

**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

ANNEE: 2011

THESE N°: 87

**Mitomycine c en collyre dans le traitement
des carcinomes de la conjonctive
(a propos de 14 cas)**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle Leïla ABDI HAMOUD

Née le 14 Février 1987 à Nouakchott

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Mitomycine C – Carcinome de la conjonctive – Exérèse chirurgicale.

JURY

Mme. A. DAOUDI

Professeur d'Ophtalmologie

Mr. A. KARIM

Professeur d'Ophtalmologie

Mr. M. C. CHEFCHAOUNI

Professeur d'Ophtalmologie

Mr. Z. BEN CHERIF

Professeur d'Ophtalmologie

PRESIDENTE

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى اللَّهُ
عَلَيْكَ
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : **Docteur Abdelmalek FARAJ**
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
13. Pr. BENSOUDA Mohamed Anatomie
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*

Pneumo-phtisiologie

17. Pr. BALAFREJ Amina

Pédiatrie

18. Pr. BELLAKH DAR Fouad

Neurochirurgie

19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia

Rhumatologie

20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*

Neurochirurgie

22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil

Radiothérapie

23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne

24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

25. Pr. NAJI M'Barek *

Immuno-Hématologie

26. Pr. SETTAF Abdellatif

Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima

Cardiologie

28. Pr. BENS AID Younes

Pathologie Chirurgicale

29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Neurologie

30. Pr. IHRAI Hssain *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

31. Pr. IRAQI Ghali

Pneumo-phtisiologie

32. Pr. KZADRI Mohamed

Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali

Radiologie

34. Pr. AMMAR Fanid

Pathologie Chirurgicale

35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE

Gastro-Entérologie

36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq

Pneumo-phtisiologie

37. Pr. EL HAITEM Naïma

Cardiologie

38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*

Chimie-Toxicologie Expertise

39. Pr. EL YAACOUBI Moradh

Traumatologie Orthopédie

40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Gastro-Entérologie

41. Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

42. Pr. OHAYON Victor*

Médecine Interne

43. Pr. YAHYA OUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

45. Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

46. Pr. FAIK Mohamed

Urologie

47. Pr. HERMAS Mohamed

Traumatologie Orthopédie

48. Pr. TOLOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
50. Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
53. Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
54. Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH	Pédiatrie
56. Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
57. Pr. HACHIMI Mohamed	Urologie
58. Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
59. Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologie
60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
61. Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
62. Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
64. Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
65. Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
70. Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
71. Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
72. Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
73. Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
74. Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
75. Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
76. Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
77. Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
79. Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
80. Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
81. Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
83. Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
85. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
86. Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
88. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
89. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
90. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie

94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
101. Pr. AL BAROUDI Saad
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha
103. Pr. BENJAAFAR Noureddine
104. Pr. BENJELLOUN Samir
105. Pr. BEN RAIS Nozha
106. Pr. CAOUI Malika
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
109. Pr. EL AOUAD Rajae
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
111. Pr. EL HASSANI My Rachid
112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
115. Pr. ESSAKALI Malika
116. Pr. ETTAYEBI Fouad
117. Pr. HADRI Larbi*
118. Pr. HASSAM Badredine
119. Pr. IFRINE Lahssan
120. Pr. JELTHI Ahmed
121. Pr. MAHFOUD Mustapha
122. Pr. MOUDENE Ahmed*
123. Pr. OULBACHA Said
124. Pr. RHRAB Brahim
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
126. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*
128. Pr. ABDELHAK M'barek
129. Pr. BELAIDI Halima
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
131. Pr. BENTAHILA Abdelali
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
134. Pr. CHAMI Ilham
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
136. Pr. EL ABBADI Najia
137. Pr. HANINE Ahmed*
138. Pr. JALIL Abdelouahed
139. Pr. LAKHDAR Amina

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique

140. Pr. MOUANE Nezha

Pédiatrie

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane
142. Pr. AMRAOUI Mohamed
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
144. Pr. BARGACH Samir
145. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
146. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
147. Pr. CHAARI Jilali*
148. Pr. DIMOU M'barek*
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
150. Pr. EL MESNAOUI Abbas
151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
152. Pr. FERHATI Driss
153. Pr. HASSOUNI Fadil
Hygiène
154. Pr. HDA Abdelhamid*
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
157. Pr. MANSOURI Aziz
158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
159. Pr. RZIN Abdelkader*
faciale
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*
163. Pr. BELKACEM Rachid
164. Pr. BELMAHI Amin
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
168. Pr. GAOUZI Ahmed
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
172. Pr. MOULINE Soumaya
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
174. Pr. OUZEDDOUN Naima
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis
179. Pr. BIROUK Nazha
180. Pr. BOULAICH Mohamed
181. Pr. CHAOUIR Souad*
182. Pr. DERRAZ Said

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie

183. Pr. ERREIMI Naima
 184. Pr. FELLAT Nadia
 185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 186. Pr. HAIMEUR Charaki*
 187. Pr. KANOUNI NAWAL
 188. Pr. KOUTANI Abdellatif
 189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 191. Pr. NAZI M'barek*
 192. Pr. OUAHABI Hamid*
 193. Pr. SAFI Lahcen*
 194. Pr. TAOUFIQ Jallal
 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA
 197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 198. Pr. ALOUANE Mohammed*
 199. Pr. BENOMAR ALI
 200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 201. Pr. ER RIHANI Hassan
 202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 203. Pr. KABBAJ Najat
 204. Pr. LAZRAC Khalid (M)

Gastro-Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*
 206. Pr. KHATOURI ALI*
 207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*
 209. Pr. AIT OUMAR Hassan
 210. Pr. BENCHERIF My Zahid
 211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 213. Pr. CHAOUI Zineb
 214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 216. Pr. EL FTOUH Mustapha
 217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 218. Pr. EL OTMANYAzzedine
 219. Pr. GHANNAM Rachid
 220. Pr. HAMMANI Lahcen
 221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 222. Pr. ISMAILI Hassane*
 223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 225. Pr. TACHINANTE Rajae

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation

226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre 2000

- 227. Pr. AIDI Saadia
- 228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
- 229. Pr. AJANA Fatima Zohra
- 230. Pr. BENAMR Said
- 231. Pr. BENCHEKROUN Nabihah
- 232. Pr. CHERTI Mohammed
- 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
- 234. Pr. EL HASSANI Amine
- 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
- 236. Pr. EL KHADER Khalid
- 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
- 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
- 239. Pr. HSSAIDA Rachid*
- 240. Pr. LACHKAR Azzouz
- 241. Pr. LAHLOU Abdou
- 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
- 243. Pr. MAHASSINI Najat
- 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 245. Pr. NASSIH Mohamed*
- 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

- 247. Pr. ABABOU Adil
- 248. Pr. AOUAD Aicha
- 249. Pr. BALKHI Hicham*
- 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
- 252. Pr. BENAMAR Loubna
- 253. Pr. BENAMOR Jouada
- 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 255. Pr. BENNANI Rajae
- 256. Pr. BENOUACHANE Thami
- 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
- 258. Pr. BERRADA Rachid
- 259. Pr. BEZZA Ahmed*
- 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
- 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
- 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
- 263. Pr. CHAT Latifa
- 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
- 265. Pr. DAALI Mustapha*
- 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
- 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
- 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
- 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
- 270. Pr. EL MADHI Tarik
- 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
- 272. Pr. EL OUNANI Mohamed

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274. Pr. ETTAIR Said
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276. Pr. GOURINDA Hassan
 277. Pr. HRORA Abdelmalek
 278. Pr. KABBAJ Saad
 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281. Pr. LEKEHAL Brahim
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
 285. Pr. MOHSINE Raouf
 286. Pr. NABIL Samira
 287. Pr. NOUINI Yassine
 288. Pr. OUALIM Zouhir*
 289. Pr. SABBAH Farid
 290. Pr. SEFIANI Yasser
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 294. Pr. AMEUR Ahmed *
 295. Pr. AMRI Rachida
 296. Pr. AOURARH Aziz*
 297. Pr. BAMOU Youssef *
 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Métaboliques
 299. Pr. BENBOUAZZA Karima
 300. Pr. BENZEKRI Laila
 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 305. Pr. CHKIRATE Bouchra
 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 310. Pr. EL MANSARI Omar*
 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 313. Pr. HADDOUR Leila
 314. Pr. HAJJI Zakia
 315. Pr. IKEN Ali
 316. Pr. ISMAEL Farid
 317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 318. Pr. KRIOULE Yamina
 319. Pr. LAGHMARI Mina
 320. Pr. MABROUK Hfid*

Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies

Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie

321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 325. Pr. OUJILAL Abdelilah
 326. Pr. RACHID Khalid *
 327. Pr. RAISS Mohamed
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 329. Pr. RHOU Hakima
 330. Pr. SIAH Samir *
 331. Pr. THIMOU Amal
 332. Pr. ZENTAR Aziz*
 333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
 335. Pr. AMRANI Mariam
 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 340. Pr. BOULAADAS Malik

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
 343. Pr. CHERRADI Nadia
 344. Pr. EL FENNI Jamal*
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 348. Pr. HACHI Hafid
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
 351. Pr. KHABOUZE Samira
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
 353. Pr. LEZREK Mohammed*
 354. Pr. MOUGHIL Said
 355. Pr. NAOUMI Asmae*
 356. Pr. SAADI Nozha
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 358. Pr. TARIB Abdelilah*
 359. Pr. TIJAMI Fouad
 360. Pr. ZARZUR Jamila

Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 364. Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie

365. Pr. AMAR Yamama
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 367. Pr. AZIZ Noureddine*
 368. Pr. BAHIRI Rachid
 369. Pr. BARKAT Amina
 370. Pr. BENHALIMA Hanane
 371. Pr. BENHARBIT Mohamed
 372. Pr. BENYASS Aatif
 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 374. Pr. BOUKLATA Salwa
 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 377. Pr. EL HAMZAoui Sakina
 378. Pr. HAJJI Leila
 379. Pr. HESSISSEN Leila
 380. Pr. JIDAL Mohamed*
 381. Pr. KARIM Abdelouahed
 382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*
 383. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 385. Pr. NIAMANE Radouane*
 386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najia

Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra
 427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429 Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAoui Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie

490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADÉ Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie

Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie

- | | | |
|-----|--------------------------------|-------------------|
| 11. | Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. | Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. | Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootchnie |
| 14. | Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| 15. | Pr. HMAMOUCI Mohamed | Chimie Organique |
| 16. | Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. | Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. | Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. | Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. | Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. | Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. | Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. | Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

*** *Enseignants Militaires***

Dédicaces

**A la mémoire de mon cher père Abdi ould
Hamoud**

J'aurais tant voulu que tu sois là, pour partager ce moment de bonheur et de réussite avec moi, mais Le Tout-Puissant t'a rappelé plus tôt auprès de lui. Tu étais un père exemplaire pour moi. C'est grâce à toi que j'ai eu la force d'entamer ces études. J'espère que tu aurais été fier de moi.

Puisse Dieu tout puissant, assurer le repos de votre âme par sa sainte miséricorde

A ma très chère mère Galina Abdi

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

Tu as consacré ta vie à t'occuper de tes enfants et tu l'as fait mieux que personne. Tu as toujours été là, pour me soutenir, m'écouter et m'encourager.

C'est grâce à ton amour, à ton éducation, que je me suis réalisée. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu avais fondés en moi.

Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Tu résumes si bien le mot mère, qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.

Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie.

A Ma Très chère Sœur Mariam Abdi

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi.

En plus d'être ma chère sœur, tu es aussi une vraie amie. Tu as toujours été un exemple pour moi, une source d'inspiration, grâce à tes critiques (et ta maltraitance psychique au cours de notre enfance 😊) tu m'as poussée au meilleur de moi-même !!!

Puisse l'amour et la fraternité nous unir à jamais. Je te souhaite la réussite dans ta vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour te combler.

Même si tu le sais pas, mais tu m'as beaucoup aidé pour arriver à réaliser ce travail, merci.

A mon très, très cher ami Anas Hadek

Je ne saurais exprimer, ma profonde reconnaissance pour tout ce que tu as fait pour moi.

Tu es celui qui m'a toujours supporté, même dans mes moments les plus difficiles (comme lors des examens 😊). Tu as toujours cru en moi, et su trouver les bons mots et les bons moyens pour m'encourager à réaliser mes objectifs et à me surpasser.

Merci pour la joie que tu me procures
et merci infiniment pour tes précieux
conseils et ton aide à la réalisation de
ce travail. A part tout ce que j'ai dit,
je ne peux t'exprimer l'inexprimable ☺ !!

A mon oncle Sidi Mohamed ould Hamoud

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession.

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection.

J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.

A ma très chère amie Moulmnine Bnejara

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi. Au cours de ce long parcours au Maroc, tu a été une amie et une vraie grande sœur pour moi. Je te remercie pour tout ton soutien, ta générosité, ta serviabilité et tous les bons moments qu'on a passés, lors de ces années estudiantines.

Je te souhaite toute la réussite dans ta vie privée et professionnelle.

A toute ma famille

A la mémoire de mes grands parents maternelle Yelena et Nicolay. Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de vous exprimer tout mon respect.

Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence et sa miséricorde.

A ma grande mère paternels Mariem mint Khalifa, à mon oncle Deh ould Hamoud , à ma tante Moula mint Biha, à mon cousin Cheikh ould Hamoud, ma cousine Aminetou mint Hamoud.

Je tiens à travers cette modeste dédicace, vous exprimer toute mon affection et respect.

A mes amis (es)

A Moustafa Hadek (qui est un vraie grand frère pour moi), à Hicham Mokhtari (un vraie petit frère), à Sanaa Harakat, à Reda, à Adil, à Abdessamad, à Diana, à Yann et à Souad .J'ai toujours senti que vous êtes ma petite famille au Maroc, que j'aime et je respecte. Je vous remercie pour tous ce que vous m'avez apportés et tout les moments inoubliable qu'on a passé ensemble.

A Dr Salma Mhallal (qui est une vraie amie et j'espère, le restera pour toujours), à Dr Youssouf (merci pour ta disponibilité), à Dr Charafoudine, à Dr Kounta, à Dr Kenza, à Dr Lisette, à Dr Drabo et à Dr Rhita. On a vécu ensemble ces longues années d'études et votre présence et amitié les ont rendus plus faciles. Je vous remercie pour votre soutien et votre aide à la réalisation de ce travail.

A tous ceux ou celles qui me sont chers
et que j'ai omis involontairement de
citer.

A Tous Mes enseignants tout au long de
mes études.

A tous ceux qui ont participé de près
ou de loin à la réalisation de ce
travail.

Remerciements

**A notre maître et Président de thèse
Madame le professeur Daoudi Amina
Professeur d'ophtalmologie
Hôpital des spécialités de Rabat**

Nous sommes très touchés par l'extrême courtoisie de votre accueil et par l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury de thèse.

Veillez trouver dans cette thèse un bien modeste témoignage de notre reconnaissance et de notre respectueuse gratitude.

**A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Karim Abdelouahed
Professeur agrégé d'ophtalmologie
Hôpital des spécialités de Rabat**

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail.

Vous nous avez toujours accueillis avec gentillesse et sympathie.

Votre simplicité, et votre compétence sont pour nous le meilleur exemple à suivre.

Aucune dédicace ne saurait exprimer notre profonde reconnaissance et notre grande estime.

**A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Mohammed Charif
Chefchaouni**

**Professeur d'ophtalmologie
Faculté de Médecine-Rabat**

*En hommage de notre profonde gratitude
pour nous avoir fait l'honneur de prendre
part au jugement de cette thèse.*

*Nous vous prions de trouvez dans ce
modeste travail, l'expression de notre
profond respect et de notre dévouement
très respectueux.*

**A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Ben Cherif Zahid
Professeur d'ophtalmologie
Faculté de Médecine-Rabat**

Vous nous avez fait l'honneur de vous intéresser à notre travail en acceptant de siéger à notre jury de thèse.

Nous apprécions votre compétence, votre profond sens de responsabilité.

Qu'il me soit permis de vous exprimer notre reconnaissance et notre profond respect.



Table des matières



INTRODUCTION	1
RAPPEL ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE [1]	3
I. La conjonctive :	4
A. Embryologie :	4
B. Anatomie descriptive :	4
1. Conjonctive bulbaire :	4
2. Conjonctive palpébrale :	5
3. Culs de sac conjonctivaux :	6
4. La caroncule :	7
5. Repli semi-lunaire :	8
C. Histologie :	10
1. L'épithélium :	10
2. Le tissu conjonctif :	11
3. Zones de transition :	12
4. Glandes de la conjonctive :	13
II. La cornée :	14
A. Embryologie :	14
B. Anatomie descriptive :	15
C. Histologie :	15
1. Epithélium et film lacrymal :	15
2. Membrane de Bowman :	17
3. Stroma cornéen :	17
4. Membrane de Descemet :	17
5. Endothélium cornéen :	17
III. Le limbe :	20

EPIDEMIOLOGIE.....	23
I. Epidémiologie descriptive :.....	24
1. Fréquence du CEC :.....	24
2. Incidence et distribution géographique :.....	24
3. Répartition selon l'âge, le sexe et la race :.....	25
II. Epidémiologie causale :.....	25
1. L'exposition solaire :.....	25
2. Les infections virales :.....	26
3. La surexpression du gène suppresseur de tumeur P53 :.....	27
4. Irritation conjonctivale chronique.	28
5. Carcinogènes physiques (hors ultraviolets) :	28
6. Carcinogènes chimiques :.....	28
7. Les lésions précancéreuses :.....	28
8. La transplantation d'organes:	30
9. Hérité:	30
DIAGNOSTIC	31
I. Diagnostic positif.....	32
A. Etude clinique (Type de description : Carcinome épidermoïde invasif) :.....	32
1. Signes fonctionnels :.....	32
2. Signes physiques :.....	33
B. Etude paraclinique :	35
1. Diagnostic de certitude : Etude anatomopathologique.	35
2. Bilan d'extension local :	39
3. Bilan d'extension général :	40
4. Bilan biologique :.....	41

C. Formes cliniques :	41
1. Selon la nature histologique :.....	41
2. Selon la localisation :	43
II. Diagnostic différentiel	43
A. Ptérygion :	43
B. Kératose actinique :.....	44
C. Papillomes :.....	44
D. Leucoplasie :	44
E. Pinguécula :.....	45
F. Hyperplasie pseudocarcinomateuse :.....	45
TRAITEMENT	46
I. Traitement chirurgical :.....	47
A. Chirurgie conservatrice :	47
1. Biopsie :	47
2. Excision selon la technique « no-touch » :	48
3. Examen anatomo-pathologique extemporané des berges de la lésion :.....	48
4. Cas particuliers :.....	48
B. Chirurgie radicale:	49
II. La chimiothérapie et l'immunothérapie topiques :.....	50
A. La mitomycine C (MMC) :.....	50
1. Définition :	50
2. Préparation :	51
3. Prescription/indication :.....	51
4. Les effets secondaires :.....	54
5. Surveillance :.....	54
B. Le 5-fluorouracil :.....	54

C. L'interféron alpha 2b :.....	55
III. La radiothérapie :.....	56
A. Curiethérapie :.....	57
B. La radiothérapie par rayons à proton :.....	58
IV. La thérapie photodynamique (PDT):	59
MATERIELS ET METHODES	60
I. Patients :.....	61
II. Objectifs :.....	62
III. Méthodologie :.....	62
1. Technique :	62
2. Paramètres étudiés :.....	64
3. Complications :.....	64
RESULTATS	65
I. Analyse épidémiologique :	66
1. Incidence :.....	66
2. Age :.....	66
3. Sexe :.....	66
II. Analyse clinique :	67
1. Sièges :.....	67
2. Taille:.....	67
3. Aspect macroscopique :.....	68
III. Analyse anatomopathologique :.....	70
IV. Analyse thérapeutique :	70
1. Nombre de cure :.....	71
2. Evolution :	71

3. Complication :	73
DISCUSSION.....	74
I. Epidémiologie :.....	75
II. Traitement des dysplasies cornéo-conjonctivales et du carcinome épidermoïde corneo-conjonctival :.....	77
III. La Mitomycine C :.....	81
1.Préparation :	82
2.Prescription de la MMC :.....	83
3. Indications thérapeutiques et résultats :	84
4. Evolution, Suivi, Récidives :.....	90
5. Toxicité, Complications :	94
CONCLUSION.....	99
RESUMES	102
BIBLIOGRAPHIE.....	106



Abréviations



CEC	: Carcinome Epidermoïde Conjonctival.
MMC	: Mitomycine C.
SEER	: Surveillance, Epidemiology, and End Results.
E-U	: Etats-Unis.
VIH	: Virus d'Immunodéficience Humaine.
HPV	: Human Papilloma Virus.
UVB	: Ultraviolets B.
CIN ou NIC	: Néoplasie Intra-épithéliale Conjonctivale.
5FU	: 5 fluorouracile.

Différentes dénominations Anglo-Saxonnes :

-OSSN (ocular surface squamous neoplasia) : regroupe les néoplasies intra-épithéliales et le CEC invasif.

-CIN (conjunctival intra-epithelial neoplasia) : néoplasie intra-épithéliale conjonctival (dysplasies + carcinome in situ).

-CCIN (corneal-conjunctival intra-epithelial neoplasia) : néoplasie intra-épithéliale corneo-conjonctival (CCIN).

-CIS (carcinoma in situ) : Carcinome in situ.

-SCC (squamous cell carcinoma) : Carcinome épidermoïde conjonctival.



Introduction





La pathologie tumorale maligne de l'épithélium conjonctival se constitue d'une part, des dysplasies conjonctivales et des CIS considérés comme des lésions précancéreuses, et d'autre part du carcinome invasif de la conjonctive, qui représente la tumeur maligne la plus fréquente de la surface oculaire, cependant elle reste rare. Son diagnostic est souvent sous-estimé ce qui expose au retard thérapeutique.



Sa prise en charge reste un sujet d'actualité en particulier le rôle dans celle ci de la mitomycine c en collyre.

Le traitement basé auparavant sur la chirurgie couplée ou non à une cryothérapie a connu, ces dernières quinze années, une révolution avec le début de l'utilisation topique de drogues antimitotiques en traitement exclusif ou adjuvant à la chirurgie. La plus utilisée et la plus étudiée est la mitomycine C en collyre qui a démontré, à travers une multitude de séries, son efficacité aussi bien dans les néoplasies intra-épithéliales que dans les carcinomes invasifs, que ce soit des nouveaux cas ou des récurrences après traitement chirurgical.

Nous rapportons une étude rétrospective de 11 patients présentant des dysplasies, CIS et invasifs de la conjonctive colligés au service d'ophtalmologie A de l'hôpital des spécialités de Rabat de janvier 2006 à juin 2008. Les indications et les résultats concernant l'utilisation de la mitomycine C topique en traitement adjuvant ou exclusif à la chirurgie ont été étudiés et comparés, à travers une revue de la littérature, aux résultats publiés par les différents auteurs.



Rappel anatomique et
histologique [1]



I. La conjonctive :

La conjonctive, élément constitutif de l'appareil de protection du globe oculaire avec les paupières et l'appareil lacrymal, est une muqueuse tapissant la face postérieure des deux paupières et se réfléchissant sur la face antérieure du globe.

A. Embryologie :

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 troisième mois, on voit apparaître dans l'angle interne un repli de la 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. Au septième mois, les paupières se séparent et le sac conjonctival achève de se constituer au cours du huitième mois.

B. Anatomie descriptive :

1. Conjonctive bulbaire :

Elle est mince et transparente, elle est en rapport avec le globe oculaire et présente deux parties : une portion sclérale, et une portion limbique.

a. La portion sclérale :

S'étend du cul de sac conjonctival jusqu'à environ 3mm de la cornée, séparée de la capsule de Tenon sous jacente par le tissu sous conjonctival où cheminent les artères et les veines conjonctivales postérieures.

b. La portion péri-cornéenne ou limbique :

Forme un anneau de 3mm de large, circonscrivant la cornée et où la conjonctive et la capsule de Tenon adhèrent étroitement. Le seul plan de clivage à ce niveau se situe entre le plan, conjonctive-capsule de Tenon fusionnées et la sclère.

2. Conjonctive palpébrale :

- la conjonctive palpébrale : mince, transparente et humide, elle mesure environ 0,30 mm d'épaisseur. On distingue trois parties :
- Conjonctive marginale : allant de la ligne des orifices des glandes de Meibomius et s'étend sur 1 à 2 mm à la face postérieure des paupières jusqu'au sillon sous tarsal, dans cette portion l'épithélium est de type malpighien stratifié sans kératinisation.
- Conjonctive tarsale très vascularisée, adhérant intimement au tarse sans plan de clivage. Elle présente, au bord orbitaire du tarse, des petites élevures séparées par des sillons, c'est la zone des plateaux et des gouttières de Virchow.
- Conjonctive orbitaire, un peu plus épaisse, mobile sur les couches sous jacentes s'étendant 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 supérieure. Elle entre en rapport avec le muscle de Millier qui

vient s'insérer au bord supérieur du tarse et, par son intermédiaire, avec le releveur de la paupière supérieure. A ce niveau, existe entre le muscle Millier et la conjonctive, un espace où une dissection soigneuse peut pratiquer un clivage.

3. Culs de sac conjonctivaux :

Permettent la mobilité du globe, a leur niveau, la conjonctive se réfléchit réalisant un cul de sac circulaire continu, interrompu en dedans par la caroncule et le repli semi-lunaire.

- Le cul de sac (CDS) supérieur : présente un feuillet antérieur qui tapisse la face postérieure du tendon du muscle de Muller et, 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 s'abouchent, sur 12 à 14 mm selon une ligne concave en bas et en dehors, les canaux lacrymaux. Le feuillet postérieur recouvre à distance l'insertion sclérale du droit supérieur et ses expansions latérales.
- Le cul de sac externe : présente un feuillet antérieur qui 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 externe 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 supérieure et droit inférieur.

- Le cul de sac inférieur : le feuillet antérieur recouvre l'expansion palpébrale du muscle 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 du petit oblique, entrent dans la constitution du ligament de Lockwood.
- Le cul de sac interne : est occupé par la caroncule et le repli semi-lunaire.

4. La caroncule :

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 et 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 aux quels sont annexées des glandes sébacées, et un amas glandulaire lacrymal accessoire (acino-tubuleux) dont l'orifice s'ouvre en arrière du repli semi-lunaire.

Enfin, ce tissu conjonctif est réuni à la gaine aponévrotique du muscle droit interne par des trousseaux fibreux. Ils justifient l'isolement soigneux du muscle et leur section dans les interventions de recul du droit interne afin d'éviter un enfoncement de la caroncule.

5. Repli semi-lunaire :

C'est un repli de la conjonctive, étendu verticalement en dehors de la caroncule et à concavité externe. Rudiment d'une troisième paupière, il se compose de deux feuillets muqueux séparés par une lame de tissu conjonctival et quelques fibres musculaires lisses. L'épithélium épais (8 à 10 couches) est riche en cellules caliciformes.

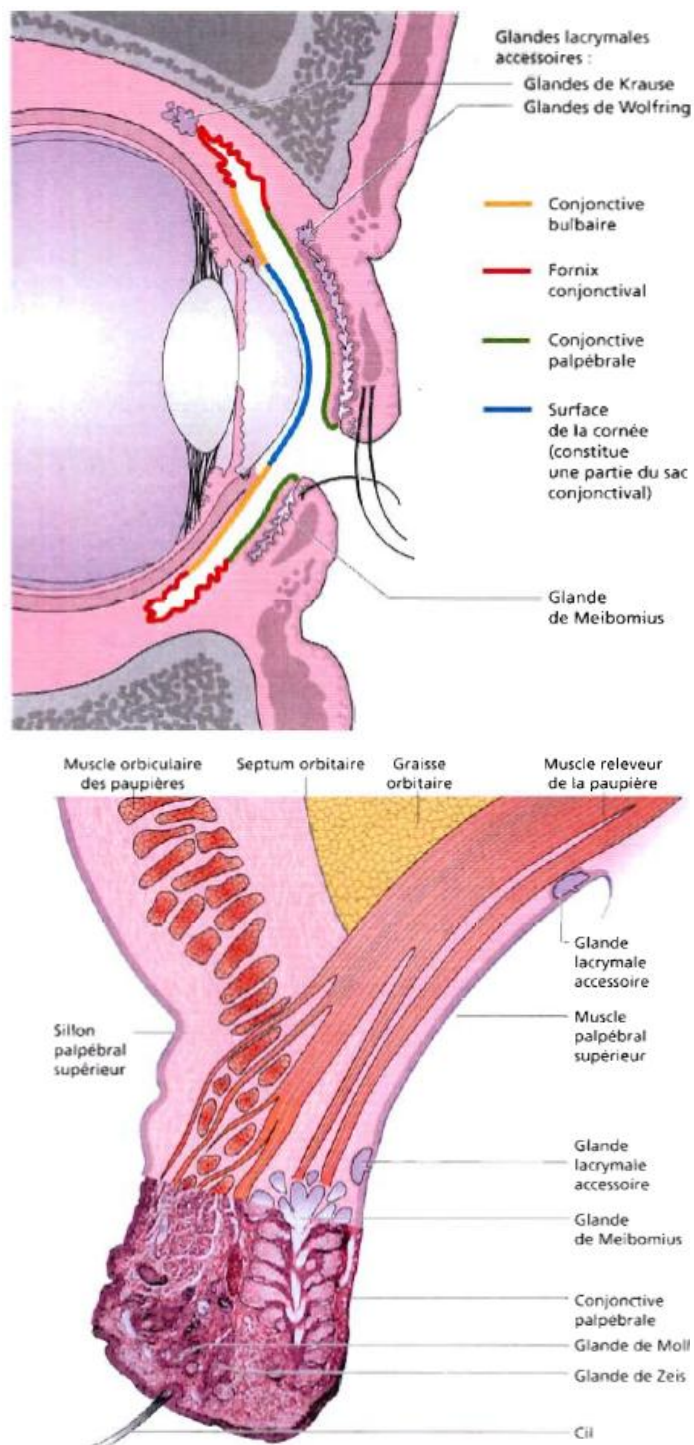


Figure 1: Anatomie de la conjonctive [2]

C. Histologie :

La conjonctive est une muqueuse constituée d'un épithélium et d'un tissu conjonctif sous jacent, avec des modifications de cette structure histologique au niveau de plusieurs régions, la muqueuse conjonctivale typique se trouvant au niveau de la partie tarsale et orbitaire de la conjonctive palpébrale et au niveau de la partie sclérale de la conjonctive bulbaire.

1. L'épithélium :

C'est un épithélium de type cylindrique comprenant deux assises cellulaires :

- Une assise profonde : faite d'une à trois couches de cellules cubiques à noyau ovale, horizontal. Elles reposent sur une fine membrane basale. Cette région devient fortement digitée au niveau du limbe.
- Une assise superficielle faite de cellules cylindriques, à noyau ovale, vertical, situé à la base.
- Des cellules caliciformes (à mucus) sont présentes par endroits, particulièrement abondantes dans la conjonctive bulbaire. Elles sont souvent isolées, parfois groupées en îlots, ou même en plage qui ébauchent une disposition acineuse. Ces cellules sont cylindriques, avec des inclusions, leur noyau est refoulé vers la base. Elles dégènèrent après avoir sécrété.

- Autres cellules de l'épithélium conjonctival :

Les lymphocytes, surtout représentés par les lymphocytes T, 20 fois plus nombreux que les lymphocytes B. Ces derniers sont localisés seulement au niveau de la substantia propria et particulièrement aux fornix.

Les cellules de Langerhans, caractérisées par des expansions cytoplasmiques dendritiques, se retrouvent dans toutes les régions.

Les mélanocytes prédominent près du bord libre et au repli semi-lunaire.

- Sur le plan ultra structural, l'épithélium conjonctival se rapproche beaucoup de celui de la cornée.

L'épithélium conjonctival est souligné par une membrane basale ininterrompue à laquelle les cellules basales de l'épithélium sont attachées, comme dans la cornée, par des hémidesmosomes. C'est l'effraction de cette membrane basale par les cellules malignes qui détermine le caractère invasif des carcinomes conjonctivaux. Tandis que les anomalies de prolifération cellulaires ne franchissant pas la membrane basale sont dites, selon la sévérité de l'atteinte, néoplasies intra épithéliales ou CIS.

2. Le tissu conjonctif :

Le chorion ou subsantia propria, est composé de deux couches : superficielle adénoïde et profonde fibreuse :

- Couche superficielle : il s'agit d'une trame conjonctive très fine et très lâche expliquant ainsi l'importance des œdèmes. Elle est infiltrée de nombreux éléments cellulaires :

Des lymphocytes (qui tendent à se grouper en placards, formant des nodules arrondis soulevant l'épithélium, surtout au bord supérieur du tarse), des histiocytes (pour la réparation), mastocytes (aux propriétés histaminiques et protéolytiques) et fibrocytes (pour l'entretien et la réparation).

- Couche profonde : formée de trousseaux denses de fibres de collagène entremêlées de fibres élastiques renforcées au niveau des fornix par les expansions aponévrotiques des tendons des muscles droits. Cette zone manque au niveau de la conjonctive tarsale.

3. Zones de transition :

- Au niveau de la portion marginale, l'épithélium est pavimenteux stratifié non kératinisé, il fait suite au revêtement cutané. Le passage d'un type cellulaire à l'autre se fait brutalement. On a insisté sur l'obliquité très particulière des cellules à ce niveau. 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 des culs de sacs conjonctivaux : l'épithélium est plus épais avec des assises de cellules polygonales intermédiaires, le chorion est également plus épais avec des formations lymphatiques très nettes.
- Au niveau du limbe : Les cellules caliciformes disparaissent. Les couches cellulaires augmentent pour atteindre une dizaine. Dans

l'ensemble, la structure évoque celle d'un épithélium pavimenteux stratifié sans kératinisation. On distingue :

Une couche superficielle formée de deux à trois rangées de cellules aplaties.

Une couche moyenne composée de plusieurs rangées de cellules polyédriques.

Une couche profonde ou basale faite de cellules cylindriques basses.

Les papilles sont très abondantes et donnent à la région un aspect vallonné très caractéristique. Le chorion, à ce niveau, ne renferme plus de couche adénoïde et tend à disparaître. La région du limbe se caractérise également par la présence à son niveau des cellules souches responsables de la régénération de l'épithélium cornéen ce qui explique les complications cornéennes lors de l'ablation des tumeurs étendues du limbe.

4. Glandes de la conjonctive :

- Glandes séreuses : elles constituent les glandes lacrymales accessoires, ce sont des glandes tubulo-acineuses, composées par une couche de cellules cylindriques reposant sur une basale entourée de tissu conjonctif. De chaque glande part un canal excréteur qui s'abouche au niveau de la conjonctive et dont la paroi formée de deux couches cellulaires a une structure très voisine de la conjonctive. Elles sont composées des glandes de Wolfring (entre le bord périphérique du tarse et le cul-de-sac conjonctival) et des glandes Krause (au niveau du cul-de-sac).

- Glandes à mucus : ce sont les mucocytes ou cellules caliciformes citées plus haut qui dégénèrent après avoir sécrété.
- Glande de Henlé : ce sont des invaginations épithéliales contenant de nombreuses cellules à mucus dans le chorion, et se situant dans la conjonctive tarsale.

II. La cornée [3] :

La cornée représente un hublot dont la transparence correspond à une fonction complexe sous-tendue par de nombreux facteurs :

- ✓ *La qualité du film lacrymal et la régularité de la surface épithéliale ;*
- ✓ *L'absence de vascularisation ;*
- ✓ *L'organisation particulière avec trois types de cellules : épithéliales, endothéliales, fibroblastes et tissu collagène ;*
- ✓ *La pompe endothéliale régulatrice de l'hydratation.*

Prolongement antérieur de la tunique externe oculaire représentée par la sclérotique, la cornée assure une fonction de protection des milieux endoculaires d'autant qu'elle constitue une zone d'échange avec le monde extérieur. La cornée participe, avec la conjonctive et la zone de transition limbique, au concept de surface oculaire.

A. Embryologie :

La cornée est la première partie de l'appareil visuel à s'individualiser au cours de la vie embryonnaire. Sa différenciation, influencée par la vésicule cristallinienne, met en jeu les interactions d'un épithélium issu du feuillet ectodermique et d'un mésenchyme provenant des crêtes neurales. L'épithélium

ectodermique sera à l'origine du cristallin et de l'épithélium cornéen ; le mésenchyme constituera la sclérotique et le stroma cornéen.

En revanche, l'origine de l'endothélium cornéen n'est pas parfaitement claire.

B. Anatomie descriptive :

La face antérieure est recouverte par le film lacrymal, par son intermédiaire elle est en contact avec la face postérieure des paupières lors de l'occlusion palpébrale.

La face postérieure, concave, constitue la limite externe de la chambre antérieure et le toit de l'angle iridocornéen. Elle est toujours en contact avec l'humeur aqueuse.

La circonférence de la cornée est en rapport avec la conjonctive, la Tenon, l'épislère et la sclère.

C. Histologie :

Sur le plan histologique la cornée est composée de 5 couches parallèles entre elles : l'épithélium et le film lacrymal précornéen, la membrane de Bowman, le stroma, la membrane de Descemet et l'endothélium.

1. Epithélium et film lacrymal :

Film lacrymal précornéen : il est indispensable à l'épithélium de par ses fonctions métaboliques et optiques. Il est constitué de 3 phases:

- Phase mucoïde constituée par les sécrétions des cellules caliciformes de la conjonctive.

- Une phase intermédiaire aqueuse sous la dépendance des glandes lacrymales principale et accessoires.
- Une phase superficielle lipidique sécrétée par les glandes du bord libre palpébral.

L'épithélium, la couche touchée par le carcinome, vu que ce dernier n'envahie pas la cornée en profondeur, représente 10 % de l'épaisseur totale de la cornée. C'est un épithélium pavimenteux stratifié. Il est composé de trois assises cellulaires : basale, intermédiaire et superficielle.

- L'assise basale : C'est une assise monostratifiée, faite de larges cellules où les mitoses y sont fréquentes. Ces cellules reposent sur une fine membrane basale qui est indissociable de l'épithélium qui la sécrète.
- L'assise intermédiaire : Elle comporte 2 ou 3 couches de cellules polyédriques, 4 ou 5 en périphérie cornéenne avec d'importantes jonctions (desmosomes) les reliant entre elles et aux cellules basales.
- L'assise superficielle : Elle est constituée de 2 couches de cellules longues et fines, d'autant plus plates qu'elles deviennent plus superficielles. Elles sont caractérisées par la présence de microvillosités en leur surface augmentant la surface d'échange avec le film lacrymal. Ces cellules finissent par desquamer.

A côté de ces cellules épithéliales l'histologie met en évidence des lymphocytes, et en périphérie cornéenne des mélanocytes et des cellules de Langerhans considérées comme des histiocytes.

2. Membrane de Bowman :

La membrane de Bowman sépare l'épithélium du stroma cornéen. Elle est acellulaire, formée de fibrilles de collagène intriquées sans aucune orientation et sans périodicité franche.

3. Stroma cornéen :

Le stroma cornéen représente à lui seul les 9/10' de la cornée. Il est composé de lamelles de collagène entre lesquelles se trouvent des fibrocytes cornéens ou kératocytes, et de la substance fondamentale.

4. Membrane de Descemet :

Membrane basale transparente de l'endothélium cornéen qu'elle sépare du stroma cornéen, la membrane de Descemet est une membrane amorphe, élastique. Elle est constituée de fibrilles de collagène de petit diamètre réparties dans une matrice glycoprotéique. Les fibres collagènes du stroma postérieur sont entremêlées avec celles de la Descemet.

5. Endothélium cornéen :

L'endothélium cornéen comporte une couche cellulaire formée d'environ 500 000 cellules plates, hexagonales, tapissant la face postérieure de la cornée et donc directement au contact de l'humeur aqueuse. La richesse cellulaire diminue avec l'âge au profit d'une augmentation du diamètre cellulaire et d'un aplatissement sans possibilité de renouvellement direct par mitose. En plus des fonctions de synthèse, l'endothélium assure un rôle de barrière en réglant les échanges entre le stroma et l'humeur aqueuse, et un rôle de transport actif indispensable aux propriétés de déturgescence cornéenne support de la transparence cornéenne.

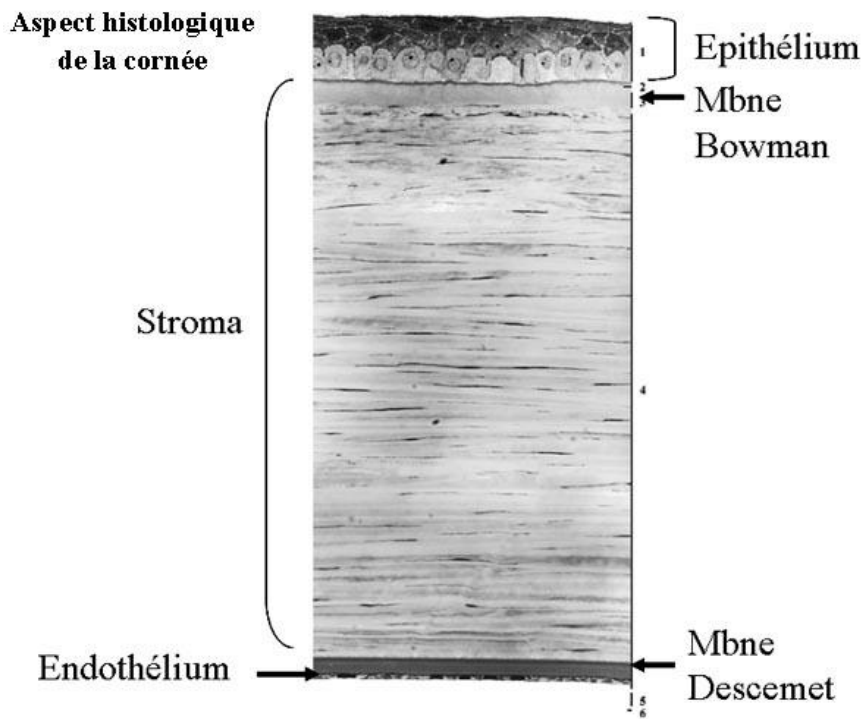


Figure 2: Cornée.

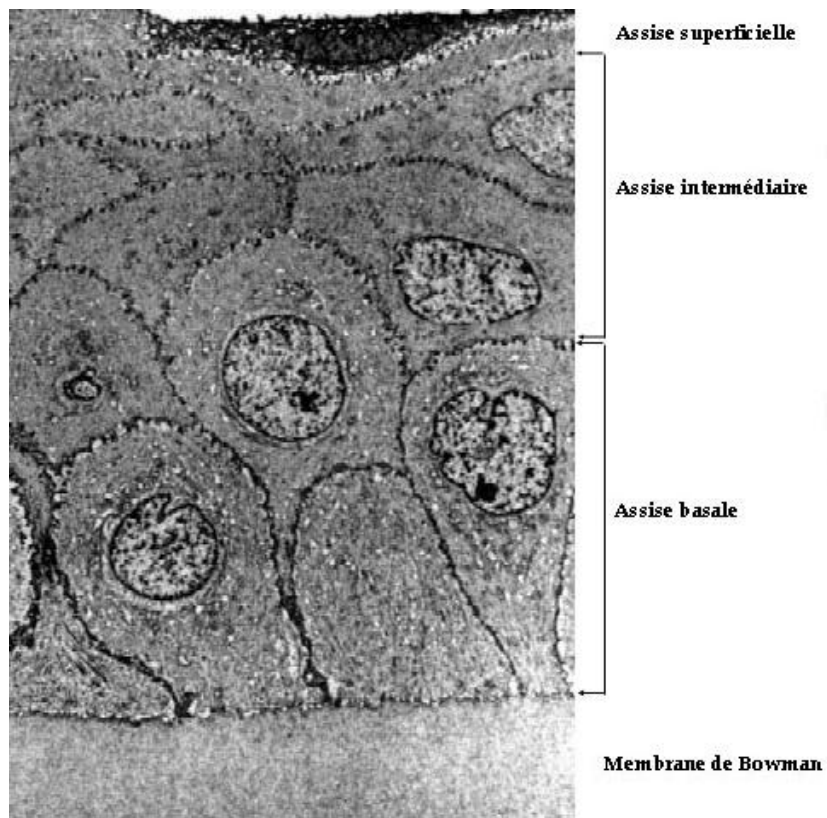


Figure 3: Epithélium cornéen.

III. Le limbe :

Le limbe scléro-cornéen constitue la zone de transition entre la périphérie cornéenne transparente et la sclère opaque. Le limbe joue un rôle fondamental au niveau de la nutrition et du métabolisme de la cornée périphérique grâce à la richesse de sa vascularisation. Les membranes de Bowman et de Descemet disparaissent à son niveau.

Macroscopiquement, le limbe scléro-cornéen est la zone de jonction entre la périphérie cornéenne transparente et la sclère opaque. Bien visible lors de l'examen au biomicroscope, le limbe forme un anneau plus large en haut et en bas que sur les côtés, limité en avant par une ligne réunissant les terminaisons respectives des membranes de Bowman et Descemet et en arrière par l'éperon scléral. Ces limites sont celles du limbe anatomique. On distingue un limbe chirurgical représenté par la limite antérieure de l'espace décollable entre sclère et conjonctive. Cette limite se situe systématiquement en arrière de la limite antérieure du limbe anatomique (à environ 0,5 mm). Il correspond également à une zone de changement de courbure au niveau des sillons de Wilson.

Sur le plan épithélial, on assiste à la transition entre un épithélium cornéen pavimenteux pluristratifié et un épithélium conjonctival de type cylindrique à deux assises cellulaires. Cette modification se fait progressivement avec une continuité dans les membranes basales et une relative irrégularité d'épaisseur expliquant l'aspect vallonné typique des coupes histologiques.

Les cellules basales de la périphérie cornéenne, du limbe, et de la conjonctive présentent de nombreuses analogies fonctionnelles. Cependant au niveau du limbe, leur taille diminue, leur contingent mitochondrial augmente et

leur face basale présente de nombreuses digitations qui augmentent la surface d'échange et le pouvoir adhésif.

Entre les cellules épithéliales limbiques s'insinuent quelques mélanocytes et cellules de Langerhans.

Le plan sous-épithélial n'existe que dans les deux tiers externes du limbe et correspond au limbe chirurgical. Il est formé de la fusion d'éléments conjonctifs provenant du chorion conjonctival, de la capsule de Tenon et de l'épiscière.

Le plan profond est la transition entre le tissu conjonctif stromal organisé et le tissu conjonctif scléral plus anarchique. A ce niveau les fibres collagènes changent d'orientation et perdent l'uniformité de calibre et d'espacement caractéristique du stroma. La cellularité augmente (fibroblastes, macrophages, lymphocytes, plasmocytes, mélanocytes, cellules de Langerhans). La membrane de Descemet disparaît.

L'endothélium à cellules aplaties du trabéculum scléral fait suite à l'endothélium cornéen.

Sur le plan fonctionnel le limbe est une région riche puisqu'il est le lieu des principales voies de l'excrétion de l'humeur aqueuse et le siège des cellules souches de l'épithélium cornéen, c'est le site de prédilection des carcinomes épidermoïdes de la surface oculaire.

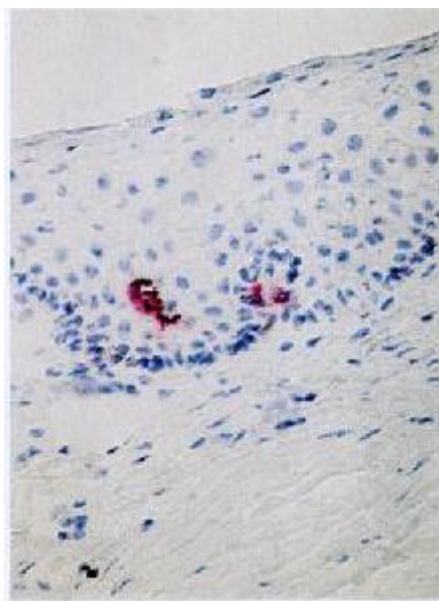


Figure 4: Coupe histologique au niveau du limbe.



Epidémiologie



I. Epidémiologie descriptive :

1. Fréquence du CEC :

Le CEC conjonctival (CEC) ne représente que 5% de toutes les tumeurs malignes oculaires [4]. Graham Lee, dans une étude réalisée en Australie a recensé tous les cas de dysplasie conjonctivale, CIS et carcinomes invasifs survenus dans sa région en 10ans, et n'a rapporté que 139 cas, dont 32 seulement correspondaient à des carcinomes invasifs [5]. Néanmoins, le CEC reste la tumeur maligne conjonctivale la plus fréquente [6]. Shields et coll. [7] ont examiné un important échantillon clinique de tumeurs conjonctivales et ont constaté que 219/1643 (13%) étaient d'origine épithéliale.

2. Incidence et distribution géographique :

Le CEC est plus fréquent chez les personnes qui ont vécu dans les zones tropicales ou d'une manière générale en extérieur [8].

En effet, en Australie on a enregistré 1,9 nouveau cas/100 000 personnes/an [9], en Ouganda 1,2 cas/100 000 personnes/année, comparativement à < 0,02 cas/100 000 personnes/année au Royaume-Uni.

De 1984 à 2005, le programme de surveillance épidémiologique SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) du National Cancer Institute (NCI) aux Etats-Unis (E-U) a noté une incidence accrue du CEC, en particulier chez les hommes de race blanche âgés de plus de 60 ans [4].

Les données obtenues dans le cadre du programme SEER 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 [10, 11].

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

L'on note une incidence accrue chez les hommes (75%), à un âge moyen de 60 ans [4]. Lorsqu'ils surviennent à un âge plus précoce (35 ans en moyenne), ils peuvent être associés au virus de l'immunodéficience humaine/syndrome d'immunodéficience acquise (VIH/SIDA), ils ne sont généralement pas situés dans la partie bulbaire de la conjonctive et sont cliniquement plus agressifs [12].

II. Epidémiologie causale :

Les principaux facteurs de risque retrouvés sont :

- L'exposition solaire et la distance de l'équateur.
- L'infection par l'HPV.
- L'infection par le VIH.
- L'expression accrue de la P53.
- Autres.

1. L'exposition solaire :

L'exposition solaire chronique est reconnue comme le facteur de risque le plus important. Elle est mise en évidence dans la plupart des cas rapportés [5, 8, 13, 14]. Son rôle est d'autant plus important lorsqu'il s'agit de sujet ayant un phototype clair [10]. Les rayons UVB provoquent des lésions directes au niveau de la molécule d'ADN [15]. Des anomalies sur le gène T-suppresseur P53 ont été mises en évidence [16].

Une partie du limbe, territoire des cellules souches du renouvellement épithélial, se trouve plus exposée au rayonnement ultraviolet mutagène et ce dans l'aire de la fente palpébrale, ce que expliquerait la fréquence topographique du CEC à ce niveau.

2. Les infections virales :

a. Rôle de l'infection par le VIH :

Le CEC constitue le troisième cancer le plus fréquemment associé à l'infection à VIH après le sarcome de Kaposi et les tumeurs lymphoïdes [17]. L'étude aux Etats-Unis, d'une large population a montré que les patients porteurs d'un SIDA présentaient un risque élevé de développer un CEC [18].

Au Kenya, sur 409 patients infectés par le VIH, la prévalence du CEC était de 7,8%, avec une moyenne d'âge des patients de 38,3 ans [19]. Dans ces zones d'épidémie, on observe une augmentation constante de l'incidence du CEC, c'est le cas en Tanzanie : 10 cas recensés en 1994, 40 cas en 1997 [20].

Cependant, le rôle de l'infection par le VIH dans le CEC reste incertain, étant donné que la pathogenèse n'a pas été éludée et l'on ne sait pas si le facteur causal est davantage l'immunosuppression ou le VIH [11]. D'après certains auteurs, le VIH n'est pas directement carcinogène, il serait promoteur dans le développement, l'extension et la distribution de ces tumeurs [21, 22].

b. Rôle de l'infection par le HPV (Human papilloma virus) :

Si le rôle de l'exposition solaire et des radiations ultraviolettes comme facteurs favorisant est évoqué depuis plusieurs années, plus récemment, la relation entre l'infection à HPV et le développement de néoplasies intra épithéliales conjonctivales a été démontrée [23, 24, 25, 26]. Dans ces quatre

études, l'ADN du virus HPV 16 a été identifié dans les néoplasies 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 de type 16, mais aussi de type 18 [27, 28].

Le potentiel oncogénique de l'HPV s'exprime par la production de protéines (en particulier E6 et E7) qui interfèrent avec les facteurs d'expression du gène P53 [29]. 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 [24].

Le mode de contamination de la surface oculaire par le virus HPV demeure méconnu [30].

3. La surexpression du gène suppresseur de tumeur P53 :

Le gène P53 est inactivé dans 50% des cancers humains. Ce dernier exerce un rôle majeur dans la réponse cellulaire à des stress génotoxiques, en régulant la transcription de gènes impliqués dans l'arrêt du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et l'apoptose. Un défaut de son fonctionnement permet la prolifération des cellules tumorales.

Plusieurs auteurs ont trouvé une surexpression du P53 dans les néoplasies épithéliales conjonctivales. Il s'agit d'une mutation de ce gène qui peut être observée précocement ou venir compliquer la progression tumorale tardivement [29].

Karcioglu et Al ont trouvé une corrélation entre la surexpression du P53 et un pronostic défavorable [31].

4. Irritation conjonctivale chronique [10, 32, 33].

5. Carcinogènes physiques (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 [34].

6. Carcinogènes chimiques :

Les carcinogènes chimiques sont essentiellement l'arsenic, les goudrons de houille, les cytostatiques topiques [34] et le tabagisme intense [32].

7. Les lésions précancéreuses :

a. Kératose actinique :

Probablement induite par les rayons ultraviolets (UV) du soleil, elle se traduit par une plaque kératinisée blanchâtre, comme dans une leucokératose, recouvrant une lésion conjonctivale souvent hyperhémique. L'analyse histologique permet d'identifier les altérations acquises de l'épithélium, du chorion et de s'assurer que la lésion reste bien intra épithéliale (dyskératose, inégalités cytonucléaires, mitoses et kératinisation de surface avec accumulation de matériel élastosique) dans le chorion sous-jacent. Des formes tatouées peuvent se voir chez le mélanoderme.

La kératose actinique doit être distinguée des autres lésions précancéreuses de la conjonctive comme la dysplasie et le CIS que présentent un aspect clinique similaire mais dont le pronostic est moins bon [35].

b. Néoplasie intra-épithéliale conjonctivale (CIN) :

Il s'agit d'une nouvelle terminologie décrite par Shields, incluant les anciennes appellations : CIS et dysplasie. Le risque de transformation en tumeur de type carcinome invasif est plus élevé que dans la kératose actinique. Le pourcentage de progression n'est pas clairement établi car la plupart de ces lésions sont traitées pour empêcher leur évolution [8].

c. Xéroderma 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 B au niveau de l'ADN et d'un déficit de réparation de l'ADN. Les désordres histologiques sont observés dès l'enfance [8].

L'atteinte oculaire et de ses annexes existe dans 50% à 80% des cas touchant plus volontiers la race blanche. L'atteinte conjonctivale est retrouvée dans 25% à 35% des cas [36]. Les carcinomes épidermoïdes sont les plus fréquemment rencontrés, de localisation le plus souvent péri-limbique [37] pouvant s'étendre à la cornée voire à l'orbite nécessitant une exentération [38]. Elles mettent en jeu le pronostic vital (métastases) et fonctionnel de part leur extension et leur récurrence locale fréquentes [38].

d. Le ptérygion :

Le ptérygion a été suspecté comme un facteur prédisposant, mais le nombre de cas de transformation reste rare et l'hypothèse retenue, est que les principaux facteurs de risque de cette lésion dégénérative sont aussi l'exposition solaire et les agressions externes [39].

8. La transplantation d'organes [40, 41] :

Les patients transplantés d'organes courent le risque de développer des tumeurs lymphoïde et, surtout des cancers cutanés. Des cas de CEC, parfois agressif, ont été rapportés chez des patients transplantés recevant un traitement immunosuppresseur (cyclosporine, azathioprine, tacrolimus).

9. Hérité [42] :

Sous le titre « Une forme familiale de CEC », Lam et Al du service d'ophtalmologie de l'hôpital de Dakar, rapportent deux cas de CEC et un cas de dysplasie dont l'originalité réside dans leur survenue chez trois sœurs 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



I. Diagnostic positif

A. Etude clinique (Type de description : Carcinome épidermoïde invasif) :

Le CEC se voit surtout chez les personnes qui ont vécu dans les zones tropicales ou d'une manière générale en cas de forte exposition solaire [43]. Dans la plupart des cas il survient chez des patients âgés. Plus rarement, il peut se voir chez des sujets plus jeunes, il est alors souvent associé à un syndrome d'immunodéficience acquise [44].

1. Signes fonctionnels :

Le tableau clinique est souvent peu évocateur voire trompeur. Il peut revêtir plusieurs aspects non spécifiques. Les signes fonctionnels sont rarement au premier plan [45] et aucun n'est pathognomonique, ce qui retarde souvent le diagnostic, le traitement, et augmente la morbidité [46].

Les manifestations cliniques peuvent regrouper un ou plusieurs des signes suivants : une sensation de corps étranger oculaire, une rougeur oculaire, un larmoiement, une irritation conjonctivale et plus rarement des douleurs oculaire ou une baisse de l'acuité visuelle.

Dans une série de 60 patients rapportée par Murat et Al [47], les signes fonctionnels les plus courants, sont la rougeur oculaire 68% et l'irritation conjonctivale 57%, deux patients étaient asymptomatiques avec découverte de la tumeur lors d'un examen de routine.

2. Signes physiques :

L'évaluation clinique, se basant essentiellement sur l'étude biomicroscopique à la lampe à fente, devrait permettre de déterminer la taille de la lésion, sa localisation, la mobilité conjonctivale, sa vascularisation et son association avec la cornée, la caroncule et le système de drainage nasolacrimal [12]. La lésion sera représentée sur un schéma et des photographies du segment antérieur, faciliteront la surveillance [48].

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 [12].

Cette tumeur se présente sous forme de masse épibulbaire pouvant être pédunculée ou sessile, faite d'un bouquet de fines digitations denses, transparentes ou charnues, avec de fines taches rouges caractéristiques, correspondant aux arborescences vasculaires. Il peut être plus ou moins recouvert de kératine. Dans des cas évolués, la tumeur peut se développer avec 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.

Dans une série de 60 patients rapporté par Maurat et al [47] comportant 38 carcinome invasifs, la tumeur avait un aspect gélatineux et nodulaire dans 42% des cas, plat avec leucoplasie localisée dans 16% des cas et infiltrant diffus dans 42% des cas. La tumeur montrait une vascularisation accrue dans 66% des cas et un aspect pigmenté dans un cas.

Le carcinome cornéo-conjonctival est une tumeur maligne d'évolution lente avec une faible tendance à la métastase, cependant des localisations secondaires intraoculaires ou à distance ont été décrites [49].

L'invasion en profondeur dans le stroma, dans l'orbite ou au niveau de l'œil peut aboutir à la perte fonctionnelle du globe oculaire. Les métastases à distance se produiraient suite à l'envahissement des lymphatiques conjonctivaux puis des ganglions lymphatiques loco-régionaux [50].

Cette évolution est plus fréquente chez les sujets immunodéprimés.

Les CEC survenant de novo au niveau du limbe, ont généralement une courte phase de croissance horizontale suivie d'une phase de croissance verticale plus rapide. Les CEC qui sont issus d'une néoplasie intra épithéliale montrent une croissance rapide et une vascularisation développée au niveau de la lésion originale [12].



Figure 5/9: Carcinome épidermoïde conjonctival.

Enfin, le reste de l'examen clinique cherchera, surtout, l'existence d'éventuelles métastases ganglionnaires ou une lésion cutanée suspecte de malignité [47].

B. Etude paraclinique :

1. Diagnostic de certitude : Etude anatomopathologique.

Suspecté devant les éléments cliniques, le diagnostic du CEC sera confirmé par l'examen anatomopathologique.

a. Méthode :

- Cytologie : par empreinte conjonctivale, par grattage, par aspiration à l'aiguille fine.
- Biopsies : biopsie-incision, biopsie exérèse, examen extemporané.

Il est important de réaliser ce genre de chirurgie, sous anesthésie générale, afin d'éviter l'injection de xylocaïne en sous-conjonctival susceptible d'entraîner une dissémination des cellules tumorales.

b. Aspects anatomopathologiques :

- **Dysplasie cornéo-conjonctivale :** L'orientation des couches au niveau de l'épithélium est perturbée avec souvent une acanthose (épaississement des couches médianes) et une légère atypie avec des anomalies de maturation cellulaire. Une kératinisation modérée est retrouvée. Le risque de transformation en tumeur maligne de type carcinome invasif est toutefois plus élevé que dans la kératose actinique [8].

Les dysplasies cornéo-conjonctivales ainsi que les CIS sont des anomalies de prolifération cellulaire limitées à l'épithélium cornéen dont la dénomination la plus couramment utilisée actuellement est la «néoplasie conjonctivale intra-épithéliale » (NIC).

Lorsque ces anomalies de prolifération cellulaire touchent uniquement une partie de l'épaisseur de l'épithélium cornéo-conjonctival, on parle de néoplasie conjonctivale intra-épithéliale faible ou encore dysplasie de bas grade (moitié de l'épithélium atteint) ou de grade moyen (3/4 de l'épithélium atteints) [8]. Quand ces anomalies concernent toute l'épaisseur de l'épithélium conjonctival, il s'agit d'une dysplasie de haut grade ou encore d'une NIC sévère, dans ces cas là, on peut retrouver une couche cellulaire de surface normale. Quand cette dernière n'existe pas, le processus est alors dit CIS.

Il faut noter toutefois que cette classification est purement histopathologique, la différence entre une NIC modérée et une NIC sévère ne peut être faite cliniquement [50].

La NIC est considérée comme une lésion précancéreuse qu'il est indispensable de traiter de façon appropriée. Le pourcentage de progression n'est pas clairement établi car la plupart de ces lésions sont traitées pour empêcher leur évolution. Il y a néanmoins malgré le traitement une importante tendance à la récurrence (25 à 53 % [51]).

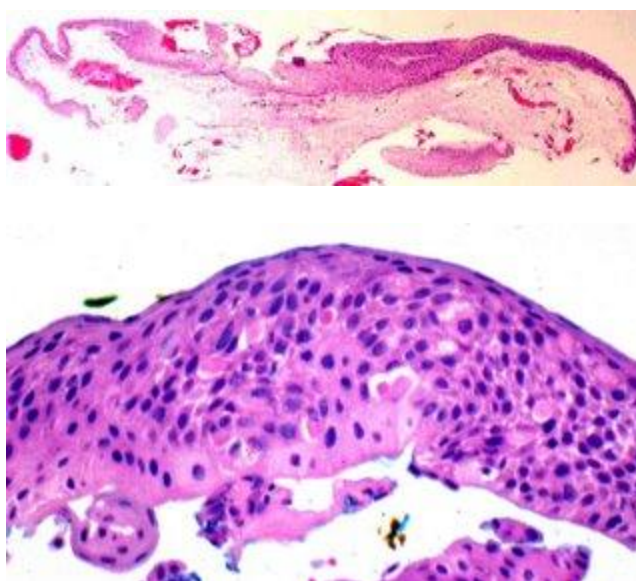


Figure 6: Néoplasie conjonctivale intra-épithéliale [52].

- **Carcinome in situ** : La cytologie exfoliative montre des cellules épithéliales atypiques, parfois kératinisées [53].

L'examen anatomopathologique objective une architecture épithéliale 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.

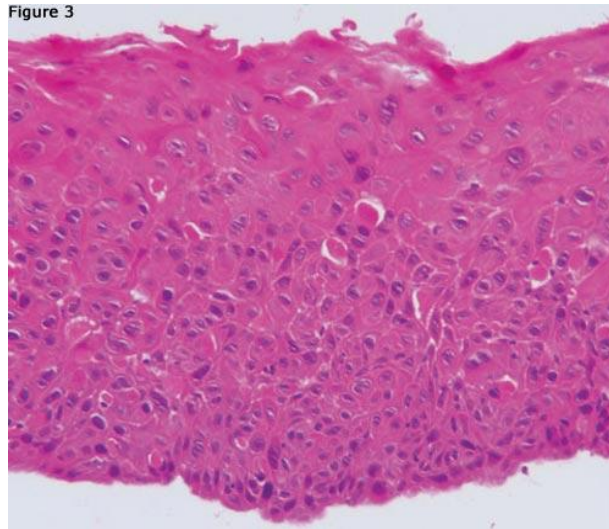


Figure 7: Carcinome conjonctival in situ [54]

- **Carcinome invasif** : La cytologie d'exfoliation, qui ne peut pas différencier un CIS d'un carcinome invasif, peut indiquer si la tumeur est un papillome ou une lésion pré-maligne [53, 55]. Certains des CIS peuvent évoluer vers un CEC invasif suite à l'effraction de la membrane basale, qui se produit le plus souvent au niveau du contingent conjonctival, le contingent cornéen étant moins touché grâce à la résistance relative de la membrane de Bowman à pareille invasion [49].

Sur le plan histologique, 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. Il existe 4 grades histopathologiques de différenciation [12] :

GX -Le grade ne peut être évalué.

G1 -Bien différencié.

G2 -Modérément différencié.

G3 -Mal différencié.

G4 -Non différencié.

Des extensions prolongées du carcinome peuvent atteindre des zones très éloignées de la tumeur elle-même, et rendre difficile une excision totale.

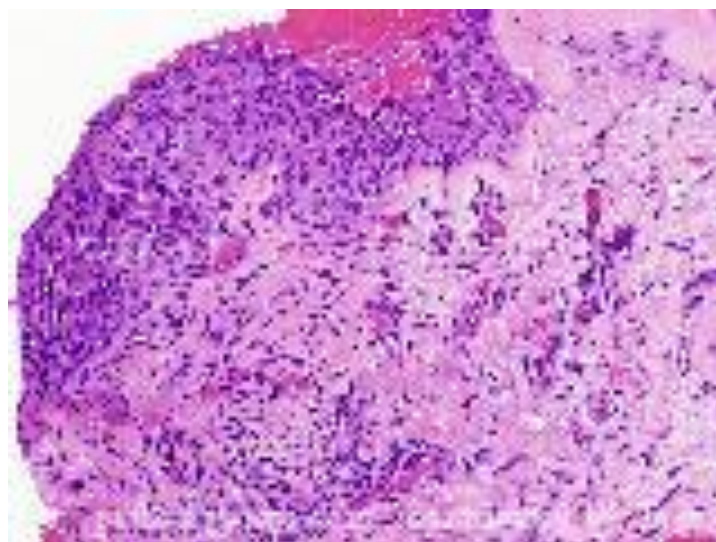


Figure 8: Carcinome conjonctival invasif.

2. Bilan d'extension local :

a. Biomicroscopie ultrasonique (UBM) [56] :

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 squameuses limbiqes 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.

L'UBM préopératoire peut aider le chirurgien ophtalmologiste à déterminer le type et l'étendue de la kératectomie superficielle et/ou de la sclérotomie superficielle nécessaire au moment de l'excision initiale de la tumeur.

b. Tomographie à cohérence optique (OCT):

Permet d'étudier la chambre antérieure à l'état de repos, puis à l'état dynamique lors de l'accommodation [57]. L'OCT obtient 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. Elle renseigne sur la taille, les rapports et l'extension intraoculaire des tumeurs.

c. Imagerie de la surface oculaire par microscopie confocale : sans prélèvement [58] :

Apporte des images cellulaires proches de l'histologie, mais étant onéreux, lourd d'utilisation, il reste surtout un outil de recherche clinique que de pratique courante.

3. Bilan d'extension général :

Les métastases lymphatiques (prétargiennes 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 et TEP/TMD) peut être effectué pour examiner le statut des ganglions régionaux, les sinus paranasaux, l'orbite, le cerveau et le thorax [12].

4. Bilan biologique :

Recherchera d'éventuelles tares dans le cadre du bilan d'opérabilité. Il est toujours utile de demander des sérologies virales HIV devant un CEC survenant chez un patient âgé de moins de 50 ans [32].

C. Formes cliniques :

1. Selon la nature histologique :

a. Lésions préneoplasique :

-Dysplasie cornéo-conjonctivale [50,8] : 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 bulbaire, plus rarement au niveau du fornix ou de la conjonctive tarsale.

Les localisations limbiques peuvent avoir une extension cornéenne d'étendue variable.

Un aspect de plaque blanchâtre (leucoplasie) peut être observé à la surface de la lésion et serait dû à une hyperkératose secondaire.

-Carcinome in situ (CIS) : L'aspect clinique du CIS est celui d'un épaissement conjonctival légèrement surélevé, d'aspect sessile ou plat, parfois recouvert d'une leucoplasie et quelquefois gélatineux ou rosé, comme elles peuvent être, pigmentées chez le mélanoderme.

Les taches rouges caractéristiques observées à la surface du processus correspondent à des capillaires d'orientation perpendiculaire à la surface comme dans les papillomes bénins. L'œil est souvent légèrement rouge et le patient se plaint d'une gêne, d'un larmoiement et de sécrétions.

-Kératose actinique : se présente sous forme de plaque kératinisée blanchâtre, comme dans une leucokératose, recouvrant une lésion hyperhémique.

-Ptérygion : néoformation triangulaire à partir d'un repli conjonctival évoluant en avant de la cornée, au niveau de la fente palpébrale. Il siège le plus souvent dans le secteur nasal de la conjonctive bulbaire.

Le nombre de cas de transformation en CEC reste rare.

-Xéroderma pigmentosum : Il s'agit d'une hypersensibilité généralisée de toutes les cellules somatiques à l'irradiation ultraviolette. L'atteinte conjonctivale est retrouvée dans 25% à 35%.

b. Formes rare :

-Le carcinome muco-épidermoïde : Une forme particulière et assez rare des carcinomes de la conjonctive : le carcinome mucoépidermoïde, survenant chez des patients plus âgés. Présente cliniquement une composante globulaire kystique jaunâtre due à la présence de cellules à mucus dans les kystes, et se caractérise par une agressivité plus importante d'où la nécessité d'une exérèse plus large et d'un suivi plus rapproché.

-Le carcinome épidermoïde pigmenté : Une variante pigmentée du carcinome épidermoïde de conjonctive a été décrite pour la première fois par Noyves [59]. C'est une entité rare surtout chez les sujets de race blanche.

Excepté sa pigmentation, cette tumeur ressemble au carcinome commun non pigmenté. A partir des rares cas décrits et qui ont été suivi sur une longue période, on peut conclure qu'il n'y a pas de relation entre le degré de pigmentation et celui de la malignité [60].

2. Selon la localisation :

- **Conjonctival**
- **Corneo-conjonctival**
- **Multifocal**
- **Bilatéral**

II. Diagnostic différentiel [8, 75]

A. Ptérygion :

Cette lésion est facilement reconnaissable du fait de sa forme en « aile » et d'une vascularisation riche dirigée vers le centre de la cornée. Un ptérygion au stade précoce peut ressembler à une pingouécule, à un choristome complexe, à un carcinome in situ ou à un nævus non pigmenté atteignant le limbe. Il est caractérisé par sa nature progressive, envahissante et récidivante qui menace le centre cornéen.

La dégénérescence ou l'association à une tumeur maligne du limbe sont possibles mais restes rarissimes.

Sur le plan histologique, 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.

B. Kératose actinique :

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.

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

C. Papillomes :

Ils peuvent survenir dès l'enfance, être multiples, bilatéraux et d'origine infectieuse; ils sont souvent pédonculés. Cliniquement, le papillome apparaît comme gélatineux, rosé, avec souvent de petites taches rouges représentant de fins vaisseaux sanguins perpendiculaires à la surface.

Histologiquement; 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.

D. Leucoplasie :

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

A l'examen histologique; on note une kératinisation des couches superficielles et l'architecture épithéliale est normale.

E. Pinguécula :

Située dans la zone interpalébrale, sous forme une masse jaunâtre triangulaire pouvant atteindre le limbe. Elle est parfois inflammatoire et interfère avec l'homogénéité du film lacrymal dans la cornée périphérique.

Histologiquement, 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.

F. Hyperplasie pseudocarcinomateuse :

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

Sur le plan histologique; 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.



Traitement



Le traitement permettant d'éviter une évolution défavorable des tumeurs épithéliales, et surtout de diminuer le nombre de récurrences est encore l'objet de nombreuses controverses : l'incidence réduite des néoplasies épithéliales de la conjonctive n'a pu permettre de proposer une prise en charge thérapeutique standardisée [61]. Néanmoins les recommandations actuelles indiquent la chimiothérapie topique (mitomycine c) comme traitement de première intention ou en traitement adjuvant [12].

I. Traitement chirurgical :

A. Chirurgie conservatrice :

1. Biopsie [60] :

❖ La biopsie incision :

Réalisée en préopératoire, elle s'adresse aux tumeurs suspectes de malignité ou ayant une diffusion importante. Elle permet d'envisager:

- Soit une chirurgie plus radicale en particulier dans les tumeurs de grande taille avec invasion,
- Soit un traitement radiothérapeutique.

❖ La biopsie exérèse :

Réalisée en peropératoire, elle s'adresse à des lésions de petites tailles en général inférieures à 8 mm de diamètre dont elles peuvent représenter le seul traitement. Cependant, devant le potentiel invasif du CEC, un traitement plus « carcinologique » est le plus souvent indiqué.

2. Excision selon la technique « no-touch » :

C'est le traitement recommandé pour le CEC classique de siège limbique et conjonctival. Un objectif important consiste à ne pas affecter la masse tumorale et à utiliser des microinstruments différents [47]. 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 [62]. (Voir plus loin)

3. Examen anatomo-pathologique extemporané des berges de la lésion :

Très peu de travaux évoquent l'intérêt de cette examen dans l'analyse des marges d'exérèse d'une tumeur conjonctivale. Buus et al. rapportent son intérêt selon la 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 reconstruction plus aisée [63].

4. Cas particuliers :

Les tumeurs situées dans d'autres régions particulières (fornix, conjonctive palpébrale, tarsienne) doivent être excisées avec une marge saine plus large, un traitement à l'alcool du lit tumoral et la cryothérapie appliquée aux marges conjonctivales [47, 64]. Des greffes autologues conjonctivales, des greffes de muqueuse buccale ou de membrane amniotique peuvent être nécessaires lorsque l'exérèse a été importante et dans les cas où la formation d'un symblépharon est une complication possible [47, 64].

B. Chirurgie radicale [65, 66] :

Elle est indiquée dans les tumeurs très envahissantes pour lesquelles la sclérokérato-conjonnectivectomie lamellaire serait insuffisante. Elle comprend l'énucléation et l'exentération.

❖ Enucléation :

Elle consiste en l'ablation du globe et de la partie la plus antérieure du nerf optique. Elle est suivie d'une reconstruction de manière systématique.

Elle est indiquée lors de processus tumoral ne pouvant pas bénéficier d'un traitement conservateur.

❖ Exentération :

C'est l'ablation de la totalité du contenu orbitaire dans le sac que constitue le périoste.

C'est un geste défigurant et le patient doit être préparé au résultat esthétique.

Cette technique est réservée aux tumeurs malignes oculo-palpébrales ou orbitaires en l'absence de tout autre moyen thérapeutique.

II. La chimiothérapie et l'immunothérapie topiques :

La chimiothérapie et l'immunothérapie topiques ont connu un grand progrès ces dernières années en matière de NICC. De nombreuses études, incluant souvent un nombre limité de cas, ont démontré l'efficacité de cette médication non invasive.

A. La mitomycine C (MMC) :

La mitomycine C (MMC) constitue la drogue la plus fréquemment utilisée et la plus étudiée dans le traitement des néoplasies épidermoïdes de la surface oculaire comme en témoigne la méta-analyse réalisée en 2006 par Poothullil [67] qui recense, dans la littérature, 114 cas/160 de tumeurs conjonctivales traitées par MMC, pour 26 cas traités par 5-fluorouracile (5FU) et 13 cas par interféron alpha-2b.

1. Définition :

La MMC a été développée à l'origine comme antibiotique ; elle est toutefois utilisée aujourd'hui par des oncologues, en raison de son action cytostatique dans le traitement du cancer. Produite par le *Streptomyces caespitosus*, elle se transforme en agent alkylant au niveau des tissus: il agit sur toutes les phases du cycle cellulaire en inhibant la synthèse de l'ADN, et à forte dose de l'ARN cellulaire et des protéines. Les cellules à division rapide sont particulièrement sensibles à ces effets [68] qui durent par ailleurs même après l'arrêt du traitement [67, 69, 70].

2. Préparation :

La MMC n'existe pas sous forme de topique en officine. Elle est préparée de façon aseptique à partir de dilution de 2mg de MMC par 5ml d'eau distillée stérile pour injection, afin d'obtenir une concentration de 0,04%. La solution est injectée ensuite sous vide dans un flacon à parois opaques à conserver au réfrigérateur. La date de péremption du flacon, est de 14 jours à partir du jour de sa préparation et 7 jours après son ouverture.

3. Prescription/indication :

La MMC est souvent utilisée en oncologie, pour le traitement des tumeurs de la vessie et certaines tumeurs digestives.

En ophtalmologie, en dehors du carcinome de la conjonctive, l'utilisation de la mitomycine C a déjà prouvé son extrême efficacité. Elle est indiquée en application per-opératoire sur la sclère dans la chirurgie du ptérygion pour prévenir la récurrence et dans la chirurgie filtrante du glaucome pour prévenir la cicatrisation secondaire et l'échec de la trabéculéctomie [67].

Toutefois de graves complications ont été répertoriées : la cataracte, la perforation cornéenne, la scléromalacie, et le glaucome, en plus des risques infectieux de la bulle de filtration [71, 72, 73]. Il s'est cependant rapidement avéré que les complications se produisaient principalement lorsque le médicament était utilisé à des concentrations trop élevées ou lorsqu'il était appliqué trop longtemps.

En ce qui concerne le carcinome de la conjonctive, la MMC est actuellement recommandée comme traitement de première intention pour les tumeurs intraépithéliales telle que la NIC et CIS [74, 138]. Elle est également

utilisée comme traitement adjuvant dans les cas de marges positives ou de signe pathologique d'envahissement après une intervention chirurgicale et la cryothérapie [12].

➤ MMC et NIC :

• La MMC seule :

L'étude randomisée, contrôlée de Hirst, a conclu à une efficacité indiscutable de la MMC dans le traitement de la NIC, avec un taux de réussite de 92,3%. Il la propose comme traitement de choix de première intention, réservant la chirurgie ou d'autres antimitotiques aux cas ne répondant pas à la MMC [76].

• La chirurgie d'exérèse et la MMC adjuvante :

Une série de 13 patients présentant une NIC réalisé par Firoozeh R. MD. et al. montre l'efficacité de la MMC 0,04% prescrite en deux cure, de 7 jours avec arrêt de 7 jours, comme traitement adjuvant à la biopsie excision sans cryoapplication, avec un taux de réussite de 94,1% [77].

➤ MMC et carcinome épidermoïde invasif de la conjonctive :

La MMC, en complément à la chirurgie, est devenue un traitement incontournable du carcinome invasif corneconjunctival, de novo ou récurrent, partiellement excisée ou après chirurgie complète. L'intérêt de la MMC est d'autant plus capital, que les autres options thérapeutiques, exposeraient à de lourdes complications, telle que celles liées à une large exérèse ou à une radiothérapie.

La régression complète peut être obtenue avec des tumeurs minces, même ayant envahies la majorité de la surface conjonctivale et cornéenne [78, 79].

Les tumeurs épaisses (≥ 4 mm), au contraire, peuvent ne montrer qu'une régression partielle sous MMC. Un traitement prolongé peut être alors proposée, mais avec un risque élevé de complications [71]. Dans ces cas, la MMC est utilisée comme traitement neoadjuvant, dans le but de réduire le volume tumoral, avant de procéder à la résection du résidu. Il s'agit de la chimioréduction.

Frucht-pery et al. [80] ont rapporté, a travers une série de cinq patients, que malgré une exérèse emportant 3 mm de tissu cliniquement sain autour de la tumeur, des cellules tumorales ont été retrouvées au niveau des berges à l'examen anatomopathologique. Deux à trois cures de 14 jours de MMC à 0,02% et 0,04%, ont permis l'élimination des résidus tumoraux chez tous les patients. Ce qui a été vérifié par des biopsies incisionnelles post thérapeutique avec étude anatomopathologique.

➤ MMC et cyclosporine A (CSA) :

La CSA est un agent immunomodulateur, qui possède une activité antineovasculaire sur la surface oculaire.

En 2006, Murat et al. [81], ont rapporté l'efficacité de la CSA topique à 0,05% quatre fois par jours pendant 12 semaines, associé à la MMC topique à 0,01% quatre fois par jours a la deuxième, quatrième et sixième semaine du traitement. Ce protocole a été effectué chez deux patients porteurs d'un CEC d'aspect hypervascularisé avec des marges de résection positives. Aucune récurrence n'a été observée avec un recul de 18 mois. La vascularisation

limbique a régressé considérablement et la vision améliorée sans aucun effet secondaire.

4. Les effets secondaires :

Les effets secondaires incluent le syndrome des yeux secs, la keratite/keratopathie ponctuée superficielle, la conjonctivite toxique, le déficit en cellule souche limbique et la sténose ponctuée [4, 138, 81].

De plus, il est à connaître que la MMC peut altérer l'histologie conjonctivale, provoquant un agrandissement nucléaire et une hyperchromatie dans l'épithélium superficiel, ce qui peut imiter la malignité à l'examen histopathologique [82].

5. Surveillance :

Le rythme de surveillance communément adopté dans la majorité des études, consiste à un examen clinique, complété par une biopsie si nécessaire, réalisé à J7, J15, à un mois, puis tous les 3 mois.

B. Le 5-fluorouracil :

Inhibiteur de la thymidilate-synthétase, il entraîne une inhibition de la synthèse d'ADN. Anticancéreux de la famille des antimétabolites antipyrimidiques. C'est un antimétabolite utilisé pour le traitement de plusieurs cancers épithéliaux grâce à son action sur les cellules à prolifération.

Comme la MMC, le 5-FU a été également utilisé en ophtalmologie pour inhiber la prolifération des fibroblastes sous conjonctivaux, après chirurgie filtrante du glaucome.

Plusieurs études ont démontré l'efficacité du 5-FU, dans l'éradication du carcinome épidermoïde de la conjonctive, en tant que traitement néoadjuvant ou adjuvant à l'excision chirurgicale, avec un recul satisfaisant [83, 84, 85].

Le 5-FU est principalement administré sous forme de solution 1%, en gouttes ophtalmiques, quatre fois par jours pendant 28 jours [12].

C'est un médicament peu coûteux, facile à manipuler et stable en solution aqueuse pendant au moins trois semaines.

C. L'interféron alpha 2b :

C'est une cytokine avec une activité antivirale, immunomodulatrice et anticancéreuse. L'interféron alpha endogène est produit et sécrété essentiellement par les lymphocytes périphériques en réponse à des infections virales. Il agirait en inhibant, la prolifération cellulaire et la réplication virale et en augmentant l'activité phagocytaire des macrophages et la cytotoxicité spécifique des lymphocytes [86]. Son utilisation dans le traitement du CEC, est inspirée de l'implication de l'HPV dans sa pathogénie [50].

Utilisé en principe, sous forme d'une goutte de solution ophtalmique à 1million UI/ml, quatre fois par jour, jusqu'à disparition de la lésion, ou jusqu'à ce que celle-ci ne montre pas de réponse [87, 88]. Certains auteurs utilisent un protocole prolongé pendant 2 [88] ou 4 semaines après la disparition de la tumeur [89].

Des injections intralésionnelles ou sous conjonctivales peuvent aussi être utilisées en combinaison avec le traitement topique et permettent de raccourcir la durée du traitement [88, 90].

L'interféron alpha 2 b topique peut être appliqué à visée curative en première intention ou en complément d'un traitement chirurgical [74].

Plusieurs auteurs ont obtenu de bons résultats avec la voie topique seule ou en association à la voie sous conjonctivale, laquelle est indiquée surtout devant des tumeurs de grandes tailles [74, 91, 89, 92]. Les rares récurrences rapportées dans la littérature ont été jugulées soit par une deuxième cure plus prolongée, ou par un traitement par MMC [74].

L'interféron en goutte est mieux toléré que la voie systémique. Il n'a pas d'effet carcinogène potentiel connu et n'est pas kératotoxique [93].

Cependant la durée de ce traitement reste longue et le coût élevé, il peut atteindre 300 dollars, 2 à 3 fois plus cher que la MMC.

III. La radiothérapie :

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, en particulier la cataracte radio-induite [94].

C'est alors qu'est apparue la curiethérapie, qui présente de nombreux avantages pour le traitement des NIC 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 [45].

A. Curiethérapie :

Il s'agit de l'application de sources radioactives dans ou au contact des tumeurs.

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. Les cellules à renouvellement rapide, comme les cellules malignes, sont donc particulièrement radio-sensibles. Le principe, reste de détruire la tumeur tout en préservant les tissus sains environnants [45].

Les doses utilisées, varient en fonction des caractéristiques lésionnelles, de la prise en charge antérieure et des protocoles opératoires. Elles sont inspirées 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 [89, 95, 96].

Les principales complications, rapportées lors du traitement des lésions épithéliales de la conjonctive, sont fonction de la dose délivrée. Les plus fréquentes, sont des taies cicatricielles conjonctivales et cornéennes, des troubles trophiques de la cornée, des télangiectasies, des cataractes, ainsi que des hypertonies oculaires [97].

Une néovascularisation cornéenne, un leucome peuvent se développer après irradiation d'une tumeur récidivante, surtout si un premier traitement chirurgical avec kératectomie lamellaire a détruit une partie des cellules souches limbiques, car l'irradiation a un rôle additif dans le syndrome de déficience corneo-limbique [98].

McDonald et Wilson [97], ainsi que Lommatzsch [99] ont utilisé des doses importantes, mais fractionnées sur plusieurs jours. Les patients traités n'avaient pas eu d'excision chirurgicale, et la lésion était soit primitive soit récurrente. Le taux de récurrence était faible, mais avec beaucoup de complications.

Depuis, plusieurs études ont été faites, avec l'utilisation de doses moins importantes, précédées ou non d'une résection chirurgicale, mais toujours avec de nombreuses complications [61,100].

B. La radiothérapie par rayons à proton [101] :

En 2006, Krista et al. ont rapporté le premier cas de CEC traité avec succès par les rayonnements à protons. Il s'agissait d'un carcinome épidermoïde avec invasion de la chambre antérieure. La patiente a refusé de subir une énucléation, alors elle a été traitée par une excision de la composante conjonctivale, associée à une radiothérapie de 4 séances pendant 4 jours successifs, ont été effectuées. Aucun effet indésirable n'a été noté sur un suivi de 9 mois. La tumeur a montré une régression stable sans récurrence, dans ses deux composantes superficielle et invasive.

Les auteurs affirment que cette technique s'ajoute aux options thérapeutiques permettant d'éviter le recours à l'énucléation et ce, spécialement chez les sujets âgés. Elle a l'avantage de délivrer précisément la dose thérapeutique aux tissus superficielles et à la chambre antérieure sans pénétration tissulaire profonde significative, ce qui minimise l'irradiation inutile du cristallin, du corps ciliaire et de la rétine. Les effets secondaires peuvent inclure, une sécheresse oculaire, une inflammation intraoculaire, une irritation conjonctivale ou un glaucome.

IV. La thérapie photodynamique (PDT) [102]:

La thérapie photodynamique est une technique mini-invasive, utilisant l'activation d'un médicament photosensible, par la lumière visible, pour produire de l'oxygène activé qui détruit la tumeur. Le bénéfice potentiel est celui de traiter les tumeurs malignes superficielles, tout en préservant la structure anatomique adjacente.

Cette technique est déjà utilisée en dermatologie, ORL et gastroentérologie, pour le traitement des carcinomes épidermoïdes mini-invasifs.

La PDT paraît prometteuse, mais des études incluant un nombre plus important de cas, avec un recul plus long seront nécessaires pour déterminer la durée et le degré du contrôle tumoral.



**Matériels
et
Méthodes**



Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service d'ophtalmologie A de l'hôpital des spécialités de Rabat sur une période de 4 ans (2006- 2010). Ce travail repose sur l'étude d'une série de 14 patients traités pour carcinome épidermoïde cornéo-conjonctival par une exérèse chirurgicale couplée à un traitement adjuvant par la MMC topique.

I. Patients :

Nous avons recueilli, les données épidémiologiques :

- Age
- Sexe

Cliniques :

- taille de la tumeur
- siège
- aspect macroscopique
- traitement antérieur
- première poussée, récurrence

Anatomopathologiques :

- dysplasie
- CIS
- carcinome invasif

II. Objectifs :

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation de l'efficacité du traitement par la MMC des carcinomes épidermoïde cornéo-conjonctival, que ce soit au stade de dysplasie ou celui du carcinome invasif.

Cette efficacité est objectivée par la régression tumorale après le traitement.

Les objectifs secondaires sont la recherche des complications précoces et tardives, ainsi que l'identification qui existe entre l'efficacité de ce traitement exprimé en termes de régression tumorale et les paramètres clinique et anatomopathologique.

III. Méthodologie :

1. Technique :

Le protocole thérapeutique adopté était une biopsie exérèse pour les tumeurs unifocales et inférieures à 8mm, et une biopsie incisionnelle dans les tumeurs multifocales et étendues (>8mm) avec étude anatomopathologique puis administration de la MMC en collyre dans tous les cas.

La technique chirurgicale pratiquée par le même chirurgien, consistait en une « No touch technique » avec application préalable d'alcool absolu sur la composante cornéenne de la tumeur, une thermocoagulation des vaisseaux conjonctivaux nourriciers, puis une kératoconjunctivectomie lamellaire est réalisée en respectant des marges de sécurité de 2mm au niveau de la cornée et de 4mm au niveau de la conjonctive et avec manipulation minimale de la tumeur. Une cryothérapie sur les berges et au lit de la tumeur (fig.9).

La préparation de la MMC a été faite à l'hôpital. La MMC est diluée de telle façon à obtenir une solution de MMC à 0,04%, elle est ensuite délivrée au patient et prescrite à raison de 4 instillations par jour pendant 15 jours. L'instillation devant se faire 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.

A la fin de la cure le flacon a été récupéré par le médecin traitant, pour sa destruction avec les déchets hospitaliers.

Le contrôle des patients a été effectué à J7, J15 (fin de la cure), 1 mois puis tous les 3 mois.

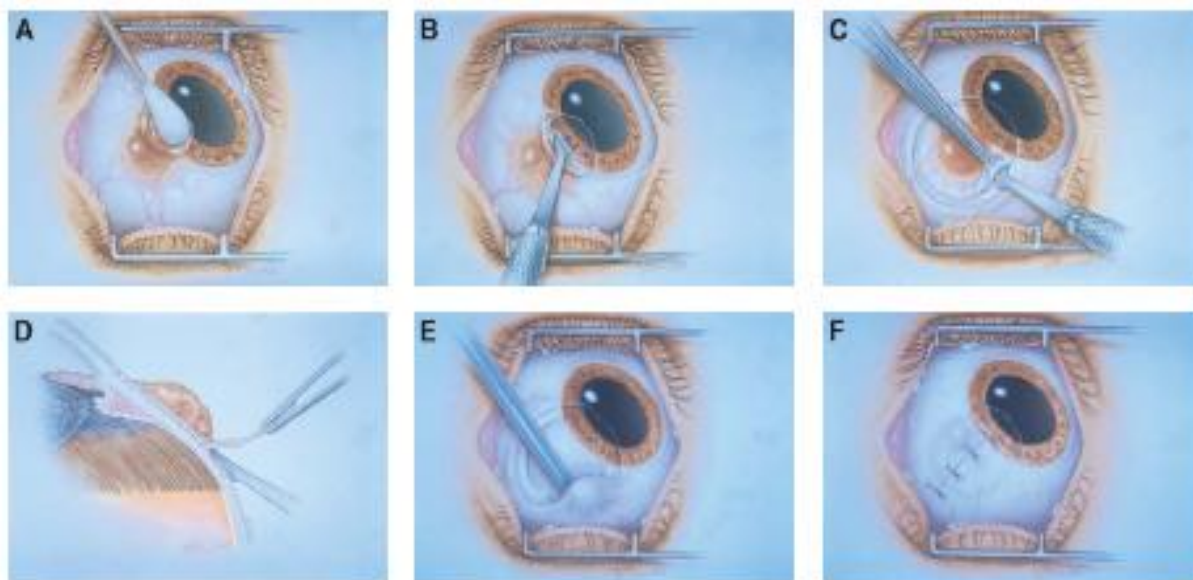


Figure 9: Excision chirurgicale d'une tumeur conjonctivale maligne (No touch technique).

A : Application d'alcool absolu sur la surface cornéenne envahie.

B : Ecartement de l'épithélium cornéen.

C : Incision conjonctivale avec une marge de 4 mm.

D : Résection de la tumeur emportant la sclère sous-jacente et l'épithélium cornée limbique.

E : Cryothérapie sur le site de résection conjonctivale.

F : Suture au fil résorbable.

2. Paramètres étudiés :

La réponse thérapeutique est évalué grâce aux paramètres, tels que :

- la régression de la tumeur,
- l'absence de récurrences,
- la durée du traitement,
- le nombre de cures
- les symptômes et,
- les signes présentés à l'examen par les patients à court et moyen terme.

3. Complications :

Les complications liées à l'application de la MMC, précoces, pendant les semaines suivant le traitement et les complications à distance sont recherchées.



Résultats



Notre série comprend 14 yeux de 14 patients, présentant un CEC. Tous les cas ont été documentés par une étude anatomopathologique et reçu un traitement par la MMC.

I. Analyse épidémiologique :

1. Incidence :

Sur 4 ans, nous avons pu enregistrer 14 cas au sein de notre service, soit une incidence de 3,5 cas par an.

2. Age :

L'âge moyen des patients était de 53,8 ans, le plus jeune avait 45 ans et le plus âgé, 70 ans.

3. Sexe :

Nous avons noté une nette prédominance masculine avec un sexe ratio de 3,7 : 11 hommes pour 3 femmes.

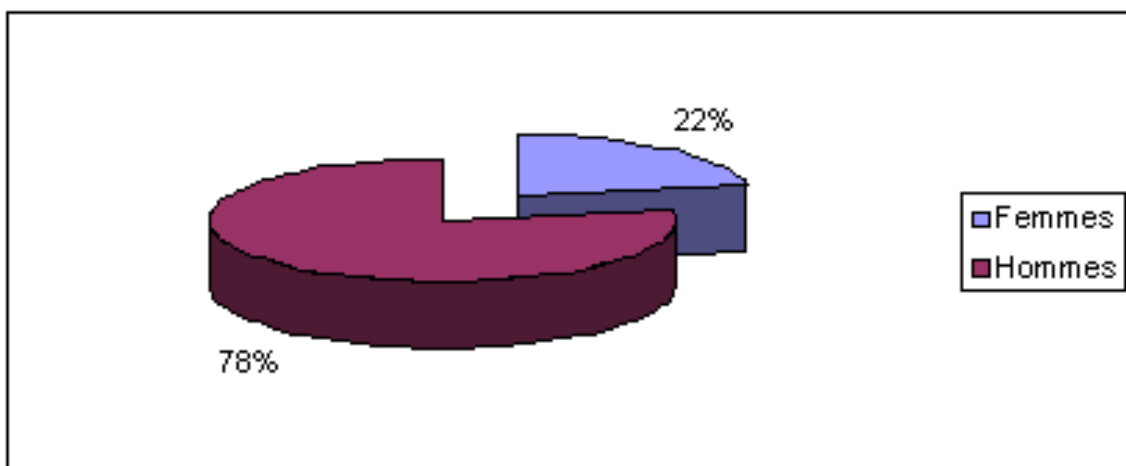


Figure 10: Répartition des patients selon le sexe.

II. Analyse clinique :

1. Siège :

La tumeur était conjonctivale pure dans 2 cas et cornéo-conjonctivale dans 12 cas. La tumeur était unique chez 12 patients et multifocale avec des lésions satellites cornéennes de petite taille chez 2 patients. Aucune atteinte bilatérale n'a été notée.

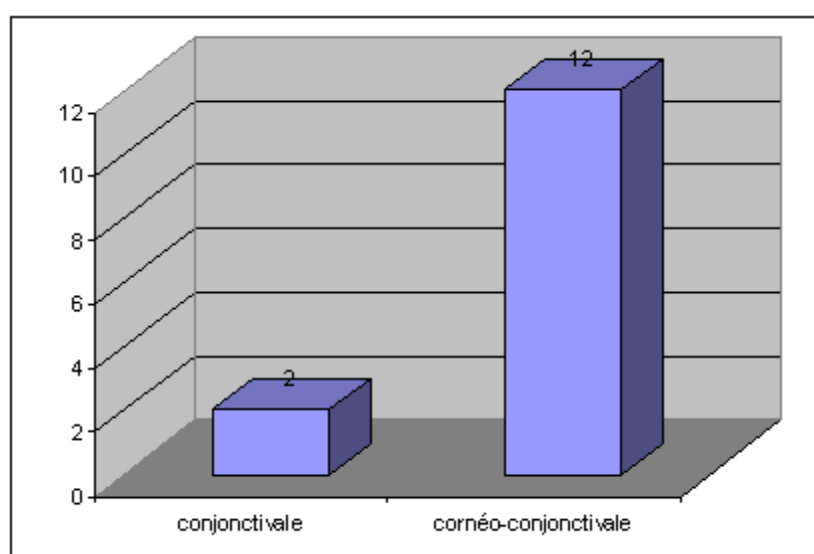


Figure 11: Siège tumoral.

2. Taille:

La taille de la tumeur était $< 8\text{mm}$ dans 8 cas et $> 8\text{mm}$ dans 6 cas.

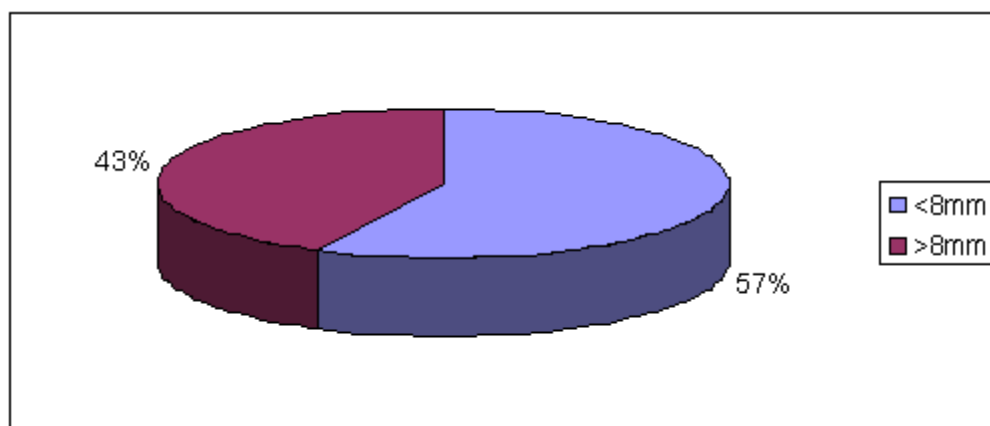


Figure 12: Taille tumoral.

3. Aspect macroscopique :

Plusieurs aspects ont été retrouvés à l'examen biomicroscopique (figure 13):

- épaissement conjonctival légèrement surélevé, d'aspect sessile ou plat, recouvert d'une leucoplasie et quelquefois gélatineux ou rosé.
- une tumeur en « chou-fleur » blanc ou rosé avec un aspect moucheté conjonctival ou cornéo-conjonctivale.

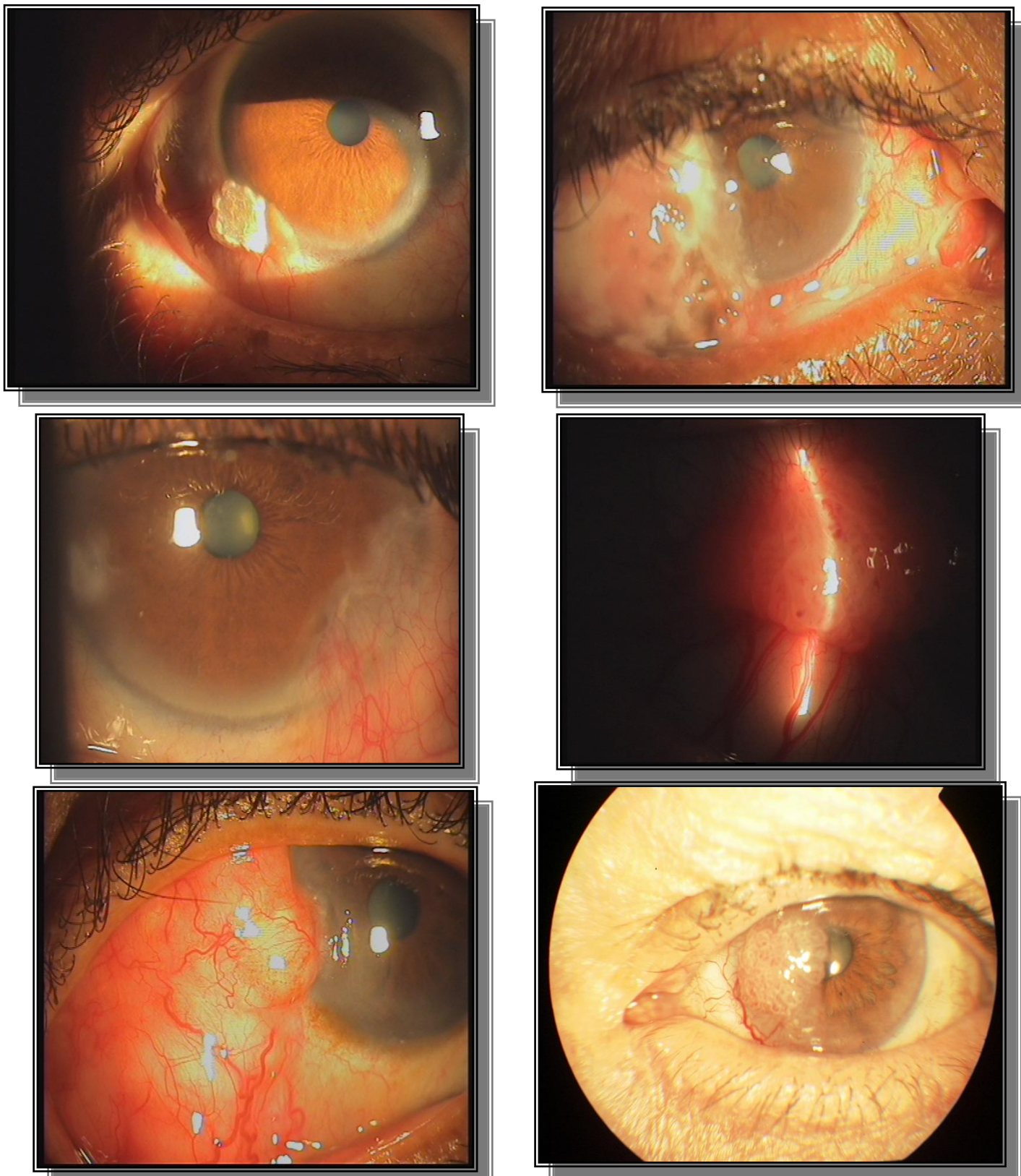


Figure 13: Présentation clinique des tumeurs conjonctivales de nos patients.

III. Analyse anatomopathologique :

Tous les patients avaient bénéficié d'une excision chirurgicale avec étude anatomopathologique (Fig.5) :

- Onze patients (78,6%) présentaient un CIS conjonctival ou cornéo-conjonctival,
- 2 patients (14,3%) présentaient un carcinome conjonctival squameux invasif (CEI),
- Et un cas de dysplasie de faible grade (7%).

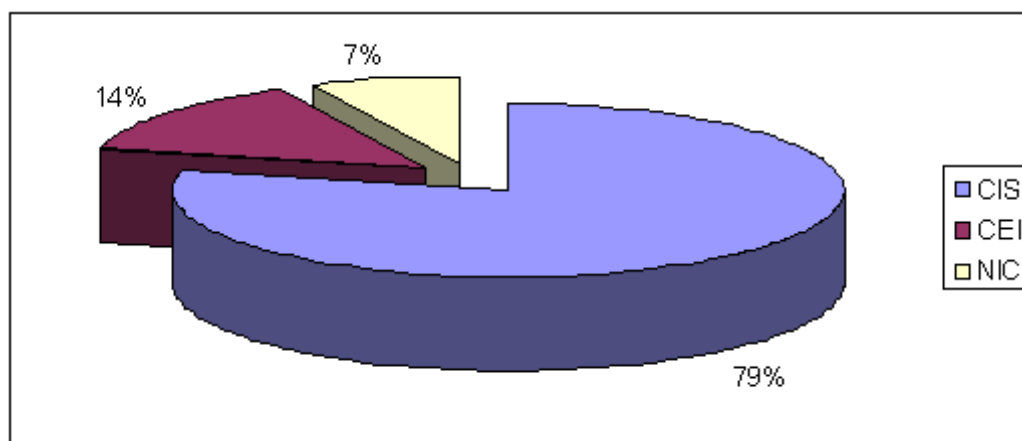


Figure 14: Répartition selon le type histologique.

IV. Analyse thérapeutique :

Tous les patients ont bénéficié d'une excision chirurgicale avec étude anatomopathologique confirmant la nature de la tumeur, puis d'une cure de quinze jours de MMC collyre à 0,04%. Trois de ces patients (21%) présentaient une récurrence, après un traitement antérieur par exérèse chirurgicale exclusive.

1. Nombre de cure :

Une à deux cures ont été prescrites pour un même patient. Dans notre étude, 10/14 des patients ont bénéficié d'une seule cure de MMC, et 4/14 ont eu deux cures.

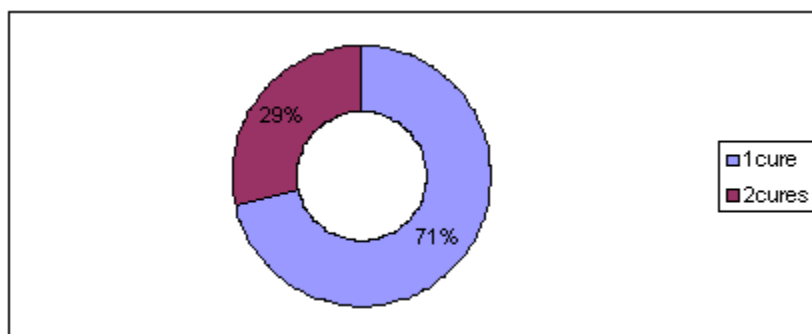


Figure 15: Répartition selon le nombre de cure.

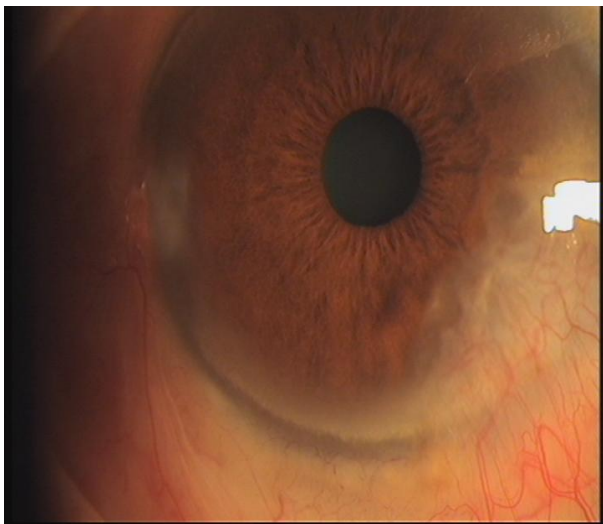
2. Evolution :

Le suivi moyen des patients est de 13,6 mois (6-28 mois).

Tous les patients (100%) ont présenté une régression tumorale et une absence de récurrence durant un suivi moyen de 13,6 mois (voir images ci-dessous).

Aucun cas de métastases n'a été noté, avec un recul de 13,6 mois en moyenne.

Avant chirurgie + MMC



Après chirurgie + MMC

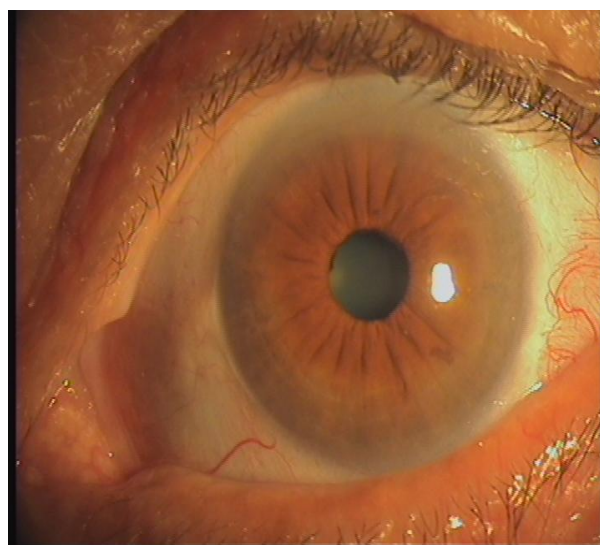
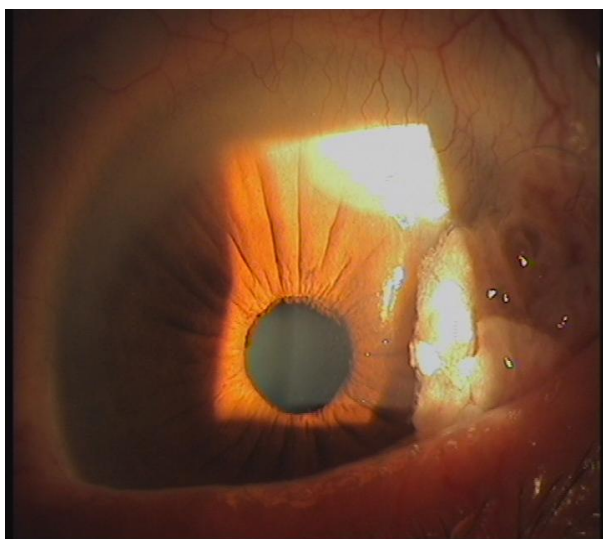
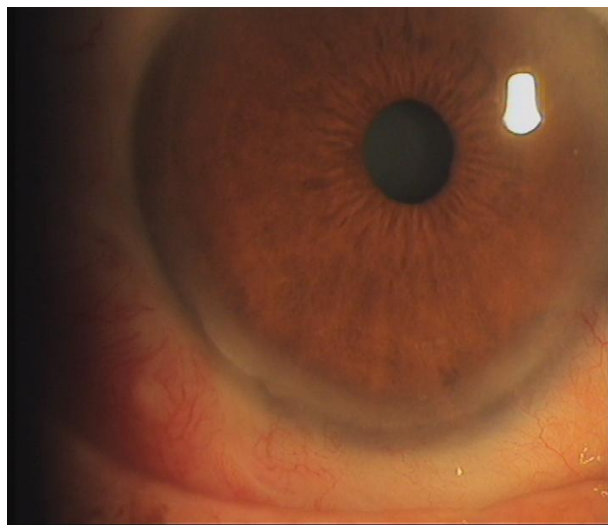


Figure 16: Exemples de résultats thérapeutiques obtenus chez nos patients

3. Complication :

Deux patients (14%) ont rapporté une d'irritation conjonctivale avec à l'examen une hyperhémie conjonctivale sans atteinte cornéenne, traitée par des agents mouillants avec bonne évolution clinique. Aucun patient n'a présenté d'obstruction des voies lacrymales, ni de complications systémiques liées à la MMC.

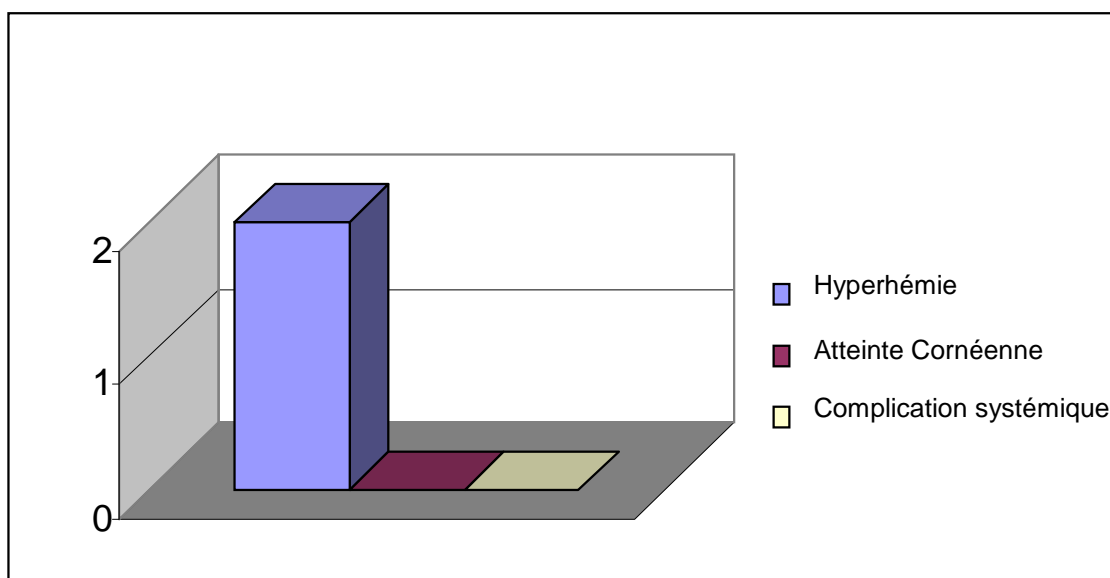


Figure 17: Complication



Discussion



Le CEC, bien que décrit depuis longtemps, continue à surgir en tant que sujet d'actualité carcinologique en ophtalmologie, comme en témoignent les nombreux travaux réalisés à travers le monde, notamment en matière de traitement.

La nécessité de cette étude a été inspirée, des problématiques posées par cette tumeur en termes de choix des procédures thérapeutiques, et l'évaluation de l'efficacité de notre traitement face à l'absence d'un consensus thérapeutique universel.

La confrontation et l'analyse de nos résultats avec les données de la littérature, se sont faites en tenant compte des données : épidémiologique, thérapeutique et évolutive.

I. Epidémiologie :

Le carcinome épidermoïde est la tumeur conjonctivale maligne la plus fréquente. Son incidence augmente considérablement à l'approche de l'équateur.

Malheureusement au Maroc nous n'avons pas de données épidémiologiques récoltées à l'échelle nationale pour pouvoir établir une incidence.

Le CEC se développe surtout dans la population âgée, autour de la 6^{ième} décennie [12, 103, 14, 104]. Dans notre série, l'âge des patients dépassait 60 ans, dans 64 % des cas, ce qui rejoint les résultats de la littérature.

Le CEC toucherait plus souvent l'homme que la femme [47, 104, 105], cette prédominance a été largement retrouvée dans notre série avec un sexe ratio de 3,7.

Cependant dans certaines revues de la littérature, comme dans l'étude de D. Acis et al, il note une prédominance féminine, avec un sexe ratio de 0.33 [14].

Le tableau (1) suivant résume la comparaison des données épidémiologique de notre série avec celles de Murat et al [47], Penelope et al [104], et Acis et al [14] :

Tableau 1: Comparaison des données épidémiologiques.

	Pays	Nombre de cas	Incidence annuelle	Age moyen	Sexe Ratio
Murat et al	USA	60	3 ,15	64	2,28
Penelope et al	Australie	26	4,3	69	3,34
D. Acis et al	Antilles	4	0,8	66	0,33
Notre série	Maroc	14	--	53,8	3,7

II. Traitement des dysplasies cornéo-conjonctivales et du carcinome épidermoïde corneo-conjonctival :

La prise en charge thérapeutique des néoplasies de la surface oculaire varie en fonction de l'étendue et du siège des lésions. En général, en l'absence d'une atteinte orbitaire ou d'un envahissement du globe oculaire, elle se base sur une chirurgie d'exérèse avec cryothérapie [4, 47, 64, 106].

Dans le cas des tumeurs de la région limbique, on a recours à une technique dite « NO Touch » () consistant en une kératectomie lamellaire du versant cornéen après application d'alcool absolu et une sclero-conjonvectomie au niveau du versant conjonctival de la tumeur suivie d'une cryothérapie des berges. L'alcool absolu entraîne une dévitalisation des cellules épithéliales d'où une dissection plus facile et la cryothérapie permet une élimination des cellules tumorales microscopiques et prévient les récives.

Les marges d'exérèse sont de 4 mm au niveau de la conjonctive et de 2mm au niveau de la cornée.

Les tumeurs du fornix conjonctival sont traitées par une exérèse large avec cryothérapie.

Une lame de la sclère sous jacente doit également être excisée dans les tumeurs adhérentes au globe oculaire.

Dans les cas où une partie conjonctivale importante est sacrifiée, et lorsque la formation d'un symblépharon est une complication possible, la réparation par une greffe de membrane amniotique ou de muqueuse buccale peut être nécessaire [47, 64, 106]. Dans notre série, aucun patient n'a nécessité de greffe.

Dans les tumeurs étendues, après biopsie et étude anatomopathologique, une radiothérapie était indiquée auparavant, mais une mise en œuvre lourde et des effets secondaires tels que : sécheresse oculaire, cataracte, nécrose sclérale, conjonctivite modéré à sévère, ulcération cornéenne voire perforation, perte de cils [107], limite son utilisation et la réserve à quelques centre spécialisés [14].

Dans les formes avec atteinte oculaire ou orbitaire, une énucléation et une exentération sont respectivement indiquées [108, 109, 106, 110].

Dans notre série, une « No touch technique » a été effectuée chez tous les patients avec application d'alcool absolu dans tout les cas de tumeurs avec composantes cornéennes, une conjonctivectomie dans celles non adhérentes à la sclère, et une sléro-conjonctivectomie dans les tumeurs qui l'étaient. Les marges de sécurité précédemment décrites ont été respectées, la cryothérapie des berges a été utilisée dans 8 cas; aucun malade n'a nécessité de greffe. Cette chirurgie a été réalisée chez les 14 patients par le même chirurgien. Le traitement postopératoire, hormis la mitomycine, a consisté en des collyres antibiotiques, anti-inflammatoires et lubrifiants.

Cette chirurgie, bien qu'elle soit le plus méticuleuse possible, est grevée par une fréquence importante des récives allant jusqu'à 53% [77, 111]. Le facteur de risque le plus communément retrouvé est l'état des limites d'exérèse ; avec des limites d'exérèse saines, le taux de récurrence locale rapporté dans la littérature est de 5 à 33% alors qu'il est de 53 à 80% lorsque les marges chirurgicales sont atteintes [8], comme c'est le cas dans les atteintes diffuses où une chirurgie complète est impossible.

La survenue de récurrences dans les cas de tumeurs uniques peu étendues avec exérèses complètes et marges saines s'expliquerait par la présence de lésions microscopiques infracliniques et par d'éventuelles modifications dysplasiques de toute la surface oculaire dues probablement au rayonnement ultraviolet [112, 76].

Outre les récurrences, surtout dans les exérèses étendues, et dans les lésions occupant plus de 50% du limbe, la chirurgie est grevée d'une destruction importante des cellules souches limbiques [113], d'un envahissement conjonctival de la cornée [114, 115, 116], de néo-vascularisation cornéenne et de symblépharons.

Vu la fréquence des récurrences malgré une exérèse apparemment complète, les complications de la chirurgie et les inconvénients de la radiothérapie proposée dans les tumeurs étendues avec exérèse incomplète, l'option d'une chimiothérapie locale en adjuvant thérapeutique est des plus séduisantes et a énormément suscité l'intérêt des praticiens durant ces quinze dernières années.

En effet, les études [138, 110, 74, 81, 103, 76, 91, 72, 117, 118, 51, 119, 77, 120, 80, 121] se sont succédées pour prouver l'efficacité du traitement topique par des agents antimétaboliques tels que la MMC, le 5FU et l'interféron, soit en traitement exclusif ou adjuvant à la chirurgie dans le cadre du traitement de la pathologie néoplasique épidermoïde de la surface oculaire, allant de la dysplasie de bas grade au carcinome invasif cornéo-conjonctival, que ce soient pour les nouveaux cas ou les récurrences.

Ce traitement est particulièrement avantageux chez les patients ayant une forme diffuse [122], vu qu'il permet de traiter toute la surface oculaire avec un résultat moins dépendant de l'atteinte ou pas, des marges tumorales [83, 84, 123]

et ceux avec une destruction importante de cellule souche limbique [124]. Néanmoins une possibilité de résistance de la tumeur à ces agents antimitotiques existe, dans ce cas le recours à la chirurgie devient nécessaire [80, 84, 125, 126].

Le 5FU est administré sous forme de solution 1% en goutte ophtalmique quatre fois par jour [120], l'interféron alpha 2a est administré topiquement avec des régimes thérapeutiques de 1 mU/ml de gouttes concentrées, le traitement peut s'étendre sur des mois, avec une bonne tolérance par les patients [12]. L'interféron alpha 2b est également utilisé pour contrôler les tumeurs malignes épithéliales, utilisé à 1 million IU/ml de goutte ophtalmique 4 fois par jour, jusqu'à la régression ou la non réponse apparente de la tumeur [87, 88, 113, 127], l'injection intra-lésionnel de l'interféron alpha 2b a aussi été décrite [88, 127].

Dans notre étude, nous avons préconisé une biopsie exérèse dans les lésions unifocales peu étendues, tandis que dans les lésions multifocales, nous avons procédé à l'ablation de la tumeur la plus importante et la plus accessible (les autres étant disséminées dans la cornée). Et dans tous les cas, nous avons administré de la MMC collyre afin de traiter les lésions infracliniques et les lésions cornéennes satellites non enlevées lors de la biopsie dans les tumeurs multifocales.

Si cette attitude a été adoptée aussi par certains auteurs [77, 103, 124, 128], d'autres ont procédé différemment tels que, Rozenman qui a préconisé un traitement par la MMC seule en première intention chez 8 nouveaux cas d'OSSN (Ocular Surface Squamous Neoplasia) de moins de 8mm de diamètre, après un diagnostic purement clinique, réservant la biopsie exérèse pour les

tumeurs ne régressant pas malgré la MMC [80], ou Russell et al [103] qui ont administré la MMC en première intention chez 3 cas d'OSSN.

Stone [6], dans une étude menée auprès de 325 ophtalmologistes afin d'établir les pratiques usuelles et communes de ces praticiens devant l'OSSN avec un taux de réponse de 38% soit 122 praticiens, rapporte que 25% des praticiens ayant participé à cette étude ont déclaré n'effectuer de biopsies que chez moins de la moitié de leurs patients voire jamais [6, 105].

Franczo [68], pour sa part, dans sa série de 20 patients traités par MMC seule, s'est contenté de la cytologie exfoliative pour le diagnostic, ce choix étant dicté plutôt par l'état de ses patients qui sont soit des nouveaux cas refusant la chirurgie et donc une biopsie, soit des récurrences chez qui le diagnostic anatomopathologique a été fait antérieurement.

III. La Mitomycine C :

La MMC est un agent alkylant [125], qui constitue la drogue la plus fréquemment utilisée et la plus étudiée dans le traitement des néoplasies épidermoïdes de la surface oculaire, comme en témoigne la méta-analyse réalisée en 2006 par Poothullil [67], qui recense, dans la littérature, 114 cas/160 de tumeurs conjonctivales traitées par MMC, pour 26 cas traités par 5FU et 13 cas par interféron alpha-2b. De nombreuses publications ont abordé l'efficacité et la sécurité de la MMC topique dans le traitement des néoplasies de la surface oculaire [51, 73, 129, 130].

1. Préparation :

Dans la littérature, la concentration du produit varie selon les auteurs, certains [68, 76, 77, 79, 80, 103, 131, 129] utilisent la MMC à 0,04%, d'autres [56, 88, 100, 86] à 0,02%.

Murat et al ont utilisé la MMC à 0,01% en association avec la cyclosporine-A comme traitement adjuvant chez deux patients présentant un carcinome épidermoïde cornéo-conjonctival [81].

Il est à noter que la seule étude randomisée contrôlée [76] réalisée s'est basée sur la MMC 0,04% versus placebo. Néanmoins, des résultats non moins favorables ont été obtenus avec des préparations de MMC 0,02% que ce soit en matière de CIN ou de carcinome invasif.

Dans une série de 20 patients [68] dont un groupe a été traité par la MMC à 0,02% et un autre par la MMC à 0,04%, Franczo ne retrouve pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes en ce qui concerne le délai de régression tumorale ou la fréquence des récurrences, en revanche, les complications oculaires étaient légèrement plus fréquentes chez le groupe avec MMC à 0,02% (5/6 contre 8/14 pour MMC 0,04%), ce qui pourrait être lié au nombre plus élevé des cures qui a été nécessaire chez le groupe avec la MMC à 0,02% : 2,83 en moyenne pour 1,9 chez le groupe à MMC à 0,04%.

Une étude a été faite aussi, avec la mitomycine à 0,01%, mais en association à la cyclosporine-A, elle a été faite sur deux cas de carcinome épidermoïde cornéo-conjonctival diffus, après excision chirurgicale avec absence de récurrence tumorale durant un suivi de 18 mois [81].

Afin d'essayer de réduire au maximum possible les effets indésirables liées à la MMC, une étude parue en 2004 [73] a même expérimenté la MMC à 0,002% dans 7 cas de CIN et de carcinomes invasifs avec une régression tumorale complète chez 6 /7patients (85,7%) après une durée de traitement de 5,4+/- 4,4 semaines.

La MMC est souvent étudiée dans le traitement du carcinome épidermoïde cornéo-conjonctival, avec des résultats différents [51, 73, 129, 130], ceci peut être attribué aux différentes concentrations et durée du traitement, utilisés.

Il apparaît donc que des études randomisées et contrôlées s'avèrent être indispensables à la recherche des concentrations et des durées optimales du traitement par la MMC permettant d'obtenir les meilleurs résultats avec le moins d'effets indésirables.

2. Prescription de la MMC :

La MMC à 0,04% a été administrée aux patients à raison de 4 instillations par jours. Deux flacons ont été donnés à chaque patient, chaque flacon à utiliser durant une semaine et le reste du produit devant être restitué au médecin traitant.

Lors de l'instillation, on a recommandé aux patients :

- d'éviter tout contact du produit avec la peau.
- d'appliquer le produit en position déclive.
- de pratiquer une pression sur l'angle interne de l'œil pendant 2 minutes après l'instillation afin d'éviter le passage du produit dans les voies lacrymales et par conséquent de minimiser son absorption systémique, afin de faire durer le contact entre le produit et la surface oculaire, et

enfin d'éviter des sténoses secondaires des points et canalicules lacrymaux.

Ces précautions et recommandations sont similaires à celles retrouvées dans les différentes séries [73, 77, 79]. Certains auteurs [68, 69, 76] préconisent de surcroît la pose préalable de clous méatiques au niveau des points lacrymaux supérieur et inférieur de l'œil à traiter.

3. Indications thérapeutiques et résultats :

Malgré l'engouement pour la MMC dans le traitement de la pathologie néoplasique épidermoïde de la surface oculaire au cours de ces dernières années, il n'existe pas de consensus thérapeutique clairement établi. Les indications thérapeutiques variant en fonction des équipes.

Une étude américaine [6] menée auprès de 325 ophtalmologistes afin d'établir les pratiques usuelles et communes de ces praticiens devant l'OSSN avec un taux de réponse de 38% soit 122 praticiens, montre une large préférence pour la MMC (54%) en comparaison avec l'interferon et le 5FU utilisés respectivement dans 21 et 11% des cas. En revanche, la prescription de la MMC seule ou en complément de la chirurgie variait en fonction de la taille de la lésion. Plus la taille de la lésion était importante, plus un complément thérapeutique par la MMC était préconisé, alors que pour des lésions de petite taille (moins de 8mm), le choix de ces chirurgiens allait plus vers une excision simple (65%) que vers une chirurgie +MMC (17%) ou vers la MMC seule (6%) (Voir tableau 3).

Les résultats publiés ont montré que les tumeurs minces, typiquement celles inférieures à 4 mm d'épaisseur régressent complètement sous MMC [78, 79].

En ce qui concerne les indications de l'utilisation de la MMC selon des critères histologique, depuis 1994, date à laquelle la MMC a été utilisée pour la première fois, les différentes études ont démontré son efficacité aussi bien dans le traitement des CIN: dysplasie de bas, moyen ou haut grade et dans le CIS que dans le traitement du carcinome invasif.

Selon une étude sur 12 patients, différents protocoles ont été utilisé, sans pour autant qu'il définisse leurs choix thérapeutique [103]:

- la MMC seule dans 3 cas/8 de néoplasie intra-épithéliale
- la MMC en traitement neoadjuvant dans 4 cas /8 de néoplasie intra-épithéliale et dans 2 cas/4 de carcinome invasif
- Et la MMC en traitement adjuvant dans 1 cas /8 de néoplasie intra-épithéliale et 2 cas /4 dans le carcinome invasif.

Tableau 2: Choix thérapeutique basé sur le diamètre de la lésion [132].

Taille de la lésion	Préférence (%)
0-2mm	
5-FU	0
IFN	4
MMC	8
Observation	15
Excision et traitement topique	7
Excision seule	66
2-8mm	
5-FU	0
IFN	5
MMC	4
Observation	0
Excision et traitement topique	27
Excision seule	64
>8mm	
5-FU	0
IFN	2
MMC	5
Observation	0
Excision et traitement topique	45
Excision seule	47

a. Les dysplasies épithéliales et le CIS :

La mitomycine C seule :

Dans une série de 20 patients [68] présentant une CIN et chez qui la MMC seule en collyre à 0,02% et 0,04% a été administrée (sans chirurgie préalable), Franczo rapporte une réussite thérapeutique dans 90% (18/20) des cas, après 2 cures en moyenne, d'une semaine chacune, et dans un délai moyen de 4,5 semaines.

Un taux de réussite de 85% [126] et 100% [78] a été rapporté par d'autres publications.

Des résultats similaires sont retrouvées dans d'autres séries [67, 68, 138, 76, 78, 80, 103, 125, 133], qui pratiquement toutes étudient l'utilisation de la MMC seule dans des nouveaux cas de CIN refusant la chirurgie ou dans des récurrences après chirurgie. On citera notamment l'étude randomisée contrôlée de Hirst qui a conclu à une efficacité indiscutable de la MMC dans le traitement des CIN dans le cadre de l'OSSN et la propose comme traitement de première intention, réservant la chirurgie ou l'utilisation d'autres antimitotiques aux cas ne répondant pas à la mitomycine [76].

Probhasawat [73] note dans son étude où l'aspect clinique des tumeurs a été spécifié, que la réponse à la MMC variait avec le type tumoral. Ainsi, les tumeurs papillaires, qui se développent et s'étendent rapidement sont plus sensibles à la MMC que les tumeurs leucoplasiques; ce qui s'explique par la nature plus rapide de la division cellulaire des tumeurs papillaires par rapport à celle des tumeurs leucoplasiques, l'effet de la MMC s'exerçant davantage sur les cellules à division rapide.

Chirurgie d'exérèse + MMC :

Dans notre série, 8 patients présentaient un CIS et un patient une dysplasie de bas grade récidivante. La lésion était d'une taille < 8mm dans 5 cas et supérieure à 8mm dans 6 cas, unifocale dans 6 cas et multifocale dans 2 cas.

Une biopsie exérèse à double but diagnostique et thérapeutique a été possible chez tous les patients, puis la MMC topique à 0,04% a été prescrite en cure de 15 jours, la régression tumorale a été obtenue chez tous les patients, avec une cure unique chez 8 patients.

b. Le carcinome invasif :

La MMC en complément de la chirurgie est devenue un traitement incontournable du carcinome invasif cornéo-conjonctival de novo ou récurrent, partiellement excisé ou après chirurgie complète [134].

Dans ces cas, l'intérêt de la MMC est d'autant plus capital que les autres options thérapeutiques exposant à de lourdes complications telles que celles liées à de larges exérèses ou à une radiothérapie.

En 2001, Frucht-Pery [129], à travers une série de 5 patients, rapportait que malgré une exérèse emportant 3mm de tissu cliniquement autour de la tumeur, des cellules tumorales ont été retrouvées au niveau des berges à l'examen anatomopathologique. 2 à 3 cures de 14 jours de MMC à 0,02% et 0,04% (respectivement) ont permis l'élimination des résidus tumoraux chez tous les patients, ce qui a été vérifié par des biopsies incisionnelles post thérapeutiques avec étude anatomopathologique.

Des résultats similaires sont retrouvés par Shields [79] avec une moyenne de 3 cures de 7 jours de MMC à 0,04% chez 10 patients présentant un carcinome cornéo-conjonctival invasif étendu et récurrent.

Ce même auteur publia en 2005 une expérience de chimioréduction par de la MMC préalable à la chirurgie chez 3 patients présentant des carcinomes étendus, avec des résultats favorables, soit une réduction du volume tumoral de 57 % et la possibilité d'une chirurgie complète moins lourde secondairement [135].

Dans notre série, 2 patients présentaient un carcinome invasif cornéo-conjonctival de taille > 8mm, unifocal. Une exérèse complète de la tumeur a été réalisée lors de la biopsie avec respect des marges tumorales de sécurité, et une cryoapplication sur le lit tumoral.

L'examen anatomopathologique avait révélé des marges d'exérèse saines, les 2 patients ont reçu respectivement une et deux cure de 14 jours de MMC à 0,04%. Lors d'un suivi de 12 mois, aucune récurrence n'a été notée.

Firoozeh Rahimi et al [77], dans une étude de 17 patients ayant un CEC, après une exérèse chirurgicale sans cryoapplication, ont administré de la MMC à 0,04%, selon une cure de 7 jours avec 7 jours d'arrêt. 82,4% ont reçu deux cures et 17,6% 3 cures. Ils ont obtenu une régression complète dans 70,6% des cas et un taux de récurrence de 29,4 % (5/17) des cas, ces patients ont nécessité une autre cure de MMC. Ces résultats on était observés sur une période de 41 mois. Nous avons obtenu une meilleure réponse, avec un taux de réussite de 100%, l'une des hypothèses, est que le taux de récurrence dans l'étude de F. Rahimi, est dû à l'absence de l'application de la cryothérapie ou à la durée des cures.

La MMC couplée à la chirurgie paraît, à travers ces études, être un traitement efficace du carcinome invasif cornéo-conjonctival, même étendu ou récurrent. Le nombre de cures et le délai de régression tumorale varierait selon l'étendue des lésions et la qualité de la chirurgie (chirurgie complète possible ou non).

Malgré la grande variabilité des indications, des concentrations, des durées et des nombres des cures de MMC, tous ces auteurs ont obtenu des résultats encourageants dans les différentes formes de l'OSSN.

4. Evolution, Suivi, Récidives (tableau 3) :

Nos patients ont été suivis, par des examens cliniques à J7, J15, 1 mois, puis tous les 3 mois pendant une moyenne de 13,6 mois (6-24mois).

Ce rythme de surveillance rejoint celui des autres études [73, 76, 77, 80, 103], néanmoins si des auteurs tels que Shields [79] et Franczo [68] se contentent comme dans notre cas d'une surveillance purement clinique, d'autres ont recours à des biopsies [76, 129] dans la zone précédemment atteinte ou des impressions cytologiques [68, 73]. Dans ce dernier cas de figure, les auteurs signalent que la MMC est à l'origine au niveau de la surface oculaire de modifications sous forme d'élongation des cellules épithéliales qui paraissent atypiques, de développement de vacuoles cytoplasmiques, d'un faible rapport nucléocytoplasmique. Ces modifications, par ailleurs transitoires et cliniquement muettes, doivent être interprétées avec précaution vu qu'elles ne sont pas reliées à des dysplasies épithéliales.

En ce qui concerne les récurrences, nous n'en avons observé aucune parmi nos 11 patients, que ce soit une reprise tumorale au niveau de la zone précédemment atteinte ou une autre localisation à distance et ce durant un suivi de 13 mois en moyenne. Le même résultat est retrouvé dans plusieurs études, comme dans la série de 23 cas de Ballalai et al [136] avec un suivi moyen de 46 mois, dans celle de Shields [79], avec 10 cas de carcinome invasif étendu et récurrent sur un suivi moyen de 22 mois, dans la série de 5 cas de carcinome invasif partiellement excisé de Frucht-Pery [129] avec un suivi de 18 à 37 mois, et dans celle de Prophasawat [73] à propos de 7 cas de CIN et de carcinome invasif avec un suivi de 30,7+/-15 mois ayant la particularité d'un traitement à base de MMC à 0,002%.

Des résultats moins bons sont rapportés par certains auteurs :

- Daniel et al [133] avec 20% de récurrence sur 20 cas de CIN, avec un suivi de 13 mois.
- Firoozeh rahimi [77] dans son étude de 17 cas, comprenant des cas de néoplasie intra épithéliale et des carcinomes invasifs, a eu 29,4% de récurrence sur une durée de 30,8+/-4,4 mois.
- Franczo [68], avec 4 récurrences (soit 20%) dans sa série de 20 patients présentant une CIN pendant un suivi de 13 mois.
- Rozenman [80] quant à lui, a noté un taux de récurrence de 12,5%, dans sa série de 8 patients présentant des lésions tumorales de moins de 8mm.

Selon ces auteurs, ces récurrences ont tendance à apparaître dans l'année suivant le traitement [68, 80], mais certaines récurrences ont été rapportées jusqu'à 7 à 11 ans.

Ces taux de récurrences restent tout de même largement inférieurs à ceux retrouvés lors d'un traitement chirurgical, couplé ou non à une cryothérapie : il est de 25 à 50% si l'exérèse est incomplète et de 5 à 33% si elle est dite complète [77, 111, 134].

Tableau 3: Comparaison des séries de la littérature utilisant la MMC dans le traitement de CEC de la conjonctive avec notre étude :

	Rozenman[80], 2000	Frucht-P.[129], 2000	Schiels[79], 2002	Franczo[68], 2002	Daniel et al[133], 2002	Probhaswat [73], 2005	Ballalai et al [136], 2009	Notre série 2011
Nbre de patient	8	5	10	20	20	7	23	11
Type tumoral	NIC < 8mm	CEI (partiellement excisés)	CEI (récurrents, partiellement excisés)	NIC	NIC	NIC, CEI	NIC	NIC(9) CEI(2)
Suivi (mois)	24-44	18-37	6-50	13	13	30,7+/-15	46	6-28
Protocole ([MMC], durée, nbre de cure)	0,02%/0,04% 14j, 1-2 cures	0,02%/0,04% 14j, 2-3 cures	0,04%, 7j, 3 cures	0,02%/0,04% 7j, 2 cures	0,02%/0,04% 7j, 1-5 cures	0,002%, continu 5,5+/- 4,4 sem	0,02%, continu 28j	0,04%, 15j 1 cure
Résultats (réussite)	87,5%	100%	100%	90%	95%	100%	100%	100%
Délai de guérison	4 mois	-	-	4,5 sem	-	6,4+/-6	-	5 sem
Récidive	12,5%	0	0	20%	20%	0	4,3%	0
Complication	Hyperhémie (25%) Allergie (12,5%)	Hyperhémie (43%)	Hyperhémie (60%) Chémosis (20%) KPS (10%)	Toxicité Epithéliale (50%), palpébrale (10%)	Hyperhémie(30%) Allergie (10%) Kératoconjonctivite (50%) Epiphora (10%)	Hyperhémie (100%) KPS (43%)	Erosion de la cornée (17,4%)	Hyperhémie (18%)

Nbre : nombre, j : jour, sem : semaine, [MMC] : concentration de la mitomycine, NIC : néoplasie intraépithéliale, CEI : CEC invasif, KPS : kératite ponctuée superficielle

5. Toxicité, Complications :

Le calcul de la dose systémique totale d'une semaine de traitement par la MMC topique à 0,04%, est égale au 1/50 d'une dose systémique de MMC administrée en intraveineux dans le cadre du traitement d'une pathologie cancéreuse.

Les effets secondaires liés à l'utilisation de MMC sont fréquents puisqu'ils apparaissent dans 76% des cas. Les plus couramment rencontrées sont en règle générale modérées, ne nécessitant pas l'arrêt du traitement [134].

Les complications communément observées chez les patients sont liées à une toxicité oculaire locale pure [67, 68, 79, 134]:

- toxicité cornéo-conjonctivale à type d'hyperhémie conjonctivale, d'irritation oculaire, de kératites ponctuées superficielles, et exceptionnellement d'ulcères cornéens [135] ou d'insuffisance limbique.
- toxicité palpébrale : blépharite allergique, rarement dermatite de contact
- toxicité lacrymale : larmoiement, obstruction des points et canalicules lacrymaux.

Khong et Muecke [69, 131] ont étudié les complications de la MMC à travers une série de 100 patients traités par des cures de 7 jours de MMC à 0,04% pour des pathologies tumorales de la surface oculaire : néoplasies intra-épithéliales, CEC, mélanomes malins, carcinomes sébacés et fibroxanthome atypique.

Ces auteurs retrouvent des réactions allergiques dans 34% des cas et un larmolement secondaire à une sténose du point lacrymal dans 14% des cas, les réactions allergiques qui sont rapidement jugulées par l'application de compresses froides et de larmes artificielles, sont plus fréquentes chez les patients avec des mélanomes, et sont observées au cours des 2èmes et 3èmes cures, ils sont probablement secondaires à une sensibilisation lors de la première cure de MMC.

Les auteurs ne rapportent pas de complications systémiques, ni de complications oculaires sévères telle qu'une sclérite nécrosante, scléromalacie, insuffisance limbique, ulcère ou perforation cornéenne, iridocyclite, cataracte ou glaucome. Ce type de complications serait plus souvent lié à une application de la MMC sur une surface oculaire non épithélialisée après chirurgie [80] comme après une chirurgie du ptérygion ou de glaucome [131].

Russel H C., Chadha V. et al [103] quant à eux, dans leur étude de 58 cas de néoplasies de la surface oculaire, traités par la MMC seule ou en association à la chirurgie, on relevé les complications à court terme (voir tableau VI) et à long terme. Ces dernières ont intéressées 33% des cas (19 patients) : une légère kératoconjonctive était la plus fréquemment observée (chez 9 patients) avec une bonne réponse au traitement par des agents mouillants, une insuffisance limbique dans 7 cas, et 3 patients ont présenté une érosion de la cornée.

Tableau 4: Complications à court terme, durant les 3 premières ou deuxièmes semaines de traitement par MMC [103] :

<i>Complications</i>	<i>3 premières semaines</i>	<i>3 deuxièmes semaines</i>	<i>Total</i>
Hyperhémie	2	6	8 (14%)
Allergie	4	7	11 (28%)
Epiphora	0	4	4 (7%)
Suintement	0	1	1 (2%)
Kératoconjonctivite (légère)	4	4	8 (14%)
Uvéite	1	2	3 (5%)
Erosion de la cornée	0	2	2 (3%)
Œdème de la cornée	1	0	1 (2%)
Granulome pyogénique	0	1	1 (2%)
Saignement de nez	1	0	1 (2%)
Total	13	27	40 chez 30 patients (52%)

Dans notre série, 2 patients soit 18% ont présenté une hyperhémie conjonctivale, aucune sténose lacrymale ni complication systémiques n'ont été observées. Les complications oculaires bénignes sont retrouvées à des fréquences différentes selon les auteurs (voir tableau V); en revanche, les complications locales plus sévères et les complications systémiques sont absentes dans ces séries.

Drogu et al. [67, 137] ont étudié la fonction lacrymale chez des patients traités par la MMC pour des néoplasies intra-épithéliale et ont mis en évidence que la sensibilité cornéenne, le « Break Up Time » et la coloration au rose de Bengale s'améliorait significativement dans les suites des cures de MMC confirmant le caractère transitoire des complications lacrymales de la MMC.

L'occlusion manuelle des points lacrymaux recommandées aux patients lors de l'instillation du collyre à la MMC ou la pose préalable de clous méatiques pratiquée par certains auteurs permettent de prévenir les complications lacrymales ainsi qu'un éventuel passage systémique de la MMC. Cependant, la présence des clous méatiques est à l'origine d'un contact plus long de la mitomycine avec la surface oculaire, et notamment la muqueuse conjonctivale saine d'où probablement une fréquence plus élevée d'irritation et d'allergie oculaires. L'absence de drainage du produit en présence des clous méatiques entraîne également un écoulement de ce dernier sur les paupières d'où l'irritation palpébrale et la blépharite allergique.

Cependant dans la série de Franczo [68], étudiant l'efficacité des clous méatiques, aucune différence statistiquement significative n'a été notée sur le plan du délai de régression de la tumeur, de la fréquence des récurrences ou des complications.

Afin de minimiser ces complications, l'efficacité de la MMC à 0,02% voire à 0,002% ainsi que des durées et des nombres de cures plus réduits ont été testés en prévision de nouveaux schémas thérapeutiques.

Des études avec des suivis plus longs, restent requises afin d'évaluer les complications à long terme de la MMC, en application topique dans le traitement de la pathologie tumorale de la surface oculaire.



Conclusion



Le traitement des tumeurs épithéliales de la conjonctive : dysplasies, CIS et carcinome invasifs, a connu un renouveau suite à l'utilisation topique des drogues antimitotiques notamment la MMC dont l'efficacité a été indiscutablement démontrée par une multitude de séries par des taux de réponses élevés et des fréquences de récurrences réduits.

Les indications de la MMC englobent actuellement les néoplasies intra-épithéliales, les carcinomes invasifs, les tumeurs uni ou multifocales, plus ou moins étendues, les nouveaux cas et les récurrences.

Le choix de l'utilisation de la MMC en traitement exclusif, adjuvant ou néoadjuvant à la chirurgie, ainsi que les concentrations et les durées du traitement varient selon les auteurs.

Les complications liées à la MMC, bien que fréquentes, sont peu sévères et réversibles à l'arrêt du traitement.

Nous avons obtenu dans notre série de 11 patients traités par de la MMC topique à 0,04% en complément de la chirurgie pour des CIN et des carcinomes invasifs de la conjonctive, un taux de réponse de 100%, avec une absence de récurrence durant un suivi moyen de 13,6 mois (6-28mois), et une fréquence des complications de 18% constituées par des hyperhémies conjonctivales résolutive à l'arrêt du traitement.

Ces résultats très encourageants rejoignent ceux publiés dans la littérature, témoignant encore une fois de l'apport considérable de cette thérapeutique dans la prise en charge de la pathologie tumorale de la surface oculaire.

Cependant, d'autres études sont encore requises à la recherche de la concentration et de la durée optimale du traitement par la MMC, ainsi que des complications au long terme de cette drogue.



Résumés



Résumé

Titre : Mitomycine C en collyre dans le traitement des carcinomes de la conjonctive

Auteur : Abdi Hamoud Leila

Mots clés : Mitomycine C, carcinome de la conjonctive, exérèse chirurgicale.

But : Le carcinome épidermoïde de la conjonctive représente la tumeur maligne la plus fréquente de la conjonctive. Sa prise en charge reste un sujet d'actualité.

L'objectif de cette étude, est d'évaluer l'apport de la Mitomycine C en collyre dans le traitement des carcinomes de la conjonctive.

Matériel et Méthodes : Nous avons entrepris une étude rétrospective d'une série de 14 patients, reçu au service d'ophtalmologie A de l'hôpital des spécialités de Rabat, sur une période de 4 ans (2006-2010). Ces patients présentaient une néoplasie cornéo-conjonctivale et ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale suivie d'une, à deux cure de 15 jours de mitomycine C en collyre à 0,04%.

Résultats : Douze patients (85,8%) présentaient un carcinome in situ conjonctival pur ou cornéo-conjonctival et 2 patients (14,2%) un carcinome conjonctival invasif.

Trois patients (21%) présentaient une récurrence après un traitement antérieur par exérèse chirurgicale exclusive.

Tous les patients ont présenté une régression tumorale avec absence de récurrence, avec un recul moyen de 13,6 mois.

Ces résultats ont été obtenus avec une seule cure de mitomycine C dans 10 cas, et deux cures dans 4 cas.

Deux patients (15%) se sont plaints d'irritation conjonctivale. Aucun patient n'a présenté une obstruction des voies lacrymales, ni de complication systémique due à la mitomycine C. Aucune métastase n'a été enregistrée.

Discussion : Bien qu'en l'absence d'un consensus thérapeutique universel, la mitomycine C en collyre, constitue actuellement un traitement de référence des néoplasies de la conjonctive. Elle est utilisée soit seule, soit en complément de la chirurgie, en cure unique ou répétée, en fonction de l'évolution.

Conclusion : La combinaison : exérèse chirurgicale et mitomycine C en collyre, est un traitement efficace et peu nocif de la pathologie néoplasique de la surface oculaire. Cependant, d'autres études sont requises à la recherche de la concentration et de la durée optimale de cette cure.

Abstract

Title: Mitomycin C eye drops, in the treatment of conjunctival carcinoma.

Author: Abdi Hamoud Leila

Keywords: Mitomycin C, carcinoma of the conjunctiva, surgical excision.

Purpose: Squamous cell carcinoma of the conjunctiva is the most common malignant tumor of the conjunctiva. Its treatment remains a hot topic.

The objective of this study is to assess the contribution of mitomycin C eye drops, in the treatment of the conjunctival carcinoma.

Tools and Methods: We drove a retrospective study of 14 patients, admitted in the A ophthalmology department of the Rabat specialty hospital. This study took over 4 years (2006-2010). These patients, who had a corneal-conjunctival neoplasia, have received surgical excision, followed by one to two 15-day courses of 0.04% mitomycin C eye drops.

Results: Twelve patients (85.8%) had a pure conjunctival or corneal-conjunctival carcinoma in situ. Two patients (14.2%) had an invasive conjunctival carcinoma.

Three patients (21%) had recurrence after previous treatment with exclusive surgical excision.

All patients showed tumor regression with no recurrence with a mean of 13.6 months.

These results were obtained with a single treatment of mitomycin C in 10 cases, and two courses in 4 cases.

Two patients (15%) complained about conjunctival irritation.

No patient had obstruction of the lacrimal, Or systemic complications due to mitomycin C. No metastasis was recorded.

Discussion: Although in the absence of a universal therapeutic consensus, mitomycin C eye drops, is currently a standard treatment of the conjunctival neoplasia. It is used either alone or in addition to surgery, in single or repeated treatment, depending on developments.

Conclusion: The combination: surgical excision and mitomycin C eye drops, is an effective treatment to the pathology of ocular surface neoplasia, with a little inconvenience. However, further studies are required to find the concentration and the optimal duration of this treatment.

ملخص

العنوان: ميتوميسين س في قطرة العين في علاج سرطان الخلايا الحرشفية للملتحمة.

من طرف: ليلى عبيد حمود

كلمات البحث: ميتوميسين س ، سرطان الملتحمة , عملية جراحية.

الغرض: سرطان الخلايا الحرشفية في الملتحمة هو الورم الخبيث الأكثر شيوعا في الملتحمة. علاجه مازال موضوعا ساخنا. وكان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم مساهمة قطرة الميتوميسين في علاج سرطان الخلايا الحرشفية الملتحمة.

المواد والأساليب : قمنا بإجراء دراسة استرجاعية لمجموعة من 14 مريضا دخلوا إلى قسم طب العيون في مستشفى التخصصات بالرباط ، على مدى 4 سنوات (2006 2010) ، هؤلاء المرضى كانوا يعانون من ورم القرنية - الملتحمة و تلقوا استئصالا جراحيا تلاه من علاج الى علاجين مدته 15 يوما بالميتوميسين على شكل قطرة العين (0.04%).

النتائج: . وكان 12 من المرضى (85,8%) يعانون من سرطان داخل الظهارة في الملتحمة فقط أو في القرنية و الملتحمة كلتاها و عانى مريضان (14,2%) سرطان غازي للملتحمة. وقد عانى ثلاثة مرضى (21%) من عودة الورم بعد استئصال جراحي حصري . أظهر جميع المرضى انحسار الورم دون عودته بمتوسط 6,13 أشهر. تم الحصول على هذه النتائج بعلاج واحد بالميتوميسين عند 10 حالات ، و علاجان في 4 حالة. واشتكا مريضان (15%) من تهيج الملتحمة ، لم يسجل أي انتشار للورم الخبيث.

مناقشة: على الرغم من عدم وجود اتفاق عالمي , قطرات العين ميتوميسين س ، تشكل حاليا العلاج المرجعي لورم الملتحمة. وهو يستخدم وحده أو بالإضافة إلى عملية جراحية ، في معالجة واحدة أو متكررة ، وهذا يتوقف على التطورات.

الخلاصة: جمع الاستئصال الجراحي وقطرات العين ميتوميسين س ، هو علاج فعال وقليل الضرر لمرض سرطان سطح العين. ومع ذلك ، هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات للبحث عن التركيز والمدة الأمثلين لهذه المعالجة.



Bibliographie



- [1] **J.F. Maurin, J.P. Renard.**
Anatomie de la conjonctive,
Encyclopédie médicochirurgicale, 21004 A30, 9-1989.
- [2] **Lang G.K.**
Atlas de poche en couleurs Ophthalmologie.
Editions Maloine. 2002.
- [3] **Claude Raynaud, Pierre Bonicel, Danièle Rigal.**
Anatomie de la cornée.
Ophthalmologie [21-003-A-10] (1996).
- [4] **Lee GA, Hirst LW.**
Ocular surface squamous neoplasia.
Surv ophtalmol. 1995;39(6): 429-450.
- [5] **C.Levy.**
Clinique pratique, carcinomes invasifs de la conjonctive.
Institut Curie – section médicale, 75248 Paris cedex 05.
- [6] **Stone D, Butt A L et al.**
Ocular surface squamous neoplasia, A standard of care survey.
Cornea. 2005 vol 24 n°3, p.297-9.

- [7] **Shields CL, Demirci H, Karatza E, Shields JA.**
Clinical survey of 1643 melanocytic and non melanocytic conjunctival tumors.
Ophthalmology. 2004;111(9): 1747-1754.
- [8] **Wolff-Rouendaal D et sahel J.**
Tumeurs conjonctivales. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales), Ophtalmologie, 21-150-A-10,2000, 22p.
- [9] **Lee GA, Hirst LW.**
Incidence of ocular surface epithelial dysplasia in metropolitan Brisbane: a ten year survey. Arch Ophthalmol 1992;110:525–7.
- [10] **Sun EC, Fears TR, Goedert JJ.**
Epidemiology of squamous cell conjunctival cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1997;6(2):73-77.
- [11] **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.
- [12] **Hug HD. McGowan, 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.

- [13] **Lee GA, Williams G, Hirst LW, Green AC.**
Risk factors in the development of ocular surface epithelial dysplasia.
Ophthalmology 1994;101:360–4.
- [14] **D. Acis, A. Donnio, L. Ayéboua et al.**
Carcinome épidermoïde conjonctival. A propos de quatre cas aux antilles.
J. Fr. Ophtalmol., 2008, 31 : e9
- [15] **Trosko JE, Krause D, Isoun M.S**
Unlight-induced pyrimidine dimers in human cells in vitro. Nature,
1970; 228:358-9
- [16] **Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, et al.**
A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in
squamous cell carcinoma.
Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:10124-8.
- [17] **Jyotirmay Biswas, MS; S Sudharshan, DO.**
Anterior segment manifestations of human immunodeficiency
virus/acquired immune deficiency syndrome.
Indian J. Ophtalmol. 2008;56:363-75.
- [18] **Goedert JJ, Cote TR.**
Conjunctival malignant disease with AIDs in USA.
Lancet 1995;346:257-8.

[19] Chisi SK, Kollmann MK, Karimurio J.

Conjunctival squamous cell carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection seen at two hospitals in Kenya.

East Afr Med J 2006;267-70.

[20] Pola EC.

The trend of ocular surface squamous neoplasia among ocular biopsies submitted for histology from Sekuru Kaguvi Eye Unit.

Central Afr Med J 2003;49:1-4.

[21] Denis P, Charpentier D, Routier M, Lemaire JC, Levin N, Nguyen Khoa JL.

Carcinome épidermoïde conjonctival et virus de l'immunodéficience humaine.

J Fr Ophtalmol 1994 ;17 :366-9.

[22] Kaimbo Wa Kaimbo D, Parys-Van Ginderdeuren R, Missotten L.

Conjunctival squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia in AIDS patients in Congo Kinshasa.

Bull Soc Belge Ophtalmol 1998;268:135-41.

[23] McDonnel J.M., Mayr A.J., Martin W.J.

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

[24] 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. Ophthalmol. Vis. Sci*, 1992, 33, 184-189.

[25] Lauer S.A, Malter J.S., Meier J.R.

Human papilloma virus type 18 in conjunctival intraepithelial neoplasia. *Am. J. Ophthalmol*, 1990, 110, 23-27.

[26] Odrigh M.G., Jakobiec F.A., Lancaster W.D. et al.

A spectrum of bilateral squamous conjunctival tumors associated with human papilloma virus. *Ophthalmology*, 1991, 98, 628-635.

[27] King T.O., Albert D.M.

Tumors and tumorlike lesions of the conjunctiva and cornea. *Current opinion in ophthalmology*, 1992, 3, 431-437.

[28] Tulvatana W, Tirakunwichcha S.

Multifocal squamous cell carcinoma of the conjunctiva with intraocular penetration in a patient with AIDS. *Cornea* 2006; 25:745-7.

[29] Dushku N, Hatcher SL, Albert DM, et al.

P53 expression and relation to human papilloma virus infection in pingueculae, pterygia, and limbal tumors. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1593-9.

[30] D. Rigel.

L'épithélium cornéen.

Tumeurs de l'épithélium cornéen. Chapitre XX, p295. Masson 1993.

[31] Karcioğlu ZA, Issa TM.

Human papilloma virus in neoplastic and non neoplastic conditions of the external eye. Br J. Ophthalmol 1997; 81: 595-598.

[32] C A Kiire, B Dhillon.

The aetiology and associations of conjunctival intraepithelial neoplasia. 2006;90;109-113. Br. J. Ophthalmol.

[33] Johnson TE, Tabbara KF, Weatherhead RG, Kersten RC, Rice C, Nasr AM.

Secondary squamous cell carcinoma of the orbit. Arch Ophthalmol 1997; 115:75-8.

[34] Adeline Perinaud.

Carcinomes épidermoïdes. La presse médicale, tome 37 > n°10 > octobre 2008.

[35] Mortemousque, F. Lege, C. Brideau, N. Dorot, D. Barac'H, Ph. Verin.

Kératose actinique de la conjonctive : A propos d'un cas anatomoclinique. Vol 21, N°6, juin 1998 p. 458.

- [36] **Kunnert C, Boukoffa w, Forest M, Rebel JM, Flament J, Bronner A et al.**
Xeroderma pigmentosum. A propos des localisations conjonctivales et palpébrales dans 2 cas. Bull Soc Ophtalmol Fr, 1988 ; 88 : 1149-50.
- [37] **Goyal J.L, Rao V.A, Srinivasan R, Agrawal K.**
Oculocutaneous manifestations in xeroderma pigmentosa. Br J Ophthalmol, 1994;78:295-7.
- [38] **Jalali S, Boghani S, Vemuganti GK, Ratnakar KS, Rao GN.**
Penetrating keratoplasty in xeroderma pigmentosum. Case reports and review of the literature. Cornea, 1994;13:527-33.
- [39] **Sevel D, Rossal S.**
Pterygia and carcinoma of the conjunctiva. Trans Ophthalmol Soc UK, 1968;88:567-78.
- [40] **Abdallah E. Shelil, MD, Carol L. Shields, MD, Jerry A. Shields.**
Aggressive conjunctival squamous cell carcinoma in a patient following liver transplantation. Arch Ophthalmol/Vol 121, FEV 2003.
- [41] **Macarez R, Bossis S, Robinet A, et al.**
Conjunctival epithelial neoplasias in organ transplant patients receiving cyclosporine therapy. Cornea. 1999;18:495-497.

- [42] **Lam A., Borzeix A., Seck C.M., Faye M; Saccharin C.**
Une forme familiale de carcinoma épidermoïde de la conjonctive. Journal français d'ophtalmologie 1996, vol. 19, n°2, p.143-148 (25 ref.)
- [43] **Malik MO, El Sheikh EH.**
Tumors of the eye and adnexa in Sudan. Cancer 1979; 44, 293-303
- [44] **Lewallen S, Shroyer KR, Keyser RB, Liomba G.**
Aggressive conjunctival squamous cell carcinoma in three young Africans. Arch Ophthalmol 1996; 114:215-218.
- [45] **D.Buc, F. Pilon, D. Donnarieix, J.L. Kemeny, F. Bacin, D. Rigal.**
Traitement des tumeurs épithéliales de la conjonctive : intérêt de la curiethérapie au Ruthénium-106. J. Fr. Ophtalmol., 2003 ; 26, 9 :929-939.
- [46] **Char DH.**
Conjunctival malignancies. In : Clinical ocular oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:60-86.
- [47] **Murat Tunc, Devron H Char, Brooks Crawford, Theodore Miller.**
Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva analysis of 60 cases. Br J Ophthalmol 1999; 83:98-103.
- [48] **Leopold P.**
Les tumeurs de la conjonctive. Conférences Lyonnaises d'Ophatlamologie, 1969. 5-6.

[49] Khokhar S, Soni A et al.

Combined surgery, cryotherapy and mitomycin-C for recurrent ocular surface squamous neoplasia. *Cornea* 2002; 21 (2), p. 189-191.

[50] Shields CL et Shields JA.

Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 2004; 49 (1), p. 3-24. McLean IW, Burnier MN, Zimmerman LE, Jakobec FA.

[51] Akpek EK, Ertoy D, Kalayci D, Hasiripi H.

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

[52] Shields CL,

Am Journal of Ophthalmology 2002(5): 601-6.

Edoardo Midena, Claudia Degli Angeli, Massimo Valenti, Valentina de Belvis, Paolo Boccato, *Br Journal of Ophthalmology* 2000(84): 268-272

[53] Gelender H, Forster RK.

Papanicolaou cytology in the diagnosis and management of external ocular tumors. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 909-912.

[54] Ravinder Dennis Bhui, MD, and Carol L.

The case of the avid golfer. *American academy of ophthalmology*.09, 2008.

- [55] **Lopes Cardozo P, Oosterhuis JA, Wolff-Rouendaal de D.**
Exfoliative cytology in the diagnosis of conjunctival tumors. *Ophthalmologica* 1981; 182:157-164.
- [56] **Finger PT, Tran HV, Turbin RE, et coll.**
High-frequency ultrasound evaluation of conjunctival intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Arch Ophthalmol.* 2003;112(2): 168-172.
- [57] **G. Baikoff, E. Lutun, C. Ferraz, J. Wei.**
Analyse du segment antérieur de l'œil avec un tomographe à cohérence optique. *J. Fr. Ophtalmol.* 2005 ; 28, 4 :343-352.
- [58] **C. Baudouin, A. Labbé, B. Dupas.**
Imagerie de la surface oculaire par microscopie confocale : l'histologie sans prélèvement. *J. Fr. Ophtalmol.* 2008 ; 31,3, 308-316.
- [59] **Noyes HD.**
Report of a case of melanotic epithelioma upon the front of the eye: extirpation of the tumor and preservation of the globe and of sight. *Arch Ophthalmol* 1879; 8:145-63.
- [60] **F. Serra. J-P. Adenis, S. Mora.**
Pathologie orbitopalpébrale. Chapitre 9: Pathologie congénitale et cutanée: tumeurs non pigmentées de la conjonctive p 346-351. Masson 1998.

- [61] **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.

- [62] **Ni C, Searl SS, Kriegstein HJ, Wu BF.**

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

- [63] **Buns DR, Tse DT, Folberg R, Buuns DR.**

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

- [64] **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.

- [65] **B. Barraco, S. Morax.**

Chirurgie mutilante du globe (énucléation, éviscération, exentération).
Encyclopédie médicochirurgicale 31-300-A-10.

- [66] **Robert M. Ell Sworth et Barret G. Haik.**

Atlas de chirurgie ophtalmologique: paupières, orbite, muscles extraoculaires.

Énucléation, exentération p 193-210. Masson 1991.

[67] Poothullil A M et Colby KA.

Topical Medical therapies of ocular surface tumors, Seminar Ophthalmol 2006, 21, p.161-169.

[68] Franczo MD et al.

Use of mitomycin C in the treatment of corneal conjunctival intraepithelial neoplasia, Clin and Exp Ophthalmol 2002, Vol 30, p. 94-98.

[69] Finger PT.

Topical mitomycin chemotherapy for malignant conjunctival and corneal neoplasia. Br J O 2006; 90, p. 807-808.

[70] Tseng SH, Tsai YY, Chen FK.

Successful treatment of recurrent corneal intraepithelial neoplasia with topical mitomycin C. Cornea 1997; 16 (5):595-7.

[71] Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, Foster CS, Martin NF, Stoleru S, et al.

Serious complications of topical mitomycin C after pterygium surgery. Ophthalmology 1992; 99(11):1647-54.

[72] Van RR, Karp CL.

Perilesional and topical interferon alfa-2b for conjunctival and corneal neoplasia. Ophthalmol 1999;106(1):91-7.

[73] Probhasawat P, Tarinvorakup P et al.

Topical 0,002% mitomycin C for the treatment of conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Cornea* 2005, 24(4), p. 443-448.

[74] V. Huerva, I. Manges.

Treatment of conjunctival squamous neoplasias with interferon alpha 2b. *J Fr Ophtalmology*, 2008;31(3):317-325.

[75] Shields JA, Shields CL.

In: Atlas of eyelid and conjunctival tumors.
Philadelphia:Lippincott William and Wilkins;1999.p. .

[76] Hirst Lawrence, MD, MPH.

Randomized controlled trial of topical mitomycin C for ocular surface squamous neoplasia. *Ophtalmology* 2007. 114:976-982.

[77] 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.

[78] Frucht-Pery J, Rozenman Y.

Mitomycin C therapy for corneal intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol.* 1994;117:164-168.

[79] Shields CL, Naserpour M et al.

Topical mitomycin C for extensive, recurrent conjunctival-corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2002, 133, pp. 601-606.

[80] Rozenman Y, Frucht-Pery J.

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

[81] Murat Tunc, MD, et al.

Topical Cyclosporine-A combined with Mitomycin C for conjunctival and corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(4):673-675.f

[82] Diva R. Salomao, MD, William D. et al.

Cytologic changes in the conjunctiva mimicking malignancy after topical mitomycin c chemotherapy. *Ophthalmology* Volume 106, number 9, September 1999.

[83] 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.

[84] Yeatts RP, Ford JG, Stanton CA, Reed JW.

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

[85] Midea E, Bocato P, Angeli CD.

Conjunctival squamous cell carcinoma treated with topical 5-fluorouracil.
Arch Ophthalmol 1997;115:1600-1.

[86] Mcevoy GK.

Drug information. American Society of Health-System Pharmacists.
Bethesda, 2005.

[87] Huerva V, Sanchez MC, Manges I.

Tumor volume increase at beginning of primary treatment with topical
interferon alpha 2b in case of conjunctiva-cornea intraepithelial neoplasia.
J Ocul Pharmacol Ther, 2007;23:143-5.

[88] Holcombe DJ, Lee GA.

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

[89] Esquenazi S, Fry CL, Holley E.

Treatment of biopsy proved conjunctival intraepithelial neoplasia with
topical interferon alfa-2b. Br J Ophthalmol, 2005;89:1221.

[90] Schechter BA, Schrier A et al.

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

[91] Di Pascuale MA, Espana EM, Tseng SC.

A case of conjunctivacornea intraepithelial neoplasia successfully treated with topical mitomycin C and interferon alfa-2b in cycles. *Cornea* 2004;23: 89–92.

[92] Kobayashi A, Yoshita T, Uchiyama K et al.

Successful management of conjunctival intraepithelial neoplasia by interferon alpha-2b. *J Ophthalmol*, 2002;46:215-7.

[93] Smith M, Trousdale MD, Rao NA, Robin JB.

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

[94] Fayos JV, Wildermuth O.

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

[95] Kaae S.

Carcinoma at the corneal limbus treated with strontium 90 applicator. *Act Ophthalmol*, 1954;32:69-75.

[96] Jones DB, Wilhelmus KR, Font RL.

Beta radiation of recurrent corneal intra epithelial neoplasia. *Trans Am Ophthalmol*, 1991;89:285-30.

[97] Mc Donald JE, Wilson FM.

Ocular therapy with beta particles. Trans Am Acad Othal Otolaryng, 1959;63:468-85.

[98] Tseng SCG.

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

[99] Lommatzsch P.

Beta-ray treatment of malignant epithelial tumors of the conjunctiva.
Am J Ophthalmol, 1976;81:200-6.

[100] 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.

[101] W. Richard Green, MD.

Successful Treatment of Intraocularly invasive conjunctival squamous cell carcinoma with Proton Beam Therapy. Arch Ophthalmol/vol 124,JAN 2006.

[102] Irene A. Barbazetto et al.

Treatment of conjunctival squamous cell carcinoma with Photodynamic Therapy. ELSEVIER INC. 0002-9394/04/

[103] H C Russell, V Chadha, D Lockington, et al.

Topical mitomycin C chemotherapy in the management of ocular surface neoplasia: a 10-year review of treatment outcomes and complications.

Br J Ophthalmol 2010 94: 1316-1321.

[104] Penelope A McKelvie, Mark Daniell.

Squamous cell carcinoma of conjunctiva: a series of 26 cases.

Br J Ophthalmol 2002;86:168-173.

[105] Erie JC, Campbell J, Liesegang TJ.

Conjunctival and corneal intraepithelial and invasive neoplasia.

Ophthalmology 1986;93:176-83.

[106] Shields JA, Shields CL, Depotter P.

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

[107] Giaconi JA, Karp CL.

Current treatment options for conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia. Ocul Surf, 2003;1:66-73.

[108] 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.

- [109] **Ben Simon GJ, Schwarcz RM, Douglas R, Fiaschetti D, McCann JD.**
Orbital exenteration: one size does not fit all. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(1):11-17.
- [110] **Karp CL, Scott IU, Chang TS, Pflugfelder SC.**
Conjunctival epithelial neoplasia: a possible marker for human immunodeficiency virus infection? *Arch Ophthalmol* 1996; 114:257-261.
- [111] **Akepek EK, Ertoy D, Kalayci D, Hasiripi H.**
Postoperative topical mitomycin C in conjunctival squamous cell neoplasia. *Cornea.* 1999;18:59-62.
- [112] **Franczo MD et al.**
Use of mitomycin C in the treatment of corneal conjunctival intraepithelial neoplasia, *Clin and Exp Ophtalmol* 2002, Vol 30, p. 94-98.
- [113] **Huerva V, Mateo AJ, Mangues I, Jurjo C.**
Short-term mitomycin C followed by long-term interferon alpha 2b for conjunctiva-cornea intraepithelial neoplasia. *Cornea,* 2006;25:1220-3.
- [114] **Basti S, Macsai MS.**
Ocular Surface Squamous Neoplasia:
A Review. *Cornea* 2003;22:687–704.

[115] Arffa RC.

Grayson's Diseases of the Cornea, 4th ed. St. Louis:
Mosby, 1997; chap. 27.

[116] Copeland RA Jr, Char DH.

Limbal autograft reconstruction
after conjunctival squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol*
1990;110:412–5.

[117] Midena E, Angeli CD, Valenti M, et al.

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

[118] Schechter BA, Nagler RS.

Successful treatment with 5-Fu [letter].
Ophthalmology 2003;110:1262–3, author reply 1263.

[119] Kemp EG, Harnett AN, Chatterjee S.

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

[120] Noriaki Yamamoto, MD, Tomohisa Ohmura, et al.

Successful treatment with 5-Fluorouracil of conjunctival intraepithelial neoplasia refractive to Mitomycin-C. *ophthalmology* 2002;109:249-252
by American Academy of Ophthalmology.

[121] de Keizer RJW, 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.

[122] Heigle TJ, Stulting RD, Palay DA.

Treatment of recurrent
conjunctival epithelial neoplasia with topical mitomycin C.
Am J Ophthalmol 1997;124:397–9.

[123] Finger PT, Czechonska G, Liarikos S.

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

[124] Grossniklaus HE, Aaberg TM Sr.

Mitomycin C treatment of
conjunctival intraepithelial neoplasia [editorial].
Am J Ophthalmol 1997;124:381–3.

[125] Frucht-Pery J, Sugar J, Baum J, et al.

Mitomycin C treatment for conjunctival corneal intraepithelial neoplasia: a multicenter experience. *Ophthalmology* 1997;104:2085–93.

[126] Wilson MW, Hungerford JL, George SM, Madreperla SA.

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

[127] Hu FR, Wu MJ, Kuo SH.

Interferon treatment for corneolimbic squamous dysplasia. *Am J Ophthalmol*, 1998;125:118-9.

[128] Smolin G, Thoft RA.

The cornea. 3rd ed. Boston: Little, Brown, 1995:579-95.

[129] Frucht-Pery J, Rozenman Y, Pe'er J.

Topical mitomycin-C for partially-excised conjunctival squamous cell carcinoma. *Ophthalmology*. 2002;109:548-552.

[130] Maskin SL.

Regression of limbal epithelial dysplasia with topical interferon. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112:1145-1146.

[131] Khong JJ et Muecke J.

Complications of mitomycin C therapy in 100 eyes with ocular surface neoplasia. *Br J Ophthalmol* 2006, 90, pp. 819-822.

[132] Stone D, Butt A L et al.

Ocular surface squamous neoplasia, A standard of care survey.
Cornea. 2005 vol 24 n°3, p.297-9.

[133] Daniel M, Maini R, Tole D.

Use of mitomycin C in the treatment of corneal conjunctival
intraepithelial neoplasia. Clin Exp Ophthalmol 2002;30:94e8.

[134] Frédéric Pouriaux, Julie LeGarrec.

Traitements antimitotiques topiques adjuvants dans les tumeurs de la
conjonctive. Rêflexions Ophtalmiques ; 142-Tome 16, 23-26 ; février
2011.

[135] Shields C et al.

Chemoreduction with topical mitomycin C prior to resection of extensive
squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Arch Ophthalmo* 2005, 23, pp.
109-112.

[136] Ballalai PL, Erwenne CM, Martins MC, et al.

Long-term results of topical mitomycin C 0.02% for primary and
recurrent conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia. *Ophthal Plast
Reconstr Surg* 2009;25:296e9.

[137] Dogru M, Erturk H, Shimazaki J, Tsubota K, Gul M.

Tear function and ocular surface changes with topical mitomycin (MMC) treatment for primary corneal intraepithelial neoplasia.

Cornea 2003; 22(7):627–39.

[138] Wilson MW, Czechonska G, Finger PT, Rausen A, Hooper ME, Haik BG.

Chemotherapy for eye cancer.

Surv Ophthalmol. 2001;45(5):416-444.

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم ابقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدى فى الأول.
 - ◀ وأن لا أفشى الأسرار المعهودة إلى.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لى من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لى.
 - ◀ وأن أقوم بواجبى نحو مرضاى بدون أى اعتبار دىنى أو وطنى أو عرقى أو سياسى أو اجتماعى.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتى الطبية بطرىق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقىت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفى.
- والله على ما أقول شهيد.

ميتومسين س في قطرة العين
في علاج سرطان الخلايا الحرشفية للملتحمة
(بصدد 14 حالة)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:
من طرف

الآنسة: ليلى عبدي حمود
المزادة في: 14 فبراير 1987 بنواكشوط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ميتومسين س – سرطان الملتحمة – عملية جراحية.
تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

مشرف

أعضاء

}

السيدة: أمينة الداودي
أستاذة في طب العيون
السيد: عبد الواحد كريم
أستاذ في طب العيون
السيد: محمد شريف شفشاون
أستاذ في طب العيون
السيد: زهيد بن شريف
أستاذ في طب العيون