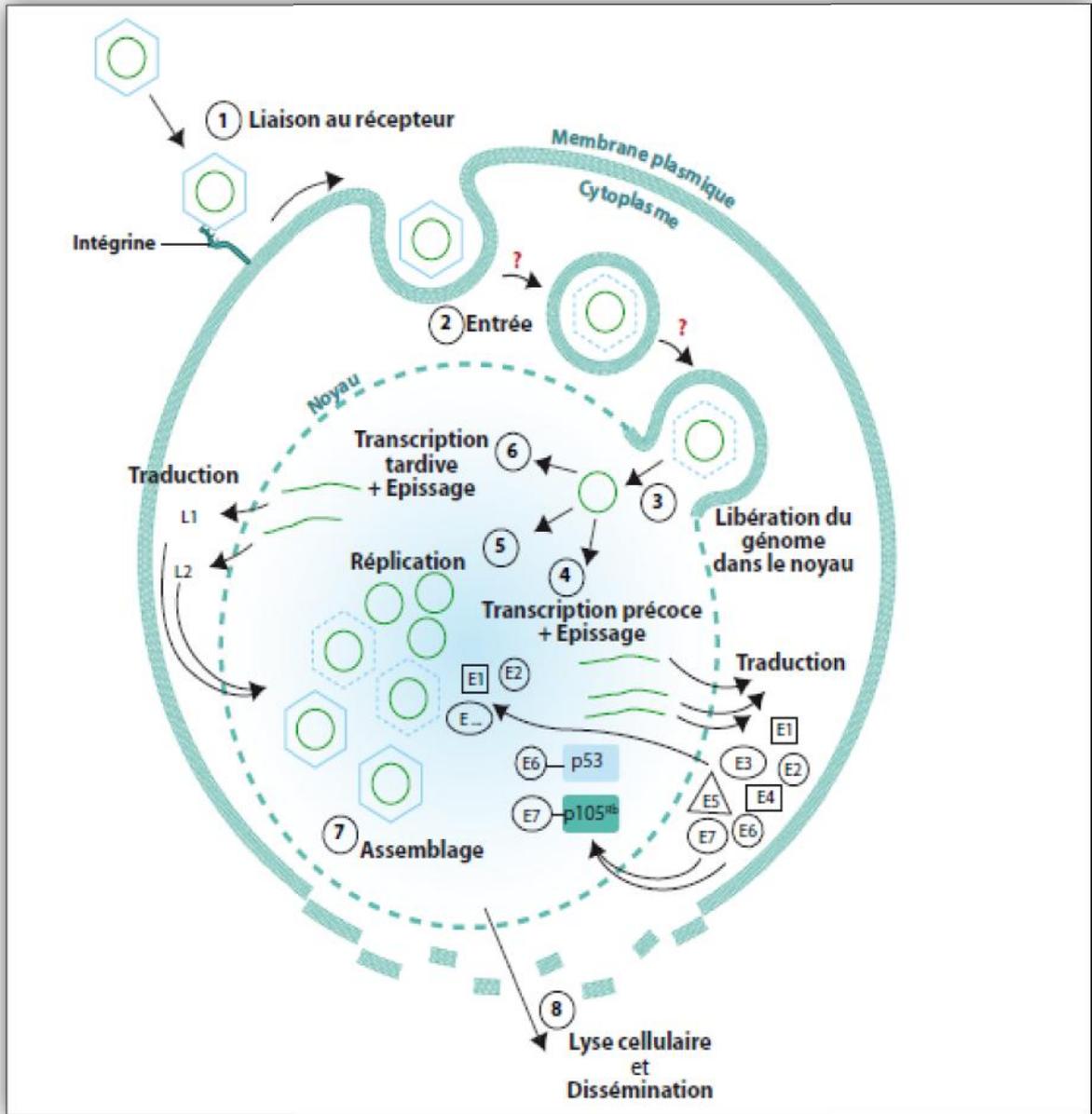


Figure 06: cycle viral du papillomavirus humain (Anonyme 2)

3. HPV et carcinogénèse:

Lors d'infections par le virus du Papillome Humain, certains sujets développent des lésions purement virales, appelées condylomes plans ou lésions cervicales de bas grade, dans lesquelles le virus parvient à maturation, mais sans pour autant arriver à intégrer le génome de son hôte. Dans différentes couches de l'épithélium malpighien, on notera tout de même l'expression des gènes L1 et L2, codant pour la synthèse de la capside, de même que la présence d'une toute petite quantité de protéines E6 et E7, produites de manière à pouvoir être contrôlées et à être reconnues antigéniquement.

Ces lésions, témoins d'une dysplasie légère au niveau du col utérin, peuvent se transformer en lésions de haut grade (dysplasie sévère ou carcinome in situ), laissant place à l'expression des gènes viraux E6-E7, normalement réprimés par E1-E2 grâce à un contrôle intra- et intercellulaire.

En cas de dysplasie sévère, le virus ne parvient cette fois-ci pas à maturation (état épisomal immature) et l'ADN viral reste toujours extrachromosomique. Toutefois, ce type-ci de dysplasie peut aisément être considéré comme une lésion à risque, étant donné que le virus HPV, par une succession d'événements, arrive à intégrer son génome à celui de l'hôte, phénomène qui est toujours associé à la cancérisation : Pour commencer, on assiste à une augmentation de la synthèse des protéines E6-E7, puisque le contrôle de la transcription des gènes correspondants est perturbé. De plus, un dysfonctionnement au niveau de l'immunité naturelle (complexe Majeur d'Histocompatibilité), contribue également à cette synthèse massive. Ces deux protéines virales pourront alors aisément accomplir leur rôle (Stettler, 2008).

3.1. Propriétés transformantes d'E6:

Le gène *E6* code pour une protéine de 151 acides aminés dont la caractéristique structurale majeure, conservée dans tous les types d'HPV, est la présence de 2 doigts de zinc atypiques comprenant 2 cystéines à la base de chacun. Parmi ces propriétés cancérogènes, le meilleur attribut d'E6 est son habilité à induire la dégradation de la protéine suppresseur de tumeur P53 via la voie de l'ubiquitine et le protéasome. Parallèlement, l'oncoprotéine augmente l'expression d'inhibiteur d'apoptose tel c-IAP2 afin de promouvoir la survie de la cellule infectée. De même, elle active la transcription de hTERT, le gène codant pour la sous unité catalytique du complexe télomérase favorisant ainsi une prolifération illimitée des cellules infectées. De plus, elle interfère dans la différenciation cellulaire et la progression du cycle cellulaire. E6 semble agir directement sur la transition G1/S dans le cycle cellulaire, favorisant encore une fois la prolifération. Dans le même ordre d'idée, cette oncoprotéine a la propriété de cibler et moduler l'action de différents membres de la famille des guanylates kinases associés à la membrane par la liaison de son motif PDZ. Par ailleurs, ce motif présent au niveau c-terminal de la protéine E6 est présent uniquement dans les souches à haut risque cancérogène. Cette association mène à la dégradation des protéines cellulaires ayant comme conséquence la perte des contacts entre les cellules via les différentes jonctions et la polarité cellulaire, favorise le développement d'un phénotype malin (fig. 07) (Ghittoni, 2009).

3.2. Propriétés transformantes d'E7 :

Le gène *E7* code une phosphoprotéine de 98 acides aminés qui semble être vraiment efficace pour dérégler complètement le cycle cellulaire. L'oncoprotéine est impliquée dans la liaison et la dégradation de la protéine suppresseur de tumeur rétinoblastome pRb (protéine du rétinoblastome) et ses partenaires p107 et p130, toutes trois fortement impliquées dans la régulation du cycle cellulaire via différents intermédiaires. D'abord, E7 favorise la libération d'E2F, du complexe régulateur Rb-E2F via différents moyens, permettant ainsi la transcription de gènes responsables de la progression du cycle cellulaire. De plus, l'oncoprotéine, via une association avec le complexe AP1 stimule l'activité transcriptionnelle. Parallèlement, elle se lie à plusieurs protéines impliquées dans la machinerie de transcription modulant ainsi leur activité en sa faveur. Dans le même ordre d'idée, E7 a le pouvoir de s'associer avec p21 et p27 neutralisant leur effet inhibiteur sur le cycle cellulaire. En résumé, toutes ses activités ont pour but de soutenir la prolifération continue des cellules, favorisant encore une fois le développement d'un phénotype malin (Ghittoni, 2009) (fig. 07).

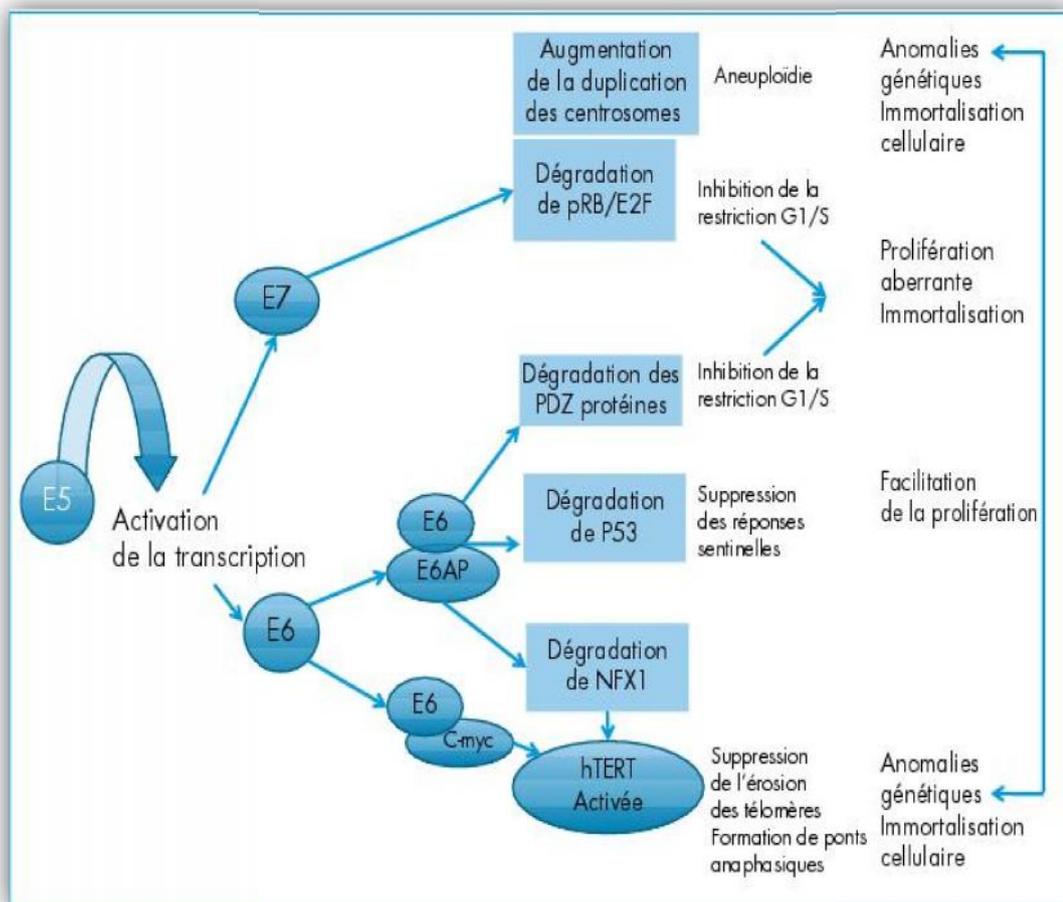


Figure 07: Coopération des protéines E6 et E7 des HPV muqueux génitaux dans la persistance virale et l'oncogenèse virale (Alain, 2010)

chapitreIII: enzyme de conversion de l'angiotensine

1. L'enzyme de conversion de l'angiotensine

1.1. Protéine de l'ECA

L'ECA est une enzyme ubiquitaire, à Zinc, ancrée sur la face externe de la membrane plasmique des cellules endothéliales et de distribution très large (Laraqui, 2006 ; Tchelougou, 2013). Elle est connue sous différentes dénominations, comme la dipeptide carboxypeptidase ou la peptidylpeptide hydrolase ou Kininase II (EC 3.4.15.1) (Laraqui, 2006 ; Lefebvre, 2008). On lui connaît de nombreux substrats: angiotensine I, bradykinine, enképhaline. La séquence complète en acides aminés de l'ECA a été déterminée. Elle existe sous trois formes: une forme membranaire, pourvue de peptide d'ancrage, de poids moléculaire 160 kDa, une forme circulante soluble légèrement plus petite, qui résulte d'un clivage protéolytique au niveau de la partie ancrée à la membrane cellulaire, de PM 140 kDa, et une forme testiculaire de PM 90 kDa. L'ECA est une protéine hautement glycosylée (les sucres représentent selon les formes 20 à 30% du poids moléculaire de l'enzyme). L'ECA est synthétisée sous forme d'un précurseur avec un peptide signal qui est clivé pour donner la molécule mature (Laraqui, 2006 ; Diall, 2011).

1.2. Structure de l'ECA

L'étude de la séquence de l'ECA membranaire met en évidence une structure protéique comportant quatre domaines distincts: un court domaine intracellulaire carboxy-terminal de 24 acides aminés; un domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés servant d'ancrage de la protéine dans la membrane cellulaire; deux domaines extracellulaires montés en séries, ayant entre eux une forte homologie (60%) et possédant chacun un site actif pouvant lier le zinc. On sait par ailleurs qu'une seule molécule d'inhibiteur se lie à chaque molécule d'ECA, et on pense que probablement un seul de ces deux sites est réellement actif *in vivo* (fig. 08) (Laraqui, 2006).

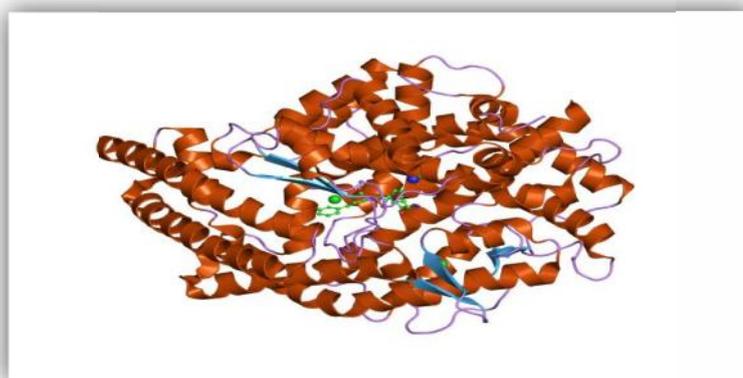


Figure 08: structure de l'ECA (Protein Data Bank)

1.3. Rôle de l'ECA

La fonction majeure de l'ECA est d'hydrolyser les deux derniers acides aminés de l'extrémité carboxy-terminale des peptides. Son activité enzymatique est dépendante de la présence d'anions (Laraqui, 2006). La présence de l'atome de zinc et du chlore qui, modifiant la conformation allostérique du site actif, lui donne sa spécificité pour les substrats dipeptidiques (Hordé, 2014).

L'ECA joue un double rôle : elle transforme l'angiotensine I en angiotensine II, et elle dégrade la bradykinine en kinines inactives et les peptides neuronaux : substance P, enképhalines, la LH-RH. Un taux élevé d'ECA dans le plasma ainsi que dans les parois des vaisseaux favoriserait la formation d'angiotensine II et la dégradation de la bradykinine (Baudin, 2005 ; Leclerc et al., 2013).

2. Gène de l'ECA

Le gène est localisé sur le chromosome 17q23, mesurant environ 21 Kb et constitué de 26 exons. Deux promoteurs donnent lieu à : une ECA somatique largement distribuée dans l'organisme, en utilisant les exons 1 à 26 sauf l'exon 13, et par épissage alternatif à une ECA testiculaire, utilisant les exons 13 à 26, qui est requise pour la fertilité masculine (sayed-Tabatabaei et al., 2006). La longueur des exons varie de 88 pb (exon 16) à 481 pb (exon 26). La taille des introns varie de 150 pb (introns 17 et 25) à 2000 pb (intron 20). Son transcrite mature, ayant une taille de 4.3 Kb, est traduit en un peptide de 1340 acides aminés (fig. 09) (Laraqui, 2006).

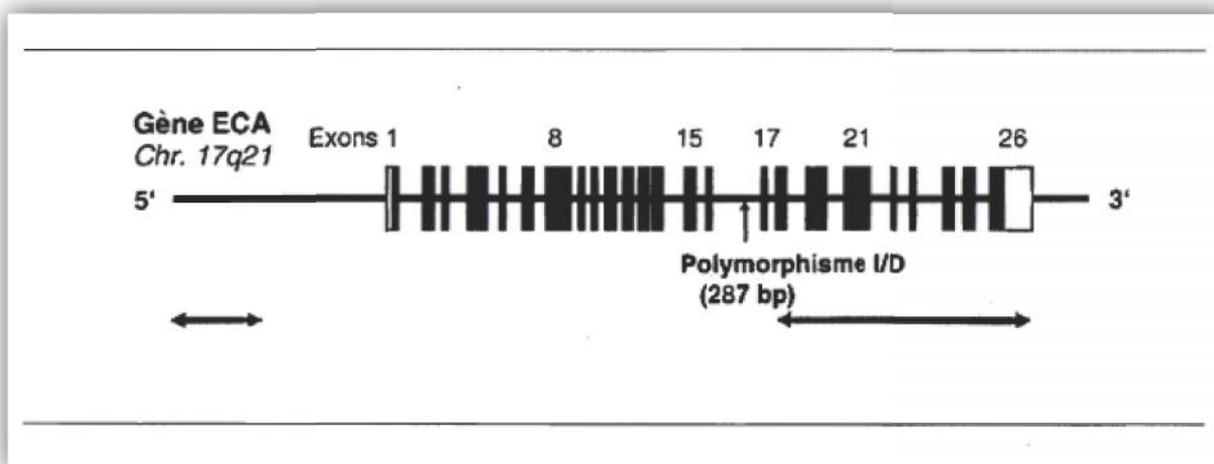


Figure 09: Locus du polymorphisme génétique de l'ECA (Lefebvre, 2008)

3. Polymorphisme génétique de l'ECA

Le clonage de l'ADNc de l'ECA a permis d'identifier un polymorphisme d'Insertion(I)/Délétion (D) d'un fragment intronique de 287 pb, riche en séquence *Alu*, au sein de l'intron 16 (Soubrier et al., 1988). La séquence *Alu* appartient à une famille d'ADN modérément répétitive possédant en général un site de restriction pour l'enzyme *AluI*. Elle comporte 300 000 copies de 300 pb, retrouvées tout au long du génome, même dans les introns des gènes comme pour l'ECA. La fonction de ces séquences *Alu* est actuellement inconnue et un rôle éventuel dans la réplication n'est pas encore prouvé. La présence singulière de formes délétées ou insérées pour une séquence de 190 pb reflète l'existence de deux allèles: I (Insérée) de 490 pb et D (Délété) de 190pb et définit le polymorphisme du gène ECA I/D. Trois génotypes sont possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygote (ID) (Laraqui, 2006), ce polymorphisme I/D affecte fortement le taux plasmatique de l'ECA, mais son mécanisme d'action est probablement lié à un déséquilibre de liaison avec un autre polymorphisme plutôt qu'à un effet direct puisque le polymorphisme I/D est localisé dans un intron (Rigat, 1990). Cependant, Plus récemment, d'autres polymorphismes ont été mis en évidence sur le gène de l'ECA situé sur des régions variables de ce dernier: (T-5491C, T-93C, a-240T, T237C, 4656CT2/3). Ces polymorphismes ne sont pas encore identifiés comme fonctionnels et leur relation à une éventuelle pathologie est en cours d'étude. Il existe une relation directe entre le génotype de l'ECA et son phénotype. Cette relation génotype-phénotype est transmissible, en application des lois de Mendel (Laraqui, 2006).

4. Expression de l'angiotensine II dans les tumeurs

L'angiotensine II (AngII), peptide biologiquement actif du système rénine-angiotensine caractérisé pour son vasoactivité. Depuis, de nombreuses études ont illustré son effet sur diverses fonctions cellulaires, dont la prolifération. L'AngII (8 acides aminés) est produite dans la circulation (endocrine), mais aussi localement (paracrine), notamment à la surface des cellules endothéliales. Ce peptide est produit par un mécanisme, faisant intervenir la coupure enzymatique de précurseurs inactifs par une métalloprotéase: l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) qui clive l'AngI.

L'AngII a de nombreuses cibles cellulaires, parmi lesquelles les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses des vaisseaux. Elle exerce son action par l'intermédiaire de récepteurs appartenant à la superfamille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G hétérotrimériques (RCPG). L'AngII se lie à deux récepteurs : AT1R,

exprimé de façon prédominante chez l'adulte, et AT2R, exprimé chez le fœtus et dans des situations de remodelage tissulaire. Les effets physiologiques d'AngII sont majoritairement attribués à AT1R, AT2R étant considéré comme un récepteur régulateur. L'AngII régule positivement la prolifération et la migration cellulaires par l'intermédiaire d'AT1R, tandis qu'AT2R exerce un contrôle négatif sur ces fonctions (fig. 09) (Nouet, 2000).

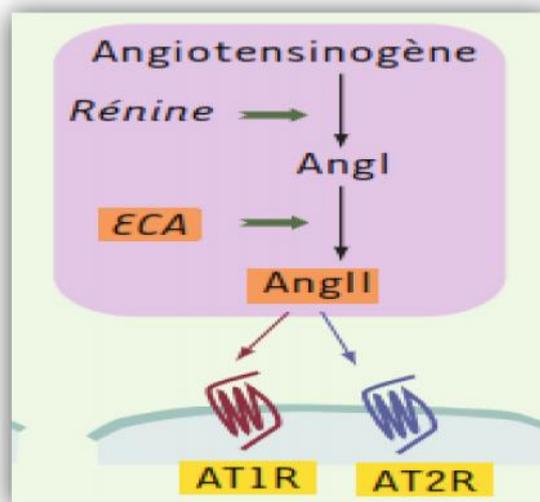


Figure 10: Synthèse de l'Ang II par l'ECA, et son mode d'action (Cazaubon et al., 2006)

Récemment le système AngII, a été mis en évidence dans différentes cellules cancéreuses (Nelson et al., 2003 ; Anguelova et al., 2005). Outre une élévation de la synthèse du peptide, une régulation positive de l'expression du récepteur est couramment observée. C'est ainsi qu'une augmentation de l'expression de composants du système AngII a pu être reliée à l'invasivité de certaines tumeurs (adénome colorectal, cancers du sein et de la prostate). Notamment dans le cas de cancers de la peau ou de carcinomes cervicaux. Les récepteurs d'Ang II surexprimés dans les cellules tumorales sont essentiellement du sous-type AT1R, même si une augmentation de l'expression d'AT2R a été observée dans les cancers du sein, suggérant une éventuelle participation des deux sous types de récepteurs à la progression tumorale.

Une localisation nucléaire de l'AT1R a été mise en évidence dans des hépatomes (Cook, 2001). De même Des récepteurs de la même famille (CXCR4, bradykinine B2, apelin), ainsi que de nombreux récepteurs à activité tyrosine-kinase de facteurs de croissance (*epidermal growth factor* - EGF, *nerve growth factor* - NGF, *fibroblast growth factor* -FGF), présentent également une localisation nucléaire: un mode d'action intracrine par lequel le ligand intracellulaire activerait son récepteur nucléaire fonctionnel (Cook et al., 2001 ; Boivin et al., 2003). Pourrait

participer à l'activité mitogène du récepteur. Outre les cellules tumorales, l'endothélium des vaisseaux intratumoraux exprime AT1R, qui participe à l'angiogenèse associée à la progression tumorale.

Enfin, bien que les relations entre la cellule tumorale et son microenvironnement soient encore mal connues, deux publications récentes font état de l'expression d'AT1R par des macrophages associés à la tumeur et par des cellules stromales, dans des modèles murins de carcinogenèse (Egami et al., 2003 ; Fujita et al., 2005).

Tableau 02: Expression des récepteurs de l'angiotensine II dans les carcinomes utérins (Cazaubon et al., 2006)

| Tumeur | Récepteurs | |
|--------------------|------------|------|
| | AT1R | AT2R |
| Utérus (carcinome) | ++ | |

++: Surexprimé

5. Mécanismes d'action de l'angiotensine II sur la croissance tumorale et l'angiogenèse

L'AngII a une action mitogène ou anti-apoptotique sur de nombreux types cellulaires, qui agit toujours par l'intermédiaire d'AT1R. Comme d'autres récepteurs mitogènes, il induit l'activation de la voie ERK, principalement par transactivation du récepteur de l'EGF (EGFR) dont le rôle sur la croissance tumorale est bien documenté (Fischer, 2003). D'autres voies de signalisation, parmi lesquelles les voies PI3K/Akt et FAK, sont également impliquées dans les effets de ces récepteurs sur la prolifération, la survie et la migration cellulaires.

En accord avec son action antiproliférative et pro-apoptotique, AT2R *trans*-inactive l'EGFR (Elbaz et al., 2000), notamment *via* l'activation de la tyrosine phosphatase SHP-1 (*Srchomologyregion 2 domain-containing phosphatase 1*) (Nouet et al., 2000), dont le rôle dans le cancer a été rapporté. Une nouvelle famille de protéines interagissant avec AT2R (ATIP), capables d'inhiber la prolifération cellulaire induite par l'EGF, a été identifiée (Nouet et al., 2004), et des études récentes suggèrent un rôle potentiel d'ATIP en tant que suppresseur de tumeur. Parallèlement aux facteurs angiogéniques VEGF (*vascularendotheliumgrowth factor*),

FGF ou HGF (*hepatocyte growth factor*), ET-1 et AngII apparaissent désormais aussi comme des acteurs de l'angiogénèse (Bagnato et al., 2003 ; Escobar et al., 2004).

Le peptide AngII, en agissant directement sur les cellules endothéliales par l'intermédiaire d'AT1R, est capable de moduler *in vitro* les étapes précoces de l'angiogénèse (prolifération, migration, invasion, production de métalloprotéases spécifiques de la matrice extracellulaire-MMP), mais aussi l'étape, plus tardive, de tubulogénèse. Au contraire, AT2R, par son action négative sur les voies de signalisation couplées à AT1R et au récepteur du VEGF, régule négativement la migration des cellules endothéliales et la tubulogénèse. Il faut en outre noter que l'AngII stimule indirectement l'angiogénèse tumorale *via* la production de VEGF, aussi bien par les cellules tumorales que par les cellules endothéliales. Cela implique notamment l'induction d'HIF-1, le facteur de réponse à l'hypoxie (*hypoxia-induced factor*) contrôlant la production de VEGF. Une augmentation de la sécrétion de VEGF par les macrophages associés à la tumeur et par les cellules stromales a également été observée en réponse à l'AngII (Egami et al., 2003 ; Fujita et al., 2005).

Finalement, l'AngII est sécrété en réponse à plusieurs stimuli associés au processus tumoral (hypoxie, cytokines inflammatoires, facteurs de croissance), et peut agir de concert avec le VEGF sur les différentes étapes de l'angiogénèse (fig. 11).

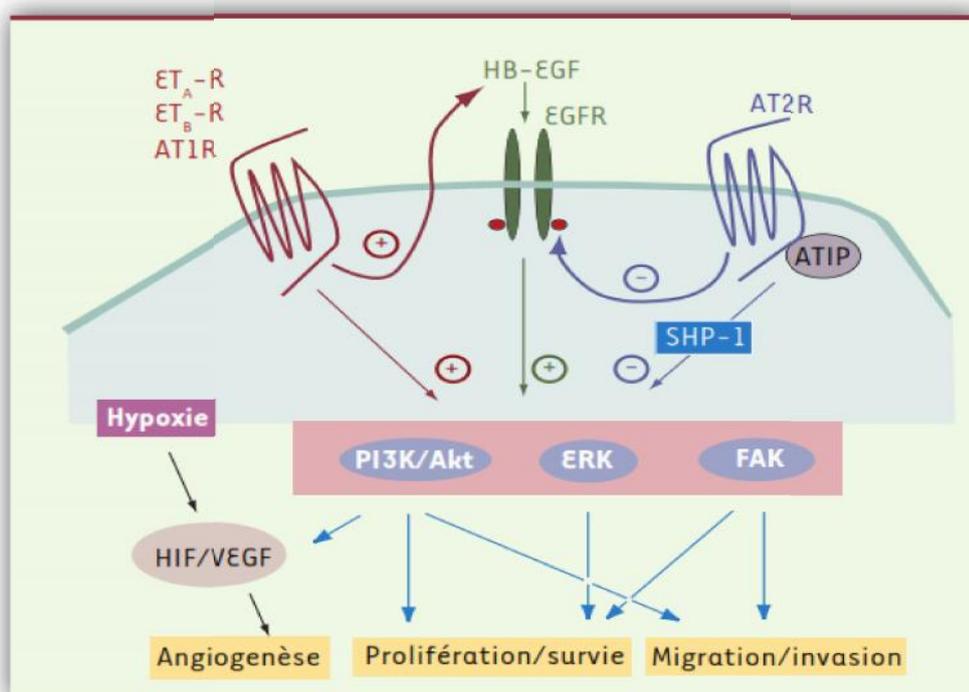


Figure 11: Principales voies de signalisation intracellulaire, couplées aux récepteurs de l'angiotensine II (AngII), impliquées dans la progression tumorale (Cazaubon et al., 2006)

Partie pratique

Matériels et méthodes

Notre étude est une étude cas témoin effectuée durant la période de Mai et Juin 2015. Notre volet pratique a été réalisé au sein du laboratoire de biologie et génétique moléculaire université 3, l'Etablissement Public de Santé d'el Khroub et l'Etablissement Public de Santé de Filali.

1. Population d'étude

L'étude intéresse deux types de populations l'une témoin et l'autre malade.

1.1. Population témoin

Elle représente la population des sujets apparemment sains de différente tranche d'âge de sexe féminin, habitant essentiellement à Constantine. Les témoins sont les sujets venant faire des prélèvements au sein de l'EPS el Khroub et l'EPS Filali. Cette population est prise en fonction de certains critères :

a. Critères d'inclusion

- Sujets sains.
- Les sujets de sexe féminin.
- Sujets âgées entre : 20 et 50 ans.

b. Critères d'exclusion

Les sujets qui sont excluent de l'étude sont :

- Femmes fumeuses.
- Femmes enceintes.
- Sujets sous traitement médical.
- Sujets ayant des antécédents familiaux du cancer du col de l'utérus.

1.2 Population malade

Elle correspond à 20 sujets algériens présentant un cancer du col de l'utérus sélectionnés parmi les patientes admises au sein du service de radiothérapie en cancérologie au niveau du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine (CHUC) et qui réfèrent à nos critères d'inclusion et d'exclusion :

a. Critères d'inclusion

- Des malades ayant un cancer du col de l'utérus diagnostiqué par des médecins spécialistes.
- Tout âge confondu.
- Visant les femmes.

b. Critères d'exclusion

- Tout sujet refusant de faire le prélèvement.

2. Méthodes de travail**2.1 Recueil des données**

Un questionnaire (Annexe1) comprenant toutes les données nécessaires est établi pour la population d'étude. Tous les renseignements nécessaires sont enregistrés dans ce questionnaire après une consultation du dossier médical du malade et un interrogatoire des témoins réalisé par nous même.

2.2 Prélèvement sanguins

Le prélèvement sanguin se fait suivant des conditions :

- Le prélèvement se fait par des professionnels de la santé (infirmier(e)s).
- Les patientes doivent être en position demi-assise.
- Le prélèvement se fait dans un tube EDTA (10 ml).

Le tube EDTA est préservé pour l'extraction de l'ADN ; au sein du laboratoire de biochimie CHU-C, en vue de l'étude moléculaire.

3. Etude moléculaire**3.1 Extraction d'ADN**

Les études génétiques visent le génome humain (ADN), contenu dans les leucocytes (prélèvement sanguin), origine de l'information génétique, ou par autres techniques comme la biopsie (une partie de l'organe de la patiente par exemple).

3.1.1 Principe de l'extraction d'ADN

L'ADN de chaque sujet est extrait à partir du sang périphérique recueillis sur tube EDTA, suivant la technique au NaCl. Ainsi les leucocytes sont séparés du sang total par lyse

hypotonique et traités ensuite par un détergent (SDS) et une protéinase K. L'ADN nucléaire est libéré dans le milieu et les protéines qui lui sont associées sont digérées et éliminées par précipitation au NaCl. La pelote est formée dans le surnageant par précipitation avec l'éthanol.

3.1.2 Préparation des leucocytes

- Dans un tube Falcon de 50 ml ; on a mis du sang total (5-7 ml).
- Puis on a complété jusqu'au volume de 45 ml avec du TE (TRIS + EDTA) 20 :5 .
- On a laissé le mélange 10 min dans le bain de glace.
- Centrifugation pendant 10 min à 3900 g (3900 rpm).
- On a déversé le surnageant avec une grande prudence afin de garder le culot leucocytaire précipité au fond de tube.
- On a rajouté le TE 20 :5 au culot jusqu'à 25-30 ml, on a agité pour le remettre en suspension et laisser 10 min dans la glace.
- On a effectué une centrifugation dans les mêmes conditions précédentes.
- On a déversé le surnageant pour obtenir un culot de leucocytes.
- On a dilacéré le culot de leucocytes soigneusement afin de les prendre complètement et les mettre dans un tube Falcon conique de 15 ml.
- On a ajouté 200 µl de SDS à 10% (détruire les membranes et libérer l'ADN).
- On a ajouté 100 µl de protéine K (PK) à 10 mg /ml (purification du mélange).
- Dans l'étuve, on a agité les tubes dans une roue rotative à 37°C pendant une nuit.
- Le lendemain, on les a fait refroidir dans le bain de glace.
- On a ajouté 1 ml de NaCl 4 M et on a agité rigoureusement à la main.
- On a remis les tubes 5 min dans la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger pendant 15 min à 2500 rpm.
- On a transvasé le surnageant dans un tube Falcon de 50 ml, et puis on a ajouté 2 fois son volume d'éthanol absolu (100%) préalablement refroidi et on a agité en tournant le tube plusieurs fois : **la pelote d'ADN s'est formée** visible à l'œil nu (on laisse le tube éventuellement 30 min à -20°C si la pelote d'ADN ne se forme pas)
- on récupère la pelote d'ADN par une pipette pasteur et la rince 2 fois dans l'éthanol à 70% dans un tube eppendorf stérile.

3.1.3. Solubilisation de l'ADN

Notre ADN est réhydraté en ajoutant 1000 μ l de l'eau distillée stérile selon la grosseur de la pelote et la concentration qu'on souhaite avoir. On a laissé les tubes dans une roue rotative jusqu'à dissolution complète pendant une semaine.

3.1.4. Détermination de la pureté de l'ADN

La détermination de la pureté se fait par le calcul du rapport de la DO à 260 nm sur la DO à 280 nm (longueur d'onde d'absorption des protéines) qui doit être entre 1.8 à 2. Les acides nucléiques absorbent à une longueur d'onde de 260 nm. Alors que les protéines absorbent à une longueur d'onde de 280 nm. Le rapport de de la DO à 260 nm sur la DO à 280 nm est utilisé pour s'assurer de la pureté d'ADN de tout contaminant d'ADN soit protéine ou ARN.

On considère que :

-L'ADN est suffisamment pur lorsque le rapport $R = DO_{260}/DO_{280}$ est compris entre 1.6 et 2.

-L'ADN est contaminé par les protéines si : $DO_{260}/DO_{280} < 1.6$.

-L'ADN est contaminé par les ARN si : $DO_{260}/DO_{280} > 2$.

La pureté de l'ADN est essentielle pour une action efficace des enzymes de restriction utilisées par la suite. Dans le cas où l'ADN est contaminé il faut procéder à la réextraction d'ADN pour un bon usage et un bon résultat dans l'étape suivante de la PCR.

Enfin l'ADN pur est conservé à +4°C jusqu'à utilisation.

3.2. Recherche du Polymorphisme 16 Insertion / Délétion de l'ECA

Le polymorphisme de l'ECA est une Délétion (D) ou une Insertion (I) d'un fragment de 287 paires de base dans l'intron numéro 16 du gène de l'ECA.

La détermination du génotype a été effectuée selon deux PCR successives :

- une première PCR (polymérase Chaîne Réaction) et un contrôle de PCR sur gel d'agarose.

- une deuxième PCR de confirmation de délétion.

3.2.1. Amplification par la première PCR

La PCR est une méthode de la biologie moléculaire. Son principe repose sur la synthèse de multiples copies d'une séquence d'ADN spécifique.

- **Préparation du milieu réactionnel de la PCR**

Un milieu réactionnel de PCR ou un mix de PCR d'un volume final de 25µl a été préparé. Le mix comprend des désoxyribonucléotides triphosphates (dntp 2 mM), une enzyme d'amplification in vitro (Taq polymérase), un environnement réactionnel (tampon, MgCl₂, H₂O) et deux amorces oligonucléotidiques suivantes :

- ECA 1R (Reverse): 5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3'

- ECA 1F (Forward): 5' GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T 3'

Après avoir préparé le mix de la PCR selon le nombre d'échantillon, nous avons pris 24 µl de ce mélange avec 1 µl d'ADN dans chaque tube de PCR pour chaque sujet.

Tableau 03: Les quantités de chaque constituant du milieu réactionnel de la première PCR

| Mix | Quantité |
|----------------------------|----------|
| Tampon 10X | 2.5 µl |
| MgCl ₂ (1.5 mM) | 4 µl |
| Dntp (2 mM) | 2 µl |
| ECA 1R (20 pmol/l) | 0.5 µl |
| ECA 1F (20 pmol/l) | 0.5 µl |
| Taq (biomatik) | 0.4 µl |
| Eau distillée | 16.1 µl |
| ADN | 1 µl |

- **Déroulement des cycles de la PCR**

Le déroulement des cycles de la PCR a été assuré par un thermocycleur et les conditions d'amplification étaient comme suit :

Une dénaturation initiale à 94°C pendant 1 minute, suivie de 30 cycles de PCR, comprenant chacun une dénaturation à 94°C pendant 30 secondes, une hybridation à 65.8°C, une élongation à 72°C pendant 1 minute et enfin une élongation finale à 72°C pendant 8 minutes.

- **Préparation du gel d'agarose à 2%**

Le contrôle de la PCR s'effectue sur un gel d'agarose à 2%. Le gel est préparé en mélangeant 2g d'agarose et 100 ml du TBE (annexe 3) additionné de 10 µl du BET (Bromure d'éthidium) qui est un agent intercalant qui sert à émettre une fluorescence pendant le contrôle de la PCR. Le gel est déposé sur une plaque d'une cuve horizontale ou on a déposé un peigne. On laisse le gel se polymériser à l'air libre.

- **Contrôle des produits de la PCR**

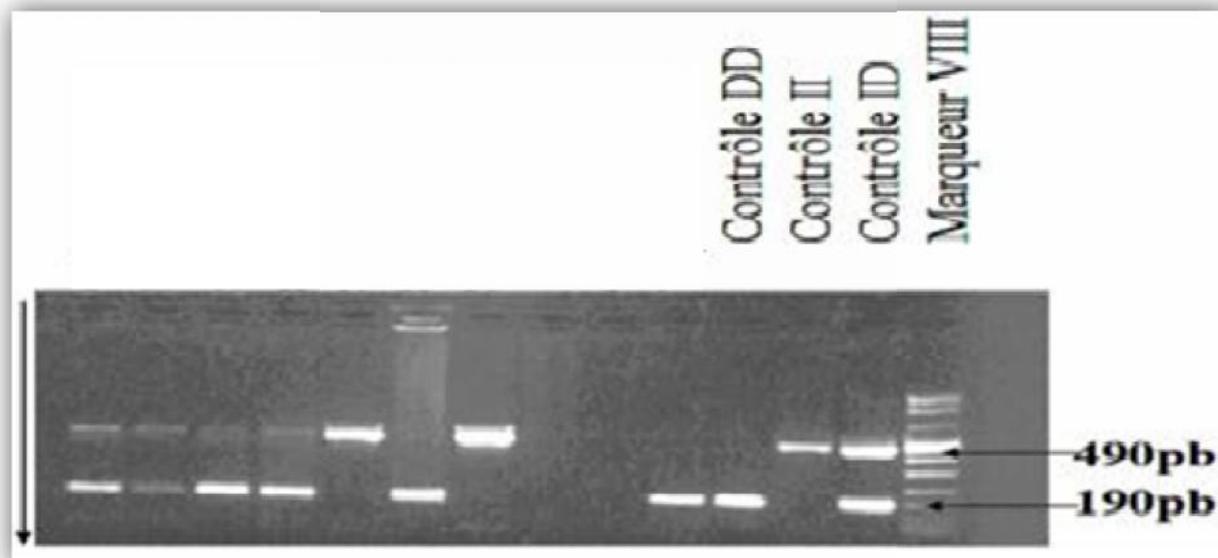
Le Contrôle de La taille des fragments amplifiés s'effectue par une électrophorèse horizontale sur un gel d'agarose à 2 %. Dans chaque puits du gel, nous déposons 10 µl de produit d'amplification en présence de 2 à 3 µl d'un tampon de charge (DNA Loading Buffer) permet de suivre le front de migration. Parallèlement un échantillon sans ADN (blanc : témoin), est inclus dans la série à amplifier et sert de control négatif (-). Le dépôt se fait du coté cathode (-), et le système est soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 45 minutes.

Après la migration, le gel est soumis au rayon UV dans un Transilluminateur. Les molécules de bromure d'éthidium fixées à l'ADN émettent une lumière visible (fluorescence) et photographiable et permettent de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescentes. Ce contrôle permet aussi de confirmer l'amplification de notre ADN et d'exclure toute contamination d'ADN survenue au cours de la PCR grâce au puits contenant le témoin blanc le blanc.

- **Profil électrophorétique**

Le profil électrophorétique montrant une seule bande de 490 pb, représente le phénotype homozygote inséré I/I, une seule bande de 190 pb correspond au type homozygote délété D/D caractérisé par la délétion sur les deux allèles, le génotype hétérozygote I/D est représenté par deux bandes de 190 et 490 pb.

On observe chez les hétérozygotes (I/D), une troisième bande qui représente un produit hétéro duplexe d'ADN. L'apparition de l'allèle (D) chez les hétérozygotes est souvent préférentiellement à l'allèle I donc il peut y avoir une confusion entre le génotype DD (Délétion / Délétion) et DI (Délétion / Insertion).



**Photo 01 : Profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR
du gène *ECA1* sur gel d'agarose 2% (Mehri et al., 2005)**

3.2.2. Amplification par la deuxième PCR

Tous les génotypes DD (Délétion / Délétion) doivent subir une deuxième PCR de confirmation avec de nouvelles « Amorces » et les mêmes conditions sauf pour la température d'hybridation. Les nouvelles amorces concernent le fragment délété.

- **Déroulement de la deuxième PCR**

Un mix de PCR semblable à celui utilisé pour la première PCR est préparé mais avec un nouveau couple d'amorce qui encadre le fragment délété :

ECA 2F : 5' -TCG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC-3'

ECA 2R : 5'-TCGCCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA-3'

Les conditions de la PCR sont aussi semblables à ceux de la première PCR sauf pour la température d'hybridation qui est 67°C. Les produits d'amplification sont déposés sur un gel d'agarose de 2 % à 100 volts pendant 30 minutes.

- **Profil électrophorétique de la deuxième PCR**

Le profil électrophorétique montrant une bande de 335 pb révèle la présence du fragment délété.

- ❖ La présence d'une bande de 335 pb montre l'existence de l'allèle I (Inséré).

⇒ Donc le génotype est ID (Insertion/ Délétion) au lieu de DD (Délétion / Délétion).

- ❖ L'absence réelle de l'allèle I (Insertion) ne montre l'existence d'aucune bande.
⇒ Donc le génotype est DD (Délétion / Délétion).

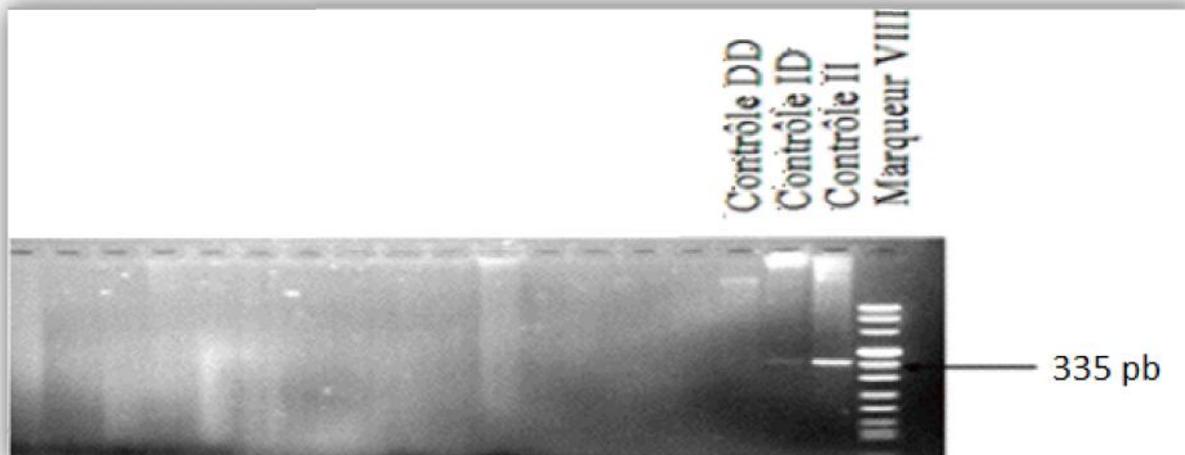


Photo 02 : Profil électrophorétique des fragments D/D amplifiés dans la première PCR du gène *ECA2* sur gel d'agarose 2% (Mehri et al., 2005)

3. Etude statistique

Notre enquête de type cas-témoins consiste à comparer la fréquence d'exposition antérieure à un (ou plusieurs) facteurs(s) de risque dans un groupe de « cas » atteints de la maladie étudiée, et dans un groupe de « témoins » indemnes de celle-ci. Toutes les données de notre étude ont été traitées à l'aide de logiciel Microsoft Office EXCEL 2007.

Résultats et discussion

1. Répartition selon l'âge

1.1. Répartition des témoins selon l'âge

Notre population témoin est composée de 37 sujets de sexe féminin. La moyenne d'âge des témoins est de 40 ans. La répartition d'âge est présentée dans le tableau 04.

Tableau 04 : Répartition des témoins selon l'âge

| Age | N | % |
|---------|----|------|
| [20-30[| 6 | 16,2 |
| [30-40[| 14 | 37,8 |
| [40-50[| 16 | 43,2 |
| [50-60[| 1 | 2,7 |
| Total | 37 | 100 |

1.2. Répartition des malades selon l'âge

Notre échantillon d'étude s'étale sur une étendu de 48 ans avec un âge minimal de 30 ans et un âge maximal de 78 ans. La moyenne d'âge de notre échantillon est de 48 ans (tableau 05).

Tableau 05 : Répartition des malades selon l'âge

| Age | N | % |
|---------|----|-----|
| [20-30[| 1 | 5 |
| [30-40[| 1 | 5 |
| [40-50[| 4 | 20 |
| [50-60[| 12 | 60 |
| >70 | 2 | 10 |
| Total | 20 | 100 |

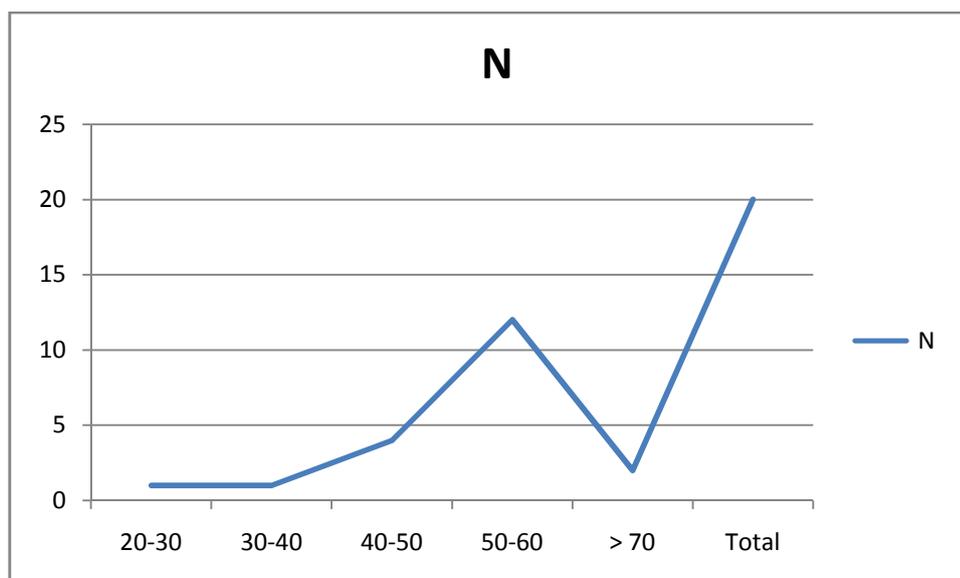


Figure 12: Répartition des patientes du cancer du col utérin selon l'âge

On observe une augmentation de l'incidence de la maladie avec l'âge. Les individus les plus touchés sont situés entre 55 ans et 60 ans. L'incidence diminue un peu entre 60 ans et 70 ans et elle augmente à nouveau au-delà de 70 ans.

L'âge moyen de survenue de cancer du col utérin est estimé à 55 ans selon de récentes études faites par l'équipe de centre d'oncologie Ibn Rochd de Casablanca donc les résultats sont en concordance avec notre étude (khadiri, 2003).

2. Les facteurs de risque

Le cancer du col utérin est une maladie d'origine infectieuse avec l'interaction de plusieurs cofacteurs qui interviennent dans l'apparition et le développement de cette maladie. Nous nous sommes intéressés aux facteurs de risque suivants : le tabac, le mode de vie sexuel, le nombre d'enfant et la contraception orale.

2.1. Tabagisme

Dans notre étude on n'a pas trouvé des femmes malades fumeuses, cela peut être expliqué par le fait que la consommation du tabac chez les femmes est un sujet tabou et d'autre part les malades sont souvent exposées au tabagisme passif, alors que le tabac est considéré comme un facteur de risque dans la majorité des cancers.

Le tabac augmente très fortement le risque de développer un cancer du col de l'utérus. Il est devenu, en quelques années, le facteur de risque le plus important, après l'infection par le

virus du papillome humain HPV (Hausen, 2008). Ce risque relatif est en fonction du: Nombre de cigarettes consommées par jour, La durée d'exposition au tabac et L'utilisation de cigarette sans filtre (Khadiri, 2003).

2.2. Précocité des rapports sexuels

Dans notre population 60% des femmes ont eu des rapports sexuels très précoces (l'âge du mariage est entre 15 et 20 ans) par rapport à seulement 10% chez les sujets témoins. 10% des femmes malades se sont mariées avant 15 ans contre 0% chez les témoins. 0% des malades se sont mariées au-delà de 30 ans alors que 20 % des témoins sont marié à un âge tardif (fig. 13).

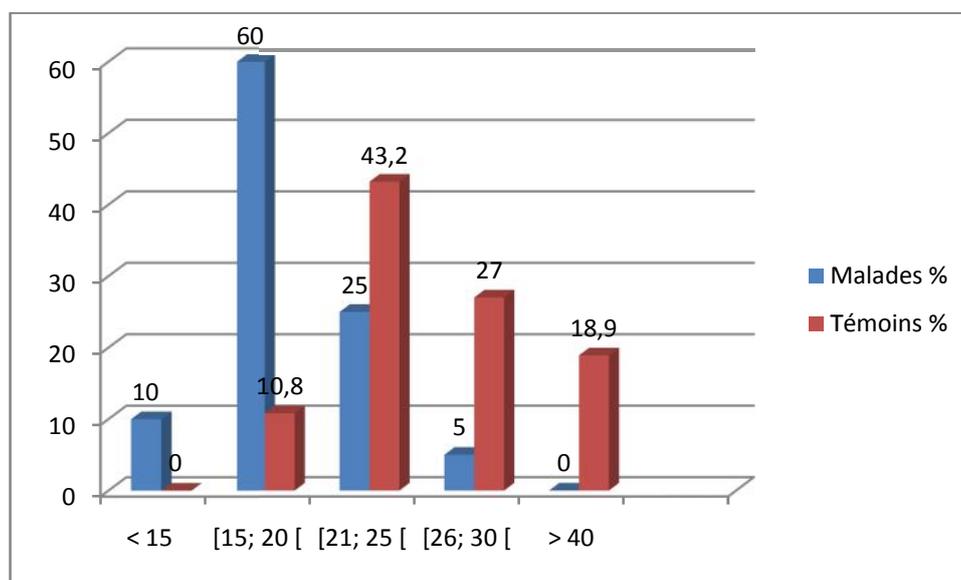


Figure 13: Répartition des malades du cancer du col utérin selon l'âge du mariage

On croit que l'activité sexuelle précoce accroît le risque du cancer du col de l'utérus puisqu'un grand nombre des changements qui se produisent dans le tissu cervical lors de la puberté rendent la région plus vulnérable aux lésions.

Nos résultats sont en accord avec la littérature car le cancer du col de l'utérus est plus fréquent chez les femmes ayant eu des rapports sexuels très tôt car l'infection à HPV serait facilitée par l'existence d'un système immunitaire pas encore complètement mature (Mubiayi, 2000).

2.3. Multiplicité des partenaires

C'est une notion difficile à la préciser car elle représente un sujet tabou. Elle a été précisée selon la situation familiale des sujets.

Dans la population malade la multiplicité des partenaires est représentée chez 15 % des femmes qui sont mariées deux fois en comparaison avec 0 % chez la population témoin. 100 % des femmes malades sont mariées donc ayant une vie sexuelle active (fig.14).

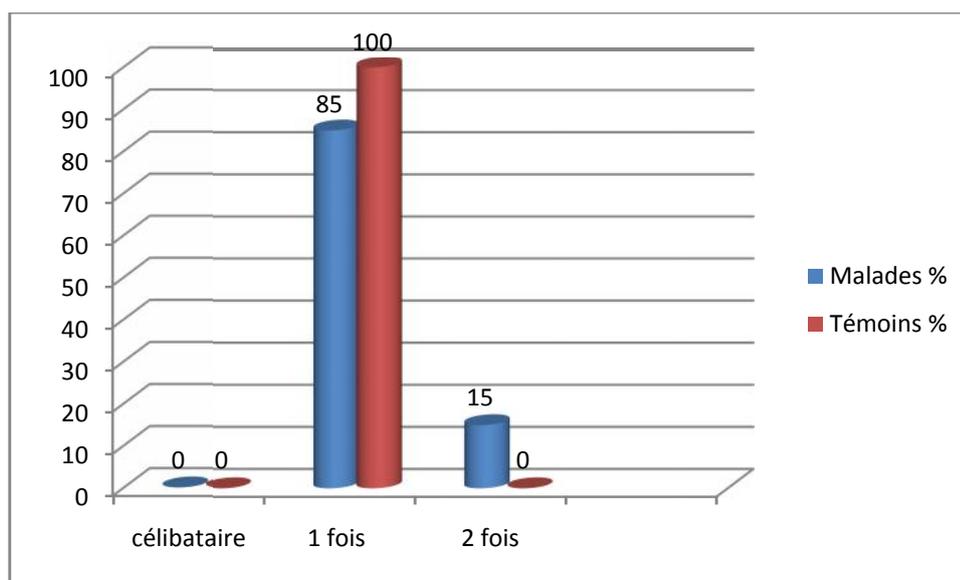


Figure 14: Répartition des malades en fonction du nombre de mariage

Le risque est plus élevé si on a des relations sexuelles avec de nombreux partenaires, probablement en raison d'une plus grande exposition au HPV, qui est souvent transmise sexuellement. Cependant, une femme peut être infectée par le HPV même si elle n'a eu qu'un seul partenaire sexuel (Mubiayi, 2000).

2.4. Age de la première grossesse

Les grossesses précoces sont un facteur de risque reconnu. On a pu le démontré selon l'âge de la première grossesse et le nombre de grossesse chez les patientes avec un cancer du col de l'utérus en comparaison avec l'âge de la première grossesse chez les témoins de notre étude.

60% des patientes ont eu leur première grossesse à un âge très précoce (entre 15 et 20 ans) par rapport à seulement 5% pour la population témoin. 0% des malades ont eu des grossesses au-delà de 30 ans en comparaison avec 25% chez les témoins (fig.15).

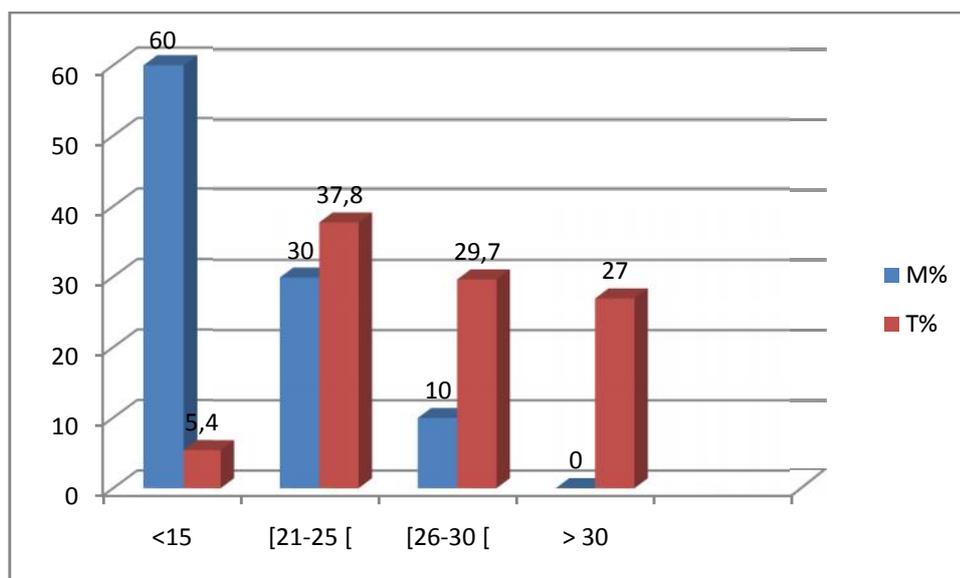


Figure 15: Répartition des malades du cancer du col de l'utérus selon l'âge de la première grossesse

Il semble que les femmes dont l'âge de la première grossesse est précoce ont un risque plus élevé d'avoir un cancer du col de l'utérus à cause de l'inversion de l'épithélium cylindrique pendant la grossesse qui fait apparaître un épithélium métaplasique immature et des transformations cellulaires (Laraqui, 2006).

2.5. Nombre de grossesse

La multiparité (entre 3 à 5 enfants) est représentée dans les deux populations avec un pourcentage élevé chez la population malade par rapport à la population témoin. 70% des femmes atteintes de cancer du col utérin sont des multipares, cela représente plus que le double par rapport aux témoins (30%). Les femmes malades représentent des pourcentages moins élevés que les témoins qui ont 0, 1 et 2 enfants (5%, 10% et 20% respectivement chez les témoins par rapport aux fréquences des malades qui sont 0%, 5% et 10%).

La grande multiparité (plus que 5 enfants) constitue 10% pour la population malade et 20% pour la population témoin (fig.16).

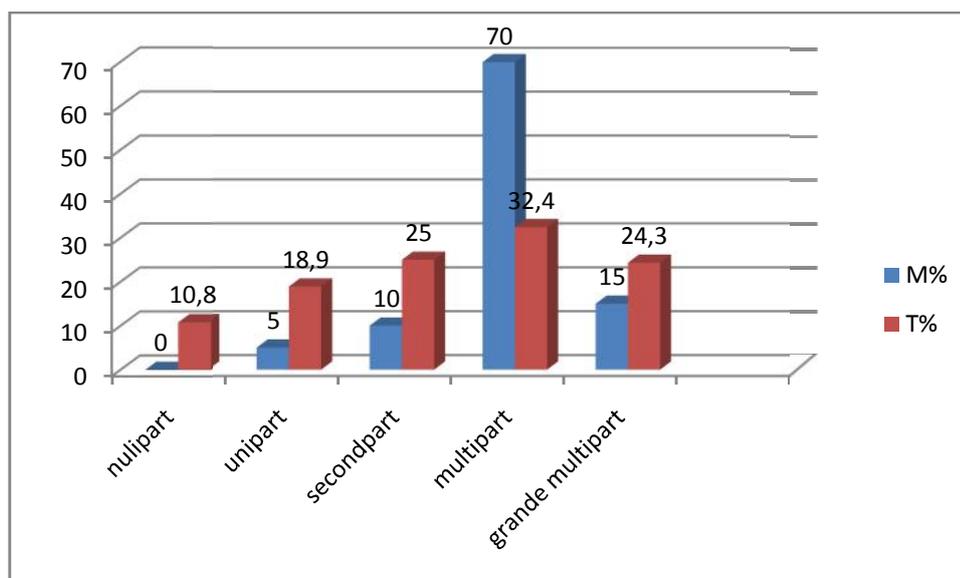


Figure 16: Répartition des malades du cancer du col utérin selon le nombre d'enfants

Selon Munoz la parité élevée est considérée comme un cofacteur de l'infection à HPV, femmes malades, par rapport à des femmes qui n'ont jamais eu d'enfant, celles qui en ont eu trois ou quatre ont 2,6 fois plus de risque de contracter un cancer du col utérin. Celles qui ont en ont eu sept ou plus avaient 3,8 fois plus de risque (Munoz, 2002).

3. Etude clinique

3.1.Types histologiques du cancer du col utérin

On a pu classer les différents types histologiques du cancer du col de l'utérus d'après les résultats de l'examen histologiques mentionné dans les dossiers des patientes. On a trouvé que le cancer épidermoïde représente la majorité des cas avec 85%, seulement 10 % des cas présente un adénocarcinome, et enfin pour 5 % des malades le type du cancer n'a pas été mentionner dans leurs dossiers (fig.17).

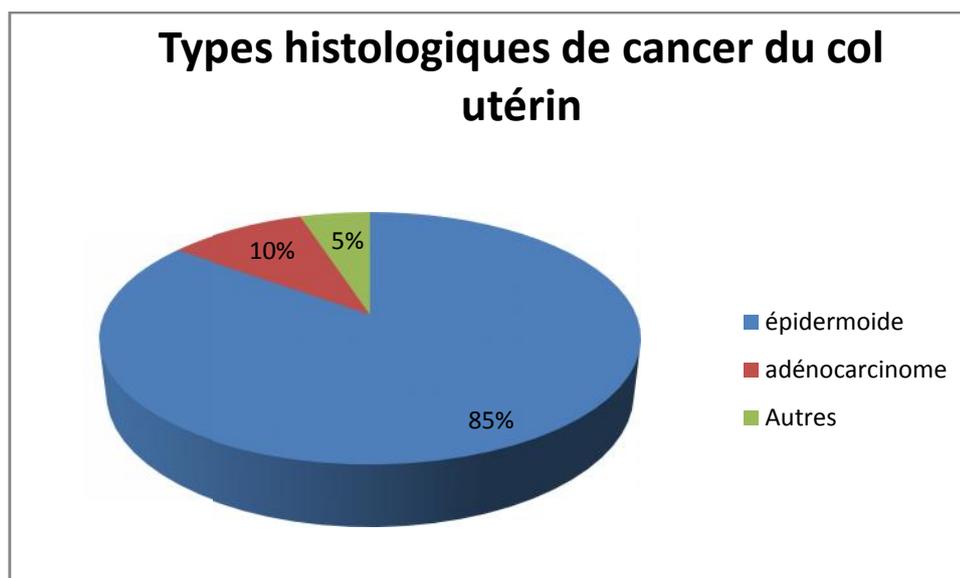


Figure 17: La répartition des malades selon le type histologique du cancer du col utérin

Nos résultats concordent avec la littérature ou le cancer épidermoïde représente l'immense majorité des cas (85-90%) (Boubli, 2005. Maiga 2006).

3.2. Stades du cancer du col utérin

Le stade le plus fréquent chez nos patientes est : II b avec un pourcentage de 80% par contre les stades I b et III b sont représentés par un pourcentage égal de 10% (fig.18).

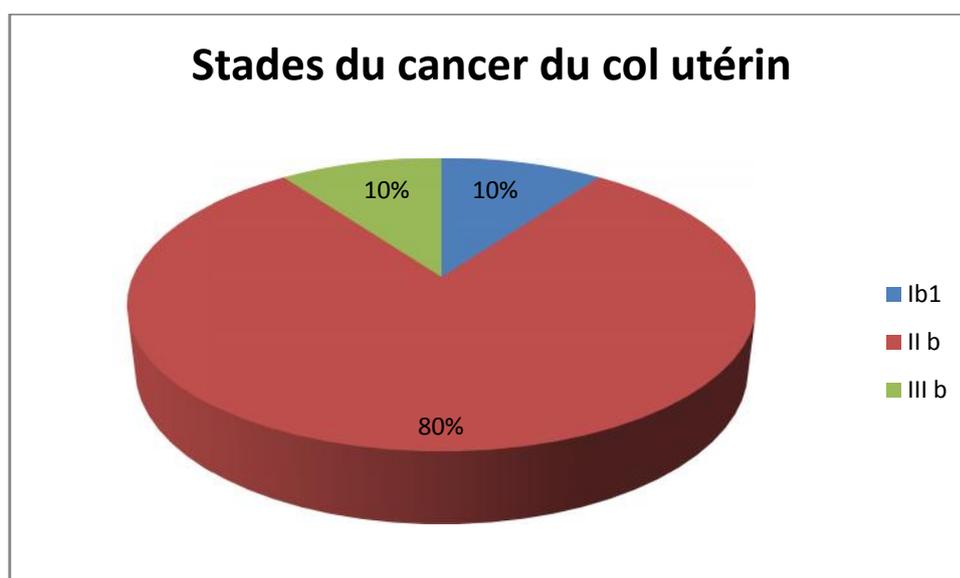


Figure 18: La répartition des malades selon le stade du cancer du col utérin

Ces résultats concordent parfaitement avec les données de la littérature : le stade clinique a été déterminé selon la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique

(F.I.G.O.2000). Le stade II b était le plus fréquent, il a représenté 54,06 % suivi du stade I b avec: 20,93 % des cas (El-Aarji, 2006).

4. Fréquence génotypique du polymorphisme 16 insertion/ délétion de l'ECA

La détermination des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme 16 insertion/ délétion de l'ECA malheureusement n'a pas pu se faire malgré la réalisation de la PCR dont on n'a pas obtenu de résultats. Cela est dû aux problèmes techniques rencontrés au niveau du laboratoire et des difficultés rencontrées lors de notre étude ainsi que le temps réservé à la réalisation de la partie pratique. Tous ces facteurs nous ont empêchés d'atteindre l'objectif tracé de cette étude.

Il a été démontré que le génotype D/D a un risque élevé dans le développement du cancer et autres affections du système reproductif. Le polymorphisme I/D affecte les concentrations plasmatiques et l'activité de l'Ang II.

Plusieurs études ont été faites sur l'association du polymorphisme 16 insertion /délétion de l'ECA et le risque du développement des cancers humains, notamment le cancer colorectal, le cancer du sein et de la prostate (Röcken, 2005. Arzu,2006. Medeiros, 2004.). Aucune étude concernant l'association de ce polymorphisme et du cancer du col de l'utérus n'a été faite jusqu'à 2012. Jun-Ge Han et al. Ont démontré l'association du polymorphisme 16 I/D de l'ECA et le cancer du col de l'utérus chez une population chinoise. Selon cette étude les fréquences génotypiques et alléliques du gène d'ECA: D/D, I/D et I/I étaient comparées et significativement associées avec un risque élevé du cancer du col de l'utérus D/D contre I/I OR = 0.41, D/D contre I/D OR =0.34, sur IC = 95%. En conclusion, le polymorphisme peut être utilisé comme un nouveau marqueur de risque du cancer du col de l'utérus (Han, 2012).

Conclusion et perspectives

Le cancer du col de l'utérus est une néoformation tissulaire due à une prolifération cellulaire excessive, anormale, anarchique et autonome, développant une tumeur maligne au sein de ses tissus qui détruit le col utérin au niveau de la zone de jonction avec envahissement local et à distance.

Le cancer du col de l'utérus est un problème important de santé reproductive féminine, surtout dans les pays en développement où il constitue la cause majeure de décès dus au cancer chez la femme après le cancer du sein.

L'étude que nous avons entreprise est une étude de type cas témoin concernant 57 individus répartis en deux groupes, une population de malade présentant un cancer du col de l'utérus (n=20) sélectionnés parmi les patientes admises au sein du service de radiothérapie au niveau du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine (CHUC) et une population de cas témoin (n=37).

L'étude des différents facteurs de risque du cancer du col de l'utérus a été en parfaite concordance avec la bibliographie. On observe une augmentation de l'incidence de la maladie avec l'âge. La tranche d'âge la plus touchée est située entre 55 et 60 ans.

Dans notre population 60% de nos patientes ont eu une activité sexuelle très précoce (âge du mariage et de la première grossesse est situé entre 15 et 20 ans). De plus la multiparité (de 3 à 5 enfants) et la multiplicité des partenaires (marié deux fois) constituent des facteurs de risque dans notre population. Le tabagisme est un facteur primordial de risque malgré que dans notre étude il n'y a pas de femmes fumeuses, mais ces femmes peuvent être victimes d'un tabagisme passif suite à leur entourage fumeur.

Dans notre étude nous n'avons pas pu atteindre l'objectif de cette étude concernant l'association du polymorphisme de l'ECA et le cancer du col de l'utérus à cause des difficultés rencontrées lors de la réalisation de la partie pratique ainsi que le temps réservé à la réalisation de cette partie. Néanmoins l'étude de nouveaux marqueurs génétiques, tel que le polymorphisme de délétion/insertion du gène de l'ECA, ouvre des perspectives en matière de détection, de prévention et de traitement des cancers.

A la lumière de notre travail nous émettons comme perspectives, de terminer l'étude moléculaire que nous avons entreprise pour pouvoir avoir des réponses sur la prédisposition génétique chez les femmes avec le cancer du col utérin.

Pour lutter contre le cancer du col utérin, on note en effet des progrès dans le dépistage et le traitement. Il est toutefois important d'assurer une bonne information des femmes, notamment sur le dépistage par FCU (frottis cervico-utérin) car cet examen n'est pas encore suffisamment généralisé, surtout dans les populations rurales ou chez les personnes vivant de manière précaire.

Références
Références

bibliographiques
bibliographiques

A

Alain Sophie, Hantz Sébastien, Denis François. Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. Mt pédiatrie, vol. 13, n° 1, 2010 ; 19p.

Anguelova E., Beuvon F., Leonard N., et al. Functional endothelin ET(B) receptors are selectively expressed in human oligodendrogliomas. Brain Res Mol Brain Res, 2005 ; 137 : 77-88p.

Arzu Y., Sebahat T., Raziye K., et al. Association between the polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and tumor size of breast cancer in premenopausal patients. Tohoku J EXP.med, 2006; 210:109-16p.

Aubin F., Pretet JL., Mouglin CH. Papillomavirus humains – Biologie et pathologie tumorale, Ed EM inter, 2003.

B

Bagnato A., Spinella F. Emerging role of endothelin-1 in tumor angiogenesis. Trends Endocrinol Metab, 2003 ; 14 : 44-50p.

Barasso R. Colposcopie et ménopause. Reprod. Hum. Horm, 1997 ; 10 (7) : 471-474p.

Baseman JG., Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol 32 Suppl 1:S, 2005; 16-24p.

Baudin B. enzyme de conversion de l'angiotensine, dans le diagnostic de la sarcoïdose. Pathol Biol, 2005 ; 53 : 183-186p.

Bleeker MC., Berkhof J., Hogewoning CJ., et al. HPV type concordance in sexual couples determines the effect of condoms on regression of flat penile lesions. Br J Cancer, 2005; 92(8):1388-92p.

Boivin B., Chevalier D., Villeneuve LR., et al. Functional endothelin receptors are present on nuclei in cardiac ventricular myocytes. J Biol Chem, 2003 ; 278 : 29 153-63p.

Boubli L., Blanc B., Taranger-Charpin C. Tumeurs du col utérin, Tumeurs du corps utérin. Faculté de médecine de Marseille, 2005 ; 25p.

Boudriche Arab. Les Echos d'Algérie. Le cancer du col de l'utérus fait des ravages en Algérie, 2013.

Burk RD. Human papillomavirus and the risk of cervical cancer, Hosp Pract (Minneap), 1999 ; 34:103-11p.

C

Carrel Evelyne. Le cancer de l'utérus carcinome de l'endomètre, sarcome de l'utérus, 2008 ; 12p, 38p.

Cazaubon Sylvie, Deshayes Frédérique, Couraud Pierre-Olivier, Nahmias Clara. Endothéline-1, angiotensine II et cancer, M/S n° 4, vol, 2006 ; 416-420p.

Cook JL., Zhang Z., Re RN. In vitro evidence for an intracellular site of angiotensin action. Circ Res, 2001 ; 89 : 1138-46p.

Culp TD., Christensen ND. Kinetics of in vitro adsorption and entry of papillomavirus virions. Virology, 2004 ; 319 : 152-61p.

Culp TD., Spatz CM., Reed CA., Christensen ND. Binding and neutralization efficiencies of monoclonal antibodies, Fab fragments, and scFv specific for L1 epitopes on the capsid of infectious HPV particles, Virology, 2007 ; 361:435-46p.

D

Daly-Schveitzer N., Cabarrot E., Guimbend R., Moyal E. Cancérologie Clinique, ed: Elsevier Masson, 2003 ; 71- 80p ; 370p.

Dargent Daniel. Cancer du col de l'utérus Épidémiologie, anatomie pathologique, diagnostic, évolution, principes du traitement, dépistage la revue du praticien Gynécologie obstétrique, 1999.

Day PM., Lowy DR., Schiller JT. Papillomavirus infect cells via a clathrin-dependent pathway. Virology, 2003 ; 307 : 1-11p.

Diall Amadou Aly. Etude des aspects pharmaco-épidémiologiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion au CHU du point G. thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie : faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie, 2011 ; 98p.

Docteur Chafi. Le cancer du col de l'utérus deuxième cause de mortalité au niveau national, 2012. <http://www.djazairess.com/fr/maghrebemergent/12557>.

Dolo Akoro. Etude de l'infection cervicale à papillomavirus humain au centre hospitalier universitaire Gabriel Toure du district de Bamako. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine : université des sciences des techniques et des technologies de Bamako, 2014 ; 108p.

Doorbar J., Foo C., Coleman N., et al. Characterization of events during the late stages of HPV16 infection in vivo using high-affinity synthetic Fabs to E4. Virology, 1997 ; 238:40-52p.

Dr Rengaswamy Sankaranarayanan. Dernières statistiques mondiales sur le cancer en augmentation à 14,1 millions de nouveaux cas en 2012 : l'augmentation marquée du cancer du sein demande des réponses ; 2013.

Duport Nicolas. Données épidémiologiques sur le cancer du col, 2007.

E

Egami K., Murohara T., Shimada T., et al. Role of host angiotensin II type 1 receptor in tumor angiogenesis and growth. *J Clin Invest*, 2003 ; 112 : 67-75p.

El-Aarji Naima. Les cancers du col utérin (à propos de 172 cas), pour l'obtention du doctorat en médecine : université Hassan II faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca, 2006 ; 187p.

Elbaz N., Bedecs K., Masson M., et al. Functional trans-inactivation of insulin receptor kinase by growth-inhibitory angiotensin II AT2 receptor. *Mol Endocrinol*, 2000 ; 14 : 795-804p.

Escobar E., Rodriguez-Reyna TS., Arrieta O., Sotelo J. Angiotensin II, cell proliferation and angiogenesis regulator : biologic and therapeutic implications in cancer. *Curr Vasc Pharmacol*, 2004 ; 2 : 385-99p.

Everaere Alexander. Cancer du col utérin évolué : expérience du CVAL d'Aurelle dans l'utilisation dans la radiothérapie concomitante à base de bolus de platine, 2002.

F

Fenton Charles Eugène. Condylomes, dysplasies et carcinomes épidermoïdes du col utérin : expériences de laboratoire de cytologie clinique, cytogénétique et biologie de la reproduction du C.H.U de Dakar (1980-1999), thèse pour l'obtention du doctorat : faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie de Dakar, 1999 ; 223p.

Ferenczy A., Bergeron C., Richart RM. Human papillomavirus DNA in fomites on objects used for the management of patients with genital human papillomavirus infections. *Obstet Gynecol*, 1989 ; 74(6):950-4p.

Fischer O., Hart S., Gschwind A., Ullrich A. EGFR signal transactivation in cancer cells. *Biochem Soc Trans*, 2003 ; 31 : 1203-8p.

Fleury H.J.A. Virologie humaine. Ed : Elsevier Masson, 2002 ; 115-115p. 245p.

Fujita M., Hayashi I., Yamashina S., et al. Angiotensin type 1a receptor signaling-dependent induction of vascular endothelial growth factor in stroma is relevant to tumor-associated angiogenesis and tumor growth. *Carcinogenesis*, 2005 ; 26 : 271-9p.

G

Ghalamoun-Slaimi R. Appareil génital féminin, 2013.

Ghittoni Raffaella, Accardi Rosita, Hasan Uzma, Gheit Tarik, Sylla Bakary, Tommasino Massimo. The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses, 2009.

Grignon Georges. Cours histologie. Ellipse, 1996 ; 277-299p. 366p.

Grosjean J., Clavé D., Archemband M., Pasquier C. Bactériologie et virologie pratique, Ed : De Boeck, 2011 ; 242-244p. 290p.

Guillet Julie. Carcinomes epidermoïdes liés aux papillomavirus humains : transmission avec cancérogénèse des muqueuses orales et génitales. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire : académie de Nancy-Metz, université Henri Poincarde Nancy I, faculté de chirurgie dentaire, 2010 ; 117p.

H

Haddad R., Crum C., Chen Z., et al. HPV16 transmission between a couple with HPV-related head and neck cancer. *Oral Oncol*, 2008 ; 44(8):812-815p.

Hamdi Cherif Mokhtar. Enregistrement du cancer en Algérie contexte et évolution, 2010.

Han Jun-Ge, Hong Jin, Lin-Bo Gao. Relations hop between polymorphisme of angiotensin-converting Enzyme Gene insertion\deletion, endothélial nitric oxide synthèse gene intron 4VNTR, and Risk for cervical cancer, *Life Science Journal*, 2012 ; 9(2).

Hausen HZ. Infections causing human cancer. Wiley-VCH ed : Heidelberg, 2006.

Hausen HZ et al. Les facteurs environnementaux La découverte de l'infection à papillomavirus virus: prix Nobel de 2008, 2008.

Hoffstelter S., Trouflau P., Weber B. néoplasies intraépithéliales et carcinome micro-invasif du col utérin. *Bull cancer radiother*, 1994 ; 437-445p.

Hordé Pierrick. Enzyme de conversion de l'angiotensine Définition, 2014.

<http://app-asap.over-blog.com/article-anatomie-de-l-appareil-genital-feminin-43833987.html>

http://www.afd-ld.org/~fdp_viro/content.php?page=papillomavirus

J

John W. Sellors, M.D. R. Sankaranarayanan, M.D. Colposcopie et Traitement des Néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l'usage des débutants. Program for Appropriate Technology in Health Seattle, Washington, United States Centre international de Recherche sur le Cancer Lyon, France, 2004.

K

Khadiri Lamya. Cancer du col utérin (a propos de 610 cas), 2003.

Kokotek M. Introduction du vaccine Gardasil : expérience d'un programme de vaccin systématique et organisé, 2011.

Koutsky, L., et al. A controlled trial of a Human Papillomavirus Type 16 Vaccine, *NEJM*, vol. 347(21), 2002 ; 1645-1651p.

L

Laraqui Abdelilah. Etude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédisposant à la Survenue de l'Athérosclérose Coronaire. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine : université Mohammed V-Agdal, faculté des sciences Rabat, 2006 ; 197p.

Le cru F., Hoffman H., Mezan De Malartic., Taurelle R. Cancer micro-invasif du col utérin. Gynécol. Obstet. Biol. Reprod, 1997 ; 662-670p.

Leclerc Anne-Marie, Lyne Cloutler, Sophie Longpré, Simon Grenier-Michaud. Traitement pharmacologique de l'HTA partie 2, Vol10. N 02, 2013.

Lefebvre Jean. Polymorphismes Génétiques et variations interindividuelles de la réponse aux agents antihypertenseurs. Thèse pour l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.). Faculté de pharmacie, université Laval Québec, Canada, 2008 ; 189p.

Li M., Beard P., Estes PA., Lyon MK., Garcea RL. Intercapsomeric disulfide bonds in papillomavirus assembly and disassembly, J Virol 72:21, 1998 ; 60-7p.

M

Maiga Leyla B. Etude épidémiologique et histologique des cancers gynécologiques et mammaires à propos de 647 cas, Pour l'obtention du grade de docteur en médecine (Diplôme d'état) : faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie de Bamako, 2006 ; 110p.

Maurin N. appareil génital féminin, 2006.

Medeiros R, Vasconcelos A, Costa S, et al. Linkage of angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism to the progression of human prostate cancer. J Pathol, 2004; 202:330-5p.

Mehri S., Boussaada R., Mahjoub S., Guemira F., Vuillaumier-Barrot S., Mechmeche R., Durand G., Ben Arab S. Le polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et le risque de l'infarctus du myocarde en Tunisie. Antropo, 2005 ; 10, 75-81p.

Mertelsman R., Engelhardt M., berger D. P. Précis d'hématologie et d'oncologie. Ed : springer, 2011 ; 649p ; 1022p.

Monge Marie. Cancérologie et biologie : Marqueurs tumoraux organe par organe, ed : Elsevier Masson, 2006 ; 313p.

Monsonogo J. Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. Paris: Springer-Verlag France, 2007.

Montagne L. question autour de l'introduction d'une vaccination de masse contre les papillomavirus, 2010.

Moy RL., Eliezri YD., Nuovo GJ., Zitelli JA., Bennett RG., Silverstein S. Human papillomavirus type 16 DNA in periungual squamous cell carcinomas. *JAMA*, 1989; 261(18):2669-73p.

Mubiayi Ndaye. Histoire du suivi des femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin (Analyse rétrospective de 148cas (1996-1999)), 2000.

Muhlstein J. Médecins et patientes face à l'arrivée du vaccin prophylactique quadrivalent pour la prévention du cancer du col utérin, en Meurthe-et-Moselle. Nancy: Faculté de Médecine, 2009 ; 217 p.

Munoz N., Bosch FX., De Sanjose S. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England journal of medicine*, 2003, 348 (6) ; 518-527p.

N

Nelson J., Bagnato A., Battistini B., Nisen P. The endothelin axis : emerging role in cancer. *Nat Rev Cancer* , 2003 ; 3 : 110-6p.

Nouet S., Amzallag N., Li J., et al. Trans-inactivation of receptor tyrosine kinases by novel angiotensin II AT2 receptor-interacting protein, ATIP. *J Biol Chem*, 2004 ; 279 : 28989-97p.

Nouet S., Nahmias C. Signal transduction from the angiotensin II AT2 receptor. *Trends Endocrinol Metab*, 2000 ; 11 : 1-6p.

P

Pasquier Christophe, Stéphane Bertanoli, Daniel Dunia, Jaques Isopet. Virologie humaine et zoonoses. Ed : Dunod, 2013 ; 135-137p. 270p.

Pasquier Christophe, Stéphane Bertanoli, Frédérique Messoud-Petit, Jaques Isopet. Virologie humaine et animale. Ed: Dunod, 2005 ; 132-134p. 281p.

R

Ramé Alain, Sylvie Théron. Anatomie et physiologie. Ed : Elsevier Masson, 2007 ; 272-281p, 318p.

Renard-Oldrini Sophie. Implementation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans les cancers du col utérin au centre Alexis Vautrin. Université Henri Poincaré, Nancy I, 2010 ; 90p.

Riethmuller D., Schaal J.P., Moginc. Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *Gyn. Opstet. Fert*, 2002 ; 139 - 146p.

Rigat B., Hubert c., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., and Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 86, 1990 ; 1343-1346p.

Röcken C., Lendelkel U., Dierkes J., et al. The number of the lymph node metastasis in gastric cancer correlates with the Angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism. *Clin Cancer Res*, 2005; 11:2526–30p.

Rombaldi RL., Serafini EP., Mandelli J., Zimmermann E., Losquiavo KP. Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Virology*, 2008 ; 5:106p.

Rouquille Nelly. Papillomavirus et cancer associés : données actualisées sur le dépistage, les recommandations et la prophylaxie vaccinale, 2009.

S

Sapp M., Day PM. Structure, attachment and entry of polyoma- and papillomaviruses, *Virology*, 2009 ; 384: 400-9p.

Sayed-Tabatabaei F. A., Oostra B. A., Isaacs A., Van Duijn C. M. Witteman J. C. ACE polymorphisms, *Circ Res*, 2006 ; 98, 1123-33p.

Sherris J., Wells E., Tsu V., Bishop A. Prévention du cancer du col. *Reprod. Health. Matters*, 1995 ; 60-71p.

Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, Allegrini J, John M, Tregear G, Corvol P. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Nat Acad Sci*, 1988; 85:9386-90p.

Stettler Mélanie. Introduction d'un test de génotypage HPV. Laboratoire AMS Département de Génétique Place de la Navigation 10 1006 Lausann, 2008 ; 108p.

Stevens Alan, James Lowe. Histologie humaine, 1997.

T

Tchelougou Daméhan. Hypertension artérielle essentielle : facteurs de risque et polymorphismes des gènes du système rénine-angiotensine au Burkina Faso. Pour l'obtention du Master II en Biologie Moléculaire et Génétique Moléculaire Appliquées : université de Ouagadougou, 2013 ; 75p.

Tortora Gerard J., Bryan Derrickson. Principes d'anatomie et de physiologie. Ed : De Boeck, 2007 ; 1165-1177p, 1246p.

V

Vergne C., Jourdain J-M., Lansac J., Lecompte P. Dépistage du cancer du col utérin. *Gynécol. Prat*, 2000; 83-96p.

W

Webb JC., Key C., Clifford O. Population based study of opstet. *Genie col*, 2001 ; 701-706p.

Z

Zamiati S., Sahraoui S., Jabri L. Mélanome malin primitif du col utérin : à propos d'un cas avec revue de la littérature. *Gynecol. Obstet. Fertil*, 2001 ; 29 : 381-385p.

Annexes

Annexes

Annexe 01- Questionnaire Clinique

FICHE DE PATIENTS ATTENDIS DU CANCER DU COL DE L'UTERUS

I) Données relatives au patient :

N° Dossier : Sexe : F M
Nom et prénom : Service :
Date de naissance ou Age : Adresse / Tél :
Origine (Région) :
Situation familiale : marié célibataire Divorcé
Nombre d'enfant.....
Age du mariage.....

II) Données sur le mode de vie :

1)- Tabagisme : Non Oui Nbre de cigarette / jour :

2)- Prisse actuelle de thérapeutique :

.....

*Contraceptifs oraux :

III) Terrain pathologique :

1)-Les types du cancer :

Carcinomeépidermoide Non Oui

Adénocarcinome Non Oui

Autre type Non Oui

2)-Antécédents familiaux Non Oui : Nombre de sujets atteints :

3)-Résultat Biopsie

.....
.....
.....

Evolution de la maladie sous traitement : Bonne Mauvaise Récidive

Annexe 2 – Propriétés biologiques des protéines des papillomavirus à haut risque

(Aubin, 2003)

| Protéine | Fonction |
|----------|--|
| E1 | Activation de la réplication de l'ADN viral |
| E2 | Localisation nucléaire : - Activation de la réplication de l'ADN viral en synergie avec E1 - Répression de la transcription d'E6 et E7 |
| | Localisation cytoplasmique : - Induction d'apoptose, d'instabilités génomiques |
| E3 | Pas de fonction connue |
| E4 | Maturation des virions, facilite l'encapsidation du génome |
| E5 | Stimulation de la prolifération cellulaire |
| E6 | Protéine oncogène : favorise la dégradation de p53 par le protéasome |
| E7 | Protéine oncogène : favorise la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome p105Rb |
| E8 | Pas de fonction connue |
| L1 | Protéine majeure de capsid |
| L2 | Protéine mineure de capsid |

Annexe 3 – préparation du TBE 1X

On prépare le TBE 10X : Tris 108g + acide Borique 55g + EDTA 9.3g + H₂O distillée 1L, puis on fait une dilution pour obtenir un TBE 1X, on prend 100 ml TBE et on complète le volume avec de l'H₂O distillée jusqu'à 1000 ml.

Résumé

Le cancer du col utérin pose un véritable problème de santé publique dans le monde. Son incidence varie en fonction de plusieurs facteurs de risques. Dans notre étude, l'âge moyen de survenue du cancer du col de l'utérus est situé entre 55 et 60 ans. 60% de nos patientes ont eu une activité sexuelle très précoce (âge du mariage et de la première grossesse est situé entre 15 et 20 ans). 15 % des sujets avec le cancer du col de l'utérus sont mariées deux fois en comparaison à 0 % chez les témoins. De plus les patientes multipares (entre 3 à 5 enfants) représentent 70% des cas par rapport à seulement 30% chez les témoins.

Chez nos patientes, la forme histologique la plus dominante est le carcinome épidermoïde qui représente 85% des cas, le stade clinique II b est le plus fréquent (80%).

L'association entre le polymorphisme I/D de l'ECA et le cancer du col de l'utérus n'a pas pu être décelée à cause des problèmes rencontrés lors de la réalisation de la partie pratique.

Mots clés : cancer du col de l'utérus, papillomavirus, enzyme de conversion de l'angiotensine.

Abstract

Cervical cancer remains a real health problem in the world. Its incidence varies according to several risk factors. In our study, the median age of occurrence of cervical cancer is located between 55 and 60 years old. 60% of our patients have had early sexual activity (age of marriage and first pregnancy is located between 15 and 20 years). 15% of patients with cancer of the cervix are married twice in comparison to 0% in controls. Moreover patients multiparous (3 to 5 children) represent 70% of cases compared with only 30% of controls. Our patient's most dominant histological form is squamous cell carcinoma which represents 85% of the cases, clinical stage II b is the most common (80%).

The association between ACE I/D polymorphism and cervical cancer couldn't be detected because of the problems encountered in the implementation of the practical part.

Key words: cancer of the cervix, Papillomavirus, angiotensin-converting enzyme.

يشكل سرطان عنق الرحم مشكلة صحية حقيقية في العالم. ويختلف انتشاره مع اختلاف العوامل المأثرة. وفي دراستنا، يقع متوسط العمر لظهور سرطان عنق الرحم بين 55 و60 .

60% من المرضى كانوا نشيطين جنسيا في سن مبكرة (سن الزواج والحمل الأول يقع بين 15 و20). 15% المرضى الذين يعانون من سرطان عنق الرحم متزوجات مرتين بالمقارنة مع 0% من الأشخاص السليمين.

المرضى مولتيباروس (3 5) يمثلون 70% 30% فقط من الأشخاص السليمين.

النموذج النسيجي الأبرز عند مرضانا هو الخلايا الحرشفية التي تمثل 85% , المرحلة الإكلينيكية الثانية ب الأكثر شيوعاً (80%).

بين تعدد الأشكال للمورثة وسرطان عنق الرحم لم يتمكن من الكشف عنها بسبب المشاكل التي واجهناها في تنفيذ

الكلمات الرئيسية: سرطان عنق الرحم، الورم الحليمي، الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.

Implication du polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le cancer du col de l'utérus

Résumé

Le cancer du col utérin pose un véritable problème de santé publique dans le monde. Son incidence varie en fonction de plusieurs facteurs de risques. Dans notre étude, l'âge moyen de survenue du cancer du col de l'utérus est situé entre 55 et 60 ans. 60% de nos patientes ont eu une activité sexuelle très précoce (âge du mariage et de la première grossesse est situé entre 15 et 20 ans). 15 % des sujets avec le cancer du col de l'utérus sont mariées deux fois en comparaison à 0 % chez les témoins. De plus les patientes multipares (entre 3 à 5 enfants) représentent 70% des cas par rapport à seulement 30% chez les témoins.

Chez nos patientes, la forme histologique la plus dominante est le carcinome épidermoïde qui représente 85% des cas. Le stade clinique II b est le plus fréquent (80%).

L'association entre le polymorphisme I/D de l'ECA et le cancer du col de l'utérus n'a pas pu être décelée à cause des problèmes rencontrés lors de la réalisation de la partie pratique.

Mots clés : cancer du col de l'utérus, papillomavirus, enzyme de conversion de l'angiotensine.

Présenté par : AOUANE LYNA
ARIOUA AMIRA

Soutenu le : 30/06/2015

Jury d'évaluation :

Président du jury : Dr REZGOUNE D.

Maître de conférences. UFM.C.I

Rapporteur : Mme SEMMAME O.

Maître assistante A. UFM.C.I

Examineur : Dr GHARZOULI R.

Maître de conférences. UFM.C.I

2014/2015