

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

**République Algérienne Démocratique et Populaire**

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

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 Animal

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

**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 :

---

L'enzyme de conversion de l'angiotensine et le cancer  
du col de l'utérus

---

Présenté et soutenu par : **MEBARKI Nihed**  
**HADDOUCHE Wafa**

Le 26/10/2020

Jury d'évaluation :

Président : **GHERZOULI Razika**

MC A université Constantine 1

Encadreur : **SEMMAME Ouarda**

MC B université Constantine 1

Examineur : **BOUDOKHANE Ibtissem**

MA A université Constantine 1

**Année universitaire**  
**2019 - 2020**

# Remerciement



**Je** remercie tout d'abord, **Allah**, le Tout-Puissant de nous avoir donné le privilège et la chance d'étudier et de suivre le chemin de la science et de la connaissance.

Et de nous avoir donné la force dans les moments difficiles d'éditer ce mémoire.

**Mes** remerciements les plus sincères s'adressent en premier lieu à notre encadreur,

**Mme SEMMAME. O** Veuillez accepter l'expression de notre reconnaissance et de nos remerciements sincères.

**Notre** travail ne pourrait avoir de valeur sans la contribution des membres du jury qui ont accepté de juger ce travail :

**Mme Gherzouli R.** qui nous a fait l'honneur d'être la présidente de jury. Malgré vos lourdes responsabilités

**Mme Boudokhane I.** pour avoir offert le privilège d'examiner ce travail et l'apprécier à sa juste valeur.

**On** tient à remercier aussi tous les enseignants du département de biologie animal et plus particulièrement toute l'équipe de génétique qui nous ont suivis au cours de notre parcours universitaire.

## **Dédicace**

*Je dédie ce modeste travail... ✍*

*À ma très chère mère*

*Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le  
Symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et  
l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et  
de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours  
Pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour  
exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as pas  
Cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance  
Et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses  
Enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond  
Amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et  
t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

***À la mémoire de mon Père Rabi yerhmo***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour,  
L'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu  
Pour vous.*

***À ma chère sœur Nihed***

*Je n'oublierais jamais ton encouragement et ton soutien le long de mes études, je t'aime  
beaucoup et je te souhaite beaucoup de succès, de prospérité et une vie pleine de joie et de  
bonheur avec ton mari.*

***À mon frère Sofian***

*Merci beaucoup mon frère pour ton encouragement permanent  
Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de  
Réussite et de sérénité.*

***À mon oncle samey***

*Ces quelques lignes ne sauraient traduire le profond amour que je te porte.*

***À mes deux neveux que j'adore***

*Adem et Bassem*

*À tous les membres de ma famille, petits et grands*

***À mes très chères amies***

*Darine, Houyem, Meriem, Sara, Nounou*

*En souvenir des moments heureux passés ensemble, avec mes vœux sincères de réussite,  
bonheur, santé et de prospérité.*

*À ma grande famille et tous mes amis(es) et mes collègues de la promotion génétique 2019-2020*



# Dédicace

*Je dédie ce modeste travail... ✍*

## ♥ *À mes très chers parents* ♥

*Je ne saurai comment vous rendre tout ce que vous m'avez offert comme soutien. Je vous offre ce travail qui j'espère vous rendra fiers de moi. Jamais les mots ne pourront exprimer ce que je ressens pour vous ni ce que votre présence constante à mes côtés représente. Ce travail est le fruit de vos efforts. Seul Dieu peut vous gratifier de tout ce que vous avez fait pour moi ; que Dieu le tout puissant vous accorde longue vie, bonne santé et surtout plein de bonheur.*

*Aujourd'hui, ma réussite est la vôtre*

## ♥ *À mes chères sœurs Mouna, Meriem* ♥

*Meriem pour son encouragement permanent, et son soutien moral, je n'oublierai jamais l'aide et les conseils précieux de cette épatante sœur, et ma chère Mouna pour son soutien et son encouragement*

## ♥ *À mon frère, lamine* ♥

*Qui sait toujours comment procurer la joie pour toute la famille*

## ♥ *À mes très chères Amies* ♥

*Ilhem, batoul, wiwi, sara*

## ♥ *À mes Adorables Amani, rokia, yahia, zakaria* ♥

## ♥ *À ma grand-mère Fatima* ♥

## ♥ *À ma grande famille, tous mes amis et mes collègues* ♥

*À tout futur lecteur de ce travail qui aura à donner ses remarques et suggestions dans le sens d'approfondir la recherche sur l'implication du polymorphisme de l'ECA dans les différents cancers*

♥ *Nihed* ♥

## Liste des abréviations

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>Ang I :</b>                    | Angiotensine I  |
| <b>AngII :</b>                    | Angiotensine II   |
| <b>AT1R :</b>                     | Récepteur de l'Angiotensine II de Type 1                      |
| <b>AT2R :</b>                     | Récepteur de l'Angiotensine II de Type 2                      |
| <b>CCU :</b>                      | Cancer du Col de l'Utérus                                     |
| <b>CDK :</b>                      | Kinase Dépendante de Cycline                                  |
| <b>CDK2 :</b>                     | Kinase Dépendante de Cycline2                                 |
| <b>CIN :</b>                      | Néoplasie Intra épithéliale Cervicales                        |
| <b>CIRC :</b>                     | Centre International de Recherche sur le Cancer               |
| <b>Cys :</b>                      | Cystéine  |
| <b>DD :</b>                       | Délétion  |
| <b>ECA :</b>                      | Enzyme de Conversion de l'Angiotensine                        |
| <b>EGF :</b>                      | Facteur de Croissance épidermique                             |
| <b>EGFR :</b>                     | Récepteur du Facteur de Croissance épidermique                |
| <b>ERK :</b>                      | Kinases Régulées par le Signal Extracellulaire                |
| <b>ET-1 :</b>                     | Endothéline   |
| <b>E2F :</b>                      | Facteur de Transcription                                      |
| <b>E6AP :</b>                     | Protéine Associée E6  |
| <b>FAK :</b>                      | Kinase d'Adhésion Focale                                      |
| <b>FCU :</b>                      | Frottis Cervicaux Utérin                                      |
| <b>FIGO :</b>                     | Fédération Internationale de Gynécologie et<br>d'Obstétrique. |
| <b>HIF-1<math>\alpha</math> :</b> | Facteur 1-alpha Inductible par l'Hypoxie                      |
| <b>HLA :</b>                      | Antigène Humain de Leucocyte                                  |
| <b>HPV :</b>                      | Papillomavirus Humain   |
| <b>Hpv-br :</b>                   | Human Papillomavirus à bas risque                             |
| <b>Hpv-hr :</b>                   | Human Papillomavirus à haut risque                            |
| <b>HSIL :</b>                     | Lésion Intraépithéliale Squameuse de Haut Grade               |
| <b>II :</b>                       | Insertion   |
| <b>ID :</b>                       | Insertion/Délétion  |
| <b>IRM :</b>                      | Imagerie par Résonance Magnétique                             |

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>JAK :</b>                     | Janus Kinase (ou Just Another Kinase)                   |
| <b>Kb :</b>                      | Kilo base   |
| <b>LCR :</b>                     | Région de Contrôle Longue                               |
| <b>LH-RH :</b>                   | Hormone de Libération de l'Hormone Lutéinisante         |
| <b>LSIH :</b>                    | Lésion Intraépithéliale Squameuse de Bas Grade          |
| <b>MMP :</b>                     | Métalloprotéinase Matricielle                           |
| <b>NCBI :</b>                    | Centre National d'Information sur la Biotechnologie     |
| <b>NF-<math>\kappa</math>B :</b> | Nuclear Factor-Kappa B                                  |
| <b>OMS :</b>                     | Organisation Mondiale de la Santé                       |
| <b>Pb :</b>                      | Paires de bases   |
| <b>PDZ :</b>                     | PSD95, Dlg1 et zo-1 Domainase                           |
| <b>PI3K/Akt :</b>                | Phosphatidylinositol-3-kinase et Protéine kinase B      |
| <b>PRb :</b>                     | Protéine du Rétinoblastome                              |
| <b>P53 :</b>                     | Protéine 53   |
| <b>RFLP :</b>                    | Polymorphisme de Longueur des Fragments de Restriction  |
| <b>SACE :</b>                    | Enzyme de Conversion de l'Angiotensine somatique        |
| <b>SINE :</b>                    | Élément Nucléaire Intercalé Court                       |
| <b>SNPs :</b>                    | Polymorphisme Mononucléotidique                         |
| <b>SP :</b>                      | Substance Psm   |
| <b>SRA :</b>                     | Système Rénine-Angiotensine                             |
| <b>STAT3 :</b>                   | Transducteur de Signal et Activateur de Transcription 3 |
| <b>TACE :</b>                    | Enzyme de Conversion de l'Angiotensine testiculaire     |
| <b>TNM :</b>                     | Tumeur Ganglion Métastase                               |
| <b>VEGF :</b>                    | Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire       |
| <b>VIH :</b>                     | Virus d'Immunodéficience Humaine                        |

## Liste des figures

|                   |   |    |
|-------------------|---|----|
| <b>Figure 1 :</b> | Coupe frontale de l'appareil génital féminin.....   | 4  |
| <b>Figure 2 :</b> | Histologie du col de l'utérus.....  | 6  |
| <b>Figure 3 :</b> | Nombre estimé de mortalités en 2018 dans le monde.....  | 8  |
| <b>Figure 4 :</b> | Estimation des taux d'incidence par âge en 2018 dans le monde.....                                    | 9  |
| <b>Figure 5 :</b> | Nombre estimé de mortalités en 2018 en Algérie.....   | 10 |
| <b>Figure 6 :</b> | Estimation des taux d'incidence par âge en 2018 en Algérie.....                                       | 10 |
| <b>Figure 7 :</b> | Structure de la capsid des papillomavirus.....  | 18 |
| <b>Figure 8 :</b> | Organisation génomique du HPV 16.....   | 19 |
| <b>Figure 9 :</b> | Arbre phylogénétique basé sur les séquences de la protéine de structure L1 de 118 papillomavirus..... | 21 |
| <b>Figure10 :</b> | Déroulement du cycle viral des HPV après infection d'un épithélium malpighien.....                    | 24 |
| <b>Figure11 :</b> | Oncogenèse induite par le HPV.....  | 27 |
| <b>Figure12 :</b> | Schéma montrant la structure de l'ECA.....  | 29 |
| <b>Figure13 :</b> | Le rôle de l'ECA dans l'activation de l'angiotensine I et la dégradation de la bradykinine.....       | 29 |
| <b>Figure14 :</b> | Représentation schématique montrant la localisation du gène de l'ECA au niveau du chromosome 17.....  | 30 |
| <b>Figure15 :</b> | Organisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine humaine.....                         | 30 |

## Liste des tableaux

|   |    |
|---|----|
| <b>Tableau1</b> : Classification 2018 du cancer du col de l'utérus selon la Fédération internationale de gynécologie obstétrique..... | 15 |
| <b>Tableau2</b> : Classification des types d'HPV selon leur tropisme.....   | 22 |
| <b>Tableau3</b> : Classification des HPV muqueux selon leur potentiel oncogène.....   | 23 |

# SOMMAIRE

**Remerciement**

**Dédicace**

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction**.....1

## **Partie bibliographique**

### **Chapitre1 : Cancer du col de l'utérus**

|  |    |
|--|----|
| 1. Appareil génital féminin.....                           | 3  |
| 1.1.Ovaires .....  | 3  |
| 1.2.Trompes de Fallope.....                                | 3  |
| 1.3.Utérus .....   | 3  |
| 1.4.Vagin .....  | 4  |
| 1.5.Vulve .....  | 5  |
| 1.6.Glandes Mammaires .....                                | 5  |
| 2. Col de l'utérus .....                                   | 5  |
| 2.1.Situation .....  | 5  |
| 2.1.1. Morphologie externe.....                            | 5  |
| 2.1.2. Configuration interne.....                          | 5  |
| 2.2.Structure .....  | 6  |
| 2.3.Fonction .....   | 7  |
| 3. Cancer du col de l'utérus .....                         | 7  |
| 3.1.Histoire naturelle du col de l'utérus.....             | 7  |
| 3.2.Définition .....                                       | 7  |
| 3.3.Situation épidémiologique du cancer du col utérin..... | 8  |
| 3.3.1. Dans Le monde .....                                 | 8  |
| 3.3.2. En Algérie .....                                    | 9  |
| 3.4.Facteurs de Risques .....                              | 11 |
| 3.5.Types du cancer Du col de l'utérus .....               | 12 |
| 3.5.1. Carcinome épidermoïde.....                          | 13 |
| 3.5.2. Adénocarcinomes .....                               | 13 |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.6.Classification .....  | 13        |
| 3.7.Symptômes .....   | 16        |
| 3.8.Diagnostic .....  | 16        |
| 3.9.Traitement .....  | 16        |
| <b>Chapitre 2 : La physiopathologie du cancer du col de l'utérus</b>                            |           |
| 1. Structure des papillomavirus HPV.....  | 18        |
| 1.1.Capside .....   | 18        |
| 1.2.Génome .....  | 18        |
| 2. Mode de transmission des papillomavirus humains HPV.....                                     | 20        |
| 2.1.Transmission sexuelle des HPV.....  | 20        |
| 2.2.Transmission non sexuelle des HPV.....  | 20        |
| 3. Classification Des HPV.....  | 20        |
| 3.1.Classification basée sur la séquence génomique.....   | 20        |
| 3.2.Classification basée sur leur tropisme.....   | 21        |
| 3.3.Classification basée sur le potentiel oncogène.....   | 22        |
| 4. Cycle virale des HPV.....  | 23        |
| 5. HPV et carcinogénèse.....  | 24        |
| 5.1.Relation entre gènes supresseurs de tumeur et HPV.....                                      | 25        |
| 5.2.Oncoprotéine virale E6.....   | 25        |
| 5.3.Oncoprotéine virale E7.....   | 27        |
| <b>Chapitre 3 : L'enzyme de conversion de l'Angiotensine</b>                                    |           |
| 1. Enzyme de conversion de l'angiotensine.....  | 28        |
| 1.1.Protéine de L'ECA.....  | 28        |
| 1.2.Structure de L'ECA.....   | 28        |
| 1.3.Fonction de L'ECA.....  | 29        |
| 2. Gène de L'ECA.....   | 30        |
| 3. Polymorphisme génétique de L'ECA.....  | 31        |
| 4. Mécanismes d'action de l'angiotensine II sur la croissance tumorale et<br>l'angiogenèse..... | 31        |
| <b>Conclusion.....</b>  | <b>33</b> |
| <b>Référence bibliographique.....</b>   | <b>34</b> |
| <b>Résumé.....</b>  | <b>44</b> |

# **Introduction**

Le cancer du col de l'utérus (CCU) est le quatrième cancer féminin en termes d'incidence et de mortalité dans le monde, avec 569 847 nouveaux cas diagnostiqués et de 311 365 décès par an. En Algérie, le CCU occupe aussi la quatrième place des cancers féminins en termes d'incidence et le troisième rang des cancers les plus mortels, avec une incidence annuelle estimée à 8,1 nouveaux cas pour 100 000 femmes, ce qui correspond à 1 594 cas incidents dont 1066 décèdent. Il est donc représenté comme un problème de santé publique mondial (Ferlay *et al.*, 2018).

Le CCU est caractérisé par une prolifération cellulaire excessive pouvant potentiellement devenir une maladie grave et mortelle. Plusieurs facteurs pathogènes induisent le CCU parmi ces facteurs l'activité sexuelle, multiparité, tabagisme, contraception orale, système immunitaire affaibli ...etc., mais il a bien été prouvé que le papillomavirus humain (HPV) est l'agent pathogène principal du cancer du col utérin qui se transmet par plusieurs voies sexuelle (lors d'un rapport sexuel) et non sexuelle (Belglaiaa, 2015 ; Debbah, 2019). L'infection à haut risque (HPV-HR) est la principale cause des lésions précancéreuse et maligne, par contre l'infection à bas risque (HPV-BR) responsable des lésions bénignes (Brochot,2013 ; Hayati,2018). Plus de 200 génotypes ont été identifiés, les plus fréquemment associés au CCU sont les HPV-HR 16 et 18.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est un dipeptide-carboxypeptidase qui joue un rôle fondamental dans le système rénine-angiotensine (SRA) en activant l'angiotensine I en angiotensine II, et en inactivant la bradykinine qui est vasodilatatrice. L'ECA est sous le contrôle d'un seul gène, situé sur le bras long du chromosome 17q23 qui s'étend sur 21kb et constitué de 26 exons (Hubert *et al.*,1991; Gardier, 2008). Selon NCBI, plus de 160 polymorphismes génétiques de ce gène ont été identifiés. Parmi les variantes du gène de l'ECA, le plus étudié est le polymorphisme insertion/délétion (I/D) d'une séquence Alu de 287 pb dans l'intron 16 du gène, qui a été détecté par analyse du polymorphisme de longueur de fragment de restriction (RFLP) et hybridation par southern blot dans une étude qui a abordé le rôle du gène ECA dans le contrôle génétique des niveaux plasmatiques d'ECA (Rigat *et al.*, 1990 ; Sayed-tabatabaei *et al.*, 2006).

L'implication de l'Ang-II dans les mécanismes de progression tumorale à était prouvé dans de nombreux cancers (cancer de prostate, cancer de vessie, cancer du rein) (Neo et Christophi, 2008). De nombreux composants du SRA sont exprimés à forte concentration dans les tissus tumoraux (angiotensinogène, la rénine et son récepteur, l'ECA, AT1R et AT2R). Le lien entre polymorphisme des gènes du SRA et risque de cancer a souvent été étudié. La plupart des publications portent sur le génotype I/D de l'ECA, qui est donc

supposé être associé à un risque accru de cancer (Jouan *et al.*, 2013). À notre reconnaissance, une seule étude à travers le monde a évalué la relation entre le polymorphisme étudié et le cancer du col de l'utérus (Han *et al.* ; 2012).

L'objectif initial de ce travail était de déterminer les fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme ID de l'ECA chez des témoins et des patients présentant un CCU et d'évaluer la relation entre ce polymorphisme et le risque de survenu du cancer du col de l'utérus. Cependant, vu les circonstances liées à la situation sanitaire en Algérie et dans le monde à cause de la pandémie du COVID 19, l'atteinte de notre objectif est devenue difficile. Pour cela, nous présentons dans ce manuscrit une revue bibliographique sur le cancer du col de l'utérus, sa physiopathologie, l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le polymorphisme I/D de l'ECA et son implication dans la carcinogenèse des cancers et en particulier du CCU.

# **Chapitre 1**

## **Cancer du col de l'utérus**

## **1. Appareil génital féminin**

Les organes génitaux de la femme se distinguent entre les organes génitaux externes qui servent aux rapports sexuels (les organes sexuels), regroupés sous le nom de vulve, et entre les organes génitaux internes qui sont à la fois reproductifs et sexuels, comprennent les ovaires, les trompes utérines, l'utérus, et le vagin. Les glandes mammaires font également partie du système génital de la femme (Paulsen et Waschke, 2018) (fig.01).

### **1.1.Ovaires**

Les ovaires sont des organes pairs de forme d'amande. Mesurent d'environ 3,5 cm de long, 2 cm de large et 1 cm d'épaisseur. Situés de part et d'autre de la cavité pelvienne de chaque côté de l'utérus, et maintenus en place par plusieurs ligaments. Chaque ovaire est entouré par l'épithélium superficiel, une couche de cellules épithéliales simples qui recouvre l'ovaire. Sous cet épithélium se trouve le cortex de l'ovaire, région de tissu conjonctif dense contenant les follicules ovariens. Les deux fonctions principales des ovaires sont la production des gamètes féminins appelés ovocytes, et la production des hormones telles que la progestérone, les œstrogènes, et l'inhibine (Moini, 2020).

### **1.2. Trompes utérines**

Les trompes utérines, également appelées trompes de Fallope, s'étendent latéralement à partir de l'utérus, mesurent environ 10 cm de long. La partie en forme d'entonnoir de chaque tube, appelé infundibulum, est située près de l'ovaire, mais s'ouvre dans la cavité pelvienne. Elle est bordée de projections digitiformes appelées franges de la trompe. La trompe utérine s'étend vers l'intérieur et éventuellement vers l'extérieur et s'attache à l'angle latéral supérieur de l'utérus. Ils servent de voie d'accès aux spermatozoïdes pour atteindre un ovule et transporter les ovocytes secondaires par des courants locaux qui sont produits par les mouvements de l'ovocyte ou de l'ovule fécond vers l'utérus. La trompe utérine est le siège habituel de la fécondation d'un ovocyte II par un spermatozoïde (Tortora et Derrickson, 2014).

### **1.3. Utérus**

L'utérus sert de voie de passage pour le dépôt des spermatozoïdes dans le vagin pour atteindre les trompes utérines. Il constitue également le siège de l'implantation de l'ovule fécondé et du développement du fœtus pendant la grossesse. Il contribue aussi à l'accouchement. Si le zygote ne s'implante pas au cours d'un cycle de reproduction,

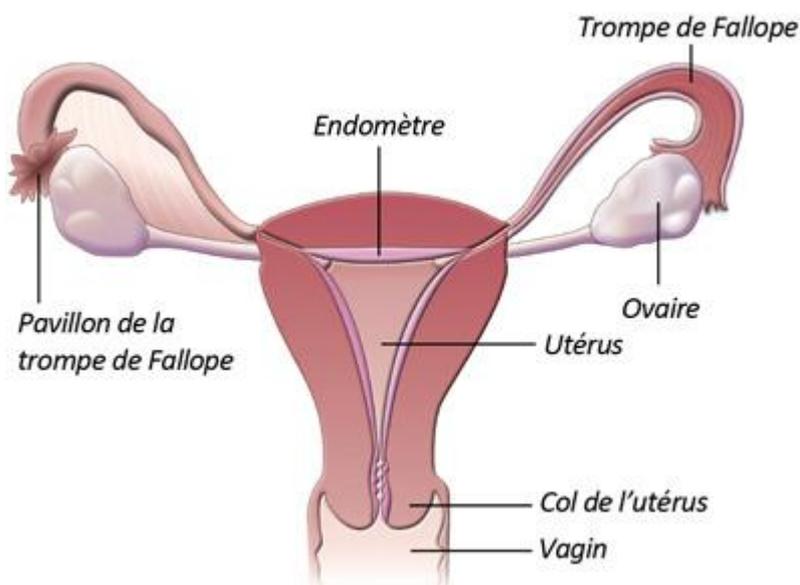
L'utérus est la source du flux menstruel. Situé entre la vessie et le rectum, il a la taille et la forme d'une poire reposant sur la pointe. Chez les femmes qui n'ont jamais été enceintes, il est d'environ 7,5 cm de long, 5 cm de large et 2,5 cm d'épaisseur. L'utérus est plus grand chez les femmes qui ont été récemment enceintes, et plus petit (atrophie) lorsque les niveaux d'hormones sexuelles sont faibles, comme c'est le cas après la ménopause.

Les subdivisions anatomiques de l'utérus comprennent :

- Une partie supérieure située au-dessus des trompes utérines appelée fundus de l'utérus
- Une partie centrale effilée appelée le corps
- Une partie inférieure partie étroite appelée col de l'utérus qui s'ouvre sur le vagin. Entre le corps de l'utérus et du col de l'utérus est l'isthme, une région d'environ 1 cm de long (Tortora et Derrickson, 2014).

### 1.4.Vagin

Le vagin est un tube fibro-musculaire avec une paroi mince, d'environ 8-10 cm de long, qui s'étend du col de l'utérus jusqu'à l'extérieur du corps, situé entre la vessie et le rectum. Les trois principales fonctions du vagin sont : servir comme un passage pour l'élimination des fluides menstruels, recevoir le pénis pendant les rapports sexuels, retenir les spermatozoïdes avant leur passage dans l'utérus. Le vagin constitue la partie intérieure du canal d'accouchement, par lequel le fœtus passe pendant l'accouchement (Moini, 2020).



**Figure 1** : Coupe frontale de l'appareil génital féminin (Sauvanet, 2020)

## 1.5. Vulve

Le terme vulve désigne l'ensemble des organes génitaux externes de la femme, comprenant :

- Le pubis, une zone arrondie faite de tissu adipeux, garni de poils pubiens épais qui recouvre la symphyse pubienne.
- Les grandes lèvres composées de deux plis longitudinaux de peau.
- Les petites lèvres sont aplaties, composés de tissu conjonctif, elles fusionnent postérieurement avec les grandes lèvres pour former une crête appelée la fourchette.
- Le vestibule du vagin est la région située entre les petites lèvres.
- Le clitoris situé entre la vessie et le rectum mesure généralement environ 2 cm de longueur et 0,5 cm de diamètre. Il correspond au pénis chez les hommes (Moini, 2020).

## 1.6. Glandes mammaires

La glande mammaire est une glande sudoripare modifiée, qui produit du lait. Situé à l'intérieur du sein. Chaque sein est situé à la surface des muscles pectoraux. Les glandes mammaires assurent la synthèse, la sécrétion et l'éjection du lait (lactation), un phénomène associé à la grossesse et à l'accouchement, qui se déroule par l'intervention de différentes hormones (prolactine, l'ocytocine, progestérone et les œstrogènes) (Gerard et Tortora, 2016).

## 2. Col de l'utérus

Le col de l'utérus (cervix) est la partie inférieure de l'utérus qui s'ouvre sur le vagin. Le col a une forme d'un cylindre mesurant environ 3 cm de long pour 2,5 cm de diamètre. Il a un rôle important au cours le l'accouchement et une morphologie qui se distingue selon l'âge et le nombre de reproductions (Sarah, 2017).

### 2.1. Situation

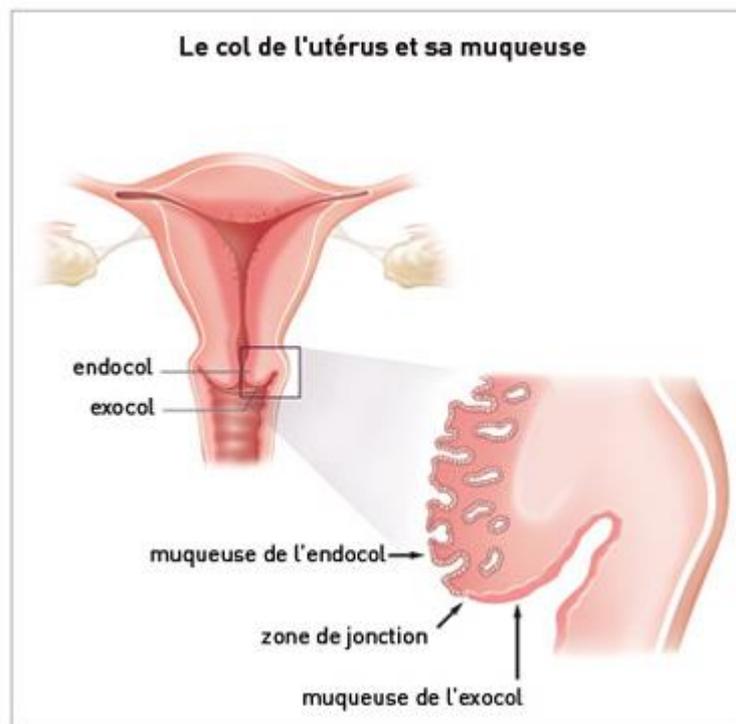
Le col utérin est fixé sur le segment supérieur du vagin. Il est percé dans sa partie vaginale par un orifice, l'orifice externe du col. Cet orifice se prolonge pour former le canal cervical qui aboutit à un second orifice au niveau de l'isthme utérin, l'orifice interne du col. Le canal cervical qui traverse le col est également situé entre le vagin et la cavité utérine (Pisaneschi, 2009 ; Sarah, 2017 ; Fane, 2018).

## 2.2. Structure

Lors d'un examen gynécologique à l'aide d'un spéculum, la partie visible du col est appelée exocol. Il s'étend à l'extérieur de l'orifice externe au niveau de la partie haute du vagin et de ses parois, alors que la partie qui s'étend à l'intérieur de l'orifice externe est appelée endocol. La zone de transition entre endocol et exocol est appelée zone de jonction (François, 2016).

### ➤ Histologiquement

L'exocol est tapissé par un épithélium malpighien pavimenteux riche en glycogène, avec une couleur rose pâle. Il est pluristratifié à cinq couches, à renouvellement rapide. Alors que l'endocol est tapissé par un épithélium cylindrique avec une seule couche cellulaire (uni stratifié), mucosécrétante, et ne contient pas de glycogène. La rencontre de ces deux types d'épithéliums a lieu au niveau de la zone de jonction, qui à une topographie qui varie en fonction de l'âge, de la parité et du statut hormonal de la femme (Fane, 2018) (fig.02).



**Figure 2** : Histologie du col de l'utérus (Belaud *et al* ; 2011)

## 2.3. Fonction

Le col présente une fonction sécrétoire qui se traduit par la sécrétion de mucus ou glaire cervicale, dont la quantité et la qualité varient au cours du cycle menstruel. Après un rapport sexuel, le col laisse remonter le liquide séminal contenant les spermatozoïdes vers le corps de l'utérus puis vers les trompes et les ovaires pour éventuellement féconder un ovule. À la fin de la grossesse, le col utérin se modifie, et quand arrive le moment de l'accouchement, il s'efface complètement pour laisser passer le bébé et permettre la naissance (Sarah, 2017).

## 3. Cancer du col

### 3.1. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est un des rares cancers dont l'histoire naturelle pourrait le rendre exceptionnel, car à partir des années 1980, la situation épidémiologique du cancer du col de l'utérus a connu un changement historique lorsqu'ils ont mis en évidence un lien étroit entre la survenue de ce cancer et l'infection persistante par les papillomavirus humains à haut risque (HPV-HR), et en particulier les génotypes d'HPV 16 et 18 identifiés dans plus de 70 % des CCU (Jean et Razafimahatratra, 2018 ; Belglaiaa et Mougin, 2019).

Une période de 15 à 20 ans est nécessaire pour les premières manifestations de la persistance du virus HPV à haut risque oncogène et la survenue d'un cancer invasif. Un vaccin a été mis au point au début des années 2000, offre la possibilité de prévenir le cancer du col de l'utérus grâce à un vaccin prophylactique et un dépistage (Pelletier, 2017 ; Woronoff *et al.*, 2019).

### 3.2. Définition

Le cancer du col de l'utérus est une néoformation tissulaire située au fond du vagin dû à une prolifération cellulaire excessive, anormale, anarchique et autonome, détruisant le col avec envahissement local et à distance, responsable d'un taux élevé de morbidité variable selon les régions. Il est dû dans plus de 95 % des cas au virus HPV.

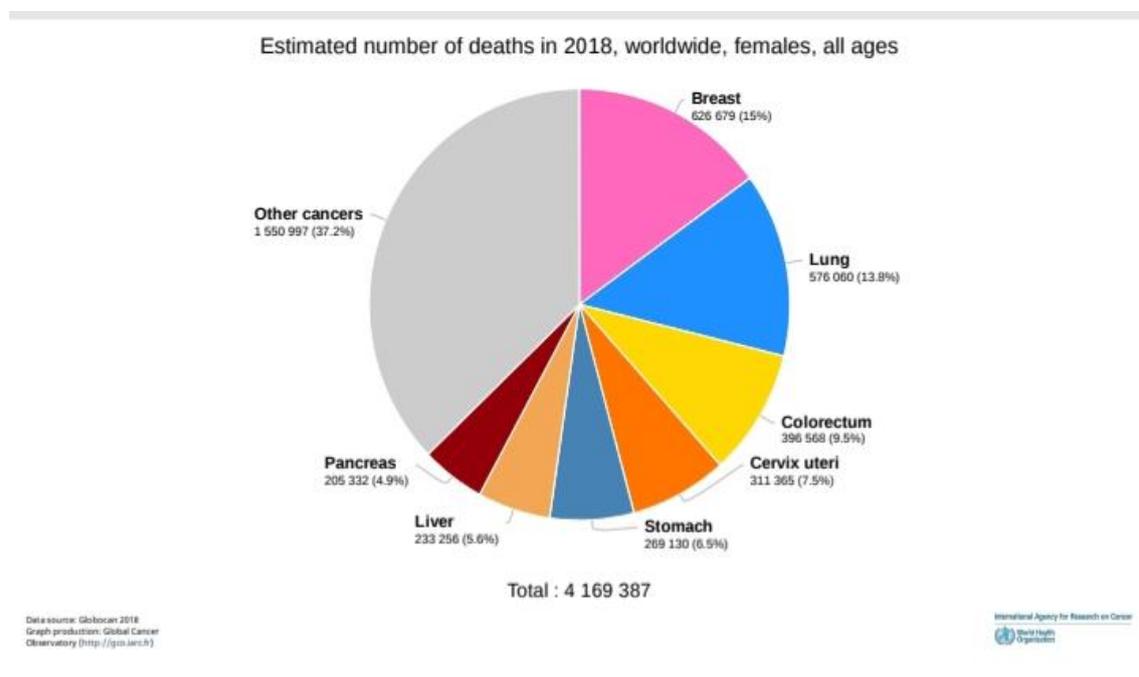
Il est précédé par des états dits précancéreux qui évoluent pendant 10 à 15 ans avant de donner le cancer du col de l'utérus, appelés : néoplasie intraépithéliale ou dysplasie,

classés en trois grades selon la sévérité des anomalies détectées. La survenue d'un cancer du col pourrait donc être assimilée à une longue période de négligence de la part des femmes et des agents de santé (Kamissoko, 2018 ; Sow, 2018).

### 3.3. Situation épidémiologique du cancer du col utérin

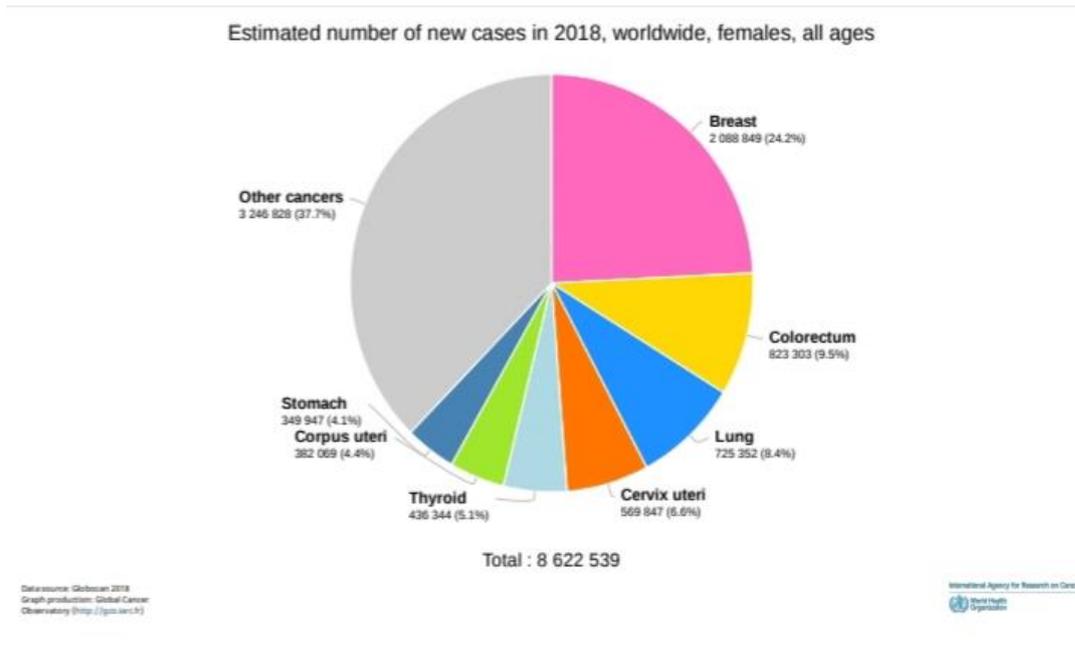
#### 3.3.1. Dans le monde

À l'échelle mondiale, le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer féminin en termes d'incidence et de mortalité. Il représente 6,6 % de la charge globale des cancers et 7,5 % des causes de décès par cancer chez la population féminine mondiale (Bray *et al.*, 2018) (fig.03).



**Figure 3** : nombre estimé de mortalités en 2018 dans le monde (Ferlay *et al* ; 2018).

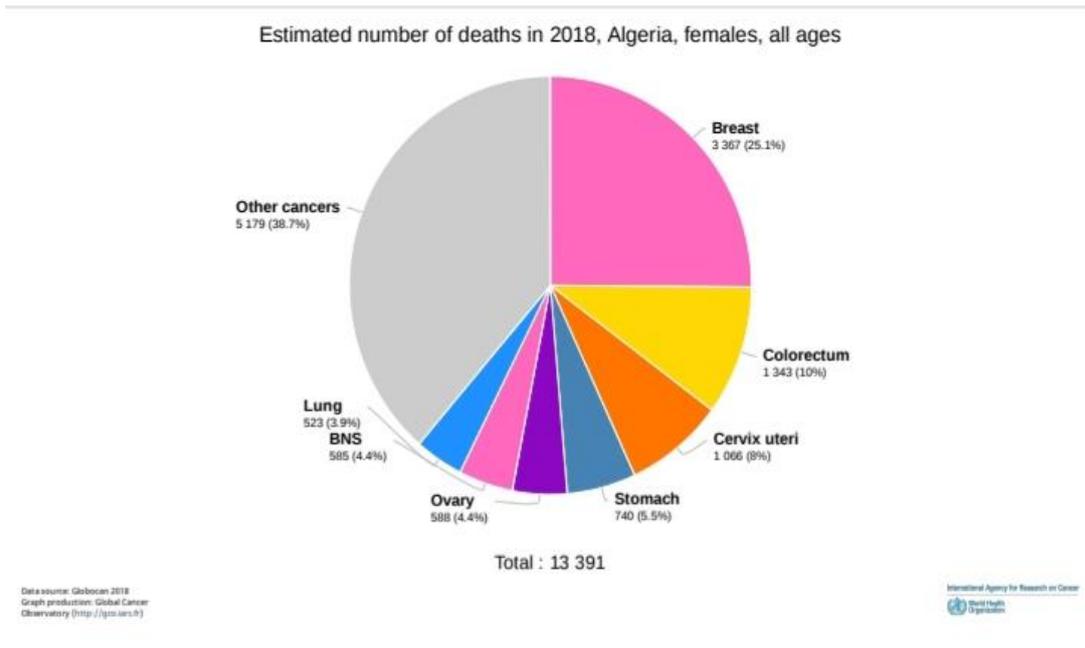
Chaque année, 569 847 nouveaux cas de cancer du col utérin sont diagnostiqués, soit 13,1 nouveaux cas pour 100 000 femmes par an. Le CCU est responsable de 311 365 décès par an, ce qui correspond à 6,9 décès pour 100 000 femmes chaque année (Ferlay *et al* ; 2018) (fig.04).



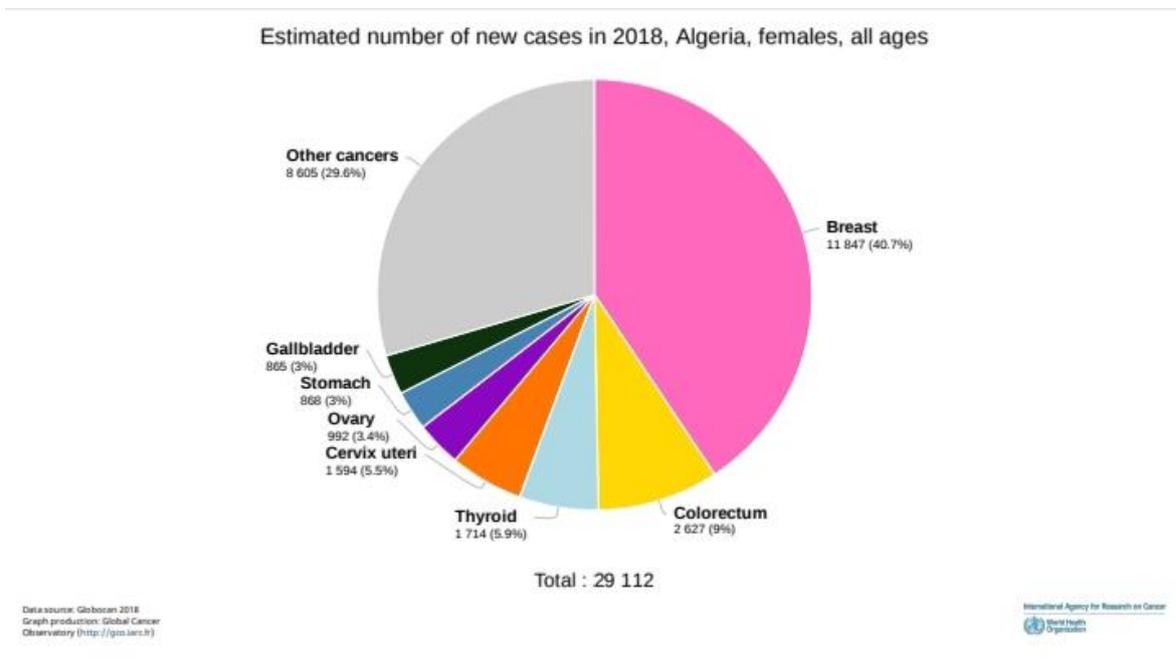
**Figure 4** : estimation des taux d'incidence par âge en 2018 dans le monde (Ferlay *et al.* ; 2018).

### 3.3.2. En Algérie

À l'échelle nationale et selon les estimations du « Globocan 2018 », base de données publiée sur le site internet du centre international de recherche sur le cancer (CIRC) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le cancer du col de l'utérus représente 5,5 % de la charge globale des cancers de la femme algérienne. Le CCU occupe la quatrième place des cancers féminins en Algérie, et le onzième rang des cancers tous sexes confondus. Dans notre pays, l'incidence annuelle du cancer du col est estimée à 8,1 nouveaux cas pour 100 000 femmes, ce qui correspond à 1 594 cas incidents dont 1066 décèdent, se plaçant au troisième rang des cancers les plus mortels de la femme algérienne après le cancer du sein (fig.05 et 06) (Burni *et al.*, 2018).



**Figure 5:** nombre estimé de mortalités en 2018 en Algérie (Ferlay *et al* ; 2018).



**Figure 6 :** Estimation des taux d'incidence par âge en 2018 en Algérie (Ferlay *et al* ; 2018).

### 3.4. Facteurs de risques

Les données épidémiologiques montrent que le cancer du col utérin est une maladie multifactorielle. Le HPV a été décrit comme étant le facteur étiopathogénique le plus important, mais non suffisant pour l'apparition du cancer du col (Debbah, 2019). Ils existent d'autres cofacteurs qui augmentent le risque du cancer du col de l'utérus.

#### 3.4.1. Comportement sexuel

- La précocité des rapports sexuels : des premières relations sexuelles avant l'âge de 18 ans. En effet, plus la fille est jeune lors des premiers rapports, plus elle est sensible aux infections par les HPV, cause de cancer.
- Nombre élevé de partenaires sexuels (Multiplicité des partenaires) augmente le risque de contacter des papillomavirus et donc le risque de développer des lésions précancéreuses persistantes (Kadri *et al.*, 2014).

#### 3.4.2. Multiparité

La grossesse agit sur la zone de remaniement entre exocol-endocol et favorise ainsi l'infection par les HPV (Benmansour *et al.*, 2017).

#### 3.4.3. Tabagisme

Le tabagisme est un cofacteur universel qui favorise une infection à HPV chronique et plus active. En fait, le risque augmente en fonction de la durée du tabagisme et du nombre de cigarettes fumées quotidiennement (El Majjaoui, 2011; Kadri *et al.*, 2014). Le risque de cancer est deux fois plus élevé chez les fumeuses que chez les non-fumeuses (Muñoz, 2008).

#### 3.4.4. Système immunitaire affaibli

Le risque d'infection par le HPV et la possibilité d'un cancer du col utérin est plus important chez les femmes dont le système immunitaire a été affaibli par le virus d'immunodéficience humaine VIH ou par des médicaments immunosuppresseurs à long terme et les produits chimiothérapeutiques, ou par une greffe d'organe (Khenchouche, 2014).

#### 3.4.5. Nutrition

Récemment, des facteurs nutritionnels ont également été évoqués, mais le seul qui

semble le plus probablement impliqué est une concentration plasmatique élevée en homocystéine (marqueur d'une carence en vitamines B6, B12 et en folate, en l'absence de tout déficit enzymatique). En revanche, un régime riche en fruits et légumes aurait un effet protecteur sur le cancer du col utérin (Lecoq, 2014).

### **3.4.6. Contraception orale**

L'utilisation prolongée de contraceptifs oraux augmente le risque de développement du CCU avec la durée de prise de contraceptifs, l'augmentation est de 10 % pour une utilisation de moins de 5 ans, de 60 % pour une utilisation de 5 à 9 ans et de 100 % pour une utilisation de 10 ans et plus (Hayat, 2018).

### **3.4.7. Niveau social économique**

les mauvaises conditions sociales économiques, le niveau d'éducation insuffisant, en présence des autres facteurs (une mauvaise alimentation, et une connaissance limitée des problèmes de santé et des comportements préventifs), favorisent l'infection par l'HPV et donc la survenue du cancer du col de l'utérus (Alliance for Cervical Cancer Prevention, 2004).

### **3.4.8. Prédilection génétique**

La prédisposition génétique pourrait être un cofacteur important comme dans la plupart des cancers, mais elle n'intervient que dans une faible proportion. Les gènes HLA (complexe majeur d'histocompatibilité) ont été étudiés, ils auraient un effet protecteur contre le cancer du col de l'utérus, alors que d'autres seraient des facteurs de risque de malignité (Muñoz, 2008).

## **3.5. Types du cancer du col**

Histologiquement, ils existent plusieurs types de cancer du col de l'utérus : la forme la plus fréquente (environ 80 à 90 % des cas) se développe à partir des cellules de l'épithélium malpighien : ce sont les carcinomes épidermoïdes. Les tumeurs qui se développent à partir de l'épithélium glandulaire sont des adénocarcinomes (10 % des cas) (pointreau, 2010 ; Kamissoko, 2018).

Les autres formes comme les sarcomes, les mélanomes lymphomes, sont des lésions cervicales d'origine non épithéliale beaucoup plus rares (Dupont, 2008).

### 3.5.1. Carcinome épidermoïde

#### ➤ Carcinome in situ

L'épithélium est désorganisé sur toute sa hauteur dans la zone de jonction. Les cellules malignes occupent l'épithélium sur une certaine surface, mais ne franchissent pas la membrane basale, 85% des cas sont détectés chez des femmes de moins de 45 ans (Paul, 2009 ; Echafi, 2019).

#### ➤ Carcinome micro-invasif

Touche essentiellement la femme jeune, d'âge moyen de 35 ans, en période d'activité génitale (Echafi, 2019). Dans le carcinome micro-invasif, il existe une rupture de la membrane basale et une invasion stromale par les cellules malignes (Ariane, 2016). Le potentiel métastatique de la lésion est encore limité (Paul, 2009).

#### ➤ Carcinome invasif

Il apparaît tout d'abord sur une zone péri-orificielle, indurée, granuleuse, iodo-négative et saignant facilement. Selon l'étude macroscopique les cancers invasifs sont exophytiques ou endophytiques (Paul, 2009). ils sont classés de façon classique en 3 grades selon le degré de différenciation lié à la kératinisation, au pléomorphisme nucléaire et à l'activité mitotique.

- Carcinome épidermoïde invasif, kératinisant (différenciée).
- Carcinome invasif, non kératinisant à grandes cellules (moyennement différencié).
- Carcinome invasif, non kératinisant à petites cellules (Ariane, 2016 ; Kamissoko, 2018).

### 3.5.2. Adénocarcinome

#### ➤ Adénocarcinome in situ

Il s'agit d'une lésion cancéreuse débutante développée à partir des glandes endocervicales qui sont contiguës à la zone de jonction. Les anomalies cellulaires « noyaux allongés, hyper chromatiques mitoses » sont retrouvées au niveau des recessus glandulaires endocervicaux, sans invasion stromale. Le diagnostic précoce de l'adénocarcinome in situ est très difficile à cause de l'absence de signes cliniques, des résultats cytologiques normaux et des motifs colposcopiques mal connus (El Aarji, 2006).

### ➤ Adénocarcinome invasif

L'adénocarcinome naît et dépend de l'épithélium de revêtement endocervical. Il est précédé d'atypies glandulaires qui constituent les lésions pré-invasives. Il peut avoir plusieurs aspects morphologiques : exophytique, en barillet, plat glandulaire, non visible (Paul, 2009 ; Echafi, 2019).

### 3.6. Classification

La classification F.I.G.O (Fédération Internationale des Gynécologues Obstétriciens des carcinomes du col utérin) (tab.01) est la plus répandue, est basée principalement sur l'examen clinique. L'atteinte ganglionnaire est précisée à part (Isautier, 2012).

**Tableau 1 :** Classification 2018 du cancer du col de l'utérus selon la fédération internationale de gynécologie obstétrique (Bekhouche *et al* ; 2019).

| Stades           | Critères  |
|------------------|---|
| <b>Stade I</b>   | Tumeur limitée au col de l'utérus   |
| <b>IA</b>        | Carcinome invasif ne pouvant être diagnostiqué que par la microscopie (non visible cliniquement ou en imagerie), dont la profondeur d'invasion est inférieure à 5 mm                            |
| <b>IA1</b>       | Profondeur d'invasion du stroma inférieure à 3 mm   |
| <b>IA2</b>       | Profondeur d'invasion du stroma supérieure ou égale à 3 et inférieure à 5 mm  |
| <b>IB</b>        | Lésion reconnaissable cliniquement, limitée au col ou lésion préclinique supérieure au stade IA   |
| <b>IB1</b>       | Profondeur d'invasion du stroma supérieure ou égale à 5 mm et plus grand diamètre tumoral inférieur à 2 cm  |
| <b>IB2</b>       | Plus grand diamètre tumoral supérieur ou égal à 2 cm mais inférieur à 4 cm  |
| <b>IB3</b>       | Plus grand diamètre tumoral supérieur ou égal à 4 cm <i>Stades II</i><br>Extension au-delà du col utérin, n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin.                   |
| <b>IIA</b>       | Envahissement des deux tiers supérieurs du vagin sans atteinte paramétriale   |
| <b>IIA1</b>      | Plus grand diamètre tumoral inférieur à 4 cm  |
| <b>IIA2</b>      | Plus grand diamètre tumoral supérieur ou égal à 4 cm  |
| <b>IIB</b>       | Envahissement paramétrial sans atteinte de la paroi pelvienne<br><i>Stades</i>  |
| <b>III</b>       | Extension jusqu'à la paroi pelvienne et/ou atteignant le tiers inférieur du vagin et/ou sténose urétérale/hydronéphrose/rein muet et/ou envahissement ganglionnaire pelvien et/ou para-aortique |
| <b>IIIA</b>      | Atteinte du tiers inférieur du vagin, sans atteinte de la paroi pelvienne.  |
| <b>IIIB</b>      | Atteinte de la paroi pelvienne et/ou sténose urétérale/hydronéphrose/rein muet  |
| <b>IIIC</b>      | Métastases ganglionnaires pelviennes et/ou para-aortiques   |
| <b>IIIC1</b>     | Métastases ganglionnaires pelviennes  |
| <b>IIIC2</b>     | Métastases ganglionnaires para-aortiques  |
| <b>Stades IV</b> | Extension à la vessie, au rectum ou métastases à distance   |

|            |   |
|------------|---|
| <b>IVA</b> | Envahissement de la muqueuse vésicale ou rectale  |
| <b>IVB</b> | Métastases à distance (y compris adénopathies inguinales ou au-dessus des veines rénales) |

### 3.7. Symptômes

Le cancer du col de l'utérus ne provoque pas de symptôme particulier à un stade précoce. Pour détecter de façon précoce le cancer, un suivi gynécologique et des frottis réguliers sont indispensables. Il se trouve quelques symptômes qui peuvent apparaître comme : les saignements après et pendant les rapports sexuels, des saignements en dehors des périodes de règles (métrorragies), des douleurs lombaires, et des douleurs dans la zone pelvienne, une gêne pour uriner, et une tension douloureuse avec une envie pressante et continue d'aller à la selle (ténesme). Ces symptômes ne sont pas spécifiques d'un cancer du col de l'utérus et peuvent avoir d'autres causes (Marie *et al.*, 2010).

### 3.8. Diagnostic

Le diagnostic du CCU peut être porté à un stade précoce en dehors de tout symptôme, dans le cadre d'un dépistage par examen clinique qui comprend un examen gynécologique (examen au spéculum, toucher vaginal et rectal) et réalisation d'un frotti cervico-utérin (FCU). La confirmation du CCU est établie par les résultats de l'examen anatomopathologique de tissus prélevés au niveau du col de l'utérus par biopsies cervicales sous guidage colposcopique ou par conisation lorsque la biopsie sous colposcopie n'est pas réalisable. D'autres examens peuvent être prescrits : l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne est réalisée pour évaluer l'extension locale de la tumeur, tomographie par émission de positons, cystoscopie, rectoscopie, plus un bilan biologique qui est appliqué (un hémogramme, bilan hépatique et rénal). Ces examens permettent de proposer un traitement adapté selon la situation, le type du cancer, l'extension de la maladie (son stade), l'état de santé général et les éventuelles contre-indications à certains traitements (Marie *et al.*, 2010).

### 3.9. Traitement

La prise en charge des cancers du col doit être pluridisciplinaire, dépend du stade et de l'atteinte ganglionnaire. Dans des stades précoces le traitement est chirurgical, pour les cas d'un cancer avancé (de plus de 4 cm de diamètre maximal) la radiothérapie est essentiellement utilisée. La chimiothérapie étant une arme complémentaire (Mathevet *et*

*al.*, 2016).

Après traitement du cancer du col, une surveillance prolongée s'impose, tous les trois à quatre mois pendant deux à trois ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis une fois par an. Un interrogatoire et un examen clinique sont réalisés pour détecter les complications du traitement et la morbidité psychosexuelle, ainsi que pour la détection d'une récurrence de la maladie. Une imagerie abdominale est indiquée dans des circonstances spéciales, telles qu'un grand nombre de ganglions lymphatiques pelviens métastatiques, afin d'évaluer une progression potentiellement curable de la maladie. Les patients doivent revenir au dépistage annuel après 5 ans de survie sans maladie (Bekhouche *et al.*, 2019).

**Chapitre 2**

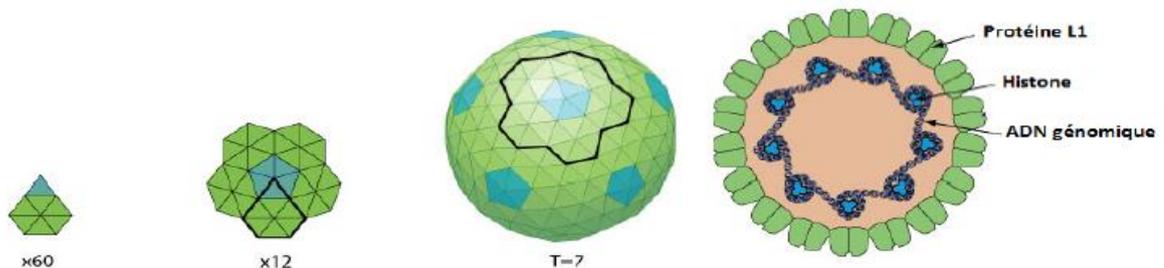
**Physiopathologie du cancer**  
**du col de l'utérus**

### 1. Structure des HPV

Les papillomavirus sont des virus appartenant à la famille des Papillomaviridae, de petite taille (entre 45-55 de diamètre), non enveloppés (nus), très résistants aux conditions environnementales et physicochimiques (Blanc, 2005 ; Bernichon, 2019).

#### 1.1.Capside

Les HPV possèdent une capside à symétrie icosaédrique est constituée de 72 capsomères, et de pentons de protéines majeures (L1) et protéine mineure (L2) (fig.07) (Drihim, 2019).



**Figure 7** : structure de la capside des papillomavirus (Debbah, 2019)

#### 1.2.Génome

Le génome viral des HPV est une molécule d'ADN circulaire double brin d'environ 8000 paires de bases dont un seul brin est codant. Ce dernier contient une dizaine de phases ouvertes de lecture (ORF) chevauchantes (SOW ; 2018), qui sont transcrits en ARN polycistroniques (khenchouche, 2014 ; Badoual *et al* ; 2015). On distingue 3 régions génomiques organisées (fig.08) :

**région E (Early)** codent pour des protéines non structurales dites (précoces) de E1 à E7 (Mittag, 2019).

E1 : responsables de la réplication de l'ADN viral.

E2 : intervient à la fois dans la réplication et la transcription des gènes précoces régulateurs négative des gènes E6 et E7.

E3 : pas de fonction connue.

E4 : maturation des virions.

E5 : impliquées dans la prolifération et la transformation cellulaire.

E6 : protéine oncogène provoque la dégradation de la protéine suppresseur de tumeur p53.

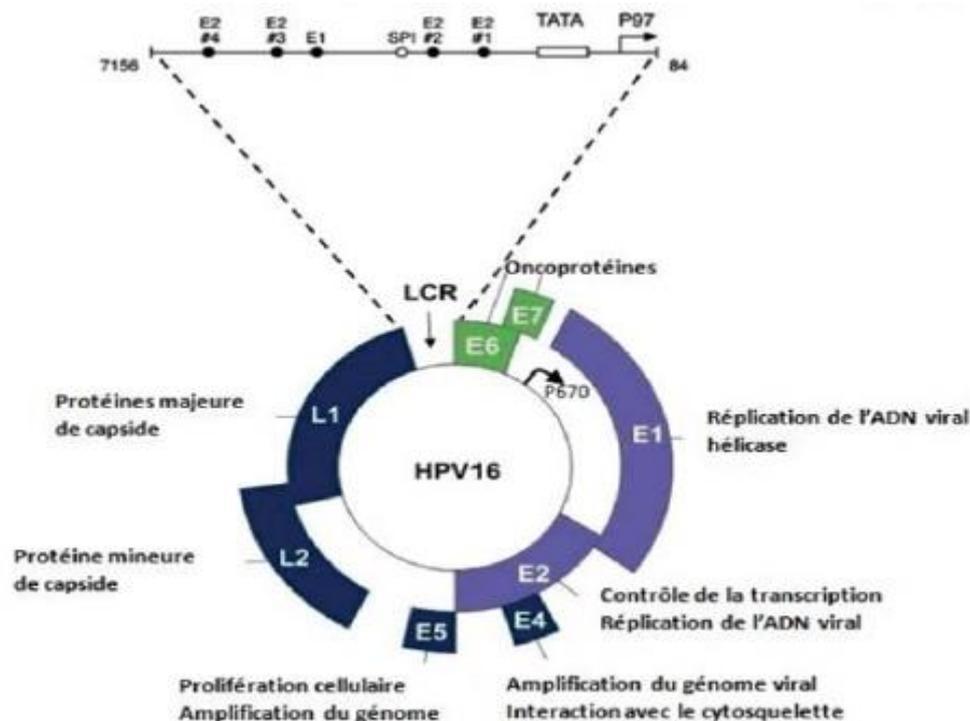
E7 : protéine oncogène qui provoque la dégradation de la protéine du rétinoblastome pRb, qui est aussi une protéine suppresseur de tumeur.

### ➤ Région tardive (L pour *Late*)

Code les protéines de structure L1 et L2 du génome viral, qui sont les composants structuraux nécessaires pour la formation de la capsid du virion (Roncin *et al* ; 2009).

### ➤ Région de régulation (LCR pour *Long Control Region*)

C'est une région non codante localisée entre L1 et E6, contient des séquences régulatrices de la réplication et de la transcription virale. Elle contient également les promoteurs des gènes précoces (Vitali, 2015 ; Tawil, 2015).



**Figure 8 :** Organisation génomique du HPV 16 (Ait el Hadj, 2019).

## 2. Transmission du virus HPV

On distingue trois modalités de transmission des papillomavirus (Drihim, 2019).

### 2.1. Transmission sexuelle

La voie classique de transmission des papillomavirus muqueux est la voie génitale (lors d'un rapport sexuel). Les rapports oraux et anaux sont aussi concernés. La contamination a lieu très tôt après les premiers rapports sexuels ( Rappillard, 2010 ; Robert, 2016 ). La prévention de la contamination est difficile, car le virus peut être présent sur la plupart de la zone ano génitale qu'il y ait pénétration ou non, et le port du préservatif n'est alors que partiellement efficace (assure une diminution du risque de transmission) (Belglaiaa, 2015).

### 2.2. Transmission non sexuelle

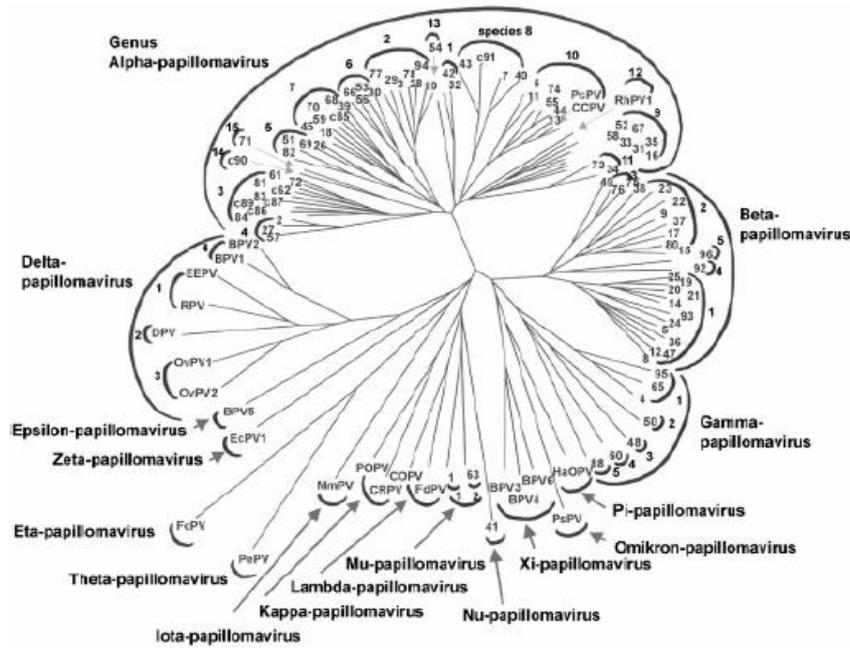
Étant très résistant à la dessiccation et la chaleur, l'infection par HPV est possible en absence de toute pénétration par l'intermédiaire d'objets contaminés, par exemple avec des objets souillés (sous-vêtements, serviette) (Belglaiaa, 2015). La transmission verticale mère-enfant est également possible lors de l'accouchement par une voie naturelle (basse) (Drihim, 2019).

## 3. Classification des HPV

Un peu plus de 200 génotypes de papillomavirus identifiés. 118 ont été totalement séquencés, et représentés selon l'arbre phylogénétique. Parmi lesquels 96 papillomavirus humains (HPV 1 à HPV 96) et 22 papillomavirus animaux (Isautier, 2012). Il existe plusieurs manières de classer les virus :

### 3.1. Classification basée sur la séquence génomique

La comparaison de la séquence nucléotidique du gène L1, le plus conservé des différents types d'HPV est la base de la classification en genres, espèces, types et variant, donc pour qu'un nouveau type d'HPV soit reconnu, il faut que son génome complet soit séquencé et que sa séquence L1 présente une différence de plus de 10 % avec la séquence L1 du type connu le plus proche génétiquement (Tawil, 2015 ; Robert, 2016). Une différence de 2 à 10 % définit l'appartenance à un sous-type et une différence de moins de 2 % définit un variant. Un seul changement nucléotidique suffit à définir un variant (Brochot, 2013). Les différents types des papillomavirus sont regroupés en espèces qui présentent 60 à 70 % d'identité de séquence sur L1 et sont numérotés à l'aide d'un chiffre arabe (Vitali, 2015) (fig.09).



**Figure 9 :** Arbre phylogénétique basé sur les séquences de la protéine de structure L1 de 118 Papillomavirus (Eyisse, 2006).

### 3.2. Classification basée sur leur tropisme

Les génotypes d'HPV à tropisme préférentiel cutané sont retrouvés au niveau de la peau (dits « HPV cutané ») et les génotypes d'HPV à tropisme préférentiel muqueux sont retrouvés essentiellement au niveau des muqueuses ano-génitales (col utérin, vagin, vulve et pénis) (dits « HPV muqueux »). Les HPV mixtes sont retrouvés soit au niveau de la peau soit au niveau des muqueuses (Brochot, 2013). Les HPV à tropisme muqueux appartiennent au genre alpha-papillomavirus alors que Les HPV à tropisme cutané appartiennent essentiellement aux genres bêta et gamma papillomavirus (tab.02), ainsi qu'aux genres mu et nu (Vitali, 2015 ; Alvarez, 2016).

**Tableau 2** : Distribution des types d'HPV selon leur tropisme (Segondy, 2013).

| Tropisme épithélial | Génotypes  |
|---------------------|--|
| Cutané              | HPV1, 2, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 36, 37, 38, 41, 47, 48, 49, 50, 57, 60, 63, 65, 75, 76, 80, 88, 92, 93, 95, 96                              |
| Muqueux             | HPV6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90 |
| Mixte               | HPV3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 78, 91, 94  |

### 3.3. Classification basée sur le potentiel oncogène

Cette classification prend en considération principalement des HPV à tropisme muqueux (qui se caractérise par leur pouvoir oncogène), car elle est basée sur le risque de cancer du col de l'utérus associé à HPV. On distingue ainsi des HPV à haut risque (HR) oncogène, des HPV à risque oncogène intermédiaire et des HPV à bas risque (BR) oncogène (tab.03) (Robert, 2016).

- **Les HPV à haut risque (HPV-HR)** : présentant un fort potentiel oncogénique responsables des lésions précancéreuses et malignes (des lésions intraépithéliales de haut grade [HSIL], parmi lesquels les génotypes 16 et 18 incriminés dans plus de 70 % des cancers du col de l'utérus).
- **Les HPV à bas risque (HPV-BR)** : présentant un faible potentiel oncogénique responsable de lésions bénignes (des lésions intraépithéliales de bas grade [LSIL], parmi lesquels les génotypes 6 et 11 impliqués dans 80 à 90 % des condylomes ano-génitaux) (Hayati, 2018 ; Lefeuvre, 2019).

**Tableau 3** : Classification des HPV muqueux selon leur potentiel oncogène (Lefevre,

| <u>Niveau de risque</u>                | <u>Génotypes HPV muqueux</u>                          |
|--|---|
| 1 (carcinogène)                        | <b>16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59</b>  |
| 2A (probablement carcinogène)          | <b>68</b>   |
| 2B (possiblement carcinogène)          | <b>26, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85, 97</b> |
| 3 (non classifiable comme carcinogène) | <b>6, 11</b>  |

2019).

#### 4. Cycle viral des HPV

Les HPV présentent une spécificité d'espèce et ne se répliquent que dans les cellules des épithéliums stratifiés. Les HPV infectent les cellules épithéliales pour mener à bien leur cycle de vie (fig.10) (Alvarez, 2016 ; Kodio, 2020).

Les cellules de la couche basale donnent l'accès à des particules infectieuses pour initier l'infection virale. L'attachement du virus à la cellule hôte nécessite la reconnaissance entre ces derniers via des récepteurs. Le virus pénètre dans l'épithélium à la faveur d'une microlésion. La décapsidation se fait ensuite par la rupture des liaisons disulfures intracapsomériques permettant à l'ADN viral d'être transporté dans le noyau (Tawil, 2015 ; Ait el hadj, 2019).

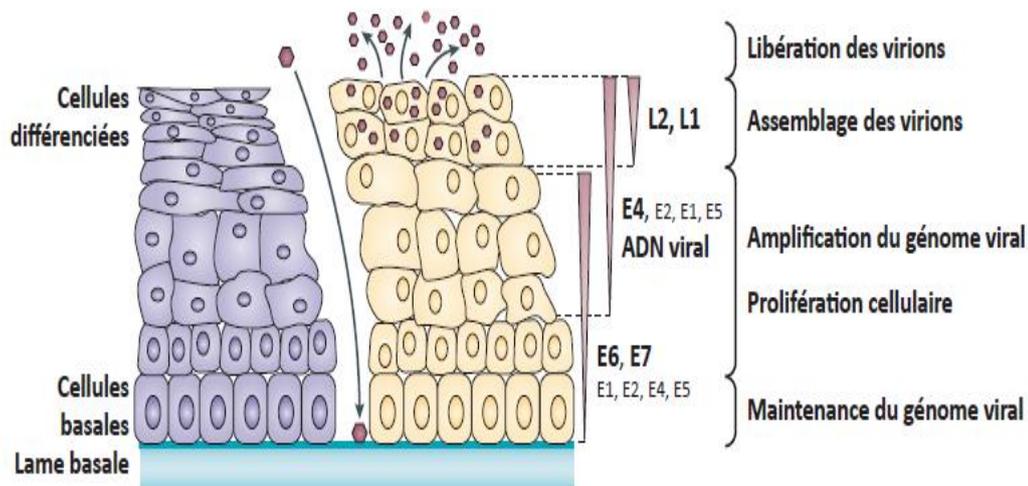
Après l'infection, le virus maintient son génome sous forme d'un épisome à faible nombre de copies (de 10 à 200) dans les cellules basales de l'épithélium. Les protéines virales E1 et E2 sont exprimées afin de maintenir l'ADN viral tant qu'épisome et de faciliter la ségrégation correcte des génomes lors de la division cellulaire (Prétet *et al.*, 2007).

Une fois le virus maintient son génome, la différenciation terminale normale est retardée et le cycle cellulaire est maintenu. Les HPV stimulent la progression du cycle cellulaire par les deux oncoprotéines E6 et E7 (Morin, 2010 ; Mazellier, 2014).

Pour la production de virions, les HPV doivent amplifier leur génome viral. Au niveau des cellules basales, seuls les gènes précoces sont exprimés, y compris E1, E2, E4 et E5.

L'assemblage du complexe E1/E2 sur l'origine virale permet la réplication des génomes viraux en l'absence de synthèse d'ADN cellulaire. Les autres protéines telles que les ADN polymérase/primase sont fournies par la cellule hôte. Les génomes nouvellement répliqués serviraient de matrices pour l'expression ultérieure d'E1 et d'E2, ce qui faciliterait une amplification supplémentaire des génomes viraux (Bernichon, 2019).

Une fois l'amplification du génome viral terminée, les HPV expriment deux protéines structurales (L1 et L2) dans les couches supérieures du tissu infecté, ce qui permet l'assemblage de virions dans les couches supérieures de l'épithélium. Pour réussir, le virus doit finalement échapper aux cellules infectées et survivre extracellulairement avant la réinfection. Les HPV ne sont pas lytiques et ne sont libérés que lorsque les cellules infectées atteignent la surface épithéliale (Roncin *et al.*, 2009 ; mariaggi, 2017).



**Figure 10 :** Déroulement du cycle viral des HPV après infection d'un épithélium malpighien (Perrard, 2019).

### 5. HPV et carcinogénèse

L'intégration du génome viral au sein de la cellule hôte et l'inactivation d'E2, conduit à une surexpression des oncoprotéines E6 et E7 qui vont jouer des rôles clé dans le processus de carcinogénèse et le maintien du phénotype transformant (Brochot, 2013).

#### 5.1. Relation entre gènes suppresseurs de tumeur et HPV

Les études de biologie virale ont permis de comprendre les circonstances et les différences fondamentales sur le risque transformant des gènes E6- E7des HPV à risque élevé qui les différencient des gènes E6-E7 des HPV à bas risque. Les oncoprotéines E6-

E7 des HPV 16 et 18 se fixent spécifiquement à des protéines cellulaires codées par des gènes suppresseurs du cancer. En bref, l'oncoprotéine E7 des HPV 16 fixe la protéine (pRb) et l'oncoprotéine E6 des HPV 16 ou 18 fixe la protéine p53. La protéine E7 des papillomavirus à risque élevé et à bas risque se lie à la protéine pRb mais l'affinité de liaison varie selon le type des HPV.

Les protéines E7 des HPV 6 et 11 ont une affinité respectivement 20 et 5 fois plus faible que celle des protéines E7 des HPV 16 et 18. La liaison à la protéine pRb contribue au potentiel oncogénique. Il apparaît clairement que les kératinocytes immortalisés en culture requièrent la présence des HPV E6 et E7 des papillomavirus à risque pour la transformation maligne des cellules (fig.11) (Joris et Gaudin, 2002).

### **5.2. Oncoprotéine virale E6**

E6 est une protéine composée de 150 acides aminés et qui possède quatre motifs Cys-X-X-Cys qui forment deux domaines de liaison au zinc. La protéine E6 d'HPV HR inhibe la fonction de p53 par de nombreux mécanismes, directs ou indirects. E6 a la capacité d'interagir avec p53 et d'en inhiber certaines fonctions, comme la liaison à l'ADN, empêchant ainsi l'activation des voies de signalisation. De plus, elle conduit à une mauvaise localisation de la protéine p53 ce qui l'empêcherait de fonctionner correctement. Ensuite cette interaction p53/E6 permet une co-interaction avec E6AP dans le cas des HPV HR. Alors que cette ubiquitine ligase n'est pas capable de lier p53, l'ubiquitinylation de p53 se déroule à travers la formation du complexe E6/E6AP/p53, ce qui provoque à la fin la dégradation du p53 par le protéasome. E6 inhibe indirectement les fonctions de p53, soit en perturbant les modifications post-traductionnelles, soit par des mutations génétiques. Au total, E6 joue un rôle important dans le développement d'un cancer à travers sa capacité à perturber la reconnaissance de l'infection par le système immunitaire, induire l'immortalisation par l'activation de la télomérase et la transformation cellulaire, inhiber l'apoptose, permettre la prolifération via son domaine de liaison aux protéines à domaine PDZ, et la différenciation cellulaire (Perrard, 2019).

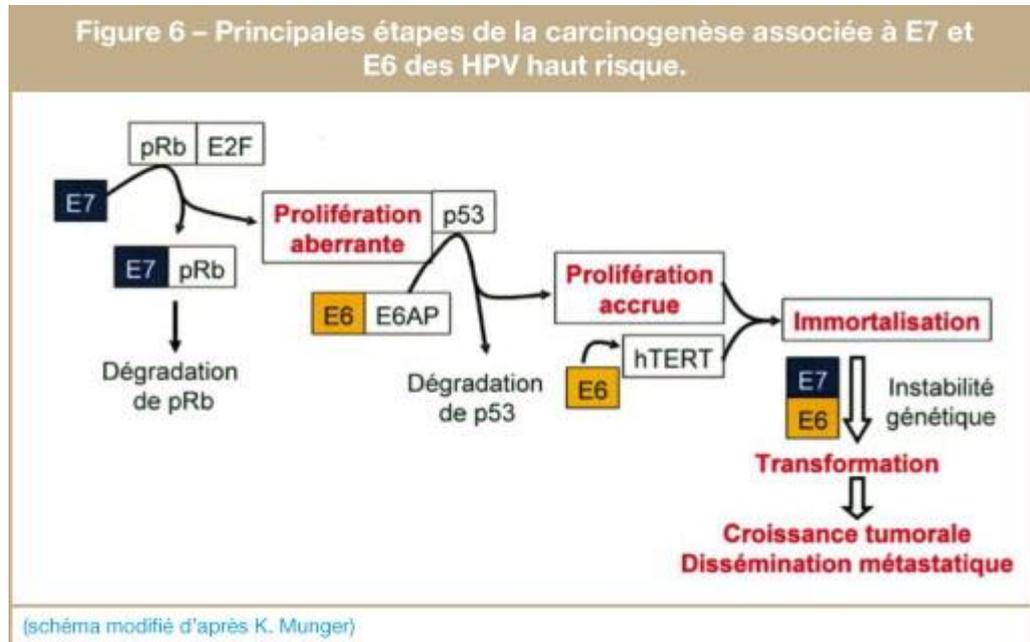
### **5.3. Oncoprotéine virale E7**

E7 est une protéine composée de 100 acides aminés. La principale protéine cible d'E7 correspond à la protéine pRb. pRb est un suppresseur de tumeur qui joue un rôle dans la réplication et la réparation de l'ADN, la prévention de l'apoptose, la différenciation cellulaire et la sénescence cellulaire. Lors d'une infection à HPV-HR, E7 se lie à pRb non

## Chapitre 2 : physiopathologie du cancer du col de l'utérus

phosphorylée et empêche l'interaction pRb/E2F, d'où une perte de contrôle de la transition G1/S. La libération du facteur E2F lui permet d'être constitutivement actif : la transcription des gènes impliqués dans la progression du cycle cellulaire n'est plus contrôlée, la prolifération cellulaire est continue et l'apoptose est inhibée (Perrard, 2019).

La protéine E7 des HPV haut risque lie avec une forte affinité les protéines p105Rb, p107 et p130 et induit leur dégradation via le protéasome et séquestration aboutissant à la dissociation du complexe pRb/E2F. Ces interactions de la protéine E7 avec les protéines à poche permettent de détourner la machinerie cellulaire en libérant les facteurs de transcription E2F/DP qui stimulent l'entrée en phase S du cycle cellulaire. La protéine E7 est aussi capable d'activer les complexes cyclines (E/CDK2, A/CDK2) et d'inactiver leurs inhibiteurs permettant ainsi le franchissement de la transition G1/S et la progression en phase S de manière continue. Par ailleurs, la protéine E7 est capable de lier et d'inactiver les CKI (inhibiteurs de CDK) p21Cip1 et p27Kip1, qui ne peuvent plus inhiber l'activité des complexes cycline/CDK. Finalement ces mécanismes ont un rôle important dans le processus de carcinogénèse et le maintien du phénotype transformant. (Gaiffe, 2011 ; Sow, 2018)



**Figure 11** : Oncogénèse induite par le HPV : événements cellulaires. E6 se lie à p53 et induit sa dégradation. E7 se lie au produit du gène Rb et entraîne le détachement du facteur de transcription E2F et sa libération pour induire l'activation/prolifération du cycle cellulaire (Mougin *et al.*, 2008).

**Chapitre 3**

**Enzyme de conversion de**

**l'angiotensine**

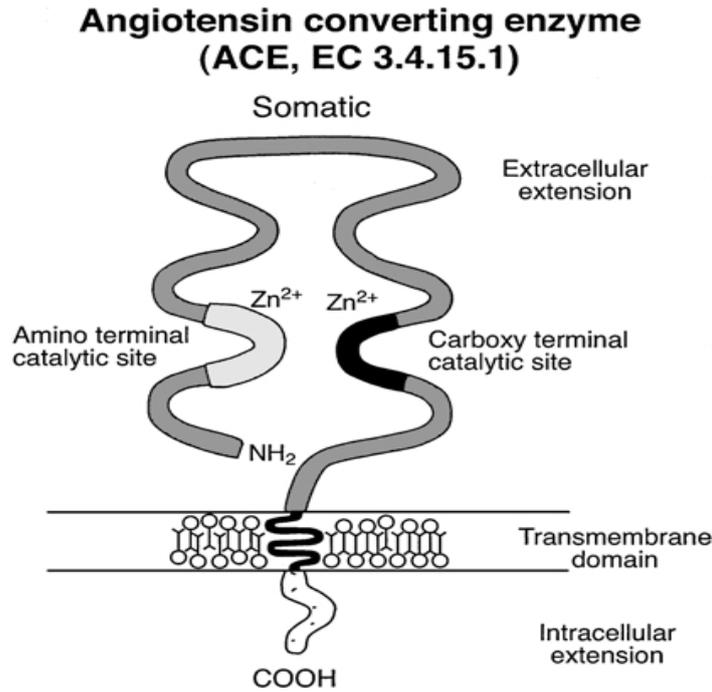
Le cancer serait le résultat de plusieurs combinaisons de gènes mutés ou polymorphes interagissant avec une variété de facteurs environnementaux. Parmi les gènes polymorphes impliqués dans le déterminisme de plusieurs cancers, nous avons le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

### 1. Protéine de l'ECA

L'enzyme de conversion de l'angiotensine est un dipeptide-carboxypeptidase (ou kininase II), qui se situe à la surface luminale de la membrane cytoplasmique des cellules vasculaires et circule en partie dans le plasma. C'est une glycoprotéine de PM entre 130000 à 160 000 daltons, contenant 25 à 30% d'oligosaccharides. L'ECA catabolise l'hydrolyse des deux derniers acides aminés de l'extrémité carboxyterminale des peptides. L'activité de cette métallo-enzyme dépendante du zinc nécessite la présence d'anions, en particulier le chlore. Elle compte de nombreux substrats comme les enképhalines, la bradykinine ou encore la substance P et le plus important, l'angiotensine I (Ang I) qu'elle convertit en angiotensine II (Ang II). L'ECA existe sous trois formes : une membranaire (la plus répandue), circulante et testiculaire (Chevalier, 1987 ; Gardier, 2008). Largement distribuée dans l'organisme puisque la forme membranaire est présente sur toutes les cellules endothéliales et épithéliales, et plus particulièrement dans tous les lits capillaires (Kamate, 2014).

#### 1.1. Structure de l'ECA

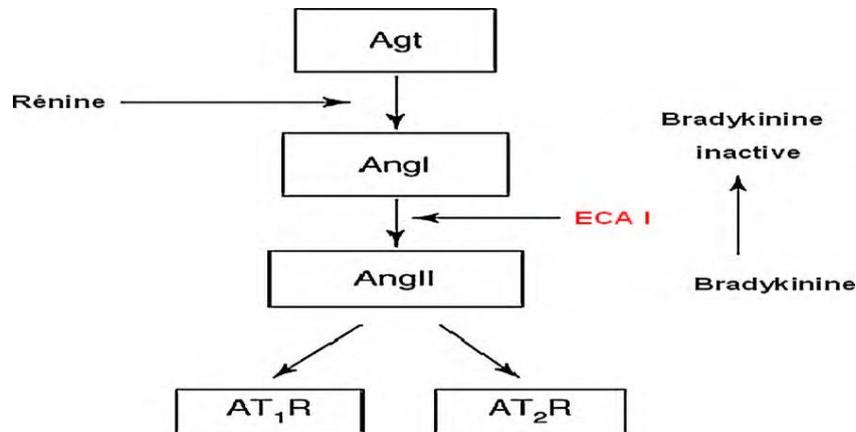
L'ECA a une forme globale elliptique, un peu comme une coquille de noix, creusée d'un sillon central. Situé sous un couvercle formé par trois hélices  $\alpha$ , et qui est le siège de l'activité catalytique. La protéine ECA est composée de deux domaines catalytiques. Ces domaines, souvent appelés N- et C-terminal, contiennent l'acide aminé de consensus séquence HEMGH. Ce motif lie le zinc et est crucial pour l'activité enzymatique. Chaque domaine est indépendant du point de vue catalytique (fig.12). L'homologie globale des acides aminés entre les deux domaines ECA est d'environ 60 %, mais dans les parties impliquées dans la catalyse, l'homologie atteint 89% (Rivi, 2010 ; Bernstein *et al.*, 2010).



**Figure12:** Schéma montrant la structure de l'ECA (Grandgirard *et al.*, 2002)

## 1.2. Fonction de l'ECA

L'ECA joue un rôle fondamental dans le système rénine-angiotensine (SRA) (fig.13), Un système hormonal essentiel responsable pour l'homéostasie de la pression artérielle chez les mammifères. L'ECA traite le peptide précurseur angiotensine I pour donner de l'angiotensine II qui est un puissant vasoconstricteur, et par la dégradation des kinines en particulier la bradykinine qui est vasodilatatrice. Elle intervient aussi dans la dégradation des peptides neuronaux telles la substance P, l'enképhaline et la LH-RH (Baudin, 2005 ; Harrison et Acharya, 2014).

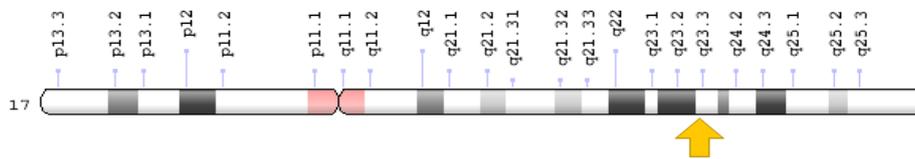


**Figure 13 :** Le rôle de l'ECAI dans l'activation de l'angiotensine I et la dégradation de la

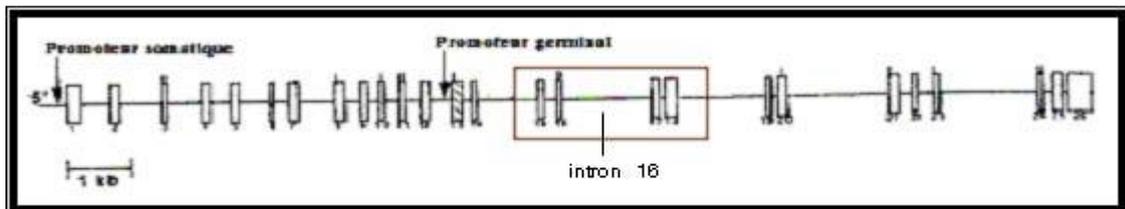
bradykinine. (Chalghoum *et al.*, 2010)

## 2. Gène de l'ECA

L'ECA est sous le contrôle d'un seul gène, qui s'étend sur 21 kilobases (kb) sa séquence codante est répartie en 26 exons intercalés par 25 introns, dont la taille varie entre 88 et 481 paires de bases. Située sur le bras long du chromosome 17q23 chez l'homme (fig.14 et 15). Le gène code pour deux isoformes somatique et germinale, Le grand ARNm de l'ECA de type endothélial (4,3 kb de long) est transcrit de l'exon 1 à l'exon 26, à l'exclusion de l'exon 13. L'ARNm de l'ECA testiculaire, long de 3 kb, est transcrit de l'exon 13 à l'exon 26. L'exon 13 code pour les 67 acides aminés de la région NH<sub>2</sub>-terminale du testicule ECA, alors que les exons en aval codent une séquence commune aux deux isoformes (Hubert *et al.*, 1991 ; Sayed-Tabatabaei *et al.*, 2006 ; Gardier, 2008 ).



**Figure 14 :** Représentation schématique montrant la localisation du gène de l'ECA au niveau du chromosome 17 (El-Malakh *et al.* ; 2016).



**Figure 15 :** Organisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine humaine (Mehri *et al.*, 2005)

La structure du gène comporte deux groupes homologues de huit exons (4 à 11 et 17 à 24) peut-être le résultat de la duplication d'un gène ancestral. L'expression de l'ECA est soumise à une régulation épigénétique. En effet, des différences dans les profils de méthylation du promoteur proximal induisent une expression différentielle selon le type cellulaire. L'altération de ce profil basal de méthylation augmente l'expression du transcrit *in vivo*, qui est parallèlement sous l'influence de la conformation des histones (Rivi, 2010).

### 3. Polymorphisme génétique de l'ECA

Selon l'institut international d'information et de biotechnologie (*the National Center for Biotechnology Information* (NCBI)), plus de 160 polymorphismes génétiques de ce gène ont été classifiés dont la plupart sont des polymorphismes mono-nucléotidiques (SNPs : *single nucleotide polymorphisme*). Seulement 34 de ces polymorphismes sont situés dans les régions codantes ; et dont 18 sont des mutations faux-sens (Sayed-Tabatabaei *et al.*, 2006). Parmi les variantes du gène de l'ECA le plus étudié est le polymorphisme insertion/délétion qui correspond à la présence (insertion-I) ou à l'absence (délétion D) d'une séquence Alu de 287 pb dans l'intron 16 du gène (Crisan et Carr, 2000). L'ECA est donc un enzyme dont la variabilité interindividuelle des taux plasmatiques, et très probablement le niveau d'expression dans les autres tissus sont génétiquement déterminés (Alheng Gelas, 1991). Le polymorphisme de l'ECA a été initialement détecté par analyse du polymorphisme de longueur de fragment de restriction (RFLP) et hybridation par Southern blot dans une étude qui a abordé le rôle du gène ECA dans le contrôle génétique des niveaux plasmatiques d'ECA (Rigat *et al.*, 1990).

Ce polymorphisme a été associé à trois génotypes, de sorte qu'un individu peut donc être soit homozygote pour l'allèle D ou pour l'allèle I, soit hétérozygote, ID. Les allèles I et D sont identifiés par la présence des fragments de 490 Pb et 190 Pb qui correspondent respectivement aux homozygotes de génotype II et DD, alors que la présence des deux fragments de 190 Pb et 490 Pb correspondent à l'hétérozygote de génotype ID (Yaren *et al.*, 2006).

La corrélation entre le génotype et les niveaux d'ECA dans le plasma a montré une relation significative entre la dose de l'allèle D et l'ECA avec un niveau plasmatique de l'ECA est environ deux fois plus élevé chez les sujets DD comparativement au sujet II, alors que les sujets ID possèdent un niveau intermédiaire. Cependant, comme le polymorphisme ECA I/D est intronique, le mécanisme de la surexpression de l'ECA dans les sujets DD n'est pas clair ; il est possible que cette relation ait le résultat d'un lien étroit avec un autre lieu impliqué dans la réglementation de l'expression du gène ECA (Crisan et Carr, 2000).

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

De nombreux composants du SRA sont exprimés à forte concentration dans les tissus tumoraux (angiotensinogène, la rénine et son récepteur, l'ECA, AT1R et AT2R). Le lien entre polymorphisme des gènes du SRA et risque de cancer a souvent été étudié. La plupart des

publications portent sur le génotype insertion/délétion (I/D) de l'ECA, qui est donc supposé être associé à un risque accru de cancer (Jouan *et al.*, 2013).

L'implication de l'Ang-II dans les mécanismes de progression tumorale à été prouvé dans de nombreux cancers (cancer de prostate, cancer de vessie, cancer du rein). Ce rôle est essentiellement médié par l'activation d'AT1-R (Neo et Christophi, 2008).

L'AngII à une action mitogène ou anti-apoptotique sur de nombreux types cellulaires (ovaire, peau, prostate, sein, côlon et système nerveux central). Elle agit par l'intermédiaire d'AT1R, elle stimule l'activation de la voie ERK, par transactivation du récepteur de l'EGF (EGFR). D'autres voies de signalisation, parmi lesquelles les voies (PI3K/Akt et FAK, PAX2 STAT3 JAK, NF-kB) sont également impliquées dans les effets de ces récepteurs sur la prolifération, la survie et la migration cellulaires (Cazaubon *et al.*, 2006 ; Jouan *et al.*, 2013).

L'Ang II peut induire l'expression du VEGF et donc favoriser la néo-angiogenèse au sein de nombreuses tumeurs, en agissant directement sur les cellules endothéliales par l'intermédiaire d'AT1R, qui est capable de moduler *in vitro* les étapes précoces de l'angiogenèse (prolifération, migration, invasion, production de métalloprotéases spécifiques de la matrice extracellulaire - MMP) mais aussi l'étape, plus tardive, de tubulogenèse. Un AT1R activé par l'AngII, devient un puissant mitogène pour les cellules musculaires lisses et vasculaires.

AngII stimule indirectement l'angiogenèse 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 $\alpha$ , 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. Réciproquement, le VEGF induit la sécrétion d'ET-1 par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses, conduisant à une boucle d'amplification de la production de ces facteurs pro-angiogéniques.

Finalement, l'AngII est sécrétée en réponse à plusieurs stimuli associés au processus tumoral (hypoxie, cytokines inflammatoires, facteurs de croissance), et elle peut agir de concert avec le VEGF sur les différentes étapes de l'angiogenèse (Cazaubon *et al.*, 2006).

**Conclusion**  
**et**  
**Perspectives**

Le cancer du col de l'utérus reste toujours un problème de santé publique vu les statistiques épidémiologiques et le nombre de mortalités dans le monde, mais surtout en Algérie.

Le cancer du col de l'utérus est une néoformation tissulaire, 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 carcinome épidermoïde est le type histologique cancéreux prédominant par rapport aux adénocarcinomes qui sont moins fréquents, il y a également d'autres formes beaucoup plus rares. Plusieurs facteurs pathogènes induisent le CCU, mais il a bien été prouvé que le papillomavirus humain est l'agent pathogène principal du CCU, particulièrement l'infection à haut risque (HPV-HR), qui provoque des lésions précancéreuses malignes. La prise en charge du CCU dépend de l'étendue du cancer au moment du diagnostic, mais trois types de traitements sont utilisés : la chirurgie, la radiothérapie (radiothérapie externe et curiethérapie) et la chimiothérapie. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres. Le polymorphisme I/D de l'ECA existe dans des populations à susceptibilité génétique accrue et contribue à la susceptibilité et à la progression du cancer chez l'homme (Han *et al.*, 2012).

Malheureusement nous n'avons pas pu atteindre l'objectif initial de ce travail, car l'étude expérimentale n'a pas été entamée, à cause de la situation sanitaire actuelle dans le cadre des mesures préventives pour faire face à la pandémie du virus Covid 19. 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.

À la lumière de cette revue bibliographique, nous espérons qu'une étude moléculaire soit entreprise afin d'avoir des réponses sur la prédisposition génétique chez les femmes avec le cancer du col utérin.

Par ailleurs, l'accessibilité du col de l'utérus à l'examen clinique, au frottis de dépistage et la possibilité de traitement et de guérison totale à un stade précoce, sont un atout pour la réduction de l'incidence du cancer du col et de la mortalité qui lui est associée. Le frottis cervico-vaginal doit être généralisé surtout dans les pays en voie du développement.

# Références

**A**

- Ait el Hadj, (2019). *Dépistage Du Papillomavirus Humain Dans La Région De Marrakech*. Université De Cadi Ayyad - Marrakech.
- Alliance for Cervical Cancer Prevention (2004) ‘*Facteurs de risque du cancer du col utérin : connaissances actuelles*’, p. 5. Available at: [www.alliance-cxca.org](http://www.alliance-cxca.org).
- Alvarez Orellana, (2016). *Analyse fonctionnelle des polymorphismes du virus du papillome humain de type 33*. Université de Montréal.
- Ariane, (2016). *Facteurs De Risque Du Cancer Du Col Uterin Chez Les Femmes Malgaches*. Université D’antanarivo. Available: [http://biblio.univ-antanarivo.mg/pdfs/kanwouoDinzefA\\_MED\\_DOC\\_16.pdf](http://biblio.univ-antanarivo.mg/pdfs/kanwouoDinzefA_MED_DOC_16.pdf). Accessed [07-09-2020].

**B**

- Badoual., Tartour., Roussel., Bats., Pavie., Pernot., ... & Péré, (2015). *Impact de l’HPV (Human Papilloma Virus) dans les carcinomes autres que gynécologiques*. La Revue de Médecine Interne, 36(8), 540-547.
- Baudin, (2003) ‘*Enzyme de conversion de l’angiotensine*’, pp. 1–4.
- Baudin, (2005). *L’enzyme de conversion de l’angiotensine I (ECA) dans le diagnostic de la sarcoïdose*. PatholBiol ; 53 : 183-188.
- Bekhouche, et al., (2019) ‘*Nouvelle classification et recommandation de prise en charge du cancer du col de l’utérus selon la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO) New FIGO classification and management of cervical cancer*’, Imagerie de la Femme. Elsevier Masson SAS, 29(4), pp. 187–194.
- Belglaiaa, (2015). *Génotypage moléculaire des papillomavirus humains chez des femmes à risque de cancer du col de l’utérus: implication pour le dépistage et la prévention* (Doctoral dissertation). université ibn zohr Agadir et université de franche-comte.
- Belglaiaa et Mougine, (2019) ‘*Le cancer du col de l’utérus : état des lieux et prévention au Maroc*’, *Bulletin du Cancer*. Société Française du Cancer, 106(11), pp. 1008-1022.
- Benmansour., Bouhassina., Tadj, (2017). *Le Cancer Du Col De L’uterus*. Université Abou BekrBelkaïdMedecine.

- Bernichon., Espenel., Méry., Trone., Rehalia-Blanchard., He., ... & Magné, (2019). *Le papillomavirus: implications carcinologiques et mesures préventives*. La Presse Médicale, 48(7-8), 756-766.
- Bernstein *et al.*, (2010) ‘*Different in vivo functions of the two catalytic domains of angiotensin-converting enzyme ( ACE )*’, *Current Opinion in Pharmacology*. Elsevier Ltd, 11(2), pp. 105–111.
- Bertaut, (2017). *Prévention du col de l'utérus: étude dans un département français, la Côte-d'Or* (Doctoral dissertation, Bourgogne Franche-Comté).
- Blanc, (2005). *Le dépistage du cancer du col de l'utérus*. Springer Science & Business Media.
- Bray., Ferlay., Soerjomataram., Siegel, R., Torre., & Jemal, (2018). *Global cancer statistics2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality world wide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 68(6), 394-424.
- Bray., Ferlay., Soerjomataram., Siegel., Torre., & Jemal, (2018). *Global cancer statistics2018:estimates of incidence and mortalityworldwide*. Available : <https://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed: [05-09-2020]
- Brochot, (2013). *Étude De Marqueurs De Progression Tumorale Dans Les Cancers Hpv-Induits*. Université De Reims Champagne-Ardenne U.F.R De Medecine Ecole.
- Bruni., Albero., Serrano., Mena., Gómez., Muñoz., Bosch., de Sanjosé, (2019). *ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).Human Papillomavirus and Related Diseases in Algeria*. Summary Report 17 June 2019.

### C

- Cazaubon., Deshayes., Couraud., & Nahmias, (2006) ‘*Endothéline-1, angiotensine II et cancer.*’, *médecine/sciences*, 22(4), pp. 416–422.
- Chalghoum *et al.* (2010) ‘*Étude de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I et de l'hyperhomocystéinémie chez les coronariens tunisiens*’, *Immuno-Analyse et Biologie Spécialisée*, 25(4), pp. 185–190.
- Chevalier. (1987) *Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion*. Université Scientifique Technologique Et Médicale De Grenoble U.F.R.De Pharmacie.
- Connolly, A. (2019) *Étude des mécanismes de signalisation du récepteur à l'angiotensine II de type 2 Par*. Université de Sherbrooke Étude.

- Crisan et Carr. (2000) 'Angiotensin I-Converting Enzyme Genotype and Disease Associations', *Journal of Molecular Diagnostics*, 2(3), pp. 105–115.

## D

- Debbah., & Djaid. (2019). *Dépistage Du Cancer Du Col De L'utérus Au Chu Hussein Day (Alger)*. Université Akli Mohand Oulhadj – Bouira.
- Denis et Hantz. (2016). *Le point de vue du virologue. ORL*, 50, p : 10.
- Diawara. (2018) *Connaissances Attitudes Et Dépistage Du Cancer Du Col De L'uterus*. Université Des Sciences Techniques Et Des Technologies De Bamako.
- Dolley-hitze et al. (2014) *Système rénine-angiotensine et cancers urologiques / Renin-angiotensin system and urological cancers*.
- Drihim. (2019) . *Dépistage du papillomavirus humain dans le col de l'utérus chez les femmes de Marrakech* . université de cadi ayyad faculté de médecine .
- Du et Makrelouf. (2016) 'ORGANISATION DU GÉNOME'.
- Duport. (2008). *Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus*. Etat des connaissances. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire.

## E

- ECHAFI. (2019). *Cancer du col utérin Etude anatomopathologique*. université cadi ayyad.
- El Aarji. (2006). *Les cancers du col utérin (A propos de 172 cas)*.
- El Majjaoui. (2011). *Cancer du col utérin: expérience de l'institut national d'oncologie à propos de 646 cas: caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques* (Doctoral dissertation).
- El-Malakh. (2016). *Association between angiotensin converting enzyme gene insertion\deletion polymorphism and coronary heart disease in Gaza Strip*. *Journal of Biomedical Materials Research*, 4(3), 18-26.
- Eric Sauvanet. 2020. *Les Interventions En Chirurgie Gynecologique*. Hôpital paris saint-joseph. Available : [https://www.hpsj.fr/wp-content/uploads/2018/11/Chir\\_gyn\\_livretA5\\_052020-1.pdf](https://www.hpsj.fr/wp-content/uploads/2018/11/Chir_gyn_livretA5_052020-1.pdf)
- Eyisse. (2006). *Diagnostic Moléculaire Du Virus Prelevements Endocervicaux Au benin*. Université De Bamako.

**F**

- F.ALHENG-GELAS (1991) 'L'enzyme de conversion de l'angiotensine. De l'ADN à la clinique et vice versa', revue de médecine interne, 12(6), pp. 280–281.
- Fane. (2018) *Correlation Entre Le Diagnostic Histologique Et Le Resultat Du Depistage Du Cancer Du Col De L ' Uterus Par Les Methodes Visuelles Iva / Ivl Dans. Universite Des Sciences, Des Techniques Et Des Technologies De Bamako (Usttb).*
- Ferlay., Ervik., Lam., Colombet., Mery., Piñeros., Znaor., Soerjomataram., Bray. (2018). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available : <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie>. Accessed: [09-09-2020].
- François. (2016) *Détection des HPV à haut risque comme alternative pour les femmes non adhérentes au dépistage cytologique du cancer du col utérin : Etude pilote sur l'acceptabilité et la faisabilité de l'auto-prélèvement vaginal et du prélèvement urinaire*. Université de Poitiers.

**G**

- Gaiffe. (2011) *Les cellules apoptotiques vecteurs d ' oncogènes viraux . UNIVERSITE DE FRANCHE-COMTE UFR SCIENCES MEDICALES ET PHARMACEUTIQUES DE BESANÇON.*
- Gardier. (2008) *Gènes codant pour le Récepteur de Type 1 à l ' Angiotensine II ( AGTR1 ) et pour l ' Aldostérone Synthase ( CYP11B2 ) : Hypertension Artérielle et Variables de Retentissement Cardiovasculaire chez l ' Homme . l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1.*
- Gavillon., Vervaeet., Derniaux., Terrosi., Graesslin., & Quereux. (2010). *Papillomavirus humain (HPV): comment ai-je attrapé ça? Gynécologie obstétrique & fertilité*, 38(3), 199-204.
- Gerard., Tortora ; Derrickson ; 2014. *Principales of anatomy and physiology, 14ed.* Hobken : John wiley sons.
- Gerard et Tortora. (2016) *éléments d'anatomie et de physiologie*. 2éd. Montréal (Québec): r John Wiley & Sons.
- Grandgirard *et al.* (2002) 'Pathophysiologic and Therapeutic Importance of Tissue ACE: A Consensus Report Article', *Entomologia Experimentalis et Applicata*,

103(3), pp. 239–248.

## H

- Harrison et Acharya. (2014) ‘ACE for all – a molecular perspective’, *Journal of Cell Communication and Signaling*, 8(3), pp. 195–210.
- Hayati. (2018). *Le Dépistage Du Cancer Du Col Uterin: Evaluation Du Programme De Detection Précoce*. Université Sidi Mohamed Ben Abdellah.
- Hennequin et al. (2016). *Référentiel Cancers du col utérin*. Available: [https://www.aphp.fr/sites/default/files/referentiel\\_cancers\\_du\\_col\\_uterin\\_-\\_juin\\_2016\\_0.pdf](https://www.aphp.fr/sites/default/files/referentiel_cancers_du_col_uterin_-_juin_2016_0.pdf). Accessed: [05-09-2020].
- Hubert *et al.* (1991) ‘Structure of the Angiotensin I-converting Enzyme Gene’, *JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTR*, 266, pp. 15377–15383.

## I

- Isautier. (2012) *Place de la vaccination antipapillomavirus dans la prévention du cancer du col de l’uterus-situation à l’île de la réunion*. UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTÉ DE PHARMACIE.
- Ishikane et Takahashi-yanaga. (2018) ‘The role of angiotensin II in cancer metastasis: Potential of renin-angiotensin system blockade as a treatment for cancer metastasis’, *Biochemical Pharmacology*, 151, pp. 96–103.

## J

- Jahangir Moini. 2020. *Anatomy and physiology for healthprofessionals*, 3ed. Burlington : Jones and Bartlett.
- Jean et Razafimahatratra. (2018) ‘Cancer Du Col De L’uterus A Madagascar . Des Facteurs Multiples De Retard Au Diagnostic Et A La Prise En Charge, Mamy Jean Jacques Razafimahatratra , Dolorès Pourette To cite this version: HAL Id: hal-02747618’, *Approches anthropologiques comparées*, pp. 223–233.
- Joris et Gaudin. (2002) ‘Papillomavirus et cancer du col de l’utérus’, *Medecine et Hygiene*, 60(2386), pp. 707–711.
- Jouan *et al.* (2013) ‘Récepteurs de type 1 à l’angiotensine-2 ( AT1R ) et cancers’, *Néphrologie & thérapeutique*, 9(2), pp. 85–91.

## K

- Kadri., Mahlia., Messaoudene., & Mimouni. (2014). *le cancer du col de l'utérus*. Université Abou Bakr Belkaid Faculté de médecine.
- Kamate. (2014) *Analyse Pharmaceutique De La Prescription, De La Dispensation Et De La Disponibilité Des Médicaments Antihypertenseurs Dans Le Service De Pharmacie Hospitalière Du Chu Du Point G*. Université Des Sciences Des Techniques Et Des Technologies De Bamako.
- Kamissoko, M. J. (2018). *Cancer du col de l'utérus à Bamako: à propos d'un suivi de 37 cas*.
- Keita. (2020) *Cancer du col de l'utérus : Aspect thérapeutique dans le service de Radiothérapie de l'Hôpital du Mali*. université des sciences et des technologies de bamako.
- Khenchouche. (2014) *.Le Cancer Du Col De L'uterus : Coinfection Par Le Papillomavirus Humain Et Par L'epstein-Barr Virus*. Université Ferhat Abbas Sétif 1.
- Kodio. (2020). *Prevalence De L'Infection A Papillomavirus Et Des Lésions Precancereuses Du Col De L'Uterus A Sikasso*. Université De Bamako-Mali.

### L

- Lecoq. (2014). *Déterminants de la vaccination anti HPV. Étude qualitative auprès des parents et de leurs jeunes filles*.
- Lefeuvre, C., & Apaire-Marchais, V. (2019). *Stratégie de prévention du cancer du col utérin*. *Actualités Pharmaceutiques*, 58(588), 33-37.

### M

- Mariaggi., Descamps., & Charpentier. (2017). *Diversité génétique des papillomavirus humains*. *Journal des Anti-infectieux*, 19(3-4), 125-133.
- Marie de Montbel *et al.* (2010). *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïtique. Cancer invasif du col*. Available : [https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald\\_30\\_gm\\_col\\_uterin\\_web\\_2010-02-12\\_09-57-34\\_599.pdf](https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_col_uterin_web_2010-02-12_09-57-34_599.pdf) ; [Accessed: 05-09-2020].
- Mathevet., Magaud., Bats. (2016) *'Prise en charge des cancers utérins Management of uterine carcinomas'*, *Medecine Nucleaire*. Elsevier Masson SAS, 40(3), pp. 233–238.

- Mazellier. (2014). *Papillomavirus humains et néoplasies intra-épithéliales vulvaires*.
- Mehri *et al.* (2005) 'Le polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et le risque de l'infarctus du myocarde en Tunisie', *Antropo*, (10), pp. 74–81.
- Mittag. (2019) . *Papillomavirus Et Papillomes Cutanés Des Bovins : Connaissances Actuelles Et Résultats D'une Enquête Auprès Des Confrères Ruraux*. L'universite Claude-Bernard - Lyon I.
- Morin. (2010). *Identification et caractérisation d'un domaine de transactivation dans l'hélicase E1 des papillomavirus humains*.
- Mougin, C., Nicolier, M., & Decrion-Barthod, A. Z. (2008). *HPV et cancers: mécanismes de l'oncogenèse*. *Revue francophone des laboratoires*, 2008(405), 35-42.
- Muñoz et Jacquard. (2008). *Quelles données épidémiologiques sont nécessaires pour la mise en place de la vaccination contre le papillomavirus humain?*. *La Presse Médicale*, 37(10), 1377-1390.

### N

- Neo et Christophi. (2008) 'The renin – angiotensin system and malignancy', *Carcinogenesis*, 29(9), pp. 1675–1684.

### P

- Paul. (2009). *Les Indications De L'hystérectomie Dans Le Service De Gynéco Service De Gynéco-Obstétrique Obstétrique Obstétrique De Chu Mahajanga*.
- Paulsen et Waschke. (2018) *Sobotta Atlas of Anatomy*. 16th edn. elsevier.
- Pelletier. (2017) *Influence de la pratique du frottis cervico utérin par les médecins généralistes de la CPAM de Flandre sur le taux de participation au dépistage du cancer du col de l'utérus de leurs patientes*. UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE. Available at: <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/7d2ae291-b01b-472a-a2d5-f210944b3b3a>.
- Perrard. (2019) *Régulation De L ' Expression Des Oncogènes Du Papillomavirus Humain De Type 16 : Etude Dans Des Lignées Cellulaires De Cancers Du Col De L ' Utérus Traitées Avec Un Agent Déméthylant*. Université Bourgogne Franche-

Comte.

- Pisaneschi Mélanie. (2009). *Le frottis cervico-vaginal au cours du suivi obstétrical : Démarche d'amélioration du dépistage du cancer du col de l'utérus par les sages-femmes à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy*. Université Henri Poincaré, Nancy I. Available [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED\\_MESF\\_2009\\_PISANESCHI\\_MELANIE.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_MESF_2009_PISANESCHI_MELANIE.pdf)
- Pointreau *et al.* *Cancer du col utérin*, Cancer/Radiothérapie (Elsevier Masson) 2010 ; 14 (Suppl. 1) : S147-S153.
- Prétet., Saunier., Mo., & Mougin. (2007). Biologie, l'essentiel pour le clinicien. In *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus* (pp. 3-9). Springer, Paris.

## R

- Rappillard. (2010). *Les Papillomavirus Et Le Cancer Du Col De L'utérus*. Université Claude Bernard - Lyon 1.
- Rigat., Corvol., Soubrier. (1990) 'An insertion / deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels . Find the latest version': *The Journal of clinical investigation*, 86(04), pp. 1343–1346.
- Rivi. (2010) 'L'enzyme de conversion de l'angiotensine : une protéase conservée au cours de l'évolution', 203(4), pp. 281–293.
- Robert. (2016). *Détection des HPV à haut risque comme alternative pour les femmes non adhérentes au dépistage cytologique du cancer du col utérin : Etude pilote sur l'acceptabilité et la faisabilité de l'auto-prélèvement vaginal et du prélèvement urinaire*. Université de Poitiers Faculté de Médecine et de Pharmacie.
- Roncin., Touzalin., & Fleury. (2009). *Papillomavirus humains et tumeurs des voies aérodigestives supérieures*. *Lettre Infectiol*, 24, 19-27.

## S

- Sarah. (2017) *Le Cancer Du Col De L ' Uterus*. Université Abou Bekr Belkaïd Medecine.
- Sayed-Tabatabaei., Oostra., Isaacs., Aaron, et al. (2006) 'ACE polymorphisms. *Circulation research*', 98(9), pp. 1123–1133.

- Segondy. (2013). *Papillomavirus et cancer*. Revue Francophone des Laboratoires, 2013(456), 57-66.
- Sénéchal. (2013). *Étude de la régulation des activités transcriptionnelle , répllicative et de l'instabilité de la protéine régulatrice E2 des papillomavirus*. Université de Montréal Faculté des études supérieures et postdoctorales.
- Souad KESSABI. 2009. *Prevention du cancer du col uterin : Depistage et prise en charge des neoplasies intra--epitheliales du col uterin*. Université Mohammed V Faculté De Médecine Et De Pharmacie –Rabat.
- Sow. (2018) *Genotypage Des Virus Du Papillome Humain (Vph/Hpv) Dans Lesions Precancereuses Et Cancereuses Du Col Uterin À Bamako (Mali)*. Université Des Sciences, Des Techniques Et Des Technologies De Bamako.
- Stéphanie Belaud *et al* ; 2011. *Les traitements du cancer invasif du col de l'utérus*. Institut national du cancer.

### T

- Tawil. (2015). *Les freins à la vaccination contre les papillomavirus : enquête chez les parents de jeunes filles de 11 à 19 ans Président*. Université Paris Diderot - Paris 7 Faculté De Médecine Année.

### V

- Vauchel. (2012). *Les facteurs influençant la décision de vaccination contre le papillomavirus en médecine générale : recueil du point de vue des adolescentes par une étude qualitative*.
- Vitali. (2015) *Rôle du chirurgien-dentiste omnipraticien dans la prise en charge des lésions buccales liées aux papillomavirus humains (HPV)*. Université De Lorraine Faculté D'odontologie De Nancy.

### W

- Woronoff., Molinié., et Trétarre. (2019) *'Implementation of National Cervical Cancer Screening Program in France'*, Bulletin du Cancer. Soci&eacute;t&eacute; Fran&ccedil;aise du Cancer, 106(3), pp. 253–261.

### Y

- Yaren., Turgut., Kursunluoglu., Oztop., Turgut., Kelten., & Erdem. (2006) *'Association between the Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme*

*Gene and Tumor Size of Breast Cancer in Premenopausal Patients*, The Tohoku journal of experimental medicine, 210(02), pp. 109–116.

# Résumés

### 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. L'agent étiologique principal du cancer du col de l'utérus est l'infection par les HPV dits de haut risque ou oncogènes. L'activité sexuelle précoce, la multiparité et la précocité de la première grossesse, la multiplicité des partenaires, le tabagisme et la contraception orale sont ses principaux facteurs de risque. La forme histologique la plus dominante est le carcinome épidermoïde. 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, polymorphisme.

### **Summary**

Cervical cancer is a real public health problem around the world. Its incidence varies according to several risk factors. The main etiologic agent of cervical cancer is infection with so-called high-risk or oncogenic HPV. Early sexual activity, multiparity and precociousness of the first pregnancy, multiple partners, smoking and oral contraception are its main risk factors. The most dominant histological form is squamous cell carcinoma. The association between the I/D polymorphism of CCA and cervical cancer could not be detected due to problems encountered during the practical part of the study.

**Key words:** cervical cancer, papillomavirus, angiotensin converting enzyme, polymorphism.

## ملخص

يعتبر سرطان عنق الرحم مشكلة صحية عامة حقيقية حول العالم . يختلف حدوثه وفقا لعدة عوامل خطر. العامل المسبب الرئيسي لسرطان عنق الرحم هو الإصابة بما يسمى فيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة أو الورمي. يعد النشاط الجنسي المبكر، و تعدد الحمل الأول، و تعدد الشركاء، و التدخين، ووسائل منع الحمل عن طريق الفم عوامل الخطر الرئيسية. الشكل النسيجي الأكثر انتشارًا هو سرطان الخلايا الحرشفية. لا يمكن الكشف عن العلاقة بين تعدد الأشكال ACE I / D وسرطان عنق الرحم بسبب المشاكل التي تتمواجهتها أثناء أداء الجزء العملي.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان عنق الرحم ، فيروس الورم الحليمي ، الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ، تعدد الأشكال.

**Année universitaire : 2019/2020**

**Présenté par : Haddouche wafa / Mebarki nihed**

**L'enzyme de conversion de l'angiotensine et le cancer du col de l'utérus**

**Mémoire de fin cycle pour l'obtention du diplôme de Master en génétique moléculaire**

**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. L'agent étiologique principal du cancer du col de l'utérus est l'infection par les HPV dits de haut risque ou oncogènes. L'activité sexuelle précoce, la multiparité et la précocité de la première grossesse, la multiplicité des partenaires, le tabagisme et la contraception orale sont ses principaux facteurs de risque. La forme histologique la plus dominante est le carcinome épidermoïde.

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, polymorphisme.

**Jury d'évaluation :**

**Président : GHERZOULI Razika**

MC. A université Constantine 1

**Encadreur : SEMMAME Ouarda**

MC. B université Constantine 1

**Examineur : BOUDOKHANE Ibtissem**

MA. A université Constantine 1

