

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2012

Thèse N° 170/12

# **CARCINOME EPIDERMOIDE DE LA CONJONCTIVE (A propos de 12 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/12/2012

PAR

**M. BENNIS AHMED**

Né le 19 Octobre 1986 à Casablanca

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

**MOTS-CLES :**

Carcinome épidermoïde - Conjonctive - Histologie - Mitomycine C  
Chirurgie - Technique No-Touch

**JURY**

M. TAHRI HICHAM.....	PRESIDENT
Professeur d'Ophtalmologie	
M. BENATIYA ANDALOUSSI IDRIS.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Ophtalmologie	
M. AMARTI RIFFI AFAF.....	} JUGES
Professeur d'Anatomie pathologique	
M. LAKTAOUI ABDELKADER.....	
Professeur agrégé d'Ophtalmologie	
Mme. ABDELLAOUI MERIEM.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant d'Ophtalmologie	

# ABREVIATIONS

ADN	Acide Désoxyribonucléique
ADP	Adénopathie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATCD	Antécédents
AV	Acuité Visuelle
BMU	Biomicroscopie Ultrasonique
CEC	carcinome Epidermoïde de la conjonctive
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIN	Néoplasie Intra Conjonctivale
CIS	Carcinome in Situ
CSA	Cyclosporine A
Fig	Figure
HES	Hématéine EosineSafran
HPV	Humanpapilloma virus
IFN-a2B	Interféron alpha 2b
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MMC	Mitomycine C
NCI	National Cancer Institute
OD	Œil Droit
OG	ŒilGauche
PEC	Prise en charge
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
TDM	Tomodensitométrie
TDD	Type de Description
TCO	Tomographie par Cohérence Optique
TEP	Tomographie par Emission de positron
TO	Tonus Oculaire
UICC	Union for International Cancer Control
UV	Ultra-violet
5-FU	5 fluoro-uracil
VIH	Virus d'immunodéficience humain

# PLAN

INTRODUCTION .....	5
I. Rappel embryologique.....	8
II. Rappel anatomique .....	8
A. Anatomie macroscopique.....	8
B. Anatomie microscopique .....	15
C. La vascularisation .....	20
D. L'innervation .....	23
MATERIELS ET METHODES .....	24
RESULTATS .....	29
DISCUSSION .....	42
EPIDEMIOLOGIE .....	43
I. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE.....	44
A. INCIDENCE.....	44
B. REPARTITION SELON L'AGE LA RACE ET LE SEXE.....	45
II. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE.....	46
A. ETIOPATHOGENIE.....	46
B. FACTEURS DE RISQUE.....	46
DIAGNOSTIC POSITIF .....	53
I. Etude clinique : .....	54
A. TDD : le carcinome épidermoïde invasif.....	54
1. L'interrogatoire .....	54
2. L'examen clinique : .....	55
B. Les formes clinique.....	59
1. Selon le type histologique.....	59
a) Néoplasie intra-épithéliale de la conjonctive .....	59
b) Carcinome épidermoïde invasif.....	60
2. Selon l'aspect macroscopique.....	60

II. Le diagnostic histologique .....	65
A. La cytologie .....	65
1. Technique .....	65
a) Cytologie par empreintes conjonctivales .....	65
b) Cytologie par grattage conjonctival .....	68
c) La cytologie par aspiration à l'aiguille fine .....	68
d) Comparaison entre la cytologie par empreinte conjonctivale et la cytologie par grattage .....	69
2. Les critères diagnostic .....	69
B. La biopsie .....	72
1. Les techniques de biopsies .....	72
2. La collaboration chirurgien anatomopathologiste .....	73
3. L'évolution du concept de La néoplasie épidermoïde .....	73
4. Les formes histologiques .....	74
a) La dysplasie .....	74
b) Le carcinome in situ .....	76
c) Le carcinome épidermoïde invasif .....	78
C. L'apport de l'immunohistochimie .....	81
Bilan d'extension .....	83
I. Bilan d'extension locale .....	84
1. Biomicroscopie ultrasonique (BMU) .....	84
2. La tomographie à cohérence optique .....	84
3. Imagerie de la surface oculaire par microscopie confocale : l'histologie sans prélèvement .....	86
II. Bilan d'extension régionale et général : .....	86
Classification TNM .....	90
Diagnostic différentiel .....	95

I. Les affections dégénératives d'aspect tumoral .....	96
II. Les tumeurs épithéliales .....	98
III. Les tumeurs malignes des tissus mous.....	102
IV. Les lésions pigmentées mélanocytaires de la conjonctive .....	103
V. Autres .....	111
TRAITEMENT .....	112
I. Buts :.....	113
II. Moyens :.....	113
A. La chirurgie .....	113
1. La chirurgie conservatrice.....	113
2. Chirurgie radicale.....	120
B. LA CHIMIOThERAPIE .....	127
1. LA MITOMYCINE C.....	128
2. Le 5-FU.....	133
3. L'IFN- $\alpha$ 2b .....	135
C. La radiothérapie.....	138
1. La radiothérapie par rayons à protons :.....	139
2. La curiethérapie .....	139
III. Recommandations .....	145
Evolution.....	150
I. Evolution sans traitement.....	151
II. Evolution sous traitement .....	152
III. Mortalité et morbidité.....	153
Conclusion .....	154
Résumé .....	156
Bibliographie .....	162

# INTRODUCTION

Le carcinome épidermoïde de la conjonctive est une tumeur maligne rare des cellules souches limbiques conjonctivales

La distinction clinique entre le carcinome épidermoïde de la conjonctive et d'autres tumeurs amélanocytaires, est fondée sur certaines caractéristiques cliniques. Sa prise en charge appropriée nécessite une bonne compréhension de l'anatomie et de l'histologie normales de la conjonctive.

Le traitement des tumeurs épithéliales de la conjonctive n'a pas encore fait l'objet d'un consensus devant la difficulté d'établir de grandes séries comparatives avec une pathologie aussi peu fréquente. L'exérèse chirurgicale de la tumeur avec une «manipulation minimale» et une cryothérapie adjuvante reste la plus pratiquée, cependant elle est marquée par un taux important de récurrences qui a conduit plusieurs auteurs à proposer différentes alternatives thérapeutiques notamment la chimiothérapie topique qui est devenue un sujet d'actualité.

Notre étude rétrospective est menée au service d'ophtalmologie du CHU Hassan II à l'hôpital OMAR DRISSI sur une période de 5ans dont les objectifs sont les suivants :

- Analyser le profil épidémiologique de nos patients.
- Décrire les différentes présentations cliniques.
- Discuter les différents moyens thérapeutiques.
- Evaluer l'apport de la mytomyicine C en collyre dans le traitement.



## I. Rappel embryologique(1) :

L'épiblaste qui revêt les faces latérales de la tête du jeune embryon recouvre l'ébauche oculaire et s'y intègre en donnant la cornée. L'ébauche cutanée se soulève autour de l'affleurement de l'œil en un bourrelet circulaire. Ce bourrelet s'accroît plus en haut et en bas que latéralement, ainsi s'ébauchent les paupières supérieures et inférieures qui vont se rabattre progressivement vers la cornée.

La fente palpébrale se ferme des angles vers le milieu, et au troisième mois les paupières sont soudées l'une à l'autre, enfermant une cavité conjonctivale entre le futur épithélium conjonctival et la cornée au septième mois, les paupières se séparent.

Au troisième mois, on voit apparaître dans l'angle interne un repli de conjonctive qui est l'ébauche d'une troisième paupière. Ce repli s'atrophie par la suite chez l'homme, c'est le repli semi-lunaire.

## II. Rappel anatomique :

La conjonctive est une muqueuse tapissant la face postérieure des paupières et se réfléchissant sur la face antérieure du globe (bulbaire). La conjonctive se continue avec la peau au niveau du bord libre, avec la cornée au niveau du limbe scléro-cornéen et avec l'épithélium des points lacrymaux. La partie bulbaire et la partie palpébrale se réunissent au niveau des culs-de-sac conjonctivaux, délimitant entre elles la cavité conjonctivale.

### A. Anatomie macroscopique(1):

#### 1. La conjonctive palpébrale :

Elle est mince et transparente, brillante et humide, de couleur rosée. Elle mesure environ 0,3 mm d'épaisseur. On distingue classiquement 3 parties :

a) La conjonctive marginale

Elle débute au bord libre en arrière de la ligne que forment les orifices des glandes de Meibomius, elle s'étend sur 1 à 2mm, Dans cette portion marginale l'épithélium est de type malpighien stratifié sans kératinisation, la transition avec la conjonctive tarsienne proprement se fait au niveau de la partie postérieure de la paupière où elle réalise le sillon sous tarsal.

b) Conjonctive tarsienne

Elle est très vascularisée, celle-ci est surtout remarquable par ses rapports avec le tarse, sur lequel elle est tendue et auquel elle adhère si intimement, sans plan de clivage possible (fig1).



Figure 1 conjonctive tarsale supérieure (photo du service d'ophtalmologie CHU Hassan II)

c) La conjonctive orbitaire

Elle est un peu plus épaisse et rosée, mobile sur les couches sous-jacentes. Elle s'étend du tarse au cul-de-sac. Elle est parcourue de plis de locomotion et de sillons transversaux plus nets lors de l'ouverture des paupières. Elle entre en rapports avec le muscle de Müller qui vient s'insérer au bord supérieur du tarse et, par son intermédiaire, avec le releveur de la paupière supérieur. À ce niveau, il existe, entre le muscle de Müller et la conjonctive, un espace où une dissection

soigneuse peut pratiquer un clivage dans une intervention pour un ptôsis par exemple.

## 2. Les culs de sac conjonctivaux :

À leurs niveaux, la conjonctive se réfléchit réalisant en fait un cul-de-sac circulaire continu, interrompu en dedans par la caroncule et le repli semi-lunaire. Il permet les mouvements du globe indépendamment des paupières.

### a) Le cul-de-sac supérieur (fig 2,3)

Le feuillet antérieur tapisse la face postérieure du tendon du muscle de Müller. En dehors, il est en rapport avec la face postérieure de la glande lacrymale palpébrale. Le sommet du cul-de-sac est distant du limbe de 8 à 10 mm. Il reçoit une expansion du releveur de la paupière supérieure et du droit supérieur. Dans la partie temporale les canaux lacrymaux s'abouchent sur 12 à 14 mm selon une ligne concave en bas et en dehors. Le feuillet postérieur recouvre à distance l'insertion sclérale du droit supérieur et ses expansions latérales.



Figure 2 Cul de sac supérieur après une double éversion de la paupière supérieure(photo du service d'ophtalmologie CHU Hassan II)

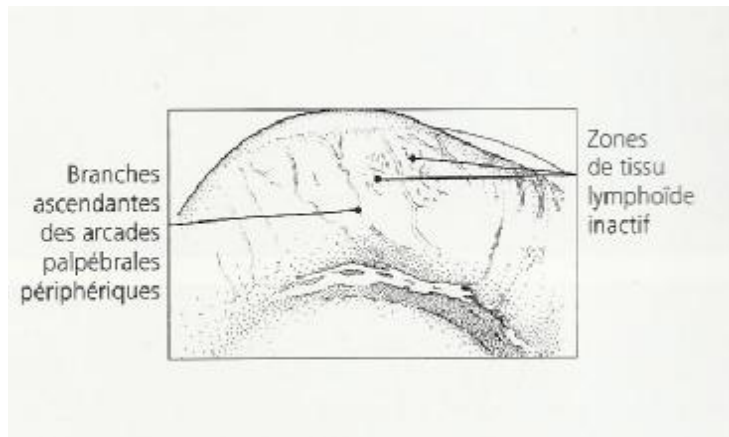


Figure 3 vue schématique du cul de sac supérieur(2)

b) Le cul-de-sac externe

Le feuillet antérieur répond en avant au raphé constitué par le ligament palpébral canthal externe. Le fond du cul-de-sac est à 14 mm du limbe. Il est profond, adhérent au rebord orbitaire externe. Le feuillet postérieur est en rapport avec l'insertion sclérale du muscle droit latéral et plus en dehors avec l'expansion orbitaire de celui-ci (l'aileron externe) qui vient s'insérer sur le tubercule de Whitnall avec les expansions des muscles droit supérieur, releveur de la paupière supérieur et droit inférieur.

c) Le cul-de-sac inférieur (fig 4,5)

Le feuillet antérieur recouvre l'expansion palpébrale du muscle droit inférieur. Le sommet du cul-de-sac à 8 mm du limbe adhère à une expansion de la gaine du droit inférieur. Le feuillet postérieur recouvre à distance l'insertion sclérale du droit inférieur et ses expansions latérales qui, avec les expansions aponévrotiques de l'oblique inférieur, entrent dans la constitution du ligament de Lockwood.



Figure 4 Conjonctive palpébrale inférieure(photo du service d'ophtalmologie CHU Hassan II)

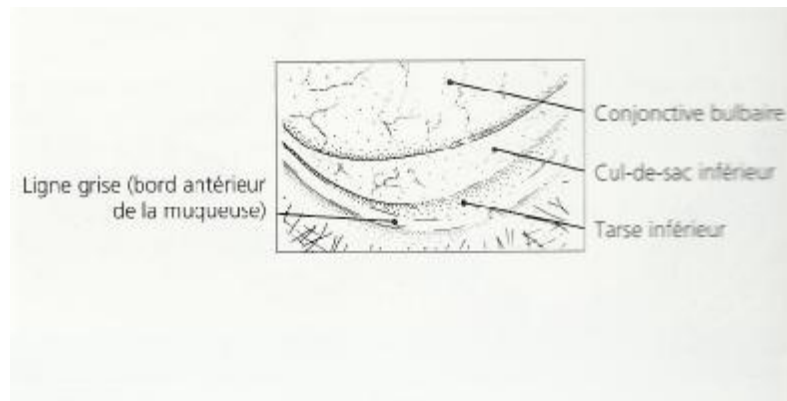


Figure 5 Vue schématique de la conjonctive palpébrale inférieure(2)

#### d) Le cul-de-sac interne

Il est occupé par la caroncule et le repli semi-lunaire :

- La caroncule

C'est une petite saillie rougeâtre, de 4 mm de diamètre environ, elle est située dans l'angle interne entre les deux portions lacrymales des bords palpébraux supérieur et inférieur. Elle est constituée d'un épithélium et d'un chorion sous-jacent. L'épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé se transforme graduellement en périphérie. Il se prolonge sans démarcation bien nette avec celui de la face antérieure des paupières et avec celui du repli semi-lunaire. Le chorion renferme au sein d'un tissu conjonctif assez lâche, 10 à 12 follicules pileux

atrophiés auxquels sont annexées des glandes sébacées et un amas glandulaire lacrymal accessoire dont l'orifice s'ouvre en arrière du repli semi-lunaire. Enfin, ce tissu conjonctif est réuni à la gaine aponévrotique du muscle droit médial par des trousseaux fibreux. Ils justifient l'isolement soigneux du muscle et leur section dans les interventions de recul du droit médial afin d'éviter un enfoncement de la caroncule.

- Le repli semi-lunaire

C'est un repli de la conjonctive, étendu verticalement en dehors de la caroncule et à concavité externe. C'est un rudiment d'une troisième paupière.

### 3. La conjonctive bulbaire (fig 6,7):

Elle est mince et transparente. Elle est en rapport avec le globe oculaire. On la divise en deux parties: sclérale et limbique ou péricornéenne.



Figure 6 Conjonctive bulbaire(photo du service d'ophtalmologie CHU Hassan II)

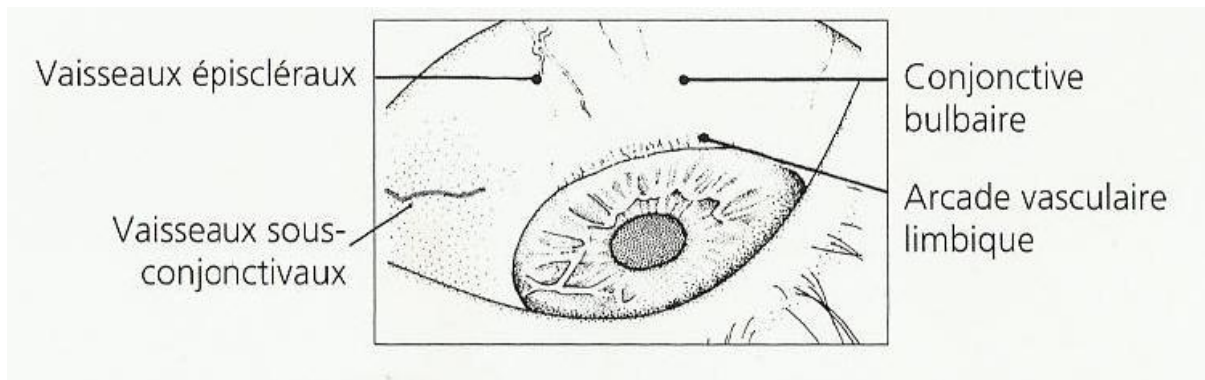


Figure 7 Vue schématique de la conjonctive bulbaire(2)

a) La portion sclérale

Elle s'étend du cul-de-sac conjonctival jusqu'à environ 3 mm de la cornée. Elle est séparée de la capsule de Tenon sous-jacente par le tissu sous-conjonctival dans cet espace cheminent les artères et les veines conjonctivales postérieures. À ce niveau, la conjonctive est aisément mobilisable sur les plans profonds. On trouve un plan de clivage facile à suivre entre conjonctive et capsule de Tenon.

b) La portion limbique

Forme un anneau de 3mm de large qui circonscrit la cornée. La conjonctive est ici étroitement adhérente à la capsule de tenon. Une incision à ce niveau ne trouvera de plan de clivage qu'entre le plan conjonctive-capsule de Tenon fusionnées et la sclérotique.

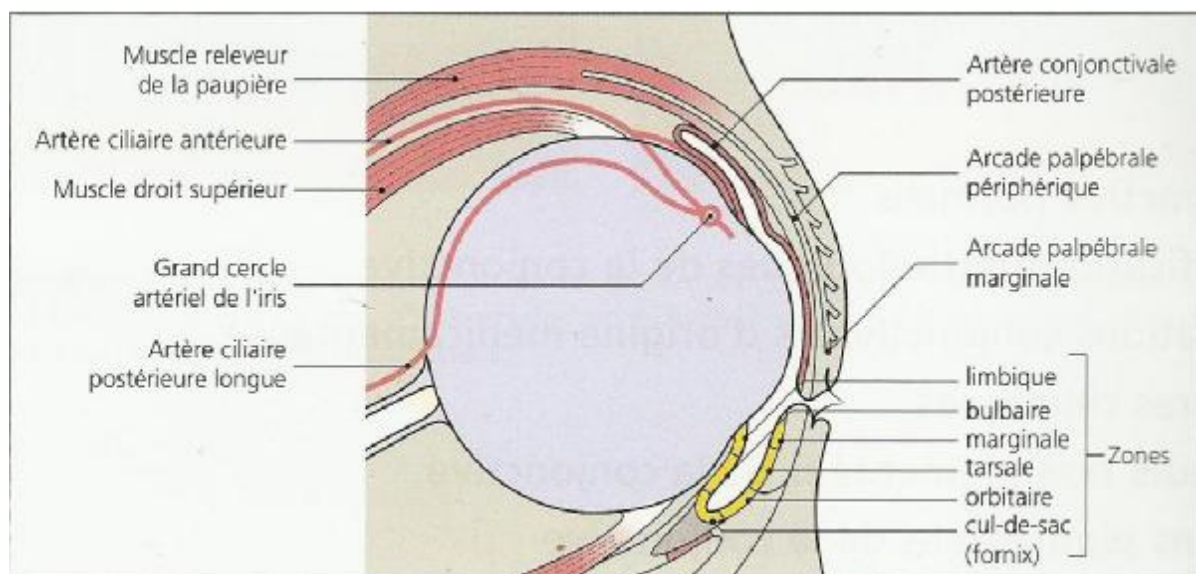


Figure 8 coupe sagittale schématisée des paupières et de la conjonctive (2)

## B. Anatomie microscopique(1)

La conjonctive est essentiellement une muqueuse, elle comporte donc un épithélium et un chorion (fig 9). La nécessité, sur une surface relativement étroite, de transition avec les structures cornéennes et la peau fait que ce type histologique de base va se trouver modifié en plusieurs régions.

La muqueuse conjonctivale typique se trouve au niveau de la partie tarsienne et orbitaire de la conjonctive palpébrale et de la conjonctive bulbaire

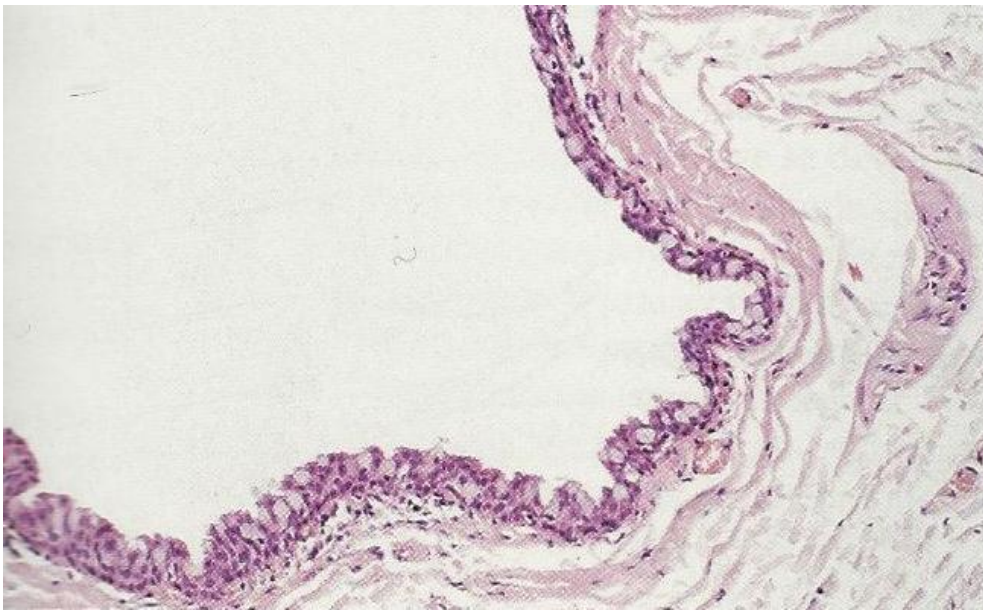


Figure 9 Anatomie microscopique de la conjonctive montrant un épithélium squameux non kératinisé recouvrant un chorion(2)

### 1. L'Épithélium:

Elle comporte un épithélium de type cylindrique. Cet épithélium comprend deux assises de cellules (fig 10.11.12.13.14) :

- Une superficielle formée de cellules cylindrique à noyau ovale, vertical, situé à la base
- Une profonde de cellules plates à noyau ovale horizontal. Cet aspect se modifie par place et l'on voit apparaître des îlots où l'épithélium a trois ou même quatre couches de cellules.



Par endroits, on voit apparaître des cellules caliciformes. Ce sont des cellules sécrétantes, colorables par le mucicarmin. Elles sont réparties dans toute la conjonctive, mais particulièrement abondantes dans la conjonctive bulbaire. Elles sont souvent isolées, parfois groupées en îlots, parfois même en plages qui ébauchent une disposition acineuse. Ce sont des cellules cylindriques, bourrées d'inclusions, leur noyau est refoulé vers la base. Ces cellules viennent sans doute des couches profondes auxquelles elles restent rattachées.

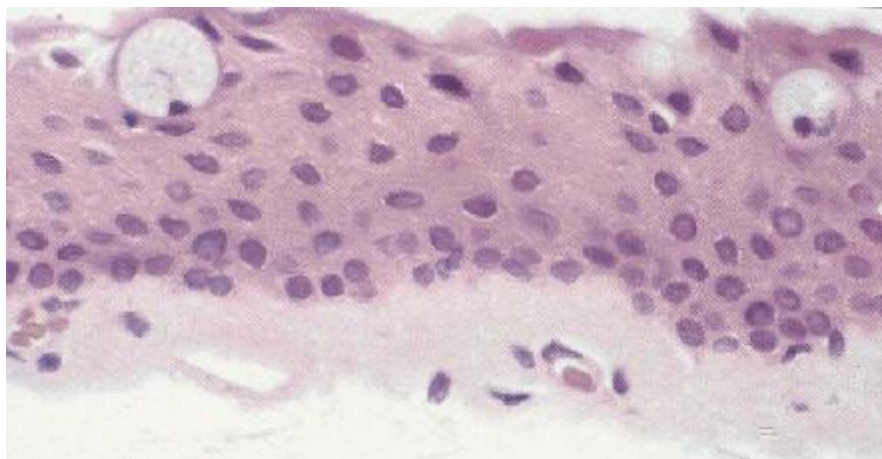


Figure 10 Histologie de l'épithélium conjonctival (2)

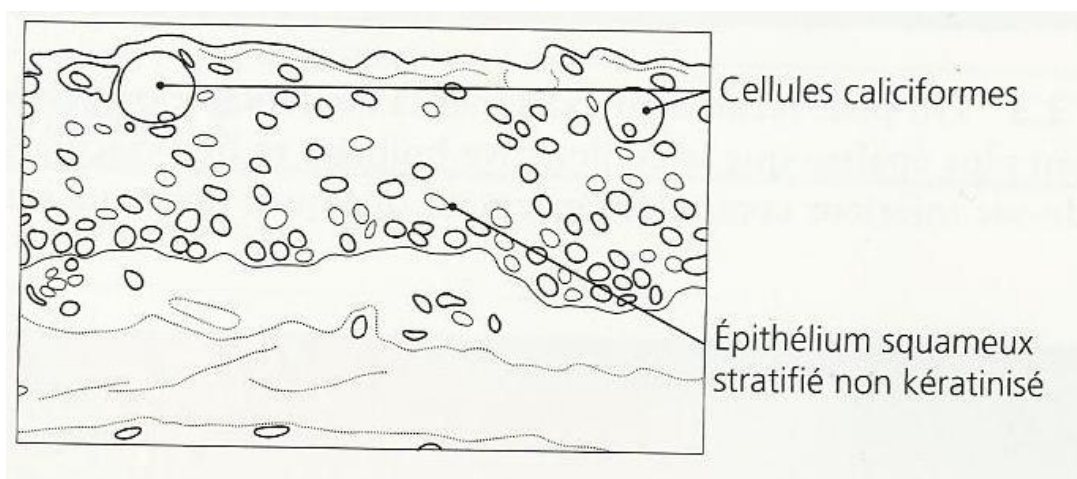


Figure 11 Vue schématique de l'épithélium conjonctival(2)

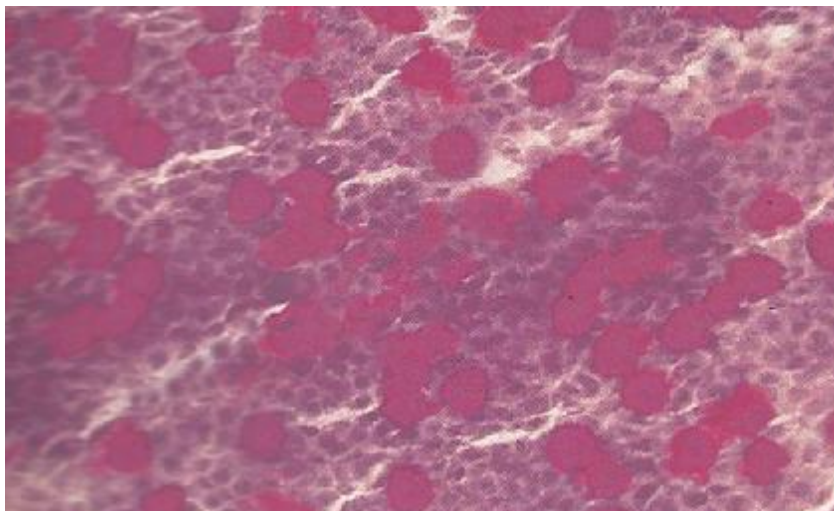


Figure 12 Aspect histologique de l'épithélium conjonctival bulbaire contenant de nombreuses cellules caliciformes sécrétrices de mucus parsemés de cellules épithéliales polygonales, disposées de façon irrégulière. (2)

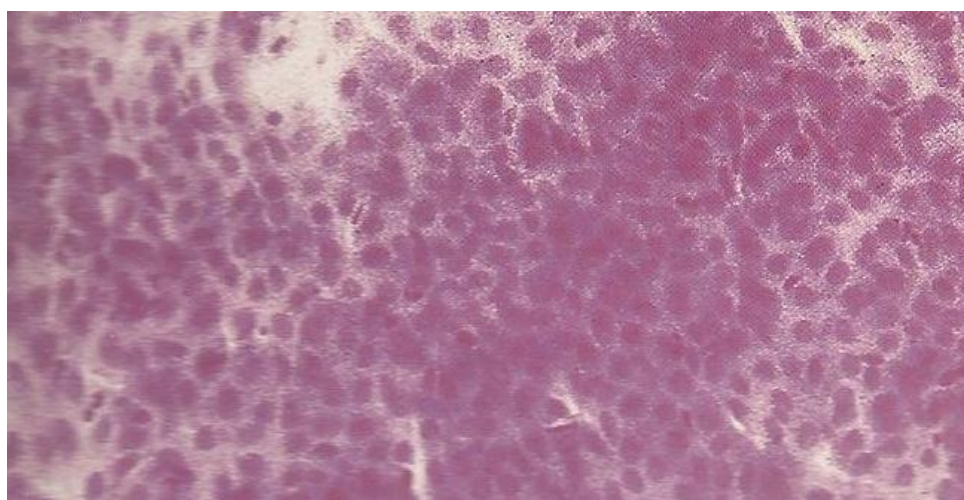


Figure 13 Aspect histologique de la conjonctive tarsale objectivant des cellules épithéliales conjonctivales en absence de cellules caliciformes (2)

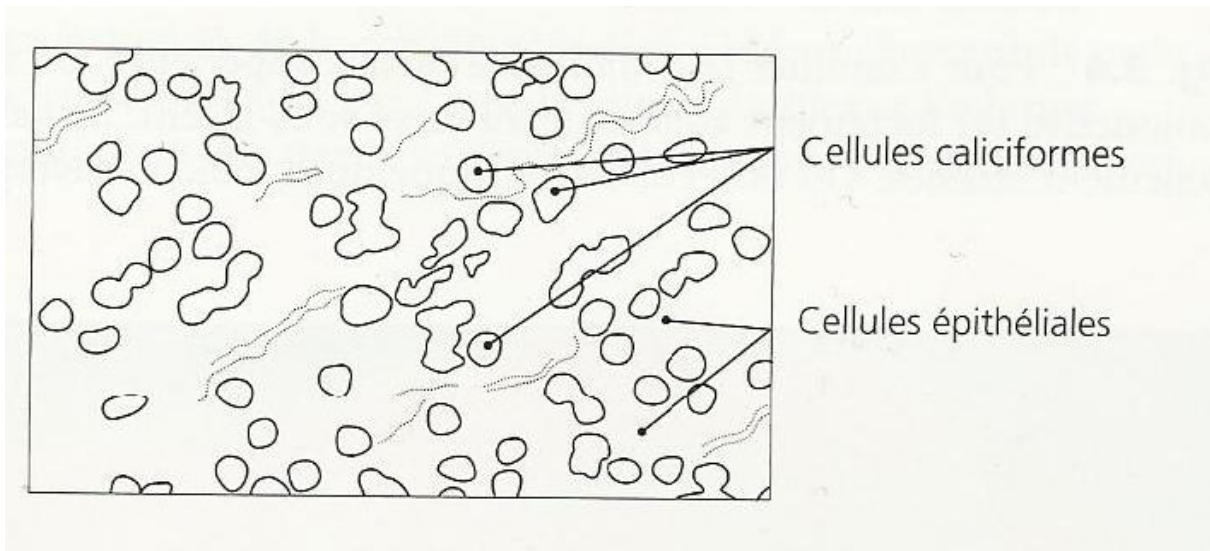


Figure 14 Vue schématique de l'épithélium bulbaire (2)

## 2. Le chorion

En dessous de l'épithélium on trouve un chorion qui comporte deux couches :

- Une couche superficielle adénoïde. Elle se développe à partir du troisième mois. C'est une trame conjonctive fine infiltrée de lymphocytes et d'histiocytes. Les lymphocytes tendent à se grouper en placards parfois très importants, surtout au bord supérieur du tarse. Ce ne sont cependant pas des follicules, car leurs bords ne sont pas nets.
- Une couche fibreuse profonde. Elle est formée de fibres conjonctives et élastiques. Elle manque au niveau de la conjonctive tarsienne.

## 3. Zones de transition :

- La portion marginale est un épithélium malpighien stratifié qui fait suite au revêtement cutané. Il s'en différencie par l'absence de kératinisation. Le passage d'un type cellulaire à l'autre se fait brutalement. On a insisté sur l'obliquité très particulière des cellules au niveau de cette zone de transition. La transition entre l'épithélium malpighien stratifié de la zone marginale et l'épithélium cylindrique de la conjonctive tarsienne se fait au niveau du pli

sous-tarsal. cette transition assez brusque est surtout marquée par une différence de niveau.

- Au niveau du cul de sac ; l'épithélium est plus épais et comporte 3 à 5 assises. Il existe des assises de cellules polygonales entre la couche superficielle cylindrique, et la couche basale aplatie. A ce niveau le chorion est particulièrement épais avec des formations lymphatiques très nettes
- Au niveau de la région péri-cornéenne, l'épithélium se modifie ; on voit disparaître les cellules caliciformes. Le nombre des assises cellulaires augmente pour atteindre une dizaine. Dans l'ensemble, la structure évoque celle d'un épithélium pavimenteux stratifié sans kératinisation. On peut distinguer en gros trois couches parmi ces différentes assises cellulaires :
  - Une couche superficielle formée de deux ou trois rangées de cellules aplaties ;
  - Une couche moyenne composée de plusieurs rangées de cellules polyédriques ;
  - Une couche profonde ou basale formée de cellules cylindriques basses.

Les papilles sont très abondantes et donnent à la région un aspect vallonné très caractéristique.

Le chorion se renferme plus de couche lymphoïde et tend à disparaître au voisinage du limbe

#### 4. Les glandes de la conjonctive

Ce sont des formations glandulaires annexées à la conjonctive et qui jouent un rôle dans sa lubrification.

- Les glandes de Henle : elles sont situées dans la conjonctive tarsale au niveau du bord supérieur du tarse. Leur type est extrêmement simple, ce sont des invaginations de la muqueuse dans le chorion. Ces invaginations, en forme de tubes plus ou moins ramifiés, ne dépassent jamais le niveau du chorion.

La paroi est formée de cellules identiques à celles de l'épithélium conjonctival, mais l'on y trouve de nombreuses cellules caliciformes

- Les glandes de wolfring : elles siègent entre le bord périphérique du tarse et le cul de sac. ce sont des glandes acino-tubuleuses ou tubulo-alvéolaires. On en compte cinq à la paupière supérieure, une à deux à l'inférieure. La glande siège dans le tarse près de son bord périphérique, ou dans le tissu cellulaire immédiatement adjacent. Sa structure analogue à celle de la glande lacrymale et elle est formée par une couche de cellules cylindriques reposant sur une basale entourée de conjonctif. De la glande part un canal excréteur qui s'abouche dans la conjonctive ; sa paroi, formée de deux couches cellulaires, a une structure très voisine de celle de la conjonctive.
- Les glandes de krause : siègent au niveau des culs de sac. Ce sont des glandes lacrymales accessoires, comme les glandes de wolfring, et elles sont du type acino-tubuleux.
- Les glandes de Manz : elles siègeraient au niveau de la région paracornéenne. Ce seraient des diverticules de la muqueuse, sans fonctions sécrétoires nettes. En fait, leur existence est très discutée et ce sont sans doute des artéfacts liés aux grandes variations de l'épaisseur de l'épithélium à ce niveau.

## C. La vascularisation

### 1. La vascularisation artérielle

Elle est assurée par les artères conjonctivales antérieures et postérieures d'origine différente.

### ✓ Les artères conjonctivales postérieures

Elles proviennent des artères palpébrales supérieures et inférieures. La vascularisation palpébrale forme, à la face antérieure du tarse, une arcade externe au bord orbitaire et une arcade interne située près du bord ciliaire.

#### ü L'arcade interne

De celle-ci, partent des branches qui contournent le bord libre du tarse et qui s'étalent à la face postérieure du tarse, ainsi que des rameaux descendants pour la conjonctive marginale.

#### ü L'arcade externe

De celle-ci, naissent :

Ø Des branches qui traversent le muscle de Müller, contournent le bord supérieur du tarse et descendent à sa face postérieure ; l'ensemble de ces deux systèmes forme le plexus rétro-tarsal.

Ø Des branches ascendantes qui contournent le fornix pour passer dans la conjonctive bulbaire. Ce sont les artères conjonctivales postérieures proprement dites qui s'épuisent près du limbe. Elles sont bien visibles au biomicroscope dans le tissu lâche sous épithélial.

### ✓ Les artères conjonctivales antérieures

Elles proviennent des artères ciliaires antérieures. Issues des artères musculaires, les artères ciliaires antérieures cheminent dans le plan sous-ténonien en direction du limbe. Elles se divisent, à environ 3 mm de celui-ci, pour donner :

- Des rameaux perforant la sclère : Ils vont entrer dans la constitution du grand cercle artériel de l'iris.
- Des rameaux superficiels : Ce sont les artères conjonctivales antérieures. Au tiers moyen du limbe, elles vont donner :

- Des branches radiaires pour le plexus péri cornéen (réseau des mailles terminales),
- Des branches récurrentes sous-conjonctivales ascendantes pour la conjonctive limbique qui vont s'anastomoser avec les rameaux terminaux des artères conjonctivales postérieures.

Il faut noter la présence, au niveau de la conjonctive, d'anastomoses artério-veineuses qui permettent l'établissement rapide d'un shunt entre deux territoires.

## 2. Vascularisation veineuse

Les veines conjonctivales sont nombreuses. Leur topographie est calquée sur la distribution artérielle. Le réseau conjonctival postérieur se draine vers les veines palpébrales et, de là, dans les veines ophtalmiques supérieure et inférieure. Les veines conjonctivales antérieures rejoignent les veines ciliaires antérieures qui s'abouchent aux veines des muscles droits.

## 3. Vascularisation lymphatique

Il existe deux réseaux :

- Un réseau superficiel sous-épithélial ;
- Un réseau profond qui draine le précédent et qui siège dans la couche fibreuse.

Ils se drainent dans des collecteurs situés aux deux angles.

Certains troncs sont particulièrement visibles ; un arc péricornéen supérieur et inférieur et des troncs supéro-nasal et inféro-temporal. Les troncs internes se drainent vers les ganglions sous-maxillaires, les troncs externes vers les ganglions parotidiens.

## D. L'innervation

L'innervation sensitive de la conjonctive est assurée par les branches des nerfs : nasal, lacrymal, frontal et sous-orbitaire. Près du limbe, il y a aussi participation des nerfs ciliaires.

Les terminaisons se font le plus souvent sous forme de pelotons qui revêtent l'aspect de pelotons ou de corpuscules de Krause. Il peut y avoir des terminaisons variqueuses ou en grappe.

Les terminaisons isolées forment un plexus sous-épithélial dans lequel on trouve des cellules ganglionnaires. L'innervation est très riche au niveau du bord libre, du bord supérieur du tarse et de la conjonctive bulbaire. Il existe enfin des filets sympathiques vasomoteurs.



# MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service d'ophtalmologie du centre hospitalier universitaire HASSAN II à l'hôpital OMAR DRISSI sur une période de 5ans, portant sur tous les patients présentant un carcinome épidermoïde de la conjonctive.

Cette étude inclus tous les patients hommes ou femmes, de tout âge, hospitalisés pour carcinome épidermoïde de la conjonctive, dont les dossiers contiennent une confirmation anatomopathologique

Ils sont exclus ; les autres tumeurs conjonctivales bénignes et malignes et les dossiers inexploitable

Les informations enregistrées pour chaque patient comprennent les données sociodémographiques, les caractéristiques cliniques, les caractéristiques histologiques, la stratégie thérapeutique et l'évolution sous traitement.

Les données sociodémographiques comprennent l'âge, le sexe, le phototype, et la fonction

Tous nos patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique complet et bilatéral avec mesure de l'acuité visuelle corrigée, vérification de la perméabilité des voies lacrymales, examen à la lampe à fente, mesure du tonus oculaire et examen du fond d'œil, la biopsie avec examen anatomopathologique est systématiquement réalisé.

Le traitement chirurgical pratiqué par le même chirurgien consiste en une «no touch technique», une énucléation ou une exentération avec ou sans chimiothérapie à la mitomycine C en préopératoire ou en postopératoire.

La préparation de la MMC a été faite à l'hôpital ; un flacon de mitomycine 10mg est mélangé à 10cc de sérum salé, puis 1cc du mélange est dilué dans 24 cc de sérum salé. En obtenant une solution de MMC à 0,04% ; prescrite à raison de 4 instillations par jour pendant une semaine avec une fenêtre de trois semaines. L'instillation est réalisée en position couchée avec pression au niveau des points

lacrymaux pendant 5 minutes afin d'éviter le passage gastro-intestinal de la mitomycine et de limiter la toxicité sur les voies lacrymales.

L'évaluation de la réponse thérapeutique à la chimiothérapie est évaluée cliniquement selon des critères définis par l'UICC. La réponse tumorale est considérée complète lorsque la tumeur disparaît, partielle lorsque la réduction de la taille tumorale est de plus de 50 %, minime lorsque la réduction de la taille est de moins de 50 %. La stabilité de la maladie est définie par un non-changement des dimensions, et la progression de la maladie comme une augmentation de la taille d'au moins 25 %

Nous avons évalué chez nos patients, la survie sans rechute locorégionale et la survie globale.

- La survie sans rechute locorégionale est définie par la durée s'étalant du diagnostic de la maladie à la date de la récurrence locorégionale.
- La survie globale est définie par la durée s'étalant du diagnostic de la maladie à la date du décès.

Toutes les informations ont été recueillies sur la fiche d'exploitation suivante,

CHU HASSAN II- FES

Service d'ophtalmologie

Carcinome épidermoïde de la conjonctive

Fiche N° :

Nom :                      Prénom :                      Age :

Sexe :                      Profession :                      Tel :

Ville :                      Etat matrimonial :                      IP :

#### ETUDE CLINIQUE

- ATCD :
- Délai diagnostic :              mois
- Symptômes :
- Examen clinique :
  - Couleur de peau :
  - Description de la lésion :

Siège :                                      Aspect :

Taille :                                      Extension locale et régionale :

Rapports :

- Ex ophtalmologique :
  - § AV : OD : /10    OG : /10    TO : OD:              OG :
  - § Lampe à fente :
  - § Gonioscopie
  - § FO :
  - § Autres :
- EX somatique :
  - § ADP locorégionales :
  - § Autres :

#### ETUDE para clinique :

1. Biologie standard :
2. Sérologie VIH :
3. Explorations ophtalmologique :
4. Anatomie pathologique préopératoire :
  - a. Technique :
  - b. Résultats :

5. Bilan d'extension :

- a. Radiographie de poumon :
- b. Echographie abdominale :
- c. TDM ORBITO-ENCEPHALIQUE :
- d. IRM ORBITO-ENCEPHALIQUE :
- e. AUTRES :

TRAITEMENT ET EVOLUTION :

- Intervention :
  - 1. Indication :
  - 2. Complément du traitement :
  - 3. Suites précoces :
  - 4. Anatomie pathologique :
  - 5. Récidive après chirurgie exclusive :
- MMC :
  - Seule :
  - MMC +chirurgie :
  - Nombre de cure :
- EVOLUTION :
  - 1. Complications tardives :
  - 2. Prise en charge :
  - 3. Séquelles :
  - 4. Recul sans récurrence :

# RESULTATS

Notre série comprend 12 yeux pathologiques de 12 patients, présentant un carcinome épidermoïde de la conjonctive. Tous les cas ont été documentés par une étude anatomopathologique.

### 1. Incidence :

Sur 5ans, nous avons enregistré 12 cas au sein de notre service, soit une incidence de 2,4cas par an, avec un pic de 4 tumeurs en 2009, une tumeur en 2008, 2 tumeurs en 2010 et en 2012, et 3 tumeurs en 2011 (fig 15)

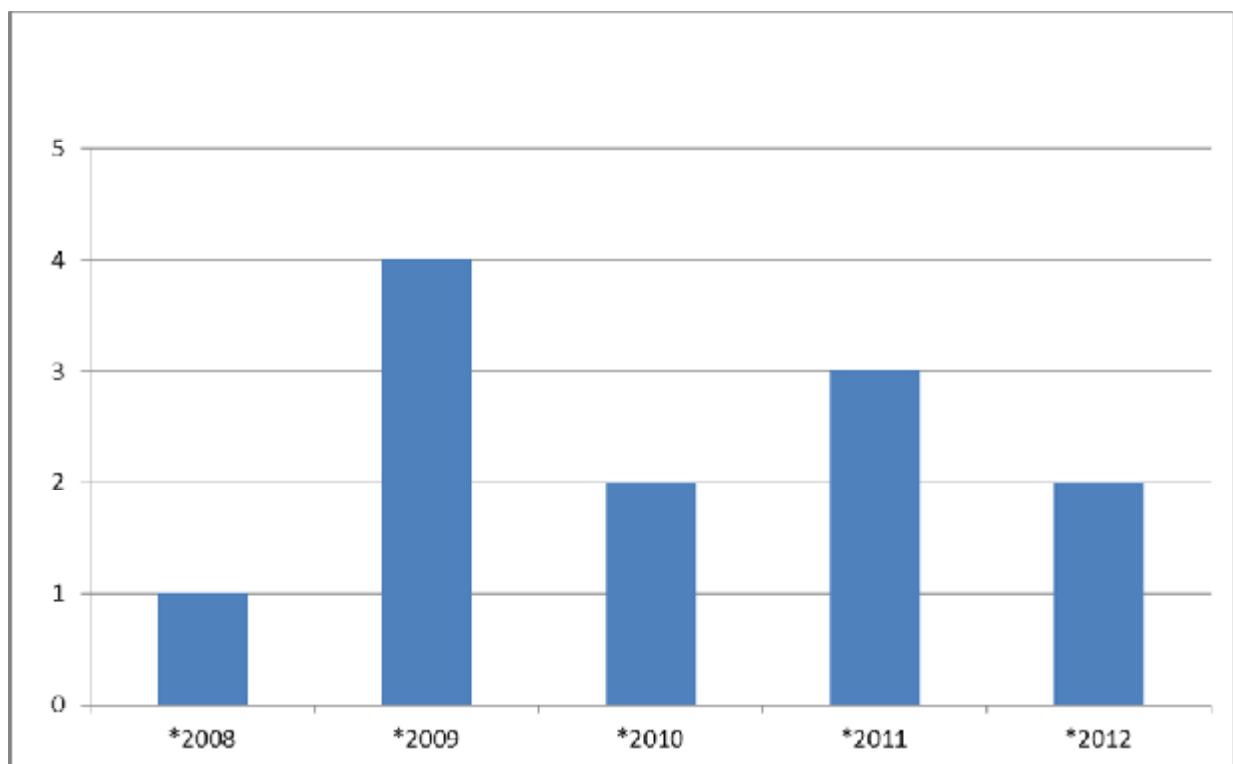


Figure 15 Le Nombre de patients enregistrés par an.

### 2. Age et sexe :

L'âge moyen des patients était de 62,7en dehors des enfants suivis pour Xeroderma pigmentosum.

Nous avons noté qu'il n'y avait pas de différence entre le sexe masculin et le sexe féminin avec un sexe ratio à 1 (fig16).

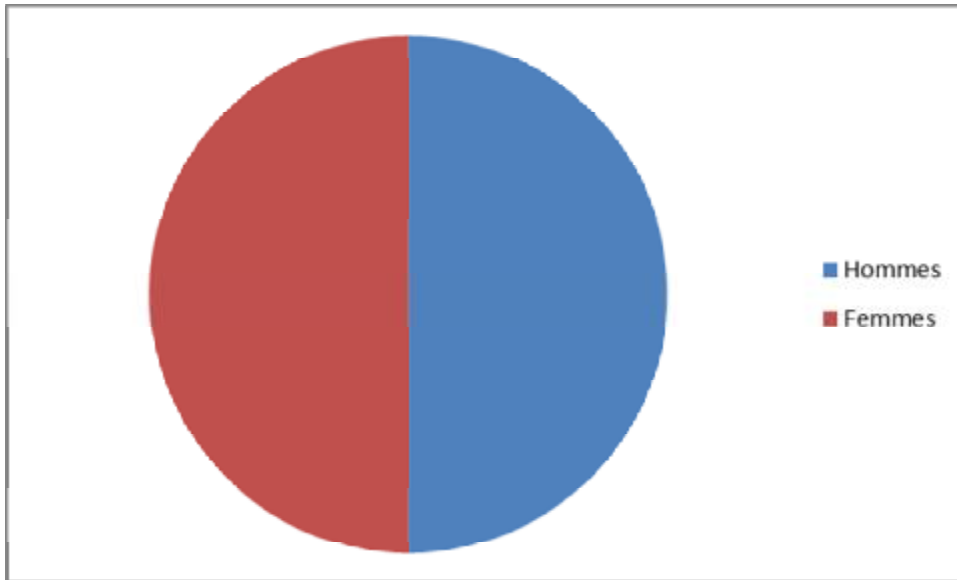


Figure 16: répartition des patients selon le sexe.

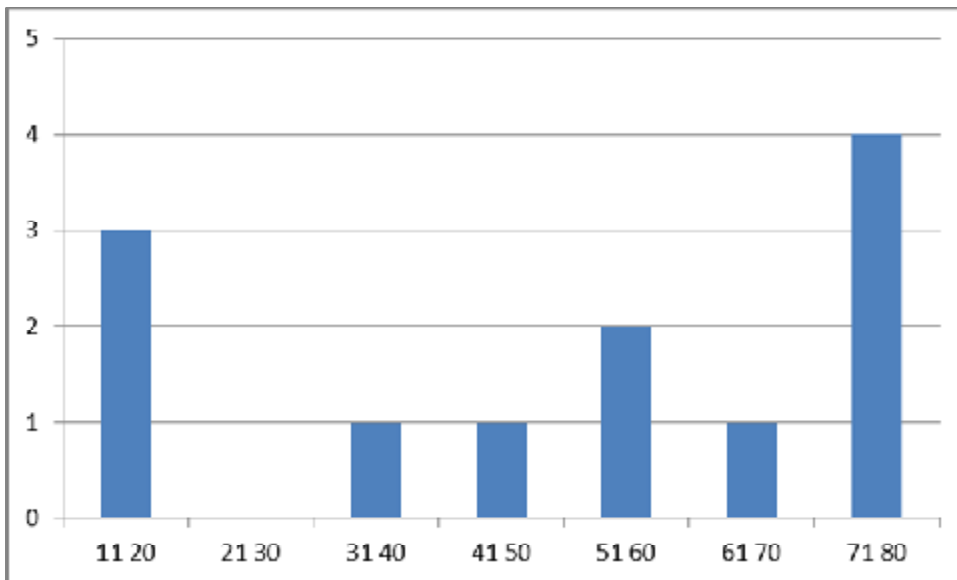


Figure 17: Répartition des patients par tranches d'âge.

Chez les hommes, l'âge moyen est de 66,5 ans

Chez les femmes, l'âge moyen est de 59,8 ans

### 3. Facteurs de risque :

Le phototype clair représente un facteur de risque constant chez 9 patients.

6 patients sont fortement exposés au soleil principalement dans le cadre professionnel ayant exercé une activité en plein air, 5 agriculteur et un maçon.

3 patients sont suivis pour Xeroderma pigmentosum, chez un patient une sœur est atteinte de la même maladie (consanguinité du 1<sup>er</sup> degré), le deuxième ayant subi



8 exérèses de carcinome baso-cellulaire de la face, le 3<sup>ème</sup> ayant subi 2 exérèses d'épithélioma de la face

#### 4. Délai diagnostic (fig 18)

Le délai moyen entre l'apparition des symptômes cliniques et le diagnostic positif prouvé par l'étude anatomopathologique est de 11 mois (entre 2 et 36 mois).

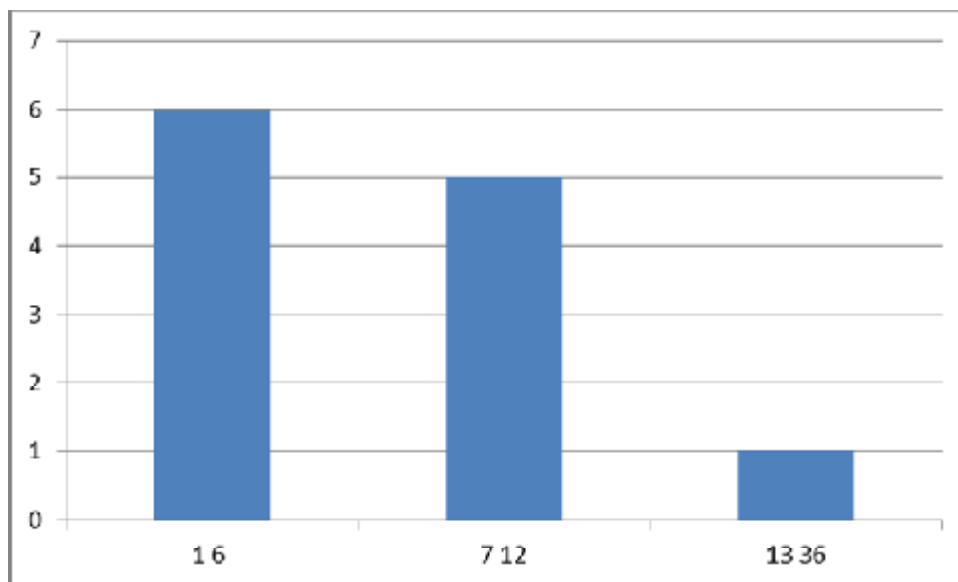


Figure 18 Répartition des patients selon le délai diagnostic

#### 5. Symptomatologie

Les signes fonctionnels sont principalement (fig 19):

La rougeur oculaire : chez 58% des cas

La douleur oculaire : chez 41% des cas

La photophobie : chez 33% des cas

Le larmoiement : chez 58% des cas

La baisse de l'acuité visuelle : chez 33% des cas

La sensation de corps étranger : chez 33% des cas

L'apparition d'une masse conjonctivale : chez tous les patients

Figure 19: l'incidence des signes fonctionnels rapportés selon chaque patient.

6. Siège (fig 20,21):

L'œil droit est touché dans 9cas et l'œil gauche dans 3 cas

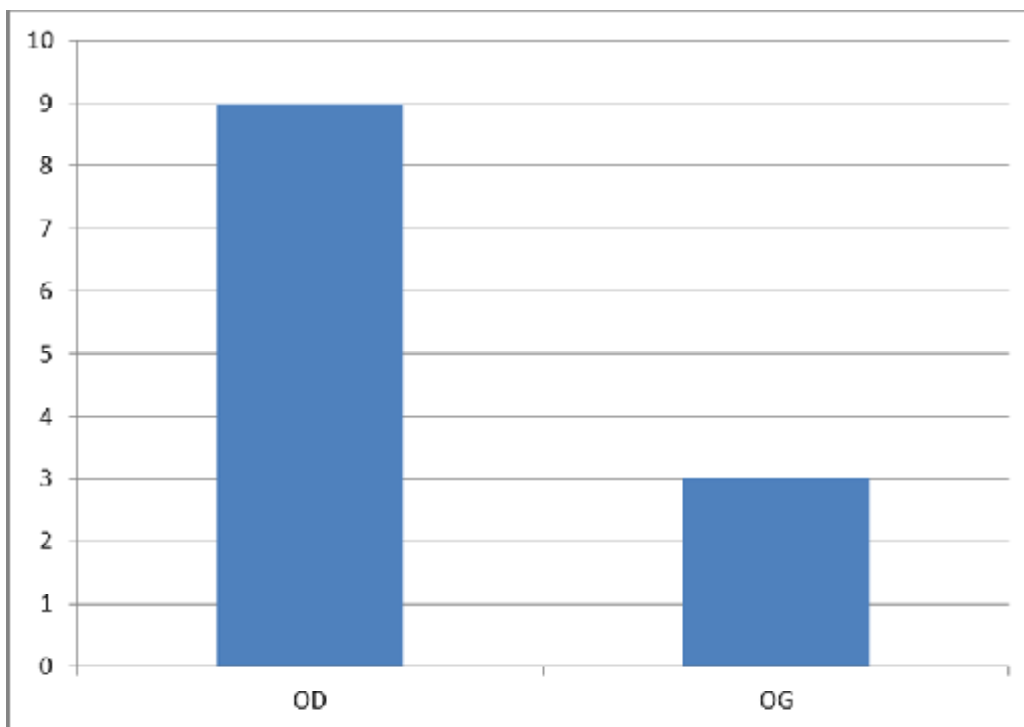


Figure 20 Répartition des lésions selon les yeux

La tumeur était localisée du côté nasal chez 11 patients et du côté temporal chez un seul patient.

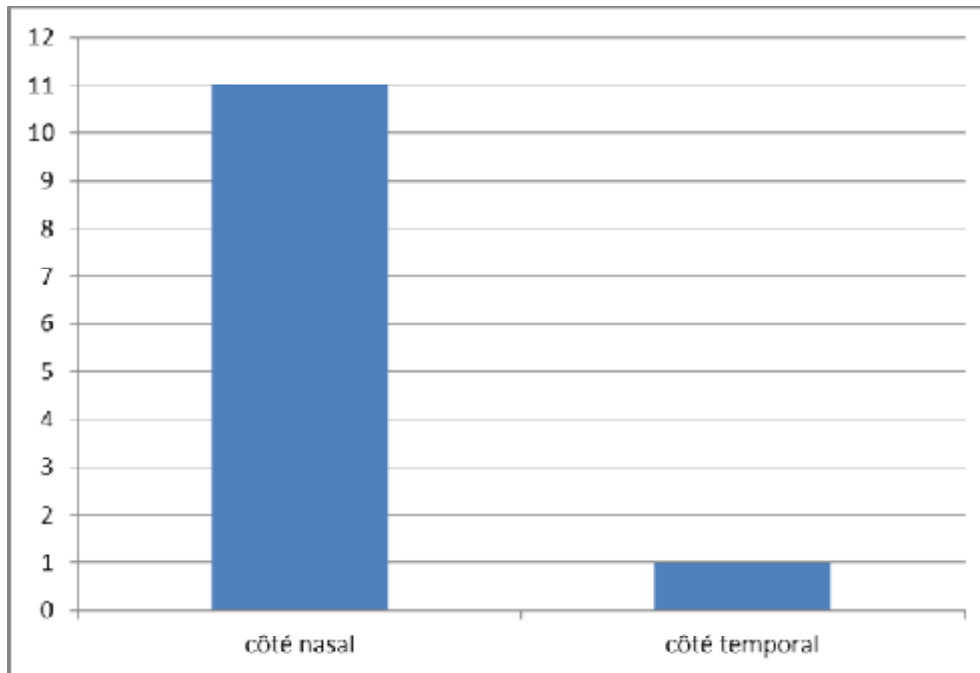


Figure 21 répartition des lésions selon le côté.

#### 7. Taille (fig 22):

La taille de la tumeur était supérieure à 5mm chez 11 patients, avec une tumeur recouvrante chez deux patientes

Un seul patient avait une tumeur dont la taille était inférieure à 5 mm

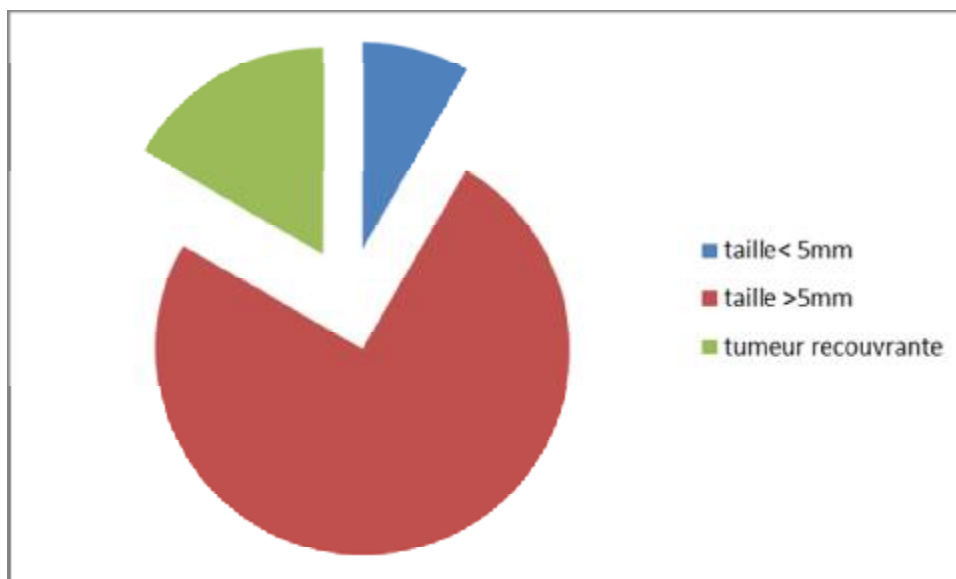


Figure 22 La taille tumorale

#### 8. Aspect macroscopique:

Etait celui d'une lésion conjonctivale bourgeonnante, blanchâtre chez 6 patients, rouge chez 2 patients, bleuâtre ou violacé chez les 2 autres, elle était pigmentée par

endroit chez 2 patients. 3 tumeurs avaient une vascularisation accrue, dans 2 cas la tumeur était friable et mobile, le reste était fixe par rapport aux plans profonds. La tumeur était recouvrante et protruse chez deux patientes avec un aspect nécrosé et présence de foyers hémorragique

#### 9. Extension locorégionale (fig 23):

La tumeur était conjonctivale pure chez 2 patients avec une extension cornéenne chez 8 patients et une tumeur recouvrante de toute la fente palpébrale chez 2 patientes.

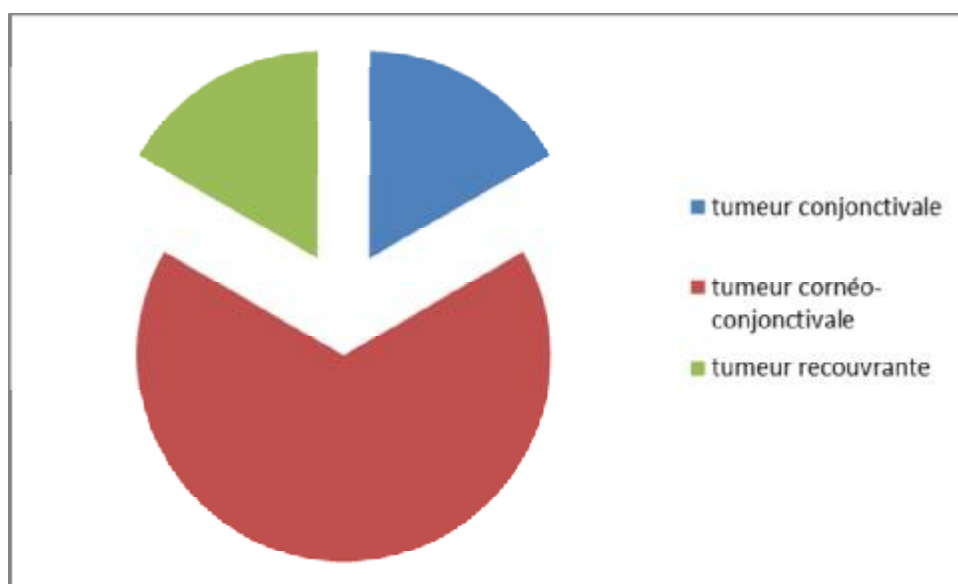


Figure 23 L'extension locorégionale chez les patients

Toutes les aires ganglionnaires étaient libres, notamment pas d'adénopathies prétragiennes ou sous maxillaires.

#### 10. Analyse anatomopathologique :

Tous les patients ont bénéficié d'une étude anatomopathologique il s'agissait d'une (fig24):

3 cas de néoplasie intra-épithéliale

1 cas de dysplasie sévère qui s'est transformé en carcinome invasif.

2 cas de carcinome in situ.

10 cas de carcinome épidermoïde invasifs :

Bien différencié chez 5 patients

Moyennement différencié chez 5 patients

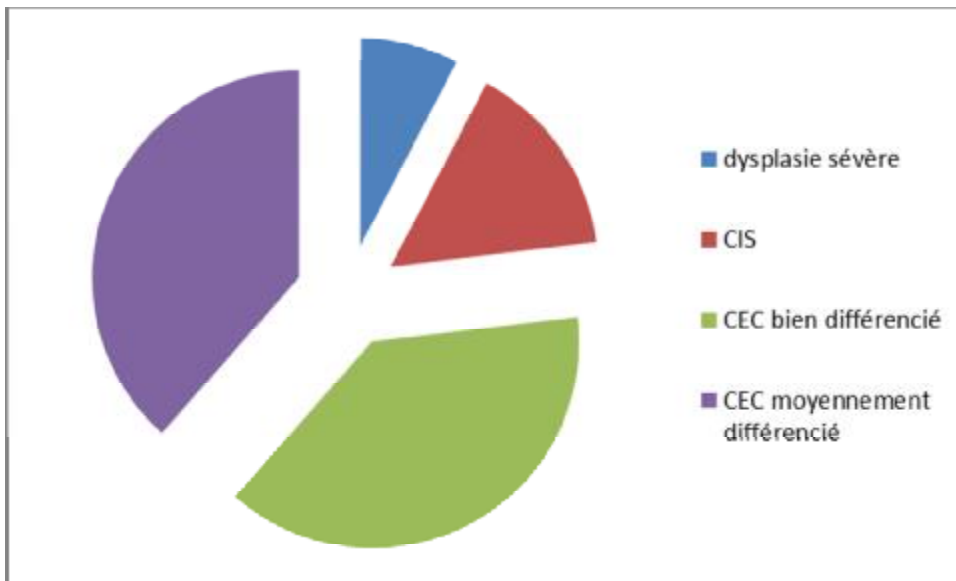


Figure 24 le type et grade histologique selon les patients

11. Analyse para clinique :

a. Biologie :

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan biologique (NFS, TP-TCA, ionogramme) dans le cadre du bilan d'opérabilité revenant normal

b. Imagerie :

Dans le cadre du bilan d'extension tous les patients ont bénéficié d'une radiographie thoracique : les clichés de tous les patients sont sans anomalies.

Une échographie abdomino-pelvienne a concerné 7 patients qui étaient sans particularités.

6 patients ont bénéficié d'une TDM orbito-cérébrale, chez 5 patients elle n'a pas objectivé d'envahissement des structures adjacentes chez une seule patiente on a noté un envahissement du globe avec infiltration de la graisse orbitaire.

2 IRM ont été réalisées qui n'a pas mis en évidence d'extension locorégionale.

## 12. Classification TNM (tableau 1)

Devant les données précédentes une classification TNM clinique a été établie après l'étude anatomopathologique (fig 25).

Tableau 1 la classification TNM et la prise en charge thérapeutique en fonction de chaque patient de notre série

patient	La taille	Délai	Le type histologique	L'envahissement locorégional	Le statut ganglionnaire	La stadification	Traitement
1	15	2	CEI	La cornée	libres	T3N0M0	Résection tumorale
2	10	4	CIS	La cornée	libres	TisN0M0	Résection tumorale
3	20	7	CEI	La caroncule	libres	T4aN0M0	Exentération
4	20	12	CEI	La cornée	libres	T3N0M0	Résection tumorale à 2 reprises
5	15	2	CEI	La cornée	libres	T3N0M0	Résection tumorale puis résection tumorale + chimiothérapie adjuvante puis exentération
6	12	12	CIS	La cornée	libres	TisN0M0	Chimiothérapie exclusive
7	25	3	CEI	La cornée	libres	T3N0M0	Résection tumorale
8	15	36	CEI	La cornée	libres	T3N0M0	Chimiothérapie puis résection tumorale + cryo-application
9	10	6	CEI	La cornée	libres	T3N0M0	Résection tumorale + chimiothérapie adjuvante
10	4	12	CEI	aucun	libres	T1N0M0	Résection tumorale
11	tumeur recouvrante	12	CEI	Processus recouvrant la fente palpébrale	libres	T4aN0M0	Chimiothérapie puis exentération
12	tumeur recouvrante	6	CEI	processus recouvrant la fente palpébrale	libres	T4aN0M0	Exentération

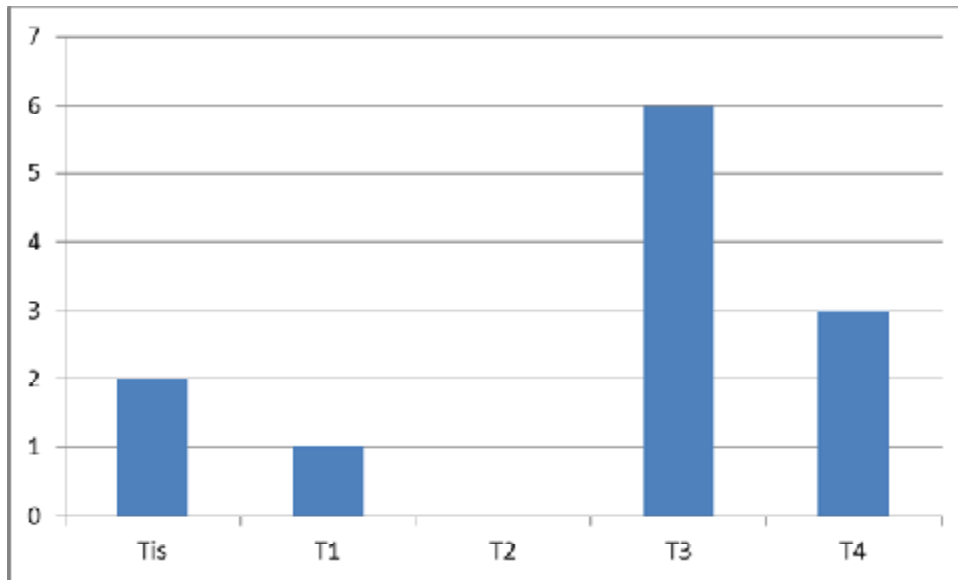


Figure 25 Répartition des patients en fonction du stade tumoral

### 13. PEC thérapeutique (Fig. 38)

#### a. traitement chirurgical :

- 5 Patients ont bénéficié d'un geste chirurgical conservateur sans complément topique (patients N° 1, 2, 4, 7, 10).
- Un seul patient a bénéficié d'un geste chirurgical conservateur avec chimiothérapie adjuvante (patient N°9).
- Un seul patient a bénéficié d'une chimiothérapie complété par un geste conservateur avec une cryothérapie adjuvante (patient N°8).
- 4 patients ont bénéficié d'une exentération (patient N°3, 5, 11, 12)
  - Chez le patient N°5 Après 2 tentatives d'un geste conservateur avec une chimiothérapie adjuvante
  - Après une chimiothérapie néoadjuvante chez le patient N°11.

#### b. chimiothérapie topique :

5 patients ont été mis sous traitement local, Le seul produit utilisé était la mithomycine C :

- Un seul patient a bénéficié de la mithomycine C exclusive (patient N°6).



- 2 patients ont bénéficié de la mitomycine C complétée par un geste chirurgical.
- Un seul patient a bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante topique complétée par une exérèse chirurgicale (patient N°8).
- un seul patient a bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante après la 2<sup>ème</sup> reprise (patient N°5).

14. Evolution:

a. Evaluation des survies :

i. La survie globale (tableau 2):

Aucun patient n'a décédé de sa maladie pendant la durée d'observation.

Tableau 2 survie globale de chaque patient

patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Survie globale (mois)	50	46	45	56	36	36	29	22	19	17	3	3

La survie globale moyenne de nos malades est de 30,16

ii. La survie sans rechute (tableau 3):

2 patients ont présenté une rechute : Le premier c'est le patient N°4 qui a nécessité une deuxième résection tumorale, le deuxième (patient N°5) a nécessité une deuxième résection tumorale avec chimiothérapie adjuvante, puis une exentération.

La survie moyenne sans rechute de nos malades est de 23,6

Tableau 3 survie sans rechute de chaque patient

patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Survie sans rechute (mois)	50	46	45	12	2	36	29	22	19	17	3	3

b. Evaluation de la réponse thérapeutique à la chimiothérapie :

5 patients ont été mis sous mithomycine C :

- Chez 2 patients on a noté une réponse clinique complète : patients N° 6 et 8.
- Chez un seul patient on a constaté une réponse clinique partielle nécessitant un geste chirurgical complémentaire: patient N°8.
- Chez 2 patients une progression fut noté nécessitant une exentération: patients N°5 et 11.

c. Les effets secondaires et complications de la chimiothérapie :

Parmi les 5patients mis sous chimiothérapie 2patients ont présenté les complications suivantes :

- Chez la patiente N°6 : une conjonctivite allergique
- Chez la patiente N°8 : un larmoiement, photophobie avec douleur et rougeur oculaire, l'examen clinique a objectivé : une hyperhémie conjonctivale avec une kératite ponctuée superficielle et un ulcère de cornée en supérieur, avec appel vasculaire, mise sous traitement avec bonne évolution.

# DISCUSSION

# EPIDEMIOLOGIE

# I. Epidémiologie descriptive :

## A. Incidence :

Les néoplasies épithéliales de la conjonctive sont des tumeurs rares : l'incidence est de 2/100 000/habitant/an (3,4), en France estimée à 300cas par an (5). Le carcinome épidermoïde conjonctival ne représente que 5 % de toutes les tumeurs malignes oculaires mais elle reste la tumeur maligne conjonctivale la plus fréquente(6,7). Alors que sur la paupière, le carcinome à cellules basales a une prévalence plus élevée que le carcinome épidermoïde, 40:1.

Shields et coll. ont examiné un important échantillon clinique de tumeurs conjonctivales et ont constaté que 219/643 (13 %) étaient d'origine épithéliale (6,8).

La disponibilité d'un registre national de déclaration des cancers permet de mener des études plus exactes, portant sur des populations plus grandes, et sur de longues durées.

En Afrique, il existe très peu d'études portant sur la pathologie tumorale conjonctivale à cause de nombreux facteurs socio-économiques, notamment le manque d'infrastructure routière, la rareté des centres spécialisés et la pauvreté de la population.

Au Maroc comme pour la majorité des pays africains on ne dispose pas d'un registre pareil, et ainsi on ne peut pas parler des incidences. C'est dans ces cas où les informations qu'apportent les études des centres universitaires spécialisés ont le plus d'intérêt, elles permettront d'avoir des chiffres des cas traités, dans une étude réalisée à rabat 14 cas ont été enregistrés sur une période de 4ans soit une incidence de 3,5 cas par an(9).

Dans notre série nous avons noté 2,4 cas par an. Pour une population de 2millions d'habitant ce qui peut être expliqué par la présence de cas sous diagnostiqués.

## B. Répartition selon l'âge, la race et le sexe :

Les néoplasies épidermoïdes conjonctivales se développent surtout dans la population âgée ; autour de la 6<sup>e</sup> décennie, les cas plus jeunes survenant chez les patients atteints de Xeroderma Pigmentosum (3,10). L'homme est plus souvent atteint que la femme (3,11) dont l'incidence est de 75% (6). Les tumeurs se développent essentiellement dans la race caucasienne (3,12) plus fréquemment dans les groupes à la peau claire que dans les groupes à la peau plus pigmentée (6). La fréquence est plus importante dans les régions proches de l'équateur (3,13)

Dans notre série l'âge moyen des patients est de 62,7 ans, en dehors des cas jeunes survenus chez 3 Enfants atteints de Xeroderma pigmentosum âgés entre 10ans et 13ans. Ce qui rejoint les données de la littérature.

Dans notre série le sexe ratio est de 1 alors que Le carcinome épidermoïde de la conjonctive touche l'homme plus que la femme, cette prédominance a été retrouvée largement dans la littérature, cependant dans certaines études, comme celle de Acis et al, on note une prédominance féminine, avec un sexe ratio de 0,33 (tableau 4) (14).

Tableau 4comparatif des données épidémiologiques

	pays	Nombre de cas	Incidence annuelle	Age moyen	Sexe ratio
Murat et al (15)	USA	60	3,15	64	2,28
Mckelvie et al (16)	Australie	26	4,3	69	3, 34
Acis et al (14)	antiles	4	0,8	66,75	0,33
Série de rabat (10)	Maroc	14	3,5	53,8	3,7
Notre série	Maroc	12	2,4	62,7	1

## II. Epidémiologie analytique :

### A. Etiopathogénie :

L'étiopathogénie des tumeurs épithéliales de la conjonctive est encore imparfaitement inconnue, mais il est maintenant admis que les lésions dysplasiques se développent souvent dans les zones de transition histologique de certains épithéliums de surface siège d'un renouvellement cellulaire important et permanent. Le limbe scléro-cornéen est le réservoir des cellules souches épithéliales totipotentes (3,17). Lors de la multiplication et de la différenciation cellulaire, un dérèglement des processus de division cellulaire peut aboutir à l'apparition de clones cellulaires présentant des caractères oncogènes à l'origine des dysplasies (3).

### B. Facteurs de risque :

Les lésions sont plus fréquentes chez les hommes et chez les sujets âgés, la majorité survenant au niveau du limbe cornéen. Une revue de la littérature élaborée par C A KIIRE et B DHILLON en 2006 (18), en se basant sur les bases de données OVID, cochrane Library, Medline, et google scholar, en étudiant les articles comportant les mots clés ; « conjunctival intraepithelial neoplasia », « conjunctival tumour », et « aetiology/etiology »

L'étiologie est multifactorielle, les facteurs de risque incluant :

- le teint clair, l'exposition à la lumièreUV, et la distance de l'équateur,
- l'infection par le virus du papillome humain (VPH) ou le VIH,
- l'expression accrue de la P53 (gène suppresseur de tumeurs),
- autres.

#### 1. Le teint clair et l'exposition solaire

L'exposition solaire chronique est un facteur mis en évidence dans la plupart des cas de carcinomes épidermoïdes. Son rôle est d'autant plus important lorsqu'il s'agit de sujet ayant un phototype clair (19).

De 1984 à 2005, le programme de surveillance épidémiologique SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) du National Cancer Institute (NCI) aux États-Unis (É.-U.) a noté une incidence accrue du carcinome épidermoïde conjonctival, en particulier chez les hommes de race blanche âgés de plus de 60 ans (6,7). L'incidence de la néoplasie intraépithéliale conjonctivale varie géographiquement, augmentant lorsque l'on se rapproche de l'équateur. Par exemple, en Ouganda, on a enregistré 1,2 cas/100 000 personnes/année, comparativement à < 0,02 cas/100 000 personnes/année au Royaume-Uni. Cela pourrait indiquer que l'exposition à la lumière ultraviolette (UV) joue un rôle dans l'étiologie de ces tumeurs (6).

Les rayons ultraviolets B provoquent des lésions directes au niveau de la molécule d'ADN et des anomalies du gène T-suppresseur P53, la majorité des lésions surviennent au niveau du limbe, la région la plus exposée au rayonnement ultraviolet et qui explique la fréquence du carcinome épidermoïde au niveau de la fente palpébrale(3)

Dans toutes les études l'exposition solaire et le phototype clair étaient les principaux facteurs de risque discutés, dans notre série tous les hommes étaient exposés au soleil dans le cadre professionnel, avec un teint clair chez tous les patients ce qui est similaire aux données de la littérature

#### Xeroderma pigmentosum

Il s'agit d'une hypersensibilité généralisée de toutes les cellules somatiques à l'irradiation ultraviolette en raison de lésions induites par les ultraviolets au niveau de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et d'un déficit de la réparation de l'ADN. Dès l'enfance, les enfants présentent, au niveau cutané, des lésions atrophiques et pigmentaires. À l'âge scolaire, la peau, y compris les paupières et la conjonctive, peuvent présenter d'importants signes de dysplasie, voire des lésions cancéreuses. L'oeil est lui-même très sensible à la lumière et la conjonctive peut présenter des



aspects spécifiques de granulation, des ptérygions, des lésions conjonctivales et cornéennes à type de néoplasie intraépithéliale, des carcinomes (9,21) ou des mélanomes(9,22).

L'hypothèse retenue est que les principaux facteurs de risque de cette lésion dégénérative sont aussi l'exposition solaire et les agressions externes. Les patients atteints du xeroderma pigmentosum présentent une altération des mécanismes de réparation des lésions de l'ADN induites par les rayons UV-B. Ils développent par conséquent de nombreuses lésions dysplasiques dans les zones exposées au rayonnement solaire et en particulier la conjonctive (3)

Dans notre série 3 enfants suivis pour xeroderma pigmentosum (fig 26) ont été opérés pour un carcinome épidermoïde de la conjonctive, chez un patient une sœur est atteinte de la même maladie (avec une consanguinité du 1er degré), le deuxième ayant subi 8 exérèses de carcinome basocellulaire de la face.



Figure 26 : enfant suivi en dermatologie pour Xeroderma pigmentosum hospitalisée pour carcinome épidermoïde de la conjonctive (photo du service d'ophtalmologie CHU Hassan II)

## 2. L'infection par LE VIH et l'HPV

- Le VIH

Le rôle de l'infection par le VIH dans le carcinome épidermoïde est incertain, étant donné que la pathogenèse n'est pas claire et l'on ne sait pas si le facteur causal est d'avantage l'immunosuppression ou le VIH (7). Mais le CEC reste la troisième tumeur la plus rencontrée chez les patients porteurs du sida après le sarcome de kaposi et les tumeurs lymphoïdes (23,43).

Dans les pays développés, la paupière et la conjonctive sont rarement un site de manifestation initiale du VIH, alors qu'en Afrique 50% des patients VIH positif présentent un carcinome de la conjonctive comme signe inaugural (23,25,26,27) d'où nécessité d'un dépistage du VIH dans tous les cas de tumeurs de la conjonctive pour les patients vivant dans les zones à risque particulièrement chez le sujet jeune (23,27).

Les données obtenues dans le cadre du programme SEER aux É.-U. indiquent une incidence de 0,03/100 000 personnes/année, et l'incidence est six fois plus élevée lorsque la tumeur est associée à une infection par le VIH (6,28,29)

- L'HPV (30)

Si le rôle de l'exposition solaire et des radiations ultraviolets comme facteurs favorisants de développement est évoqué depuis quelques années (31), plus récemment, la relation entre l'infection à HPV (Human papilloma virus) et développement de néoplasies intra-épithéliales conjonctivales a été démontrée (32,33). Dans ces études, l'ADN du virus HPV de type 16 a été identifié dans les néoplasies intra-épithéliales, aussi bien à type de dysplasie qu'à type de carcinome invasif. Il semble donc que le développement d'une néoplasie conjonctivale puisse être en rapport avec une atteinte virale, par le virus HPV surtout de type 16. Cependant, bien que l'ADN viral ait pu être isolé dans 90% des carcinomes malpighiens invasifs de la conjonctive, cet antigène viral peut également être

présent dans les épithéliomas conjonctivaux indemnes de tout processus tumoral (33)

La question reste posée pour le rôle du virus HPV dans les néoplasies cornéennes

Par ailleurs, il est probable que l'antigène viral ne soit pas seul responsable du développement de la néoplasie intra-épithéliale mais qu'il soit associé à d'autres facteurs tels que l'exposition solaire. Le mode de contamination de la surface oculaire par le virus HPV demeure méconnu

### 3. La surexpression du gène suppresseur de tumeurs P53 :

Toth et coll. ont effectué une étude à la recherche d'une corrélation entre la surexpression de P53 et de la présence d'infection par le HPV chez 23 patients ayant un CEC. Cela a été fait parce que les mutations du gène suppresseur de tumeur P53 ont été trouvées dans de nombreuses formes de cancers humains courants et en raison des associations proposées entre le HPV et la néoplasie intraépithéliale de la conjonctive. Ils affirment que la protéine E6 de HPV se lie avec P53 et inactive l'activité suppresseur de tumeur. Les échantillons tumoraux ont été examinés en microscopie optique, PCR, et immunohistochimie, 78% des tumeurs étaient positives pour p53(18,34).

Des anomalies sur le gène T-suppresseur P53 ont été mises en évidence. Ce dernier exerce un rôle majeur dans le contrôle des mécanismes d'apoptose cellulaire, et un défaut de son fonctionnement permet la prolifération des cellules tumorales (3).

### 4. L'irritation conjonctivale chronique

### 5. Carcinogènes physique (hors ultraviolets)

Les radiations ionisantes (principalement rayons X et gamma utilisés en radiothérapie et rayons X utilisés en imagerie), les plaies chroniques et cicatrices de brûlures peuvent être des facteurs favorisant l'apparition de carcinomes épidermoïdes (19,35)

## 6. Carcinogènes chimique

Les carcinogènes chimiques sont essentiellement l'arsenic, les goudrons de houille et les cytostatiques topiques (19,35)

## 7. Les lésions précancéreuses

- Kératose actinique (20)

Il s'agit d'une plaque blanchâtre bien délimitée, le plus souvent située dans les zones de la conjonctive exposées au soleil ; l'aspect clinique peut être identique à celui d'une leucoplasie.

Histologiquement, l'épithélium présente des signes de dysplasie et d'atrophie. Il peut exister une dégénérescence élastotique dans le stroma sous-jacent

Cette lésion doit être distinguée des autres lésions précancéreuses de la conjonctive comme la dysplasie qui présente un aspect clinique similaire mais dont le pronostic est moins bon.

- Dysplasie(20)

Elle est reconnue cliniquement comme une surface conjonctivale irrégulière avec des bords anfractueux ; le patient se plaint de signes non spécifiques : rougeur et irritation. La dysplasie peut survenir dans toutes les zones de la conjonctive épibulbaire, le plus souvent à l'extérieur de la zone interpalpébrale. Histologiquement, l'orientation des couches au niveau de l'épithélium est perturbée avec souvent une acanthose (épaississement des couches médianes) et une légère atypie. Une kératinisation modérée est retrouvée. Le risque de transformation en tumeur de type carcinome invasif est plus élevé que dans la kératose actinique

- Ptérygion(23)

Le ptérygion a été suspecté comme un facteur prédisposant, Vingt pour cent des ptérygions peut comporter des lésions dysplasiques ou un carcinome épidermoïde, un examen anatomopathologique doit être fait pour toutes les lésions de la conjonctive.

#### 8. La transplantation d'organe (34) :

Le carcinome épidermoïde de la conjonctive est habituellement une tumeur à évolution lente qui envahit rarement l'œil ou l'orbite. Les patients immunodéprimés peuvent développer un carcinome épidermoïde de la conjonctive qui peut avoir un comportement agressif.

Particulièrement les patients sous traitement immunosuppresseur après transplantation d'organes présentent un risque accru de développement d'un carcinome épidermoïde agressif, avec risque d'invasion locale ou de métastase à distance.

#### 9. L'hérédité(35) :

LAM et al (35) rapportent deux cas de carcinoïdes épidermoïdes conjonctivaux et un cas de dysplasie dont l'originalité réside dans leur survenue chez trois soeurs âgées de moins de vingt ans. Le caractère familial, la bilatéralité et la survenue chez des sujets jeunes ne sont pas d'observation fréquente, ce qui a amené à pratiquer une enquête familiale

**DIAGNOSTIC**  
**POSITIF**

## I. Etude clinique :

### A. TDD : Le carcinome épidermoïde invasif :

Cette forme clinique est prise comme type de description, car elle est la plus fréquente dans notre série et dans la littérature.

#### 1. L'interrogatoire :

Le diagnostic clinique du carcinome épidermoïde peut parfois être difficile, le tableau clinique est souvent peu évocateur et il peut prendre plusieurs aspects. Les signes fonctionnels sont rarement au premier plan. (3)

Afin de déterminer et d'évaluer les caractéristiques et les modes de présentation clinique, une étude rétrospective de 60 patients réalisée par Murat et al (22 patients ayant une néoplasie intra-épithéliale conjonctivale et 38 patients présentant un carcinome épidermoïde), les signes fonctionnels les plus courants étaient : la rougeur oculaire dans (68%), l'irritation oculaire chez (57%) patients, la baisse de l'acuité visuelle, les démangeaisons, la photophobie et la sensation de corps étranger étaient également présents chez 10%. Deux patients étaient asymptomatiques et la tumeur était découverte lors d'un examen ophtalmologique de routine. Près de la moitié des patients (26 sur 59) avaient d'autres lésions conjonctivales secondaires à l'exposition solaire comme le ptérygion, pinguecula, élastose solaire, ou la sclérose nucléaire. (15)

L'anamnèse de la croissance des lésions de dysplasie squameuse conjonctivale est essentielle et varie selon l'origine et la localisation de la tumeur. Les carcinomes épidermoïdes qui surviennent de novo au niveau du limbe ont généralement une courte phase de croissance horizontale suivie d'une phase de croissance verticale plus rapide. Les carcinomes qui sont issus d'une néoplasie intraépithéliale montrent une croissance et une vascularisation accrue au niveau de la lésion originale(6). L'épaississement papillomateux suivi d'une vascularité accrue et de l'adhérence au

tissu scléral sous-jacent marque le début d'une dégénérescence maligne dans la néoplasie intraépithéliale conjonctivale (15)

Dans notre série La rougeur oculaire et le larmoiement étaient les signes les plus fréquemment retrouvés (58% des cas), la douleur oculaire, la baisse de l'acuité visuelle, la photophobie et la sensation de corps étranger étaient également retrouvés. Tous les patients présentaient une masse conjonctivale (tableau 5).

Tableau 5 tableau comparatif des différents signes fonctionnels

	Murat et al (15)	Mckelvie et al (16)	Notre série
Rougeur oculaire	68%	34%	58%
larmoiement	57%	3%	58%
Douleur oculaire	57%		41%
Baisse de l'acuité visuelle	10%	20%	33%
photophobie	10%	—	33%
Sensation de corps étranger	—	—	33%
Masse conjonctivale	—	80%	100%
asymptomatiques	3%	3%	0%
Délai diagnostic	23sem	20sem	40sem

Le carcinome épidermoïde est une tumeur rare, prêtant confusion avec d'autres néoformations bénignes ce qui peut retarder la prise en charge diagnostic et thérapeutique, comme c'est le cas dans notre série ou le délai diagnostic est de 40 semaines qui est le double des autres séries.

## 2. L'examen clinique :

L'évaluation clinique repose sur la biomicroscopie à la lampe à fente permettant de déterminer la taille de la lésion, sa localisation, la mobilité conjonctivale, sa vascularisation et son association avec la caroncule et le système de drainage nasolacrimal. (6)



Il se présente comme une évolution de la néoplasie intraépithéliale conjonctivale à travers la membrane basale pour se développer dans le stroma conjonctival.

Classiquement les lésions se présentent sous la forme d'une tumeur sessile, légèrement surélevée, de forme variable et de couleur rose orangée. Bien limitées par rapport au tissu sain environnant, elles sont accompagnées d'une vascularisation typique formée de plusieurs capillaires qui constituent l'axe central vasculaire des lobules qui se terminent en boucles glomérulées leurs donnant un aspect framboisé (3,38). La conjonctive bulbaire est la localisation la plus fréquente, mais des lésions peuvent se former au niveau de la conjonctive fornicéale, palpébrale et pré-tarsienne, ainsi que de la caroncule. Elles sont unilatérales et siègent le plus souvent au niveau du limbe, dans l'aire de la fente palpébrale(3,39).

Cliniquement il est plus large, plus haut que le carcinome in situ et plus ou moins recouvert de kératine. Rarement, les lésions négligées ou incorrectement excisées progressent soit en pénétrant dans la chambre antérieure, soit en perforant le septum de l'orbite(40). Dans des cas évolués, la tumeur peut se développer sous forme d'un aspect en « chou-fleur » blanc ou rosé. La variété non kératinisante doit être différenciée cliniquement d'un papillome bénin ou d'un carcinome in situ. L'invasion en profondeur dans le stroma, dans l'orbite ou au niveau de l'œil peut aboutir à la perte fonctionnelle(20).

Dans notre série 11 patient avaient une taille tumorale supérieure à 5mm , ce qui peut être expliqué par le retard diagnostique (fig 27, 28, 29)



Figure 27 carcinome épidermoïde invasif de la conjonctive de l'oeil Gche d'aspect papillomateux ulcérobourgeant avec des dépôt blanchâtre leucoplasique par endroit avec rejet de la cornée en nasal (image du service d'ophtalmologie CHU Hassan II)



Figure 28 carcinome épidermoïde invasif avec des foyers nécrotiques et hémorragiques recouvrant la surface oculaire (image du service d'ophtalmologie CHU Hassan II)



Figure 29 carcinome épidermoïde invasif de la conjonctive (image du service d'ophtalmologie CHU Hassan II)

## B. Les formes cliniques :

### 1. Selon le type histologique :

La néoplasie épidermoïde décrite par Shields (31), Lee (7), est une entité clinique qui comporte deux formes : la néoplasie intra-épithéliale conjonctivale et le carcinome épidermoïde invasif franchissant la membrane basale (40).

La néoplasie intraépithéliale conjonctivale (aussi connu comme Carcinome épidermoïde intraépithéliale, ou carcinome in situ, précédemment connue comme la maladie de Bowen) et le carcinome spinocellulaire de la conjonctive sont histologiquement différenciées en fonction de l'invasion de la membrane basale épithéliale (15).

#### a) Néoplasie intra-épithéliale de la conjonctive

L'aspect est celui d'un épaissement conjonctival légèrement surélevé, d'aspect sessile ou plat (20), faite d'un bouquet de fines digitations denses, transparentes ou charnues, groupées et axées d'autant d'arborescences vasculaires(41) le plus souvent située près du limbe dans l'aire d'ouverture de la fente palpébrale. Plus rarement près du fornix ou sur la conjonctive palpébrale. Cette tumeur évolue le plus souvent en se propageant vers la partie superficielle de la cornée adjacente (40) sur laquelle il s'appuie sans s'immiscer à travers de la membrane de Bowman. Tout ceci explique que cette tumeur reste bien superficielle sans s'étendre au-delà du territoire épithélial (41). Les taches rouges caractéristiques représentent des capillaires perpendiculaires à la surface comme dans les papillomes bénins, mais ceux-ci sont moins compacts, plus arborescents et plus souvent situés vers l'angle interne de la conjonctive. L'œil est souvent légèrement rouge et le patient se plaint d'une gêne, d'un larmoiement et de sécrétions. Ces lésions peuvent être pigmentées chez le mélanoderme. (20). Elle peut être recouverte de plaques blanchâtres de leucoplasie dues à une hyperkératose secondaire.

b) Carcinome épidermoïde invasif : (voire TDD)

2. Selon l'aspect macroscopique :

Plusieurs articles ont décrit des CEC se présentant sous la forme atypique de sclérite d'un pseudo-ulcère de Mooren ou de sclero-kératite (43,44). Ces formes atypiques retardent le diagnostic étiologique et majorent le risque métastatique (42)

Le CEC peut se présenter sous différentes formes cliniques (42,45) : la plus fréquente est la forme gélatineuse (fig30), caractérisée par des vaisseaux superficiels dilatés. La forme nodulaire (fig 34, 35) possède un potentiel métastatique ganglionnaire accru. La forme diffuse est souvent de diagnostic difficile, mimant une conjonctivite chronique (46). Le CEC peut également se manifester par une lésion leucoplasique (fig 33) entourée de vaisseaux nourriciers.

Selon l'étude de Murat L'aspect clinique des lésions du carcinome invasif étaient gélatineuses nodulaires dans (42%), plates, leucoplasiques localisée dans (16%), et infiltrantes diffuses dans (42%) des cas. La lésion avait une vascularisation intrinsèque dans (64%). Changements pigmentaires secondaires étaient présents chez un patient (15).

Jakobiec en décrit 3 formes(40) :

- Gélatineuse (fig 30), translucide, atteignant le limbe ;
- Papillomateuse (fig 31) en général juxta limbique ;
- Et enfin la forme recouverte de kératine blanchâtre ou leucoplasique (fig 33):

La néoplasie épidermoïde de la conjonctive peut sembler identique à la kératose actinique similaire à une lésion leucoplasique due à la kératinisation de l'épithélium conjonctival normalement non kératinisant. (6).

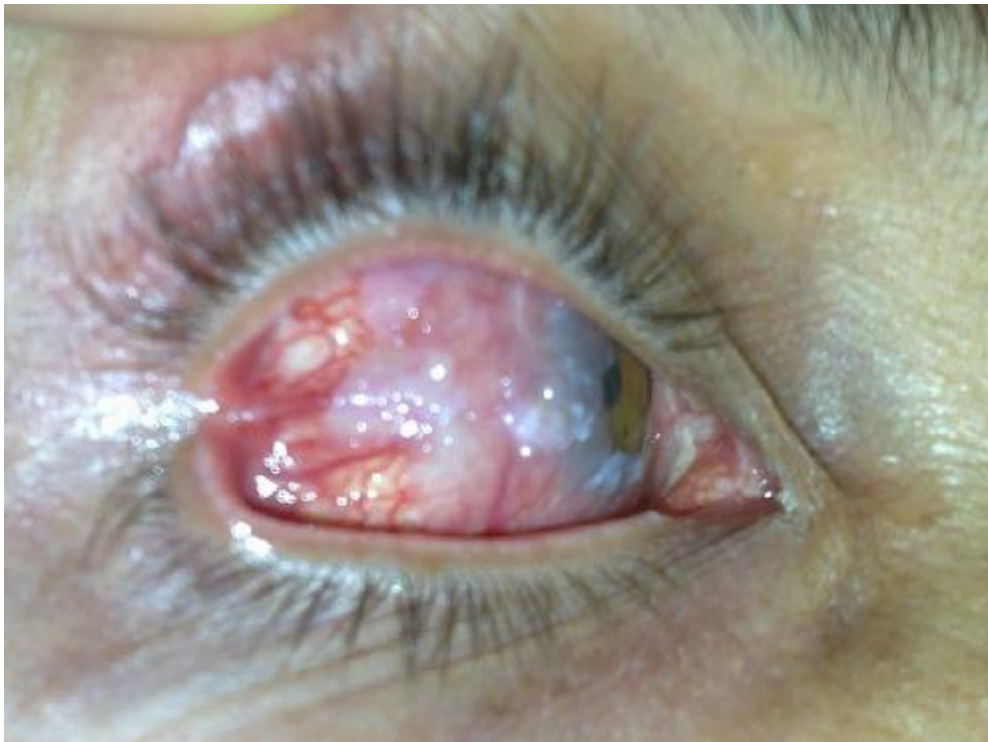


Figure 30 carcinome épidermoïde in situ de la conjonctive temporale de l'œil droit d'aspect gélatineux et leucoplasique envahissant la cornée (image du service d'ophtalmologie CHU HASSAN II)



Figure 31 carcinome épidermoïde de la conjonctive bulbaire envahissant les 3/4 supérieur de la cornée d'aspect papillomateux (image du service d'ophtalmologie CHU Hassan II)



Figure 32 : carcinome in situ pigmenté diagnostiqué initialement comme un mélanome conjonctival chez un méditerranéen (9)

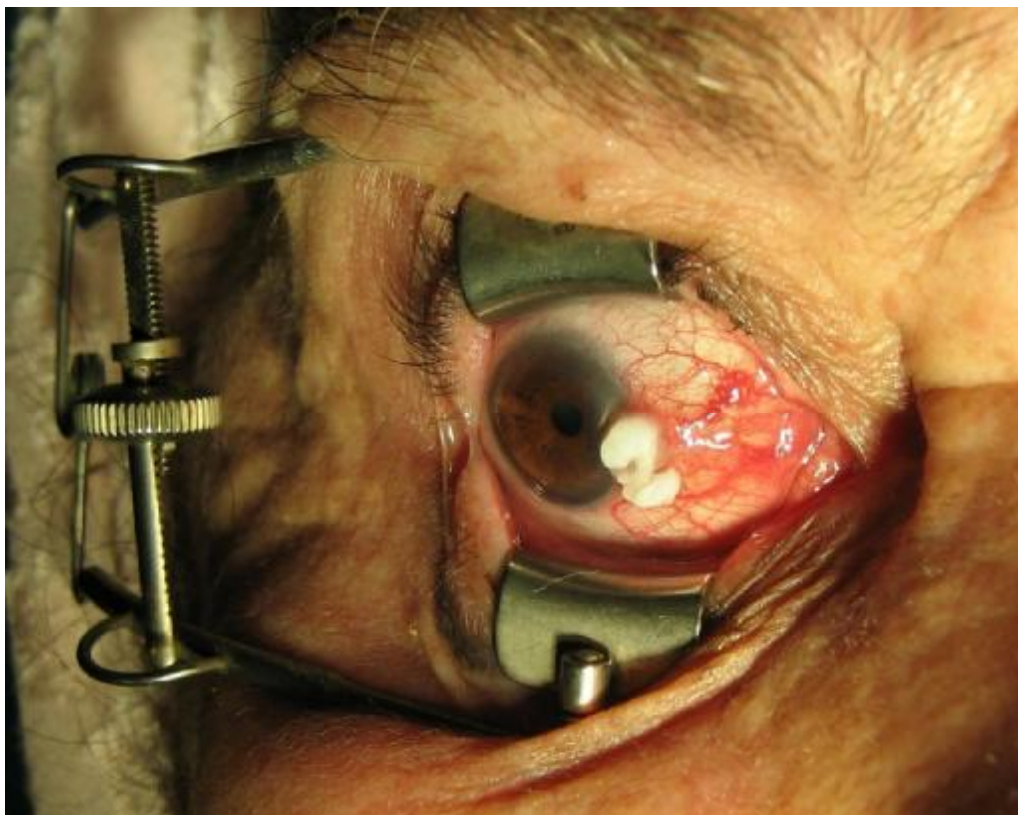


Figure 33 carcinome épidermoïde de la conjonctive limbique envahissant la cornée en nasal d'aspect leucoplasique (image du service d'ophtalmologie CHU hassan II)

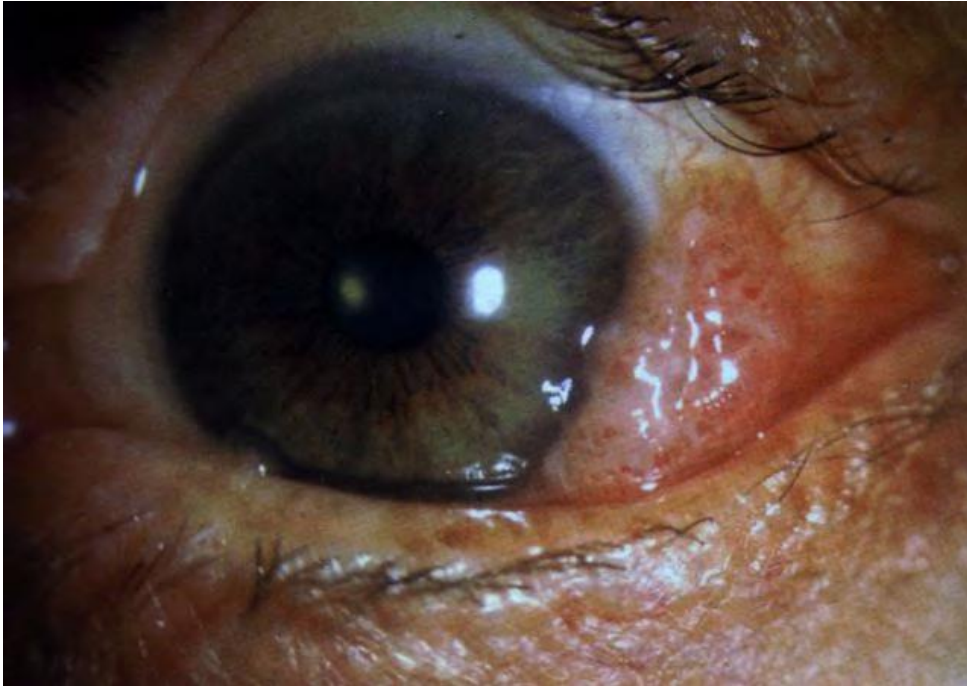


Figure 34 aspect nodulaire d'un carcinome épidermoïde de la conjonctive (147)

Dans notre série la majorité des tumeurs étaient localisées au niveau de la conjonctive bulbaire du côté nasal (11patients), l'œil droit était préférentiellement touché dans 75% des cas, la taille tumorale est supérieure à 5mm chez 91% ce qui peut être expliqué par le délai diagnostique qui est de 40 semaines, qui reste le double des autres séries.





Figure 35 une néoplasie intra épithéliale conjonctivale d'aspect nodulaire au niveau de la caroncule (145)

Les lésions avaient un aspect sessile, bourgeonnant, de couleur variable, rose orangé, dans 20%, la forme leucoplasique blanche recouverte de kératine était la plus fréquente dans 60%, d'aspect gélatineux dans 20%. Chez 30% la vascularisation était accrue. Les tumeurs étaient pigmentée par endroit chez 20% ce qui posait un problème de diagnostic différentiel avec les lésions pigmentées mélanocytaires.



Figure 36 carcinome épidermoïde conjonctival limbique envahissant la cornée d'aspect leucoplasique chez une patient suivi pour xeroderma pigmentosum (image du service d'ophtalmologie du CHU hassan II)

L'envahissement de la cornée était présent dans 84%, la tumeur n'était purement conjonctival que dans 16% ce qui peut être expliqué par le retard diagnostic.

Tableau 6 tableau comparatif des différents aspects macroscopiques

L'aspect	Mckelvie et al (16)	Notre série
Gélatineux	7%	20%
Papillomateux	31%	20%
Leucoplasique	62%	60%

## II. Le diagnostic histologique :

### A. La cytologie :

Même si les lésions de la surface oculaire sont clairement visibles et facilement accessibles, La biopsie d'une lésion cliniquement évidente est à éviter pour prévenir les cicatrices et la perte de cellules souches limbiques. La réalisation d'un test cytologique invasif et facile peut être d'une grande valeur dans la prise en charge diagnostic et thérapeutique. (48,49)

#### 1. Technique :

##### a. Cytologie par empreintes conjonctivales (fig 37,38):

La technique des empreintes conjonctivales est une technique déjà ancienne d'analyse de la surface oculaire. Elle permet un recueil atraumatique et pratiquement indolore des cellules superficielles de la conjonctive. (50)

Cette technique a été développée en 1974 par Egbert et al, ayant montré que les couches superficielles de l'épithélium conjonctival peuvent être enlevées et étudiées en appliquant un filtre d'acétate de cellulose (48,51). Nolan, Hirst et al en 1994 ont appliqué pour la 1<sup>ère</sup> fois la cytologie d'empreinte dans le diagnostic des néoplasies épidermoïdes de la surface oculaire (48,52).

L'empreinte conjonctivale est maintenant une technique bien connue et facilement reproductible, permettant le recueil des cellules épithéliales conjonctivales d'une manière non- ou très peu invasive, rapide et quasiment indolore, pour une analyse biologique des maladies de la surface oculaire. Grâce aux empreintes conjonctivales, les cellules les plus superficielles de l'épithélium conjonctival, c'est à-dire les cellules qui desquament, sont recueillies. L'épithélium conjonctival se renouvelle par l'intermédiaire des couches basales profondes, et les couches les plus superficielles qui ont atteint leur stade de différenciation définitif sont progressivement évacuées dans les fluides lacrymaux. Les empreintes conjonctivales permettent le recueil des cellules localisées dans les couches superficielles de la conjonctive (50).

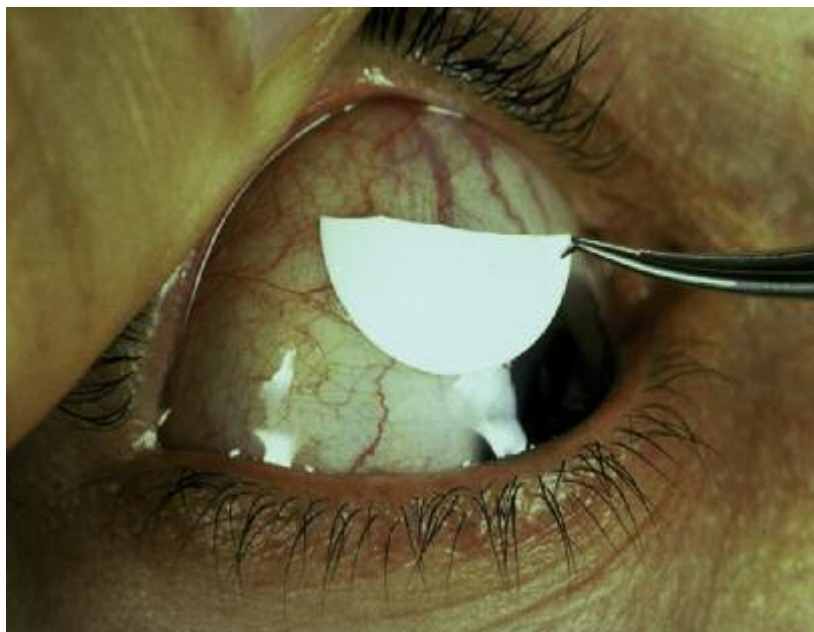


Figure 37 technique de prélèvement de la cytologie par empreinte conjonctivale

Sous anesthésie locale et avec une douce pression un filtre d'acétate de cellulose est appliqué à la surface cornéo-conjonctivale permettant de prélever les couches superficielles de l'épithélium de la surface oculaire. Généralement 2 à 3 couches sont enlevées. Des couches plus profondes sont accessibles grâce à l'application répétée sur le même site. Le papier doit être par la suite retiré

prudemment ensuite fixé à l'alcool et colorées au colorant de papnicolaou, H et E ou l'acide périodique de schiff. Le matériel peut être soumis à l'étude anatomopathologique, à la PCR, la cryométrie en flux et l'immunohistochimie (47,53). Son utilisation permet l'étude des modifications de la surface conjonctivo-cornéale au fil du temps ainsi l'évolution au cours du traitement.

Jusqu'à 1997, la plupart des études ont utilisées des bandes de papier filtre en acétate de cellulose mise dans des supports à échantillon de téflon pour être acheminé au laboratoire (53).

La majorité des ophtalmologistes ont trouvé cette procédure lourde et consomme du temps. D'où l'utilisation de dispositifs mécanique stable à membrane biopore ayant comme avantages : la facilité d'application et de transport, assurant ainsi une adhésion des cellules épithéliales de surface à la membrane biopore (48).



Figure 38 : technique de prélèvement de la cytologie par empreinte conjonctivale par la membrane à biopore (54)

La sensibilité de cette méthode est élevée (78 à 87%); les principaux inconvénients de la cytologie d'empreinte sont la perte de détails morphologique, et la pauvreté de cellules obtenues dans les lésions kératinisantes (48).

#### b. Cytologie par grattage conjonctival :

Contrairement à la cytologie par empreintes conjonctivales, la cytologie par grattage est une technique traumatique. Elle permet l'étude d'une petite zone limitée de la lésion, mais elle reste une technique vulnérable aux artéfacts dus à l'assèchement par l'air et ne maintient pas les liens intercellulaires (48).

Après consentement du patient, en décubitus dorsal, sous anesthésie locale, sous contrôle microscopique ; la surface de la lésion doit être grattée délicatement par une lame de bistouri, une cytobrosse, ou une spatule, le matériel raclé est étalé uniformément et rapidement sur une lame couverte d'albumine d'œuf et doit être acheminé rapidement au laboratoire puis la lame est fixée à l'alcool et colorée au papnicolaou (48).

C'est une technique qui permet le recueil d'une grande quantité de cellule même dans les lésions kératinisantes et les petites lésions localisées, permettant d'avoir de bons détails morphologiques surtout si le frottis a été fixé immédiatement (47).

La cytologie par grattage est plus préférée que la cytologie par empreintes conjonctivales dans le diagnostic du carcinome épidermoïde vu qu'elle est plus spécifique et plus sensible (48).

#### c. La cytologie par aspiration à l'aiguille fine (47)

C'est une méthode efficace, économique et relativement sûre. Lorsque les techniques non invasives ne parviennent pas à confirmer ou à éliminer la malignité (55). Il est souhaitable que l'utilisation de la FNAC oculaire soit limitée aux centres où une coopération étroite est possible entre ophtalmologiste, cytopathologiste et anatomopathologiste (56).

d. Comparaison entre la cytologie par empreinte conjonctivale et la cytologie par grattage : voir tableau 7

Tableau 7 comparaison entre la cytologie par empreinte conjonctivale et la cytologie par grattage (48):

Cytologie par impression	Cytologie par grattage
Les cellules sont recueillies des couches superficielles en touchant la lésion	les cellules sont recueillies par grattage de la lésion
Une large surface est prélevée	Une petite surface est prélevée
Une technique atraumatique	Une technique traumatique
facile à réaliser	L'expérience est nécessaire
Une membrane à biopore est utilisée	Une lame de bistouri
Peu coûteuse et rapide	Peu coûteuse et rapide.
Les cellules prélevées sont bien fixés	Les cellules prélevées présentent des artéfacts dus à l'assèchement par l'air
Perte de détails morphologiques	Garde les détails morphologiques
les cellules ne sont pas représentatives dans les petites lésions localisées	Les cellules sont représentatives, même dans les petites lésions localisées.
Mauvais rendement cellulaire dans les lésions kératinisées	Bon rendement cellulaire dans les lésions de kératinisées.
Idéal pour les lésions bénignes et inflammatoires de la surface oculaire.	Idéal pour le diagnostic des carcinomes épidermoïde

## 2. Les critères diagnostic (48):

Nolan et al ont rapporté la pauvreté de la littérature concernant les critères de diagnostic des CEC par cytologie de la surface oculaire (49). Ils ont souligné qu'il n'existe pas de ressemblance entre la cytologie de la surface oculaire et la cytologie cervicale exfoliative.

Toutefois les critères universels cytologiques de la dysplasie épithéliale peuvent être appliqués à la cytologie conjonctivale pour le diagnostic des CEC.

Les critères de diagnostic sont les suivants:

1. Élargissement Nucléaire avec un rapport nucléocytoplasmique élevé.
2. La condensation de la chromatine

3. Une membrane nucléaire Irrégulière
4. pléomorphisme nucléaire
5. Nucléole Proéminent (fig41)



Figure 39: cytologie par empreinte conjonctivale d'une surface oculaire prenant le limbe d'aspect normal.

A gauche : des cellules épithéliales de la conjonctive qui se confondent au centre avec le limbe à droite: des cellules épithéliales cornéennes (flèches)(54).

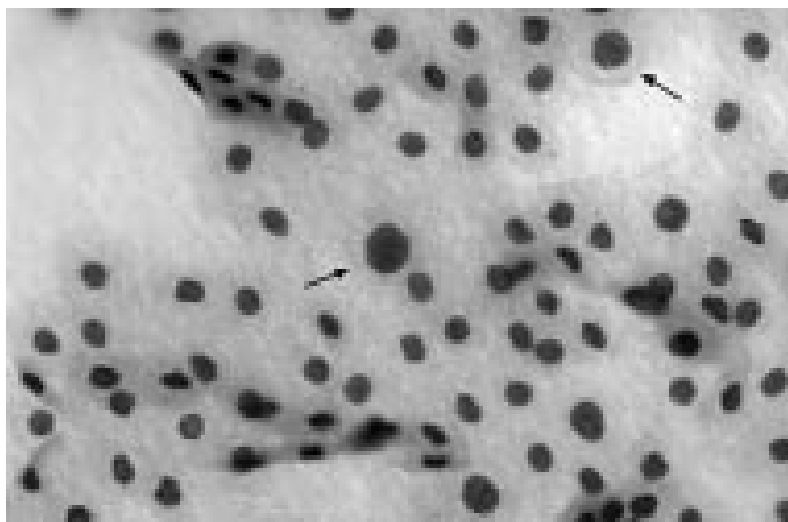


Figure 40 : flèches: cellules dysplasiques conjonctivales(54)



Figure 41 : De nombreuses cellules dysplasiques avec des nucléoles proéminents dans une lésion dysplasique et non kératinisante(54)



Figure 42 : Débris kératosiques anucléées sur la cytologie par empreinte conjonctivale dans une lésion dysplasique et kératinisante(54)

Les lésions dysplasiques et kératinisantes de la néoplasie intra-épithéliale conjonctivale (fig 40,41):

En plus des critères ci-dessus, la cytologie permet de montrer des cellules parakératosiques et dyskératosiques avec des noyaux anormaux. Ce type de CIN est le plus souvent observé à la surface oculaire que les non kératinisés qui sont fréquemment observés sur d'autres sites comme le col utérin (48). La kératinisation et la dyskératose sont des caractéristiques communes de CIN III de la conjonctive (pas de CIN I / II) (54). Dyskératose est vraiment un élément important dans la



cytologie de la surface oculaire, qui devraient toujours alerter l'anatomopathologiste et d'examiner attentivement pour suspecter le diagnostic de CIN kératinisé. Le diagnostic de CIN non-kératinisants en revanche, est plus facile car le frottis présente des plaques de cellules dysplasiques sans kératinisation (48).

Le carcinome épidermoïde invasif (48):

Après avoir mis en évidence la dysplasie, il faut chercher les critères cytologiques suggérant une invasion du stroma. La distinction entre CIN III et carcinome épidermoïde invasif est relativement facile à la biopsie que la cytologie car aucun critère cytologiques ne permet de distinguer de façon fiable le CEC invasif de la CIN III (51). Bien qu'on peut exploiter les critères utilisés pour la cytologie du carcinome épidermoïde du col utérin invasif dans le diagnostic du CEC, ces critères ne sont présents que dans quelques cas de CEC invasif de la conjonctive. Les critères sont le pléomorphisme cellulaire, l'hyperkératinisation cellulaire et un nombre élevé de cellules inflammatoires. Ces caractéristiques sont rarement vues dans la cytologie d'empreinte. Par conséquent, un diagnostic du carcinome épidermoïde invasif peut rarement être fait en toute confiance sur la cytologie d'empreinte. En revanche, certains des critères diagnostiques du CEC invasif sont bien conservés dans la cytologie par grattage. En général la sensibilité de la cytologie par grattage pour le diagnostic de CIN est supérieure à celle du CEC invasif.

## B. La biopsie :

### 1) Les techniques de biopsies(40):

#### a. Biopsies-incision :

En préopératoire qui s'adresse aux tumeurs suspectes de malignité ou ayant une diffusion importante.

b. Biopsies exérèse :

En peropératoire qui s'adresse à des lésions de petites tailles en général inférieures à 8mm de diamètre dont elles peuvent représenter le seul traitement

c. Les biopsies extemporanées :

Qui permettent de contrôler les limites de la tumeur

Un diagnostic préopératoire ou pré-chimiothérapie a été établi chez tous les cas comparativement à la série de Mckelvie (16) qui était établi dans 85%

2) La collaboration chirurgien anatomopathologiste (57):

Afin d'optimiser l'examen anatomopathologique, le chirurgien se doit de communiquer toutes les informations utiles, comme l'âge et le sexe du patient, l'évolution de la tumeur, l'existence d'une précédente intervention, la concomitance d'une pathologie général, et surtout l'hypothèse diagnostic clinique, à l'anatomopathologiste.

Plus particulièrement il faut orienter la pièce opératoire avant tout grâce à un dessin clair ou par un fil de nylon (qui peut même être coupé avec la pièce) ou une photographie. En cas de doute, il ne faut pas hésiter à inviter l'anatomopathologiste à venir personnellement en salle d'opération où il pourra par exemple indiquer le meilleur endroit pour une biopsie ou se rendre compte du champ opératoire.

En ce qui concerne la fixation, la meilleure solution est d'envoyer sur le champ la pièce fraîche, c'est-à-dire non fixée, au laboratoire. Toutefois, les petits fragments se dessèchent très vite, et il est préférable de les fixer instantanément, plutôt que d'attendre la fin de l'intervention. En général, il faut prévoir un volume de fixateur environ égal à dix fois celui de la pièce à fixer

3) L'évolution du concept de La néoplasie épidermoïde (6,58) :

Lee et Hirst (1995) ont proposé le terme de néoplasie épidermoïde pour englober l'ensemble du spectre des lésions dysplasiques et carcinomateuses de la surface oculaire. Dans son usage courant, le terme de néoplasie épidermoïde

représente un spectre de troubles de la dysplasie simple au carcinome in situ au carcinome épidermoïde invasif impliquant la conjonctive, le limbe, et ou la cornée. Les lésions impliquant uniquement l'épithélium conjonctival sont appelées néoplasie intraépithéliale conjonctivale ou CIN. En effet, c'est en 1978 que Pizzarello et Jakobiec avaient déjà écarté le nom de maladie de Bowen et regroupé sous le nom de néoplasie intra-épithéliale conjonctivale, les dysplasies et les carcinomes in situ. Ils ont insisté sur le fait que la différence entre ces deux stades de la tumeur est anatomopathologique et non clinique avec une forme légère, modérée et sévère en fonction du degré d'implication, les lésions qui impliquent le tiers de l'épithélium de la conjonctive sont classés comme légères, ceux qui impliquent les deux tiers sont classés comme modérée et les lésions qui sont étendues sur toute son épaisseur sont appelées dysplasie sévère ou carcinome in situ. La maladie invasive est le plus souvent classée comme carcinome épidermoïde de la conjonctive, bien que des variantes plus rares comme muco-épidermoïde et le carcinome à cellules fusiformes peut être vu (46).

#### 4) Les formes histologiques

##### a. La dysplasie :

Cette forme a été objectivée chez une seule patiente de notre série. L'orientation des couches au niveau de l'épithélium est perturbée avec souvent une acanthose (épaississement des couches médianes) et une légère atypie. Une kératinisation modérée est retrouvée. Le risque de transformation en tumeur de type carcinome invasif est plus élevé que dans la kératose actinique (20,59), et c'est ce qui était individualisée chez notre patiente après une deuxième biopsie.

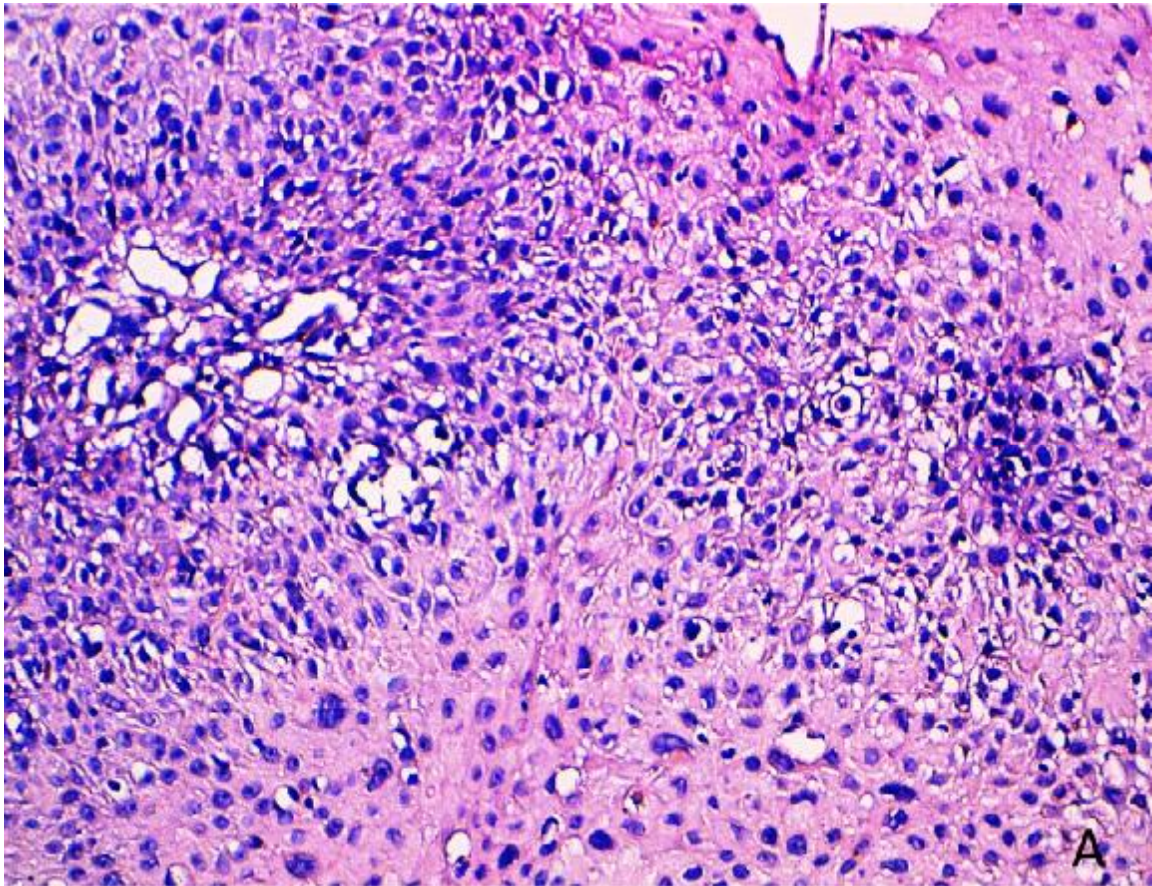


Figure 43 dysplasie conjonctivale de haut grade HES\*200 (image du service d'anatomie pathologique Ref LABO: 3542/12)

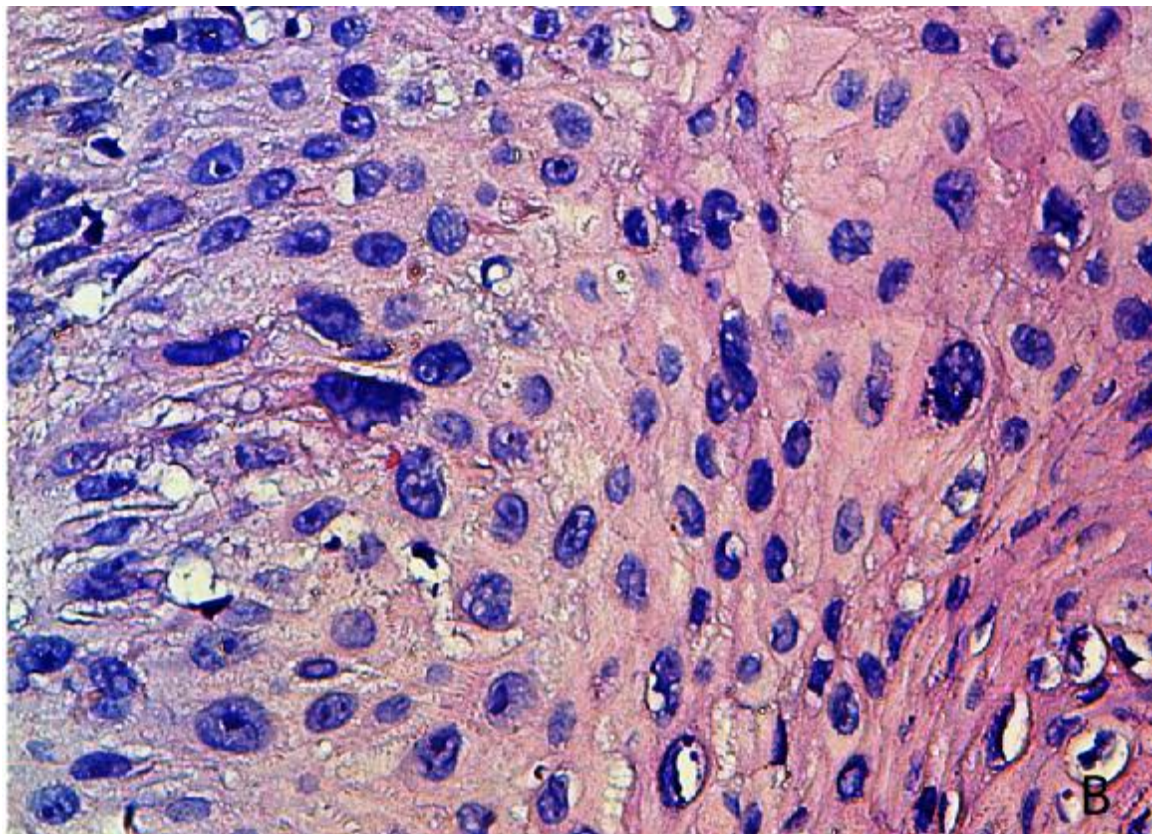


Figure 44 dysplasie conjonctivale de haut grade HES\*400 (image du service d'anatomie pathologique de la patiente N° 11 Ref LABO: 3542/12)

Il s'agit d'une muqueuse conjonctivale dont le revêtement malpighien de surface siège d'une désorganisation architecturale intéressant toute sa hauteur et il est fait de cellules atypiques avec parfois des gros noyaux hyperchromatiques irréguliers et nucléolés, il n'est pas vu d'infiltration tumorale (fig 43,44)

b. Le carcinome in situ :

Deux patientes avaient un carcinome in situ, L'architecture épithéliale est complètement perturbée avec une acanthose, une kératinisation et des mitoses non seulement au niveau de la couche basale mais aussi plus près de la surface. La membrane basale est intacte mais le CIS peut évoluer vers un épithélioma spinocellulaire invasif. C'est pourquoi le CIS est considéré comme une lésion précancéreuse. Le pourcentage de progression n'est pas clairement établi car la plupart de ces lésions sont traitées pour empêcher leur évolution. Il y a une importante tendance à la récurrence (normalement 50 %)(20).

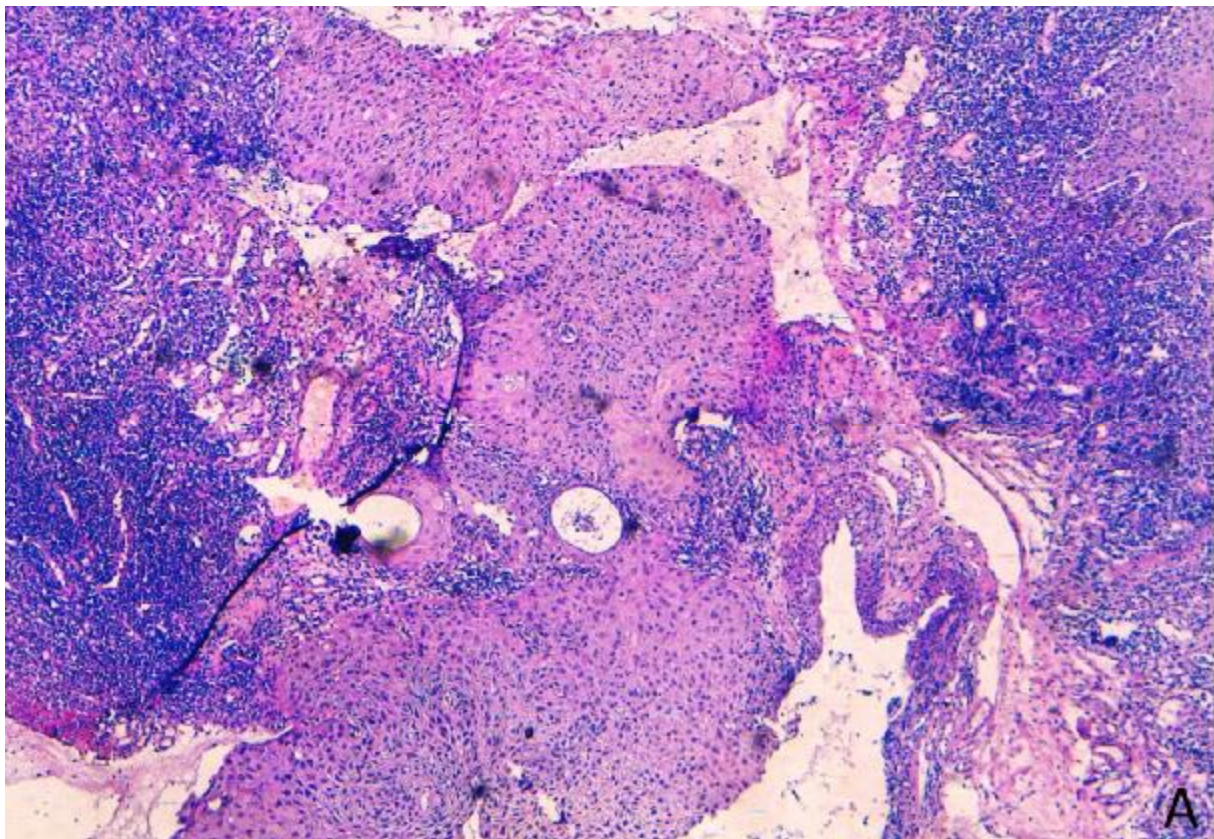


Figure 45 carcinome épidermoïde in situ HES\*50 (image du service d'anatomie pathologique Ref LABO: 11402/12)

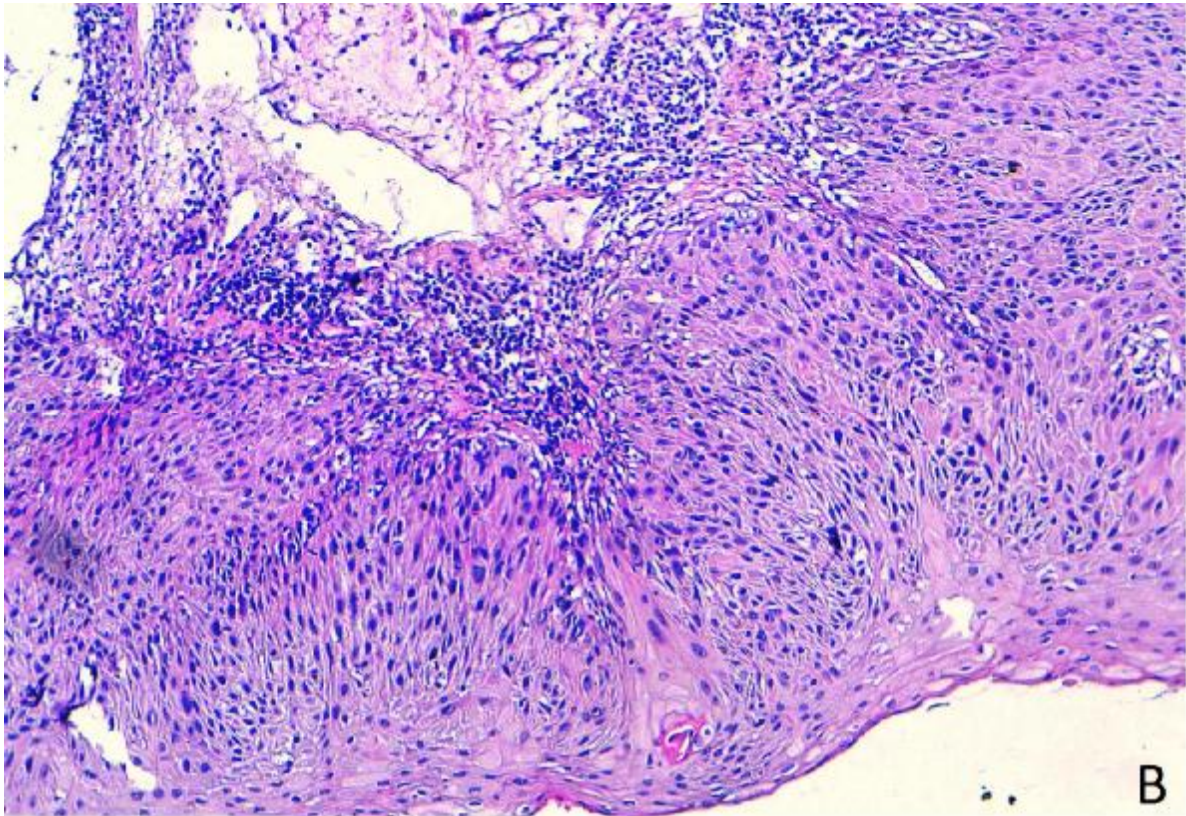


Figure 46 carcinome épidermoïde in situ HES\*100 (image du service d'anatomie pathologique Ref LABO: 11402/12)

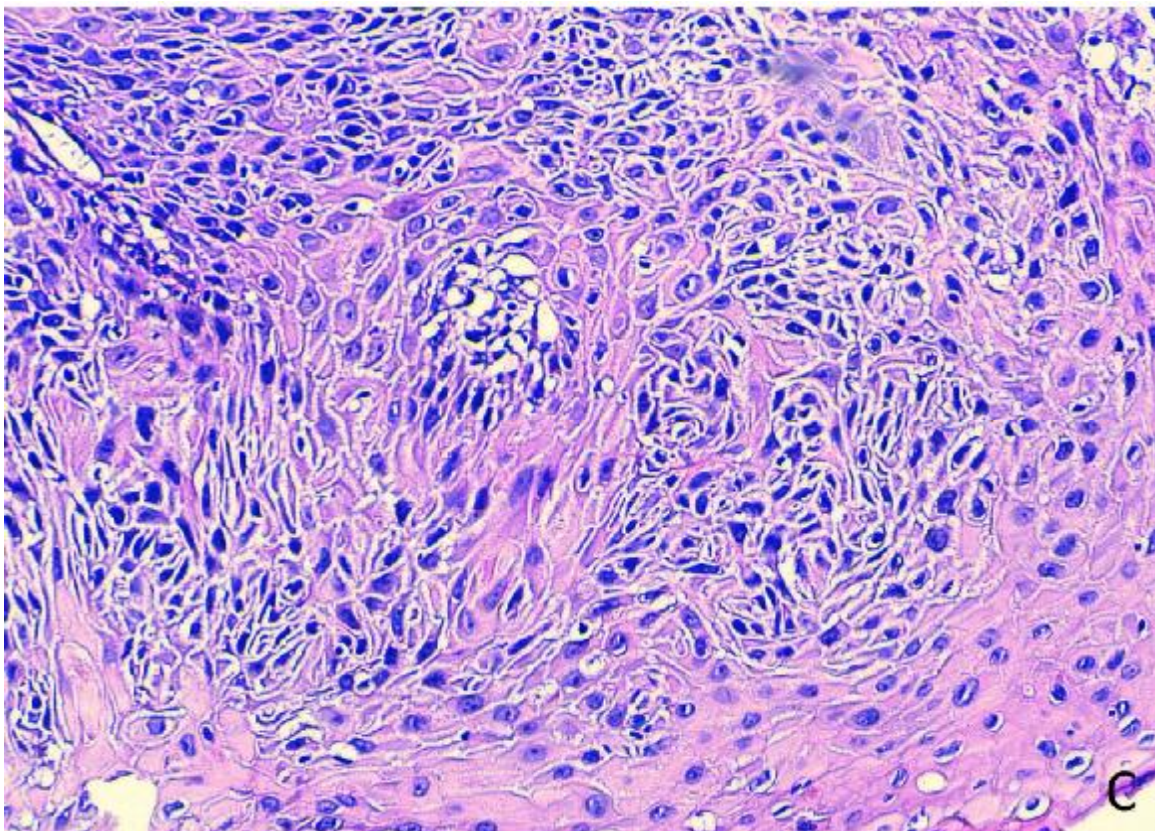


Figure 47 carcinome épidermoïde in situ HES\*200 (image du service d'anatomie pathologique Ref LABO: 11402/12)

Il s'agit d'une muqueuse conjonctivale tapissée par un revêtement malpighien hyperplasique montrant une désorganisation architecturale (B,C) et des atypies qui portent sur toute la hauteur épithéliale réalisant ainsi des lésions de carcinome in situ vu le respect de la membrane basale (A). (fig 45, 46, 47)

c. Le carcinome épidermoïde invasif (20):

Dans notre série, 10 patients avaient un carcinome épidermoïde invasif, La tumeur consiste en une prolifération des cellules épithéliales atypiques sous forme de travées ou d'enroulement autour de perles de kératine mélangées avec des cellules individuellement kératinisées. Le degré d'atypie et le nombre de mitoses sont variables. La cellularité est souvent celle d'une population mixte comportant une importante réaction inflammatoire au niveau du stroma. Des extensions prolongées du carcinome peuvent atteindre des zones très éloignées de la tumeur elle-même et rendre difficile une excision totale.

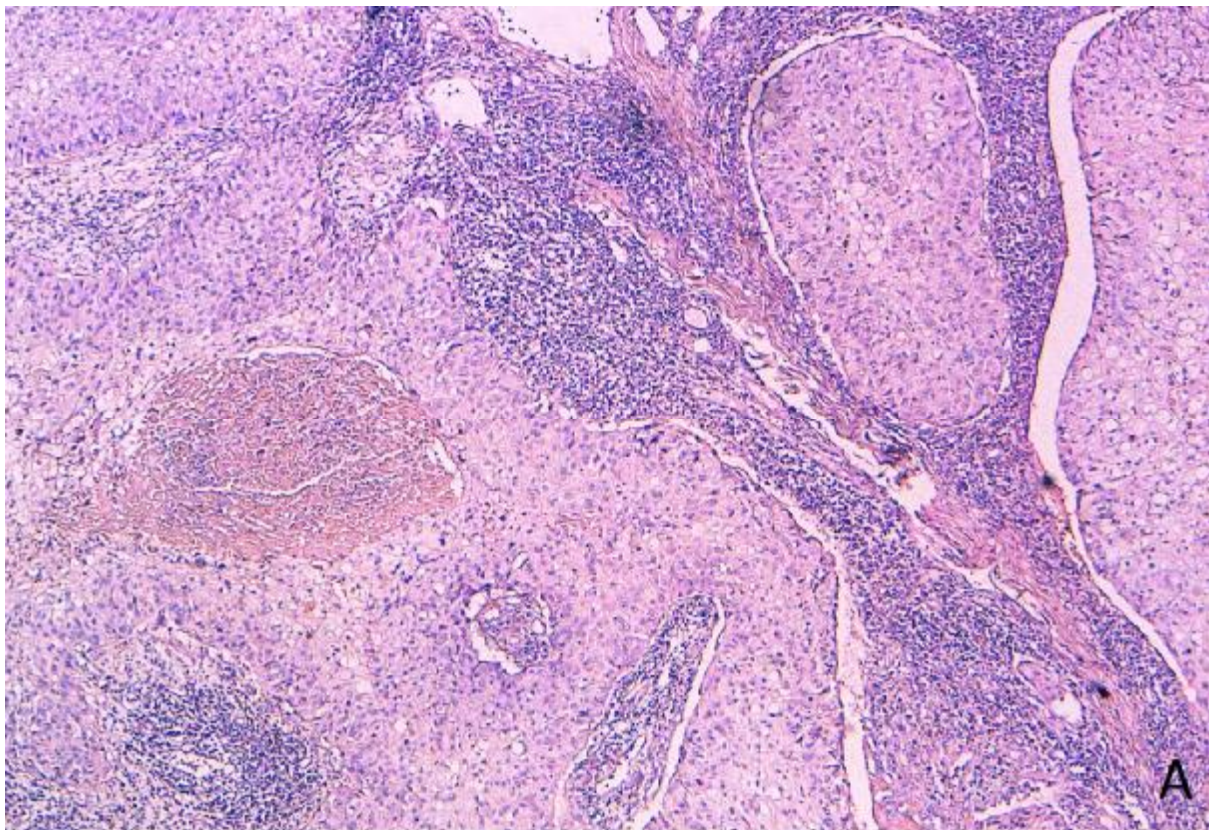


Figure 48 carcinome épidermoïde invasif HES\*50 (image du service d'anatomie pathologique Ref LABO: 11589/12)

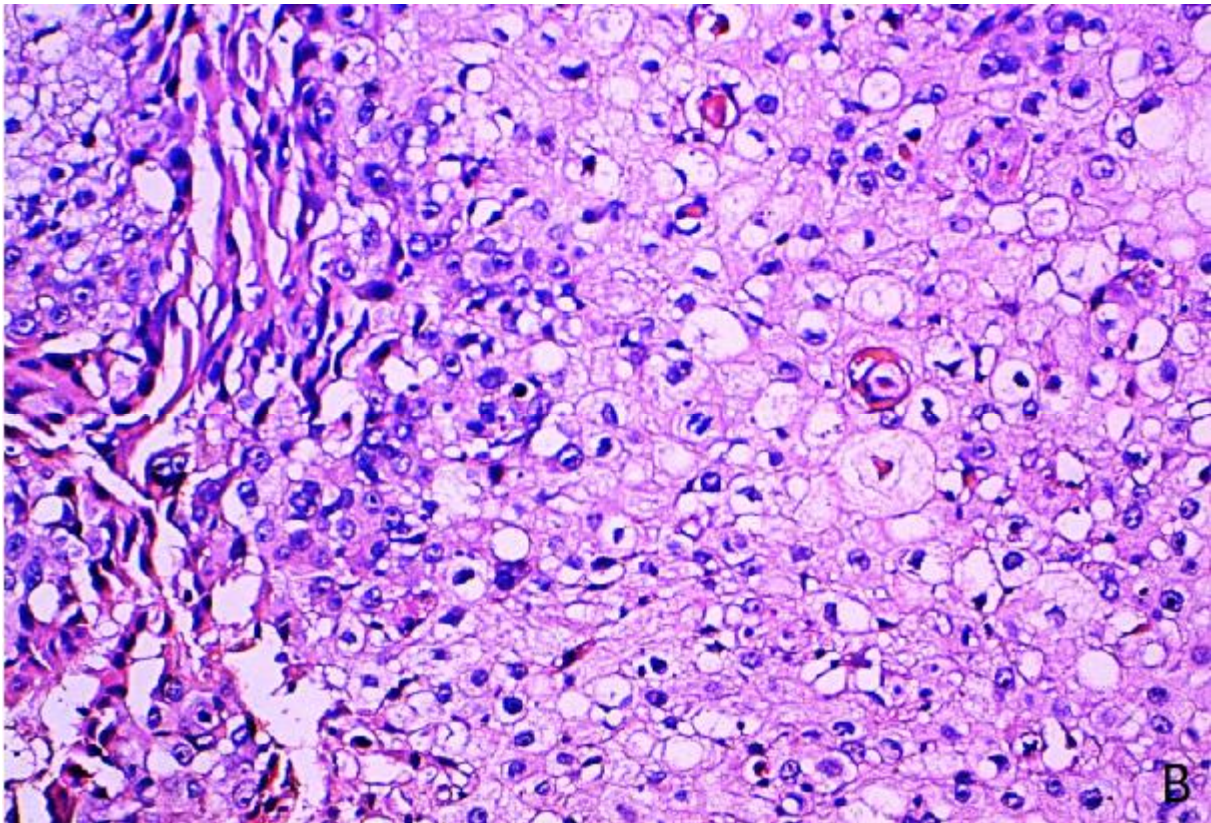


Figure 49 carcinome épidermoïde invasif HES\*200(image du service d'anatomie pathologique Ref LABO: 11589/12)

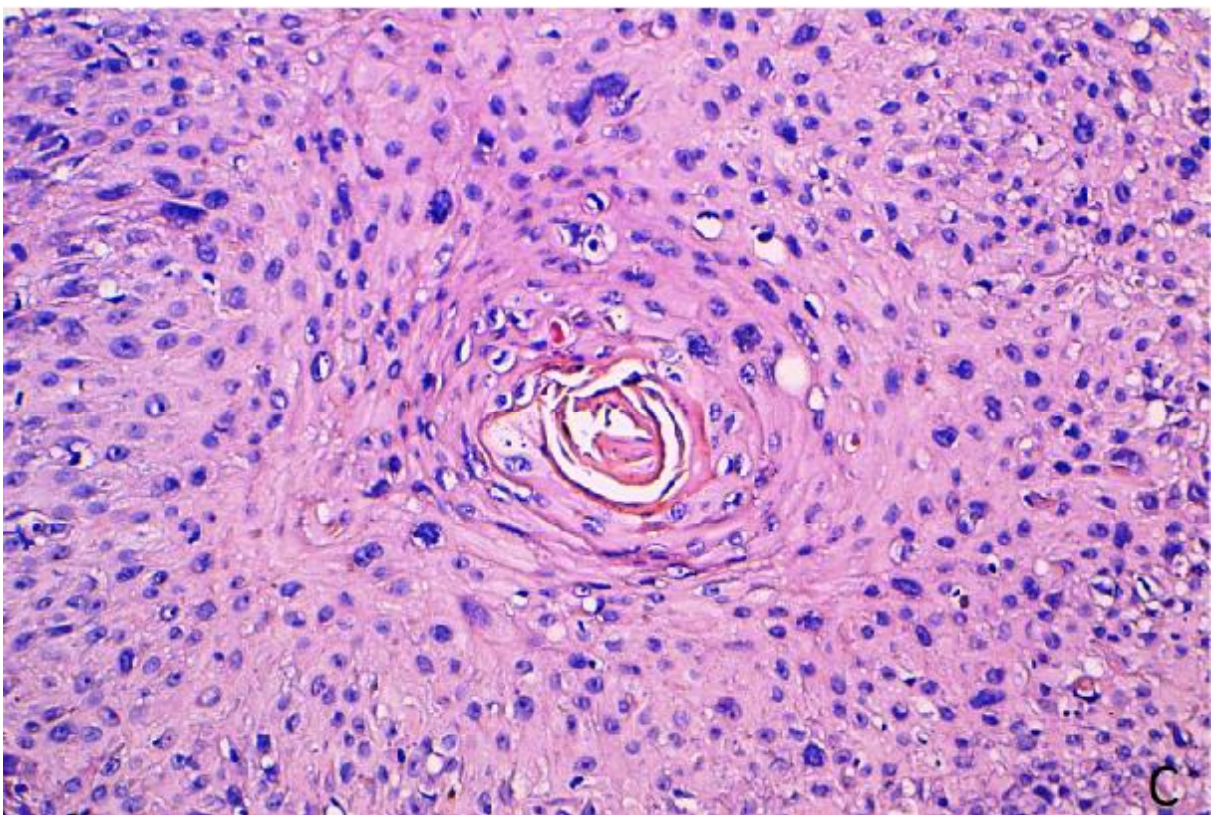


Figure 50 carcinome épidermoïde invasif HES\*200 (image du service d'anatomie pathologique Ref LABO: 11589/12)



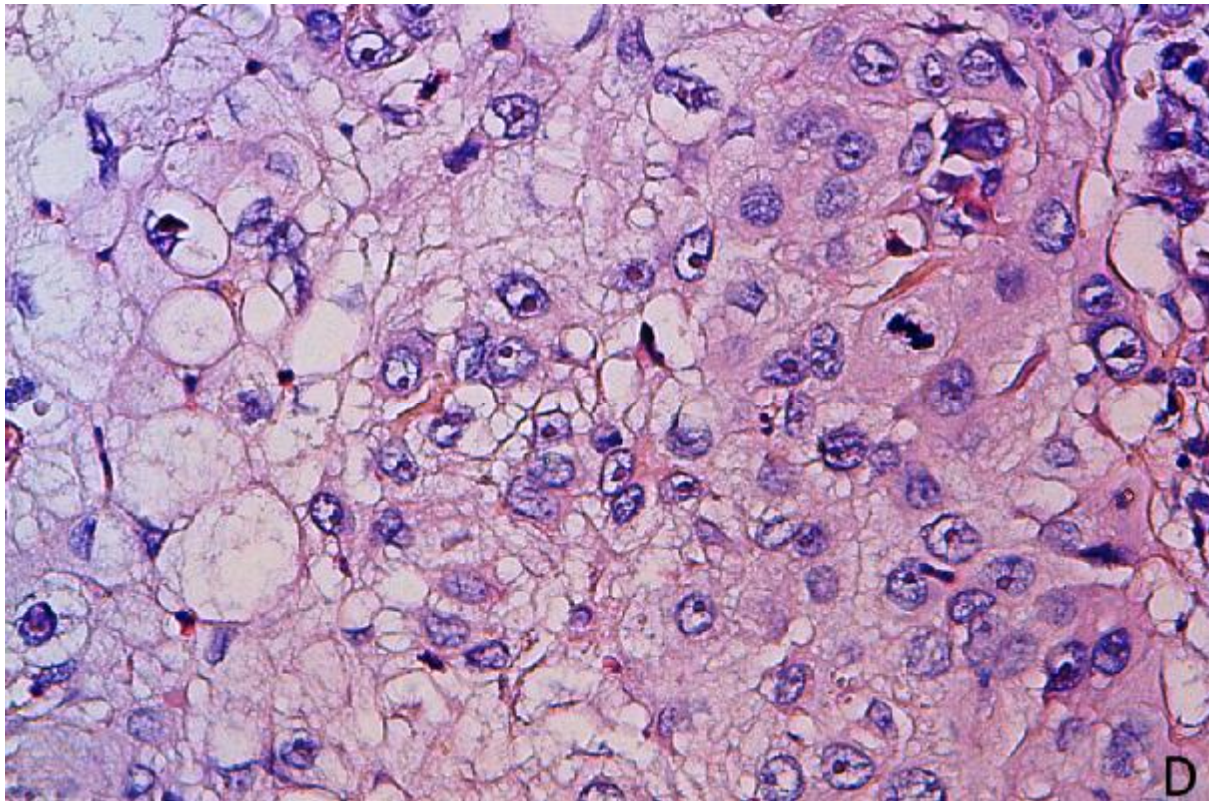


Figure 51 carcinome épidermoïde invasif HES\*400 (image du service d'anatomie pathologique Ref LABO: 11589/12)

Il s'agit d'une prolifération carcinomateuse disposée en massifs avec stroma tumoral inflammatoire (A). Les cellules tumorales sont de grandes tailles polygonales dotées d'un noyau atypique volumineux irrégulier et possédant plusieurs nucléoles avec des figures de mitoses, il s'entoure d'un cytoplasme abondant éosinophile (D). Des signes de maturations sont notées à type de cellules dyskératosique (B) et de globes cornés(C) (fig 48,49,50,51).

Tableau 8 tableau comparatif du nombre de cas selon chaque étude

	CIN	Carcinome épidermoïde invasif
Murat et al (15)	22	38
Mckelvie et al (16)	23	3
Notre série	3	9

### C. L'apport de l'immunohistochimie :

L'immunohistochimie permet de localiser des antigènes dans les tissus et les cellules au moyen d'anticorps, la réaction antigène/anticorps pouvant être observée au microscope, permet de mettre en évidence :

- des protéines contribuant au diagnostic positif et différentiel (fig 52) voire au pronostic.
- de nombreuses entités pathologiques infectieuses et tumorales (60).

Le test de coloration immunohistochimique, les colorants des panels d'anticorps avec les marqueurs épithéliaux incluent l'hématoxyline et l'éosine, l'acide périodique de schiff, l'AE1/AE3, l'antigène de membrane épithéliale(EMA) et les cytokératines à poids moléculaire bas et élevé (CK-LMW et CK-HMW) jouent un rôle important dans l'évaluation du CEC (71).

La protéine Ki67 est un marqueur cellulaire de la prolifération et elle est détectée avec l'anticorps monoclonal MIB-1. Ce marqueur fournit une bonne mesure de la fraction de croissance tumorale permettant une nouvelle classification (voire classification)

le carcinome mucoépidermoïde est composé de divers portions contenant des éléments sécrétant du mucus que l'on peut voir avec les colorants suivants : mucicarmine, bleu alcian, CAM5.2 etBRST-1. Les variantes à cellules fusiformes comprennent des cellules fusiformes, par opposition aux cellules épithéliales atypiques et montrent fréquemment des desmosomes au microscope électronique (71).

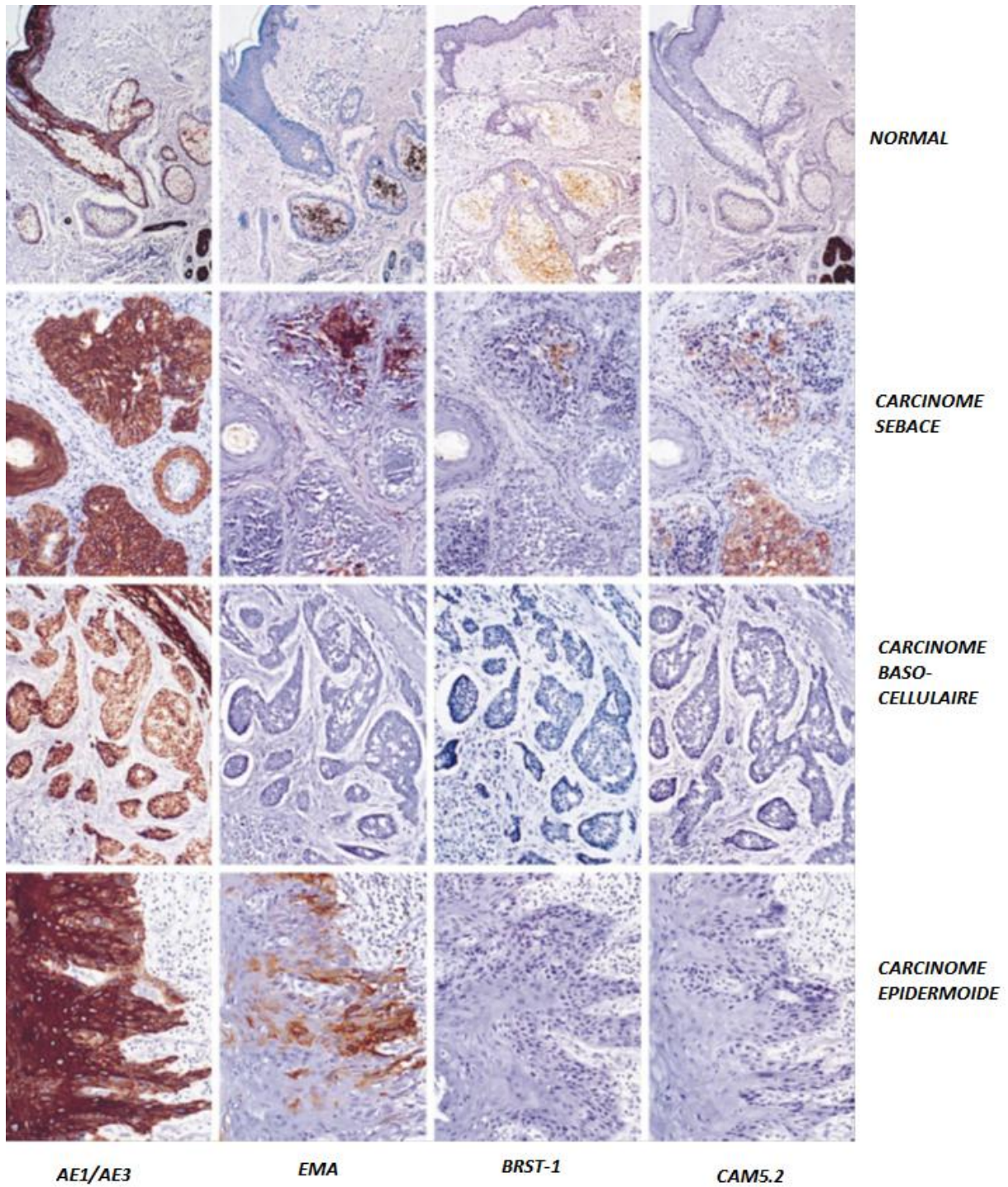


Figure 52 : Intérêt de l'immunohistochimie dans le diagnostic différentiel de la pathologie tumorale conjonctivale (60)

# Bilan d'extension

## A. Bilan d'extension locale :

### 1. Biomicroscopie ultrasonique (BMU)

La BMU est utilisée lorsqu'un envahissement intraoculaire est soupçonné ou que la tumeur adhère au globe oculaire. Une échographie normalisée est également utile lorsque l'on soupçonne un envahissement intraoculaire et orbitaire (6,61).

L'imagerie ultrasonique à haute fréquence (50 MHz) des lésions dysplasiques squameuses conjonctivales permet de mesurer précisément l'épaisseur de la tumeur, ce qui peut être un prédicteur de la survie. L'imagerie préopératoire permet de délimiter la relation de la tumeur avec les structures de la cornée (membrane de Bowman intacte, envahissement stromal) et sa relation avec la sclère sous-jacente (envahissement scléral, atteinte des vaisseaux efférents). Les tumeurs de dysplasies squameuses limbiques nodulaires typiques révèlent une masse solide ayant une faible réflectivité interne, alors que les tumeurs plus diffuses se propagent sur une surface plus grande avec des marges qui sont souvent plus difficiles à délimiter précisément (6,61).

La BMU préopératoire peut aider le chirurgien ophtalmologiste à déterminer le type et l'étendue de la kératectomie superficielle et/ou de la sclérectomie superficielle nécessaire au moment de l'excision initiale de la tumeur (6,61).

### 2. La tomographie à cohérence optique (62):

Le tomographe à cohérence optique a rayon infrarouge de 1310 de longueur d'onde est un instrument d'évaluation du segment antérieur facile à manipuler qui permet d'explorer la chambre antérieure.

La TCO permet d'obtenir très rapidement une image de la cornée assez proche de celle obtenue avec les topographes, avec en plus, la possibilité d'apprécier la qualité des structures cornéennes. Ceci permet de fournir des données précises sur la taille, les rapports et l'extension intraoculaires des tumeurs limbiques (fig 53,54).

Enfin, l'utilisation de faisceaux de puissances et de longueurs d'ondes différentes permet d'entrevoir une exploration du segment antérieur encore plus fine, assez proche des coupes histologiques

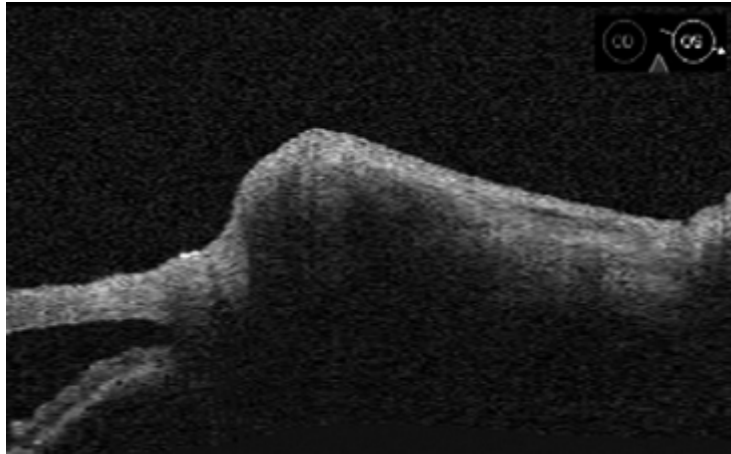


Figure 53 aspect en OCT d'une tumeur conjonctivale: absence de visibilité des structures sous-jacentes (sclère et corps ciliaire) (42)

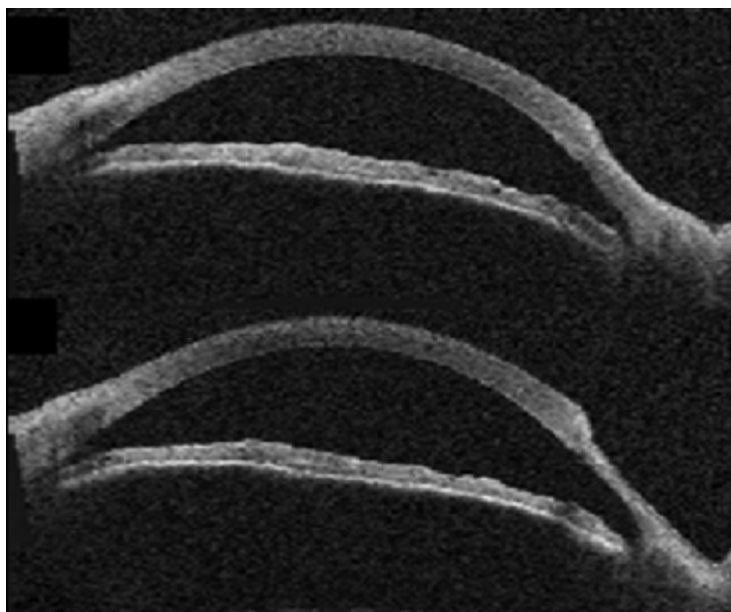


Figure 54 aspect d'une tumeur cornéenne associée à une ulcération cornéenne en OCT (42)

### 3. Imagerie de la surface oculaire par microscopie confocale :

#### l'histologie sans prélèvement(63)

La microscopie confocale cornéenne a apporté dans les années 90 une nouvelle vision des structures cornéennes en apportant des images cellulaires proches de l'histologie. Ces systèmes étaient cependant onéreux, lourds d'utilisation, de résolution insuffisante et donnaient peu d'informations sur les structures superficielles ou périphériques. Ces microscopes confocaux sont donc surtout restés des outils de recherche clinique plus que de pratique courante. Le module cornéen du HRT apporte désormais un accès simple et de haute résolution à toutes les structures de la surface oculaire.

La cornée, mais aussi les structures plus périphériques comme la conjonctive ou la sclère, peuvent ainsi être examinées avec un facteur grossissant à une échelle histologique. L'aspect des cellules est en effet voisin de ce que peut apporter une histologie classique.

Il est important de se familiariser avec ces images car ce type d'exploration deviendra dans un proche avenir un outil d'évaluation pratique et standardisé d'analyse de la surface oculaire et de ses pathologies.

En cas de CEC la microscopie confocale met en évidence des cellules irrégulières, de grande taille, présentant de volumineux noyaux plurinucléés et hyperréfectifs (42,64).

#### **B. Bilan d'extension régionale et général :**

L'extension du CEC se fait avant tout localement par continuité d'abord en surface, puis en profondeur rendant l'ablation difficile. Les métastases lymphatiques (prétragiennes et sous-angulomaxillaires) et générales (cœur, poumon, cerveau) sont rares et concernent essentiellement les tumeurs très évoluées. (14)

Un examen radiologique (TDM, imagerie à résonance magnétique [IRM] et TEP) peut être effectué pour examiner le statut des ganglions régionaux, les sinus paranasaux, l'orbite, le cerveau et le thorax. Des études en cours visent à clarifier le rôle de la biopsie du ganglion sentinelle dans la stadification précise du carcinome à cellules squameuses invasif (6).

L'envahissement de l'orbite par une tumeur conjonctivale est suspecté grâce aux anomalies cliniques mais au mieux exploré par des techniques d'imagerie devenues extrêmement performantes et beaucoup plus accessibles depuis ces dernières années.

L'imagerie par TDM (fig 56) et IRM (fig55) reste la meilleure en matière d'exploration de la propagation orbitaire des tumeurs conjonctivales en montrant le siège et précisant les limites postérieures de cette extension et ainsi guider la résection chirurgicale. C'est aussi le cas lors de récurrence tumorale.

L'échographie, le scanner et l'IRM sont les trois techniques modernes, directes, le plus souvent utilisées. Les progrès technologiques réguliers qui ont touché ces trois techniques depuis leur avènement respectif font qu'il convient, au moins pour des raisons économiques, de ne pas pratiquer toutes ces méthodes chez chaque patient d'entrée de jeu, mais de choisir celle(s) qui permettra(ont) d'obtenir le plus d'informations diagnostiques à moindres frais, tout en restant le moins agressif pour le patient.

Le scanner et l'IRM orbitaire permettent au mieux de déterminer la taille de la tumeur, de préciser l'envahissement orbitaire et de voir s'il y a une atteinte des muscles, de la graisse extra-conique et intra-conique, du nerf optique, des os et des sinus, ou parfois même du tissu cérébrale.

La TDM orbito-cérébrale est demandée chez 50% de nos patients qui a objectivé chez une seule patiente un envahissement oculaire et une infiltration



orbitaire, alors que l'IRM a été réalisée 2 fois, qui n'ont pas objectivé d'extension locorégionale.

Dans le cadre du bilan d'extension générale tous les patients ont bénéficié d'une radiographie pulmonaire, et d'une échographie abdominale chez 7 patients revenants sans particularité

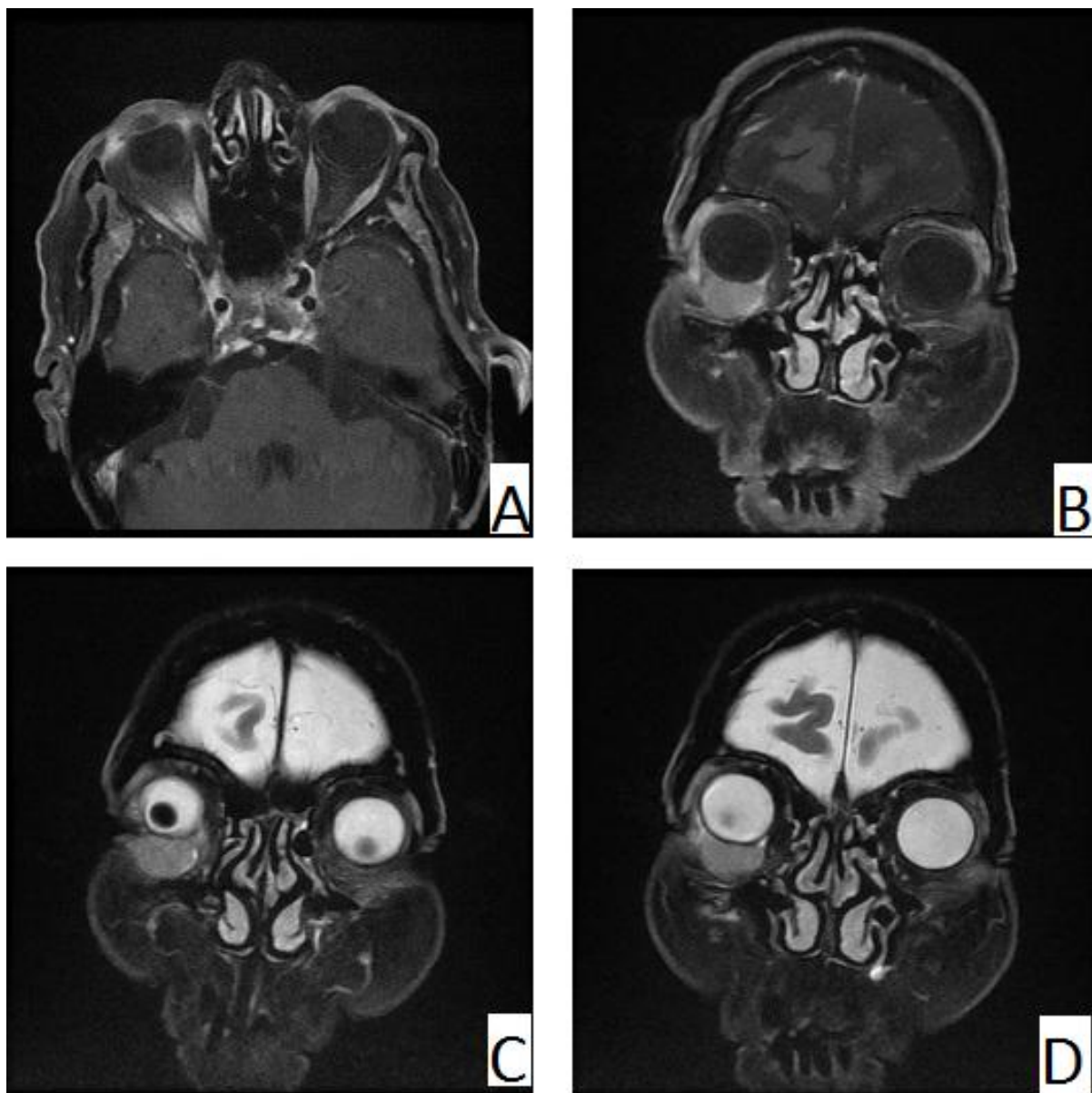


Figure 55 IRM orbitaire et cérébrale (T1, T2, FLAIR) coupes axiales (A) coupes coronales (B, C, D) (Images du service de radiologie du CHU Hassan II FES) Processus tissulaire de la conjonctive palpébrale inférieure hypo-intense en T1 modérément hyper-intense en T2 rehaussé de façon homogène. Qui respecte la paroi hypo-intense du globe oculaire qui reste continue et régulière. Il respecte également la graisse intra orbitaire

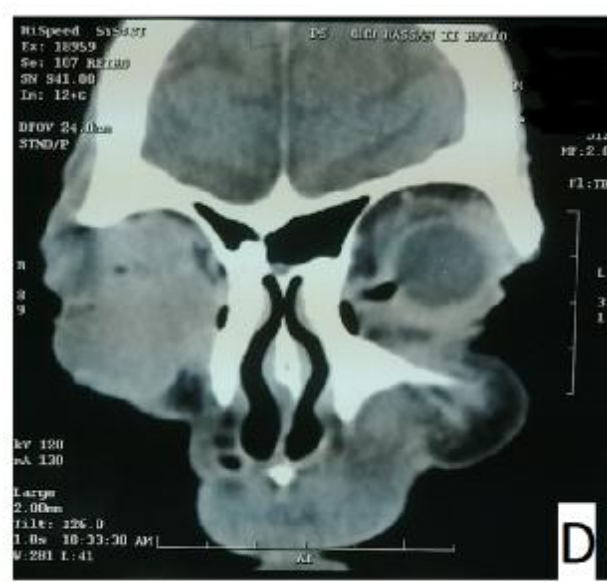


Figure 56 TDM orbitaire et cérébrale en coupes axiales(A,B) et coronales(C,D) (images du service de radiologie du CHU HASSAN II) processus tissulaire conjonctival envahissant la partie antérieure du globe oculaire, les muscles droits et la graisse extra-conique, ce processus respecte la graisse intra-conique et les parois orbitaires.

# Classification TNM

La stadification clinique est fondée sur l'évaluation du cancer par une inspection de la tumeur. On effectue un examen à la lampe à fente, la palpation des ganglions régionaux et une photographie clinique et l'on utilise également la BMU lorsqu'un envahissement intraoculaire est soupçonné ou que la tumeur adhère au globe oculaire. Une échographie normalisée est également utile lorsque l'on soupçonne un envahissement intraoculaire et orbitaire. Un examen radiologique (TDM, imagerie à résonance magnétique [IRM] et TEP) peut être effectué pour examiner le statut des ganglions régionaux, les sinus paranasaux, l'orbite, le cerveau et le thorax. Des études en cours visent à clarifier le rôle de la biopsie du ganglion sentinelle dans la stadification précise du carcinome à cellules squameuses invasif. La stadification inclut également la classification clinique et la classification pathologique, telles que décrites par l'AJCC. Cette classification est applicable aux carcinomes conjonctivaux avec une histoire naturelle d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux, la possibilité de métastases hématogènes, ainsi qu'ultérieurement, une atteinte locorégionale et la présence de métastases (6,65).

## I. Classification clinique (6,65).

### A. Tumeur primitive (T)

TX : La tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0: Aucun signe de tumeur primitive

Tis: Carcinome in situ

T1: Tumeur  $\leq 5$  mm dans sa plus grande dimension<sup>1</sup>

T2: Tumeur  $> 5$  mm dans sa plus grande dimension, sans envahissement des structures adjacentes

T3: Tumeur envahissant les structures adjacentes (sauf l'orbite)

T4: Tumeur envahissant l'orbite avec ou sans extension supplémentaire

T4a: Tumeur envahissant les tissus mous orbitaires sans envahissement osseux

T4b: Tumeur envahissant les os

T4c: Tumeur envahissant les sinus paranasaux adjacents

T4d: Tumeur envahissant le cerveau

Dans notre série :

Tis : 2 de nos patients avait un carcinome in situ,

T1 : Chez un seul patient la taille tumorale était inférieure à 5mm,

T2 : aucun

T3 : chez 6 patients la tumeur était cornéo-conjonctivale

T4a : chez 3 patients la tumeur avait envahi les tissus mous orbitaires sans envahissement osseux

## B. Ganglions lymphatiques régionaux (N)

NX: Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent être évalués

N0: Pas de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux

N1: Métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux

L'examen des aires ganglionnaires chez tous les patients était normal

## C. Métastase à distance (M)

MX: Les métastases à distance ne peuvent être évaluées

M0: Pas de métastases à distance

M1: Métastases à distance

Aucune métastase à distance n'a été notée chez nos patients

## II. Classification pathologique (pTNM) (6,65).

### A. Tumeur primitive (T)

pTX : La tumeur primitive ne peut être évaluée

pT0 : Pas de signe de tumeur primitive

pTis : Carcinome in situ

pT1 : Tumeur(s) de la conjonctive bulbaire,  $\leq 5$  mm dans sa plus grande dimension.

pT2 : Tumeur(s) de la conjonctive bulbaire,  $> 5$  mm dans sa plus grande dimension.

pT3: Tumeur(s) de la conjonctive envahissant, les structures adjacentes (sauf l'orbite)

pT4 : Tumeur envahissant l'orbite avec ou sans extension

## B. Ganglions lymphatiques régionaux (pN)

pNX: Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent être évalués

pN0 : Pas de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux

pN1 : Métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux

## C. Métastases à distance (M)

pMX : Les métastases à distance ne peuvent être évaluées

pM0 : Pas de métastases à distance

pM1 : Métastases à distance

## III. Regroupement des stades: (6)

Pas de regroupement des stades recommandé à ce jour.

## IV. Grade histopathologique : (6)

représente la tumeur primitive

GX : Le grade ne peut être évalué

G1 : Bien différencié

G2 : Modérément différencié

G3 : Mal différencié

G4 : Non différencié

Chez nos patients la tumeur primitive était :

G1 : bien différencié chez 5 patients

G2 : moyennement différencié chez 2 patients

## V. Biomarqueurs (6)

- a. La fraction de croissance Ki-67 est-elle  $\leq 5\%$ ?
- b. La fraction de croissance Ki-67 se situe t-elle entre 5% et 10%?
- c. La fraction de croissance Ki-67 se situe t-elle entre 10 % et 20 %?
- d. La fraction de croissance Ki-67 se situe t-elle entre 20% et 50%?
- e. La fraction de croissance Ki-67 est-elle  $> 50\%$ ?

**DIAGNOSTIC**  
**DIFFERENTIEL**



Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec les lésions dégénératives d'aspect tumoral et les autres tumeurs épithéliales

## I. Affections dégénératives d'aspect tumoral

### 1) Ptérygion (fig57,58)

C'est une néoformation fibro-vasculaire connue depuis l'Antiquité(66). Cette lésion est facilement reconnaissable du fait de sa forme en « aile » et d'une vascularisation riche dirigée vers le centre de la cornée(20). Le ptérygion survient préférentiellement chez l'homme jeune exposé fréquemment aux ultraviolets par son origine géographique ou sa profession. Les facteurs de risque sont les ultraviolets, notamment ultraviolets B (seul facteur prouvé), la poussière, le vent, la chaleur et la sécheresse par phénomène d'irritation de surface, La découverte d'un ptérygion peut être faite suite à des signes d'appels ou fortuitement (66).

Les circonstances de découverte de ptérygions sont variées: larmoiement, sensation de corps étranger, prurit, baisse d'acuité visuelle, ou une diplopie par limitation des mouvements du globe due à la traction conjonctivale(66)

Il se localise préférentiellement sur la conjonctive bulbaire dans la fente palpébrale et en nasal dans 90 %. Cependant, il peut également être naso-temporal (10 %) ou temporal exceptionnellement. Il est souvent bilatéral et asymétrique (20)

Un ptérygion au stade précoce peut ressembler à une pingouécula, à un choristome complexe, à un carcinome in situ ou à un naevus non pigmenté atteignant le limbe. (66)

Histologiquement le ptérygion est une bande de tissu conjonctif vascularisé recouvert d'un épithélium stratifié. Dans le stroma, une dégénérescence élastotique (atteinte de l'élastine du tissu connectif d'aspect irrégulier et fracturé) peut être présente(20).



Figure 57 un ptérygion de la région temporale du côté Dt et de la région nasale du côté Gche (photo du service d'ophtalmologie CHU Hassan II)

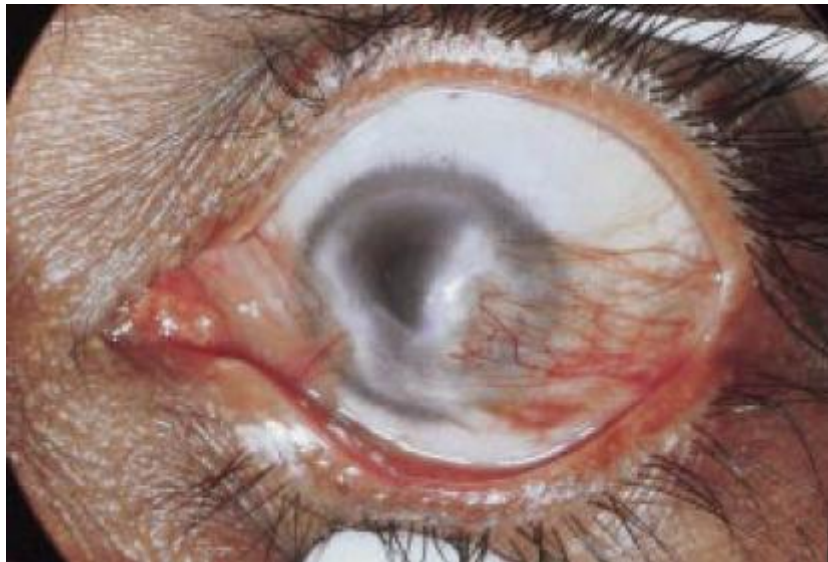


Figure 58 un ptérygion de la région nasale et temporale de la conjonctive recouvrant une grande partie de la cornée (20)

## 2) Pinguécula(20)

Située Dans la zone interpalpébrale, sous forme d'une masse jaunâtre triangulaire qui peut atteindre le limbe. Elle est parfois inflammatoire et interfère avec l'homogénéité du film lacrymal dans la cornée périphérique (fig 59).

Sur le plan histologique la zone surélevée est recouverte d'un épithélium normal et contient du tissu connectif dégénéré avec parfois nécrose de coagulation caractérisant l'élastose du tissu connectif.

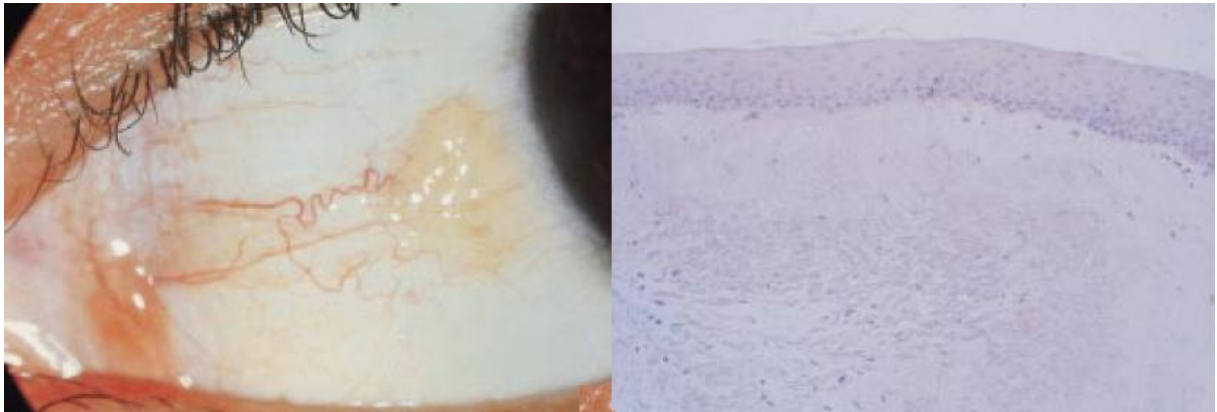


Figure 59 : A droite : pinguécula dans la région nasale. A gauche l'épithélium de la conjonctive intacte avec accumulation d'un tissu connectif dégénératif à côté d'une zone de rupture des fibres élastiques (élastose)(20)

## II. Les tumeurs épithéliales

### 1) Papillomes (fig 60) (20)

Ils peuvent survenir dès l'enfance, être multiples, bilatéraux et d'origine infectieuse ; ils sont souvent pédonculés. Le papillome survenant chez l'adulte est plus souvent unilatéral et peut être pédonculé ou sessile. Le site de prédilection est la conjonctive nasale près de la caroncule et du pli. Le système de drainage lacrymal peut être atteint dans les papillomatoses. Cliniquement, le papillome apparaît comme gélatineux, rosé, avec souvent de petites taches rouges représentant de fins vaisseaux sanguins perpendiculaires à la surface. Les papillomes, pigmentés chez le mélanoderme, peuvent être confondus avec un naevus ou un mélanome.

Sur le plan histologique L'épithélium conjonctival hyperplasique et acanthotique couvre des capillaires arborisés inclus dans des tiges de tissu conjonctif lâche. Des cellules caliciformes peuvent être présentes. Quelques cellules

épithéliales individuelles près de la surface peuvent présenter un aspect de poikilocytose.

Une entité séparée apparaît être le papillome limbique sessile qui est difficile à différencier cliniquement du carcinome in situ, avec aussi une tendance à la récurrence, alors qu'il est très rare qu'un papillome progresse vers la dysplasie ou le carcinome.



Figure 60 papillome limbique sessile, les taches rouges typiques représentant des réseaux vasculaires perpendiculaires à la surface (20)

## 2) Kératose actinique (20)

Il s'agit d'une plaque blanchâtre bien délimitée, le plus souvent située dans les zones de la conjonctive exposées au soleil ; l'aspect clinique peut être identique à celui d'une leucoplasie.

Histologiquement l'épithélium présente des signes de dysplasie et d'atrophie, il peut exister une dégénérescence élastotique dans le stroma sous-jacent.

## 3) Leucoplasie (fig 61)(20)

C'est une décoloration blanchâtre de la surface conjonctivale. L'oeil peut montrer des signes d'inflammation

Sur le plan Histologique On note une kératinisation des couches superficielles et l'architecture épithéliale est normale



Figure 61: leucoplasie du cul de sac inférieur(20)

#### 4) Hyperplasie pseudocarcinomateuse ou pseudoépithéliomateuse (20) (fig 62)

L'épithélium conjonctival au-dessus d'une lésion inflammatoire de la conjonctive peut devenir épais et leucoplasique, simulant un carcinome

Histologiquement L'épithélium acanthotique et parakératotique peut « envahir » le stroma sous forme de longs prolongements réticulés irréguliers. Les plis, à la différence de l'épithélium conjonctival normal, peuvent contenir des kystes kératinisés mais il n'y a pas d'atypie cellulaire. L'épithélium est souvent envahi par des cellules inflammatoires, ce qui est rare dans les véritables carcinomes.



Figure 62: hyperplasie pseudo-carcinomateuse(20)

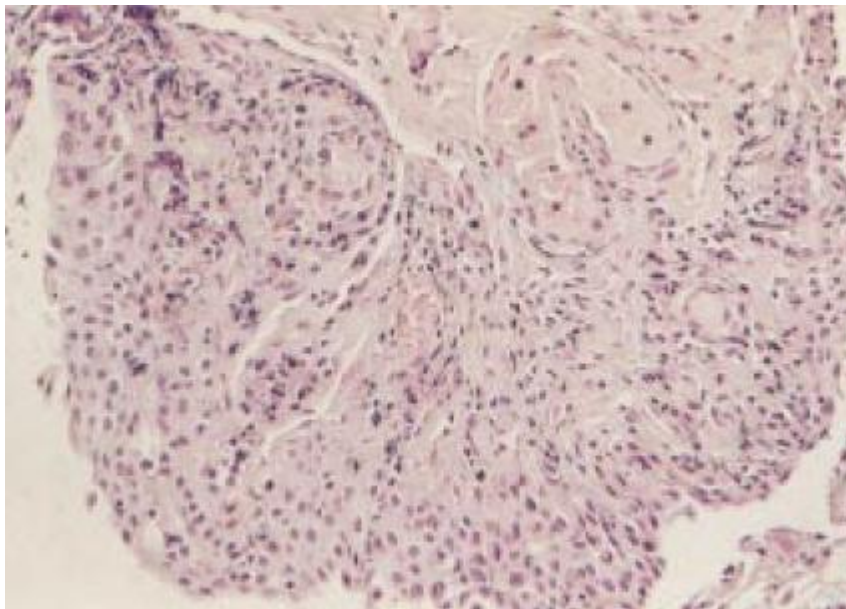


Figure 63 hyperplasie pseudocarcinomateuse ; hyperplasie et acanthose de l'épithélium recouvrant du tissu inflammatoire vascularisé stimulant une invasion par des prolongements étirés. Il n'y a pas d'atypie cellulaire au sein de l'épithélium hyperplasique. Grossissement \*60 (20)

### III. Tumeurs malignes des tissus mous

#### 1. Angiosarcomes, fibrosarcomes, léiomyosarcomes (fig 64)(20)

Ils sont tous très rares dans la conjonctive et sont beaucoup plus fréquents au niveau de la peau et de l'orbite. Au niveau de la conjonctive, ils n'ont pas un aspect clinique caractéristique. Le diagnostic correct est fait sur le plan histologique grâce à une combinaison de techniques d'histologie conventionnelle, d'immunohistochimie avec de nombreux marqueurs et parfois de microscopie électronique.



Figure 64 léiomyosarcome limbique envahissant la cornée (photo du service d'ophtalmologie CHU hassan II )

#### 2. Sarcome de Kaposi(20)

C'est une tumeur vasculaire d'aspect bleu-rouge qui survient au niveau des extrémités inférieures chez les personnes âgées. Elle peut atteindre la conjonctive chez le sujet jeune ou lors du sida. Elle doit être différenciée cliniquement et histologiquement d'un granulome pyogénique, d'un tissu de granulation, d'un hémangiome. Le plus souvent, les patients sont porteurs d'autres affections opportunistes liées au sida avant qu'un sarcome de Kaposi ne soit détecté. Histologiquement les formes vues précocement montrent des lésions peu différentes d'un tissu de granulation avec des vaisseaux sanguins à paroi fine (type 1). Dans le type 2, on constate l'existence de cellules endothéliales atypiques

fusiformes mélangées avec des espaces en fente contenant des globules rouges extravasés. Dans le type 3, les cellules fusiformes d'origine endothéliale se regroupent en faisceaux denses et peuvent contenir des globules hyalins (acide périodique Schiff positif), qui sont des fragments de globules rouges dégénérés ; le taux de mitose est augmenté (67)

### 3. Histiocytome fibreux (20)

C'est une tumeur rare de la conjonctive et de l'épiscière. Il survient le plus souvent au niveau de l'orbite. Les tumeurs sont des proliférations d'histiocytes modifiés, le plus souvent en forme de fibroblastes, parfois sous forme de cellules fusiformes dilatées simulant des hémangiopéricytomes. Un nombre variable de lymphocytes peut être présent. Il peut être bénin ou malin, sur le plan histologique le diagnostic est facilité par des marquages en immunohistochimie et en microscopie électronique. La différenciation du xanthogranulome d'un côté et d'une histiocytose, comme le granulome éosinophile ou l'histiocytose des sinus de l'autre, doit être effectuée de manière précise.

## IV. Lésions pigmentées mélanocytaires de la conjonctive (20)

### 1. Mélanose conjonctivale (fig 65,66)

Elle est de constatation fréquente chez les mélanodermes, mais elle peut être présente dans toutes les populations. Le plus souvent, le pigment est concentré près du limbe. L'aspect brun de la conjonctive représente le contenu en mélanine des mélanocytes présents dans la couche basale de l'épithélium conjonctival et des mélanophages situés sous l'épithélium. La pigmentation peut être concentrée sous forme de taches brun doré. La cytologie d'exfoliation montre seulement de l'épithélium conjonctival normal, parfois contenant quelques granules de mélanine.





Figure 65 A gauche: mélanose épithéliale conjonctivale. A droite: mélanose acquise de la conjonctive (20)

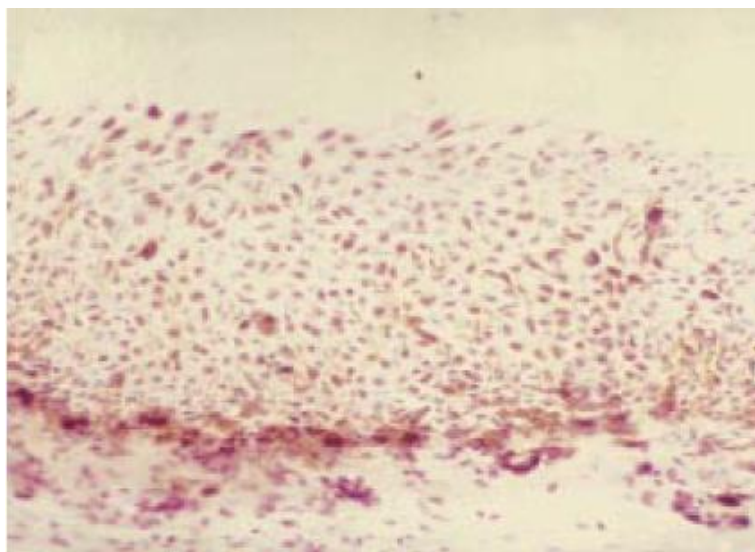


Figure 66 : histologie d'une mélanose primaire acquise: hyperpigmentation des mélanocytes basaux avec aspect cellulaire normal grossissement original \* 80 (20)

## 2. Mélanose primaire acquise (PAM)

C'est une pigmentation plane intraconjonctivale qui commence à l'âge adulte et peut évoluer lentement au sein de la conjonctive touchant à la fois les culs-de-sac, la conjonctive tarsale, le bord libre et la caroncule. Dans de rares cas, elle peut être en continuité avec une mélanose ou un mélanome de la paupière (mélanose de Dubreuilh). La prolifération peut se prolonger au niveau des canaux, des kystes, des canalicules et des glandes. La conjonctive épibulbaire est complètement clivable de la sclère, sauf au niveau du limbe. Son aspect peut varier entre des petites zones de pigmentation punctiforme ou de taches brun doré à des champs continus de

pigmentation en plaque. Sur le plan Histologique : Il y a une augmentation du nombre de mélanocytes et de cellules naeviques dans l'épithélium. La population peut s'étendre de manière diffuse dans les couches profondes dans l'épithélium (infiltration pagétoïde) ou peut être concentrée dans des petites thèques entourées de « zones de rétraction »

### 3. Naevus de la conjonctive (fig 67,68, 69)(20):

Les naevi de la conjonctive prennent souvent l'aspect d'une tumeur conjonctivale pigmentée quiescente dans la région interpalpébrale limbique ou épibulbaire. La vascularisation augmente lorsque la tumeur est en « croissant » ou lors d'un contact avec une lentille épicornéenne ou à la suite d'une inflammation. La localisation dans le cul-de-sac ou à la conjonctive tarsale est rare et doit faire suspecter une mélanose primaire acquise ou un mélanome (68). Très souvent, le naevus contient des zones kystiques à partir de l'épithélium de surface à l'intérieur de la tumeur qui sont transparentes en biomicroscopie. La couleur du naevus peut varier de brun sombre au rose, plus pigmenté ou non pigmenté. Sur le plan Histologique Il s'agit d'une prolifération de cellules naeviques à la base de l'épithélium dans la zone de jonction.

Un naevus peut grossir au cours de l'enfance, de la puberté, de l'adolescence et de la grossesse, par augmentation de son contenu en mélanine (croissance apparente), par augmentation des kystes intralésionnels, par activité mitotique ou par une inflammation secondaire avec vasodilatation, oedème et présence de cellules inflammatoires. Un mélanome peut se développer dans un naevus de manière rare avant l'âge de 18 ans ou de novo.

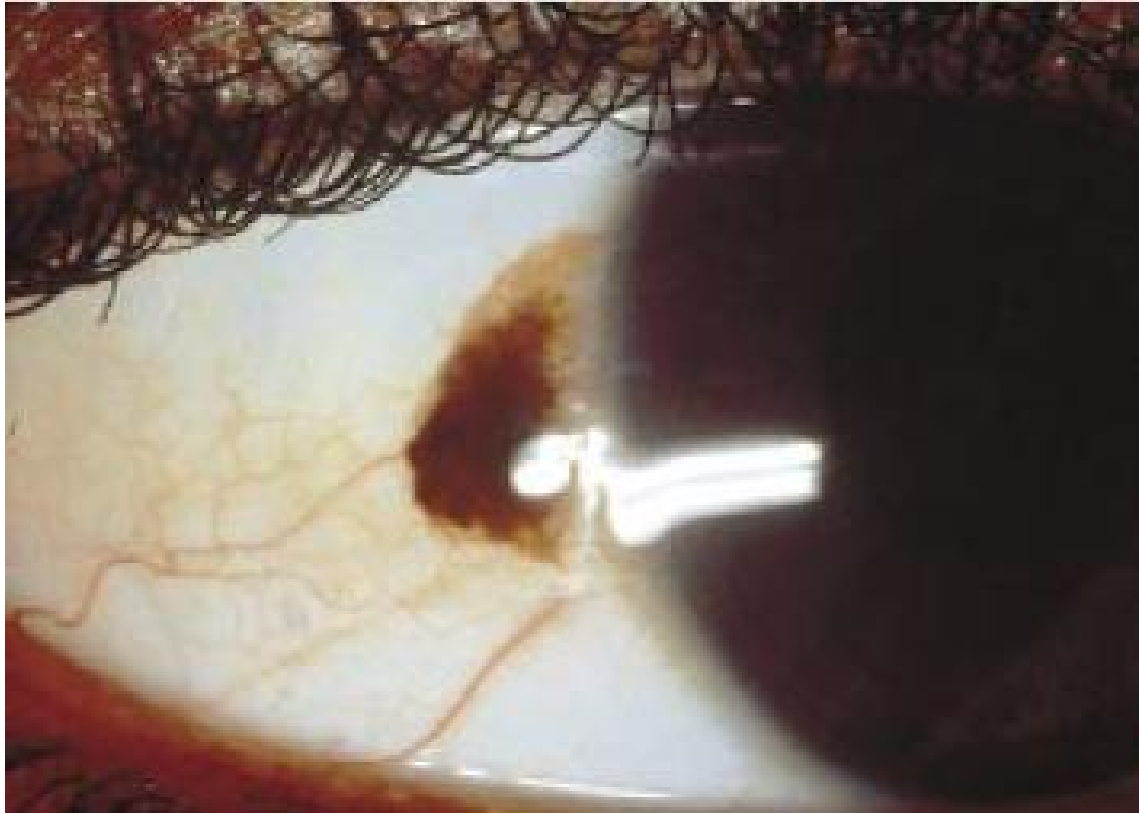


Figure 67 naevus pigmenté limbique (20)



Figure 68 naevus de la conjonctive bulbaire (photo du service d'ophtalmologie du  
CHU Hassan II)

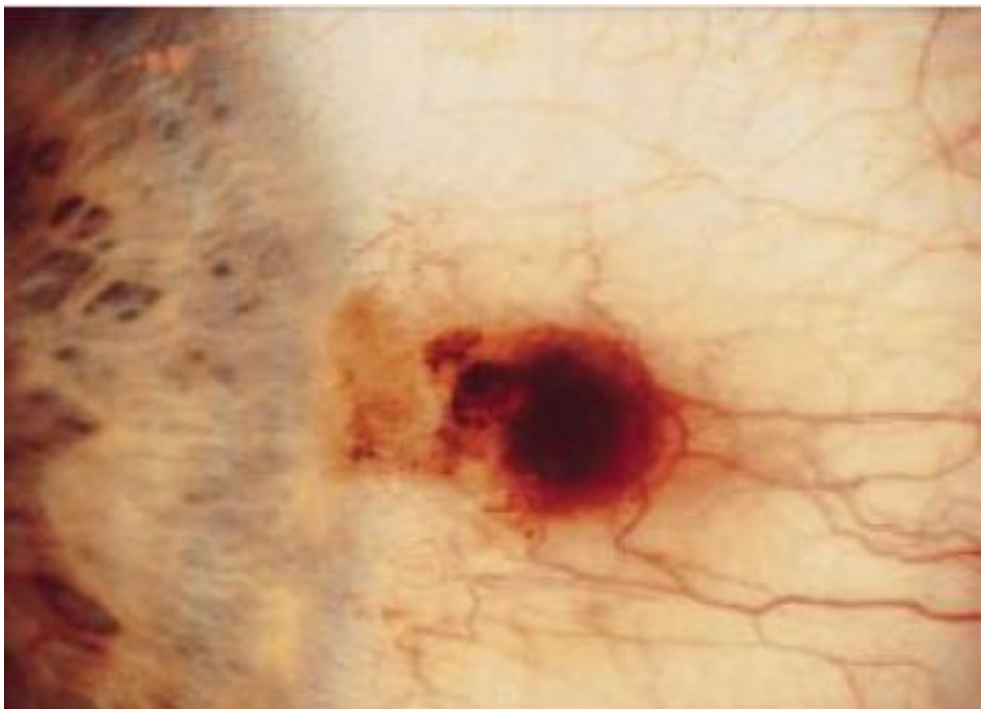


Figure 69 naevus irrégulier limbique(20)

#### 4. Mélanomes ( fig 70, 71, 72) (20) :

Ce sont des tumeurs conjonctivales rares (69) qui surviennent chez l'adulte, le plus souvent entre 40 et 60 ans, mais Croxatto et al (70), en 1987, ont décrit un cas chez un enfant de 11 ans. Ces tumeurs sont très rares chez le mélanoderme. Elles peuvent se développer « de novo » sans lésion précurseur mais peuvent aussi se développer à partir de naevi préexistants ou surtout de mélanose acquise primaire avec atypie. Les signes suspects de malignité sont l'augmentation d'épaisseur, les changements de couleur, l'accentuation de la vascularisation (vaisseaux nourriciers). Certains patients se plaignent de signes atypiques tels que la rougeur, un larmoiement ou une irritation oculaire. Le mélanome est souvent présent dans la zone interpalpébrale près du limbe ou de la conjonctive bulbaire mais peut aussi survenir dans toutes les autres zones, en particulier au niveau du tarse, des culs-de-sac et peut même être pédonculé. Dans les cas associés à une mélanose acquise, l'ensemble de la conjonctive doit être examiné avec soin pour rechercher d'autres mélanomes multifocaux au niveau de la conjonctive tarsale, en particulier de la paupière supérieure. Un retournement et un double retournement de la paupière

peuvent être nécessaires pour trouver la masse tumorale. Des patients porteurs d'une tumeur pigmentée qui avaient subi précédemment l'excision d'un « naevus » dans leur jeunesse doivent, en présence d'une tumeur pigmentée, être suspectés d'avoir un mélanome. Dans de rares cas, un naevus juvénile peut être suivi d'une mélanose acquise et ultérieurement celle-ci peut se transformer en mélanome unique ou multiple. Des patients avec une mélanose précancéreuse cutanée peuvent aussi développer une mélanose acquise primaire de la conjonctive.



Figure 70 mélanome limbique envahissant la cornée (photo du service)

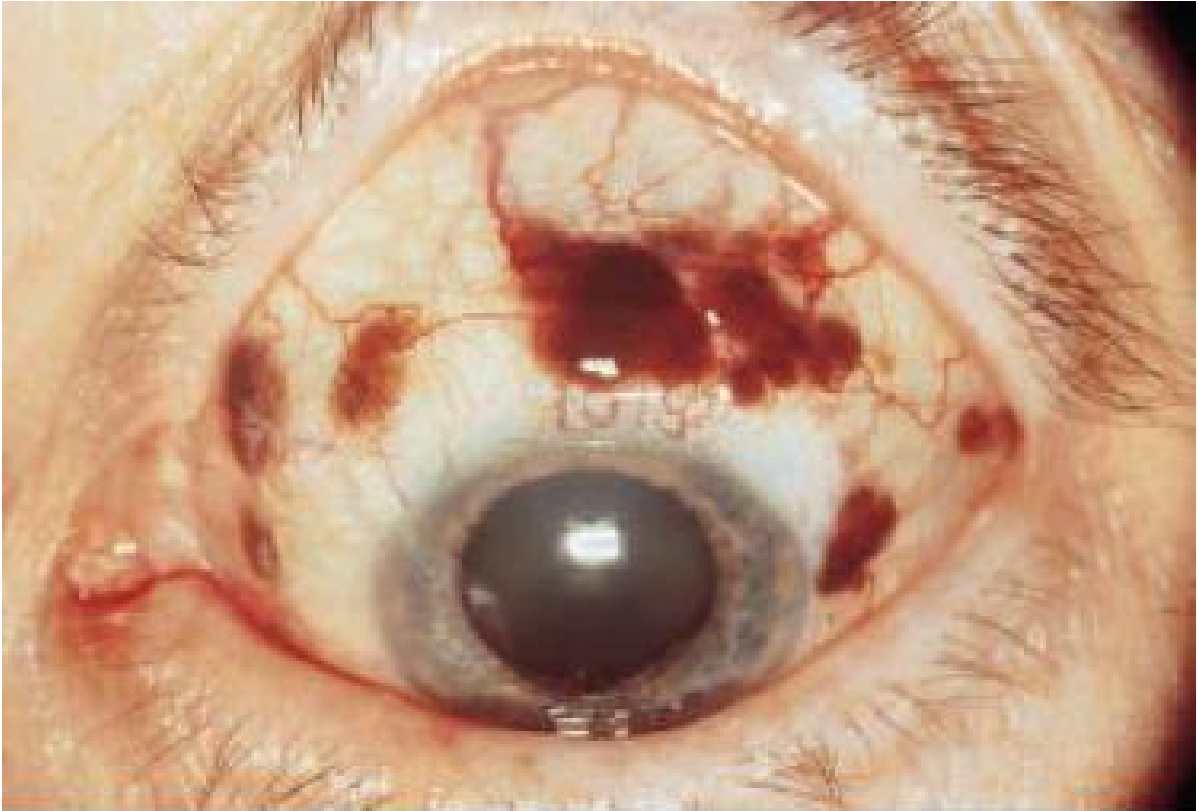


Figure 71 mélanomes multiples sous-conjonctivaux

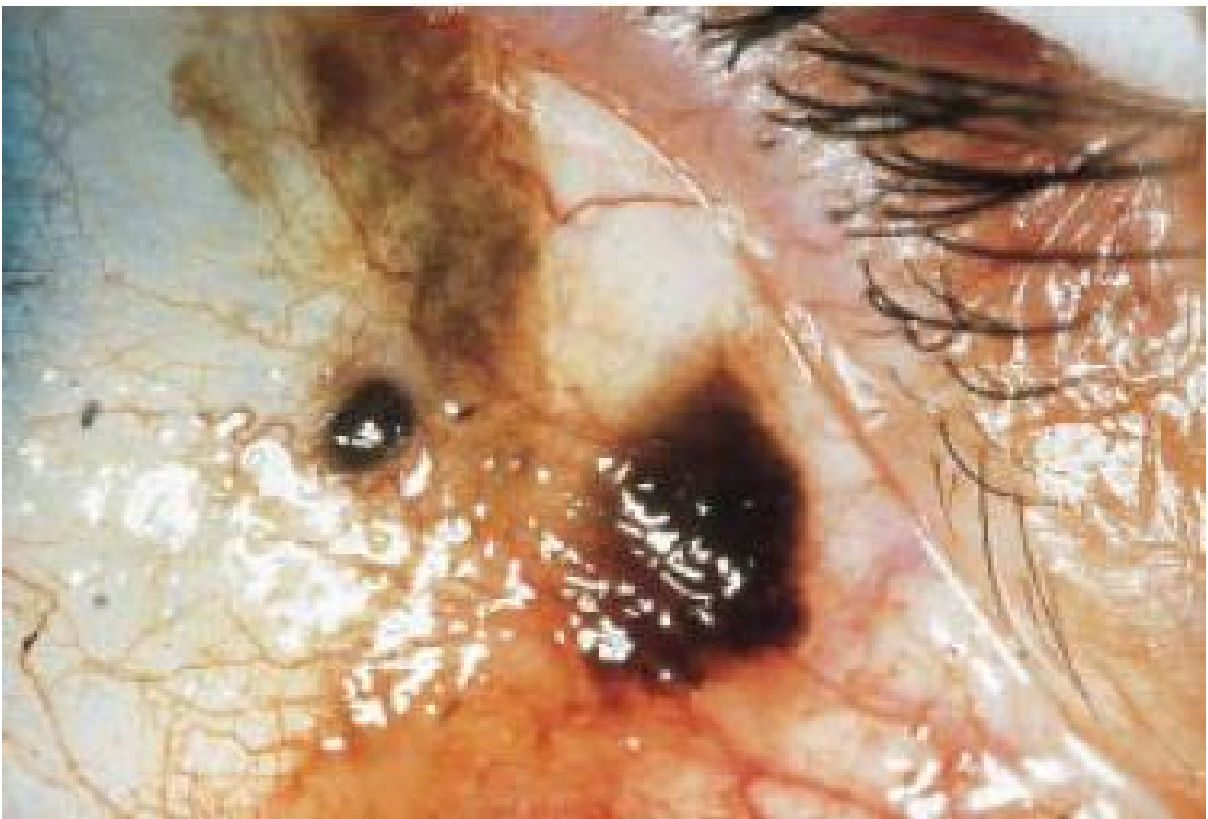


Figure 72 mélanome atteignant la caroncule

Sur le plan histologique : Elle met en évidence une prolifération de cellules « naevoïdes » atypiques connectées à l'épithélium de surface. Parfois, il existe une tendance à former des thèques ; le plus souvent, l'arrangement est irrégulier. À la limite inférieure, il n'y a pas de maturation distincte des cellules névoïdes comme décrite dans le naevus bénin. Rarement, des kystes d'inclusion épithéliale sont notés avec, au niveau intraépithélial, des thèques malignes. Des mitoses peuvent être présentes mais peu nombreuses ; des vaisseaux sanguins larges entourent les lésions. Autour de la tumeur, une couche de cellules inflammatoires, principalement de type lymphocytaire, plasmocytaire et mélanophagique est présente. Parfois, les lymphocytes sont situés autour du mélanome, parfois ils sont agencés sous forme de centre germinatif. L'invasion lymphatique peut être notée. Au niveau des marges, la présence de cellules mélanocytaires intraépithéliales atypiques indique la présence d'une mélanose primaire acquise. La marge chirurgicale doit être libre de cellules mélaniques et de mélanose acquise. Comme il est difficile de délimiter les marges chirurgicales dans les préparations, il est conseillé d'étaler les prélèvements (tampon, papier ou autre technique), d'indiquer la topographie de manière précise et de réaliser des biopsies multiples sur les marges chirurgicales durant l'intervention pour vérifier l'absence de cellules mélaniques ou de mélanose acquise. Il est parfois utile, avant l'excision, de réaliser quelques biopsies.

V. Autres (fig 74,75)



Figure 73 chémosis simulant une carcinome épidermoïde conjonctival (image du service d'ophtalmologie CHU Hassan



Figure 74 brûlure oculaire (image du service d'ophtalmologie CHU Hassan II)



# TRAITEMENT

Devant la difficulté d'établir de grandes séries comparatives avec une pathologie aussi peu fréquente, aucune méthode de traitement n'a pu faire l'objet d'un consensus, et plusieurs approches thérapeutiques ont pu être proposées (3,72)

Le traitement chirurgical reste le plus pratiqué. Néanmoins le taux de récurrence reste important : 30 % en moyenne (10 % à 50 %) (3,4) et a conduit au développement de différentes alternatives thérapeutiques.

## I. Buts :

L'objectif principal du traitement est la guérison du patient tout en respectant au maximum la fonction visuelle. Pour ce faire, le traitement doit éradiquer ou détruire toutes les cellules tumorales. Cette guérison ne peut être affirmée qu'avec un recul suffisant et dans tous les cas une surveillance attentive pendant une longue durée. Cet objectif ne peut être atteint en cas de dissémination importante des cellules tumorales d'où nécessité d'un geste radical.

## II. moyens

### A. La chirurgie

#### 1) La chirurgie conservatrice

##### a) Biopsies-exérèse (40):

En peropératoire qui s'adresse à des lésions de petites tailles en général inférieures à 8mm de diamètre dont elles peuvent représenter le seul traitement

##### b) L'excision selon la technique no-touch :

Le traitement recommandé pour le carcinome épidermoïde classique de siège limbique et conjonctival inclut l'excision selon la technique no-touch de la tumeur avec une marge saine de 2 à 3 mm (fig 75,76, 77), l'épithéliectomie alcoolique (70%) de l'épithélium cornéen adjacent et la cryothérapie selon la technique du double cycle de congélation-décongélation des marges saines de la conjonctive

(6,7,15,73,74). Un objectif important consiste à ne pas perturber la masse tumorale et à utiliser des microinstruments différents.

C'est la qualité d'excision et le passage en zone saine des berges lors de l'intervention qui reste le principal facteur de succès(47). Il faut donc pratiquer une exérèse large (marge de 4 mm)(75), avec parfois l'aide de colorant au Rose Bengale pour mieux évaluer la surface de la tumeur, et pour connaître son invasion en profondeur on s'aidera de la gonioscopie. Il faut pas toucher la tumeur directement avec les instruments, voire en changer, et pratiquer des analyses extemporanées(3).

Cette chirurgie doit être réalisée par un chirurgien expérimenté en chirurgie carcinologique pour éviter toute erreur pouvant conduire à une récurrence.

Des greffes autogènes conjonctivales, des greffes de muqueuse buccale ou des greffes de membrane amniotique peuvent être nécessaires lorsque la résection est plus importante et dans les cas où la formation d'un symblépharon est une complication possible (6,15,73,74). Les tumeurs qui traversent la membrane de Bowman de la cornée (observée à la BMU) et qui adhèrent d'avantage à la cornée peuvent nécessiter une sclérectomie superficielle. Les tumeurs qui adhèrent à la sclère sous-jacente (immobile à l'examen clinique et envahissement noté à la BMU) peuvent nécessiter une sclérectomie superficielle sous la base de la tumeur en vue d'assurer une excision complète. Il faut maintenir un champ chirurgical sec pour favoriser l'adhérence des cellules tumorales à la masse excisée. La cryothérapie adjuvante est appliquée de façon spécifique selon une technique de double cycle de congélation décongélation sur les bords épithéliaux conjonctivaux de la résection et la base de la dissection sclérale (6,15,73). Le traitement alcoolique de la base sclérale a également été utilisé.



Figure 75 photos prises avant (à gauche) et après (à droite) une exérèse chirurgicale selon la no touch technique (photo du service d'ophtalmologie CHU Hassan II)

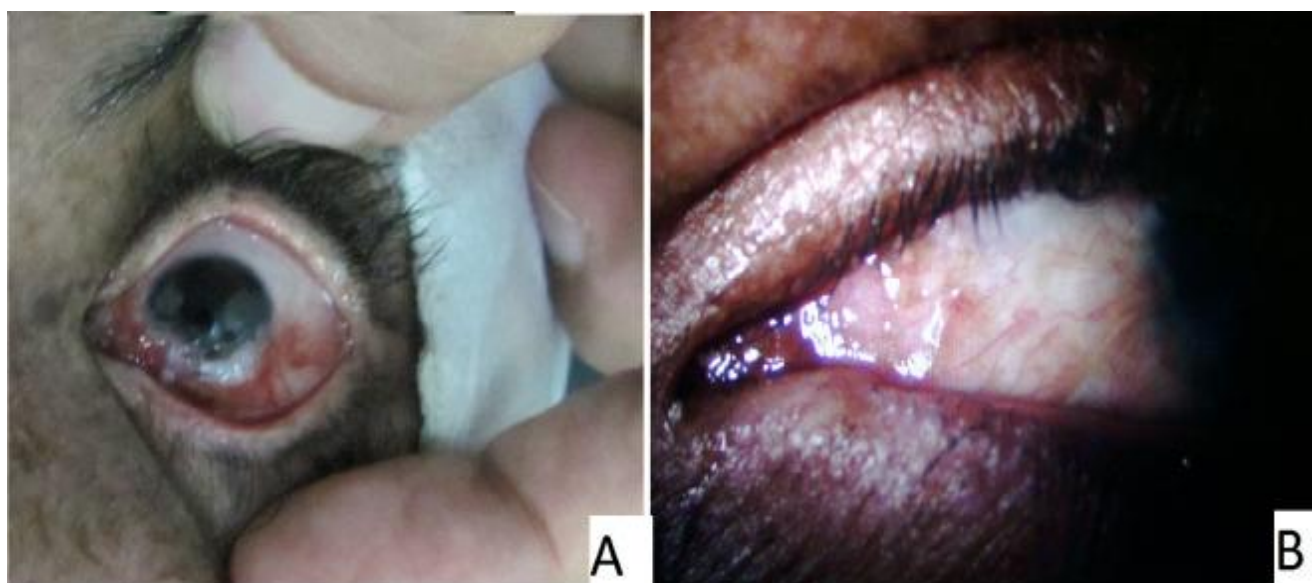


Figure 76 photos prises avant (à gauche) et après (à droite) une exérèse chirurgicale (photo du service d'ophtalmologie CHU Hassan II)



Figure 77 : photos prises avant (à gauche) et après (à droite) une exérèse chirurgicale (76)

c) L'examen anatomo-pathologique extemporané (77):

Très peu de travaux évoquent l'intérêt de l'examen extemporané dans l'analyse des marges d'exérèse d'une tumeur conjonctivale. Pour les carcinomes épidermoïdes conjonctivaux, il est illusoire de prendre des marges de 4-5 mm comme pour les carcinomes spinocellulaires palpébraux. Buus et al. rapportent l'intérêt de l'examen extemporané selon une technique de Mohs adaptée dans cette indication d'une part pour s'assurer de l'exérèse complète et d'autre part pour permettre un « minimum chirurgical » pour une reconstruction plus aisée (78)

Le problème majeur de l'examen extemporané de la conjonctive est la finesse du tissu. Il est indispensable d'orienter le prélèvement (fig 78,79) et d'éviter que la conjonctive ne s'enroule sur elle-même. Sa mise à plat sur une surface plane ou

adsorbante comme un morceau de film radiographique, un morceau de carton très fin comme le carton des fils de suture ou sur une éponge microchirurgicale l'évitera

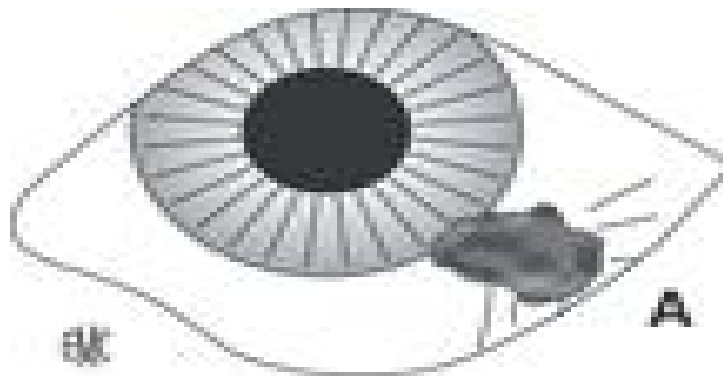


Figure 78 Orientation du prélèvement conjonctival pour examen extemporané (77).

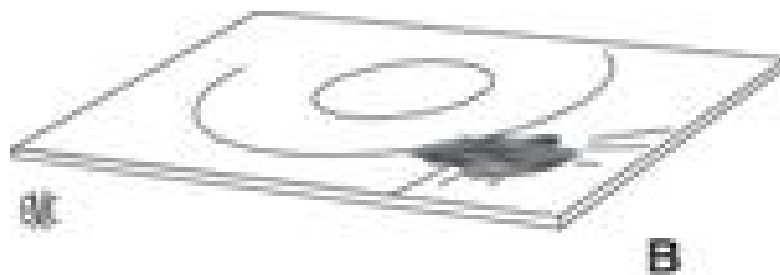


Figure 79 la mise à plat du prélèvement sur une surface plane est indispensable pour éviter qu'il s'enroule sur lui-même (77).

#### d) Traitement adjuvant

La cornée est nettoyée avec une microsonde plongée dans l'alcool à 90° afin de retirer l'épithélium restant (40)

Une cryothérapie sera pratiquée sur la totalité de la conjonctive autour de la tumeur en évitant de toucher la cornée et la sclère. La cryode est ainsi appliquée sur la conjonctive, mise en route elle tiendra la conjonctive à distance de la sclère. Après avoir obtenu une boule de glace de 4 ou 5mm, on laisse dégeler lentement (technique de congélation-décongélation) puis on recommence l'opération. Sur la sclère au niveau de la tumeur sera réalisée une cautérisation bipolaire. Peksayar

réalise une cryothérapie de 2mm sur la conjonctive, 1mm pour l'épisclère et le limbe, et 0,5mm sur la cornée suivie d'une suture et d'une nouvelle cryothérapie après la fermeture. Pour Franfelder, la cryothérapie du limbe est la plus importante. (40)

La fermeture sera obtenue soit directement, soit par 2 lambeaux conjonctivaux après péritomie limbique. En cas d'impossibilité, une autogreffe de conjonctive ou de muqueuse buccale comblera en partie ou en totalité le défaut (les prélèvements pour autogreffe doivent être exécutés avec des instruments non souillés) (40)

Lorsque la cryothérapie adjuvante est utilisé après l'excision chirurgicale, les taux de récurrence semblent être réduite, comprise entre 7% et 22% (Divine et Anderson, 1983; Dutton et al, 1984; Peksayar et al, 1989). On pense que la cryothérapie agit à travers ses effets directs sur les cellules destructrices ainsi que l'oblitération de la microcirculation dans les zones traitées, ce qui entraîne une ischémie des tissus anormaux (58).

#### e) Cas particuliers

Les tumeurs situées dans le fornix, la conjonctive palpébrale, tarsienne doivent être excisées avec une marge saine plus large (3 à 4 mm), un traitement alcoolique appliqué à la base (dans 70 % des cas, la membrane de Bowman est moins lésée) et la cryothérapie (congélation pendant 10 à 20 secondes, la température de la sonde approchant les -30 à -40 oC) appliquée aux marges conjonctivales (41, 50, 51).

Ainsi qu'une iridocyclectomie, qui reste une technique conservatrice, qui peut être tentée avec de bons résultats et très certainement en cas d'œil unique (40).

Dans notre série 6 Patients ont bénéficié d'un geste chirurgical conservateur (excision) sans complément topique (patients N° 1, 2, 5, 4, 7, 10). 2patients ayant

présenté une récurrence : le patient N° 4 ayant nécessité une 2<sup>ème</sup> exérèse, le patient N°5 après le recours à un traitement conservateur complété par une chimiothérapie adjuvante ; une exentération a été pratiquée (tableau 9).

Tableau 9 le profil évolutif des différents patients mis sous traitement chirurgical

Patient N°	Délai diagnostic	Taille	Type histologique	Classification TNM	Traitement	Evolution après exérèse
1	2	15	CEI	T3N0M0	Exérèse	Pas de récurrence
2	4	10	Cis	TisN0M0	Exérèse	Pas de récurrence
4	12	20	CEI	T3N0M0	Exérèse	Récurrence à 2 <sup>ème</sup> exérèse
5	2	15	CEI	T3N0M0	Exérèse	Récurrence à 2 <sup>ème</sup> exérèse + chimiothérapie adjuvante à récurrence à exentération
7	3	25	CEI	T3N0M0	Exérèse	Pas de récurrence
10	12	4	CEI	T1N0M0	Exérèse	Pas de récurrence

Dans la série de Murat et al (15) 20 patients ont bénéficié d'une excision, 5 patients ont présenté une récurrence locale, alors que dans la série de Mckelvie et al (16) chez les 19 patients ayant bénéficié d'un traitement conservateur 5 patients ont présenté une récurrence (tableau 10).



Tableau 10 comparaison des patients ayant subi un traitement chirurgical conservateur

	Nombre de patient ayant bénéficié d'une excision	Nombre de récurrence	Le taux de récurrence
MURAT et al (15)	20	5	25%
MCKELVIE et al (16)	19	5	26,31%
SUDESH et al (73)	28	8	28,5
Notre série	6	2	33,33%

Notre taux de récurrence est légèrement supérieur aux taux des autres séries. Ce qui peut être expliqué principalement par le retard diagnostique qui reste un facteur pronostic important dans la prise en charge.

## 2) Chirurgie radicale

Elle est indiquée dans les tumeurs envahissant le globe ou l'orbite pouvant nécessiter une énucléation modifiée ou une exentération de l'orbite (6, 79, 73, 80) ; pour lesquelles la sclérokératoconjunctivectomie lamellaire serait insuffisante. Une méta-analyse de 9 publications sur des séries importantes d'exentérations réalisées entre 1954 et 2005 indique que dans 89/559 cas (16 %), il s'agissait d'un carcinome épidermoïde invasif conjonctival qui nécessitait une exentération en raison du stade avancé de la maladie(6,80). Les facteurs de risque prédictifs de l'exentération de l'orbite étaient la présence de marges positives lors de la première résection, un envahissement périneural, un statut ganglionnaire positif et la localisation de la tumeur dans la région canthale médiale(6,80).

Dans notre série dans 33,33% on a eu recours à un geste radical, comparativement aux autres séries de MURAT (15) et al (5%) et la série de MCKELVIE(16) (26,92%).

Les facteurs de risque essentiels étaient l'envahissement des structures adjacentes (chez 75% la tumeur était classé T4), les excisions répétées, la présence de marges positives, tous les patients exentérés portés un carcinome invasif.

Le taux de récurrence ou de métastases à distance est de 0% qui rejoint celui de Murat alors que celui de Mckelvie reste élevé.

Tableau 11 le taux de patients ayant subi un traitement radical et le taux de récurrence

	Nombre de patients ayant bénéficié d'un traitement radical	Nombre de récurrence ou de métastases
Murat et al (15)	3 (5%)	0
Mckelvie (16)	7 (26,92%)	2(28,57%)
Notre série	4(33,33%)	0

a) ANESTHESIE(81) :

Les interventions d'exérèse (énucléation, exentération) sont réalisées sous anesthésie générale. Lors des manipulations du globe, le ROC est fréquent. Il s'agit d'une chirurgie douloureuse justifiant l'utilisation de morphiniques en périodes per- et postopératoire. Si l'état clinique du patient est très altéré, l'intervention peut être faite sous anesthésie péribulbaire. L'association à l'anesthésie générale d'un bloc péribulbaire diminue le ROC et assure une analgésie de la phase postopératoire immédiate

b) ENUCLEATION (fig 80)(82)

Elle consiste en l'ablation du globe et de la partie la plus antérieure du nerf optique.

1. Technique

Après une désinsertion conjonctivale au limbe, la dissection sous-ténonienne se porte jusqu'en arrière de l'insertion des muscles droits. Une exploration de la sclère précède la section des muscles oculomoteurs. Une fois le globe libéré de

toutes ses adhérences, le nerf optique est sectionné. La reconstruction de l'orbite anophtalme est impérative pour obtenir un résultat satisfaisant. Elle consiste à mettre en place un volume intraorbitaire aussi proche que possible d'un globe oculaire, recréant les rapports anatomiques habituels entre les différentes structures respectées.

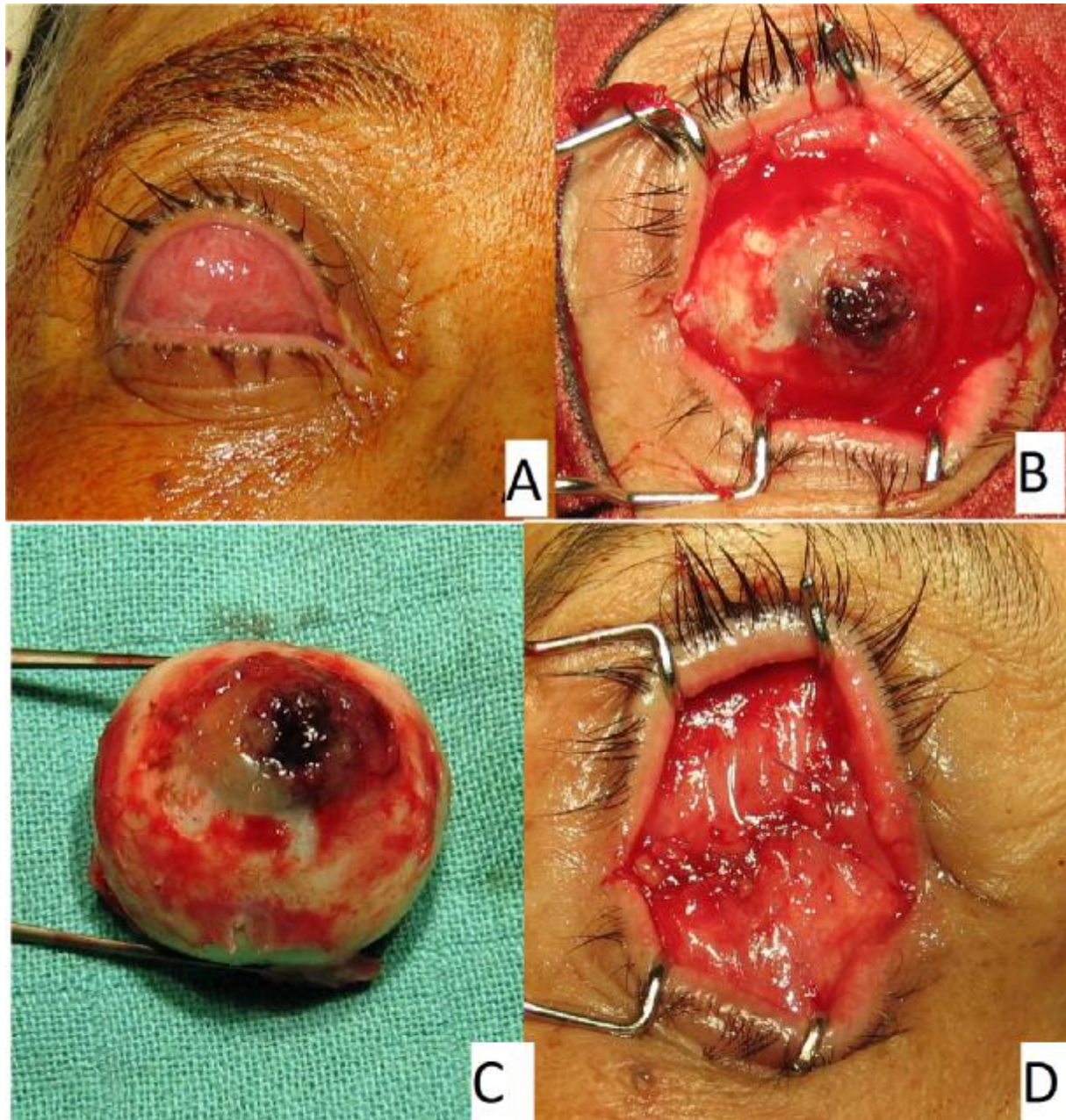


Figure 80 Enucléation de l'oeil droit sur un carcinome épidermoïde invasif (images du service d'ophtalmologie CHU Hassan II)

## 2. Complications(83)

- Peropératoires

La bradycardie peropératoire lors de la section du nerf optique peut aller jusqu'à l'arrêt circulatoire.

L'hémorragie peut être à l'origine d'un hématome orbitaire extensif pouvant entraîner une expulsion de l'implant.

L'énucléation incomplète peut être grave car source d'essaimage tumoral intraorbitaire.

- Postopératoires précoces

Chémosis et ecchymose sont fréquents, ils se résorbent en 2 semaines environ.

L'infection précoce est grave car elle peut être à l'origine de l'expulsion de l'implant, voire d'une cellulite orbitaire avec nécrose musculaire hypothéquant une reconstruction secondaire. Une douleur persistante, l'apparition d'une adénopathie prétragienne doivent faire instituer un traitement antibiotique par voie générale.

- Postopératoires tardives

L'exposition tardive de l'implant, plusieurs mois après l'intervention. Il est posé devant l'existence de sécrétions résistant au traitement local par collyre antibiotique. Il est préférable de pratiquer l'exérèse de l'implant en préservant les muscles et de reconstruire dans le même temps soit par une greffe dermograsseuse, soit par un nouvel implant macroporeux enrobé d'aponévrose temporale.

Luxation et migration de l'implant sont rares lorsqu'il est placé dans le cône musculoaponévrotique. Elles peuvent être secondaires à un lâchage musculaire, un hématome ou liées à une erreur de technique.

- Syndrome posténucléation

Il s'agit d'une entité associant énoptalmie, ptosis de la paupière supérieure, dépression supratarsale, affaissement de la paupière inférieure. Il est plus particulièrement rencontré dans les orbites anophtalmes non reconstruites.

- Malpositions palpébrales

La paupière inférieure peut être le siège d'un entropion ou d'un ectropion, ils sont à analyser de manière clinique systématique et sont l'objet d'un traitement chirurgical adapté (101).

Un ptosis par déhiscence aponévrotique doit être traité classiquement sous anesthésie locale en évitant l'hypercorrection particulièrement inesthétique sur une prothèse.

#### c) Exentération (fig 81,82)(82)

C'est l'ablation de la totalité du contenu orbitaire dans le sac que constitue le périoste. C'est un geste très lourd, dont la décision doit être prise de manière collégiale avec anatomopathologiste, oncologue, radiothérapeute et chimiothérapeute.

L'information du patient est complète, tant sur la technique que sur les suites.

#### 1. Technique

L'intervention est pratiquée sous anesthésie générale. Lorsque les paupières sont conservées, l'incision est pratiquée dans les culs-de-sac. Si les paupières sont sacrifiées, l'incision intéresse la peau et va directement inciser le périoste sur le rebord orbitaire. Le contenu des fentes de l'orbite est sectionné au bistouri électrique, ainsi que le sac lacrymal, les pédicules ethmoïdaux sont coagulés. Le décollement sous-périosté se prolonge jusqu'à l'apex, où est sectionné le contenu orbitaire. La conservation des paupières nécessite le plus souvent une

reconstruction assez rapide. Dans les cas contraires, une épithélialisation de la cavité s'effectue à partir des bords en quelques mois.



Figure 81 exentération de l'oeil droit (image du service d'ophtalmologie CHU Hassan

II)



Figure 82 pièce d'exentéraion (image du service d'ophtalmologie CHU HASSAN II)

## 2. Reconstruction (85)

Lorsque les paupières sont conservées, la reconstruction survient dès la certitude histologique d'avoir été curateur. Elle consiste alors en un comblement de l'orbite par le muscle temporal (86), associé à la création d'un sac muqueux en avant qui recevra la prothèse ou par l'utilisation d'une greffe dermograisseeuse (87). Elle consiste en la transplantation d'une greffe de graisse avec son derme. Le prélèvement est pratiqué dans le quadrant supéro-externe de la fesse ou au niveau de l'abdomen. Il est mis en place dans l'orbite et les muscles oculomoteurs sont fixés à la périphérie du derme, laissant une surface de derme à nu qui s'épithélialise dans les semaines qui suivent l'intervention, mais la résorption imprévisible et parfois importante (jusqu'à 60 % si le lit vasculaire est insuffisant)

Dans les cas, plus fréquents, d'exentération totale, un équipement par épiprothèse est nécessaire.

La reconstruction des exentérations élargies fait appel à des techniques de transposition de lambeaux libres microanastomosés (grand dorsal) demandant la collaboration des chirurgiens plasticiens (88)

## 3. Complications(89) :

De façon précoce, des complications infectieuses graves telles que ostéomyélite, abcès cérébraux ou septicémie ont été rapportées, mais elles demeurent exceptionnelles. Moins grave et lorsqu'il n'y a pas de comblement de la cavité, la chute d'escarre de l'apex orbitaire peut être à l'origine d'une hémorragie importante. La compression et la coagulation suffisent en général pour faire arrêter le saignement. Les communications entre l'orbite et le sinus ethmoïdal sont fréquentes, évaluées de 17 à 22% selon les équipes. Elles sont soit traumatiques, soit dues à une tumeur infiltrant l'os.

Les autres complications sont mineures : certains patients se plaignent de dysesthésies orbitaires voire de douleurs invalidantes qui sont secondaires à la

lésion d'une ou plusieurs branches de la cinquième paire crânienne, ces symptômes diminuant avec le temps. Enfin, les complications liées aux problèmes de cicatrisation ou esthétiques.

## **B. LA CHIMIOTHERAPIE :**

Historiquement, le traitement des tumeurs de la conjonctive était l'exérèse tumorale élargie, avec ou sans cryothérapie pour les marges chirurgicales. Hélas, les tumeurs de la conjonctive peuvent être diffuses ou multifocales, avec des limites qui sont difficiles à détecter cliniquement ou même avec un examen histopathologique. Les thérapies topiques proposent une méthode non chirurgicale pour le traitement de toute la surface de la conjonctive avec moins de dépendance à la définition des limites tumorales(58).

Contrairement à l'exérèse chirurgicale, les traitements topiques peuvent être titrés et même répétés en fonction de la réponse clinique. Le coût est généralement minime par rapport à une intervention chirurgicale, et il y a peu de risque de propagation des cellules néoplasiques avec un traitement topique. En raison de ces avantages potentiels, il y a eu un intérêt croissant pour l'utilisation d'agents topiques pour diverses tumeurs conjonctivales(58).

Au cours des dix dernières années, les agents topiques ont été utilisés dans le traitement de la néoplasie intraépithéliale et du carcinome épidermoïde de la conjonctive(58).

Malgré le succès de ces agents, il convient de garder à l'esprit que les médicaments chimiothérapeutiques sont potentiellement toxiques pour la surface oculaire. Les conséquences à long terme des cures prolongées, et le régime idéal pour chacun de ces agents peut encore être améliorée(58).

Selon une revue de la littérature réalisée par Poothullil A M et Colby KA, 160 patients ont été mis sous traitement topique ; le produit le plus utilisé est la



mitomycine C (114/160), pour 26cas traités par 5FU et 13 cas par interféron alpha-2b (58)

## 1. LA MITOMYCINE C

### a) Classe pharmaceutique et mécanisme d'action(58) :

Antibiotique anticancéreux du groupe des mitomycines c'est un agent alkylant actif après réduction enzymatique intracellulaire, inhibiteur de la synthèse d'ADN, et à forte dose, de l'ARN et des protéines (58).

La mitomycine C se lie à l'ADN au cours de toutes les phases du cycle cellulaire, ce qui conduit à la réticulation irréversible et l'inhibition de la synthèse des nucléotides. Isolée à partir des *Streptomyces caespitosus*, la réduction enzymatique de son anneau et de la quinone du groupe méthoxy permet à la MMC de se lier à l'ADN entre l'adénine et la guanine sur trois sites différents (58,91). Dans les conditions aérobies la MMC interagit avec l'oxygène moléculaire produisant des radicaux libres, qui entraînent une cytotoxicité via la peroxydation lipidique Par conséquent, la MMC semble être toxique pour les cellules proliférantes et non proliférantes

En oncologie médicale, la MMC a été largement utilisée dans le traitement des carcinomes à cellules transitionnelles de l'épithélium vésical (58,92) en ophtalmologie la MMC a été utilisé dans le ptérygion et la chirurgie du glaucome (58,92).

Lorsqu'elle est appliquée sur les surfaces conjonctivales comme un complément chirurgical, la MMC inhibe la migration des fibroblastes, en diminuant la production de la matrice extracellulaire, et induit l'apoptose des fibroblastes. Il est bien reconnu que les effets sur les tissus de la MMC peuvent persister pendant de nombreuses années après l'arrêt du traitement, semblable aux effets des rayonnements ionisants (58, 92, 94)

La MMC est capable de réaliser différents changements histopathologiques à l'épithélium conjonctival. Dans un rapport de Nadjari et ses collègues (1999) (58,95), les échantillons cytologiques qui ont été pris 2 semaines après l'arrêt du traitement topique par MMC pour la néoplasie intraépithéliale conjonctivale (CIN). A noté des changements cellulaires tels que l'agglutination de la chromatine, la pycnose nucléaire, et la vacuolisation cytoplasmique, l'analyse de l'ADN par cytométrie a révélé une aneuploïdie des cellules conjonctivales non néoplasiques(58,95). Malgré les changements cellulaires induits par la MMC, le rapport noyau cytoplasme est resté constant dans les cellules non néoplasiques, alors que ce rapport a augmenté nettement dans les récives des néoplasies intraépithéliales conjonctivales(58, 91, 95).

Des modifications cellulaires dysplasiques ont également été observées dans les cellules épithéliales normales, notamment une vacuolisation cytoplasmique, une cytomégalie, et des noyaux multiples ; ces changements ont persisté jusqu'à 8 mois après la fin du traitement(58,91). Ces changements histopathologiques de l'épithélium conjonctival étaient signalés par Demirci et ses collaborateurs (2000) chez les patients traités par MMC. Chez les patients qui avaient reçu entre 7-28 jours de MMC, les auteurs ont montré qu'il y avait une atrophie diffuse de la conjonctive, un amincissement, une dyskératose, une kératinisation locale et une fibrose du stroma dans les zones de l'épithélium atrophique. Ils ont noté que ces modifications conjonctivales ont persisté pendant une période prolongée, même après l'arrêt du traitement(58, 91, 94).

#### b) Préparation, protocole d'administration et précautions d'emploi:

Selon la littérature la concentration du produit varie selon les auteurs, il y en a qui ont utilisé la mitomycine à 0,04% (97, 99, 100, 103,102) et d'autres à 0,02% (16, 96, 98) alors que Murat Trunc (101) avait utilisé la MMC à 0,01% en association avec la ciclosporine.

Dans notre série tous les malades ont reçu de la mitomycine 0,04%, la durée du traitement varie aussi selon les études, la durée d'administration soit en continu jusqu'à régression complète de la tumeur (97), soit pendant 14 jours (96) soit pendant 7 jours avec des intervalles qui sont variables d'une de deux ou de trois semaines (100, 99, 16).

L'objectif est de réduire au maximum possible les effets indésirables liés à la MMC en réduisant la dose, et le nombre de cures, d'où l'intérêt d'études randomisées et contrôlées à la recherche de la concentration la plus faible et le nombre de cures nécessaires assurant un contrôle des lésions tout en réduisant les effets indésirables et les complications.

Lors de la prescription du MMC pour le traitement des tumeurs de la conjonctive, certaines précautions doivent être prises. Les patients et leurs familles sont invités à porter des gants en latex lors de la manipulation du médicament, et les femmes enceintes doivent éviter tout contact avec le médicament. La MMC est relativement instable en solution et son action diminue en 8-10 jours (58,96). Par conséquent, la formulation à usage topique du MMC doit être réfrigérée, et un nouveau flacon est indiqué pour chaque semaine de traitement. Étant donné que la MMC est un agent cytotoxique, tous les flacons résiduels doivent être retournés à la pharmacie pour une élimination appropriée. Les patients doivent fermer leur points lacrymaux pendant au moins cinq minutes après l'instillation de la MMC pour éviter une exposition du nasopharynx et systémique au médicament.

#### c) Résultats et efficacité:

Dans notre série :

Un seul patient a présenté une régression complète sous mitomycine C seule.

Un seul patient ayant bénéficié d'une exérèse complétée par une chimiothérapie adjuvante. Aucune récurrence n'a été notée.

2 patients ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante, et devant la réponse clinique partielle une exérèse chirurgicale a été réalisée chez le premier, et devant la progression de l'évolution de la tumeur chez le 2<sup>ème</sup>, il a subi exentération

On a constaté une progression sous chimiothérapie adjuvante à un geste conservateur, d'où réalisation d'une exentération.

Plusieurs publications ont prouvés l'efficacité de la MMC dans le contrôle du carcinome épidermoïde de la conjonctive notamment l'étude randomisée contrôlée de Hirst qui a conclu à une efficacité indiscutable de la MMC seule dans le traitement de la néoplasie intraépithéliale conjonctivale et la propose comme traitement de première intention (fig 83), réservant la chirurgie ou l'utilisation d'autres antimitotiques aux cas ne répondant pas à la mitomycine (103).

La MMC topique a été utilisée également comme un complément chirurgical des lésions carcinomateuses, en préopératoire pour une chimioréduction des lésions étendues avant l'exérèse chirurgicale et en post-opératoire pour réduire le risque de récurrence.

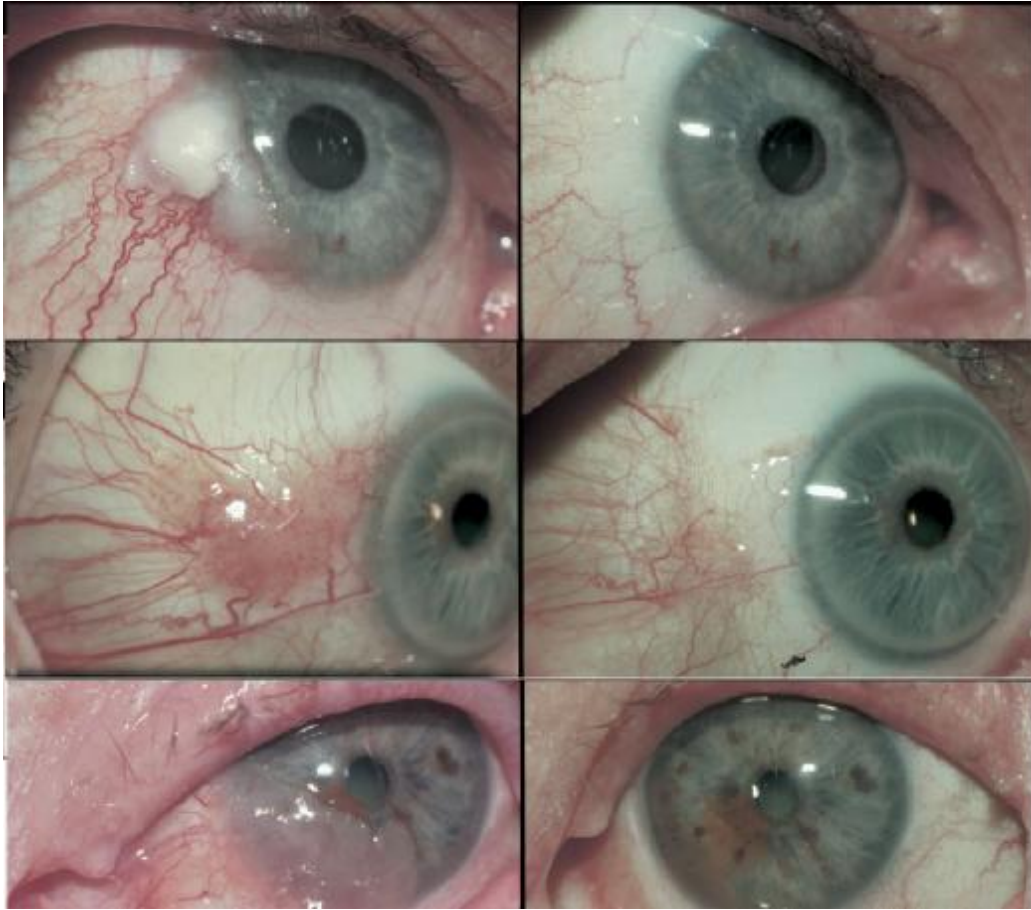


Figure 83 images de tumeurs conjonctivales avant (à gauche) et après traitement par mitomycine C topique (152)

d) la MMC et cyclosporine-A (101) :

Cyclosporine A (CSA) est un agent immunomodulateur qui a des effets anti-néo-vasculaire sur la surface oculaire, récemment recommandée dans la sécheresse oculaire. CSA et MMC ont des modes d'action différents, mais ils peuvent être complémentaires. CSA provoque un arrêt de la prolifération à la phase G1 d'une manière dose-dépendante, alors que MMC inhibe la synthèse d'ADN, ce qui entraîne l'arrêt du cycle cellulaire dans la phase S.

Comme traitement adjuvant, CSA topique (0,05%) combinée avec MMC (0,01%), peut prévenir la récurrence tumorale assurant une excellente guérison de la surface oculaire des lésions carcinomateuses diffuse avec moins d'effets secondaires.

e) Les effets secondaires (94, 102, 104, 105, 106, 107):

Incluent le larmoiement, la douleur oculaire, le blépharospasme, la kératoconjonctivite, l'hyperhémie conjonctivale, la kératite ponctuée superficielle, l'ulcère de cornée, la kératite disciforme, la carence des cellules souches limbiques, la cataracte.

L'une de nos patiente a présenté un larmoiement, une photophobie avec douleur et rougeur oculaire, l'examen clinique avait objectivé : une hyperhémie conjonctivale avec une kératite ponctuée superficielle et un ulcère de cornée en supérieur, avec appel vasculaire, ayant régressé sous traitement. Ce qui rejoint les données de la littérature.

f) Les complications (102) :

Une étude rétrospective et consécutive de 100 patients présentant une néoplasie de la surface oculaire traitée avec MMC dans un seul centre entre Novembre 1998 et Janvier 2005 (102).

Une à trois cures de 7 jours de MMC topique 0,04% quatre fois par jour ont été donnés à 59 patients ayant une néoplasie intraépithéliale localisée cornéo-conjonctivale, 19 patients avec CIN diffuse, six patients en rechute de CIN, un patient avec un carcinome spinocellulaire de la surface oculaire, Neuf patients ont un CIN bilatérale. 31 (34%) patients ont développé une réaction allergique à MMC qui était mise en évidence chez une patiente de notre série durant la période de contrôle et 14 (14%) ont développé une sténose méatique avec une moyenne de suivi de 26,5 mois.

## 2. Le 5-FU

a) Classe pharmaceutique et mécanisme d'action (58) :

Le 5FU est un anticancéreux de la famille des antimétabolites utilisé pour traiter plusieurs cancers épithéliaux en raison de ses actions sur les cellules en prolifération rapide. À l'intérieur de la cellule, le 5FU inhibe la thymidylate

synthétase dans la phase S du cycle cellulaire, ce qui empêche la synthèse d'ARN et d'ADN dans les cellules en division rapide en raison d'un manque de thymidine.

#### b) Protocole(58)

Un traitement quotidien par le 5FU 1% en collyre, 4 fois par jour pendant 4semaines

#### c) Efficacité

Semblable à MMC, la 5-FU a également été utilisé pour inhiber la prolifération des fibroblastes sous-conjonctivales après chirurgie filtrante du glaucome (58,109). Plusieurs études ont également confirmé l'efficacité clinique du traitement local néoadjuvant ou adjuvant à la chirurgie par 5-FU dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de la conjonctive (108,110).

#### d) Avantages

Bien que la dose de 1% de 5-FU utilisé dans les études cliniques est un peu arbitrairement choisis, ce dosage semble être bien toléré chez la grande majorité des patients. En outre, les modifications cytologiques associées à MMC n'ont pas été observés avec 5-FU (111,112) , le 5-FU est un médicament peu coûteux, facilement manipulé par le personnel médical et les patients, il est stable en solution aqueuse pendant au moins 3 semaines. La 5-FU ne nécessite pas de réfrigération, de même que MMC (108).

Malgré le taux de récurrence important observé dans les études antérieures avec le 5-FU, Midea et al ont démontré que la chimiothérapie topique avec le 5-FU seul était efficace dans l'éradication de la néoplasie intraépithéliale conjonctivale chez ces patients sans importants effets secondaires. Bien qu'il soit difficile de tirer des conclusions basées sur un rapport, cette étude était bien conçue et les cliniciens devraient être encouragés par l'idée de guérir les lésions invasives du carcinome épidermoïde avec une cure de 4 semaines de 5-FU topique. En outre, le 5-FU peut avoir un profil plus avantageux par rapport au MMC vu qu'il a moins d'effets

secondaires, bien que d'autres études sont nécessaires pour valider cet avantage potentiel (58).

### 3. L'IFN- $\alpha$ 2b

#### a) Classe pharmaceutique et mécanisme d'action

L'interféron alpha est une cytokine de la famille des glycoprotéiques ayant une activité antivirale, immunomodulatrice et anti-néoplasique. L'interféron alpha Endogène est sécrété principalement par les leucocytes en réponse à une infection virale (131,132). Le mécanisme d'action précis de l'interféron est inconnue, mais semble être complexe, et les activités qui en découlent semblent être liés. Sa liaison aux récepteurs membranaires spécifiques sur la surface cellulaire déclenche une cascade biologique et les effets pharmacologiques tels que l'induction de certaines enzymes, la suppression de la prolifération cellulaire, l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages, l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles, et l'inhibition de la réplication du virus dans les cellules infectées par un virus. Certains de ces effets peuvent être liés entre eux, ce qui permet d'expliquer ses effets antiviraux et anticancéreux [46]. La relation entre le virus du papillome humain (I-P) et le carcinome épidermoïde du col utérin traités par interféron alpha peut expliquer l'efficacité de l'INFalpha dans CIN, puisque le VPH est soupçonné d'être un agent étiologique (131,113,46,125). L'interféron alpha 2b est purifié d'interféron-alpha protéine; produite par des techniques d'ADN recombinant (*Escherichia coli*). Il contient 165 acides aminés ayant un poids moléculaire d'environ 19.000 daltons. En position 23 se trouve un groupe arginine. Il est approuvé pour le traitement de l'hépatite chronique B et C, le mélanome malin, leucémie à tricholeucocytes, leucémie myéloïde chronique, le myélome multiple, le lymphome folliculaire



## b) Protocole

Un traitement quotidien par interféron alpha 2b 1million UI/ml en collyre une goutte quatre fois par jour jusqu'à la résolution clinique de la lésion ou jusqu'à ce que la lésion est apparu ne répondaient pas. Chez ces patients la posologie a été augmentée à 6fois par jour avec des injectons intralésionnelles

## c) Efficacité (fig 84) (58)

L'interféron-alpha systémique est un agent indiqué pour la leucémie à tricholeucocytes, les condylomes acuminés, le sarcome de Kaposi dans le sida et les hépatites (B et C). L'interféron a également été rapporté comme étant efficace dans le traitement des carcinomes épidermoïdes et basocellulaires de la peau

IFNapha2b topique est la forme recombinante de l'interféron-alpha, et cette formulation a démontré son efficacité dans le traitement des néoplasies intraépithéliales conjonctivales

Entre 1993 et 1999, des études établies de cas encourageants de patients atteints de carcinome épidermoïde de la conjonctive et de la cornée étant traités avec succès par interféron (58,115,116,117). L'interféron topique pour le carcinome épidermoïde été rapporté pour être efficace dans un cas rapporté par Maskin (1994). Un document ultérieur par Vann et Karp (1999) décrit l'utilisation réussie d'une combinaison d'interféron intralésionnel et topique. Avec un suivi de 9-19 mois, la disparition complète de ces lésions a été notée, avec une tolérance du traitement par interféron topique pour 2-5 mois. Karp et al(2001) ont également publié une série de cas de 5 patients traités par interféron topique pour néoplasie intra-épithéliale de la conjonctive, dont 2 ont été traités pour une récurrence. Un patient a reçu près de 4 mois de traitement continu (17 semaines), avec une disparition clinique a noté à la 13 semaines. Le seul patient ayant présenté une récurrence dans cette série a été traitée avec succès par une deuxième cure d'interféron topique qui a duré 2 mois, et cela a été suivie d'une autre de 8 mois de traitement d'entretien

(118). Boehm et Huang (2004), en utilisant l'interféron topique comme un seul agent thérapeutique dans le traitement de la néoplasie intra-épithéliale récidivante et conjonctivale. Les sept patients de cette série ont présenté des récurrences après l'exérèse chirurgicale, et avec l'interféron seul topique, 5 des 7 patients ont été traités avec succès. Deux patients ont présenté des récurrences cliniques, relevé à 2 mois et 1 an de suivi, et dans les deux cas, un traitement topique a été rétabli. La durée moyenne du traitement dans cette série était de 14,1 semaines et la durée moyenne de la disparition des lésions était de 14,5 semaines (intervalle, 5-24 semaines) (119).



Figure 84 Images prises avant (à gauche) et après (à droite) traitement topique par l'interferon alpha-2b(76)

d) Avantages et inconvénients :

Le coût d'environ 1 mois de traitement est de 50 euros. Ce qui est deux à trois fois plus cher que la MMC et le 5-FU, respectivement, mais l'efficacité et la sécurité de l'INF emporte cette augmentation de coût. S'il n'y a pas de récurrences,

comme annoncé, des économies supplémentaires sont obtenus lorsqu'il n'est pas nécessaire de réaliser une résection chirurgicale, qui reste une procédure coûteuse.

L'administration de l'interféron alpha 2b est bien tolérée. Appliqué par voie topique, ce médicament a peu d'effets secondaires; une hyperémie (42), une conjonctivite folliculaire (120,121), une kératite, qui disparaissent après l'arrêt du traitement. Aucun potentiel cancérigène connue et aucune toxicité cornéenne n'a été lié à l'INF alpha2b (121). Cependant, après une injection sous-conjonctivale, des épisodes d'hyperthermie passagers et des myalgies, ont été décrites (122,123), qui ont été soulagés par les antipyrétiques. Ces symptômes suggèrent un certain degré d'absorption systémique. Néanmoins, ces effets secondaires sont moins graves qu'un syndrome pseudogrippal (145).

### C. La radiothérapie

La radiothérapie est utilisée dans le traitement des lésions de la conjonctive depuis les années 50 (3,63) voire la seule thérapeutique envisageable dans certaines formes particulières (1,126,128,130)

La radiothérapie externe de contact a d'abord été utilisée, mais devant un grand pouvoir de pénétration et une difficulté à contrôler la dose délivrée sur une structure aussi petite que le globe, les complications se sont révélées fréquentes et en particulier la cataracte radio-induit(127)

C'est la curiethérapie qui a été préconisée pour la pathologie conjonctivale oculaire (130). Cette technique présente en effet de nombreux avantages pour le traitement des néoplasies conjonctivales primitives et récurrentes, en complément d'un traitement chirurgical incomplet ou bien lorsque celui-ci ne peut être effectué devant la taille de la lésion ou du risque de séquelles qu'il peut induire (3)

## 1) La radiothérapie par rayons à protons (131):

Notre connaissance de l'efficacité de la radiothérapie par rayons à protons dans le traitement du carcinome épidermoïde est limitée par le fait que nous avons seulement une seule patiente traitée avec bonne évolution, cette technique a été pratiquée pour la première fois en 2006 par Krista et al, chez une patiente de 91 ans ayant présenté un carcinome épidermoïde de la conjonctive avec invasion de la chambre antérieure, et vu le refus de l'énucléation par la patiente et les comorbidités associées, la patiente a subi une excision chirurgicale de la composante conjonctivale avec mise en place de clips marqueurs en tantalum pour guider les rayons à protons, après 4 jours de traitement ; une régression progressive a été notée durant les 9 mois de surveillance, aucune récurrence n'a été notée.

Devant la réussite de cette technique, la radiothérapie par rayons à protons doit être considérée comme alternative possible au traitement des carcinomes invasives chez les patients inopérables ou refusant un geste radical.

L'avantage de cette technique c'est qu'elle permet de délivrer avec précision les rayons à protons sur la surface oculaire et la chambre antérieure, sans pénétration significative profonde. Ce qui limite l'irradiation du cristallin, du corps ciliaire, et de la rétine

Parmi les effets secondaires de cette approche thérapeutique on peut inclure, la sécheresse et l'inflammation oculaire, l'irritation conjonctivale et le glaucome.

## 2) La curiethérapie

C'est le traitement local des tumeurs accessibles par la mise en place des sources scellées au contact ou à l'intérieur de la tumeur. Il est souvent réalisé en complément de la radiothérapie externe ou de la chirurgie mais peut parfois être utilisé seul.

### a) Mécanisme d'action des rayonnements ionisants : (3)

Les radiations ionisantes provoquent des lésions de l'ADN et l'apparition de radicaux libres toxiques au niveau cellulaire, ainsi qu'une ischémie tissulaire localisée. Des cellules à renouvellement rapide comme les cellules malignes sont donc particulièrement sensibles, ce qui permet une utilisation thérapeutique. Le principe reste de détruire la néoplasie tout en préservant les tissus sains environnants.

### b) Les isotopes radioactifs

L'utilisation de radio-isotopes émettant un rayonnement  $\beta$  peu pénétrant, utilisés avec des applicateurs offrant la possibilité de délivrer une dose absorbée de façon plus précise, permet un traitement efficace avec un minimum d'effets secondaires(132). Le radioélément le plus utilisé reste le Strontium-90 (3).

Le protocole de traitement est basé sur l'utilisation de disques ophtalmiques. Le radioélément est encapsulé dans une couche d'argent ou d'or au niveau de la fenêtre d'irradiation. L'épaisseur externe de l'applicateur étant de l'ordre du millimètre, elle absorbe 95 % du rayonnement  $\beta$ .

La particularité du Ruthénium-106 est d'émettre un rayonnement  $\beta$  qui perd très rapidement son énergie lors des collisions avec les électrons des tissus : à 1 mm de profondeur, la quantité de rayonnement délivrée est de 75 %, à 2,5 mm, elle est de 50 % et nulle au-delà de 20 mm. Du fait de la faible pénétration du rayonnement, les mesures physiques des doses absorbées sont difficiles et comportent donc une incertitude.

Les principales séries de lésions épithéliales de la conjonctive traitées par curiethérapie rapportées dans la littérature utilisent toutes des applicateurs au Strontium-90, Le taux de pénétration du rayonnement délivré par le Strontium-90 est plus élevé que pour le Ruthénium-106, c'est un avantage pour traiter des lésions plus épaisses, mais augmente les complications radio-induites sur les tissus sains

environnants (cellules limbiques, cellules germinatives cristalliniennes). La curiethérapie utilisant le Strontium-90 se déroule en fractionnant la dose totale délivrée, ce qui limite les effets toxiques cumulatifs sur les tissus environnants (133). Cependant le traitement devient plus long et contraignant pour le patient (3).

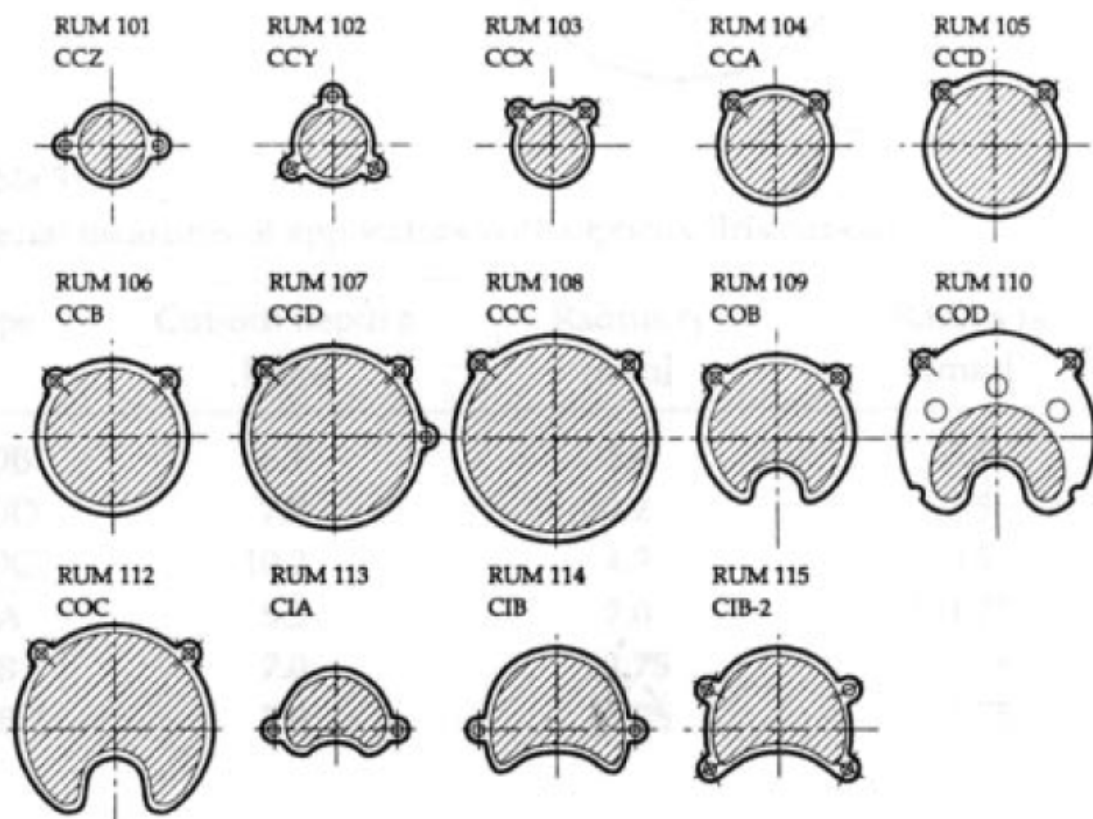


Figure 85 : disques ophtalmiques(3)

c) Techniques d'application (fig 86) (3)

L'intervention se pratique au bloc opératoire. L'anesthésie peut être locale, locorégionale ou générale, en fonction de l'état général du patient, de la durée de l'intervention. Les disques (fig85) utilisés pour la curiethérapie sont tous fournis avec un leurre ou fantôme inactif en plexiglas. Ils possèdent des attaches de fixation à leur périphérie en forme d'anneau. La lésion est repérée puis de nouveau mesurée. Le leurre, qui permet une manipulation sans danger, est positionné sur la lésion pour la recouvrir au mieux, et les sutures temporaires sont mises en place dans les anneaux. Une suture supplémentaire est placée à la surface du disque pour le

maintenir plaqué contre le globe oculaire (« Suspending Scleral Suture »). De nouvelles mesures sont prises pour repérer le positionnement exact du disque sur le globe. Puis le leurre est retiré tout en prenant soin de laisser les sutures temporaires en place, et le disque radioactif est alors suturé sur le globe oculaire au contact de la lésion. Toutes les mesures prises au cours de l'intervention, ainsi que l'heure à laquelle est placé le disque, sont notées sur la fiche de traitement prévue spécialement à cet effet.

Puis un traitement local est appliqué (association antibiotique et corticoïde en pommade avec pansement oculaire).

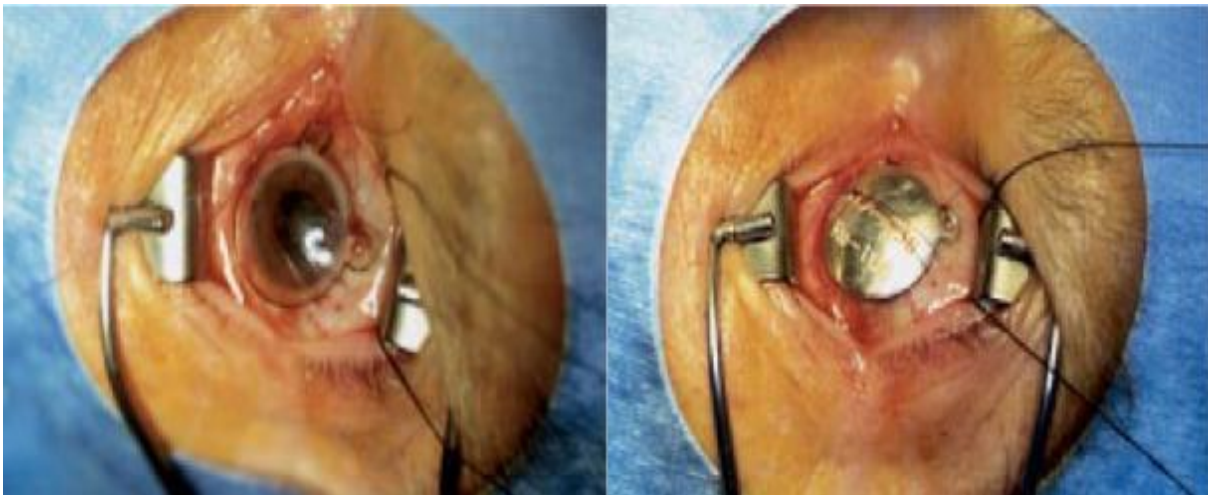


Figure 86 A gauche : pose de leurre inactif. A droite : suture du disque actif (3)

#### d) Dose prescrite

Les doses utilisées dans le traitement des tumeurs épithéliales de la conjonctive sont issues de l'expérience de la curiethérapie des tumeurs cutanées, et ces doses ont été réévaluées progressivement en fonction de l'expérience apportée par différents auteurs (134, 135, 136 ,137 ,138 ,139).

La dose à délivrer est en fonction de la taille, de l'épaisseur de la tumeur, du traitement antérieur et des effets sur les tissus péri-lésionnels, la dose est adaptée pour chaque traitement. La totalité de la dose est délivrée en une seule application (3)

#### e) Dosimétrie

C'est grâce à un logiciel qui permet de choisir le disque le plus avantageux, sa meilleure localisation pour délivrer la dose optimale tout en limitant au maximum les effets sur les tissus environnants : c'est la dosimétrie prévisionnelle. Dans un premier temps, l'examen clinique au bio microscope permet de mesurer précisément la taille de la lésion. Ces mesures sont à révéifier lors du temps opératoire. Il faut de plus préciser la localisation topographique de la lésion par rapport aux structures du globe oculaire qui seront irradiées : cornée, corps ciliaire, cristallin. En fonction de ces paramètres, il faut ensuite choisir la taille du disque qui doit au mieux recouvrir la lésion. C'est le logiciel qui permet de calculer les doses délivrées en introduisant les différents paramètres que sont la taille, la forme et la localisation du disque en per-opératoire, ainsi que la dose prescrite.

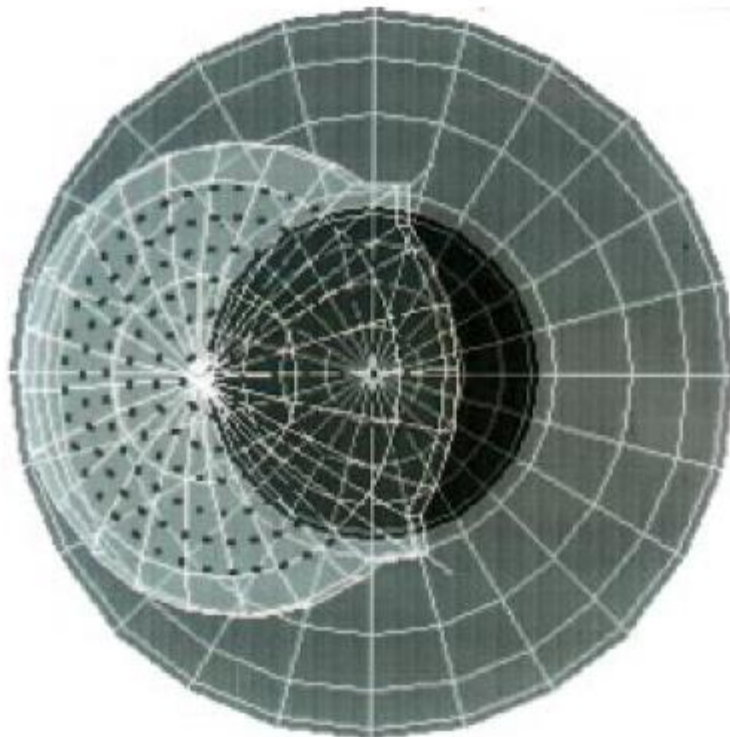


Figure 87 calcul de position de l'applicateur(3)

Les néoplasies épithéliales conjonctivales ont un développement superficiel, même lorsqu'elles envahissent le stroma. Le taux de pénétration faible du



rayonnement  $\beta$  permet une utilisation optimale dans le traitement des tumeurs épithéliales de la conjonctive : 100 % de la dose est délivrée à la surface. En effet, l'épaisseur des lésions dépasse rarement 1 à 2 mm, ce qui permet de délivrer une dose efficace à la base de la tumeur. Rapidement, la dose est absorbée dès les premiers millimètres, et les tissus sous-jacents reçoivent par contre une très faible quantité de rayonnement.

La durée de l'application est fonction du débit de dose du disque utilisé (son activité). La durée d'irradiation nécessaire est alors calculée en fonction de la dose prescrite et du débit de dose du disque pour déterminer le temps exact pendant lequel le disque devra être laissé en place sur la lésion. Toutes les données sont reportées sur le plan de traitement.

#### f) Effets secondaires

Les plus fréquentes sont des taies cicatricielles conjonctivales et cornéennes, des troubles trophiques de la cornée, des télangiectasies, des opacités cristalliniennes et des cataractes ainsi que des hypertopies oculaires (134).

#### g) Résultats

McDonald et Wilson (134), ainsi que Lommatzsch (135) ont utilisé des doses importantes, mais fractionnées sur plusieurs jours. Les patients traités n'avaient pas d'excision chirurgicale de la lésion qui était soit primitive, soit récurrente. Le taux de récurrence est faible mais les complications plus nombreuses. Toutefois, le contrôle tumoral est assuré même si une ré-intervention est nécessaire.

Depuis Elkon et Constable(136) la plupart des auteurs s'accordent l'utilisation sur de doses moins importantes de l'ordre de 50 Gy pour assurer un succès thérapeutique sans provoquer d'effets latéraux invalidants pour les patients. Mais cette dose peut être plus importante si elle est délivrée sur plusieurs séances, si l'épaisseur et l'étendue de la lésion sont importantes, et si elle n'est pas précédée d'une résection chirurgicale comme c'est le cas dans la série de Cerezo(139)

Kearsley et al(133) proposent donc son utilisation dans un protocole de traitement adjuvant, après une résection chirurgicale. Cela lui permet d'appliquer la dose totale en une seule séance. Toutefois il observe des complications plus inhabituelles à type de nécroses sclérales. Jones et al(138). utilisent de faibles doses lui aussi, dans un second temps opératoire, comme traitement adjuvant, et en fractionnant en deux applications la dose de rayonnement. Il n'a pas de complications avec un succès chez des patients suivis régulièrement, mais sa cohorte reste faible.

D. Buc, F.PILON ET D.DONNARIEIX ont réalisés une étude rétrospective sur une série de treize patients atteints de tumeur épithéliale de la conjonctive traités par curiethérapie au Ruthénium-106 et suivis dans le service d'Ophtalmologie du CHU de Clermont-Ferrand depuis 1987, les résultats obtenus ; un taux de récurrence nul avec un suivi moyen de 48 mois. Les complications, peu fréquentes, sont dues à l'étendue de la zone traitée et la quantité de rayonnement délivrée(3).

### III. Recommandations :

Les difficultés thérapeutiques tiennent de l'absence d'un consensus universel malgré la disponibilité d'une classification TNM à jour. Au cours des dix dernières années il y a eu un changement radical dans l'approche du traitement du carcinome épidermoïde. Les agents topiques sont maintenant couramment utilisés à un large spectre par les médecins comme traitement adjuvant et primaire. A travers notre expérience et une revue de la littérature nous proposons un choix du traitement en fonction du type histologique et de la taille tumorale.

#### A. Le choix du traitement en fonction du type histologique :

Les recommandations actuelles indiquent que la chimiothérapie topique (mitomycine C) comme traitement de première intention a une efficacité optimale pour les tumeurs intraépithéliales telles que les dysplasies et le Cis(6,140,141). Elle peut également être utilisée comme traitement néoadjuvant pour réduire la taille

tumorale avant la résection chirurgicale ou en adjuvant dans les cas de marges positives ou de signes pathologiques d'envahissement après le traitement de première intention par une intervention chirurgicale et la cryothérapie pour le carcinome invasif(1).

1) Les lésions dysplasiques et le carcinome in situ (ou néoplasie intraépithéliale de la conjonctive):

Dans notre série un seul patient ayant un carcinome in situ est mis sous mitomycine C avec succès mais grâce aux travaux de divers chercheurs, la MMC topique a prouvé son efficacité sur les lésions primaires de la néoplasie épidermoïde conjonctivale. Rozenman et Frucht-Pery (58,96) ont publié une série de 8 patients qui avaient de petites lésions superficielles de moins de 8 mm de diamètre traités par MMC topique comme traitement initial. Dans les huit patients la taille de la CIN a commencé à diminuer avec une cure de 0,02% de MMC administrée pendant 14 jours. Chez cinq patients, une deuxième cure de MMC a été nécessaire pour éradiquer les lésions. Il y avait aussi deux échecs de traitement, le premier ayant nécessité une biopsie chirurgicale pour une lésion persistante après deux cures de MMC et un autre patient a développé une récurrence 11 mois plus tard qui était traitée avec succès par une troisième cure de MMC. Par ailleurs la régénération des CIN a eu lieu pendant la première année du traitement par la MMC indiquant que certaines cellules néoplasiques survécurent au cours du traitement local, malgré l'observation d'une régression complète. Wilson et al (58,97) ont rapporté une série de 7 patients ayant une atteinte diffuse de CIN qui étaient considérés comme mauvais candidats à la chirurgie ou ceux qui ont eu une récurrence malgré un traitement chirurgical préalable. Trois patients ont présenté une dysplasie moyenne à sévère et quatre patients avaient un carcinome in situ. Dans ce protocole, les patients ont utilisé la MMC topique 0,04% pendant des cycles de 7 jours qui ont été répétées jusqu'à ce que le contrôle tumoral a été atteint. Avec ce schéma, six des sept patients avaient

présenté une régression complète clinique avec un maximum de 21 jours de traitement, un seul patient nécessitait une excision chirurgicale avec cryothérapie adjuvante pour une réponse partielle. La MMC topique semble être efficace dans ce groupe de patients atteints de lésions CIN résistants, malgré la forte concentration de MMC utilisée.

## 2) Le carcinome épidermoïde invasif :

La mitomycine en complément à la chirurgie est devenue un traitement incontournable du carcinome invasif cornéo-conjonctival de novo ou récurrent, partiellement excisé ou après chirurgie complète.

Dans notre série la mitomycine C a prouvé son efficacité en association avec la chirurgie chez 2 patients. Son utilisation chez le premier a permis la réduction de la taille tumorale permettant sa résection, et chez le 2<sup>ème</sup> elle a été appliquée en post-opératoire pour diminuer le risque de récurrence

L'utilisation de la mitomycine C à la fois en préopératoire pour diminuer la taille des lésions extensives avant l'excision chirurgicale et en post-opératoire pour diminuer les récurrences (Akpek et al 1999; Frucht-Pery et al 2002; Kemp et al 2002; Chen et al 2004; Shields et al 2005) (58,142,143,144,99,100). Shields et al (100) ont rapporté leur expérience en utilisant la MMC comme un agent de chimiothérapie néoadjuvant pour la réduction tumorale avant la résection chirurgicale d'un carcinome invasif conjonctival étendu (Shields et al 2005). Leur protocole consistait à répéter des cures de 7 jours jusqu'à ce qu'il n'y a plus de régression évidente ou si le patient ne tolère plus les effets toxiques de la MMC. La chirurgie a été effectuée au moins 2 semaines après l'arrêt de la MMC pour permettre la cicatrisation adéquate de la conjonctive. Dans cette série, le suivi était de 14 mois dans le premier groupe, de 22 mois dans le deuxième, et non mentionné dans le 3<sup>ème</sup>. Les auteurs ont rapportés une réduction de la base tumorale chez 57% des patients après une moyenne de 4cures (58).

En Postopératoire la MMC topique a également été utilisé comme traitement adjuvant pour réduire les taux de récurrence. Chen et al (2004) ont rapporté dans une étude de 27 patients, 26 ont été traités par exérèse chirurgicale, suivie de l'application de la MMC topique. Tous les cas ont été traités par une cure d'une semaine, quatre fois par jour, après cicatrisation épithéliale complète (100). Dix-neuf patients ont reçu trois cures et huit ont reçu deux vu la toxicité oculaire. Il n'a pas été précisé si les marges chirurgicales étaient positives chez ces patients. Avec un suivi moyen de 27 mois, aucune récurrence tumorale n'a été signalée dans ce groupe, et les auteurs ont conclu que le traitement topique après l'exérèse chirurgicale a été bien toléré et a diminué les taux de récurrence des néoplasies de la surface oculaire.

**B. Le choix du traitement en fonction de la taille tumorale (tableau 12,13) :**

Une enquête américaine menée sur 325 ophtalmologistes, afin de réaliser un consensus thérapeutique devant une néoplasie squameuse conjonctivale, le nombre moyen de cas était de 6,5 par an. 54% des médecins croyaient qu'il existe suffisamment de preuves pour justifier l'utilisation de la mitomycine C dans le traitement des néoplasies conjonctivales, 11% préfère l'utilisation du 5-FU et 21% l'interféron alpha. L'utilisation de la chimiothérapie topique comme adjuvant à l'exérèse chirurgicale augmente avec la taille de la lésion, 45% des ophtalmologistes utilisent un traitement topique avec la chirurgie pour les lésions supérieures à 8 mm de diamètre (145).

Tableau 12 pourcentage du choix thérapeutique en fonction du diamètre de la lésion (145).

	0 2mm	2 8mm	>8mm
5-FU	0	0	0
IFN	4	5	2
MMC	8	4	5
Observation	15	0	0
Excision et traitement topique	7	27	45%
Excision seule	66	64	47

Dans notre série le choix du traitement en fonction de la taille est comme suit :

Tableau 13 le choix thérapeutique de notre série en fonction du diamètre de la lésion

	0 5mm	>5mm	Tumeur recouvrante
Nombre de patients	1	9	2
MMC seule	0	1	0
Excision seule	1	4	0
Geste radical	0	1	1
Chirurgie + MMC	0	4	1

# Evolution

## I. Evolution sans traitement (3):

Plusieurs études portant sur un nombre important de cas ont souligné que les dysplasies intra-épithéliales et le carcinome in situ avaient une évolution clinique et un potentiel malin identique.

Il est communément admis que les atypies cellulaires restent dans un premier temps confinées dans l'épithélium avant de rompre la membrane basale et de devenir de véritables lésions invasives. Lors de la croissance et de l'extension tumorale, la cornée est le premier site envahi. La membrane de Bowman est une barrière très résistante — plus résistante que la sclère — qui protège longtemps de l'envahissement du stroma par son architecture compacte. Lorsque les cellules pénètrent dans l'espace sous-épithélial et que la lésion devient invasive, elle a une croissance superficielle à l'intérieur du stroma.

L'extension intraoculaire et intra-orbitaire est une éventualité rare dans l'évolution des carcinomes épidermoïdes de la conjonctive : de 2 % à 10 % des cas selon les séries. Les principales causes sont

- Les cas négligés ;

- Les excisions répétées qui fragilisent la sclère et la membrane de Bowman ;

- La forme clinique diffuse.



## II. Evolution sous traitement:

Tableau 14 comparaison entre le taux de récurrence et la durée de surveillance moyenne dans les différentes études

	Nombre de patient	Taux de récurrence	Durée moyenne de surveillance
Daniel et al (104)	20	20	13
Firoozeh et al (146)	17	29,4	30,8
Rozenmann et al (96)	8	12,5	25
Mckelvie et al (107)	26	26	17,57
Murat et al (15)	60	5	58
Notre série	12	16	23,6

Selon ces résultats (tableau 14), le délai d'apparition des récurrences des lésions épithéliales de la conjonctive est estimé à deux ans par de nombreux auteurs (23,6mois dans notre série), quelle que soit la technique utilisée (chirurgie avec contrôle des berges, cryothérapie, chimiothérapie, ou radiothérapie). La plupart de ces récurrences surviennent dans la première année, bien que certains auteurs aient noté des récurrences pouvant survenir onze années après le traitement de la lésion primitive : le suivi des patients doit certainement être attentif pendant les deux premières années, mais il doit impérativement se poursuivre le plus longtemps possible. Après une première récurrence, le risque de nouvelle récurrence augmente pour Sanders (3).

### III. Mortalité et morbidité (6):

Les estimations de la mortalité globale liée aux tumeurs malignes à 10 ans sont de l'ordre de 4 à 8 %.

Alors que dans notre série aucun patient n'a décédé de sa maladie durant toute la période de surveillance.

Le taux d'exentération orbitaire est de 6 % à 5 ans aux états ., mais il est plus élevé dans les régions où l'infection par le VIH est endémique, 13/23 cas (56 %) étant rapportés dans une série de cas au Zimbabwe.

Sur la base d'une analyse multivariée, les facteurs de risque de mortalité incluent l'envahissement local (reflétant une récurrence loco-régionale et une atteinte cérébrale, mais pas de métastases systémiques ;  $P = 0,004$ ) et la pathologie de l'envahissement périsphérique ( $P = 0,05$ ).

# CONCLUSION

L'ophtalmologiste généraliste verra peu de cas de néoplasie épidermoïde conjonctivale dans sa carrière, mais étant donné le taux élevé de récurrence et la possibilité d'envahissement local associés à cette maladie, c'est un diagnostic qui ne doit pas être retardé ni ignoré. Un fort soupçon clinique est nécessaire en présence de lésions amélaniques de la conjonctive, mais une anamnèse précise, un examen à la lampe à fente, une photographie clinique et un suivi clinique étroit peuvent aider à différencier un carcinome épidermoïde conjonctival d'autres lésions similaires. Une croissance documentée et une vascularisation accrue devraient permettre de bien visualiser la tumeur à la BMU et d'instaurer un traitement initial, comprenant la résection chirurgicale et la cryothérapie qui joue un rôle important dans la réduction du taux de récurrence locale.

Cette résection doit être faite par un chirurgien expérimenté dans les règles de la chirurgie carcinologique et une cryothérapie adjuvante demeurent le fondement du traitement, mais la chimiothérapie topique et la radiothérapie adjuvante sont des techniques qui seront utiles pour la prise en charge en première et en deuxième intention.

# RESUME

# Résumé

## Introduction :

Le carcinome épidermoïde de la conjonctive est une tumeur maligne rare souvent sous diagnostiquée et expose au retard thérapeutique. Elle doit être suspectée devant toute néoformation conjonctivale surtout dans notre contexte ensoleillé.

## Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur tous les patients présentant un carcinome épidermoïde, colligée durant une période de 5ans (2008-2012), au sein du service d'ophtalmologie du CHU HASSAN II de Fès. Nous analysons les différents aspects épidémiologiques, cliniques, histologiques et thérapeutiques.

## Résultats :

L'âge moyen de nos patients est de 62,7 ans, il n'y a pas de différence entre les deux sexes. 75% sont de phototype clair et 25% sont suivis pour Xerodermapigmentosum, avec un délai diagnostique moyen est de 11 mois.

L'étude anatomopathologique a objectivé un carcinome épidermoïde invasif chez 10 patients, et 2 cas de carcinome in situ.

Le traitement est chirurgical chez 11 patients, dont 25% ont subi une exentération orbitaire totale suite à un envahissement locorégional. 6 patients ont reçu une chimiothérapie topique à base de mitomycine C soit en adjuvant ou en néoadjuvant à un geste chirurgical, un seul patient a reçu une chimiothérapie exclusive.

2 patients ont présenté une récurrence locale, aucun patient n'a décédé de sa maladie durant la période d'observation

## Discussion :

Dans notre étude, comme c'est le cas de la littérature, le diagnostic est le plus souvent difficile prêtant confusion avec d'autres néoformations bénignes d'où l'importance de l'étude anatomopathologique. Le problème essentiel réside dans la prise en charge thérapeutique n'ayant pas encore fait l'objet d'un consensus devant une pathologie peu fréquente, mettant en jeu le pronostic fonctionnel. Le traitement chirurgical reste le plus pratiqué, cependant il est marqué par un taux important de récurrences ayant conduit plusieurs auteurs à proposer différentes alternatives thérapeutiques.

Conclusion :

Le carcinome épidermoïde est la tumeur conjonctivale maligne la plus fréquente, mais étant donné le taux de récurrence et la possibilité d'envahissement local associés à cette maladie, c'est un diagnostic qui ne doit pas être retardé ni ignoré.

# Abstract

## Introduction:

Squamous cell carcinoma of the conjunctiva is a rare malignant tumor often underdiagnosed and exposed to therapeutic delay. It should be suspected in any conjunctival neoformation especially in our context.

## Materials and Methods:

This is a retrospective study of all patients with squamous cell carcinoma, collated over a period of 5 years (2008-2012) in the Department of Ophthalmology of the CHU Hassan II of Fez. We analyze various epidemiological, clinical, histological and therapeutic aspects

## Results

The average age of our patients was 62.7 years, there is no difference between the sexes. 75% of light phototype and 25% were followed for Xeroderma pigmentosum with an average diagnostic delay of 11 months

Histological study objectified 10 patients with invasive squamous cell carcinoma, and 2 cases of carcinoma in situ.

11 patients had a surgical treatment, 25% had a total orbital exenteration after a locoregional invasion. 6 patients received topical chemotherapy: adjuvant or neoadjuvant mitomycin C and one patient received exclusive chemotherapy.

2 patients had a local recurrence, no patient died of the disease during the observation period

## Discussion



In our study, as in literature, the diagnosis is often difficult leading confusion with other benign neoplasms which gives the importance to the histological study. The main problem lies in the therapeutic management which has not yet been a consensus ahead an uncommon disease involving the functional prognosis. Surgical treatment remains the most practiced however it is characterized by a high rate of recurrence leading several authors to propose different therapeutic alternatives.

### Conclusion

Squamous cell carcinoma is the the most frequent malignant conjunctival tumor. But given the recurrence rate and the potential for local invasion associated with this disease is a diagnosis that should not be delayed or ignored.

## ملخص

### مقدمة:

سرطان الخلايا الحرشفية هو نوع نادر، صعب التشخيص مما يعرضه للتأخر في العلاج، يجب الاشتباه به امام كل ورم يمس الحرشفية خاصة في مناخنا المشمس.

### معدات و وسائل:

دراسة استرجاعية ضمت جميع حالات سرطان الخلايا الحرشفية في الملتحمة، التي تم جمعها خلال خمس سنوات ما بين 2008 و 2012، بمصلحة العيون في المركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس. سوف نقوم بدراسة و تحليل جميع المعطيات الوبائية ، و الجوانب السريرية، النسيجية و العلاجية.

### نتائج:

العمر المتوسط للمرضى هو 62.7 سنة، عدد النساء كان يعادل عدد الرجال. 75% بشرتهم فاتحة اللون، 25% يعانون من مرض جفاف الجلد المصطبغ، وكان متوسط زمن التشخيص 11 شهرا.

الدراسة النسيجية اثبتت وجود سرطان الخلايا الحرشفية المنتشر عند 10 حالات، و سرطان مومضع في حالتين.

العلاج كان جراحيا في 11 الحالة، 25% من الحالات خضعوا للبتر الكلي للعين جراء اجتياح موضعي. 6 مرضى تم تلقيهم لعلاج كيميائي موضعي قبل او بعد الجراحة بالميتوميسين س، مريض واحد تم علاجه بالميتوميسين فقط.

سجلت انتكاسة موضعية في حالتين، لم يتوفى اي مريض خلال مدة المراقبة.

### مناقشة:

من خلال دراستنا، و كما في المراجع، يبقى التشخيص صعبا نظرا للخلط بين سرطان الخلايا الحرشفية والاورام الحميدة، مما يجعل الدراسة النسيجية مهمة. و يبقى العلاج من اهم الاشكاليات نظرا لعدم اجماع الاطباء على منهجية مقننة، امام مرض يشكل خطورة على حاسة البصر.

و تبقى الجراحة الوسيلة الأكثر استعمالا. و امام الانتكاسات المتعددة عمد الاخصائيون الى اقتراح وسائل علاجية بديلة.

### خاتمة:

سرطان الخلايا الحرشفية هو الورم الأكثر شيوعا في الملتحمة، لكن مع امكانية الانتكاسات المتعددة هو تشخيص لا ينبغي تأخيره أو تجاهله.

# BIBLIOGRAPHIE

1-H.SARAUX ; C.LEMASSON ; H.OFFRET ;G.RENARD :

Anatomie et histologie de l'œil. P83 P92 2<sup>ème</sup> Edition Masson

2- David J.spalton ; Roger A. hitchings ; Paul A. Hunter

Atlas d'ophtalmologie clinique 3<sup>e</sup> Edition. Oct 2005 ELSEVIER 284299-715-8

3-D. Buc, F. Pilon, D. Donnarieix, I.-L. Kemeny, F. Bacin, D. Rigal

Traitement des tumeurs épithéliales de la conjonctive : intérêt de la curiethérapie au Ruthénium-106 Journal français d'ophtalmologie; 2003; 26, 9, 929-939

4- Lee GA, Hirst W.

Incidence of Ocular surface epithelial dysplasia in metropolitan Brisbane. A 10-year survey. Arch Ophthalmol 1992;110:525-7.

5- G. Bonnay, M. Saleh, A. Sauer, D. Gaucher, C. speeg-Schatz, T.bourcier

Carcinome in situ de la cornée JFO 35,150-151 février 2012

6- HUG H D. MCGOWA N, M.D., FRC SC

La néoplasie squameuse conjonctivale: nouvelle classification TNM de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) Ophtalmologie Conférences scientifiques JANVIER/FÉVRIER 2009 Volume 7, numéro 1

7-LEE G.A., HIRST L.W,

Ocular surface squamous neoplasia. Surg ophtalmol, 1995, 39, 429-450

8-Shields CL, Demirci H, Karatza E, Shields JA.

Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic conjunctival tumors. Ophthalmology. 2004;111(9):1747-1754.

9-A. KARIM, L A HAMOUD

Mitomycine C en collyre dans le traitement des carcinomes de la conjonctive Thèse 87/2011 faculté de médecine et de pharmacie de rabat

10- Hertle RW, Durso F, Mtzler JP, Varsa EW.

Epibulbar squamous cell carcinomas in brothers with xeroderma pigmentosum. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1991;28:350-3.

11- Erie JC, Campbell JR, Liesegang J.

Conjunctival and corneal intraepithelial and invasive neoplasia. *Ophthalmology*, 1986;93:176-83.

12- Ash JE. Epibulbar tumor.

*Am J Ophthalmol*, 1950;33:1203-19.

13- Ni C, Searl SS, Kriegstein HJ, Wu BF.

Epibulbar carcinoma. *Int Ophthalmol Clin*, 1982;22:1-33.

14- D. Acis, A. Donnio, L. Ayéboua, R. Richer, J. Guyomarch, A. Warter, H. Merle

Carcinome épidermoïde conjonctival. À propos de quatre cas aux Antilles JFO-05-2008-31-5-0181-5512-101019-200803402

15- Murat Tunc, Devron H Char, Brooks Crawford, Theodore Miller

Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases *British Journal of Ophthalmology* 1999;83:98-103

16- Penelope A McKelvie, Mark Daniell, Alan McNab, Michael Loughnan, and John D Santamaria

Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: a series of 26 cases *Br J Ophthalmol*. 2002 February; 86(2): 168-173.

17- Tseng SCG.

Concept and application of limbal stem cells. *Eye*, 1989;3:141-57.

18- C A Kiire, B Dhillon

The aetiology and associations of conjunctival intraepithelial neoplasia. *Br J Ophthalmol* 2006;90:109-113. doi: 10.1136/bjo.2005.077305

19- Adeline Perrinaud

Carcinomes épidermoïdes (ou spinocellulaires) Presse Med. 2008; 37: 1485-1489  
2008 Elsevier Masson SAS.

20- D de WOLFF-ROUENDAAL

Tumeurs conjonctivales. ELSEVIER MASSON 21-150-A-10

21-Gaasterland DE, Rodrigues MD, Moshell AN

Ocular involvement in xeroderma pigmentosum. Ophthalmology 1982 ; 89 : 980-986

22-Paridaens AD, McCartney AC, Hungerford JL

Premalignant melanosis of the conjunctiva and the cornea in xeroderma pigmentosum. Br J Ophthalmol 1992 ; 76 : 120-122

23-Jyotirmay Biswas, S Sudharshan

Anterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. Sankara Nethralaya, 18, College Road, Chennai - 600 006, India

24-Jyotirmay Biswas, S Sudharshan

Adnexal and anterior segment manifestations of HIV-AIDS. Int Ophthalmol Clin 2007;47:15-32.

25-Muccioli C. Belfort R, Burnier M, Rao N.

Squamous cell carcinoma of the conjunctiva in a patient with the acquired immune deficiency syndrome. Am J Ophthalmol 1996;121:94-6.

26-Fogla R, Biswas J, Krishnakumar S, Madhavan HN, Kumarasamy N, Solomon S.

Squamous cell carcinoma of the conjunctiva as initial presenting sign in a patient with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) due to human immunodeficiency virus type-2. Eye 2000;14:246-7.

27-Porges Y, Groisman GM.

Prevalence of HIV with conjunctival squamous cell neoplasia in an African provincial hospital. *Cornea* 2003;22:1-4.

28-Sun EC, Fears TR, Goedert JJ.

Epidemiology of squamous cell conjunctival cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6(2):73-77.

29-Verma V, Defan, S, Sieving P, Chan CC.

The role of infectious agents in the etiology of ocular adnexal neoplasia. *Surv Ophthalmol.* 2008;53(4):312-331.

30- D RIGAL

L'épithélium cornéen Masson 1993

31- SHIELDS J.A. ,SHIELDS C.L.

Tumors of the conjunctiva and cornea. 3rd .edition, SMOLIN G., THOFT R ., Little Brown, Boston, 1994, 19, 579-595.

32-MCDONNEL J.M, MAYR A.J., MARTIN W.J

DNA of human papilloma virus type 16 indysplasic and malignant lesions of the conjunctiva and cornea. *New Engl. J.Med.*, 1989, 320, 1142-1146

33-MCDONNEL J.M, MCDONNEL P.J, SUN Y.Y,

Human papilloma virus DNA in tissues and ocular surface swabs of patients with conjunctival epithelial neoplasia. *Invest. Ophtalmol. Vis. Sci.*, 1992, 33, 184-189

34-Toth J, Karcioglu ZA, Moshfeghi AA

The relationship between human papillomavirus and p53 gene in conjunctival squamous cell carcinoma. *Cornea* 2000;19:159-62.

35-Dereure O, Guillot B.

La carcinogénèse cutanée chimique et physique (hors Ultra-Violets). *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:299-306.

- 36- Abdallah E. Shelil, Caml L. Shields, jervy A. Shields, MD Ralph C. Eagle, Philadelphia, Pa  
 Aggressive Coniunctival Squamous Cell Carcinoma in a Patient Following Liver Transplantalion ARCH OPHTHALMOL/VOL 121, FEB 2003
- 37-LAM A. ; BORZEIX A. ; SECK C. M. ; FAYE M. ; SACCAHARIN C.  
 Une forme familiale de carcinome épidermoïde de la conjonctive. Service d'Ophtalmologie, Hôpital Principal de Dakar, BP 3006, SENEGAL
- 38-Char DH.  
 Management of lid and cunjunctival malignancies. Surv Ophthalmol, 1980;104;679-89.
- 39-Miller GR,  
 Circum-limbal carcinoma in situ. Arch Ophthalmol, 1965;74:68-78.
- 40-J-P. ADENIS, S. MORAX  
 Pathologie orbitopalpébrale Masson 1998 F. SERRA chapitre 9, pathologie congénitale et cutanée, les tumeurs non pigmentées de la conjonctive
- 41-F. D'Hermies, A. Meyer, X. Morel, M. Halhal, T.A. Vu, C. Elmaleh, T. David, S. Schwartz, A. Bernadou, E. Pujade-Lauraine, J. AudOu1n, G. Renard:  
 Carcinome in situ de la conjonctive chez un patient porteur d'une maladie de Waldenström :A propos d'une observation anatomo-clinique journal français d'ophtalmologie., 2001; 24, 2, 328-331
- 42-H. Janin-Manificat, J. Gambrellearb, F. Mege-Lechevallier, F. Aptel, S. Beccat , P. Denis, C. Burillon  
 Un carcinome épidermoïde de la conjonctive révélé par une ulcération chronique du limbe cornéen Journal français d'ophtalmologie (2011) 34,108 112
- 43-[3] Shields CL, Shields JA,  
 Tumors of the conjunctiva and cornea, Surv Ophthalmol 2004;49:324.[5]134



44-[6] Arteaga-Sanchez A, Toledano-Fernandez N, Diaz-Valle D, Fernandez-Acenero MJ, Hijos-Gaston M.

Sclerokeratitis and invasive conjunctival squamous cell carcinoma. Arch Soc Esp Oftalmol 2007;82:237-40.

46- Lee GA, Hirst LW

Ocular surface squamous neoplasia. Surv Ophthalmol, 1995; 39:429-50.

47- NN Rai : Department of Pathology, Medical College, Kota, Rajasthan, India

Introduction to ophthalmic cytology - modalities and classification of neoplasms.

SYMPOSIUM ON OPHTHALMIC CYTOLOGY. Year : 2007 ;Volume : 24 ;Issue : 1 ;Page : 11-15

48-SV Kane : Tata Memorial Hospital, Mumbai, India

Role of scrape cytology in the diagnosis of ocular surface squamous neoplasia

SYMPOSIUM ON OPHTHALMIC CYTOLOGY. Year : 2007; Volume : 24 ;Issue : 1 Page : 22-26

49-Nolan GR.

Overview of cytology of OSSN with special reference to impression cytology, Ophthalmic pathology for general anatomic pathologists. Pathol International 2004; 54, (S1) S397-S400

50-Christophe Baudouin, Françoise Br ignole –Baudouin Centre hospitalier national d’Ophtalmologie des Quinze-Vingts et Institut de la Vision, Paris

Apport de la technique des empreintes conjonctivales à l’étude de la surface oculaire  
Réflexions ophtalmologiques 122 Tome 14 février 2009

51-McKelvie P.

Ocular surface impression cytology. Advances in anatomic pathology. 2003;10: 328-37

52-Nolan GR, Hirst LW, Wright RG, et al.

Application of impression cytology to the diagnosis of conjunctival neoplasms. *Diagn Cytopathol* 1994; 11:246-9.

53- Dart J.

Impression cytology of the ocular surface—research tool or routine clinical investigation? *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 930

54-Derek M Tole, Penelope A McKelvie, Mark Daniell

Reliability of impression cytology for the diagnosis of ocular surface squamous neoplasia employing the Biopore membrane *Br. J. ophtalmol* ;85:154-158

55-Midena E, Segato T, Piermarcchi S, Boccato P.

Fine needle aspiration biopsy in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1985; 29:410-22

56-Augsburger JJ.

Fine needle aspiration biopsy of suspected metastatic cancers of the posterior uvea. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1988; 86: 499-560

57- J. P. ADENIS

Chirurgie palpébrale ; principes d'exérèse carcinologique P72. Masson2007

58-Jonathan W Kim and David H Abramson

Topical treatment options for conjunctival neoplasms. *Clin Ophthalmol*. 2008 September; 2(3): 503-515.

59- McLean IW, Burnier MN, Zimmerman LE, Jakobec FA

Tumors of the eye and ocular adnexa. Atlas of tumor pathology third series, fascicle 12. Washington : Armed Forces Institute of Pathology (Ed.) : 1993;

60-M. Pluot, V. Cahn, A. Ducasse

L'immunohistochimie en anatomie pathologique ophtalmologique : intérêt et limites *Journal français d'ophtalmologie* 10-2006-29-8-0181-5512-101019-200606471

61- Finger PT, Tran HV, Turbin RE, et coll.

High-frequency ultrasound evaluation of conjunctival intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. Arch Ophthalmol. 2003;121(2):168-172.

62-G Baikoff, E Iutun, C. Ferraz, J wei

Analyse du segment antérieur de l'œil avec un tomographe à cohérence optique. Jr FR ophtalmologie, 2005.28.343.352

63-C. Baudouin, A. Labbé, B. Dupas

Imagerie de la surface oculaire par microscopie confocale : l'histologie sans prélèvement JFO-03-2008-31-3-0181-5512-101019-200800992

64- Hassani R, Brasnu E, Amar N, Gheck L, Labbe A, Sterkers M, et al

Apport de la microscopie confocale in vivo dans les formes invasives de néoplasie malpighienne de la surface oculaire: à propos d'un cas, J Fr Ophtalmol 2010;33:163-8.

65-Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton C

Carcinoma of the conjunctiva Cancer Staging Manual. 7e éd. New York, NY:Springer; 2009. Publié par Springer Science and Business Media LLC, springerlink.com. l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois.

66-V. SARDA, L. GHECK, G.CHAINE

Ptérygions encyclopédie médicochirurgicale 21-135-A-10

67-Dugel PU, Gill PS, Frangieh GT, Rao NA

Ocular adnexal Kaposi sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. Am J Ophthalmol 1990 ; 110 : 500-503

68-Buckman G, Jakobiec FA, Folberg R , et al.

Melanocytic nevi of the palpebral conjunctiva. Arch Ophthalmol 1981 ; 99 : 1224-1232

69-Seregard S.

Malignant melanoma of the conjunctiva and potential precursor lesions. [thesis],  
Kongl Carolinska Medico Chirurgiska Institute, Stockholm, 1995

70- Croxatto JO, Iribarren G, Ugrin C, Ebner R, Zarate JO, Sampaolesi R

Malignant melanoma of the conjunctiva. Report of a case. *Ophthalmology* 1987 ; 94  
: 1281-1285

71-john H. Sinard, MD, PhD

Immunohistochemical Distinction of Ocular Sebaceous Carcinoma From Basal Cell  
and Squamous Cell Carcinoma *Arch Ophthalmol.* 1999;117:776-783

72-Tabin G, Levin S, Snibson G, Loughnan M, Taylor H.

Late recurrences and the necessity for long- term follow-up in corneal and  
conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology*, 1997;104;492-5.

73-Sudesh S, Rapuano CJ, Cohen EJ, Eagle RC, Laibson PR.

Surgical management of ocular surface squamous neoplasms: the experience from a  
cornea center. *Cornea* 2000;19(3):278-283.

74-Shields JA, Shields CL, Depotter P. Surgical

management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture. *Arch  
Ophthalmol.* 1997;115(6):808-815

75- irvine AR Jr.

Epibulbar squamous cell carcinoma and related lesions. *Int Ophthalmol Clin*,  
1972;12:71-83.

76- Amber Sturges, Amir L. Butt, James E. Lai, James Chodosh

Topical Interferon or Surgical Excision for the Management of Primary Ocular Surface  
Squamous Neoplasia *Ophthalmology* 2008;115:1297-1302

77- F. Mouriaux a, J. Lasudry b, P. Rousselot

Examen extemporané en ophtalmologie EMC 10.1016/S0246-0343(06)41969-9

78-Buus D.R., Tse D.T., Folberg R., Buuns D.R.

Microscopically controlled excision of conjunctival squamous cell carcinoma Am. J. Ophthalmol. 1994 ; 117 : 97-102

79-Masanganise R, Magava

A. Orbital exenterations and squamous cell carcinoma of the conjunctiva at Sekuru Kaguvi Eye Unit, Zimbabwe. Cent Afr J Med. 2001;47(8): 196-199.

80-Ben Simon GJ, Schwarcz RM, Douglas R, Fiaschetti D, McCann JD, Goldberg RA.

Orbital exenteration: one size does not fit all. Am J Ophthalmol. 2005;139(1):11-17

81- J.-P. Haberer a, C. Obstler b

Anesthésie en ophtalmologie EMC ophtalmologie 10.1016/S0246-0343(10)54259-X

82-Pascal Barraco, Serge Morax

Chirurgie mutilante du globe (énucléation, éviscération, exentération) EMC Ophtalmologie [21-300-A-10]

83-Woog JJ, Angrist RC, White WL, Dortzbach RK.

Enucleation, evisceration, and exenteration. In : Dortzbach RK ed. Ophthalmic plastic surgery. Prevention and management of complications. New York : Raven Press, 1994 : 251-268

84- Kraus-Mohl M, Hatt M Socket

reconstruction. Orbit 1993 ; 12 : 111-114

85- Gola R, Laurent-Fyon C, Waller PY

Réparation des cavités d'exentération orbitaire. Ann Chir Plast Esthet 1989 ; XXXIV (4): 353-365

86- Reese AB, Jones IS

Exenteration of the orbit and repair by transplantation of the temporalis muscle. Adv Ophthalmic Plast Reconstr Surg 1992 ; 9 : 219-237

87- Varenne B, Morax S

Réfection de cavité par greffe dermograissee après énucléation. J Fr Ophtalmol  
1986 ; 9 : 45-53

88- Jones NF, Johnson JT, Shestak KC, Myers EN, Swartz WM

Microsurgical reconstruction of the head and neck : interdisciplinary collaboration  
between head and neck surgeons and plastic surgeons in 305 cases. Ann Plast Surg  
1996 ; 36 : 37-43 [crossref]

89- *F mouriaux, P. Barraco, P patenôtre, P. Pellerin*

L'exentération orbitaire J Fr d'ophtalmologie., 2001 ;24,8,865-874.

90- Keren Haas, MD; David Ben-Dor, MD; Shmuel Levartovsky, MD

Treatment of Conjunctival Corneal Intraepithelial Neoplasia With Topical Mitomycin  
C Arch Ophthalmol. 1999;117(4):544-544

91- McKelvie PA, Daniell M.

Impression cytology following mitomycin C therapy for ocular surface squamous  
neoplasia. Br J Ophthalmol. 2001;85:1115-19.

92- Murphy WM, Soloway MS, Finebaum PJ.

Pathological changes associated with topical chemotherapy for superficial bladder  
cancer. J Urol. 1981;126:461-4

93- Donnenfeld ED, Perry HD, Fromer S, et al.

Subconjunctival mitomycin C as adjunctive therapy before pterygium excision.  
Ophthalmology. 2003;110:1012-16

94- Demirci H, McCormick SA, Finger PT.

Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary  
acquired melanosis with atypia: clinical experience with histopathologic  
observations. Arch Ophthalmol. 2000;118:885-91

95- Nadjari B, Kersten A, Ross B, et al.

Cytologic and DNA cytometric diagnosis and therapy monitoring of squamous cell carcinoma in situ and malignant melanoma of the cornea and conjunctiva. *Anal Quant Cytol Histol.* 1999;21:387-96

96- Rozenman Y, Frucht-Pery J.

Treatment of conjunctival intraepithelial neoplasia with topical drops of mitomycin C. *Cornea.* 2000;19:1-6

97- Wilson MW, Hungerford JL, George SM, et al.

Topical mitomycin C for the treatment of conjunctival and corneal epithelial dysplasia and neoplasia. *Am J Ophthalmol.* 1997;124:303-11

98- Prabhasawat P, Tarinvorakup P, Tesavibul N, et al.

Topical 0.002% mitomycin C for the treatment of conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Cornea.* 2005;24:443-8.

99- Chen C, Louis D, Dodd T, et al.

Mitomycin C as an adjunct in the treatment of localised ocular surface squamous neoplasia. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:17-18

100- Shields CL, Demirci H, Marr BP, et al.

Chemoreduction with topical mitomycin C prior to resection of extensive squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:109-13

101- Murat Tunc, MD, and Esin Erbilin, MD

Topical Cyclosporine-A Combined With Mitomycin C For Conjunctival and Corneal Squamous Cell Carcinoma *Am J ophtalmol.* 2006 ;142(4) :673-675

102- J J Khong, J Muecke

Complications of mitomycin C therapy in 100 eyes with ocular surface neoplasia *Br J Ophthalmol* 2006;90:819-822. doi: 10.1136/bjo.2005.086850

103-Lawrence W. Hirst

Randomized Controlled Trial of Topical Mitomycin C for Ocular Surface Squamous Neoplasia Early Resolution *Ophthalmology* 2007;114:976–982 the American Academy of Ophthalmology

104- Daniell M, Maini R, Tole D.

Use of mitomycin C in the treatment of corneal conjunctival intraepithelial neoplasia. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002;30:94–8.

105-Finger PT, Grazyna C, Liarikos S.

Topical mitomycin C chemotherapy for conjunctival melanoma and PAM with atypia. *Br J Ophthalmol* 1998;82:476–9.

106-Dudney BW, Malecha MA.

Limbal stem cell deficiency following topical mitomycin C treatment of conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol* 2004;137:950–1.

107-Sacu S, Se ´gur-Eltz N, Horvat R, et al.

Intumescent cataract after topical mitomycin C for conjunctival malignant melanoma. *Am J Ophthalmol* 2003;136:375–7.

108- Midená E, Angeli CD, Valenti M, et al.

Treatment of conjunctival squamous cell carcinoma with topical 5-fluorouracil. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:268–72.

109- Katz GJ, Higginbotham EJ, Lichter PR, et al.

Mitomycin C versus 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery. Extended follow-up. *Ophthalmology*. 1995;102:1263–9

110- Yeatts RP, Ford JG, Stanton CA, et al.

Topical 5-fluorouracil in treating epithelial neoplasia of the conjunctiva and cornea. *Ophthalmology*. 1995;102:1338–44



111- de Keizer RJ, de Wolff-Rouendaal D, van Delft JL.

Topical application of 5-fluorouracil in premalignant lesions of cornea, conjunctiva and eyelid. *Doc Ophthalmol.* 1986;64:31-42

112- Yeatts RP, Engelbrecht NE, Curry CD, et al.

5-Fluorouracil for the treatment of intraepithelial neoplasia of the conjunctiva and cornea. *Ophthalmology.* 2000;107:2190-5

113- Holcombe DJ, Lee GA.

Topical Interferon alfa-2 b for treatment of recalcitrant ocular surface squamous neoplasia. *Am J Ophthalmol,* 2006;142:568.e1-568.e6.

114- Scott IU, Karp CL, Nuovo G1.

Human papillomavirus 16 and 13 expression in conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology,* 2002;109:542-7.

115- Maskin SL.

Regression of limbal epithelial dysplasia with topical interferon. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:1145-6

116- Vann RR, Karp CL.

Perilesional and topical interferon alfa-2b for conjunctival and corneal neoplasia. *Ophthalmology.* 1999;106:91-7

117- Schechter BA, Schrier A, Nagler RS, et al.

Regression of presumed primary conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha-2b. *Cornea.* 2002;21:6-11

118- Karp CL, Moore JK, Rosa RH.

Treatment of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha-2b. *Ophthalmology.* 2001;108:1093-8

119- Boehm MD, Huang AJ.

Treatment of recurrent corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia with topical interferon alfa 2b. *Ophthalmology*. 2004;111:1755-61

120- Parulekar MV, Khooshabeh R, Graham C.

Topical and intralesional interferon therapy for recurrent lacrimal papilloma. *Eye*, 2002;16:649-51.

121- Smith M, Trousdale MD, Rao NA, Robin JB.

Lack of toxicity of a topical recombinant interferon. *Cornea*, 1989;8:58-61.

122 Vann RR, Karp CL.

Perilesional and topical interferon alfa 2b for conjunctival and corneal neoplasia. *Ophthalmology*, 1999;106:91-7.

123- Chen HC, Chang SW, Huang SF.

Adjunctive treatment with interferon alpha-2b may decrease the risk of papilloma associated conjunctival intraepithelial neoplasm recurrence. *Cornea*, 2004;23:7269.

124- Drugdex System. Drug evaluations.

Micromedex Health care Series 2007.

125-V. Huerva, I.Mangues

Treatment of conjunctival squamous neoplasias with interferon alpha 2b *JF ophtalmol*, 2008, 31, 3, 317-325

126- Lederman M.

The foundation of ophthalmology. Radiotherapy; in Duke-Elder S (ed.): *System of ophthalmology*, vol. 8, London, Henny Kimpton, 1962,79;582-7

127- Fayos JV, Wild dermuth O.

Carcinoma of the ocular conjunctiva: its treatment with roentgen irradiation. *Radiology*, 1962;79:582-7.

128- Char DH.

Management of lid and conjunctival malignancies. *Surv Ophthalmol*, 1980;T04;679-89.

129- Irvine AR

Jr. Dyskeratotic epibulbar tumors. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1963;61;243-73.

130- Lommatzsch P, Vollmar R.

Results of beta-therapy in epibulbar tumors. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1964;144;856-71.

131- Krista M. Ramonas, MD; R. Max Conway, MD, PhD; Inder K. Daftari, PhD; J. Brooks Crawford, MD; Joan M. O'Brien, MD

Successful Treatment of Intraocularly Invasive Conjunctival Squamous Cell Carcinoma With Proton Beam Therapy *Arch Ophthalmol*. 2006;124(1):126-128.

132- Hughes WF,

Iliff CE. Beta-Irradiation of the eye, *Am J Ophthalmol*, 1949;32:351-60,

133- Barron A, McDonald JE, Hughes WF

Long-term complications of beta radiation therapy with ophthalmology. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1978;68:113-28.

134- McDonald JE, Wilson FM.

Ocular therapy with beta particles. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1959;63:468-85.

135- Lommatzsch P.

Beta-ray treatment of malignant epithelial tumors of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol*, 1976;81:ZOO-6.

136- Elkon D, Constable WC.

The use of strontium-90 in the treatment of carcinoma in situ of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol*, 1979;87:84-6.

137- Kearsley JH, Fitchew RS, Taylor RGS.

Adjunctive radiotherapy with strontium-90 in the treatment of conjunctival squamous cell carcinoma. In the Radiat Oncol Biol Phys, 1988,14;435-43.

138- Jones DB, Wilhelmus KR, Font RL.

Beta radiation of recurrent corneal intra epithelial neoplasia. Trans Am J Ophthalmol, 1991;89;285-301.

139- Cerezo L, Otero J, Aragon G, Polo H, De la Torre A, Valcarcel F,

Magallon R. Conjunctival intraepithelial and invasive squamous cell carcinomas treated with strontium-90. Radiother Oncol, 1989,17;191-7.

140- Wilson MW, Czechowska G, Finger PT, Rausen A, Hooper ME, Haik BG.

Chemotherapy for eye cancer. Surv Ophthalmol. 2001;45(5):416-444.

141- Huerva V, Manges I.

Treatment of conjunctival squamous neoplasias with interferon alpha 2ab. J Fr Ophthalmol. 2008;31(3):317-325.

142- Akpek EK, Ertoy D, Kalayci D, et al.

Postoperative topical mitomycin C in conjunctival squamous cell neoplasia. Cornea. 1999;18:59-62.

143- Frucht-Pery J, Rozenman Y, Pe'er J.

Topical mitomycin-C for partially excised conjunctival squamous cell carcinoma. Ophthalmology. 2002;109:548-52

144- Kemp EG, Harnett AN, Chatterjee S

Preoperative topical and intra-operative local mitomycin C adjuvant therapy in the management of ocular surface neoplasias. Br J Ophthalmol. 2002;86:31-4

145- Stone, Donald U MD; Butt, Amir L MBBS; Chodosh, James MD

Ocular Surface Squamous Neoplasia: A Standard of Care Survey Cornea: April 2005 - Volume 24 - Issue 3 - pp 297-300

146-firoozeh Rahimi MD, Fateme Alipour MD, Hassan GH MD, et al

Topical mitomycin C for treatment of partially excised ocular surface squamous neoplasia. Arch iranian Med 2009 ; 12(1) : 55-59.

147- Valentín Huerva, Francisco J. Ascaso

Conjunctival Intraepithelial Neoplasia Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment Possibilities Zaragoza Spain