

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

**ANNEE : 2012**

**THESE N° : 236**

**EFFICACITE DES ANTI VEGF DANS LE  
TRAITEMENT DES PTEYGIONS**

**A PROPOS DE 14 CAS**

*Présentée et soutenue publiquement le : 02 novembre 2012*

**PAR**

**Melle. OUDANANE SIHAM**

*Née le 1<sup>er</sup> Janvier 1984 à RABAT*

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

**MOTS CLES :** Ptérygion, Anti VEGF.

**MEMBRES DU JURY**

**Mr. R.DAOUDI**

Professeur d'Ophtalmologie

**PRESIDENT**

**Mr. H .EL MOUSSAIF**

Professeur d'Ophtalmologie

**RAPPORTEUR**

**Mme. W.IBRAHIMY**

Professeur d'Ophtalmologie

**Mr. My.Z.BENCHERIF**

Professeur d'Ophtalmologie

**JUGES**

**Mr. A.KARMANE**

Professeur d'Ophtalmologie

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**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. BENSOUA 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. BELLAKHDAR 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. BENSAID 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 OUAZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie           |
| 36. | Pr. EL FASSY FIIHRI 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. YAHYAOUY Mohamed                  | Neurologie                   |

Décembre 1988

- |     |                                 |                       |
|-----|---------------------------------|-----------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 46. | Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie            |

- |     |                     |                          |
|-----|---------------------|--------------------------|
| 47. | Pr. FAIK Mohamed    | Urologie                 |
| 48. | Pr. HERMAS Mohamed  | Traumatologie Orthopédie |
| 49. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne         |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- |     |                                    |                          |
|-----|------------------------------------|--------------------------|
| 50. | Pr. ADNAOUI Mohamed                | Médecine Interne         |
| 51. | Pr. AOUNI Mohamed                  | Médecine Interne         |
| 52. | Pr. BENAMEUR Mohamed*              | Radiologie               |
| 53. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali     | Cardiologie              |
| 54. | Pr. CHAD Bouziane                  | Pathologie Chirurgicale  |
| 55. | Pr. CHKOFF Rachid                  | Pathologie Chirurgicale  |
| 56. | Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH | Pédiatrique              |
| 57. | Pr. HACHIM Mohammed*               | Médecine-Interne         |
| 58. | Pr. HACHIMI Mohamed                | Urologie                 |
| 59. | Pr. KHARBACH Aïcha                 | Gynécologie -Obstétrique |
| 60. | Pr. MANSOURI Fatima                | Anatomie-Pathologique    |
| 61. | Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda     | Neurologie               |
| 62. | Pr. SEDRATI Omar*                  | Dermatologie             |
| 63. | Pr. TAZI Saoud Anas                | Anesthésie Réanimation   |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- |     |                                     |  |
|-----|-------------------------------------|--|
| 64. | Pr. AL HAMANY Zaïtounia             | Anatomie-Pathologique                          |
| 65. | Pr. ATMANI Mohamed*                 | Anesthésie Réanimation                         |
| 66. | Pr. AZZOUZI Abderrahim              | Anesthésie Réanimation                         |
| 67. | Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM        | Néphrologie                                    |
| 68. | Pr. BELKOUCHI Abdelkader            | Chirurgie Générale                             |
| 69. | Pr. BENABDELLAH Chahrazad           | Hématologie                                    |
| 70. | Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale                             |
| 71. | Pr. BENSOU DA Yahia                 | Pharmacie galénique                            |
| 72. | Pr. BERRAHO Amina                   | Ophtalmologie                                  |
| 73. | Pr. BEZZAD Rachid                   | Gynécologie Obstétrique                        |
| 74. | Pr. CHABRAOUI Layachi               | Biochimie et Chimie                            |
| 75. | Pr. CHANA El Houssaine*             | Ophtalmologie                                  |
| 76. | Pr. CHERRAH Yahia                   | Pharmacologie                                  |
| 77. | Pr. CHOKAIRI Omar                   | Histologie Embryologie                         |
| 78. | Pr. FAJRI Ahmed*                    | Psychiatrie                                    |
| 79. | Pr. JANATI Idrissi Mohamed*         | Chirurgie Générale                             |
| 80. | Pr. KHATTAB Mohamed                 | Pédiatrie                                      |
| 81. | Pr. NEJMI Maati                     | Anesthésie-Réanimation                         |
| 82. | Pr. OUAALINE Mohammed*              | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 83. | Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH | Pharmacologie                                  |
| 84. | Pr. TAOUFIK Jamal                   | Chimie thérapeutique                           |

Décembre 1992

- |     |                     |                        |
|-----|---------------------|------------------------|
| 85. | Pr. AHALLAT Mohamed | Chirurgie Générale     |
| 86. | Pr. BENOUDA Amina   | Microbiologie          |
| 87. | Pr. BENSOU DA Adil  | Anesthésie Réanimation |

89. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
90. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
91. Pr. CHRAIBI Chafiq
92. Pr. DAOUDI Rajae
93. Pr. DEHAYNI Mohamed\*
94. Pr. EL HADDOURY Mohamed
95. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
96. Pr. FELLAT Rokaya
97. Pr. GHAFIR Driss\*
98. Pr. JIDDANE Mohamed
99. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
100. Pr. TAGHY Ahmed
101. Pr. ZOUHDI Mimoun

Radiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Neurochirurgie  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie

#### Mars 1994

102. Pr. AGNAOU Lahcen
103. Pr. AL BAROUDI Saad
104. Pr. BENCHERIFA Fatiha
105. Pr. BENJAAFAR Nouredine
106. Pr. BENJELLOUN Samir
107. Pr. BEN RAIS Nozha
108. Pr. CAOUI Malika
109. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
110. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
111. Pr. EL AOUAD Rajae
112. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
113. Pr. EL HASSANI My Rachid
114. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
115. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*
116. Pr. ERROUGANI Abdelkader
117. Pr. ESSAKALI Malika
118. Pr. ETTAYEBI Fouad
119. Pr. HADRI Larbi\*
120. Pr. HASSAM Badredine
121. Pr. IFRINE Lahssan
122. Pr. JELTHI Ahmed
123. Pr. MAHFOUD Mustapha
124. Pr. MOUDENE Ahmed\*
125. Pr. OULBACHA Said
126. Pr. RHRAB Brahim
127. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
128. 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

129. Pr. ABBAR Mohamed\*
130. Pr. ABDELHAK M'barek
131. Pr. BELAIDI Halima

Urologie  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Neurologie

|                                 |                            |
|---------------------------------|----------------------------|
| 132. Pr. BRAHMI Rida Slimane    | Gynécologie Obstétrique    |
| 133. Pr. BENTAHILA Abdelali     | Pédiatrie                  |
| 134. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  | Gynécologie – Obstétrique  |
| 135. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  | Traumatologie – Orthopédie |
| 136. Pr. CHAMI Ilham            | Radiologie                 |
| 137. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophtalmologie              |
| 138. Pr. EL ABBADI Najia        | Neurochirurgie             |
| 139. Pr. HANINE Ahmed*          | Radiologie                 |
| 140. Pr. JALIL Abdelouahed      | Chirurgie Générale         |
| 141. Pr. LAKHDAR Amina          | Gynécologie Obstétrique    |
| 142. Pr. MOUANE Nezha           | Pédiatrie                  |

#### Mars 1995

|  |  |
|--|--|
| 143. Pr. ABOUQUAL Redouane               | Réanimation Médicale                           |
| 144. Pr. AMRAOUI Mohamed                 | Chirurgie Générale                             |
| 145. Pr. BAIDADA Abdelaziz               | Gynécologie Obstétrique                        |
| 146. Pr. BARGACH Samir                   | Gynécologie Obstétrique                        |
| 147. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*             | Urologie                                       |
| 148. Pr. BENZAOUZ Mustapha               | Gastro-Entérologie                             |
| 149. Pr. CHAARI Jilali*                  | Médecine Interne                               |
| 150. Pr. DIMOU M'barek*                  | Anesthésie Réanimation                         |
| 151. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation                         |
| 152. Pr. EL MESNAOUI Abbes               | Chirurgie Générale                             |
| 153. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila         | Oto-Rhino-Laryngologie                         |
| 154. Pr. FERHATI Driss                   | Gynécologie Obstétrique                        |
| 155. Pr. HASSOUNI Fadil                  | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 156. Pr. HDA Abdelhamid*                 | Cardiologie                                    |
| 157. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed     | Urologie                                       |
| 158. Pr. IBRAHIMY Wafaa                  | Ophtalmologie                                  |
| 159. Pr. MANSOURI Aziz                   | Radiothérapie                                  |
| 160. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia           | Ophtalmologie                                  |
| 161. Pr. RZIN Abdelkader*                | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale      |
| 162. Pr. SEFIANI Abdelaziz               | Génétique                                      |
| 163. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali              | Réanimation Médicale                           |

#### Décembre 1996

|  |                                    |
|--|------------------------------------|
| 164. Pr. AMIL Touriya*                 | Radiologie                         |
| 165. Pr. BELKACEM Rachid               | Chirurgie Pédiatrie                |
| 166. Pr. BELMAHI Amin                  | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 167. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim          | Ophtalmologie                      |
| 168. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale                 |
| 169. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*           | Parasitologie                      |
| 170. Pr. GAOUZI Ahmed                  | Pédiatrie                          |
| 171. Pr. MAHFOUDI M'barek*             | Radiologie                         |
| 172. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid          | Chirurgie Générale                 |
| 173. Pr. MOHAMMADI Mohamed             | Médecine Interne                   |
| 174. Pr. MOULINE Soumaya               | Pneumo-phtisiologie                |

- |                            |                          |
|----------------------------|--------------------------|
| 175. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 176. Pr. OUZEDDOUN Naima   | Néphrologie              |
| 177. Pr. ZBIR EL Mehdi*    | Cardiologie              |

Novembre 1997

- |                                |                         |
|--------------------------------|-------------------------|
| 178. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  | Gynécologie-Obstétrique |
| 179. Pr. BEN AMAR Abdesselem   | Chirurgie Générale      |
| 180. Pr. BEN SLIMANE Lounis    | Urologie                |
| 181. Pr. BIROUK Nazha          | Neurologie              |
| 182. Pr. BOULAICH Mohamed      | O.RL.                   |
| 183. Pr. CHAOUIR Souad*        | Radiologie              |
| 184. Pr. DERRAZ Said           | Neurochirurgie          |
| 185. Pr. ERREIMI Naima         | Pédiatrie               |
| 186. Pr. FELLAT Nadia          | Cardiologie             |
| 187. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie              |
| 188. Pr. HAIMEUR Charki*       | Anesthésie Réanimation  |
| 189. Pr. KANOUNI NAWAL         | Physiologie             |
| 190. Pr. KOUTANI Abdellatif    | Urologie                |
| 191. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale      |
| 192. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ       | Pédiatrie               |
| 193. Pr. NAZI M'barek*         | Cardiologie             |
| 194. Pr. OUAHABI Hamid*        | Neurologie              |
| 195. Pr. SAFI Lahcen*          | Anesthésie Réanimation  |
| 196. Pr. TAOUFIQ Jallal        | Psychiatrie             |
| 197. Pr. YOUSFI MALKI Mounia   | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

- |                                   |                          |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 198. Pr. AFIFI RAJAA              | Gastro-Entérologie       |
| 199. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie      |
| 200. Pr. ALOUANE Mohammed*        | Oto-Rhino-Laryngologie   |
| 201. Pr. BENOMAR ALI              | Neurologie               |
| 202. Pr. BOUGTAB Abdesslam        | Chirurgie Générale       |
| 203. Pr. ER RIHANI Hassan         | Oncologie Médicale       |
| 204. Pr. EZZAITOUNI Fatima        | Néphrologie              |
| 205. Pr. KABBAJ Najat             | Radiologie               |
| 206. Pr. LAZRAK Khalid (M)        | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

- |                           |                       |
|---------------------------|-----------------------|
| 207. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie           |
| 208. Pr. KHATOURI ALI*    | Cardiologie           |
| 209. Pr. LABRAIMI Ahmed*  | Anatomie Pathologique |

Janvier 2000

- |                             |                    |
|-----------------------------|--------------------|
| 210. Pr. ABID Ahmed*        | Pneumophtisiologie |
| 211. Pr. AIT OUMAR Hassan   | Pédiatrie          |
| 212. Pr. BENCHERIF My Zahid | Ophtalmologie      |

|      |                                    |                          |
|------|------------------------------------|--------------------------|
| 213. | Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd | Pédiatrie                |
| 214. | Pr. BOURKADI Jamal-Eddine          | Pneumo-phtisiologie      |
| 215. | Pr. CHAOUI Zineb                   | Ophtalmologie            |
| 216. | Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer | Chirurgie Générale       |
| 217. | Pr. ECHARRAB El Mahjoub            | Chirurgie Générale       |
| 218. | Pr. EL FTOUH Mustapha              | Pneumo-phtisiologie      |
| 219. | Pr. EL MOSTARCHID Brahim*          | Neurochirurgie           |
| 220. | Pr. EL OTMANYAzzedine              | Chirurgie Générale       |
| 221. | Pr. GHANNAM Rachid                 | Cardiologie              |
| 222. | Pr. HAMMANI Lahcen                 | Radiologie               |
| 223. | Pr. ISMAILI Mohamed Hatim          | Anesthésie-Réanimation   |
| 224. | Pr. ISMAILI Hassane*               | Traumatologie Orthopédie |
| 225. | Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss         | Gastro-Entérologie       |
| 226. | Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*            | Anesthésie-Réanimation   |
| 227. | Pr. TACHINANTE Rajae               | Anesthésie-Réanimation   |
| 228. | Pr. TAZI MEZALEK Zoubida           | Médecine Interne         |

#### Novembre 2000

|      |                                 |   |
|------|---------------------------------|---|
| 229. | Pr. AIDI Saadia                 | Neurologie                                |
| 230. | Pr. AIT OURHROUI Mohamed        | Dermatologie                              |
| 231. | Pr. AJANA Fatima Zohra          | Gastro-Entérologie                        |
| 232. | Pr. BENAMR Said                 | Chirurgie Générale                        |
| 233. | Pr. BENCHEKROUN Nabiha          | Ophtalmologie                             |
| 234. | Pr. CHERTI Mohammed             | Cardiologie                               |
| 235. | Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma | Anesthésie-Réanimation                    |
| 236. | Pr. EL HASSANI Amine            | Pédiatrie                                 |
| 237. | Pr. EL IDGHIRI Hassan           | Oto-Rhino-Laryngologie                    |
| 238. | Pr. EL KHADER Khalid            | Urologie                                  |
| 239. | Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*      | Rhumatologie                              |
| 240. | Pr. GHARBI Mohamed El Hassan    | Endocrinologie et Maladies Métaboliques   |
| 241. | Pr. HSSAIDA Rachid*             | Anesthésie-Réanimation                    |
| 242. | Pr. LACHKAR Azzouz              | Urologie                                  |
| 243. | Pr. LAHLOU Abdou                | Traumatologie Orthopédie                  |
| 244. | Pr. MAFTAH Mohamed*             | Neurochirurgie                            |
| 245. | Pr. MAHASSINI Najat             | Anatomie Pathologique                     |
| 246. | Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae        | Pédiatrie                                 |
| 247. | Pr. NASSIH Mohamed*             | Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 248. | Pr. ROUIMI Abdelhadi            | Neurologie                                |

#### Décembre 2001

|      |                        |                        |
|------|------------------------|------------------------|
| 249. | Pr. ABABOU Adil        | Anesthésie-Réanimation |
| 250. | Pr. AOUAD Aicha        | Cardiologie            |
| 251. | Pr. BALKHI Hicham*     | Anesthésie-Réanimation |
| 252. | Pr. BELMEKKI Mohammed  | Ophtalmologie          |
| 253. | Pr. BENABDELJLIL Maria | Neurologie             |
| 254. | Pr. BENAMAR Loubna     | Néphrologie            |
| 255. | Pr. BENAMOR Jouda      | Pneumo-phtisiologie    |

|                                      |                                   |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 256. Pr. BENELBARHDADI Imane         | Gastro-Entérologie                |
| 257. Pr. BENNANI Rajae               | Cardiologie                       |
| 258. Pr. BENOUACHANE Thami           | Pédiatrie                         |
| 259. Pr. BENYOUSSEF Khalil           | Dermatologie                      |
| 260. Pr. BERRADA Rachid              | Gynécologie Obstétrique           |
| 261. Pr. BEZZA Ahmed*                | Rhumatologie                      |
| 262. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi | Anatomie                          |
| 263. Pr. BOUHOUCHE Rachida           | Cardiologie                       |
| 264. Pr. BOUMDIN El Hassane*         | Radiologie                        |
| 265. Pr. CHAT Latifa                 | Radiologie                        |
| 266. Pr. CHELLAOUI Mounia            | Radiologie                        |
| 267. Pr. DAALI Mustapha*             | Chirurgie Générale                |
| 268. Pr. DRISSI Sidi Mourad*         | Radiologie                        |
| 269. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira     | Gynécologie Obstétrique           |
| 270. Pr. EL HIJRI Ahmed              | Anesthésie-Réanimation            |
| 271. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid    | Neuro-Chirurgie                   |
| 272. Pr. EL MADHI Tarik              | Chirurgie-Pédiatrique             |
| 273. Pr. EL MOUSSAIF Hamid           | Ophthalmologie                    |
| 274. Pr. EL OUNANI Mohamed           | Chirurgie Générale                |
| 275. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil        | Radiologie                        |
| 276. Pr. ETTAIR Said                 | Pédiatrie                         |
| 277. Pr. GAZZAZ Miloudi*             | Neuro-Chirurgie                   |
| 278. Pr. GOURINDA Hassan             | Chirurgie-Pédiatrique             |
| 279. Pr. HRORA Abdelmalek            | Chirurgie Générale                |
| 280. Pr. KABBAJ Saad                 | Anesthésie-Réanimation            |
| 281. Pr. KABIRI EL Hassane*          | Chirurgie Thoracique              |
| 282. Pr. LAMRANI Moulay Omar         | Traumatologie Orthopédie          |
| 283. Pr. LEKEHAL Brahim              | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 284. Pr. MAHASSIN Fattouma*          | Médecine Interne                  |
| 285. Pr. MEDARHRI Jalil              | Chirurgie Générale                |
| 286. Pr. MIKDAME Mohammed*           | Hématologie Clinique              |
| 287. Pr. MOHSINE Raouf               | Chirurgie Générale                |
| 288. Pr. NABIL Samira                | Gynécologie Obstétrique           |
| 289. Pr. NOUINI Yassine              | Urologie                          |
| 290. Pr. OUALIM Zouhir*              | Néphrologie                       |
| 291. Pr. SABBAH Farid                | Chirurgie Générale                |
| 292. Pr. SEFIANI Yasser              | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 293. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  | Pédiatrie                         |
| 294. Pr. TAZI MOUKHA Karim           | Urologie                          |

#### Décembre 2002

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| 295. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* | Anatomie Pathologique                   |
| 296. Pr. AMEUR Ahmed *            | Urologie                                |
| 297. Pr. AMRI Rachida             | Cardiologie                             |
| 298. Pr. AOURARH Aziz*            | Gastro-Entérologie                      |
| 299. Pr. BAMOU Youssef *          | Biochimie-Chimie                        |
| 300. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*     | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |

301. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 302. Pr. BENZEKRI Laila  
 303. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 304. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 305. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya  
 306. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 307. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 308. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 309. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
 310. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 311. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 312. Pr. EL MANSARI Omar\*  
 313. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 314. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 315. Pr. HADDOUR Leila  
 316. Pr. HAJJI Zakia  
 317. Pr. IKEN Ali  
 318. Pr. ISMAEL Farid  
 319. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 320. Pr. KRIOULE Yamina  
 321. Pr. LAGHMARI Mina  
 322. Pr. MABROUK Hfid\*  
 323. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 324. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 325. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 326. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 327. Pr. OUJILAL Abdelilah  
 328. Pr. RACHID Khalid \*  
 329. Pr. RAISS Mohamed  
 330. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 331. Pr. RHOU Hakima  
 332. Pr. SIAH Samir \*  
 333. Pr. THIMOU Amal  
 334. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 335. Pr. ZRARA Ibtisam\*

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  
 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

336. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 337. Pr. AMRANI Mariam  
 338. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 339. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 340. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 341. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 342. Pr. BOULAADAS Malik  
 343. Pr. BOURAZZA Ahmed\*

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

|                                  |                             |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 344. Pr. CHAGAR Belkacem*        | Traumatologie Orthopédie    |
| 345. Pr. CHERRADI Nadia          | Anatomie Pathologique       |
| 346. Pr. EL FENNI Jamal*         | Radiologie                  |
| 347. Pr. EL HANCHI ZAKI          | Gynécologie Obstétrique     |
| 348. Pr. EL KHORASSANI Mohamed   | Pédiatrie                   |
| 349. Pr. EL YOUNASSI Badreddine* | Cardiologie                 |
| 350. Pr. HACHI Hafid             | Chirurgie Générale          |
| 351. Pr. JABOUIRIK Fatima        | Pédiatrie                   |
| 352. Pr. KARMANE Abdelouahed     | Ophtalmologie               |
| 353. Pr. KHABOUZE Samira         | Gynécologie Obstétrique     |
| 354. Pr. KHARMAZ Mohamed         | Traumatologie Orthopédie    |
| 355. Pr. LEZREK Mohammed*        | Urologie                    |
| 356. Pr. MOUGHIL Said            | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 357. Pr. NAOUMI Asmae*           | Ophtalmologie               |
| 358. Pr. SAADI Nozha             | Gynécologie Obstétrique     |
| 359. Pr. SASSENOU ISMAIL*        | Gastro-Entérologie          |
| 360. Pr. TARIB Abdelilah*        | Pharmacie Clinique          |
| 361. Pr. TIJAMI Fouad            | Chirurgie Générale          |
| 362. Pr. ZARZUR Jamila           | Cardiologie                 |

#### Janvier 2005

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| 363. Pr. ABBASSI Abdellah           | Chirurgie Réparatrice et Plastique        |
| 364. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*      | Chirurgie Générale                        |
| 365. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid        | Microbiologie                             |
| 366. Pr. ALLALI Fadoua              | Rhumatologie                              |
| 367. Pr. AMAR Yamama                | Néphrologie                               |
| 368. Pr. AMAZOUZI Abdellah          | Ophtalmologie                             |
| 369. Pr. AZIZ Nouredine*            | Radiologie                                |
| 370. Pr. BAHIRI Rachid              | Rhumatologie                              |
| 371. Pr. BARKAT Amina               | Pédiatrie                                 |
| 372. Pr. BENHALIMA Hanane           | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 373. Pr. BENHARBIT Mohamed          | Ophtalmologie                             |
| 374. Pr. BENYASS Aatif              | Cardiologie                               |
| 375. Pr. BERNOUSSI Abdelghani       | Ophtalmologie                             |
| 376. Pr. BOUKLATA Salwa             | Radiologie                                |
| 377. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophtalmologie                             |
| 378. Pr. DOUDOUH Abderrahim*        | Biophysique                               |
| 379. Pr. EL HAMZAOUI Sakina         | Microbiologie                             |
| 380. Pr. HAJJI Leila                | Cardiologie                               |
| 381. Pr. HESSISSEN Leila            | Pédiatrie                                 |
| 382. Pr. JIDAL Mohamed*             | Radiologie                                |
| 383. Pr. KARIM Abdelouahed          | Ophtalmologie                             |
| 384. Pr. KENDOUCI Mohamed*          | Cardiologie                               |
| 385. Pr. LAAROUSSI Mohamed          | Chirurgie Cardio-vasculaire               |
| 386. Pr. LYAGOUBI Mohammed          | Parasitologie                             |
| 387. Pr. NIAMANE Radouane*          | Rhumatologie                              |
| 388. Pr. RAGALA Abdelhak            | Gynécologie Obstétrique                   |

389. Pr. SBIHI Souad  
 390. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam  
 391. Pr. ZERAIDI Najia

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  
 445. Pr. KISRA Hassan  
 446. Pr. KISRA Mounir  
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 451. Pr. NAZIH Naoual  
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna  
 457. Pr. TELLAL Saida\*  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

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  
 Psychiatrie  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo - Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo - Phtisiologie

**Octobre 2007**

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila  
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid

Anatomie pathologique  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *   | Anesthésie réanimation                        |
| 462. Pr. BAITE Abdelouahed *      | Anesthésie réanimation                        |
| 463. Pr. TOUATI Zakia             | Cardiologie                                   |
| 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *        | Biochimie                                     |
| 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *      | Biochimie                                     |
| 466. Pr. SELKANE Chakir *         | Chirurgie cardio vasculaire                   |
| 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *     | Chirurgie cardio vasculaire                   |
| 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *       | Chirurgie cardio vasculaire                   |
| 469. Pr. EL ABSI Mohamed          | Chirurgie générale                            |
| 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *   | Chirurgie générale                            |
| 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *      | Chirurgie générale                            |
| 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq * | Chirurgie générale                            |
| 473. Pr. GHARIB Nouredine         | Chirurgie plastique                           |
| 474. Pr. TABERKANET Mustafa *     | Chirurgie vasculaire périphérique             |
| 475. Pr. ISMAILI Nadia            | Dermatologie                                  |
| 476. Pr. MASRAR Azlarab           | Hématologie biologique                        |
| 477. Pr. RABHI Monsef *           | Médecine interne                              |
| 478. Pr. MRABET Mustapha *        | Médecine préventive santé publique et hygiène |
| 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *       | Microbiologie                                 |
| 480. Pr. SEFFAR Myriame           | Microbiologie                                 |
| 481. Pr. LOUZI Lhoussain *        | Microbiologie                                 |
| 482. Pr. MRANI Saad *             | Virologie                                     |
| 483. Pr. GANA Rachid              | Neuro chirurgie                               |
| 484. Pr. ICHOU Mohamed *          | Oncologie médicale                            |
| 485. Pr. TACHFOUTI Samira         | Ophtalmologie                                 |
| 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine      | Ophtalmologie                                 |
| 487. Pr. MELLAL Zakaria           | Ophtalmologie                                 |
| 488. Pr. AMMAR Haddou *           | ORL   |
| 489. Pr. AOUI Sarra               | Parasitologie                                 |
| 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 *               | Radiologie                        |
| Pr. ALLALI Nazik                 | Radiologie                        |
| Pr. NASSAR Ittimade              | Radiologie                        |
| Pr. HASSIKOU Hasna *             | Rhumatologie                      |
| Pr. AMINE Bouchra                | Rhumatologie                      |
| Pr. BOUSSOUGA Mostapha *         | Traumatologie orthopédique        |
| Pr. KADI Said *                  | Traumatologie orthopédique        |

### Octobre 2010

|                       |                        |
|-----------------------|------------------------|
| Pr. AMEZIANE Taoufiq* | Médecine interne       |
| Pr. ERRABIH Ikram     | Gastro entérologie     |
| Pr. CHERRADI Ghizlan  | Cardiologie            |
| Pr. MOSADIK Ahlam     | Anesthésie Réanimation |
| Pr. ALILOU Mustapha   | Anesthésie réanimation |
| Pr. KANOUNI Lamya     | Radiothérapie          |

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\*

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              | Physiologie                            |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima           | Biochimie                              |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM                 | Pharmacologie                          |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma   | Histologie-Embryologie                 |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed               | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz          | Applications Pharmaceutiques           |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed              | Génétique Humaine                      |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed           | Microbiologie                          |
| 9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie                              |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq               | Physiologie                            |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha             | Chimie Analytique                      |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen          | Pharmacognosie                         |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader           | Zootecnie                              |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes      | Pharmacologie                          |
| 15. Pr. HMAMOUCHE 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*

# *Remerciements*

*À  
Notre Maître et Président de thèse  
Madame le Professeur R. DAOUDI  
Professeur d'ophtalmologie*

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter ce travail et de présider cette thèse.  
En travaillant avec vous , je ne peux qu'admirer votre sens clinique, votre  
culture médicale et votre dextérité chirurgicale, qui resterons pour moi des  
références.*

*Puissiez-vous trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect.*

*À  
Notre Maître et Juge  
Madame le Professeur W. Ibrahimy  
Professeur d'ophtalmologie*

*Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury de thèse.  
Vous nous avez accueillis dans le service pour nous faire découvrir  
l'ophtalmologie.*

*Nous apprenons chaque jours de votre habileté chirurgicale et votre grande  
expérience clinique.*

*Soyez assuré de ma sincère gratitude*

*À  
notre Maître et Juge  
Monsieur le Professeur My Zahid BENCHERIF  
Professeur d'ophtalmologie*

*Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.*

*Nous apprécions chaque jours la qualité de votre enseignement.*

*Votre dynamisme, votre habileté chirurgicale sont pour nous tous des exemples.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respect et de nos sincères  
remerciements.*

*À  
notre Maître et Juge  
Monsieur le Professeur E.L. Moussaif  
Professeur d'ophtalmologie*

*Nous apprécions chaque jours la qualité de votre enseignement.  
Vous avez accepté de m' accompagner dans la réalisation de ce travail  
et de le juger.  
Soyez assuré de mon profond respect.*

*À  
notre Maître et Juge  
Monsieur le Professeur Karmane  
Professeur d'ophtalmologie*

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.  
Chaque jour nous faites le privilège de partager avec nous votre expérience.  
Vos conseils avisés et votre enthousiasme nous sont d'une aide précieuse.  
Nous admirons votre rigueur clinique et votre dextérité chirurgicale .  
Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.*

# *Dédicaces*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots  
qu'il faut....*

*Tous les mots ne sauraient exprimer  
la gratitude, l'amour, le respect, la  
reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que...*

*Je dédie cette thèse à....*

*A mes parents pour qui je n'ai pas de mots assez forts pour leur exprimer mon amour et ma reconnaissance. Vous m'avez toujours soutenue durant ces longues années.*

*Vous avez su me donner l'envie de travailler et de réussir. Vous m'avez appris l'honnêteté, le respect et la rigueur morale. C'est à vous que je dois tout cela.*

*A Ali mon fiancé, pour sa présence et son Amour. Ta complicité de tous les instants m'a permis de mener à bien ce travail.*

*A Omar le sage et Yassine l'espiègle mes frères adorés, qui ont toujours su se montrer protecteurs et affectueux,*

*A mon oncle Fayçal Belahsen pour son aide sa patience et sa générosité , sans qui je n'aurais pas pu accomplir ce travail.*

*A ma grand-mère Lalla Amina Trabelsi qui a toujours cru en moi. Merci pour toute ta bonté et ta douceur.*

*A Ma grand-mère Mama qui m'a toujours soutenue .*

*A la mémoire de mes grands pères que Dieu ait leur âme en paix,*

*A tous mes fidèles amis.*

# INTRODUCTION

Le ptérygion est une néoformation conjonctivo-élastique de la surface oculaire de forme triangulaire, à base canthale et à sommet cornéen. Il s'étend dans l'aire de la fente palpébrale, préférentiellement dans le secteur nasal, vers l'apex cornéen. On peut ainsi aisément imaginer les conséquences néfastes de sa progression sur la vision.

Dénoté ainsi à cause de sa forme (pteryx en grec signifiant aile), il a toujours suscité un grand intérêt depuis l'antiquité. Signalé pour la première fois à Thèbes dans le papyrus d'Ebers, il est décrit successivement par Hippocrate, Celse et Galien ( 26).

Au fil des siècles, une somme imposante de travaux a été consacrée à son étiopathogénie, sa clinique, son anatomopathologie et sa thérapeutique.

Cette abondance souligne que cette affection a longtemps caché les mystères de sa genèse, de son génie évolutif et qu'il persiste encore aujourd'hui de nombreuses inconnues.

D'importants progrès ont permis de mieux appréhender les mécanismes physiopathologiques en cause dans la survenue de cette affection ,aboutissant à l'utilisation de nouvelles thérapeutiques médicales et à l'élaboration de nouvelles techniques chirurgicales afin de diminuer le taux de récurrences, qui reste encore aujourd'hui la préoccupation majeure de cette affection.

En effet il est apparu qu'au sein du ptérygion les VEGF sont exprimés de façon élevés et que ces facteurs angiogéniques jouent un rôle important dans sa physiopathologie . De ce fait il nous est parut intéressant d'utiliser des injections sous-conjonctivales de Bévacicumab ,qui est une molécule antiangiogénique ,

dans le but de diminuer la densité vasculaire du ptérygion et donc d'entraîner sa régression.

Afin de comprendre la démarche de notre étude clinique, il nous a semblé nécessaire d'aborder dans un premier temps l'anatomie la physiologie de la surface oculaire et du renouvellement de l'épithélium cornéen ainsi que l'étude de la pathologie ptérygiale, ses hypothèses étiopathogéniques, ses aspects cliniques et le délicat problème de sa thérapeutique.

Puis dans une deuxième partie nous vous présenterons notre travail clinique et nos résultats .

**PREMIÈRE PARTIE :**

**ANATOMIE, PHYSIOLOGIE DE LA SURFACE  
OCULAIRE, DU RENOUVELLEMENT DE  
L'ÉPITHÉLIUM CORNÉEN ET ÉTUDE DE LA  
PATHOLOGIE PTÉRYGIALE**

# ANATOMIE DE LA SURFACE OCULAIRE

## I. LE FILM LACRYMAL (1,2) :

En tapissant la surface oculaire, le film lacrymal joue un rôle essentiel : il constitue une barrière vis-à-vis des agents infectieux exogènes, lutte contre la dessiccation de l'épithélium cornéo-conjonctival, facilite le clignement palpébral par une action lubrifiante, apporte de l'oxygène et des nutriments à la cornée et maintient la surface cornéenne lisse, au pouvoir réfractif optimal.

Le film lacrymal se compose de plus de 98 % d'eau et possède une épaisseur constante d'environ 7 à 8 Pm. Plus récemment, celle-ci a été estimée d'une façon non invasive grâce à l'OCT (Optic Coherence Tomography) aux alentours de 3,4 pm +/- 2,6 pm (126). Il était classique jusqu'à présent de présenter le film lacrymal en trois couches :

-**Une couche lipidique superficielle** de 0,1 Pm, sécrétée par les glandes sébacées palpébrales de Meibomius, de Zeiss et de Moll ; elle contient principalement des triglycérides, du cholestérol et des acides gras libres. Outre son rôle lubrificateur, elle retarde l'évaporation de la couche aqueuse intermédiaire.

-**Une couche aqueuse intermédiaire** de 7 pm, provenant des glandes lacrymales secondaires de Krause et Wolfring pour sa composante basale et des glandes lacrymales principales pour sa composante réflexe ; elle contient du glucose, des ions, des protéines anti-microbiennes (immunoglobulines A et G, lysozyme, lactoferrine, bêta-lysine) et des gaz dissous dont l'oxygène. Elle participe donc à l'apport nutritif de la cornée, au rôle anti-bactérien et à l'évacuation mécanique des débris exogènes et endogènes.

**-Une couche mucinique profonde** de 0,02 à 0,05 µm, sécrétée par les cellules caliciformes à mucus de la conjonctive et les glandes de Henlé. Elle est directement en contact avec les microvillosités des cellules épithéliales de la surface oculaire. En réduisant la tension superficielle, elle transforme la surface cornéo-conjonctivale hydrophobe en une surface hydrophile, permettant à la couche intermédiaire aqueuse de s'étaler. Elle maintient le film lacrymal stable entre chaque clignement palpébral, qui en outre permet son étalement harmonieux au niveau de l'ensemble de la surface oculaire. De nos jours, on devrait plutôt parler de deux couches interdépendantes :

**-Une couche superficielle**, lipidique, qui joue un rôle primordial dans la stabilité du film lacrymal. Cette fine couche d'environ 100 µm est sous la dépendance des glandes de Meibomius. Elle est constituée de deux phases

>Une phase non polaire (85%), formée principalement de cires et d'esters de stérols qui retardent l'évaporation du film lacrymal.

>Une phase polaire (5-15%), constituée principalement de phospholipides et de sphingolipides, servant d'interface avec la phase aqueuse du film lacrymal.

**-Une couche profonde**, mucino-aqueuse, formée en grande partie d'eau, qui s'enrichit en mucines d'une façon croissante depuis la surface.

La composante mucinique est sécrétée par les cellules à mucus conjonctivales. Elle assure la nature de gel des larmes, l'ancrage de la couche aqueuse du film lacrymal, la protection de l'épithélium cornéo-conjonctival sous-jacent et le rôle de barrière contre les agents pathogènes.

Un film lacrymal stable, un clignement de bonne qualité, une bonne congruence entre les paupières et la surface oculaire, une sécrétion lacrymale satisfaisante et un épithélium cornéoconjonctival sain sont les garants d'une surface oculaire optimale.

## **I. LA CORNÉE ( 2,3,4) :**

### **A. Anatomie :**

La cornée, tissu transparent et avasculaire, est la partie la plus antérieure du globe oculaire en contact avec le monde extérieur .

La cornée adulte mesure entre 11 et 12 mm horizontalement et 9 à 11 mm verticalement. Sa face antérieure, ovoïde à grand axe horizontal, est recouverte par le film lacrymal.

Son rayon de courbure est d'environ 7,8 mm ; en fait, la cornée s'aplatit en périphérie, de façon plus marquée en nasal qu'en temporal. Sa face postérieure, d'un rayon de courbure d'environ 6,5 mm, circulaire, baigne dans l'humeur aqueuse.

La forme de la cornée est convexe et asphérique, ce qui lui confère un pouvoir réfractif : elle correspond au premier dioptré du système optique oculaire, déterminant à elle seule les deux tiers du pouvoir réfractif de l'oeil.

L'épaisseur cornéenne est approximativement de 0,5 mm au centre et augmente progressivement pour atteindre près d'1 mm en périphérie. La zone de transition entre la cornée et la sclère correspond au limbe, structure richement vascularisée et réservoir de cellules souches épithéliales.

### **B. Innervation et métabolisme :**

La cornée est l'un des tissus les plus innervés et les plus sensibles de l'organisme, du fait du nombre très élevé de terminaisons nerveuses que l'on y rencontre.

L'innervation sensitive est assurée principalement par les nerfs ciliaires longs, issus de la branche ophtalmique du nerf trijumeau (VI). Les fibres

nerveuses pénètrent de façon radiaire au niveau de la périphérie stromale, puis se dirigent vers l'avant en formant le plexus sous épithélial.

De ce dernier émergent des fibres terminales qui perforent la membrane basale épithéliale et se ramifient au niveau de l'assise cellulaire intermédiaire de l'épithélium. Ces fibres nerveuses perdent rapidement leur myélinisation, juste après leur pénétration en cornée claire.

Par ailleurs, des fibres sympathiques issues du ganglion cervical supérieur, par leur rôle neurotrophique participeraient aux phénomènes d'hydratation et de cicatrisation cornéenne.

La cornée est l'un des rares tissus avasculaires de l'organisme, condition indispensable au maintien de sa transparence. Les apports nutritifs et énergétiques nécessaires à son métabolisme se font donc très peu par voie sanguine.

Les artères ciliaires antérieures, dérivant de l'artère ophtalmique, forment au limbe une arcade vasculaire, constituant la vascularisation limbique et jouant un rôle dans les apports de la périphérie cornéenne. Les cellules épithéliales et endothéliales, métaboliquement très actives, sont dépendantes de l'ATP (Acide Adénosine Triphosphorique), produit lors de la glycolyse en conditions aérobies.

L'apport glucidique est fourni à la cornée, y compris à l'épithélium, par l'humeur aqueuse principalement. L'essentiel de l'oxygène cornéen est apporté par l'air atmosphérique, via le film lacrymal.

Cependant, une petite proportion est assurée par la diffusion de l'oxygène de l'humeur aqueuse et de la circulation limbique.

### **C. Histologie ( page 10) :**

La cornée est constituée d'avant en arrière de cinq couches : l'épithélium, la membrane de Bowman, le stroma, la membrane de Descemet et l'endothélium.

#### **1). L'épithélium cornéen et la lame basale épithéliale :**

L'épithélium cornéen est un épithélium malpighien pavimenteux stratifié, non kératinisé, d'une épaisseur de 50 Pm environ, représentant 10 % de l'épaisseur cornéenne totale. Il est indissociable du film lacrymal avec lequel il partage ses fonctions optiques et métaboliques.

On lui distingue trois assises cellulaires :

-Une assise basale, constituée d'une couche uni stratifiée de cellules basales très hautes en contact avec la lame basale épithéliale. Ce sont les seules cellules capables de mitose, les cellules filles migrant en superficie.

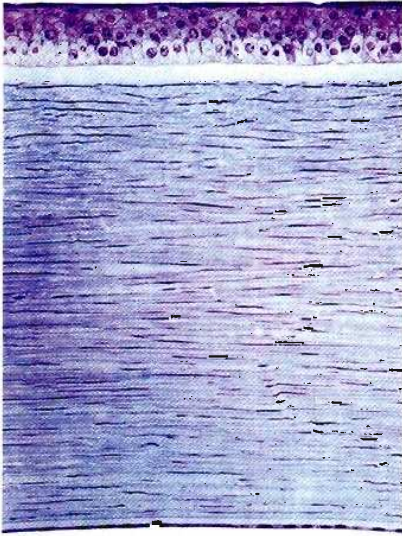
-Une assise intermédiaire, formée de 2 à 3 couches de cellules de transition entre les cellules basales et les cellules superficielles. De nombreuses jonctions intercellulaires solides caractérisent cette assise, contribuant au rôle de protection mécanique et de barrière vis-à-vis des micro-organismes et de la diffusion de l'eau.

-Une assise superficielle, constituée de 2 à 3 couches cellulaires les plus superficielles et les plus différenciées de l'épithélium cornéen. Aplaties, munies de microvillosités permettant d'augmenter les échanges métaboliques et de renforcer l'adhérence du film lacrymal, ces cellules sont vouées à la desquamation.

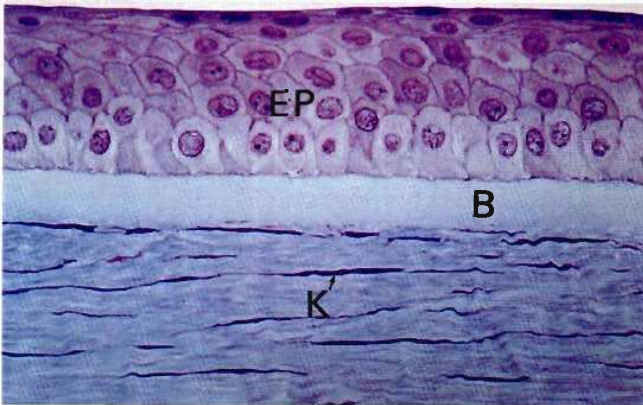
La lame basale de l'épithélium cornéen est synthétisée par les cellules basales et sépare l'épithélium de la membrane de Bowman. Elle est composée essentiellement de collagène de type IV et de laminine. Les microfibrilles d'ancrage assurent l'adhérence de l'épithélium sur la membrane de Bowman. En

servant de support aux cellules basales, elle joue un rôle majeur dans les phénomènes de migration cellulaire et de cicatrisation

## schéma histologie (2) cornée



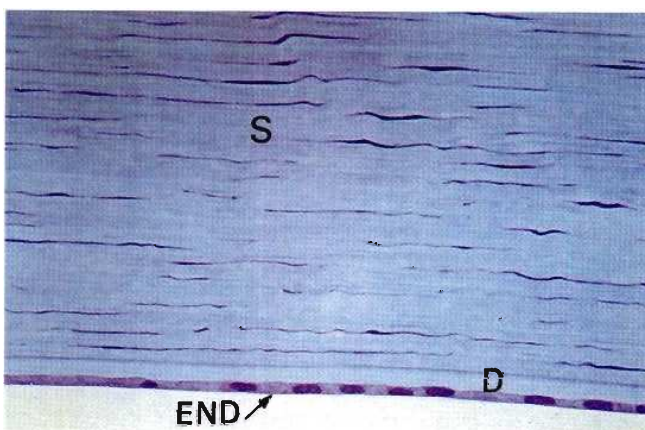
Coupe semi-fine d'une cornée humaine entière. De haut en bas, épithélium, membrane de Bowman, stroma, membrane de Descemet et endothélium. Coloration au bleu de toluidine.



EP : Épithélium

B : Membrane de Bowman

K : Kératocyte intrastromal



S : Stroma

D : Membrane de Descemet

END : Endothélium

## **2.) La membrane de Bowman**

Située entre la lame basale épithéliale et le stroma, c'est une couche acellulaire de 8 à 14 µm d'épaisseur, correspondant à la condensation de fibres de collagène et de protéoglycanes. Elle est synthétisée pendant la gestation probablement par les cellules basales épithéliales, qui perdent par la suite cette faculté.

## **3) Le stroma :**

Avec une épaisseur de 500 µm, il représente 90 % du tissu cornéen. Cette structure est presque acellulaire puisque l'ensemble des cellules ne représente que 2 à 3 % du volume stromal ; le reste est occupé par une matrice extracellulaire composée de collagène et de protéoglycanes.

Les molécules de collagène forment des fibrilles dont l'assemblage aboutit à des fibres de collagène. Celles-ci sont disposées en lamelles superposées dont la régularité de l'agencement est indispensable à la transparence cornéenne.

Les lamelles de collagène sont entourées d'une substance fondamentale (glycoprotéines et protéoglycanes), sécrétée par les kératocytes et assurant la cohésion de l'ensemble.

## **4). La membrane de Descemet :**

Elle correspond à la membrane basale de l'endothélium qu'elle sépare du stroma. Transparente, très résistante, elle est sécrétée par l'endothélium vers le quatrième mois de gestation, puis devient incapable de se régénérer.

Elle comprend une partie antérieure, au contact du stroma, correspondant à la portion striée embryonnaire sécrétée par les cellules endothéliales au cours de la gestation et une partie postérieure, sous-endothéliale, granuleuse, sécrétée par les cellules endothéliales après la naissance, expliquant l'augmentation de son épaisseur avec l'âge.

### **5). L'endothélium :**

Il se présente comme une couche unicellulaire disposée à la face postérieure de la membrane de Descemet. Les cellules endothéliales mesurent environ 5 µm d'épaisseur et 20 µm de large, sont amitotiques, hexagonales et en contact direct avec l'humeur aqueuse. Il existe environ 500000 cellules endothéliales, soit 3500 cellules par mm<sup>2</sup> chez un adulte jeune.

Ce chiffre va progressivement diminuer avec l'âge. Cette perte cellulaire est compensée par une augmentation de la taille des cellules et de leur aplatissement.

L'endothélium cornéen joue un rôle fondamental dans le maintien de la transparence cornéenne. Ces cellules agissent en effet en tant que pompes régulatrices de l'hydratation de la cornée, en assurant la déturgescence des couches sus-jacentes, en particulier du stroma. Ainsi, l'épaisseur et la transparence cornéennes sont parfaitement maintenues.

## **III.LA CONJONCTIVE (5) :**

### **A. Anatomie (page 14) :**

La conjonctive est une muqueuse tapissant la face postérieure des deux paupières et se réfléchissant sur la face antérieure du globe oculaire. C'est une structure transitionnelle entre l'épithélium cornéen et la peau des paupières. On lui décrit 3 zones :

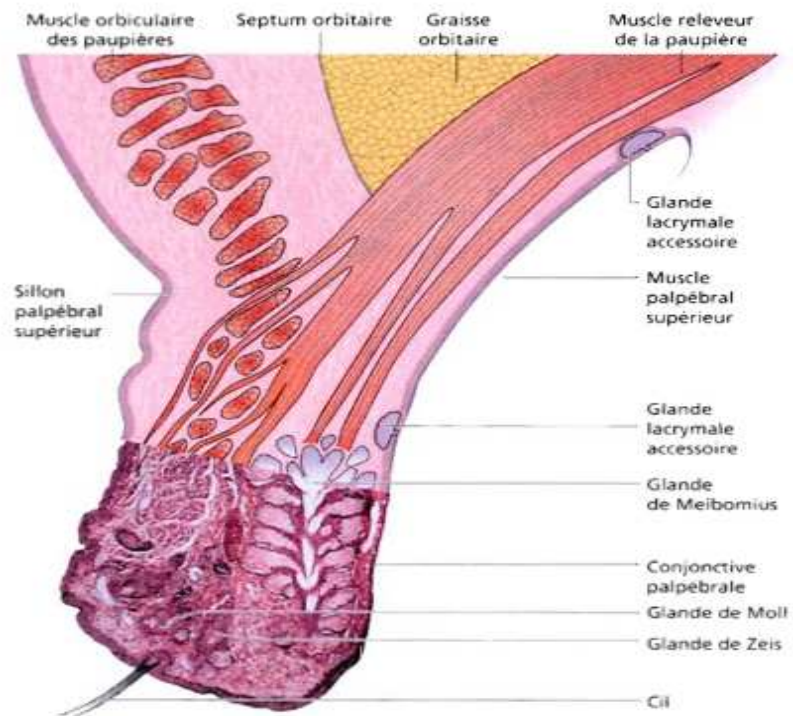
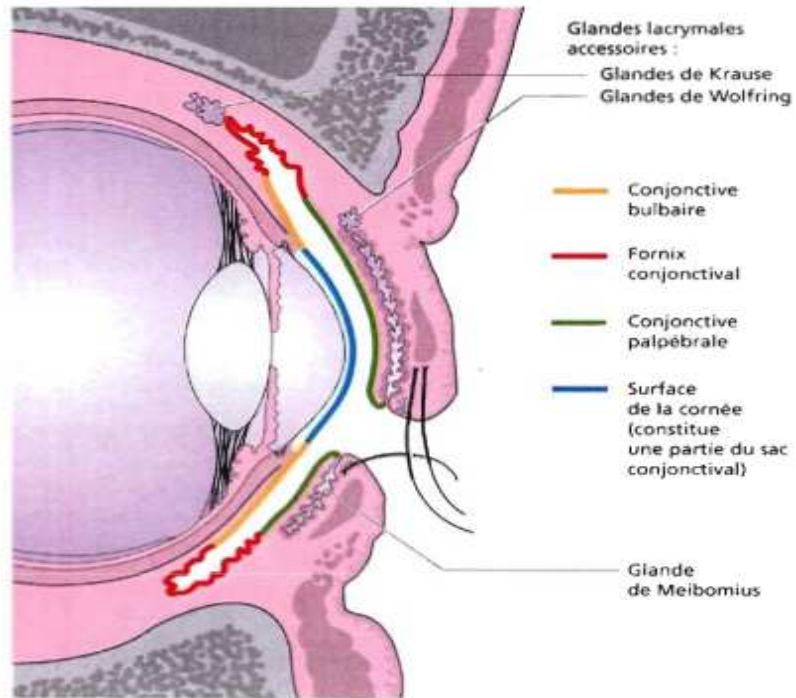
### **1). La conjonctive palpébrale :**

Mince, transparente, brillante, de couleur rosée, elle mesure environ 0,30 mm d'épaisseur. On lui distingue une portion marginale, débutant en arrière de la ligne des orifices des glandes de Meibomius et s'étendant jusqu'au sillon sous tarsal, une portion tarsale adhérent intimement au tarse et une portion orbitaire, mobilisable des couches sous-jacentes, s'étendant du tarse aux culs-de-sac conjonctivaux.

### **2). Les culs-de-sac conjonctivaux ou fornix :**

C'est à leurs niveaux que la conjonctive se réfléchit en réalisant un cul-de-sac circulaire continu, permettant les mouvements du globe indépendamment des paupières. Celui-ci est divisé en cul-de-sac supérieur, temporal, inférieur et enfin nasal qui est occupé par la caroncule et le repli semi-lunaire.

La caroncule est une petite saillie rougeâtre située dans l'angle interne, renfermant une dizaine de follicules pileux auxquels sont annexés des glandes sébacées et un amas glandulaire lacrymal accessoire. Le repli semi-lunaire est un repli conjonctival étendu verticalement en dehors de la caroncule, à concavité externe; il correspond au rudiment d'une troisième paupière.



### Anatomie de la conjonctive :

### **3). La conjonctive bulbaire :**

Mince et transparente, elle est en rapport avec le globe oculaire et présente deux parties :

-*La* portion sclérale qui s'étend des culs-de-sac conjonctivaux jusqu'à environ 3mm de la cornée. Elle est séparée de la capsule de Tenon sous-jacente par le tissu sous-conjonctival où cheminent les artères et les veines conjonctivales postérieures. Il existe à ce niveau un plan de clivage entre la conjonctive et la **capsule de Tenon**.

-*La* portion limbique, correspondant à un anneau de 3 mm de large qui circonscrit la cornée. À ce niveau, la conjonctive et la capsule de Tenon sont étroitement adhérentes et il n'existe donc pas de plan de clivage.

### **B.Histologie :**

La conjonctive est constituée d'un épithélium et d'un chorion sous-jacent. Il existe en outre de nombreuses formations glandulaires participant à l'élaboration du film lacrymal.

#### **1). L'épithélium :**

L'épithélium conjonctival est pavimenteux, stratifié, non kératinisé et comprend des cellules épithéliales, des cellules caliciformes à mucus, des lymphocytes, des cellules de Langerhans et des mélanocytes. L'épithélium est de type cuboïde et comporte de deux à six couches cellulaires selon la localisation. Les cellules à mucus sont soit groupées, soit isolées au sein de la conjonctive et leur répartition est inégale. Ce sont des cellules cylindriques de grande taille dont le noyau est repoussé en périphérie et dont le cytoplasme est presque entièrement occupé par un sac rempli de mucus. Elle participe à l'élaboration de la couche mucinique du film lacrymal.

## **2). Le chorion :**

Le chorion est situé sous l'épithélium et présente deux couches :

-*Une couche superficielle* adénoïde, très lâche, infiltrée de nombreux éléments cellulaires (lymphocytes, histiocytes, mastocytes) expliquant son important potentiel immunologique.

-*Une couche profonde* fibreuse constituée de faisceaux denses de fibres collagènes entremêlées de fibres élastiques.

## **3). Les éléments glandulaires :**

Il existe au sein du tissu conjonctif des formations séreuses constituant les glandes lacrymales accessoires de Krause et Wolfring. Celles-ci participent à l'élaboration de la couche aqueuse du film lacrymal.

Par ailleurs, on retrouve dans le chorion des invaginations épithéliales contenant de nombreuses cellules à mucus précédemment décrites, situées dans la conjonctive tarsale et dénommées glandes de Henlé.

## **c. Vascularisation :**

*La vascularisation artérielle* est assurée par les artères conjonctivales postérieures provenant des artères palpébrales supérieures et inférieures et par les artères conjonctivales antérieures provenant des artères ciliaires antérieures.

*Le contingent veineux* est calqué sur le réseau artériel. Le réseau conjonctival postérieur se draine dans les veines ophtalmiques supérieure et inférieure via les veines palpébrales. Le réseau conjonctival antérieur rejoint les veines ciliaires antérieures qui s'abouchent aux veines des muscles droits. Il faut noter au niveau de la conjonctive une richesse en anastomoses artério-veineuses.

*La vascularisation lymphatique* est caractérisée par un réseau superficiel sous-épithélial et un réseau profond siégeant dans la couche fibreuse du chorion et drainant le précédent. Au niveau bulbaire, la partie médiale se draine vers les ganglions sous-maxillaires, la partie latérale vers les ganglions prétragiens et parotidiens superficiels.

#### **D. Innervation :**

*L'innervation sensitive* est assurée en grande partie par le nerf ophtalmique de Willis (VI) via :

-Le nerf lacrymal pour le tiers latéral de la conjonctive palpébrale et la moitié latérale de la conjonctive bulbaire .

-Le nerf lacrymal pour le tiers latéral de la conjonctive palpébrale et la moitié latérale de la conjonctive bulbaire.

-Le nerf nasal pour le tiers nasal de la conjonctive palpébrale et la moitié nasale de la conjonctive bulbaire.

-Le nerf frontal pour la partie moyenne de la conjonctive palpébrale supérieure.

-Les nerfs ciliaires antérieurs formant un plexus à la périphérie de la cornée pour la conjonctive limbique.

-Le nerf sous orbitaire branche du nerf maxillaire supérieur (V2) pour la partie moyenne de la conjonctive palpébrale inférieure .

*L'innervation sympathique* est représentée par des fibres amyéliniques au niveau des parois vasculaires.

*L'innervation parasympathique* issue du nerf facial accompagne les vaisseaux, notamment au niveau de la conjonctive limbique.

## **IV. LE LIMBE (2,3,6,7 )**

### **A. Définition :**

Le limbe correspond à la zone de transition entre la cornée périphérique transparente et la sclère opaque. C'est une zone charnière entre plusieurs tissus : l'uvée, la conjonctive, la sclère et la cornée périphérique.

Cette situation très particulière explique la complexité à la fois anatomique, histologique et la richesse immunologique qui lui est propre.

Il joue un rôle essentiel dans la nutrition de la cornée périphérique, dans les phénomènes de renouvellement cornéen, ainsi que dans la régulation de l'ophthalmotonus puisqu'il constitue la paroi antérieure de l'angle iridocornéen.

### **B. Anatomie page(19) :**

Le limbe anatomique correspond à un anneau gris bleuté translucide, intercalé entre la cornée et la sclère, plus large sur le méridien vertical (1,5 mm) que sur le méridien horizontal (1 mm) et dont l'épaisseur est d'environ 0,8 mm. Sa tranche de section sagittale est quadrangulaire avec des côtés répondant aux faces interne et externe et aux bords antérieur et postérieur du limbe.

*La face externe* est recouverte par l'épithélium conjonctival qui se continue en avant par l'épithélium cornéen.

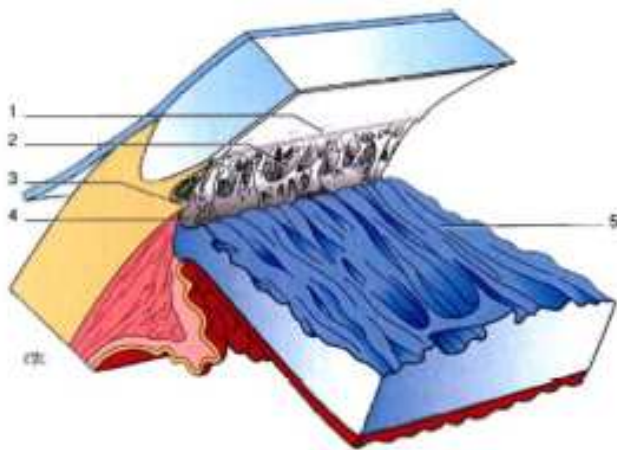
*La face interne* est limitée par l'éperon scléral en arrière et la ligne de Schwalbe en avant. Elle possède les éléments du système excrétoire de l'humeur aqueuse ; le trabéculum et le canal de Schlemm.

*Le bord postérieur* répond à la ligne perpendiculaire à la surface du globe passant par l'éperon scléral.

*Le bord antérieur*, qui marque la séparation entre la cornée et la sclère est définie par les anatomistes comme la ligne unissant les extrémités postérieures

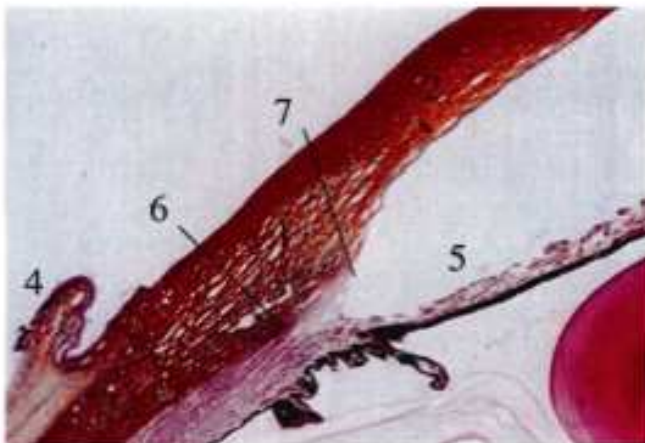
des membranes de Bowman et de Descemet. Le limbe chirurgical est situé 0,5 mm en arrière du limbe anatomique et correspond à l'extrémité de la zone décollable entre la sclère et la conjonctive. Il représente ainsi l'une des voies d'abord privilégiées pour la chirurgie de l'angle iridocornéen.

### Anatomie du limbe : (28)



1. Anneau de Schwalbe
2. Trabéculum
3. Éperon scléral
4. Bande ciliaire
5. Iris

### Coupe histologique du limbe : (7)



1. Limbe
2. Cornée
3. Sclère
4. Conjonctive
5. Iris
6. Bord postérieur du limbe
7. Bord antérieur du limbe

## **C. Histologie (page 19,21) :**

On distingue trois couches, d'avant en arrière :

### **1) L'épithélium limbique :**

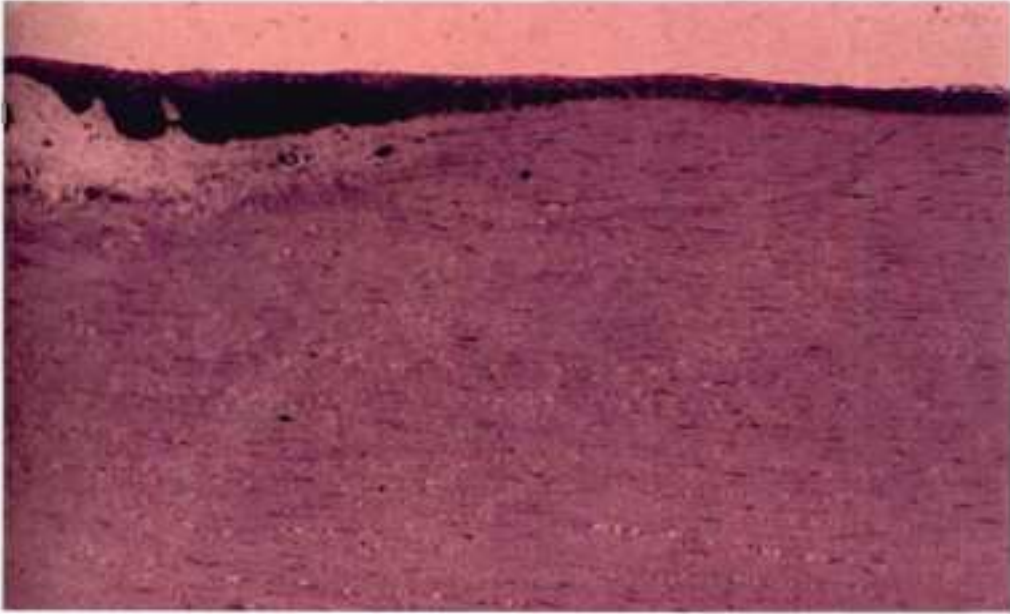
C'est un épithélium pavimenteux pluristratifié, non kératinisé, constitué d'une quinzaine de couches cellulaires. Il fait la transition entre l'épithélium conjonctival et l'épithélium cornéen. Son importance est fondamentale dans le renouvellement de l'épithélium cornéen, par le biais des cellules souches germinatives situées dans la couche basale du limbe.

### **2) Le tissu sous-épithélial conjonctif:**

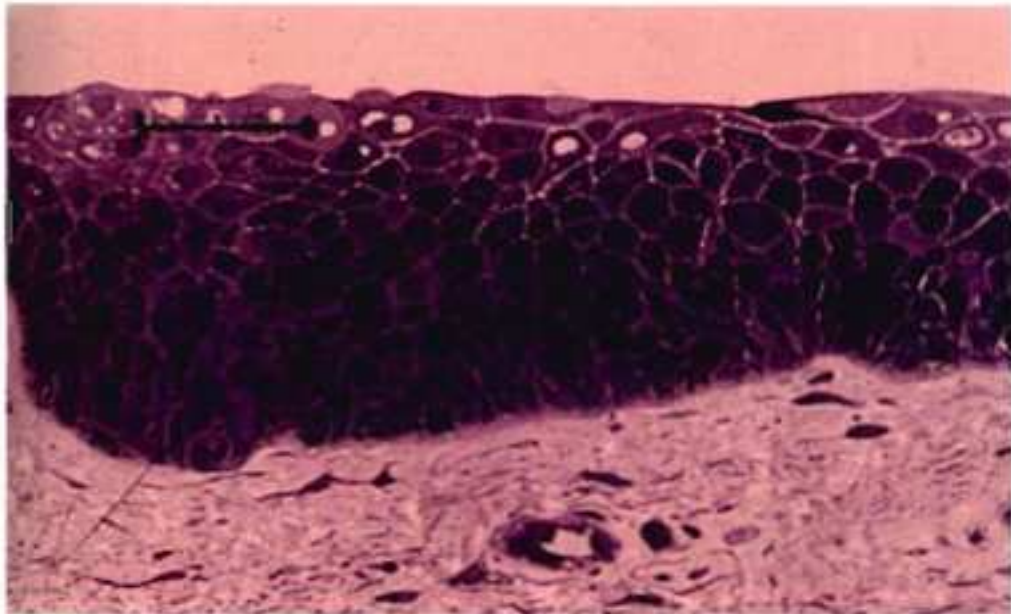
Ce tissu dense ne se rencontre qu'en arrière du limbe chirurgical. Il est formé par la jonction de l'épiscières, de la capsule de Tenon et du chorion conjonctival.

### **3) La couche cornéo-sclérale profonde :**

A ce niveau, les lames de collagène parallèles de la cornée perdent leur ordonnancement régulier et se poursuivent en un réseau plus anarchique dans la sclère.



Histologie de la cornée périphérique



Histologie de l'épithélium limbique

## **D. Vascularisation :**

### **1)La vascularisation artérielle :**

Elle est assurée par les artères conjonctivales antérieures, branches des artères ciliaires antérieures. Elles se divisent en branches directes, qui se terminent en un réseau de mailles terminales, formant les arcades vasculaires limbiques de la périphérie cornéenne et en branches récurrentes se dirigeant vers les culs-de-sac conjonctivaux.

### **2)Le retour veineux :**

IL s'effectue depuis les mailles terminales vers la conjonctive puis les veines vorticeuses via quatre plexus : conjonctival, épiscléral, intrascléral et scléral profond.

### **3) Le système lymphatique :**

IL se draine vers les ganglions parotidiens via les systèmes pré-auriculaire et sous-angulo-maxillaire.

## **E) Innervation :**

Elle est assurée par les nerfs ciliaires longs postérieurs. En superficie, ils forment au limbe un plexus péri-cornéen, d'où naissent des rameaux sensitifs limbiques et les nerfs intra-cornéens par l'intermédiaire de 16 troncs nerveux principaux

En profondeur, le plexus ciliaire innerve la région de l'angle iridocoméen.

# PHYSIOLOGIE DE LA SURFACE OCULAIRE

## I. INTRODUCTION (8) :

La surface oculaire est recouverte par deux types d'épithéliums malpighiens non kératinisés fonctionnellement et phénotypiquement différents l'un de l'autre.

L'épithélium conjonctival repose sur un chorion vascularisé et contient des cellules caliciformes sécrétant un mucus qui constitue la couche profonde du film lacrymal. Il est en continuité au niveau du limbe avec l'épithélium cornéen, transparent, dépourvu de cellules sécrétrices, reposant sur un stroma avasculaire et assurant, par l'étanchéité de ses jonctions intercellulaires, une forte cohérence.

L'épithélium cornéen, transparent, dépourvu de cellules sécrétrices, reposant sur un stroma avasculaire et assurant, par l'étanchéité de ses jonctions intercellulaires, une forte cohérence et une surface cornéenne parfaitement lisse.

La zone de transition entre l'épithélium cornéen et conjonctival, appelé limbe, est fonctionnellement importante, puisqu'il contient au niveau de sa couche basale les cellules souches de l'épithélium cornéen (9,10,11).

L'épithélium cornéen est un tissu à renouvellement rapide et son « turn-over » s'effectue en situation expérimentale en 2 à 3 semaines. La migration verticale des cellules épithéliales demande 3 à 5 jours.

## II- THÉORIES DU RENOUVELLEMENT DE L'ÉPITHÉLIUM CORNÉEN (10,11,58,100) :

Trois théories successives ont été proposées pour expliquer ce renouvellement.

### **A. La théorie classique :**

Elle envisageait le renouvellement de l'épithélium cornéen comme un processus vertical dans lequel les cellules superficielles desquamées sont continuellement remplacées par des cellules basales.

Cette théorie, qui s'est vérifiée pour les épithéliums stratifiés comme l'épiderme, n'est pas applicable au renouvellement de l'épithélium cornéen car elle n'explique pas les différences d'activité mitotique selon la zone cornéenne considérée, ni le caractère centripète des mouvements cellulaires.

### **B. La théorie de la transdifférenciation:**

Dans cette théorie, les cellules épithéliales cornéennes ont une origine conjonctivale. Elles se différencient au cours de leur migration centripète et verticale, compensant ainsi la desquamation épithéliale superficielle.

Cette théorie de la transdifférenciation conjonctivale avait été proposée après des expériences de désépithélialisation mécanique de la cornée chez l'animal. Une réépithélialisation de la surface cornéenne était observée à partir de la périphérie et interprétée comme une migration centripète de l'épithélium conjonctival avec modification du phénotype des cellules conjonctivales.

En fait, l'abrasion de l'épithélium cornéen réalisée dans ces expériences respectait les couches profondes de l'épithélium limbique.

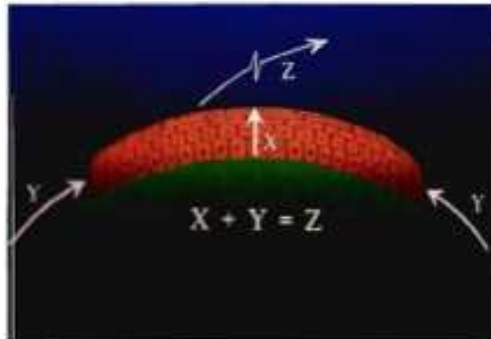
Cette théorie a été reprise par Thoft et Friend qui émettent l'hypothèse que la maintenance épithéliale cornéenne, le renouvellement des cellules pourrait se faire par migration de cellules épithéliales de la conjonctive vers la cornée. Les cellules subiraient une « transdifférenciation », perdant leurs caractères de cellules conjonctivales pour gagner ceux de cellules cornéennes.

La perte cellulaire par desquamation serait compensée par l'apparition de nouvelles cellules, migrant de la périphérie et proliférant dans la couche basale cornéenne.

Ils résument cette conservation permanente d'équilibre par l'égalité  $X+Y=Z$ , où X représente la prolifération des cellules épithéliales basales, Y le mouvement centripète des cellules et Z la perte cellulaire à la surface cornéenne. Son rôle dans le renouvellement de l'épithélium cornéen est très contestable (10,12).

# Physiologie du renouvellement de l'épithélium cornéen :

## La théorie de la transdifférenciation ( 4 ) :



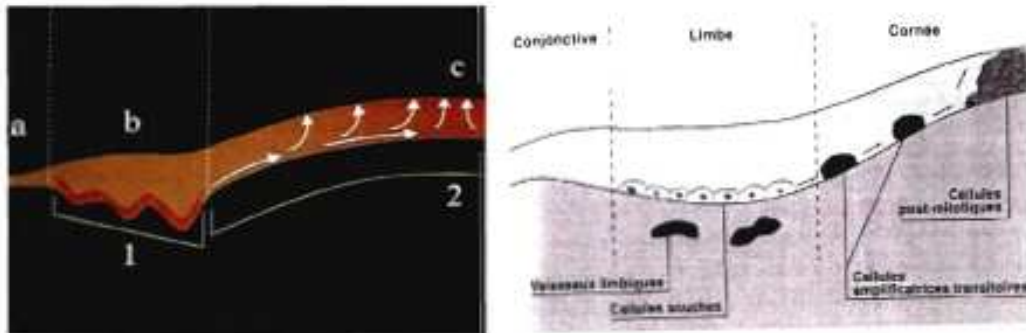
L'hypothèse X, Y, Z de l'équilibre épithélial cornéen :

X : Prolifération des cellules épithéliales basales

Y : Mouvement centripète des cellules

Z : Perte cellulaire à la surface cornéenne

## La théorie des cellules souches limbiques (4,8) :



Les cellules souches (1), exclusivement localisées au niveau de la couche basale du limbe (b), se différencient en cellules amplificatrices transitoires. Ces cellules, douées d'une forte activité mitotique, ont un mouvement centripète le long de la couche basale de l'épithélium limbique puis cornéen (2) et se différencient d'autant plus qu'elles se rapprochent du centre de la cornée. En quittant la couche basale, elles évoluent vers un stade post-mitotique (c).

## **C-La théorie des cellules souches limbiques (9,11,12,13 ,21) : (page26)**

C'est la théorie actuellement admise. Les cellules épithéliales cornéennes proviennent de cellules souches épithéliales limbiques situées dans la couche basale de l'épithélium limbique.

Lors du processus de mitose, la cellule souche limbique donne naissance à une nouvelle cellule souche qui reste au niveau de la couche basale de l'épithélium limbique et une autre cellule qui va migrer vers le centre de la cornée en se différenciant en cellule amplificatrice transitoire située dans la couche basale épithéliale cornéenne.

Les cellules amplificatrices transitoires vont ensuite se différencier en cellules post-mitotiques situées dans les couches intermédiaire et superficielle de l'épithélium cornéen avant de desquamer.

Le processus de migration centripète des cellules épithéliales cornéennes est un fait bien établi. Il s'observe après désépithélialisation mécanique de la cornée, après kératoplastie transfixiante (réépithélialisation du greffon par les cellules épithéliales du receveur après desquamation de l'épithélium du donneur) et après greffe de limbe.

Contrairement aux cellules souches hématopoïétiques, il n'existe aucun marqueur spécifique des cellules souches limbiques. Néanmoins, leur phénotype et leur localisation exclusive au niveau du limbe ont pu être mis en évidence par deux types de travaux expérimentaux (10,14,15 ).

L'étude de la différenciation cellulaire par marquage immunohistochimique a montré que les cellules épithéliales cornéennes synthétisent des kératines différentes en fonction de leur degré de maturation.

La synthèse de la kératine K3 par exemple, témoin d'un phénotype différencié, est retrouvée sur l'ensemble de l'épithélium cornéen à l'exclusion de la couche basale de la région limbique (16 ). En revanche, la kératine K19, largement exprimée sur l'épithélium cornéen foetal, n'est retrouvée chez l'adulte qu'au niveau de la couche basale limbique qui abrite donc les cellules les plus indifférenciées. L'épithélium cornéen foetal, n'est retrouvée chez l'adulte qu'au niveau de la couche basale limbique qui abrite donc les cellules les plus indifférenciées.

L'étude du cycle et de la cinétique des cellules de l'épithélium cornéen a pu être réalisé grâce à l'incorporation péritonéale de thymidine tritiée chez la souris(17).

Sur la base de ces travaux, on peut proposer le modèle suivant pour expliquer le renouvellement épithélial : les cellules souches, exclusivement localisées au niveau de la couche basale de la région limbique, ont un cycle cellulaire très lent, mais une durée de vie quasiment illimitée. Elles forment une barrière à l'invasion de la surface cornéenne par l'épithélium conjonctival. Sous l'influence de stimuli biochimiques ou mécaniques, elles se transforment en cellules amplificatrices transitoires.

Ces cellules, douées d'une forte activité mitotique, mais n'ayant plus qu'un potentiel de vie limité, ont un mouvement centripète le long de la couche basale et sont d'autant plus différenciées qu'elles se rapprochent du centre de la cornée. En quittant la couche basale et en se déplaçant vers la surface, elles perdent leur pouvoir mitotique avant de mourir et de desquamer.

Le caractère indifférencié et le cycle cellulaire lent font partie des caractéristiques communes aux cellules souches. Ces deux propriétés ne sont retrouvées qu'au niveau de la couche basale de la région limbique, qui est donc

vrais semblablement la localisation exclusive des cellules souches de l'épithélium cornéen.

Plus précisément, ces réservoirs ou niches à cellules souches épithéliales seraient contenus dans les palissades de Vogt ( 18). Cette théorie est étayée par plusieurs arguments cliniques : la localisation limbique préférentielle des tumeurs de la surface oculaire illustre le potentiel prolifératif du limbe ; les vaisseaux limbiques constituent un environnement nutritif plus favorable à l'homéostasie des cellules souches que le centre de la cornée qui est avasculaire ; la perte du phénotype cornéen épithélial après destruction du limbe et sa restitution après greffe limbique, constituent les arguments cliniques les plus significatifs ( 19,20).

### **III. RÉGULATION DU RENOUVELLEMENT DE L'ÉPITHÉLIUM CORNÉEN :**

#### **A. L'âge :**

Constitue un facteur de régulation important : le phénomène de vieillissement commun à toutes les cellules de l'organisme n'épargne pas les cellules épithéliales cornéennes.

#### **B. Le nycthémère :**

IL influence également ce renouvellement, qui trouve son apogée durant la nuit.

#### **C. Le clignement palpébral :**

Participe à la desquamation et à l'évacuation des cellules épithéliales superficielles et stimule le renouvellement épithélial.

**D. L'innervation épithéliale :** assure un rôle trophique.

**E. Les facteurs de croissance :**

Sont nombreux à y participer :

- Epithelial Growth Factor (EGF ou facteur de croissance des cellules épithéliales)

- Fibroblast Growth Factor (FGF ou facteur de croissance des fibroblastes) augmentent la prolifération épithéliale

- Transforming Growth Factor (3 1 (TGF p1)

Ces facteurs de croissance sont sécrétés par les kératocytes, l'épithélium cornéen et la glande lacrymale.

## LE PTERYGION(22)

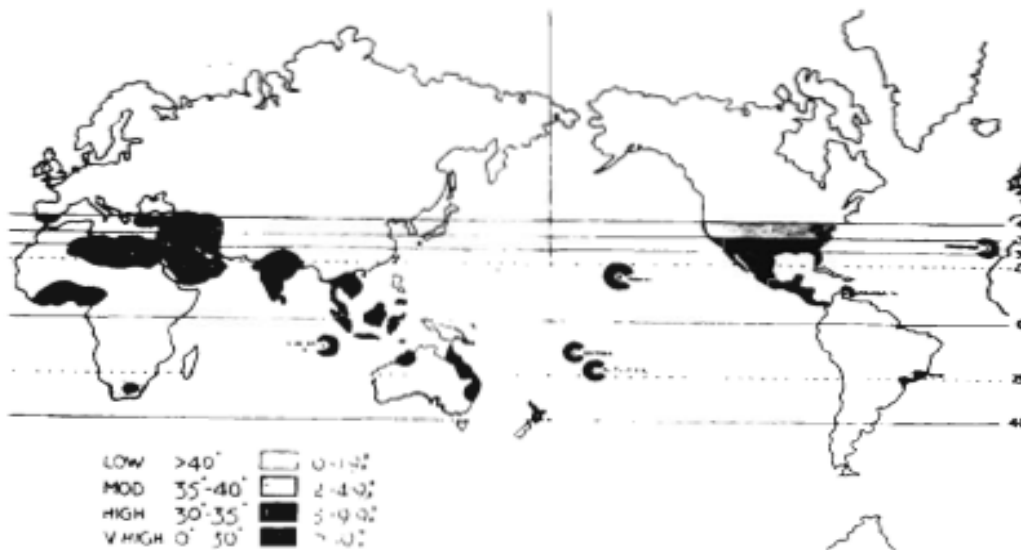
### 1- Epidémiologie:

L'un des traits les plus frappants du ptérygion est sa répartition géographique. Sa distribution est certes mondiale, mais la prévalence de l'affection est d'autant plus élevée que l'on se rapproche de l'équateur (20 % à ce niveau contre moins de 2 % au-delà de 40° de latitude). Talbot en 1948, puis Cameron (23) en 1965 firent le lien entre la prévalence élevée entre ces pays, chauds secs, poussiéreux et les radiations solaires.

#### -*sexe* :

Dans la plupart des études réalisées, les hommes sont beaucoup plus atteints que les femmes, probablement parce qu'ils sont professionnellement plus exposés (26).

#### Répartition géographique :



#### Répartition géographique du ptérygion selon Cameron (23)

**- L'âge :**

Le ptérygion est essentiellement retrouvé chez l'adulte. Il est exceptionnel avant l'âge de 20 ans. Toutefois, il n'est pas impossible d'en observer chez de jeunes patients habitant une région à risque ( 24).Du fait de son évolution lente et progressive, sa prévalence est maximale autour de la cinquième décade.

**- ethnie**

Les patients mélanodermes semblent plus exposés et développent d'avantage de formes sévères et multiples de la maladie. Cependant, cette prédisposition reste controversée en raison des modes de vie et d'environnement de cette population. En effet, les facteurs environnementaux apparaissent comme les éléments étiologiques essentiels dans la genèse du ptérygion.(25)

## **II- ETIOLOGIE- PATHOGÉNIE (22) :**

### **A- Agressions extérieures et mutation génétique**

Elle sprivilégient principalement un processus inflammatoire sous l'action des ultraviolets.

#### **1) Implication des ultra-violets et mutation génétique :**

L'exposition aux radiations solaires est en effet le facteur commun rencontré dans toutes les zones d'endémie ptérygiale ; les radiations ultraviolettes (entre 2900 et 3 200  $\mu\text{m}$ ) sont la cause essentielle des microtraumatismes responsables des lésions cornéo conjonctivales(29,30,31,32)

Ce facteur explique pourquoi les régions tropicales et subtropicales, situées approximativement entre 0° et 30° de latitude nord et sud, comportent les pourcentages les plus élevés de sujets atteints (29,31,33).

Depuis peu, il est admis que certains gènes suppresseurs tumoraux : gène *p53* (situé sur le bras court du chromosome 7, perte de l'hétérozygotie en 9p et 17q) et le gène *Ku 70* sont sensibles à ces radiations et que la modification qui en résulte peut jouer un rôle dans la pathogénie du ptérygion (30,34,36,37).

Ces anomalies pourraient également constituer un facteur prédictif de récurrences postopératoires. En effet la protéine *p53* joue un rôle dans l'apoptose cellulaire et la lutte contre le développement des tumeurs malignes et bénignes. Une mutation génétique entraîne l'expression anormale de la protéine *p53* qui perd alors tout contrôle sur la prolifération cellulaire. Une expression anormale est retrouvée dans le ptérygion mais controversée (ses taux varient de 7 % à 100%)(38).

De même un polymorphisme du gène *Ku 70* est susceptible d'influencer la prolifération du ptérygion. Ce gène code une protéine majeure de réparation de l'acide désoxyribonucléique.

Les lésions cornéennes induites par les rayons ultraviolets causent des dommages de l'ADN non réparés et une prolifération cellulaire non contrôlée à la base du développement du ptérygion. (39) Ces résultats génétiques permettraient d'évaluer la susceptibilité au développement et à l'évolutivité du ptérygion mais restent controversés.

*D'autres facteurs ont un rôle plus secondaire : en effet l'évolution d'un ptérygion est sous la dépendance de nombreux facteurs étiologiques ayant participé à sa naissance*

### **2) la poussière :**

le ptérygion s'observe dans les régions empoussiérées et est favorisé par les irritations de la surface oculaire ;

### **3) le vent :**

il s'agirait d'un facteur peu déterminant [40 ] car de nombreux ptérygions sont observés en Indonésie, pays peu balayé par les vents ;

### **4) la chaleur et la sécheresse :**

Ce sont des facteurs importants favorisant l'évaporation des larmes. Cependant, des travaux ont montré que l'on observe également des pourcentages élevés de ptérygion dans des zones très humides [ 41]. Ces différents facteurs expliquent que certaines professions soient plus exposées à la survenue du ptérygion que d'autres :

- ouvriers du feu (chauffeurs, soudeurs, verriers). Le ptérygion observé au cours de l'exercice de ces professions est considéré comme une maladie professionnelle (n° 71 bis) ;

- agriculteurs et marins ;

- ouvriers exposés aux poussières et aux fines projections (carriers, maçons).

## **B-Théorie virale**

Elle a été évoquée en raison de l'allure épidémique du ptérygion dans certaines régions du globe, mais aucune analyse virale n'a jamais confirmé cette hypothèse.

Piras (42) a recherché l'ADN de l'human papillomavirus (HPV) par Polymerase Chain Reaction (PCR) dans des biopsies de ptérygions et suggère que celui-ci pourrait jouer un rôle dans sa pathogénie.

Pour d'autres, la formation du ptérygion ne serait pas influencée par cet agent infectieux (43). Son rôle est donc toujours controversé.

En outre, toute infection virale, par l'inflammation qu'elle induit, est susceptible de favoriser la croissance du ptérygion.

### **C-Théorie tumorale** (44)

Pour Ombran et Kammel, le ptérygion correspondrait à la prolifération de fibres élastiques conjonctivales, alors que Redslob y verrait plutôt un fibrome conjonctival.

Aucun argument histologique ne permet cependant de soutenir cette hypothèse. Par ailleurs la surexpression significative de la protéine p53 dans le ptérygion par rapport à la conjonctive normale, sous-entendant une perte de contrôle de la prolifération cellulaire plutôt qu'un processus dégénératif étayerait cette théorie.

### **D-Théorie musculaire**

Le ptérygion serait la conséquence d'une réaction dégénérative en regard du tendon du muscle droit médial. L'absence d'argument histologique fait rejeter cette hypothèse.

### **E-Théorie pinguéculaire** [44]

Elle s'appuie sur la fréquence de l'association ou de la préexistence de la pinguécula (*fig 1*) et fut soutenue par Richter dès 1804 puis par Fuchs en 1892

qui relevaient des similitudes histologiques entre pinguécula et ptérygion. Plus récemment, les travaux de Hogan et Alvarado et de Lemerrier et Cornand ont confirmé cette similitude.

### **F-Théorie neurotrophique<sup>(45)</sup>**

Des lésions nerveuses intracornéennes provoquées par l'agression chronique de l'aire palpébrale seraient à l'origine de fines ulcérations limbiques trophiques atones et indolores, entraînant une réaction conjonctivale qui aboutirait ainsi à un recouvrement conjonctival cornéen spontané.

Lemoine et Vallois en 1933 puis Hervouet <sup>(46)</sup> pensaient que les irritations chroniques dans l'air de la fente palpébrale entraînaient l'apparition de lésions nerveuses intra cornéennes. Celles-ci seraient à l'origine de fines ulcérations limbiques trophiques atones et responsables d'un envahissement vasculaire puis d'un recouvrement conjonctival.

Barraquer <sup>(47)</sup> décrivait l'apparition, sous l'effet de facteurs irritatifs, de micro-ulcérations conjonctivales, aboutissant à une rétraction conjonctivale à l'origine d'un bourrelet péri limbique. Celui-ci entraîne une zone de rupture localisée du film lacrymal pré-cornéen, une dessiccation chronique de la cornée avec << dellen >>, c'est-à-dire une dépression cornéenne à l'origine d'une ulcération trophique limbique qui conduit à son recouvrement par la conjonctive adjacente hypertrophique et cicatricielle .

### **G-Théorie immunologique <sup>[48]</sup>**

Elle repose sur l'existence d'un processus d'autosensibilisation de la conjonctive

vis-à-vis de ses propres constituants.

## **H-Théorie biochimique**

Elle s'appuie sur l'existence d'une déficience en proline ou, à l'opposé, d'un excès de glycosaminoglycans, de protéoglycans ou de glycoprotéines muqueuses. La signification exacte de ces différentes anomalies biochimiques reste méconnue.

Dans des études récentes <sup>(49,50)</sup>, il a été montré que le mucus du ptérygion est anormal et que l'anomalie des mucines, qui en sont le principal constituant, semble être en rapport avec une anomalie des fucosyltransférases ou de la présence de fucosidase.

De plus, le gène *STGal III* est moins exprimé dans le ptérygion que dans la conjonctive normale et ceci pourrait expliquer la diminution d'expression du sialyl Lea en immunohistologie.

## **I- Théorie des maladies du tissu élastique <sup>[51,52,53]</sup> :**

Elle est basée sur l'existence d'anomalies anatomopathologiques du tissu élastique à type d'élastodystrophie et d'élastodysplasie.

## **J- Théorie génétique :**

Elle repose sur l'existence d'antécédents héréditaires dans 30 % des cas. Cependant, ce chiffre est fortement biaisé par le fait que ces familles vivent dans un environnement géographique et socioéconomique prédisposant, exposant aux micro-traumatismes et surtout au rayonnement solaire <sup>[ 44]</sup>.

Il semble évident que des facteurs héréditaires peuvent jouer un rôle dans le Développement du ptérygion. Zhang <sup>(54)</sup> présente une famille dans laquelle

onze membres sur trois générations sont atteints de ptérygion. Il retrouve une transmission autosomique dominante.

Cornand, quant à lui, suggère que si le ptérygion se transmet sur un mode héréditaire, il se fait probablement sur un mode autosomique récessif. Ces résultats discordants laissent à penser que les facteurs extrinsèques jouent, dans la genèse et l'évolution du ptérygion, un rôle beaucoup plus important que les facteurs héréditaires. Il est probable que les ptérygions qui se développent chez les membres d'une même famille le font parce que la parentèle est soumise à des conditions de vie identiques.

Cornand rapporte le cas de cette famille du sud de la France, dont l'arbre généalogique fait suspecter une origine héréditaire du ptérygion. En fait, les membres de la famille atteints vivent à la campagne et exercent des professions classiquement exposées, alors que les membres sains vivent en ville et exercent des professions sédentaires, soustraites aux agressions.

On retrouve toutefois des particularités cliniques dans les familles présumées prédisposées au ptérygion : survenue en fin d'adolescence, agressivité de la lésion, récurrences quasi systématiques quelle que soit la prise en charge.

## **K-La théorie des métalloprotéinases :**

Les métalloprotéinases sont des enzymes dégradant la matrice extracellulaire et les connections intercellulaires . Elles se regroupent en une famille d'au moins 26 enzymes protéolytiques distinctes dépendant du Zinc et du calcium.

A l'état physiologique elles sont exprimées faiblement dans les tissus normaux de la conjonctive et du limbe quasiment indétectables (la métalloprotéinase 1 détectable faiblement à la surface des cellules épithéliales normales) <sup>(54)</sup> . Elles sont secrétées par les fibroblastes et les cellules épithéliales .

A l'état pathologique elles sont surexprimées dans les tumeurs . Elles permettent le développement , la prolifération , et la migration des cellules pathologiques.

Dans le ptérygion , l'expression des métalloprotéinases par les fibroblastes est augmentée, notamment la métalloprotéinase1 dans l'épithélium et le stroma conjonctival de la cornée et du limbe. Ces métalloprotéinases participent à l'invasion cornéenne par les cellules ptérygiales limbiques ( dégradation des hémidesmosomes, de la matrice extra-cellulaire, invasion et migration cellulaire) et à la dissolution de la membrane de Bowman.<sup>(54)</sup>

L'origine de cette surexpression des métalloprotéinases semblent expliquée par la mutation de p53 ( induite par les radiations solaires) via le facteur de croissance TGF

## **L- La théorie de l'irrégularité de la surface oculaire :**

Barraquer <sup>(55)</sup> a proposé la théorie de l'irrégularité du film lacrymal comme facteur de formation ou de progression du ptérygion.De plus, les caractéristiques

du mucus au niveau du ptérygion sont différentes de celles d'une conjonctive saine (56,57). En conséquence, le film lacrymal va générer une réponse conjonctivale cicatricielle avec prolifération de tissus conjonctivaux inflammatoires vers le centre de la cornée.

L'évolution vers le centre optique s'interrompt spontanément lorsque la surface du ptérygion devient tangente à la courbure cornéenne et rétablit la continuité du film lacrymal. Selon la même conception, la discontinuité du film lacrymal à la jonction cornéo-limbique résultant de la cure chirurgicale d'un ptérygion constituerait le primom movens à la récurrence.

### **M- La théorie du déficit en cellules souches limbiques (page42)**

La conception étiopathogénique actuelle du ptérygion le classe dans le cadre des pathologies liées à un déficit acquis, localisé et progressif en cellules souches limbiques (27,58,59,60,61) . Il en résulterait une altération progressive des cellules basales du limbe, responsable de la perte de son rôle de barrière anatomique et fonctionnelle contre l'invasion de l'épithélium cornéen par l'épithélium conjonctival.

Il se manifeste cliniquement par une opacification et une néovascularisation de l'épithélium cornéen associées à des troubles de la cicatrisation épithéliale (ulcérations épithéliales chroniques ou récurrentes).

La symptomatologie fonctionnelle est aspécifique : douleurs, baisse de la vision, photophobie, larmolement.

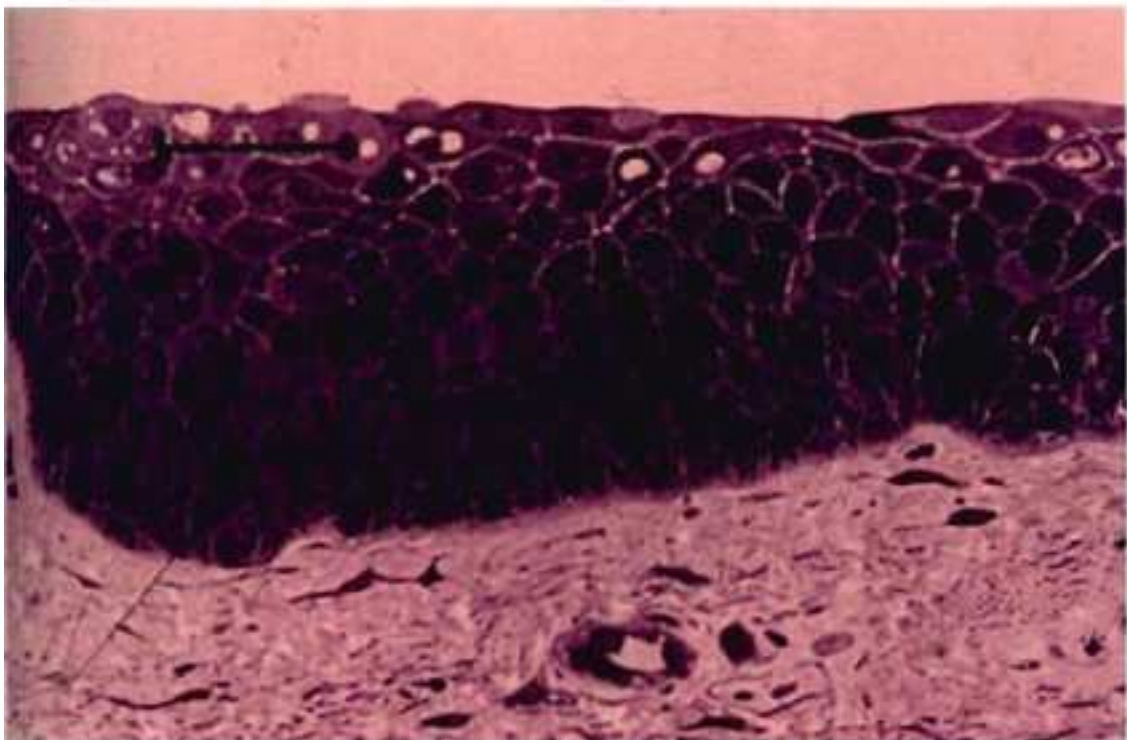
Les facteurs qui aboutissent à l'insuffisance limbique ne sont pas encore totalement connus, mais regroupent probablement des facteurs mécaniques, génétiques et biochimiques. L'exposition chronique aux radiations ultraviolettes constitue probablement le principal facteur d'altération des cellules souches du

limbe à l'origine du ptérygion ( 62).Tseng ( 63) a proposé une classification des étiologies du déficit en cellules souches limbiques en trois catégories :

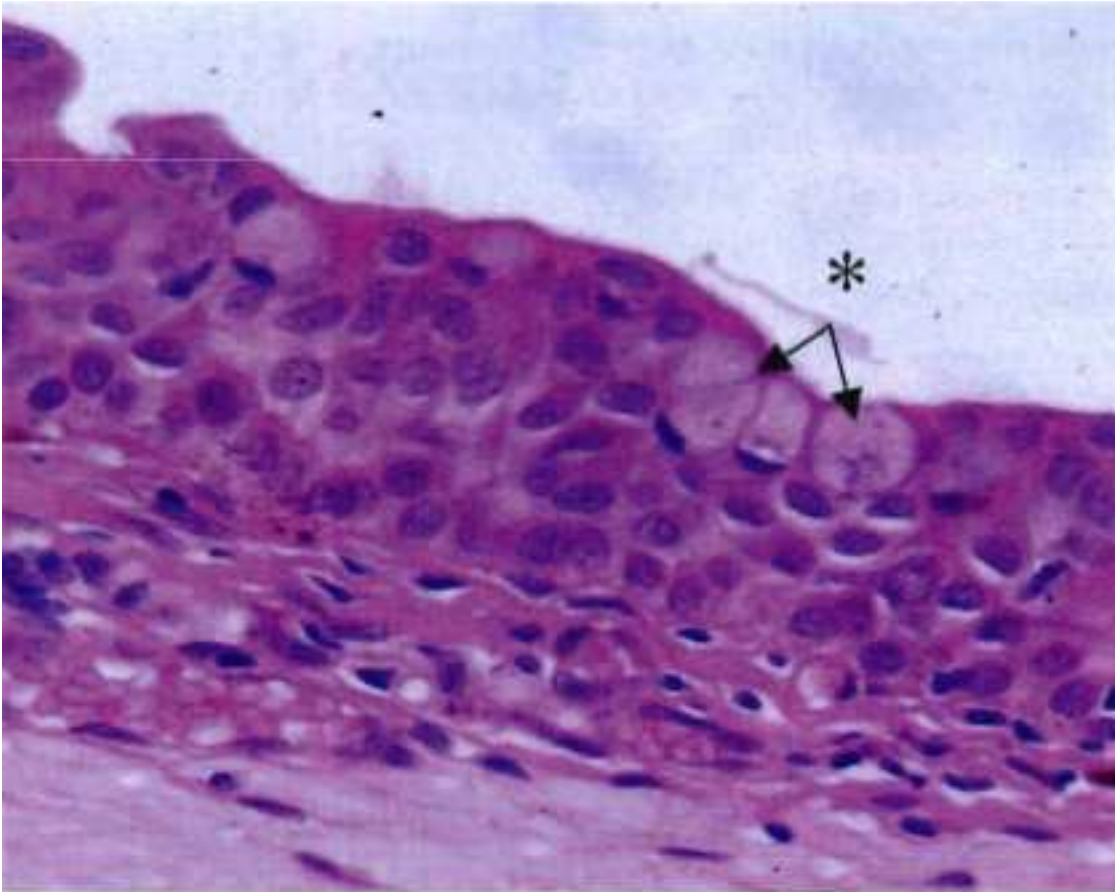
*-L'aplasie ou perte totale* des cellules souches au cours des brûlures oculaires chimiques ou thermiques, du syndrome de Stevens-Johnson, après chirurgies multiples, après port de lentilles de contact ou dans les suites de kératites infectieuses ou immunologiques sévères.

*-La perte progressive* de la fonction des cellules souches par insuffisance du support stromal limbique comme dans le ptérygion , l'aniridie, et les carcinomes limbiques .

### **Syndrome d'insuffisance en cellules souches limbiques :**



histologie de l'épithélium limbique normal



Insuffisance limbique : présence de cellules caliciformes à mucus au sein de l'épithélium limbique

- Certains sont classés comme idiopathiques en l'absence de causes décelables.

### **N-Théorie actuelle : Angiogenèse et VEGF (64)**

Historiquement décrit comme un processus dégénératif, il est rapporté que l'inflammation et la prolifération fibrovasculaire constituent des acteurs importants dans le développement du ptérygion.

Le fait que le ptérygion soit composé d'une prolifération fibrovasculaire cela implique la présence d'une néovascularisation<sup>(65,66,67)</sup>. Il a été démontré la présence d'une angiogénèse au cours de la formation du ptérygion.

L'**angiogénèse** est un processus physiologique décrivant la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (néovascularisation) à partir de vaisseaux préexistants. C'est un processus physiologique normal, que l'on retrouve notamment lors du développement, de la croissance et dans les phénomènes de cicatrisations, mais il joue aussi un rôle pathologique primordial notamment dans la croissance tumorale.

De nombreux facteurs de croissances tels que :

- VEGF : vascular endothelial growth factor
- FGF : fibroblast growth factor
- PDGF : platelet-derived growth factor
- TGF- $\beta$  : transforming growth factor
- TNF- $\alpha$  : tumor necrosis factor alpha

stimulant chimiquement l'angiogénèse ont été retrouvé dans les cellules fibroblastiques et inflammatoires du ptérygion.<sup>(68)</sup>

Probablement le plus crucial est le VEGF<sup>(25,30)</sup>. En effet il s'agit d'un puissant facteur de croissance angiogénique. En présence du VEGF, les cellules endothéliales prolifèrent migrent et forment des structures ressemblant à des capillaires.

Le VEGF déclenche une cascade de signaux au niveau des cellules endothéliales, se liant au récepteur 2 du VEGF. Une réaction en cascade dépendant de la tyrosine kinase stimule la production de facteurs, dont le monoxyde d'azote (NO) qui induit une augmentation de la perméabilité vasculaire, le FGF responsable d'une prolifération cellulaire, les molécules

ICAM et VCAM stimulent la migration cellulaire. La réaction se termine par une différenciation en vaisseaux sanguins<sup>(71,72)</sup>.

Plusieurs études ont démontré l'implication du VEGF dans la pathogénie du ptérygion<sup>(65,66,67)</sup> . Marcovich et ses collaborateurs ont trouvé une surexpression du VEGF et du (vWF) von Willebrand factor dans le tissu ptérygial .<sup>(73,74)</sup> Lee et al ont non seulement trouvé un taux élevé de VEGF , mais également une surexpression du monoxyde d'azote .

Dans les études immuno-histochimiques , l'immuno marquage du VEGF est plus intense dans les tranches de sections ptérygiales que dans les sections de conjonctive normale. <sup>(75)</sup>

Aspiotis et al ont démontré non seulement la surexpression au sein du ptérygion du VEGF et du CD31 ( marqueur de densité des microvaisseaux) mais l'absence du TSP-1 thrombospondin-1 qui un inhibiteur de l'angiogénèse <sup>(26,32,33)</sup>.

### **III.ANATOMOPATHOLOGIE**

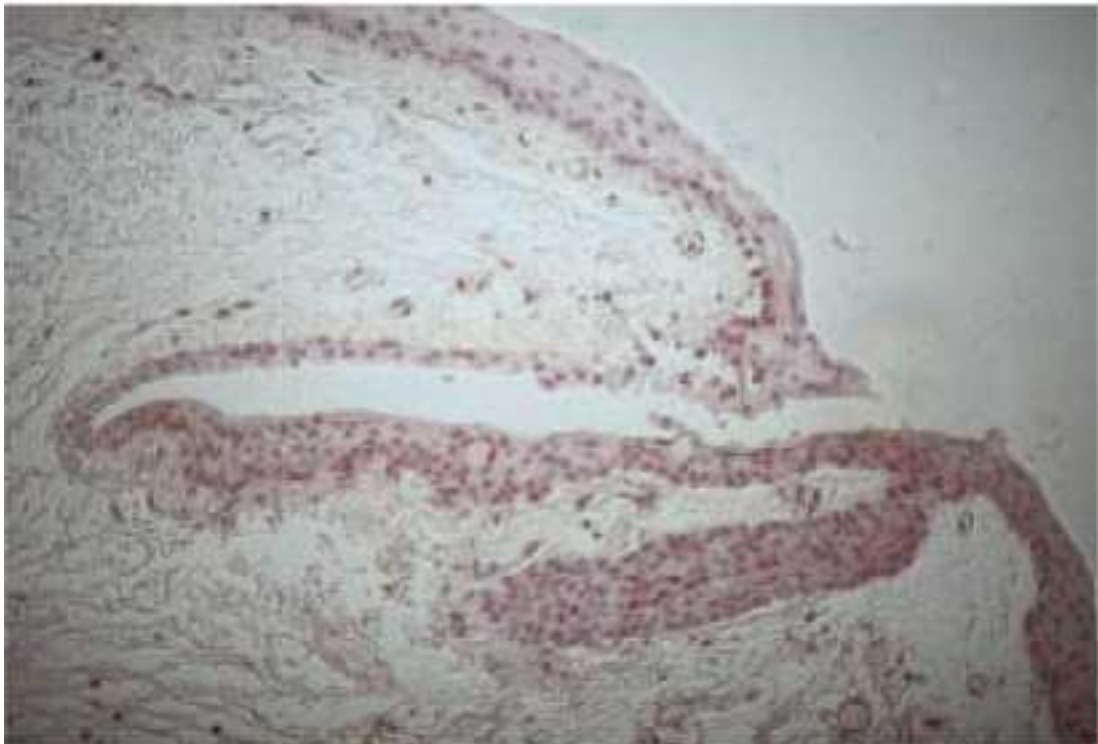
#### **A.Introduction : (page 45)**

En 1954, Hervouet <sup>(76)</sup> réalise l'étude histologique du ptérygion et décrit l'image caractéristique en « doigt de gant » en réalisant une étude de coupes sériées de deux ptérygions.

L'histologie des ptérygions , qu'ils soient stationnaires ou évolutifs, est souvent la même. La lésion princeps est une ulcération chronique cornéo-conjonctivale qui sera comblée par la conjonctive, réalisant le bourrelet caractéristique du ptérygion initial.

Au stade suivant, la migration conjonctivale sous-épithéliale se poursuit par poussées en écartant comme un coin l'épithélium cornéen et la membrane de Bowman.

Hervouet explique l'évolutivité du ptérygion par la formation des îlots de Fuchs en avant de son extrémité cornéenne. L'œdème cornéen entourant cette tête engendre une perméabilité de la membrane de Bowman et favorise la migration des kératoblastes, à l'origine de la zone de progression et des îlots de Fuchs.



Ptérygion : (grossissement  $\times 20$ ). Hyperplasie épithéliale. Dégénérescence pseudoélastique du collagène. Vascularisation augmentée..

## **B.Microscopie : (page 49,50)**

De la superficie à la profondeur, on trouve successivement *page 45*:

- l'épithélium conjonctival ;
- le stroma ptérygial ;
- le « doigt de gant » épithélial.

### **1) L'épithélium conjonctival :**

L'épithélium conjonctival, d'épaisseur et de surface anarchiques, est un épithélium cylindrique hautement indifférencié, multistratifié avec des villosités. Il existe en de nombreux points une dégénérescence isolée des cellules superficielles, ainsi que de profondes invaginations. Cet épithélium est en continuité avec l'épithélium cornéen au niveau de la tête et les capillaires y sont rares.

### **2) Le stroma :**

Le stroma est constitué d'un tissu conjonctival néoformé fortement éosinophile dont les fibres sont nombreuses, épaisses et plus ou moins parallèles à la surface.

Les cellules fusiformes aplaties, à noyaux allongés, ont des prolongements protoplasmiques fins et courts. On y retrouve aussi des fibres élastiques et une néovascularisation importante.

Les fibres du tissu conjonctif (collagène et élastique) sont nombreuses, épaisses, plus ou moins parallèles à la surface. Par leur aspect granuleux et compact, elles donnent l'image de boucle de progression caractéristique visible au biomicroscope.

### **3) Le doigt de gant épithélial :**

Le « doigt de gant » épithélial à charnière limbique est formé par les deux épithéliums qui se réfléchissent l'un sur l'autre à partir du bourrelet. Ils sont séparés par un espace virtuel.

Le « doigt de gant » est rarement retrouvé dans son intégralité. À la longue, les replis de l'épithélium inclus dégénèrent, donnant un aspect pseudo-glandulaire puis fibreux.

Il existe peu de différence du point de vue histologique entre les ptérygions stationnaires et les ptérygions évolutifs ou récidivants. Ils ont en commun :

- des fibres collagènes dégénérées abondantes ;
- une néovascularisation très développée ;
- des modifications de l'épithélium : métaplasies glandulaires ou kystiques.

### **C- Microscopie électronique :**

Hogan et Alvarado [77] ont montré, en microscopie électronique, des zones hyalinisées fortement éosinophiles correspondant à du collagène dégénéré, ainsi que des fibres élastoïdes correspondant à une dégénérescence du collagène.

D'après Seifert [78], il semble également que le tissu de soutien périvasculaire des capillaires intraépithéliaux puisse jouer un rôle dans le développement et la migration des fibroblastes.

Cette dernière se fait à travers des orifices de la membrane basale épithéliale pour rejoindre l'espace intercellulaire. Il est vraisemblable que les fibres de collagène anormal de l'espace intercellulaire épithélial sont issues de ces fibroblastes et contribuent à la différenciation anormale de l'épithélium conjonctival. De même, le développement de capillaires au sein de l'épithélium

du ptérygion peut être secondaire à l'hypoxie ou à une carence métabolique d'origine sanguine.

#### **D.Cytologie :**

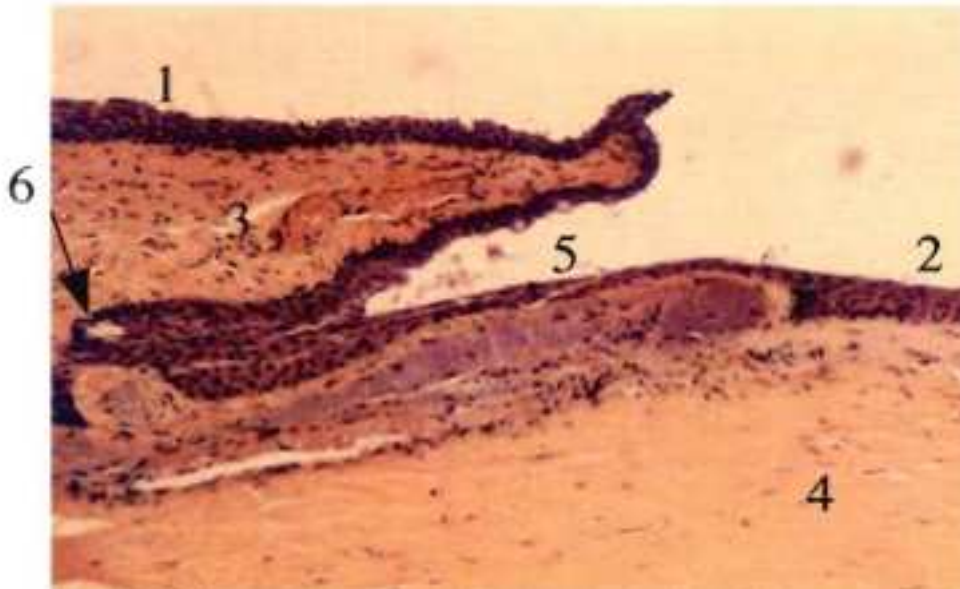
Le ptérygion est composé de fibroblastes et de cellules immunitaires. Ces dernières sont des lymphocytes T ( CD3 ), des monocytes , des macrophages et des mastocytes .Les cultures de fibroblastes issus de ptérygion montrent des différences avec les fibroblastes provenant de conjonctive saine.

En effet, ils ont une moindre dépendance aux facteurs de croissance et saturent plus rapidement les milieux de culture . Ceci indique une activité importante de la lésion.

## Anatomopathologie

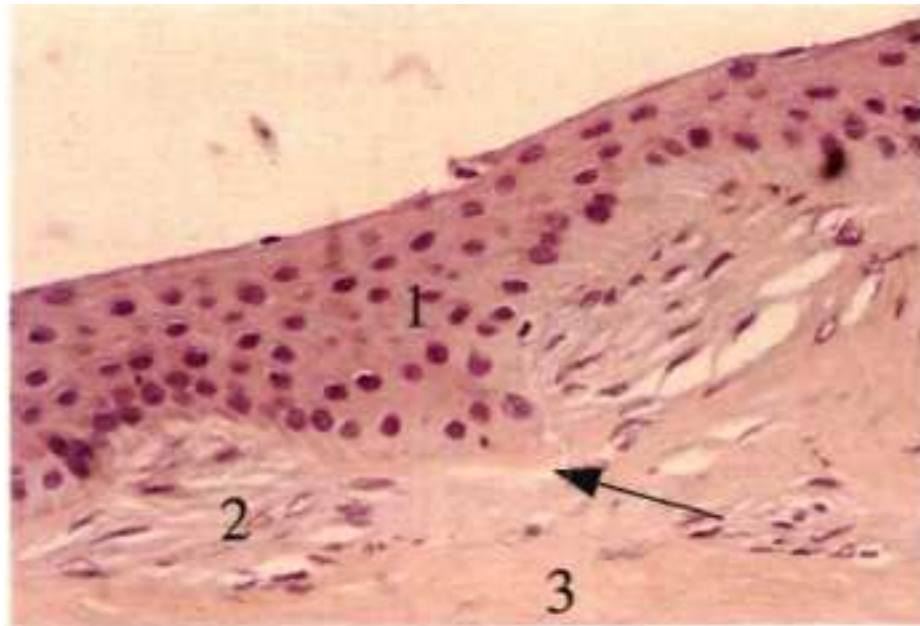
Coupe histologique d'un ptérygion

1. Épithélium ptérygial
2. Épithélium cornéen
3. Stroma ptérygial
4. Stroma cornéen
5. « Doigt de gant épithélial »
6. Image d'épithélium « inclus »



## Anatomopathologie

Coupe histologique d'un ptérygion



1. Cellules épithéliales

2. Membrane de Bowman

3. Stroma cornéen

îlots de Fuchs marqués par une rupture de la membrane de Bowman et une pénétration des cellules épithéliales dans le stroma cornéen (flèche)

## **VI. TABLEAU CLINIQUE (26,80)**

### **A-Circonstances de découverte :**

Le ptérygion survient généralement chez l'homme adulte professionnellement exposé. Sa découverte peut-être soit fortuite lors d'un examen ophtalmologique de routine, soit consécutive à l'existence de signes cliniques d'appel :

#### **1) Irritatifs :**

- Larmoiement
- Sensation de corps étranger ou de brûlure oculaire
- conjonctivite ou hyperhémie conjonctivale localisée.

#### **2) Fonctionnels :**

- baisse de l'acuité visuelle en rapport avec un envahissement de l'axe optique ou liée à un astigmatisme,
- diplopie binoculaire par traction conjonctivale limitant l'abduction du globe oculaire.
- Inflammation à répétition
- Gêne purement esthétique
- Déclaration de maladie professionnelle
- Fortuitement : patient asymptotmatique

### **B-Aspect macroscopique: (page 53)**

Il se localise préférentiellement sur la conjonctive bulbaire dans la fente palpébrale et en nasal dans 90%. Cependant , il peut également être naso-temporal(10%) ou temporal exceptionnellement.Il est souvent bilatéral et asymétrique.L'examen à la lampe à fente permet de distinguer les trois composantes principales du ptérygion , de forme triangulaire :

### **1- La tête :**

De forme arrondie ou pointue, aux contours plus ou moins réguliers, fortement adhérente à la cornée, non mobilisable, elle progresse vers l'aire pupillaire, occasionnant une baisse d'acuité visuelle par astigmatisme induit ou par envahissement du centre optique.

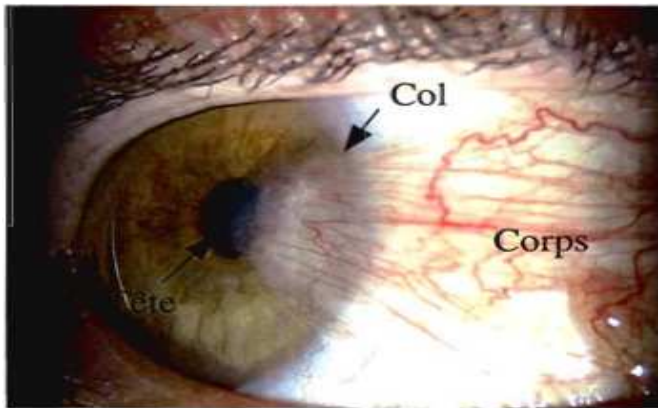
### **2-Le col :**

Il correspond à la partie limbique du ptérygion entre la base bulbaire et le sommet cornéen. Il adhère fortement au limbe.

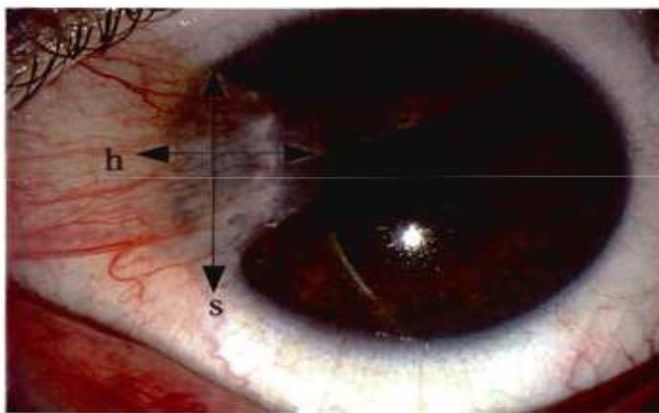
### **3-Le corps :**

Il s'étale en éventail sur la conjonctive, en direction du repli semi-lunaire et de la caroncule dans les formes sévères. Il est large, adhérent à la conjonctive mais mobile par rapport aux plans profonds, particulièrement à l'épiscière et à l'aponévrose du muscle droit médial.

## Schéma : aspect clinique et critères d'évolutivité

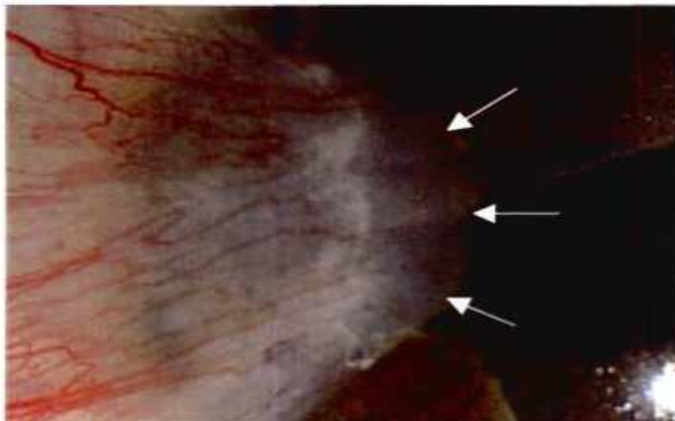


Aspect macroscopique



Mensurations du pterygion :

h. Hauteur au limbe  
s. Sécante au limbe



Îlots de Fuchs en avant de la zone de progression

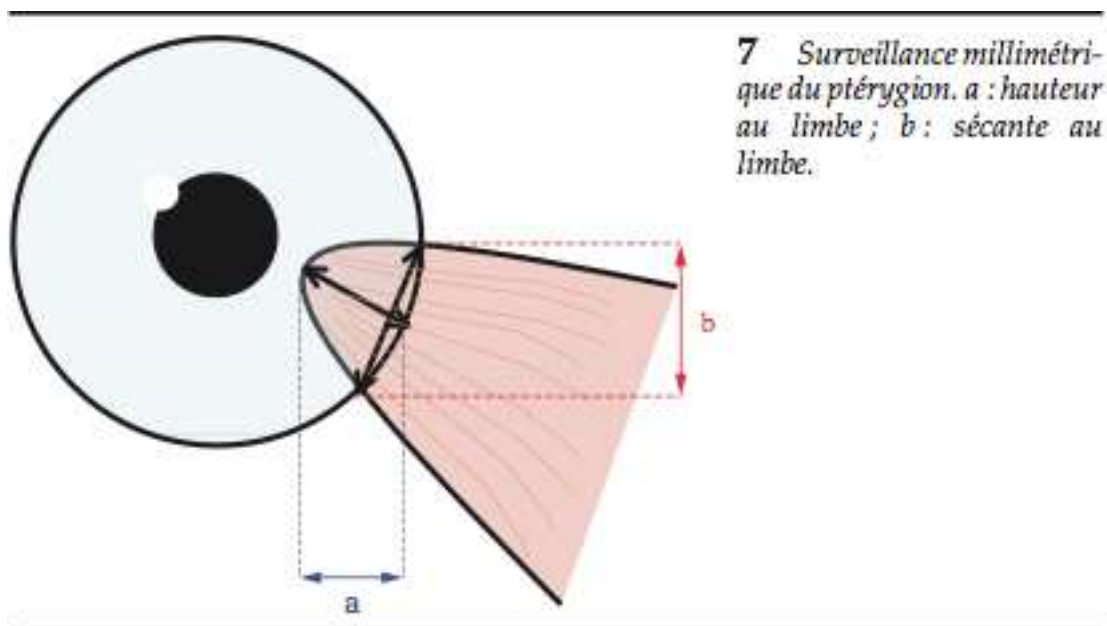
#### 4) Les bords :

Ils sont formés par un repli de la conjonctive et séparent le corps du ptérygion de la conjonctive saine.

#### C- Critères d'évolutivité :

Alors que certains ptérygions sont quiescents, d'autres vont évoluer et progresser vers le centre de la cornée. Il est cliniquement essentiel de distinguer ces deux types de ptérygions qui relèvent de deux conduites à tenir différentes.

L'examen à la lampe à fente permet d'identifier certains caractères morphologiques et anatomiques qui permettront de différencier et de classifier les différentes formes cliniques.



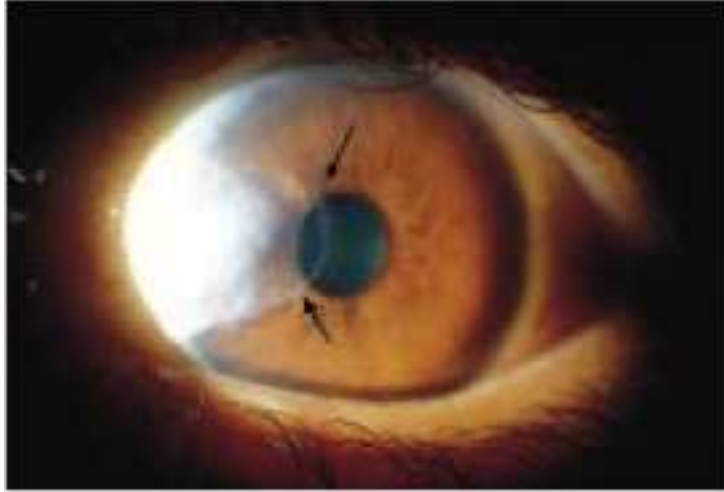
### **1) Critères millimétriques : (page 54)**

La hauteur et la sécante au limbe définissent les mensurations du ptérygion. Leur surveillance, permettra de juger du degré d'évolutivité du ptérygion.

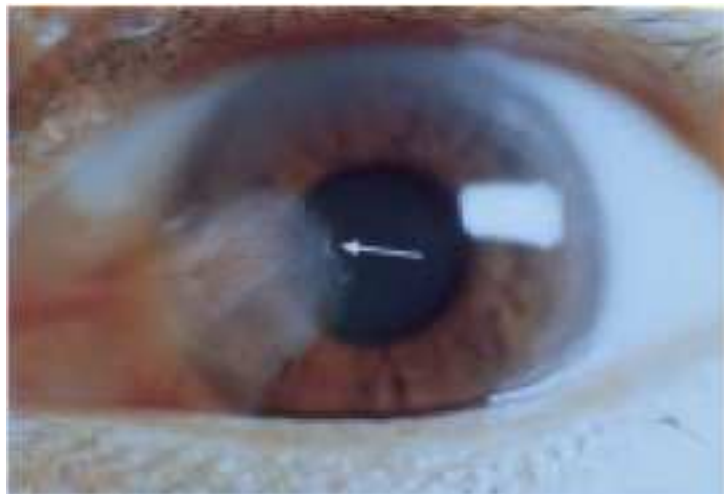
En règle générale, il évolue avec une extrême lenteur et met plusieurs mois ou années à progresser de 1 mm. Il est commode de surveiller l'évolution millimétrique selon les deux paramètres définis par la hauteur au limbe d'une part, la sécante au limbe d'autre part. La prise régulière (tous les 6 mois) de clichés facilite cette surveillance.

## **Pérygion évolutif :**

Zone de Fuchs : limite centrale de la zone de progression avasculaire



Ilots de Fuchs : îlots cellulaires de progression centripète



## **2) Critères réfractionnels :**

La baisse d'acuité visuelle observée lors d'un ptérygion peut être en rapport avec un envahissement du centre cornéen ou avec l'apparition d'un astigmatisme induit.

Lors de sa progression, le ptérygion, par la traction qu'il provoque, aplatit la cornée dans le sens horizontal, diminuant ainsi la courbure du méridien horizontal. Il en résulte un astigmatisme conforme à la règle.

L'astigmatisme conforme à la règle induit par le ptérygion a fait l'objet de nombreux travaux. Il apparaît ainsi qu'une lésion s'étendant sur plus de 45 % de la longueur du méridien horizontal ou à moins de 3,2 mm de l'axe visuel augmente le degré d'astigmatisme induit [81,82].

La surveillance de la déformation cornéenne par la mesure régulière des courbures cornéennes au kératomètre de Javal ou mieux par topographie cornéenne représente un excellent moyen de juger de l'évolutivité d'un ptérygion.

## **3) Critères fonctionnels :**

Tout ptérygion jusque-là bien supporté devenant irritant est suspect d'évolutivité.

#### **4) Critères biomicroscopiques: (page 56)**

##### ***4-1) Etat de la vascularisation :***

-Les vaisseaux du ptérygion convergent du corps vers la tête où ils se terminent en formant une anse capillaire se limitant au ptérygion, sans jamais déborder sur la surface cornéenne. Ceux-ci ont une direction perpendiculaire aux capillaires conjonctivaux normaux, ainsi qu'un calibre plus important. Une vascularisation abondante concourt à une croissance plus rapide.

##### ***4.2) La zone progressive de Fuchs***

Située au-delà de la tête, parallèle à elle et occupant généralement toute sa hauteur. Elle correspond à une opacification cornéenne sous-épithéliale blanchâtre ou grisâtre, d'aspect nébuleux, aux contours imprécis, elle représente un facteur évolutif important.

##### ***4.3) Les îlots de Fuchs***

Ils sont situés en avant de la zone de progression. Ils correspondent à un oedème de la couche basale de l'épithélium cornéen lié aux déhiscences de la membrane de Bowman. Il s'agit d'opacifications en forme d'îlots profonds sous-épithéliaux, souvent colorés par la fluorescéine, témoignant de la fragilité épithéliale. Plus leur nombre est important, plus la lésion est évolutive. Se sont des éléments d'activité du ptérygion.

##### ***4.4) La ligne de Stocker :***

C'est une ligne brune située en avant de la tête du ptérygion qui correspond à une accumulation d'hémosidérine dans la membrane de Bowman. Cette ligne indique que le ptérygion n'évolue plus depuis quelques années ,c'est donc un marqueur d'inactivité ; en effet , elle n'a pas le temps de se former quand le ptérygion est actif.

#### ***4.5) Signes de traction :***

Des signes de traction sont à rechercher :

- une traction sur la cornée peut entraîner des plis radiaires descemetiques ;
- une traction sur le canthus interne peut entraîner le déplacement du repli semi-lunaire et une ectopie temporale de la caroncule parfois en regard du méat lacrymal inférieur.

#### **D. Classification :**

Ils existe plusieurs classifications qui reflètent plus les caractéristiques morphologiques et le degré d'atteinte cornéenne de la lésion que le caractère actif ou évolutif du ptérygion .

##### 1) Classification selon Tan :

En fonction de son épaisseur le ptérygion obstrue plus ou moins la visibilité des vaisseaux épiscléaux sous-jacents. Donc en fonction de sa transparence une classification morphologique en 3 stades a été établie :

- **GRADE 1** : atrophique , les vaisseaux épi scléaux sous le corps sont clairement distingués et non masqués.
- **GRADE 2** : intermédiaire , la visibilité des vaisseaux épi scléaux partiellement obstruée par le ptérygion.
- **GRADE 3** : charnu , les vaisseaux épi scléaux sont complètement masqués par le corps du ptérygion.

## **2) Classification anatomique :**

Classification décrite dans Cornand en fonction de l'empiètement du ptérygion sur la cornée .

### **A- Le type I :**

Il correspond à la forme de début de la maladie. L'envahissement cornéen ne dépasse pas 2 mm. Le corps ptérygial n'a ni épaisseur, ni consistance.

### **B- Le type II :**

Il correspond à une forme évolutive de la maladie. L'empiètement cornéen se situe entre 2 et 4 mm et atteint la zone para-centrale. L'épaisseur du corps est importante, les vaisseaux y sont nombreux et dilatés, la zone progressive large.

### **C- Le type III :**

Il est plus rare et correspond à une forme très évoluée. L'envahissement cornéen est supérieur à 4 mm , atteint l'aire pupillaire .Dans ce dernier type le ptérygion s'accompagne d'une baisse de l'acuité visuelle . Les vaisseaux sont abondants, et la zone progressive de Fuchs est bien visible.

## **E- Formes cliniques : (page 63,64)**

### **1)Ptérygion primaire :**

C'est un ptérygion qui n'a subi aucune intervention chirurgicale.

C'est la forme primaire de la maladie.

### **2)Ptérygion récidivant :**

La récurrence est la principale complication du traitement chirurgical du ptérygion. Le ptérygion récidivant est la forme post-chirurgicale du ptérygion. Cette forme peut être plus sévère que la forme primaire préopératoire. Les cas de sympléharons et de diplopie par rétraction sont rares pour les formes

primaires, mais plus fréquents pour les formes récidivantes. Le symplépharon entraîne des anomalies de la statique des paupières (éversion du méat lacrymal) .

### **3)Forme quiescente :**

Elle correspond à un ptérygion non évolutif, au corps mince, aux vaisseaux peu nombreux, sans îlots de Fuchs, sans atteinte épithéliale, sans signes d'appel.

### **4)Forme évolutive :**

Un ptérygion ne présentant pas d'indication chirurgicale doit bénéficier d'une surveillance régulière afin de déterminer son caractère évolutif . La forme évolutive présente un risque d'envahissement de l'axe optique avec un risque de séquelles cornéennes si l'axe optique est envahit .

Elles donnent généralement quelques signes fonctionnels (gêne, picotement, larmoiement, rougeur oculaire). Anatomiquement, le corps est beaucoup plus saillant, charnu, parcouru par de nombreux vaisseaux actifs.

La zone progressive de Fuchs est le plus souvent marquée avec une tête dentelée, large, précédée d'îlots de Fuchs altérant l'épithélium cornéen. On observe une modification de l'astigmatisme dans son importance ou dans son axe.

La surveillance du ptérygion se fait par la mesure de la réfraction ( évolution de l'astigmatisme en l'absence de kératocône associé ), de l'acuité visuelle, du grade de classification , de la mesure millimétrique de l'envahissement cornéen.

Des examens complémentaires peuvent faciliter cette surveillance, notamment des photographies répétées et la topographie cornéennes.

### **5)Forme maligne :**

Il s'agit d'un ptérygion ayant une extension rapide vers le centre de la cornée avec un corps très charnu et vascularisé. L'évolution se produit dans un

contexte inflammatoire marqué et permanent. Il est plus fréquent dans les pays tropicaux ou lors des récurrences postopératoires.

Ce sont les formes les plus envahissantes, empiétant rapidement sur la zone visuelle, faisant toute leur gravité. La dégénérescence maligne ou l'association à une tumeur maligne du limbe sclérocornéen est rarissime. Des cas de transformation maligne en épithélioma spinocellulaire développé à partir de l'épithélium de revêtement ont été rapportés [44].

#### **6)Formes symptomatiques :**

On décrit des formes kystique, membraneuse, pseudo-tumorale, hémorragique, variqueuse, adipeuse.

– Forme membraneuse : la plus fréquente en Europe.

– Forme pseudotumorale : ptérygion rouge, saillant et très vascularisé. Il prédomine dans les pays tropicaux.

– Forme hémorragique où le ptérygion est déplissé par une hémorragie.

– Forme variqueuse : importante dilatation vasculaire.

– Forme kystique avec présence de kystes séreux.

– Forme adipeuse.

#### **7)Formes topographiques :**

La localisation préférentielle des ptérygions se situe dans le secteur nasal de la conjonctive bulbaire. Il peut cependant exister des ptérygions à double localisation nasale et temporale.

La localisation préférentielle des ptérygions se situe dans le secteur nasal de la conjonctive bulbaire. Il peut cependant exister des ptérygions à double localisation nasale et temporale, voire de rarissimes ptérygions quadruples.

Certains ptérygions particulièrement évolués peuvent s'étendre en dedans vers le repli semi-lunaire et atteindre la caroncule. Ceux-ci développent des

adhérences avec les plans profonds, notamment avec le tendon d'insertion sclérale du muscle droit médial, source de diplopie par limitation de l'abduction. D'autres ont une étendue limbique particulièrement développée. Enfin, les ptérygions récidivant et les plus sévères peuvent développer des symblépharons.

### **Schémas photos**

#### **Ptérygion primaire :**



**Ptérygion : forme kystique**



**Ptérygion : forme récidivante avec symblépharon**



## **8)Formes compliquées : (22)**

### **a)Baisse d'acuité visuelle :**

La baisse d'acuité visuelle par ptérygion se voit dans les régions à forte prévalence. Cela provient de l'envahissement de l'axe visuel par le ptérygion ou par l'astigmatisme qu'il induit.

Le ptérygion évolue progressivement vers l'apex cornéen à une vitesse variable d'un patient à l'autre. Tout ptérygion tendant à s'approcher de l'axe visuel doit être opéré afin de réduire les séquelles visuelles. Un leucome cornéen peut compliquer en postopératoire un ptérygion ayant envahi l'axe optique.

### **b)Astigmatisme induit :**

L'astigmatisme induit par le ptérygion est un astigmatisme direct conforme à la règle (l'axe le plus plat est à  $0^\circ$ ). C'est un astigmatisme irrégulier notamment dans l'hémi-méridien de la lésion ( hémiméridien nasal) .

Dans les cas d'astigmatisme important et irrégulier , la correction de cet astigmatisme est incomplète et le traitement chirurgical est justifié. L'astigmatisme est d'autant plus important que le ptérygion envahit la cornée.

On observe en postopératoire une diminution de l'astigmatisme induit une diminution des irrégularités de surface et un moindre aplatissement dans l'axe horizontal sur les topographies cornéennes.

Deux théories s'affrontent pour expliquer la physiopathologie de l'astigmatisme dans le ptérygion, la traction et le film lacrymal.(85,84) Cependant ces deux théories peuvent s'associer.

Certains auteurs expliquent l'astigmatisme induit par une traction du ptérygion sur cornée avec un aplatissement dans l'axe de la lésion. Des plis radiaires de la membrane de Descemet en avant du ptérygion peuvent être retrouvés et étayent cette hypothèse.

La disparition de ces plis à J1 post-opératoire de l'exérèse de ptérygion met en évidence la levée de cette traction.

La traction sur le canthus interne est mise en évidence par le déplacement du repli semi-lunaire et l'ectopie de la caroncule. Ce mécanisme de traction en interne pourrait également exister en externe de la cornée.

Récemment, la présence de myofibroblastes a été mise en évidence dans la tête et le corps du ptérygion. Ces myofibroblastes confèrent une élasticité et seraient un argument pour une traction exercée par le ptérygion.

D'autres auteurs expliquent l'astigmatisme induit par l'effet de prisme lacrymal en avant de la tête du ptérygion. L'élévation de la tête du ptérygion par rapport à la surface cornéenne entraîne une accumulation de larmes en avant de la tête du ptérygion. Cette accumulation de larmes a un effet de prisme dont la base est orientée vers la tête du ptérygion et le sommet vers l'apex cornéen.

L'effet du film lacrymal est démontré par une différence significative de l'astigmatisme avant et après tamponnement des larmes. L'astigmatisme mesuré par topographie cornéenne, diminue par l'assèchement des larmes en avant de la tête du ptérygion.(85)

### **c) Diplopie :**

La diplopie est soit une diplopie monoculaire par l'astigmatisme induit , soit une diplopie binoculaire par la limitation du mouvement du globe oculaire par le ptérygion. Cette limitation de motricité oculaire est une limitation de l'abduction par la traction du ptérygion.

### **d)Inflammation :**

L'inflammation est côtée par l'importance des signes fonctionnels de surface, la rougeur et la vascularisation du ptérygion.

**e)L'infection :**

Des infections conjonctivales secondaires peuvent être retrouvées ;

**f)L'Hémorragie intraptérygiale :**

Elle se fait par rupture d'un vaisseau intraptérygial.

**e)L'association à des tumeurs malignes :**

Le ptérygion n'est pas une lésion précancéreuse, mais son diagnostic différentiel avec une tumeur limbique maligne est indispensable. Les ultraviolets entraînent un risque de ptérygion mais surtout un risque de tumeur maligne cutanéomuqueuse (carcinome spinocellulaire, mélanome).

Toute exérèse chirurgicale de ptérygion nécessite une analyse anatomopathologique pour éliminer toute lésion maligne associée. L'exérèse d'une lésion maligne non détectée serait gravissime pour le pronostic visuel et vital du patient.

**V- PARACLINIQUE :**

**A- Photographies :**

La photographie à la lampe à fente du ptérygion permet de faciliter sa surveillance clinique. En répétant les clichés lors de consultations espacées, on peut suivre et documenter la taille, le grade, la vascularisation, l'inflammation et l'envahissement cornéen du ptérygion. C'est un bon outil dans le suivi du ptérygion primaire ou récidivant.

**B- Autofluorescence : (86,87)**

Des études ont recherché une autofluorescence des ptérygions. Elles ont retrouvés une autofluorescence des ptérygions, des pingouécules, deux affections favorisées par les dommages cellulaires dus aux ultraviolets. Cette autofluorescence peut s'expliquer par plusieurs phénomènes incertains

(altération du collagène molécules de dégradations cellulaires , cellules limbiques activées, aplatissement cornéen).

L'autofluorescence a une implication dans le développement des connaissances physiopathologiques encore incertaine et peut être dans l'évaluation d'une certaine activité du ptérygion ( caractère progressif ) . Son interprétation est subjective et son application reste dans le domaine de la recherche.

### **C- Topographie cornéenne :**

La topographie cornéenne permet de déceler une déformation cornéenne pouvant être induite par le ptérygion, notamment un astigmatisme irrégulier.Elle permet également un suivi des ptérygions non opérés (évolution de l'astigmatisme en l'absence de kératocône) et un suivi de la régression de l'astigmatisme après chirurgie ( topographie pré et post-opératoire ).

La topographie cornéenne indispensable dans le bilan des chirurgies réfractive (préopératoire et/ou postopératoire ) trouve également sa place dans la chirurgie du ptérygion .

### **D- Analyse tissulaire par microscopie confocale in vivo :** (page 72-75)

C'est l'étude in vivo de la structure tissulaire du ptérygion par une technique non invasive, reproductible, grâce au Heidelberg Retina Tomograph associé à son module cornéen. En effet il permet d'étudier à une échelle quasi cellulaire l'inflammation conjonctivale , les tumeurs de la conjonctive ; c'est un examen simple a traumatique et de réalisation rapide .

En effet on aura un aperçu sur l'épithélium ptérygial grâce aux empreintes conjonctivales pour une meilleure évaluation des caractéristiques d'évolutivité et d'activité des ptérygions. L'épithélium conjonctival recouvrant le ptérygion

est composé de cellules de grandes tailles dont le noyau est réfringent. Ces cellules sont plus volumineuses avec un rapport nucléocytoplasmique inférieur aux cellules de l'épithélium cornéen. Cet épithélium a une épaisseur comprise entre 30 et 40  $\mu\text{m}$ , mais pouvant être plus fin, voire par endroits composé d'une seule couche cellulaire.

L'épithélium cornéen lui présente des cellules polygonales et sombres facilement repérables. Les limites conjonctivales sont nettes et non réfringentes par le gel lacrymal accumulé dans le repli net du ptérygion.

Le stroma ptérygial montre une trame fibreuse. Son maillage fibreux réfringent est plus ou moins serré et contient des vaisseaux sanguins de taille variable dans toute sa surface (fig 1,2). La vascularisation étant d'autant plus importante que le ptérygion est actif. L'analyse de la vascularisation et du flux sanguin par des ptérygions par cette technique *in vivo* permet d'évaluer l'évolutivité du ptérygion.

Les vaisseaux forment des anses à l'extrémité de la tête du ptérygion et ne pénètrent pas en cornée saine. (fig 3)

La transition entre la cornée saine et le ptérygion est irrégulière, avec modification progressive des cellules de l'épithélium cornéen adoptant la forme des cellules conjonctivales. Les îlots de Fuchs correspondent à des amas cellulaires plus réfringents que les cellules cornéennes, à limites floues en regard de la tête du ptérygion.

La zone de transition devient parfois réfringente et irrégulière, correspondant à la zone de progression de Fuchs. Des cellules dendritiques peuvent être retrouvées dans le stroma cornéen en regard de la tête du ptérygion. Ces cellules sont un marqueur d'inflammation.

Le doigt de gant épithélial correspond à la formation de lobes latéraux de part et d'autre du ptérygion supérieur et inférieur. Il est formé des deux épithéliums qui se réfléchissent et sont séparés de tissu conjonctif .

Cette technique de microscopie confocale, développée depuis les années 1990 pour étudier les couches anatomiques de la cornée in vivo , se montre intéressante dans l'étude du ptérygion notamment pour évaluer son caractère évolutif. Cette technique est novatrice dans cette indication.

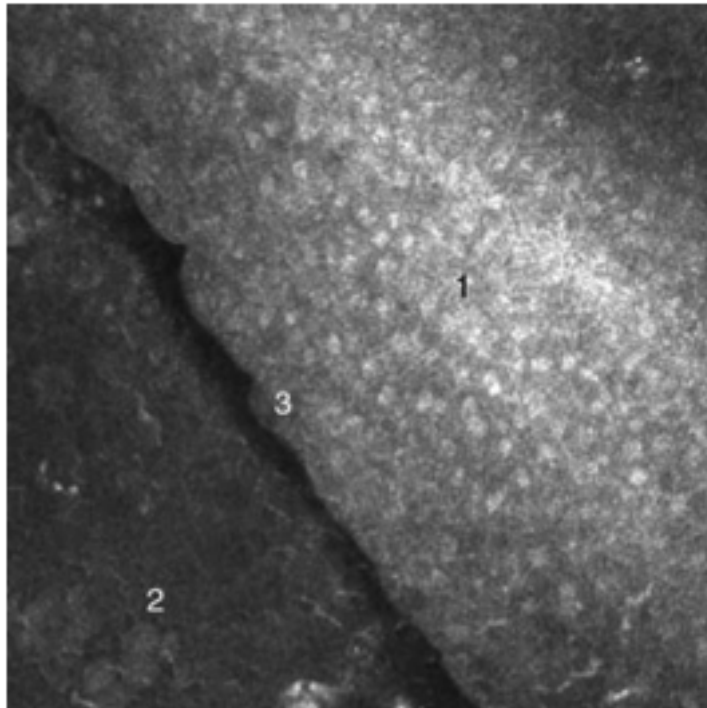
### **E- Tomographie à cohérence optique du segment antérieur ( OCT ) :**

Utilisée fréquemment pour l'étude de l'angle irido-cornéen dans le glaucome et l'étude cornéenne ( capot postchirurgie réfractive, pathologie cornéenne), l'OCT du segment antérieur analyse les constituants du segment antérieur .

Dans le ptérygion on peut alors étudier l'épaisseur cornéenne ( recherche d'un amincissement ) , l'aplatissement et la traction du ptérygion sur la cornée, l'étalement des larmes par exemple.

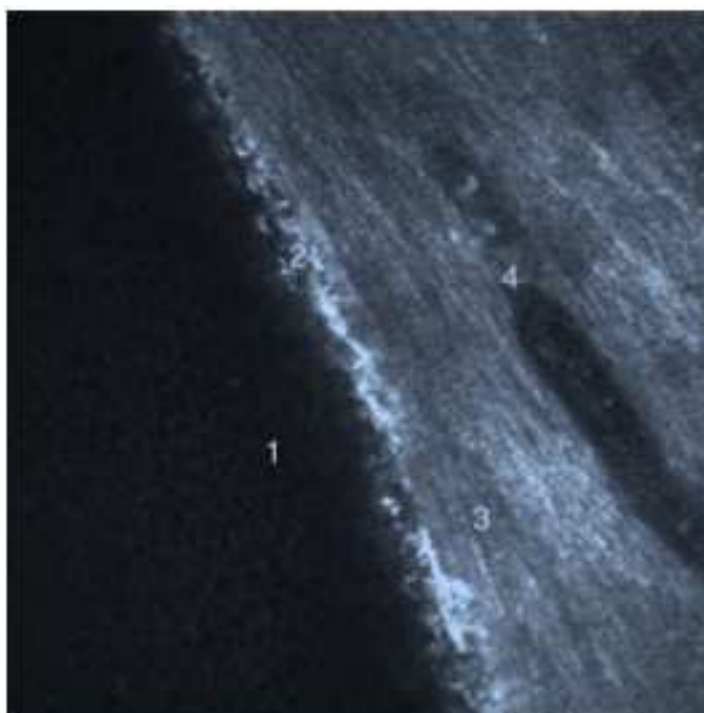
**Figure 1 : Epithélium conjonctival recouvrant le corps du ptérygion**

1 : Ptérygion ; 2 cornée saine ; 3 depression entre ptérygion et conjonctive saine remplie de gel lacrymal

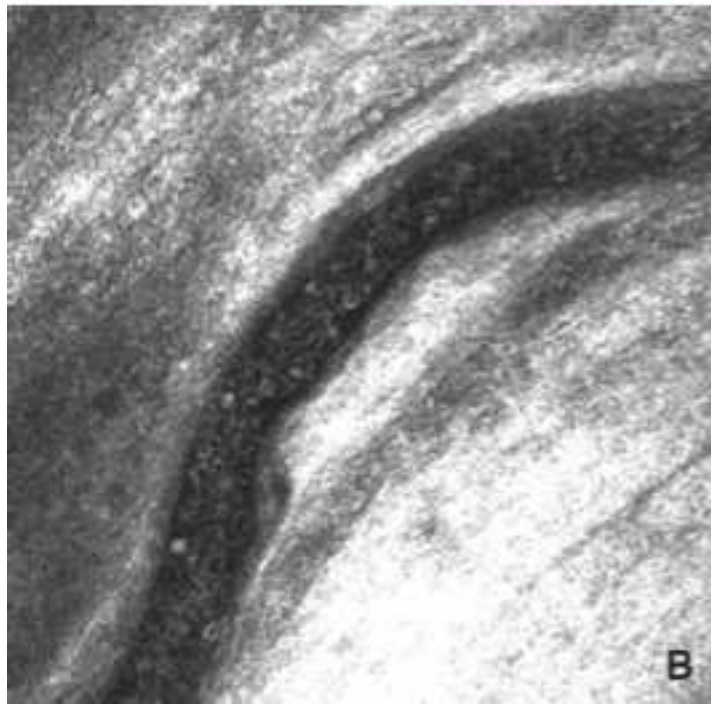
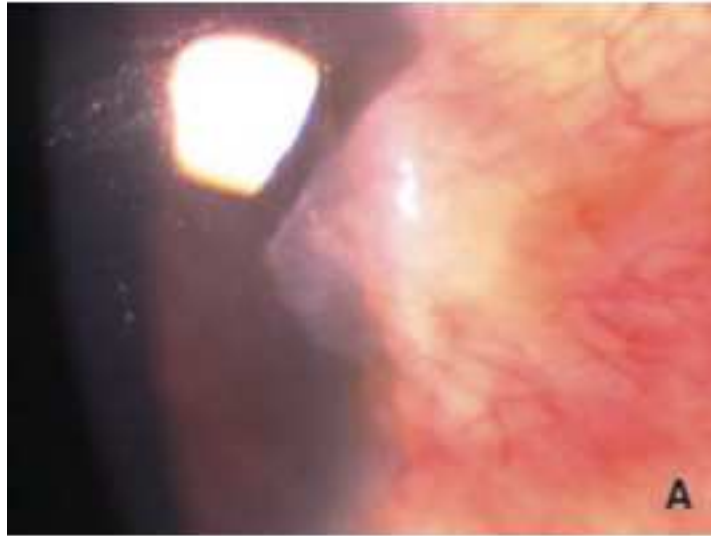


**Figure 2 : Coupe transversale passant par le bord du même ptérygion au niveau de son col**

1 épithélium cornéen ; 2 épithélium conjonctival recouvrant le ptérygion ; 3 stroma ptérygial ; 4 vaisseau intra-stromal



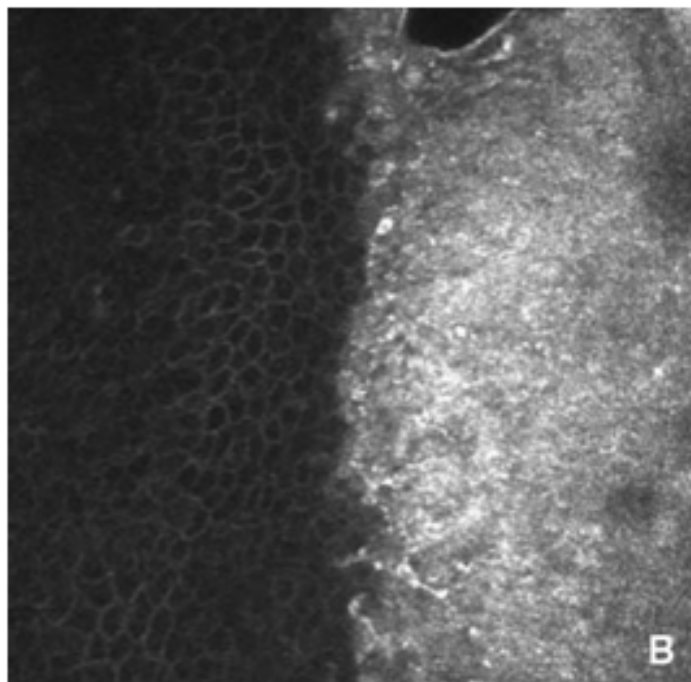
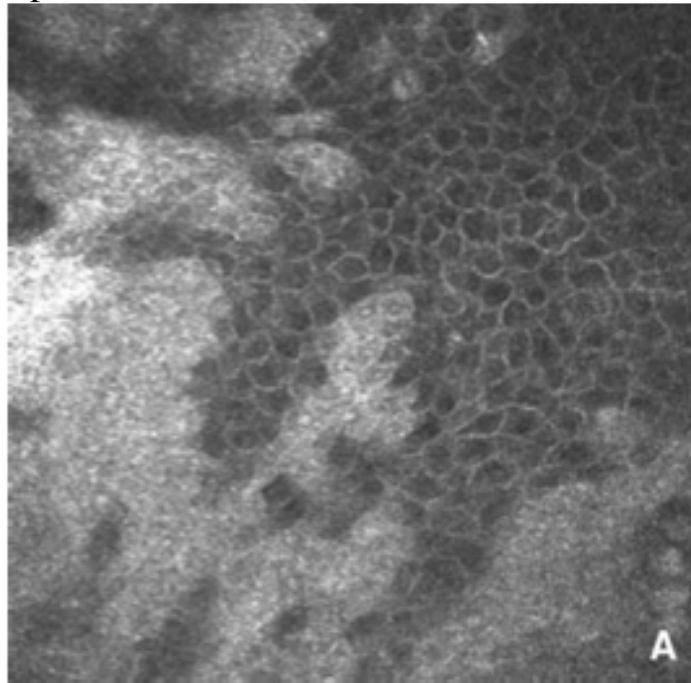
**Figure 3 : Gros vaisseaux intrastromaux parcourant le corps d'un ptérygion au biomicroscope (A) et en microscopie confocale (B) .**



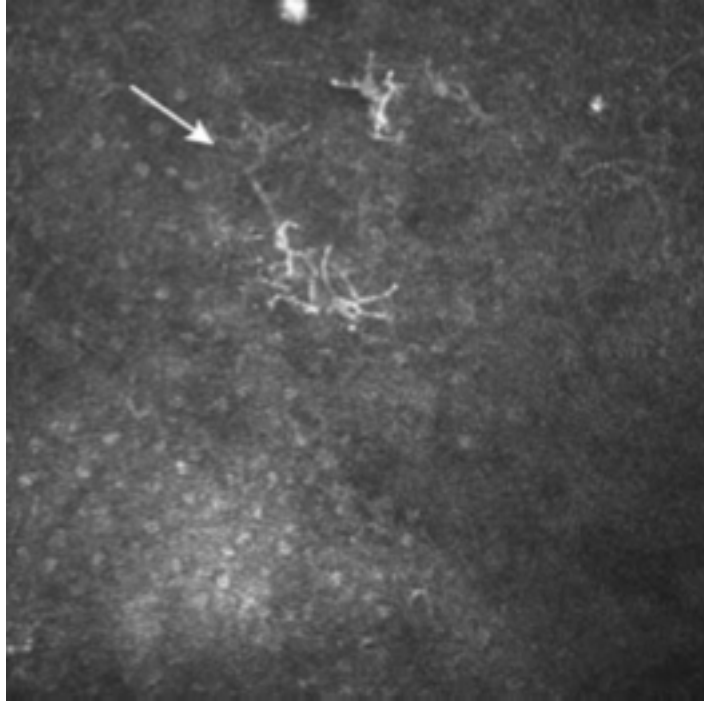
### **Figure 4**

A : Ptérygion actif avec une zone de transition irrégulière et une cornée infiltrée de digitations réfringentes à gauche.

B : Ptérygion peu actif présentant une zone de transition irrégulière mais une cornée peu infiltrée.



**Figure 5 : Nombreuses cellules dendritiques (flèche) dans le stroma cornéen en regard de la tête d'un ptérygion actif :**



## **VI. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL (80,88,89) (page78)**

### **A- La cicatrice ptérygoïde ou pseudo-ptérygion :**

Il s'agit d'un repli conjonctival cicatriciel faisant suite à un traumatisme cornéen (brûlure, ulcère) et dont la pointe adhère à la cornée. De forme irrégulière, elle siège dans n'importe quel secteur de la surface oculaire.

À la différence du ptérygion, elle n'évolue pas et reste stationnaire, ne présentant donc ni zone progressive, ni îlot de Fuchs. Sa constitution est rapide, limitée dans le temps et l'espace comme tout processus de réparation et de cicatrisation.

### **B- Le pannus hypertrophique :**

Il siège surtout au niveau du limbe supérieur et entre dans le cadre des limbites chroniques de nature habituellement allergique.

### **C- Pemphigus :**

Dermatose bulleuse auto-immune, il peut donner au niveau oculaire un aspect de bride au niveau des culs-de-sac conjonctivaux. Il s'agit d'une masse jaunâtre triangulaire, avasculaire, située dans la zone inter-palpébrale. Il s'agit d'une masse jaunâtre triangulaire, avasculaire, située dans la zone inter-palpébrale.

### **D- Le kyste dermoïde du limbe :**

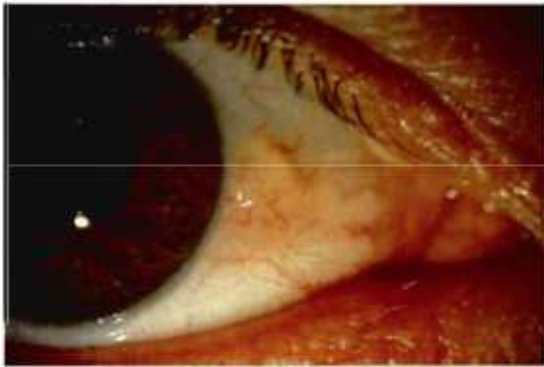
C'est une tumeur congénitale, blanchâtre ou jaune pâle, opaque, compacte, enchâssée dans le limbe et bombante, qui correspond à un résidu embryonnaire d'origine ectodermique. Non évolutif il peut porter des cils.

Il est le plus souvent diagnostiqué à la naissance et peut être associé à des malformations congénitales du premier arc branchial, tel le syndrome de Goldenhar (appendices préauriculaires, fistule orale, dysostose mandibulaire). Histologiquement, il est constitué par un collagène dense, recouvert d'un

épiderme comportant typiquement des annexes pilosébacées et sudorales. L'évolution est stationnaire et son exérèse est réalisée généralement dans un but esthétique.



Dermoïde du limbe et appendices préauriculaires dans le cadre d'un syndrome de Goldenhar



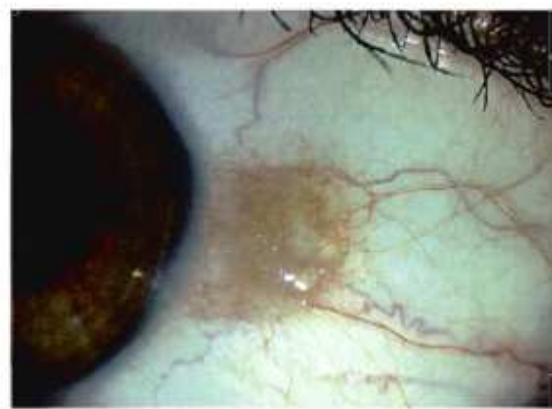
Pinguécula



Dermoïde du limbe centré par un cil



Rosacée oculaire



Naevus conjonctival

### **E- Pinguecula :**

C'est une prolifération du tissu de soutien sous-épithélial formant une saillie jaunâtre triangulaire, avasculaire de la conjonctive, plutôt nasale , n'envahissant jamais la cornée .

### **F- La rosacée oculaire :**

L'acné rosacée est une maladie chronique de cause inconnue atteignant la peau et l'oeil et survenant habituellement entre 40 et 50 ans. Les signes dermatologiques comprennent la couperose, l'existence de « flushes», la présence de papules, pustules et télangiectasies au niveau du visage.

Du point de vue ophtalmologique, on retrouve une hyperhémie conjonctivale, une blépharite, une meibomiite, des télangiectasies des bords libres et des chalazions à répétitions. La kératite rosacée est peu fréquente et aspécifique, associant une kératite ponctuée superficielle, des néovaisseaux et des opacités cornéennes.

L'hygiène palpébrale et un traitement local mouillant sont donnés en première intention. Les tétracyclines par voie générale peuvent également se justifier dans les formes les plus avancées.

### **G-. Les tumeurs conjonctivales : (page 82)**

#### **1). Le naevus conjonctival :**

Les naevi de la conjonctive prennent souvent l'aspect d'une tumeur conjonctivale pigmentée quiescente dans la région inter-palpébrale limbique. La couleur peut varier de brun sombre à rose, plus ou moins pigmenté.

Un naevus peut grossir au cours de l'enfance, de la puberté et de la grossesse, par augmentation de son contenu en mélanine, par activité mitotique ou par inflammation secondaire.

Un mélanome peut se développer dans un naevus de manière rare avant l'âge de 18 ans ou de novo.

## **2). Le dermoépithéliome de Parinaud :**

C'est une tumeur naevique, associée à des cellules à mucus formant des kystes translucides ou jaunâtres, bien visible au biomicroscope. De couleur saumonée, elle est généralement séparée du limbe par un espace sain.

## **3). Le lymphome conjonctival:**

La conjonctive peut être le siège d'une prolifération lymphocytaire bénigne ou maligne. Il s'agit d'une infiltration sous-conjonctivale lisse, de couleur saumonée, pour laquelle la différenciation entre la bénignité et la malignité, ainsi que l'estimation du potentiel malin ne peut se faire qu'à l'aide de l'examen anatomopathologique.

Il siège en général à distance du limbe, infiltrant avec prédilection des culs-de-sac conjonctivaux.

## **4). La néoplasie intra-épithéliale conjonctivale :**

Encore appelée carcinome in situ, dysplasie conjonctivale, épithélioma in situ ou maladie de Bowen, elle correspond à une prolifération maligne de l'épithélium conjonctival.

L'aspect clinique est celui d'une masse charnue, gélatineuse, rosée et translucide, étendue au limbe et empiétant sur la cornée. Très caractéristiques sont les filets vasculaires, formant autant de petits pédicules nutritifs.

Ces lésions concernent généralement l'homme d'un certain âge. Chez les patients les plus jeunes, elles peuvent indiquer la présence d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'extension cornéenne se fait en respectant la membrane de Bowman, puisqu'il s'agit d'une extension épithéliale isolée dans la plupart des cas.

Toutefois, certains carcinomes in situ peuvent évoluer vers un épithélioma spinocellulaire invasif. Il y a une importante tendance à la récurrence (environ 50%).

#### **5) Kystes conjonctivaux :**

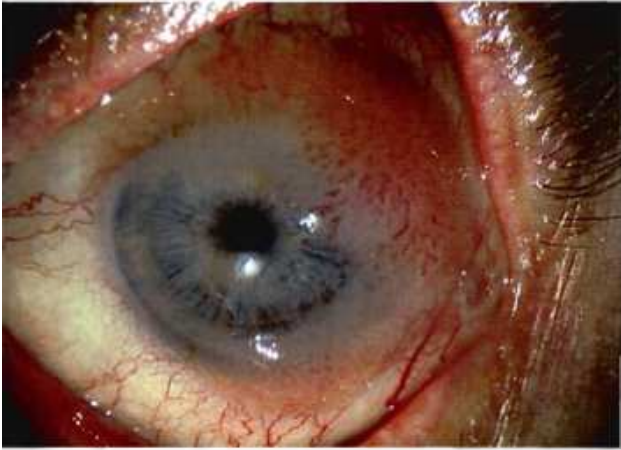
Ils sont acquis (post traumatique ou post chirurgie ) ou congénitaux et correspondent à des cellules épithéliales implantées dans le stroma dont les sécrétions vont faire varier le volume du kyste .

#### **6) Maladie de Kaposi :**

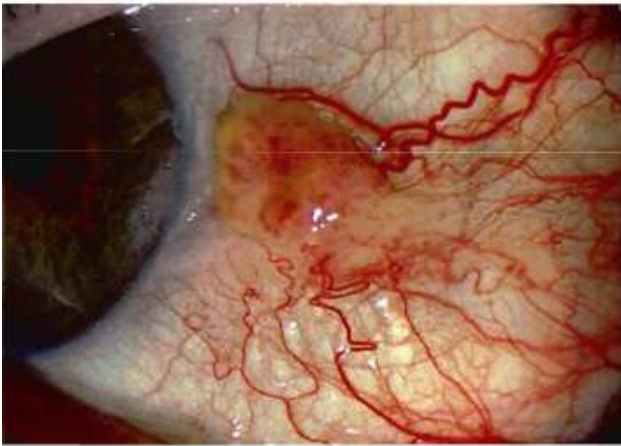
Plus fréquente dans sa forme cutanée , elle peut être retrouvée dans les conjonctives des stades du sida . C'est un nodule bleu rougeâtre , vascularisée.

#### **7) Papillome épidermoïde :**

C'est une tumeur naevique caractérisée par des kystes translucides ou jaunâtres. Elle est séparée du limbe par un espace sain . C'est une tumeur toujours bénigne.



Carcinome épidermoïde



Carcinome épidermoïde infiltrant



Lymphome

## **IX. LE TRAITEMENT :**

### **A- Principe :**

L'objectif du traitement idéal est de réduire les signes fonctionnelles , améliorer l'acuité visuelle , et de restituer, après ablation de la néoformation, un profil cornéoscléral indemne de toute rupture de continuité afin de diminuer au maximum le risque de récurrence.

### **B- Traitement prophylactique :**

La prévention du ptérygion repose sur la protection des sujets exposés vis-à-vis des facteurs à l'origine de cette néoformation.

*Le port de lunettes* enveloppantes avec verres teintés et filtrants élimine au maximum les rayonnements ultraviolets et protège la surface oculaire des microtraumatismes (90).

*Le reclassement professionnel* des métiers à risque (ouvriers du feu, travail en atmosphère agressive.. .), destiné à supprimer un environnement atmosphérique

### **C- Traitement médical :**

#### **1). Les collyres antiseptiques :**

Ils sont utiles en pré ou en post-opératoire pour lutter contre les surinfections.

#### **2). Les collyres corticoïdes :**

En diminuant la vascularisation, les phénomènes inflammatoires et l'activité fibroblastique, ils sont un adjuvant post-opératoire indispensable (91). Ils seront prescrits immédiatement après le geste chirurgical, avec une posologie intense au départ puis progressivement dégressive, sur une durée prolongée de plusieurs mois. Une surveillance régulière, notamment de la pression intra-oculaire, est impérative.

### **1) Les antimitotiques :**

Ils s'opposent à la prolifération cellulaire caractérisant le ptérygion et sont utilisés comme adjuvants à la chirurgie.

#### **3.1). Le thiotépa (triéthylène thiophosphoramide) (92) :**

Utilisé depuis 1962 par Meacham dans la prévention des récurrences post-opératoires (94), le thiotépa est un antimitotique du groupe des alkylants, agissant en inhibant la prolifération des néovaisseaux.

Le traitement est débuté au deuxième jour post-opératoire, à la posologie de 4 instillations par jour et poursuivi pendant 6 à 8 semaines selon le risque de récurrence et la tolérance.

Plusieurs effets secondaires ont été rapportés : irritation conjonctivale, vasodilatation des vaisseaux conjonctivaux, photophobie, dépôts noirâtres dans les culs-de-sac conjonctivaux, dépigmentation des paupières chez les sujets pigmentés, allergies conjonctivo-palpébrales obligeant à l'arrêt du traitement.

Aucune complication majeure pouvant mettre en cause la vitalité du globe oculaire n'a été mise en évidence. Ce produit n'est disponible en France que par l'intermédiaire des pharmacies des hôpitaux.

Cet inconvénient, ajouté à celui de son mode de conservation (au réfrigérateur pour une durée maximale d'une semaine), a quasiment conduit à son abandon.

#### **3.2). La mitomycine C (95) :**

Antibiotique à propriété antimitotique, la mitomycine C inhibe la prolifération capillaire et prévient la revascularisation de la zone de dénudation sclérale. In vitro, elle inhibe le ptérygion et les fibroblastes de la capsule de Tenon (96). Elle fut tout d'abord administrée par voie topique en post-opératoire, à dose dégressive, sur une durée d'un mois. Mais ce mode d'utilisation a été

entaché de nombreux effets secondaires, parfois gravissimes : ulcérations cornéennes, iritis, cataracte, hypertonie, scléromalacie ( 99), voire nécrose sclérale pouvant aller jusqu'à la perforation ( 97,98).

On préfère utiliser la mitomycine C comme traitement adjuvant per-opératoire, en appliquant une éponge triangulaire de cellulose imbibée de mitomycine C à 0,02 ou 0,04 % sur la zone sclérale dénudée 3 à 5 minutes, suivi d'un rinçage abondant au sérum physiologique (100).

Donnenfeld ( 50) l'utilise en injection sous-conjonctivale avant l'excision chirurgicale : cette façon de procéder minimiserait sa toxicité épithéliale.

Quel que soit le mode d'administration, l'usage de la mitomycine C doit être réservé aux ptérygions à haut risque de récurrence et être maniée avec précaution du fait de ses effets secondaires.

#### **4-Le Bévacicumab ( Avastin ) (102,103)**

C'est une molécule anti-angiogénique. Initialement cette molécule est utilisée dans le cancer colo-rectal . Elle trouve par la suite une implication dans le traitement de maladies oculaires.

Elle est utilisée en injection intravitréenne dans les pathologies rétinienne néovascularisantes prolifératives ( DMLA exsudative , rétinopathie diabétique proliférante ) .Des injections sous conjonctivales de Bévacicumab ( 2,5 mg/ 0,1 ml ) ont été réalisées dans le but de diminuer la densité vasculaire dans le ptérygion et donc d'entraîner sa régression.

En effet les antiangiogéniques sont intéressants pour lutter contre les facteurs angiogéniques . Ces derniers sont augmentés dans le ptérygion et jouent un rôle angiogénique dans sa physiopathologie .Nous détaillerons plus loin les

mécanismes d'action puisque le traitement des ptérygions par Avastin constitue l'objet de notre travail.

### **5- Les autres médicaments :**

Le 5-fluorouracile est un anti-métabolite, agissant principalement sur la synthèse d'ADN en bloquant l'activité de la thymidate synthétase. Son action antiproliférante est utilisée dans la chirurgie du glaucome. Une étude contrôlée et prospective a montré son efficacité dans le traitement des ptérygions en diminuant le taux de récurrences(104).

Le 5-FU est aussi injecté en sous conjonctivale, en post-opératoire, à la dose de 5 mg ,le 5-FU en sous conjonctivale diminue les récurrences(105). La doxorubicine, la cyclosporine ou encore l'acétonide de triamcinolone ( 106 ) sont plus rarement utilisés dans la prévention des récurrences post-opératoires.

Le tranilaste, un antiallergique, réduirait in vitro de manière significative la prolifération des fibroblastes issus des ptérygions et pourrait éviter la récurrence ou le développement du ptérygion in vivo (107). Les inhibiteurs de la cyclooxygénase 2 pourraient jouer un rôle dans la prévention des ptérygions primaires ou des récurrences (108,109 ).

## **C Les moyens physiques :**

### **1-La cryothérapie ( 26) :**

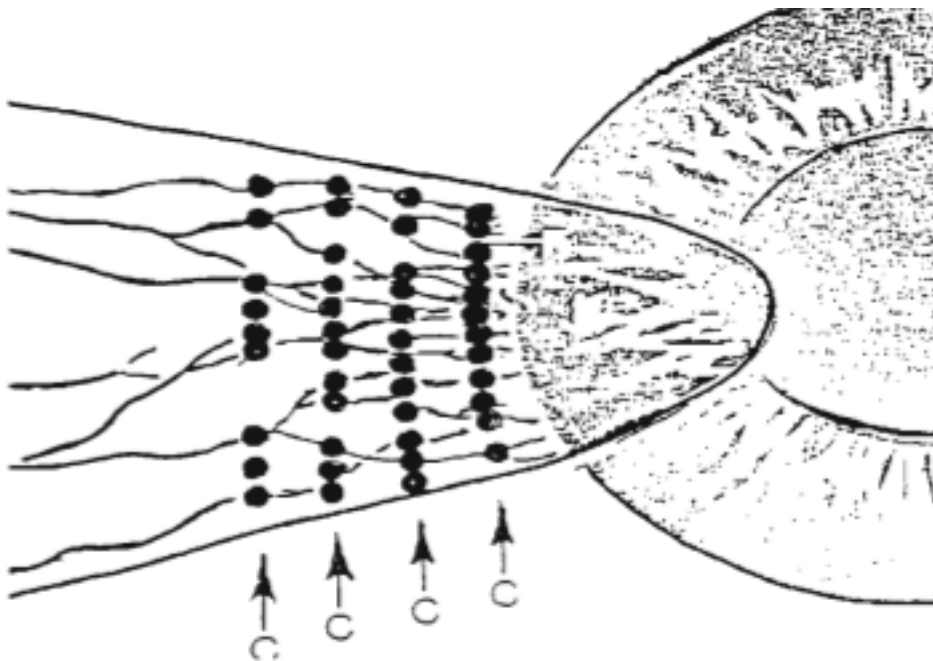
Sans effet sur les ptérygions, en particulier sur les formes récidivantes, la cryothérapie se heurte à la résistance au froid du tissu conjonctif et des gros vaisseaux.

## **2-La photocoagulation par le laser argon :**

Elle a pour but d'occlure les principaux pédicules vasculaires nourriciers du ptérygion, soit au stade pré-chirurgical afin de s'opposer à l'évolution centripète du ptérygion, soit après le traitement chirurgical, afin d'assécher toute néovascularisation résiduelle ou récidivante (113).

Caldwell préconisait la réalisation, après anesthésie locale, d'une série d'impacts disposés en 4 rangées parallèles au limbe (111).

### **Schéma : Technique de photocoagulation au laser des vaisseaux ptérygiaux selon Caldwell.(111)**



### **3-Le laser Excimer (112 ):** page 87

Il réalise un polissage de la cornée après kératectomie lamellaire et mise à nu de la sclère, permettant d'obtenir une surface plus régulière. Son intérêt reste à confirmer. Inversement, les facteurs de croissance induits au niveau cornéen par une photo-kératectomie réfractive peuvent précipiter la croissance d'un ptérygion jusque-là quiescent (117).

### **4-La photothérapie dynamique :**

La photothérapie dynamique à la verteporphine peut freiner transitoirement la croissance de ptérygions de bas grade après plusieurs séances (113).

### **5- La radiothérapie :**

La bêthérapie est la plus utilisée comme traitement adjuvant post-opératoire pour prévenir et traiter les récurrences de ptérygion. Elle agit principalement sur les tissus immatures, à croissance rapide, en réduisant la prolifération fibroblastique et en favorisant l'oblitération des néovaisseaux.

Le rayonnement bêta délivre le maximum d'énergie sur une épaisseur superficielle de 2 mm, zone au niveau de laquelle l'effet ionisant doit être maximal. Le Strontium 90 est l'émetteur bêta le plus utilisé.

La dose est administrée soit en fin d'intervention, soit en trois séances séparées d'une semaine ; on préconise généralement une dose allant de 1200 à 2000 rads.

La bêthérapie est généralement associée à une résection simple. De nombreuses complications ont été décrites : oedème ou ulcère cornéen, diplopie, cataracte, granulome, ulcération, nécrose sclérale ou même endophtalmie ( 114).

Une étude récente compare deux groupes de patients : l'un bénéficiant d'une excision simple et l'autre d'une excision simple associée à une séance de bêta-thérapie 24 heures après chirurgie.

Le taux de récurrence passe de 66,7% pour l'excision simple à 6,8% pour la chirurgie associée à la bêta-thérapie (115).

Isohashi retrouve un taux de récurrence de 7,7%, avec un taux d'effets secondaires chez 15,2% des patients, mais sans complication sérieuse à long terme. Il s'agissait d'une étude rétrospective sur l'utilisation de Strontium 90, quarante-huit heures après la chirurgie (116).

D'autres méthodes utilisant l'effet inhibiteur des rayons X ont été employées comme la radiothérapie de contact ou plésiothérapie. Celles-ci ont été abandonnées compte tenu de la fréquence des effets secondaires.

#### **D.-Traitement chirurgical :page 85**

La théorie étiopathogénique, assimilant le ptérygion à un syndrome de déficience limbique localisé, incite à restaurer au mieux la barrière anatomique et physiologique que représente le limbe.

Le traitement chirurgical est le seul permettant une éventuelle guérison du ptérygion, particulièrement dans les formes évolutives, graves ou récidivantes de la maladie.

Déjà Aetius au V siècle proposa une thérapeutique chirurgicale de la maladie et Daviel débuta sa carrière de chirurgien ophtalmologiste en 1735 par l'exérèse d'un ptérygion quadruple (98).

Depuis le XVIIIe siècle, de multiples travaux ont été consacrés à la thérapeutique chirurgicale. Plus d'une centaine de protocoles ont été décrits, c'est dire qu'aucune des techniques ne donne entière satisfaction.

L'objectif premier est d'éviter la complication majeure et parfois désespérante de la chirurgie du ptérygion : la récurrence. Au 1<sup>er</sup> siècle avant JC, Celse insistait sur le fait que ce « mal récidive toujours encore qu'on ait mis toute diligence à le guérir » . L'anesthésie locorégionale est suffisante le plus souvent, excepté dans certaines techniques de kératoplastie.

### **1). Principes chirurgicaux :**

Les échecs ou les récurrences après chirurgie sont en partie dus à l'évolution même de la lésion ptérygiale et en partie aux éventuelles imperfections techniques commises pendant l'acte chirurgical. Aussi est-il nécessaire de connaître certains principes de base et de les respecter scrupuleusement lors de toute procédure chirurgicale, quelle que soit la technique utilisée.

Après excision de la totalité de la lésion, le but du traitement est de restituer à la surface oculaire un profil aussi proche que possible de son aspect anatomique normal, c'est-à-dire lisse et dépourvu d'irrégularités, afin d'éviter les récurrences. Il est donc indispensable d'avoir recours au microscope opératoire et de respecter certaines règles :

- Ablation de la tête réalisée par une kératectomie lamellaire intéressant tout le tissu néoformé et non par une section grossière au ras de la cornée.

- Excision *au* limbe de telle sorte que la transition coméo-limbo-sclérale réalise une pente douce, sans *marche d'escalier*.

- Excision du corps du ptérygion et de sa base en totalité avec respect de la capsule de Tenon et de l'aponévrose musculaire en regard du tendon d'insertion sclérale du droit médial. Il apparaît nécessaire d'exciser en bloc la conjonctive et la capsule de Tenon en regard du territoire scléral péri-limbique.

Par contre, il est important, plus en périphérie, de n'exciser que la conjonctive, en laissant la capsule de Tenon. En effet, toute effraction

musculaire risque de provoquer, par la réaction fibroblastique qu'elle entraîne, l'apparition de symblépharons ou de récives. À l'inverse, la capsule de Tenon laissée vierge à ce niveau servira de support au recouvrement conjonctival physiologique.

-Hémostase à la fois minimale et rigoureuse, afin d'éviter à la fois les reliquatshématiques et les lésions nécrotiques, toutes deux source de récive par libération de facteurs angiogéniques.

-Suture sans tension, limitant les phénomènes inflammatoires. Le premier temps chirurgical consiste en l'exérèse de la totalité de la lésion. Devant la perte de substance cornéenne et conjonctivale, on peut avoir recours à une greffe tissulaire ou s'en abstenir.

## **2.-Excision sans greffe tissulaire :**

### ***2.1- Excision simple :***

Elle consiste en une excision complète de l'ensemble de la lésion ptérygiale, par kératectomie lamellaire et une exérèse du corps de la néoformation jusqu'à sa base.

En raison de sa rapidité, de sa simplicité et d'un faible risque per-opératoire, elle est largement utilisée dans les pays d'endémie ptérygiale, pour des raisons économiques et culturelles.

Utilisé isolément, c'est une technique à bannir en raison d'un taux important de récive, supérieur à 60 % pour les formes primaires (118 ), voisine de 100 % pour les formes récidivantes ( 119).

Elle peut rester une option thérapeutique en cas de traitement adjuvant, comme l'application per-opératoire de mitomycine C sur la surface sclérale (120 ).

## **2.2.-Excision et rapprochement conjonctival simple :**

Elle consiste à suturer les deux lèvres de la conjonctive excisée, tout en laissant libre une zone de 2 mm en regard du limbe. Cette suture horizontale est exposée dans l'aire de la fente palpébrale et donc propice aux récurrences, en moyenne de 30 % (98 ). De plus elle ne s'adresse qu'aux ptérygions de petite taille.

## **2.3. Excision et déviation ( 98) :**

Technique simple et rapide, elle repose sur le principe de l'évolution inéluctable du ptérygion vers le centre cornéen et consiste à lui donner une autre direction de développement.

Elle a été initiée par Desmarres dès 1855, puis reprise et modifiée par Mac Reynolds et Knapp. Ces techniques présentent un taux de récurrence élevé, supérieur à 25 % et surtout un aspect particulièrement inesthétique et invalidant en raison du bourrelet conjonctival saillant correspondant à l'enfouissement de la tête ptérygiale dans la bourse conjonctivale. Elles ne sont plus guères utilisées de nos jours.

## **2.4. Excision avec glissement conjonctival pédiculé (98 )**

Le but de cette technique est de latéraliser la suture, en pratiquant un lambeau conjonctival pédiculé après avoir libéré la conjonctive.

## **2.5. Excision et translation des lambeaux conjonctivaux ou technique d'Hervouet (125)**

Elle consiste après ablation du ptérygion, à libérer la conjonctive de ses attaches épisclérales de la caroncule jusqu'aux méridiens verticaux. Une incision de refend est ensuite réalisée sur les méridiens de midi et 6 heures. Les deux lambeaux conjonctivaux supérieur et inférieur ainsi libérés sont suturés entre eux en regard du limbe.

Enfin, quelques points de suture attirent la plastie vers la caroncule, laissant ainsi libre l'aire de la kératocornie. La vascularisation est déviée de 90 ° devenant ainsi parallèle au limbe. Cette méthode est sans doute la meilleure technique d'excision, avec un taux de récurrence de 6,25 % dans une série de Cornand (126).

### **3. Excision et remplacement du tissu conjonctival réséqué ( 98) :**

#### **3.1. Greffes dermo-épidermiques**

Elles ont été préconisées par Hotz ou Meyer-Weiner qui prélevaient respectivement en arrière du pavillon de l'oreille ou à la face interne du bras. Elles ont été depuis longtemps abandonnées pour des raisons esthétiques.

#### **3.2. Greffes de muqueuse buccale :**

Réalisées dès 1906 par Rollet, elles ont constitué un excellent traitement contre la récurrence. Cependant, l'aspect inesthétique (saillie de la greffe, rougeur .) les a fait abandonner.

Plus récemment, Forbes ( 127) a remis cette technique au goût du jour en prélevant des greffons buccaux amincis. Associées à la bêta-thérapie, elles peuvent être indiquées en cas de cicatrice conjonctivale ou de symblépharon.

#### **3.3. Greffes conjonctivales :**

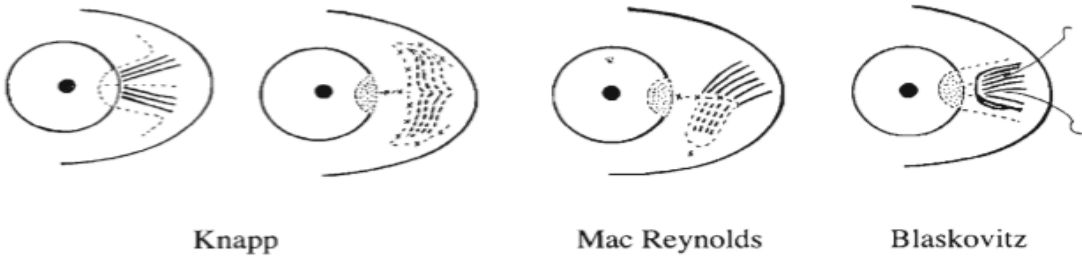
Les techniques d'allogreffes sur donneurs décédés ont été abandonnées au profit de l'autogreffe conjonctivale. L'autogreffe conjonctivale est une technique de reconstruction de la surface oculaire simple et efficace .

Elle consiste à déplacer une partie de conjonctive saine vers une zone où celle-ci est anormale ou manquante au niveau du même oeil ou de l'oeil controlatéral. C'est Kenyon (128) en 1985, qui proposa de prélever le greffon conjonctival, le plus souvent sur l'oeil atteint, mais également sur l'oeil adelphe.

Celui-ci se réalise en conjonctive bulbaire temporale supérieure et doit être surdimensionné d'environ 30 %, afin de permettre une suture sans tension et de compenser les phénomènes de rétraction tissulaire. Tan, en comparant l'excision simple à l'autogreffe conjonctivale, retrouve une réduction hautement significative du taux de récurrence dans les ptérygions primaires comme récidivants ( 118).

L'utilisation de colle biologique en remplacement des sutures chirurgicales, dans l'autogreffe conjonctivale ou la greffe de membrane amniotique, réduit significativement le temps d'intervention et l'inconfort post-opératoire des patients. Toutefois, le taux de récurrence serait majoré par cette procédure (129).

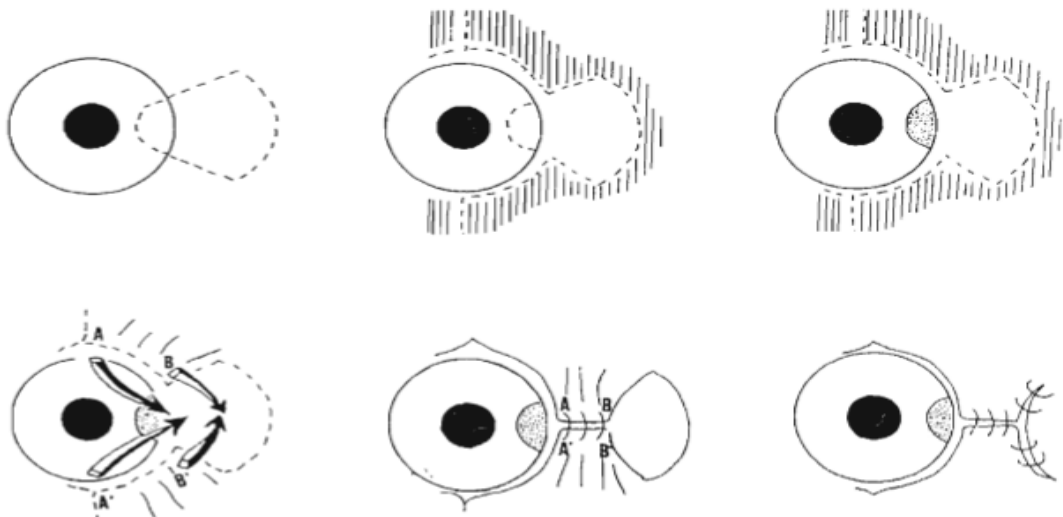
Les techniques de déviation (17)



L'excision avec glissement conjonctival pédiculé (17)



La technique d'Hervouet (17)



### **3.4. Greffes de membrane amniotique (130) :**

La membrane amniotique est un tissu situé à l'interface entre le placenta et le liquide amniotique. Elle comporte un stroma acellulaire et un épithélium monostratifié cubique reposant sur une membrane basale .

Elle a été utilisée pour la première fois il y a plus de 60 ans par De Roth (1940) dans le traitement des symblépharons, puis par Lavery (1946) et Sorsby (1947) dans les brûlures caustiques de l'oeil. Elle permet de diminuer l'inflammation, l'angiogenèse et la fibrose de la surface oculaire, favorise sa réépithélialisation (en facilitant la migration des cellules épithéliales et l'adhésion des cellules basales) et diminue l'apoptose des cellules épithéliales.

Elle est prélevée sur un placenta obtenu au cours d'un accouchement par césarienne, chez une femme remplissant les conditions de sécurité sanitaire indispensables à toute greffe de tissu, puis conservée à - 80 ° .

Les résultats entre une autogreffe conjonctivale et une greffe de membrane amniotique ne sont pas significativement différents (131,132) et l'intérêt majeur de la membrane amniotique est de pouvoir remplacer de larges zones de surface conjonctivale excisée.

Luanratanakorn, lui, retrouve un taux de récurrence supérieur avec l'utilisation de la membrane amniotique par rapport à l'autogreffe conjonctivale (133). Toutefois, elle permet de traiter les ptérygions particulièrement étendus ou des patients devant bénéficier d'une chirurgie filtrante.

## **4. Excision avec remplacement du tissu cornéen réséqué :**

### **4.1. Allogreffes de cornée (kératoplasties lamellaires) :**

Magitot proposait déjà en 1916 des homogreffes de cornée dans le traitement du ptérygion (134). Plus récemment des auteurs comme Castroviejo

(49), Laugherea et Arensten (135), Pearlmann (136) et Flament (137) ont codifié la réalisation de cette kératoplastie.

Cette technique a l'avantage de restaurer l'intégrité structurale cornéenne en rétablissant son épaisseur anatomique et en remplaçant une cornée dystrophique par un tissu sain de même structure et une membrane de Bowman intacte.

Outre ce rôle tectonique, l'apport d'un greffon lamellaire cornéen a un rôle optique, esthétique et surtout thérapeutique en réalisant un barrage contre la progression des vaisseaux qui buttent à son contact et le contournent : le greffon s'oppose ainsi à la progression conjonctivale.

Enfin, le comblement du déficit tissulaire cornéen rétablit une surface oculaire régulière permettant un étalement correct du film lacrymal.

#### **4.2. Autogreffes de cornée autokératoconjunctivoplastie :**

Magitot, en 1916, a préconisé l'autoplastie dans la cure chirurgicale du ptérygion en prélevant le greffon cornéen sur le méridien de midi de l'oeil malade (134). Rivaud (139,140) en 1984, a repris ces techniques d'autogreffes.

Il pratique soit une autokératoplastie lamellaire associée à une translation des lambeaux conjonctivaux selon la méthode d'Hervouet, soit une autogreffe monobloc cornéo-conjonctivale à charnière limbique. Les greffons sont prélevés soit sur l'oeil atteint, soit sur l'oeil adelphe et doivent avoir une forme et une dimension identique au lit receveur. Cette technique ne peut donc se concevoir que pour des lésions de petite taille. Néanmoins, elle a l'avantage de combler le déficit tissulaire cornéen sans avoir recours à une greffe homologe. Frau (141) ne note aucune récurrence sur une série de 114 yeux, avec un suivi moyen de 22 mois.

### **4.3. Auto et allogreffes de limbe :**

Un des schéma physiopathologique du ptérygion le classe parmi les déficits sectoriels en cellules souches limbiques. Il est donc logique qu'une technique de traitement soit basée sur la greffe limbique afin de compenser ce déficit cellulaire. Kenyon et Tseng (142) ont publié en 1989 la première série d'autogreffes limbiques réalisées chez des patients souffrant d'une atteinte unilatérale, principalement des brûlures chimiques ou thermiques.

Ils ont conclu aux capacités impressionnantes de ces techniques à restaurer une surface oculaire permettant la vision chez des patients atteints de pathologies sévères et cécitantes. La littérature récente place l'autogreffe limbo-conjonctivale comme une des techniques les plus sûres, efficaces et présentant un taux de récurrence parmi les plus faibles (143,144,145).

### **4.4. Thérapie cellulaire épithéliale : greffes de cellules souches limbiques cultivées in vitro :**

Les cellules souches limbiques, isolées à partir d'une petite biopsie limbique d'une taille d'un mm<sup>2</sup> prélevée sur l'oeil sain, peuvent être cultivées in vitro avec des fibroblastes ou sur membrane amniotique humaine. On obtient un greffon de 2 à 3 cm de diamètre qui est alors utilisé au niveau de l'oeil atteint d'insuffisance limbique, en particulier dans le ptérygion. Le succès des premières séries publiées est encourageant avec un taux de réussite variant de 50 à 80 % (146,147).

## **5- Indications thérapeutiques :**

Le traitement chirurgical idéal du ptérygion n'existe pas à ce jour et les indications chirurgicales doivent donc être posées avec circonspection et adaptées à chaque cas particulier.

### **5.1.-Le ptérygion quiescent :**

En l'absence de signe d'évolutivité (majoration des signes fonctionnels, modification de l'astigmatisme, augmentation de la vascularisation, progression du ptérygion ...) ou de complications (diplopie, baisse d'acuité visuelle.. .), l'abstention thérapeutique est de règle, sous réserve d'un suivi bi-annuel comportant la mesure de l'acuité visuelle, de l'astigmatisme et des mensurations du ptérygion avec réalisation de photographies.

### **5.2- Le ptérygion évolutif :**

En présence de signes évolutifs témoignant de la progression de la lésion ptérygiale, l'indication chirurgicale est légitime. La technique idéale n'existe pas, mais on peut proposer une autogreffe limbo-conjonctivale, une excision associée à une autogreffe conjonctivale ou encore une kératoplastie lamellaire « à cheval sur le limbe », avec un risque de récurrence.

### **5.3- Le ptérygion malin ou récidivant :**

L'autogreffe limbo-conjonctivale nous paraît être la technique la mieux adaptée. La kératoplastie lamellaire cornéo-sclérale « à cheval sur le limbe » associant un ou plusieurs greffons en « patchwork » est une technique sûre, mais se heurtant aux problèmes réglementaires de prélèvement, aux difficultés techniques de microchirurgie et à la nécessité d'assurer un suivi et des soins réguliers et prolongés, conditions peu adaptées dans les zones d'endémie. Dans ces pays à forte prévalence, on pourra donc associer à l'excision simple un traitement de surface par anti-VEGF par exemple .

## 2<sup>ÈME</sup> PARTIE :

# ETUDE CLINIQUE PROSPECTIVE SUR L'EFFICACITÉ DES INJECTIONS DU BÉVACIZUMAB DANS LE TRAITEMENT DES PTÉRYGIIONS.

## **I. INTRODUCTION :**

Plusieurs techniques thérapeutiques ont été décrites depuis l'antiquité pour traiter le ptérygion et aucune ne donne entière satisfaction : le principal problème demeure encore aujourd'hui la récurrence. De nombreuses études ont montré l'implication des VEGF dans la pathogénie du ptérygion. En effet la surexpression du VEGF dans le tissu ptérygial a permis de développer une thérapie anti-angiogénique / anti-VEGF pouvant induire une régression des vaisseaux sanguins et donc freiner la récurrence du ptérygion. Il nous a paru utile d'étudier le devenir des patients ayant bénéficié de cette thérapie . L'objectif de ce travail est d'une part de décrire les caractéristiques de nos patients et d'autre part d'évaluer cette technique à travers ses résultats et sa réalisation .

## **II.PATIENTS ET METHODES :**

### **A .Population étudiée :**

Cette étude prospective concerne la prise en charge de 14 ptérygions de **14** patients ayant reçu une à deux injections sous conjonctivale de Bévacicumab entre juin **2011** et mars **2012** au service d'ophtalmologie A à l'hôpital des spécialités de Rabat .

### **B. Critères d'exclusion :**

Ils comprenaient la notion de chirurgie oculaire, y compris celle du ptérygion , de traumatisme , de port de lentille de contact , de conjonctivite , ou d'affection ou de traitement pouvant affecter la surface oculaire. Les patients chez qui l'utilisation de bévacizumab comportait des risques ou était contre indiquée furent de même exclus :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Grossesse et allaitement
- Chirurgie récente
- HTA non contrôlée
- Protéinurie
- AVC , IDM, AIT , angor ,
- Trouble de la crase sanguine , hémopathie ,trouble de la coagulation

### **C. critères d'inclusion :**

Les patients sélectionnés pour cette étude présentaient des ptérygions envahissants la cornée entraînant baisse de la vision et inconfort.

### **D. Variables recueillies :**

#### **1) Les antécédents :**

Le cas de ptérygions bilatéraux , ainsi que les formes « familiales » ont été notés.

#### **2) Les facteurs prédisposants :**

Pour chaque patient nous avons recueilli les informations concernant l'âge, le sexe , l'origine géographique , la profession en cherchant principalement une exposition aux radiations ultraviolettes ou à des microtraumatismes répétés de la surface oculaire.

### 3) L'examen initiale :

Chaque patient a bénéficié d'un examen ophtalmologique complet. Les signes d'appels lors de la première consultation ont été divisés en signes irritatifs fonctionnels cotés en 3 stades : (0) absent , (1) modéré , (3) sévère (rougeur, larmolement, douleur, brûlure, picotements , démangeaisons baisse d'acuité visuelle , ) et en signes cliniques (AV sans correction, astigmatisme, Tonus ) . En effet nous avons, pour chaque patient, mesuré l'acuité visuelle en vision de loin sans correction optique et l'astigmatisme au kératomètre cotés également en 3 stades :

# AV 1 : < 5/10 ;

# astigmatisme 1 : > -1 D

2 : 5- 7/10 ;

2 : -1 à - 2 D

3 : > 7/ 10

3 : < -2 D

Le tonus pris au tonomètre à aplplanation a été noté. Les mensurations du ptérygion (hauteur et sécante au limbe) ont été évaluées avec un oculaire millimétrique à la lampe à fente et des photographies ont été réalisées pour tous les patients. Les caractères d'évolutivité du ptérygion ( zone progressive de Fuchs , îlots de Fuchs, ligne de stocker ) , les formes topographiques (nasal , temporal , bilatéral ) et le stade selon la classification de Tan et Cornand ont également été précisés .La vascularisation du ptérygion était cotée en 3 stades : légère (1), modérée (2), importante (3 ) . L'indication des injections a été posée en présence d'une majoration des signes irritatifs, cliniques (baisse d'acuité visuelle, augmentation de l'astigmatisme), et d'une progression de la lésion vers l'axe visuel. Chaque patient recevant des explications complètes sur l'étude et donnant son consentement oral éclairé pour bénéficier des injections.

#### **4) L'injection sous conjonctivale de Bévacizumab :**

Toutes les injections ont été faite par le même opérateur , au bloc opératoire. Les patients reçurent une anesthésie locale à base de chlorhydrate d'oxybuprocaine en instillation. L'injection est réalisée sous microscope opératoire . Un champ stérile , puis un blépharostat sont mis en place .Après désinfection des paupières , de la conjonctive et des cul de sac conjonctivaux à la povidone-iodine oculaire , on a procédé aux injections .On a utilisé des seringues 1 ml de 30 gauges , et chaque malade a reçu une dose de 2,5 mg soit 0,1ml injectée en sous conjonctival au niveau du corps du ptérygion vers le limbe .L'instillation de collyres antibiotiques corticoïdes et l'application d'un pansement occlusif terminent l'intervention. La durée totale de l'acte ne dépassait pas 10 min .Chez 4 patients présentant un ptérygion très envahissant ,l'injection a été refaite 3 mois après la première.

#### **5) Le suivi post injection :**

Le traitement prescrit comportait un collyre antibio-corticoïde 4 fois par jour pendant 7 jours .Les patients ont été revus à 8 jours, 15 jours , 1 mois , 3 mois ,6 mois et 9 mois. Les complications post-injections , à type d'hémorragie sous conjonctivale, d'hypertonie, d'uvéite antérieure , d'abrasion cornéenne, d'allergie oculaire et d'infection ont été recherchée.

#### **6) L'examen à distance :**

Dans la majorité des cas, nous avons convoqué les patients. En cas d'impossibilité ou de perdus de vue, nous avons relevé les données cliniques du dernier contrôle dans le dossier médical. La *durée du suivi* a été notée. L'interrogatoire a permis de recueillir les éventuels *signes irritatifs* allégués par

les patients. *L'acuité visuelle* en vision de loin sans correction optique , *l'astigmatisme* cornéen au kératomètre et le tonus ont été mesurés.L'examen à la lampe à fente a analysé *l'aspect du ptérygion* : ses mensurations hauteur et sécante au limbe, son épaisseur ont été notée et stadifiées respectivement selon la classification de Tan et Cornand. De même que sa vascularisation a été cotée en 3 stades. Les patients ont été contrôlés à J+15, 1mois, 3mois, 6mois et pour certains à 9 mois et 1 an. A chaque contrôle des photographies ont été prise.

#### **E. Analyse statistique :**

La saisie des données a été réalisée à l'aide du logiciel Excel , l'analyse statistique à l'aide du logiciel SPSS .L'analyse statistique a comporté une description des caractéristiques visuelles pré-injection et post-injection des patients.

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
| <b>Nom Prénom</b><br>-âge<br>-sexe   | H. Yassine<br>60 ans<br>H                 | A.Saloua<br>32 ans<br>F                      | S.Yahya<br>21 ans<br>H                     |
| <b>Date d'intervention</b>   | 22/06/12                                  | 20/09/12                                     | 28/06/12                                   |
| <b>Œil injecté</b>   | OG  | OD   | OG   |
| <b>Quantité injectée</b><br><b>Nombre d'injection</b>                              | 2,5 mg<br>1                               | 2,5mg<br>1                                   | 2,5mg<br>1                                 |
| Type d'anesthésie  | collyre                                   | collyre                                      | collyre                                    |
| <b>Facteurs prédisposants</b><br>-origine géographique<br>-professionnels          | Souss massa<br><br>0                      | Fes Boulmane<br><br>0                        | Azilal<br><br>ouvrier                      |
| <b>Antécédents</b><br>ophtalmologiques<br>ptérygion familial                       | Bilatéral<br>0                            | Bilatéral<br>0                               | Unilatéral<br>0                            |
| <b>Examen-pré opératoire</b><br>AV de loin S/C                                     | 6/10                                      | 8/10   | 8/10                                       |
| Astigmatisme   | -1,50 ; 165°                              | -1,50 ; 90°                                  | -0,75 ; 175°                               |
| Tonus  | 14  | 13   | 11   |
| Signes fonctionnels<br>BAV<br>Rougeur<br>Larmolement<br>Picotement<br>Démangeaison | oui<br>importante<br>non<br>modéré<br>non | oui<br>importante<br>modéré<br>modéré<br>oui | oui<br>modérée<br>non<br>absent<br>modérée |
| LAF<br>Hauteur<br>Sécante<br>Stade Tan<br>Stade Cornand<br>Vascularisation         | 2,4<br>4,7<br>2<br>2<br>importante        | 2,2<br>4,4<br>2<br>2<br>modérée              | 1,2<br>2<br>1<br>1<br>modérée              |

|                               |              |             |              |
|-------------------------------|--------------|-------------|--------------|
| Evolutivité :                 |              |             |              |
| Zone de Fuchs                 | oui          | oui         | non          |
| Ilots de Fuchs                | non          | non         | non          |
| Ligne de Stocker              | non          | non         | non          |
| <b>Examen à distance :</b>    |              |             |              |
| Progression de l'astigmatisme | non          | non         | non          |
| Asigmatisme                   | -1,50 ; 165° | -1,50 ; 90° | -0,75 ; 175° |
| AV de loin S/C                | 6/10         | 8/10        | 8/10         |
| Complications :               |              |             |              |
| hypertonie                    | Non          | Non         | Non          |
| Hgie sous conj                | Non          | Non         | Non          |
| Uvéite ant                    | Non          | Non         | Non          |
| Abrasion cornéenne            | Non          | Non         | Non          |
| Réaction allergique           | Non          | Non         | Non          |
| Infection                     | non          | non         | non          |
| Signes fonctionnels           |              |             |              |
| BAV                           | Non          | Non         | Non          |
| Rougeur                       | Modérée      | Non         | Non          |
| Larmolement                   | Non          | Non         | Non          |
| Picotement                    | Non          | Non         | Non          |
| Démangeaisons                 | non          | Non         | Non          |
| LAF                           |              |             |              |
| Hauteur                       | 1,9          | 2,2         | 1,2          |
| Sécante                       | 4,7          | 4,4         | 1            |
| Stade de Tan                  | 1            | 2           | 1            |
| Stade de cornand              | 2            | 2           | 1            |
| vascularisation               | modérée      | modérée     | modérée      |
| Evolutivité :                 |              |             |              |
| Zone de Fuchs                 | Oui          | Oui         | Non          |
| Ilots de Fuchs                | Non          | Non         | Non          |
| Ligne de Stocker              | Non          | Non         | Non          |
| <b>Durée du suivie :</b>      | 6mois        | 12 mois     | 6mois        |

|                               |              |             |              |
|-------------------------------|--------------|-------------|--------------|
| <b>Nom Prénom</b>             | L.Malika     | B.Fatna     | B.Khadija    |
| -âge                          | 42 ans       | 57ans       | 39 ans       |
| -sexe                         | F            | F           | F            |
| <b>Date d'intervention</b>    | 29/09/11     | 29/09/11    | 29/09/11     |
| <b>Œil injecté</b>            | OD           | OG          | OD           |
| <b>Quantité injectée</b>      | 2,5 mg       | 2,5 mg      | 2,5 mg       |
| <b>Nombre d'injection</b>     | 2            | 2           | 2            |
| <b>Type d'anesthésie</b>      | collyre      | collyre     | collyre      |
| <b>Facteurs prédisposants</b> |              |             |              |
| origine géographique          | Fes-boulmane | Rabat-Salé  | Fes-boulmane |
| professionnels                | 0            | 0           | 0            |
| <b>Antécédents</b>            |              |             |              |
| Ophthalmologiques             | 0            | 0           | 0            |
| Ptérygion familial            | 0            | oui         | 0            |
| <b>Examen pré-opératoire</b>  |              |             |              |
| AV de loin S/C                | 5/10         | 4/10        | 4/10         |
| Astigmatisme                  | -3,50 ; 177° | -3,62 ; 88° | -4,75 ; 50°  |
| Tonus                         | 12           | 16          | 11           |
| Signes fonctionnels           |              |             |              |
| BAV                           | Importante   | Importante  | Importante   |
| Rougeur                       | Modérée      | Modéré      | Modérée      |
| Larmoiement                   | 0            | Modéré      | 0            |
| Picotement                    | modéré       | Modéré      | modéré       |
| Démangeaison                  | modérée      | modérée     | 0            |
| <b>LAF</b>                    |              |             |              |
| Hauteur                       | 3,6          | 2,6         | 3            |
| Sécante                       | 6,50         | 6           | 5,7          |
| Stade Tan                     | 3            | 2           | 3            |
| Stade Cornand                 | 2            | 2           | 2            |
| Vascularisation               | importante   | 2           | importante   |

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| Evolutivité :<br>Zone de Fuchs<br>Ilots de Fuchs<br>Ligne de Stocker  | Oui<br>Oui<br>Non                      | Non<br>Non<br>Non                      | Non<br>Non<br>Non                      |
| <b>Examen à distance :</b><br>Progression de<br>l'astigmatisme  | Non                                    | non                                    | non                                    |
| AV de loin S/C  | 5/10                                   | 4/10                                   | 4/10                                   |
| Astigmatisme  | -3,50 ; 170°                           | -3,60 ; 90°                            | -4,50 ; 50°                            |
| Complications :<br>hypertonie<br>Hgie sous conj<br>Uvéite ant<br>Abrasion cornéenne<br>Réaction allergique<br>Infection | Non<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non | Non<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non | Non<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non |
| Signes<br>fonctionnels<br>BAV<br>Rougeur<br>Larmolement<br>Picotement<br>Démangeaisons                                  | Non<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non        | Non<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non        | Non<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non        |
| LAF<br>Hauteur<br>Sécante<br>Stade de Tan<br>Stade de cornand<br>vascularisation  | 3,6<br>6,50<br>3<br>2<br>légère        | 2,6<br>6<br>2<br>2<br>légère           | 3<br>5,7<br>2<br>2<br>légère           |
| Evolutivité :<br>Zone de Fuchs<br>Ilots de Fuchs<br>Ligne de Stocker  | Oui<br>Oui<br>non                      | Non<br>Non<br>Non                      | Non<br>Non<br>non                      |
| Durée du suivi  | 9 mois                                 | 6mois                                  | 9mois                                  |

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
| <b>Nom Prénom</b><br>-âge<br>-sexe  | H.Moustapha<br>36 ans<br>H                          | A.Naima<br>68 ans<br>F                             | H.abdel<br>25 ans<br>H                          |
| <b>Date d'intervention</b>  | 20/09/11  | 29/09/11   | 29/09/11  |
| <b>Œil injecté</b><br><b>Nombre d'injection</b>   | OD<br>1   | OG<br>1  | OD<br>1   |
| <b>Type d'anesthésie</b>  | collyre   | collyre  | collyre   |
| <b>Facteurs prédisposants</b><br>-origine géographique<br>-professionnels                 | Fes-Boulmane<br>ouvrier                             | Souss-Mass<br>0                                    | Tadla-Azilal<br>maçon                           |
| <b>Antécédents</b><br>Ophtalmologiques<br>Ptérygion familial                              | Non<br>Non  | Bilatéral<br>Non                                   | Non<br>Non                                      |
| <b>Examen pré-opératoire</b><br>AV de loin S/C  | 8/10  | 4/10   | 6/10  |
| Astigmatisme  | -1;170°   | -3,25 ;30°   | -2,50 ;90°                                      |
| Tonus   | 16  | 13   | 16  |
| <b>Signes fonctionnels</b><br>BAV<br>Rougeur<br>Larmolement<br>Picotement<br>Démangeaison | Modérée<br>Modérée<br>Modérée<br>Modérée<br>modérée | Importante<br>Importante<br>0<br>modéré<br>modérée | Importante<br>Modérée<br>0<br>Modéré<br>modérée |
| <b>LAF</b><br>Hauteur<br>Sécante<br>Stade Tan<br>Stade Cornand<br>Vascularisation         | 1,7<br>5<br>2<br>1<br>modérée                       | 2,7<br>4,7<br>3<br>2<br>importante                 | 2,2<br>6<br>2<br>2<br>importante                |

|  |                   |                     |                     |
|--|-------------------|---------------------|---------------------|
| Evolutivité :  |                   |                     |                     |
| Zone de Fuchs  | 0                 | Présente            | 0                   |
| Ilots de Fuchs   | 0                 | 0                   | 0                   |
| Ligne de Stocker   | 0                 | 0                   | 0                   |
| <b>Examen à distance :</b><br>Progression de<br>l'astigmatisme | non               | non                 | Non                 |
| AV de loin S/C<br>Astigmatisme :                               | 8/10<br>-1 ; 170° | 4/10<br>-3,25 ; 30° | 6/10<br>-2,50 ; 90° |
| Complications :  |                   |                     |                     |
| hypertonie   | Non               | Non                 | Non                 |
| Hgie sous conj   | Oui               | Non                 | Non                 |
| Uvéite ant   | Non               | Non                 | Non                 |
| Abrasion<br>cornéenne  | Non               | Non                 | Non                 |
| Réaction allergique  | Non               | Non                 | Non                 |
| Infection  | Non               | Non                 | Non                 |
| Signes fonctionnels  |                   |                     |                     |
| BAV  | Non               | Non                 | Non                 |
| Rougeur  | Absente           | Modérée             | Absente             |
| Larmoieement   | Absent            | Absent              | Absent              |
| Picotement   | Absent            | Absent              | Léger               |
| Démangeaisons  | absente           | absente             | absente             |
| LAF  |                   |                     |                     |
| Hauteur  | 1,7               | 2,7                 | 2,2                 |
| Sécante  | 5                 | 4,7                 | 6                   |
| Stade de Tan   | 2                 | 3                   | 2                   |
| Stade de cornand<br>vascularisation                            | 1<br>modérée      | 2<br>modérée        | 2<br>modérée        |
| Evolutivité  |                   |                     |                     |
| Zone de Fuchs  | 0                 | Présente            | 0                   |
| Ilots de Fuchs   | 0                 | 0                   | 0                   |
| Ligne de Stocker   | 0                 | 0                   | 0                   |
| <b>Durée du suivi</b>  | 6 mois            | 9 mois              | 6 mois              |

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| <b>Nom Prénom</b><br>-âge<br>-sexe  | R.Hada<br>62 ans<br>F  | B.Med<br>42 ans<br>H   | L.Mina<br>57 ans<br>F   |
| <b>Date d'intervention</b>  | 22/06/11   | 29/09/11   | 29/09/11  |
| <b>Œil injecté</b><br><b>Nombre d'injection</b>   | OD<br>1  | OD<br>1  | OD<br>1   |
| <b>Type d'anesthésie</b>  | collyre  | collyre  | collyre   |
| <b>Facteurs prédisposant</b><br>-origine géographique<br>-professionnels  | Oriental<br>0  | Rabat<br>0   | Rabat<br>0  |
| <b>Antécédents</b><br>-ophtalmologiques<br>-ptérygion familial  | Bilatéral<br>0   | 0<br>0   | 0<br>0  |
| <b>Examen pré-opératoire</b><br>-AV<br>-Astigmatisme<br>-Tonus<br>-Signes fonctionnels<br>BAV<br>Rougeur<br>Larmoie ment<br>Picotement<br>Démangeaison<br>- LAF<br>Hauteur<br>Sécante<br>Stade Tan<br>Stade Cornand<br>Vascularisation<br><br>-Evolutivité :<br>Zone de Fuchs<br>Ilots de Fuchs<br>Ligne de Stocker | 5/10<br>-2,75 ;35°<br>14<br><br>importante<br>importante<br>absent<br>modéré<br>modérée<br><br>2,7<br>4,5<br>2<br>2<br>importante<br><br>oui<br>non<br>non | 7/10<br>-1,50 ;100°<br>17<br><br>modérée<br>modérée<br>absent<br>modéré<br>modérée<br><br>1,0<br>5,2<br>2<br>1<br>modérée<br><br>oui<br>non<br>non | 6/10<br>-2 ;75 °<br>11<br><br>modérée<br>modérée<br>modéré<br>modéré<br>modérée<br><br>1,7<br>6<br>2<br>1<br>modérée<br><br>non<br>non<br>non |

|  |   |   |   |
|--|---|---|---|
| <b>Examen à distance :</b><br>Progression de<br>l'astigmatisme<br>Acuité visuelle de<br>loin<br>Astigmatisme               | Non<br>5/10<br>-2,50 ; 50°                    | Non<br>7/10<br>-1,50 ; 110°                   | Non<br>6/10<br>-2 ; 0,75°                     |
| Complications :<br>hypertonie<br>Hgie sous conj<br>Uvéite ant<br>Abrasion<br>cornéenne<br>Réaction allergique<br>Infection | Non<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non | Non<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non | Non<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non<br>Non |
| LAF :<br>hauteur   | 2,7   | 1,0   | 1,7   |
| sécante  | 4,5   | 5,2   | 6   |
| Stade de Tan   | 2   | 2   | 2   |
| Stade de Cornand   | 2   | 1   | 1   |
| Evolutivité<br>Zone de Fuchs<br>Ilots de Fuchs<br>Ligne de Stocker   | Oui<br>Non<br>non                             | Oui<br>Non<br>Non                             | Non<br>Non<br>Non                             |
| <b>Durée du suivi</b>  | 1 an  | 9 mois  | 9 mois  |

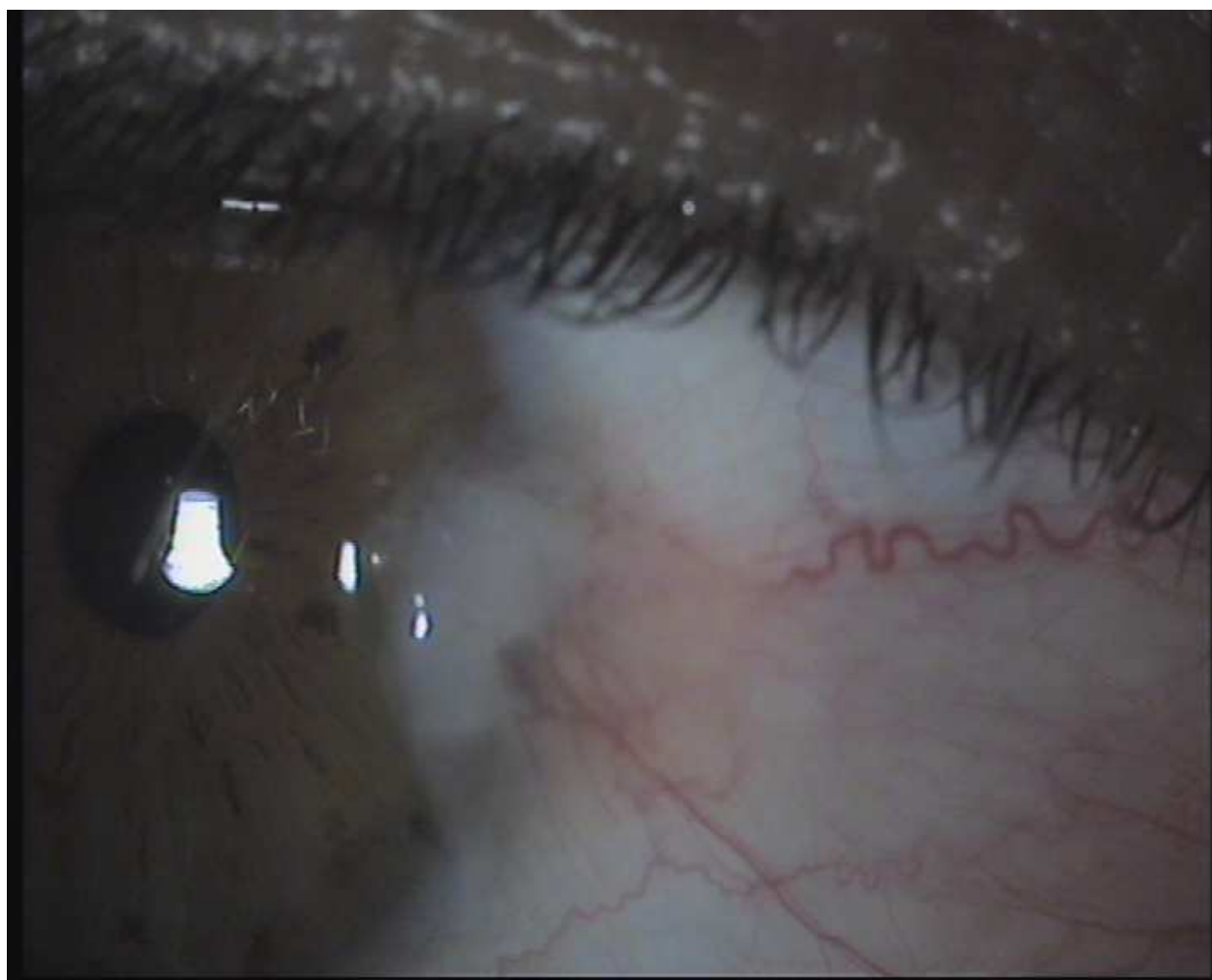
|  |   |  |
|--|---|--|
| <b>Nom Prénom</b><br>-âge<br>-sexe   | G.Hassan<br>47 ans<br>H                     | B.Said<br>58 ans<br>F                              |
| <b>Date d'intervention</b>   | 20/09/11                                    | 20/09/11   |
| <b>Œil atteint</b>   | OG  | OD   |
| <b>Type d'anesthésie</b><br><b>Nombre d'injection</b>                                | Collyre<br>1                                | Collyre<br>1                                       |
| <b>Facteurs prédisposant</b><br>-origine géographique                                | Tadla-Azilal                                | Souss massa  |
| -professionnels  | paysan                                      | paysan   |
| <b>Antécédents</b><br>-ophtalmologiques<br>-ptérygion familial                       | 0<br>0                                      | Bilatéral<br>0                                     |
| <b>Examen pré-opératoire :</b>   |   |  |
| - AV de loin S/C   | 7/10  | 5/10   |
| - Astigmatisme   | -1,75 ; 50°                                 | -2,00 ; 90°  |
| - Tonus  | 12  | 11   |
| - Signes fonctionnels<br>BAV<br>Rougeur<br>Larmolement<br>Picotement<br>Démangeaison | Modérée<br>Modérée<br>Absent<br>Modéré<br>0 | Importante<br>Importante<br>Absente<br>Modéré<br>0 |
| - LAF<br>Hauteur<br>Sécante<br>Stade de Tan<br>Stade de cornand<br>Vascularisation   | 1,4<br>4,6<br>2<br>1<br>modérée             | 1,8<br>5,0<br>2<br>1<br>modérée                    |
| <b>Evolutivité</b><br>Zone de Fuchs<br>Ilots de Fuchs                                | 0<br>0                                      | 1<br>0   |

|   |               |               |
|---|---------------|---------------|
| Ligne de Stocker  | 0             | 0             |
| <b>Examen à distance :</b><br>Progression de l'astigmatisme | Non           | Non           |
| Acuité visuelle de loin                                     | 7/10          | 5/10          |
| Astigmatisme  | -1,75 ;60°    | -2 ; 90°      |
| Complications   |               |               |
| hypertonie  | Non           | Non           |
| Hgie sous conj  | Oui           | Non           |
| Uvéite ant  | Non           | Non           |
| Abrasion cornéenne  | Non           | Non           |
| Réaction allergique   | Non           | Non           |
| Infection   | non           | non           |
| Signes fonctionnels   |               |               |
| BAV   | Non           | Non           |
| Rougeur   | Absente       | Modérée       |
| Larmoiement   | Absent        | Absent        |
| Picotement  | Absent        | Absent        |
| Démangeaison  | absent        | absent        |
| LAF   |               |               |
| Hauteur   | 1,4           | 1,8           |
| Sécante   | 4,6           | 5,0           |
| Stade de Tan  | 2             | 2             |
| Stade de cornand  | 1             | 1             |
| vascularisation   | légère        | légère        |
| Evolutivité :   |               |               |
| Zone de Fuchs   | 0             | Présente      |
| Ilots de Fuchs  | 0             | 0             |
| Ligne de Stocker  | 0             | 0             |
| <b>Durée du suivi</b>                                       | <b>9 mois</b> | <b>9 mois</b> |

Photos prises avant injections de b evacizumab :



Ptérygion stade 2 selon la classification de Tan et Cornand chez une patiente de 68 ans



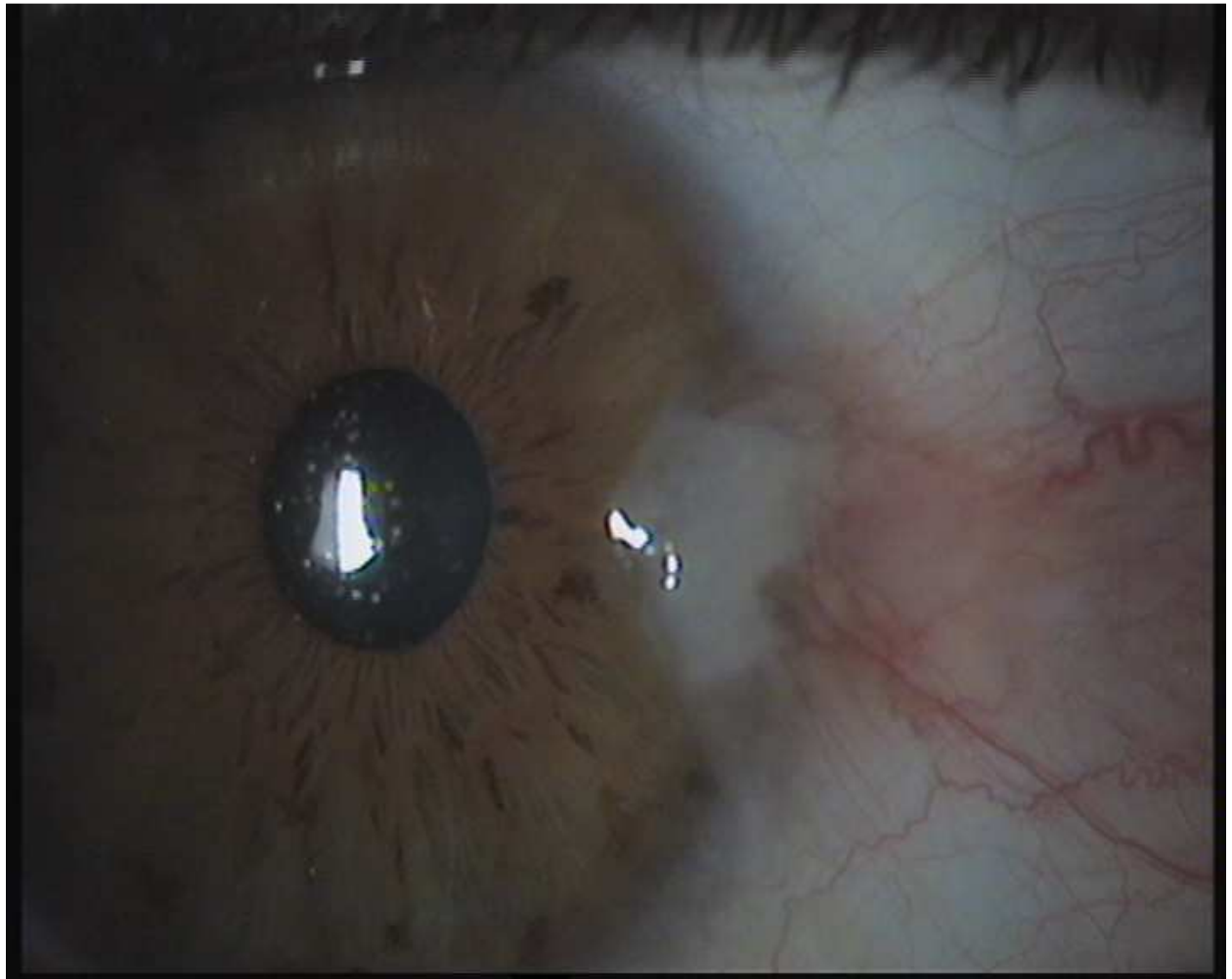
Ptérygion stade 1 selon Tan et Cornand chez un homme de 25 ans

Photos prises après injection sous conjonctivale de Bêvacizumab :

On remarque que l'aspect du ptérygion est le même 6 mois après l'injection pour la même patiente.



Chez ce jeune homme , l'aspect du ptérygion reste le même 9 mois après l'injection :



### **III .Résultats :**

#### **A. Description :**

##### **1) Caractéristiques générales :**

L'âge des patients est en moyenne de 46 ans (extrêmes de 21 à 68 ans). Nous dénombrons 7 hommes et 7 femmes. Notons que chez les moins de 30 ans on trouve 3 sujets atteints ( 21%) ; chez les 30-50 ans : 5 sujets présentent un ptérygion ( 35,7%) ; et chez les plus de 50 ans on dénombre 6 sujets atteints (42,9 %). Nous avons retrouvé 6 ptérygions de l'œil droit soit 42,9 % 2 ptérygions de l'œil gauche soit 14,3 %. Six patients sur 14 (42,9 %) présentaient une atteinte bilatérale.

Concernant les facteurs prédisposants, il existait un antécédent familial de ptérygion chez 2 patients (14,3 %) une profession à risque chez 5 patients (35,7%). Nous avons noté que la majorité des patients venaient de la région de Rabat Salé : 4 ( 28,6 %). Les régions de Souss-Massa-Darâa , de Fes-boulmane et de Tadla-Azilala se répartissant le même nombre de patients soit 3 ( 21,4 %). Un seul patient venait de la région de l'oriental ( 7,1%

##### **2) L'examen initial :**

###### **2-1) Les signes cliniques d'appels :**

Les signes fonctionnels irritatifs sont exprimés chez tous les patients de façon inégale : dominés par la rougeur chez les 14 sujets , suivis par le picotements : 13 patients (92,9 %) ; les démangeaisons : 8 patients (57,1%) et les larmoiement : 4 patients ( 28,6 %) . Autre signe important : la baisse de l'acuité visuelle qui est rapportée chez tous les patients , sauf un . Elle est modérée chez 6 d'entre eux ( 42,9 %) et importante chez 7 d'entre eux soit 50%

## **2-2) La mesure de l'acuité visuelle et de l'astigmatisme :**

L'acuité visuelle pré-opératoire sans correction variait de 4/10 à 8/10 ème  
L'astigmatisme variait de  $- 0,75^{\circ}$  et  $- 4,75^{\circ}$  .Les patients ont été réparti en 3 groupes pour l' acuité visuelle et la valeur de l'astigmatisme ( cylindre négatif en dioptrie ) :

### **- groupe 1 :**

Ceux dont l'acuité visuelle est supérieure ou égale à 7/10 (3 patients soit 21,4%).Ceux dont la valeur de l'astigmatisme est inférieure ou égale à 1 dioptrie (1 patients soit 7,1 %).

### **- groupe 2 :**

Ceux dont l'acuité visuelle est supérieure ou égale à 6/10 et strictement inférieure à 7/10 ème (8 patients : 57,1 %). Ceux dont la valeur del'astigmatisme est strictement supérieure à 1 dioptrie et strictement inférieure à 2 dioptries ( 8 patients = 57,1%).

### **- groupe 3 :**

Ceux dont l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 ( 3 patients=21,4% ) Ceux dont la valeur de l'astigmatisme est supérieure ou égale à 2 dioptries( 5 patients = 35,7%).

## **2-3) La vascularisation du ptérygion :**

L'aspect de la vascularisation de chaque ptérygion a été noté et coté en 3 stades : légère, modérée et importante .Nous avons relevé 7 ptérygions avec une

vascularisation modérée( 50%)et 7 ptérygions avec une vascularisation importante.

#### **2-4) Les mensurations du ptérygion :**

Les valeurs des hauteurs variaient entre 1,2 et 3,6 mm avec une moyenne de 2,4 mm. Pour la sécante au limbe les valeurs allaient de 2 à 6,50 mm ; avec une moyenne de 5,15 mm .Les patients ont été réparti en 3 groupes :

- **Groupe 1** : patients dont la hauteur du ptérygion ne dépasse pas 2 mm ;

Ceux dont la sécante est inférieure à 4 mm .

- **Groupe 2** : patients dont la hauteur du ptérygion est supérieure ou égale à 2 mm et inférieure ou égale à 3 mm .

Ceux dont la sécante est supérieure ou égale à 4 mm et inférieure strictement à 6 mm .

- **Groupe 3** : patients dont la hauteur est supérieure ou égale à 3 mm .

Ceux dont la sécante au limbe est supérieure ou égale à 6 mm.

#### **2-5) La classification des ptérygions :**

Pour chaque patient, le ptérygion a été stadifiée selon les deux classifications : Tan et Cornand .

- Selon la classification de Tan :

Les trois types étaient représentés :

Type 1 : comprend un seul patient ( 7,1%).

Type 2 : regroupe 10 patients ( 71,4 %).

Type 3 : concerne 3 patients (21,4%).

- Selon la classification de cornand :

Seul le type 1 et 2 sont représentés.

Type 1 : comprend 6 patients soit 42,9%

Type 2 : compte 8 patients soit 57,1%

## **2-6) Les formes cliniques évolutives et topographiques**

La zone de Fuchs a été retrouvée chez 9 patients ( 64,3%) , quant aux ilots de Fuchs , ils n'étaient présents que chez un patient .L'ensemble des ptérygions siégeaient du côté temporal .

### **3)L'examen à distance :**

La durée du suivi après injection varie de 6 à 12 mois.Il est à noter qu'aucune complication n'a été observée en dehors de 2 cas d'hémorragie sous conjonctivale. L'acuité visuelle est restée la même chez tous les patients, il n'y a pas eu de réelle amélioration de l'astigmatisme. Tous les patients ont rapporté une amélioration des signes irritatifs après les injections , en effet les picotements n'étaient présents que chez un patient (7,1%), de même que les démangeaisons respectivement contre 13 (92,9%) et 6 patients (42,9%). La rougeur ne persistait que chez 4 patients (28,6%) contre 14 et les larmoiements ont disparus. A l'examen les mensurations du ptérygion n'ont pas diminuées, mais la vascularisation a régressée :elle n'était que discrète chez 11 patients (78,6%)et modérée chez 3 d'entre eux (21,4%) ; alors qu'elle était modérée chez 7 d'entre eux (50%) et importante chez le même nombre. Les grades selon la classification de Cornand ont gardé les mêmes effectifs, Les grades selon Tan ont connu quelques changements , en effet le stade 1 comprenait 2 patients (14,3%) , le stade II : 11 patients ( 78,6%) et le stade III plus qu'un seul patient respectivement contre 1 ( 7,1%) , 10( 71,4%) et 3 (21,4%) patients.

### Description des variables qualitatives

| <b>Variables</b>       | <b>Niveau</b>       | <b>Nombre</b> | <b>Proportions</b> |
|------------------------|---------------------|---------------|--------------------|
| Sexe                   | Homme               | 7             | 50%                |
|                        | Femme               | 7             | 50%                |
| Œil injecté            | Droit               | 9             | 64,3%              |
|                        | Gauche              | 5             | 35,7%              |
| Age                    |                     |               |                    |
| - < 30 ans             | Groupe 1            | 3             | 21%                |
| - 30-50 ans            | Groupe 2            | 5             | 35,7%              |
| - > 50 ans             | Groupe3             | 6             | 42,9%              |
| Facteurs prédisposants |                     |               |                    |
| - géographie           | Rabat-salé          | 4             | 28,6%              |
|                        | Fes-                | 3             | 21,4%              |
|                        | boulmane            | 3             | 21,4%              |
|                        | Tadla-azilal        | 3             | 21,4%              |
|                        | Souss-massa         | 1             | 7,1%               |
|                        | Oriental            | 0             | 0                  |
| - Professionnels       | Oui                 | 5             | 35,7%              |
|                        | non                 | 9             | 64,3%              |
| Antécédents            |                     |               |                    |
| - Ophtalmologiques     | Ptérygion bilatéral | 6             | 42,9%              |
| - ptérygion familiale  | Oui                 | 2             | 14,3%              |
|                        | non                 | 12            | 85,7%              |

| <b>Examen initial</b>               |            |    |       |
|-------------------------------------|------------|----|-------|
| - <i>Topographie</i>                | Nasale     | 14 | 100%  |
|                                     | Temporale  | 0  | 0%    |
| - <i>Signes fonctionnels</i><br>BAV | Absente    | 1  | 7,1%  |
|                                     | Modérée    | 6  | 42,9% |
|                                     | Importante | 7  | 50%   |
| Rougeur                             | Absente    | 0  | 0     |
|                                     | Modérée    | 8  | 57,1% |
|                                     | importante | 6  | 42,9% |
| Larmoiement                         | Absent     | 10 | 71,4% |
|                                     | Présent    | 4  | 28,6% |
| Picotement                          | Absent     | 1  | 7,1%  |
|                                     | présent    | 13 | 13%   |
| Démangeaisons                       | Absente    | 6  | 42,9% |
|                                     | présente   | 8  | 57,1% |
| - <i>AV</i>                         | groupe1    | 3  | 21,4% |
|                                     | groupe2    | 8  | 57,1% |
|                                     | groupe3    | 3  | 21,4% |
| - <i>Astigmatisme</i>               | groupe1    | 3  | 21,4% |
|                                     | groupe2    | 8  | 57,1% |
|                                     | groupe3    | 3  | 21,4% |

|                              |            |    |       |
|------------------------------|------------|----|-------|
| - <i>LAF</i><br>Hauteur      | groupe1    | 1  | 7,1%  |
|                              | groupe2    | 8  | 57,1% |
|                              | groupe3    | 5  | 35,7% |
| Sécante                      | groupe1    | 1  | 7,1%  |
|                              | groupe2    | 8  | 57,1% |
|                              | groupe3    | 5  | 35,7% |
| Stade de Tan                 | type1      | 1  | 7,1%  |
|                              | type2      | 10 | 71,4% |
|                              | type3      | 3  | 21,4% |
| Stade de Cornand             | type1      | 6  | 42,9% |
|                              | type2      | 8  | 57,1% |
|                              | type3      | 0  | 0     |
| Vascularisation              | légère     | 0  | 0     |
|                              | modérée    | 7  | 50%   |
|                              | importante | 7  | 50%   |
| Evolutivité<br>Zone de fuchs | absente    | 5  | 35,7% |
|                              | présente   | 9  | 64,3% |
| Ilots de fuchs               | absente    | 13 | 92,9% |
|                              | présente   | 1  | 7,1%  |

| <b>Examen à distance</b>   |                     |            |       |       |
|----------------------------|---------------------|------------|-------|-------|
| <i>Signes fonctionnels</i> | BAV                 | Absente    | 14    | 100%  |
|                            |                     | Modérée    | 0     | 0     |
|                            |                     | Importante | 0     | 0     |
|                            | Rougeur             | Absente    | 10    | 71,4% |
|                            |                     | Modérée    | 4     | 28,6% |
|                            |                     | Importante | 0     | 0     |
|                            | Larmolement         | Absent     | 14    | 100%  |
|                            |                     | Présent    | 0     | 0%    |
|                            | Picotement          | Absent     | 13    | 92,9% |
|                            |                     | Modéré     | 1     | 7,1%  |
|                            |                     | Importante | 0     | 0     |
|                            | Démangeaison        | Absente    | 13    | 92,9% |
|                            |                     | Modérée    | 1     | 7,1%  |
|                            | AV                  | groupe1    | 5     | 35,7% |
|                            |                     | groupe2    | 6     | 42,9% |
|                            |                     | groupe3    | 3     | 21,4% |
|                            | <i>Astigmatisme</i> | groupe1    | 2     | 14,3% |
|                            |                     | groupe2    | 5     | 35,7% |
| groupe3                    |                     | 7          | 50%   |       |
| LAF                        | groupe1             | 3          | 21,4% |       |
|                            | groupe2             | 6          | 42,9% |       |
|                            | groupe3             | 5          | 35,7% |       |
| Hauteur                    | groupe1             | 1          | 7,1%  |       |
|                            | groupe2             | 8          | 57,1% |       |
|                            | groupe3             | 5          | 35,7% |       |
| Sécante                    | groupe1             | 1          | 7,1%  |       |
|                            | groupe2             | 8          | 57,1% |       |
|                            | groupe3             | 5          | 35,7% |       |

|                              |            |    |       |
|------------------------------|------------|----|-------|
| Stade de Tan                 | type1      | 2  | 14,3% |
|                              | type2      | 11 | 78,6% |
|                              | type3      | 1  | 7,1%  |
| Vascularisation              | légère     | 9  | 63,3% |
|                              | modérée    | 5  | 35,7% |
|                              | importante | 0  | 0     |
| Evolutivité<br>Zone de fuchs | présente   | 5  | 35,7% |
|                              | absente    | 9  | 64,3% |
| Ilots de Fuchs               | absente    | 13 | 92,9% |
|                              | présente   | 1  | 7,1%  |

### Description des variables quantitatives

| <b>Variabiles</b>   | <b>Nombre</b> | <b>Moyenne</b> | <b>Ecart type</b> | <b>Minimum</b> | <b>Maximum</b> |
|---|---------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|
| Age (années)  | 14            | 46,1           | 14,6              | 21             | 68             |
| Durée de l'acte (minutes)                                       | 14            | 7,4            | 1,4               | 5              | 10             |
| Durée du suivi Après injection (mois)                           | 14            | 6              | 1,3               | 6              | 9              |
| Acuité visuelle de loin avant les injections                    | 14            | 6              | 1,5               | 4              | 8              |
| Acuité visuelle de loin après les injections                    | 14            | 6              | 1,6               | 4              | 9              |
| Hauteur au limbe (mm)<br>- Avant injection<br>- Après injection | 14            | 2,16<br>2,12   | 0,7<br>1,3        | 1<br>1         | 3,6<br>3,6     |
| Sécante au limbe (mm)<br>- Avant injection<br>- Après injection | 14            | 5,0<br>4,9     | 1,1<br>1,3        | 2<br>1         | 6,50<br>6,50   |

## B. Analyse bivariée :

### 1) Comparaison de l'acuité visuelle avant et après injection de bévacizumab :

| Variables                         | Nombre | Moyenne | Ecart-type | Minimum | Maximum |
|-----------------------------------|--------|---------|------------|---------|---------|
| AV avant injection de bévacizumab | 14     | 6       | 1,5        | 4       | 8       |
| AV après injection de bévacizumab | 14     | 6       | 1,6        | 4       | 9       |

Les moyennes d'acuité visuelle de loin avant et après injection de bévacizumab sont identiques 6/10 .Il n'y a donc pas de différence statistiquement significative entre l'acuité visuelle de loin avant et après injection de bévacizumab .□ Avec un test de comparaison de moyennes sur séries appariées,  $p=0,0224$  mais les conditions requises pour l'utilisation de ce test (distribution normale), ne sont pas vérifiées (nombre de patients insuffisant).

### 2) Comparaison de la valeur de l'astigmatisme

(dioptrie cylindre négatif) avant et après injection de bévacizumab :

|                              | <b>N</b> | <b>Minimum</b> | <b>Maximum</b> | <b>Moyenne</b> | <b>Ecart type</b> |
|------------------------------|----------|----------------|----------------|----------------|-------------------|
| Astigmatisme avant injection | 14       | -4,75          | -0,75          | 2,3121         | 1,13757           |
| Astigmatisme après injection | 14       | -4,50          | -0,75          | 2,2750         | 1,08977           |
| N valide (listwise)          | 14       |                |                |                |                   |

La valeur de l'astigmatisme passe de -4,75 dioptries avant l'injection de Bévacizumab à -4,50 dioptries après injection de bévacizumab .Il n'y a donc pas de différence statistiquement significative entre la valeur de l'astigmatisme avant et après injection de bévacizumab .

**3)comparaison des mensurations du ptérygion avant et après injection de bévacizumab :**

| Valeur              | N  | Minimum | Maximum | Moyenne | Ecart type |
|---------------------|----|---------|---------|---------|------------|
| H1                  | 14 | 1,00    | 3,60    | 2,1571  | ,73455     |
| S1                  | 14 | 2,00    | 6,50    | 5,0214  | 1,09978    |
| H2                  | 14 | 1,00    | 3,60    | 2,1214  | ,73399     |
| S2                  | 14 | 1,00    | 6,80    | 4,9714  | 1,35046    |
| N valide (listwise) | 14 |         |         |         |            |

H1 : Hauteur avant injection de bévacizumab

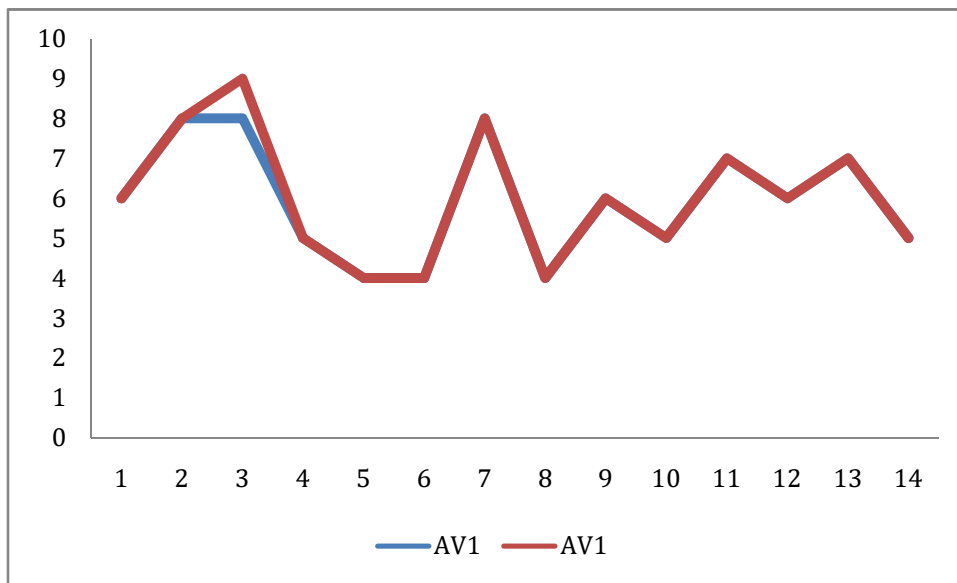
H2 : Hauteur après injection de bévacizumab

S1 : Sécante avant injection de bévacizumab

S2 : Sécante après injection de bévacizumab

La valeur des moyennes de la sécante avant et après injection de bévacizumab sont respectivement de 2 ,15 et 2 ,12 .La valeur des moyennes de la hauteur au limbe avant et après injection de bévacizumab sont respectivement de5,02 et 4,97.Il n'y a donc pas de différence statistiquement significative entre les mensurations : hauteur et sécante avant et après injection de bévacizumab .□

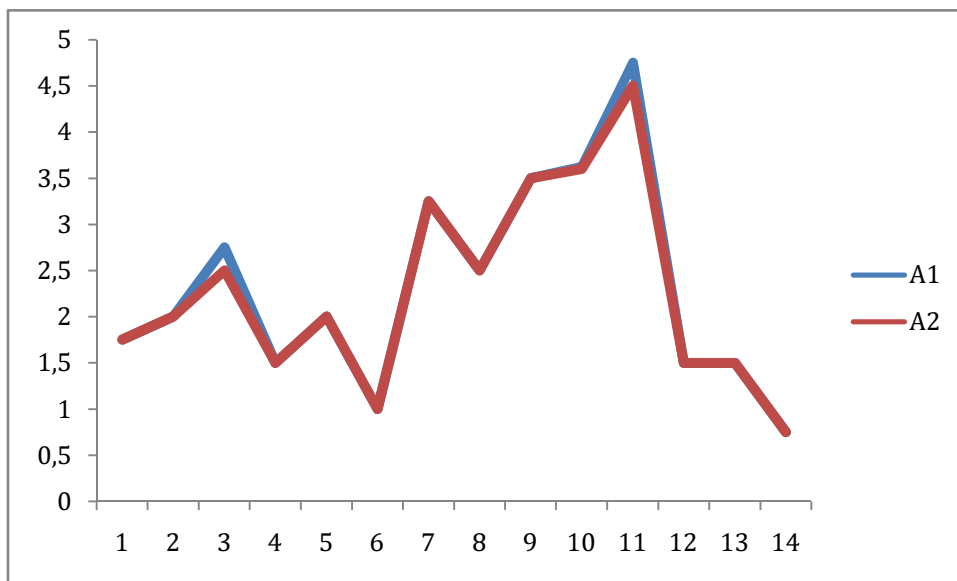
### Comparaison de l'acuité visuelle avant et après injection de bévacizumab :



AV1 : acuité visuelle avant injection de bévacizumab

AV2 : acuité visuelle après injection de bévacizumab

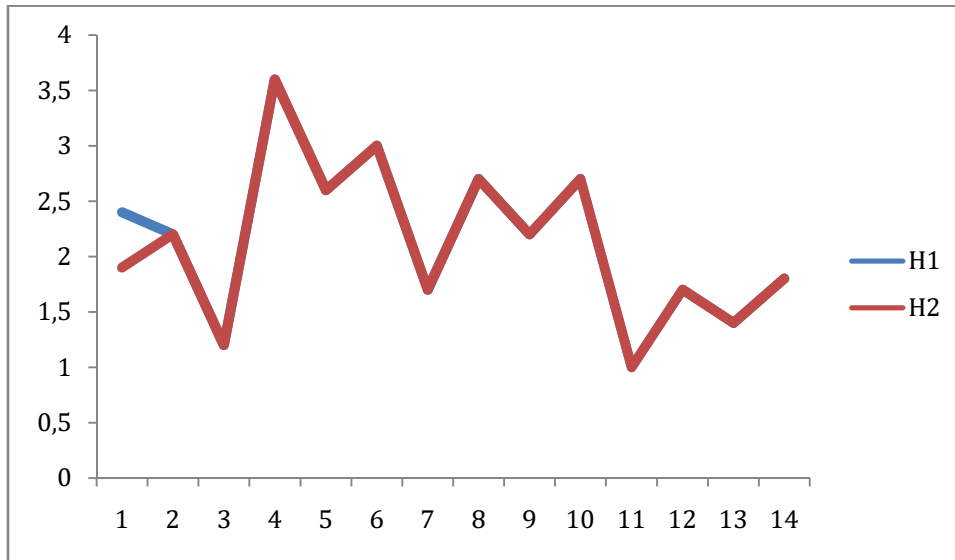
### Comparaison de l'astigmatisme avant et après injection de bévacizumab :



A1 : valeur absolue de l'astigmatisme en dioptrie(cylindre négatif) avant injection de bévacizumab

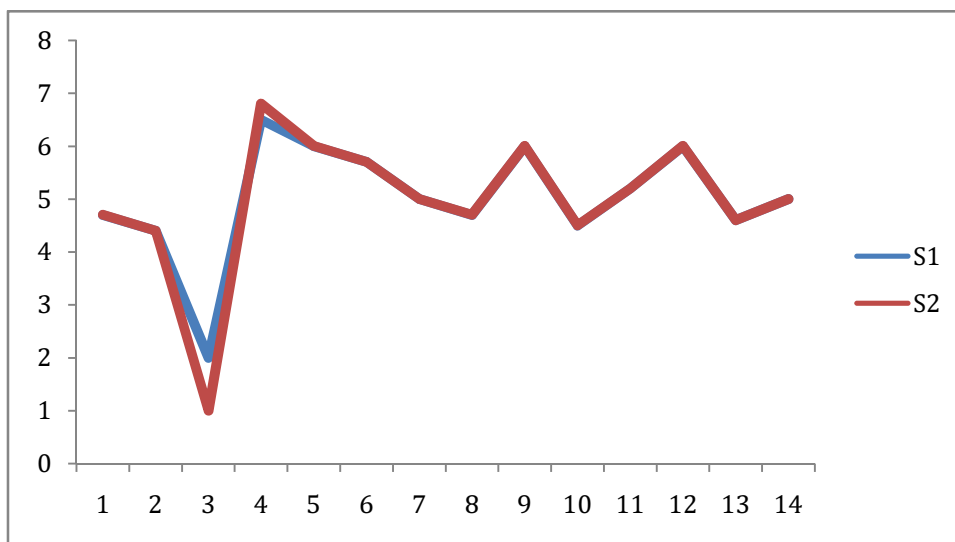
A2 : valeur absolue de l'astigmatisme en dioptrie(cylindre négatif) astigmatisme après injection de bévacizumab

### Comparaison de la mesure de la hauteur en millimètre du ptérygion avant et après injection de bévacizumab :



H1 : mesure de la hauteur en millimètre du ptérygion avant injection de bévacizumab  
H2 : mesure de la hauteur en millimètre du ptérygion après injection de bévacizumab

### Comparaison de la mesure de la sécante au limbe en millimètre du ptérygion après injection de bévacizumab :



S1 : mesure de la sécante au limbe en millimètre du ptérygion avant injection de bévacizumab  
S2 : mesure de la sécante au limbe en millimètre du ptérygion après injection de bévacizumab

#### **IV. Discussion :**

Le terme ptérygion dérive du grec pteryx signifiant « aile ». Les ptérygions sont caractérisés par l'empiètement d'un tissu fibrovasculaire charnu de la conjonctive bulbaire sur la cornée. Sa pathogénie est actuellement incertaine et son traitement reste controversé.

De nombreux facteurs de risques sont incriminés : radiations infra-rouges, les UVA et UVB, agents environnementaux : poussières, vents. Ceci explique que certaines professions soient plus touchées que d'autres : agriculteurs, pêcheurs, ouvriers en bâtiment.(64)

En effet l'implications des rayons UVB dans le développement du ptérygion est grande : les UVB induiraient l'expression de facteurs de croissances et de cytokines au sein du ptérygion(154,155). Nolan décrit une surexpression du HB-EGF dans le tissu ptérygial ( heparin binding epidermal growth factor), secondairement à l'action des UVB : il s'agit d'un puissant agent mitogène pouvant favoriser la croissance du ptérygion.(156,157)

Le ptérygion peut menacer le centre cornéen et donc entraîner ainsi une baisse de l'acuité visuelle. Siégeant préférentiellement du côté nasal, il présente à décrire trois portions : la tête typiquement surélevée et vascularisée, connectée au corps qui présente des vaisseaux tortueux puis vient la queue siégeant du côté opposé à la cornée.

Coroneo propose une explication en deux étapes de la pathogénie du ptérygion : dans un premier temps il y'aurait une altération de la barrière limbique cornéo-conjonctivale, puis dans un deuxième temps il y aurait une conjonctivalisation progressive de la cornée impliquant prolifération cellulaire,

inflammation, remodelage tissulaire aboutissant à une angiogénèse (151,152,153) Depuis qu'il a été montré que le ptérygion était composé d'une prolifération fibrovasculaire, l'hypothèse que sa progression soit sous la dépendance d'une néovascularisation et que son développement dépende d'un stimulateur angiogénique (64,148) sont de plus en plus retenues.

Nous examinerons brièvement les éléments justifiant l'implication du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) dans la pathogénèse de ptérygion, puis à partir de ces évidences, nous émettrons l'hypothèse que l'application locale du bévacicumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF, peut inhiber la néovascularisation et donc arrêter la progression ou prévenir la récurrence de ptérygion.

Bien qu'historiquement il soit décrit comme une maladie dégénérative, le développement du ptérygion est étroitement tributaire de l'angiogénèse (158,159). Donc sa formation et sa progression nécessitent une néovascularisation (158,160). De nombreuses molécules qui régulent positivement l'angiogénèse ont été identifiées dans les cellules ptérygiales, ce qui suggère que de nombreux facteurs de croissance peuvent être impliqués directement ou indirectement dans la pathogénèse de ptérygion.

En effet de nombreux facteurs de croissances ont été observés dans les cellules fibroblastiques et inflammatoires du tissu ptérygial tels que : le VEGF (vascular endothelial growth factor) ; le FGF (fibroblast growth factor) ; le PDGF (platelet-derived growth factor) ; le TGF- $\beta$  ( Transforming growth factor  $\beta$ ) ; et le TNF- $\alpha$  ( tumor necrosis factor  $\alpha$ )(149). Le médiateur le plus important connu de l'angiogénèse du ptérygion est le facteur de croissance

vasculaire endothéliale (VEGF) (148,150) : cible principale de nombreuses thérapies anti-angiogéniques en cours.

Contrairement à la vasculogénèse, qui est la différenciation in situ des précurseurs de cellules endothéliales dans le développement de l'embryon, l'angiogénèse est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins selon un processus par lequel un réseau vasculaire se raffine. À l'âge adulte, de nouveaux vaisseaux sanguins sont formés exclusivement par l'angiogénèse, ce qui est essentiel pour les fonctions biologiques normales , y compris le cycle reproductif de la femme, la croissance des cheveux, la cicatrisation des plaies, et éventuellement la régulation de la pression artérielle.

En dehors de ces fonctions biologiques normales, l'angiogénèse adulte est vue surtout dans des situations pathologiques. C'est un processus très complexe requérant l'action coordonnée de facteurs de croissance multiples et d'adhésion cellulaire des molécules, qui se produit en réponse à des stimuli tels l'hypoxie et d'autres pour soulager les tissus ischémiés . L'angiogénèse a été impliqué dans la pathogénèse de nombreuses maladies, y compris la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), rétinopathies prolifératives, le cancer, le psoriasis, et la polyarthrite rhumatoïde.

Elle est caractérisée par une cascade complexe d'événements. Initialement, les cytokines conduisent à la vasodilatation des vaisseaux existants et à l'augmentation de la perméabilité vasculaire, suivie par la dégradation de la matrice extracellulaire environnante, ce qui facilite la migration chimiotactique et la prolifération des cellules endothéliales in-situ.

Derrière le front d'avancement de prolifération ,les cellules endothéliales vont arrêter de progresser pour s'unir et former une lumière qui devient un nouveau tube capillaire. Enfin, ces capillaires vont fusionner et générer un réseau qui fait circuler le sang dans la région nouvellement vascularisée. Ce réseau vasculaire par la suite subit un remodelage pour former un réseau stable. (71,72)

L'exécution réussie de cette cascade angiogénique nécessite l'interaction soigneusement équilibrée de facteurs de promotion et d'inhibition de la croissance : les facteurs angiogéniques.

Il y a plusieurs activateurs de facteurs angiogéniques. Les facteurs angiogéniques libérés par le tissu local peuvent activer les cellules endothéliales et fournir des signaux responsables de la migration, la prolifération et la différenciation cellulaire aboutissant à la formation de capillaires. A l'inverse, il y a des inhibiteurs de l'angiogenèse qui équilibrent les facteurs pro-angiogéniques.

Les Inhibiteurs de l'angiogenèse comprennent la thrombospondine, l'angiostatine, l'endostatine , et un pigment dérivé de l'épithélium (PEDF) .

Cinq activateurs de l'angiogenèse ont été identifiés comprenant le facteur de croissance vasculaire endothéliale (VEGF).

Il a été démontré que le facteur de croissance vasculaire endothéliale était fortement augmenté dans le ptérygion et il est suggéré qu'il soit impliqué dans la pathogenèse de ptérygion(64).Des études immuno histochimiques montrent également que l'immuno-marquage du VEGF est plus intense dans les sections

ptérygiales(dans l'épithélium et l'endothélium vasculaire du ptérygion) que dans les sections de la conjonctive saine (75,148,154).

Une diminution des inhibiteurs de l'angiogenèse ainsi que l'augmentation des stimulateurs a été émise comme hypothèse dans la formation et la progression des ptérygions. Dans ce sens Aspiotis a démontré que non seulement selon les marquages immuno-histochimiques le VEGF et le CD31 (marqueur de densité microvasculaire) étaient augmentés dans le tissu ptérygial, mais surtout qu'il y avait une absence marquante du thrombospondine-1 (TSP-1) puissant inhibiteur de l'angiogenèse (66,163,164).

La régulation à la hausse du VEGF observée dans le ptérygion pourrait être expliquée par les effets des UVB, qui induit la transcription de VEGF (Blaudschun et al, 2002;. Longuet -Perret et al, 1998;. Trompezinski et al, 2001;. White et al, 1997). L'oxyde nitrique synthétase (NOS) dans sa forme inductible est co-exprimée avec le VEGF dans le ptérygion, (Lee et al., 2001) il a été montré par des expériences qu'elle est responsable de l'induction de l'angiogenèse au niveau de la cornée (Ziche et al., 1997) .

La présence du VEGF est rapportée dans les trois couches cellulaires de la cornée, ainsi que dans l'endothélium vasculaire et dans les infiltrats de macrophages dans les cornées enflammées et vascularisées(Philipp et al, 2000; Zheng et al, 2001). C'est un produit des fibroblastes de la cornée qui provoque la formation de capillaire, une action contrecarrée par la présence dans les situations physiologiques de l'épithélium limbique (Ma et al., 1999). Il s'ensuit logiquement que, dans le ptérygion, où il y a une perte de la barrière limbique

physiologique, le revêtement épithélial de la conjonctive encourage l'angiogenèse de se produire.

Aujourd'hui il existe une grande variété d'options thérapeutiques pour lutter contre le ptérygion : le recours au traitement médical seul ne permet pas encore de réduire ou d'empêcher sa progression. Le traitement définitif reste l'excision chirurgicale avec le risque de récurrence.

Le traitement médical jusqu'à maintenant comprenait la prescription de larmes artificielles, de corticoïdes et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens en collyres, permettant de diminuer l'inflammation et les signes irritatifs.

Pour prévenir la récurrence plusieurs études ont évalué l'efficacité des thérapies adjuvantes telles que le b-rayonnement, la mitomycine C, et 5-fluorouracile (5-FU), combinées à une excision simple ce qui permet de réduire le taux de récurrence. Bien que de routine ces médications sont associées à de bons résultats, elles portent avec elles un risque significatif de complications locales et de morbidité dues aux effets indésirables du traitement 183,184,185,186.

Certaines études récentes ont même testé l'application locale de l'interféron alpha ainsi que la photothérapie dynamique à la vertéporphine.187,188

Compte tenu du rôle bien établi du VEGF dans les pathologies oculaires impliquant l'angiogenèse et le fait qu'elle soit régulée positivement dans le tissu pterygial, il n'est pas surprenant que l'inhibition directe de cette molécule pourrait aider à contrôler l'angiogenèse dans le ptérygion. Ainsi on peut espérer obtenir une régression de sa vascularisation et de sa taille ou retarder sa progression. Ceci nous a conduit à utiliser la thérapie anti-angiogénique /anti-VEGF.

Le VEGF est impliqué dans la pathogénie des maladies oculaires telles que la DMLA, la rétinopathie diabétique, la néovascularisation choroidienne et l'œdème maculaire secondaire à des occlusions veineuses rétiniennes selon des études sur les primates non-humains ainsi que chez l'homme.

En effet l' expression du VEGF-A est augmentée dans les cellules de l'épithélium pigmentaire durant les premiers stades de la DMLA, ce qui suggère que le VEGF-A joue un rôle dans l'initiation de la néo-vascularisation plutôt que d'en être la conséquence ,de même que des concentrations intra-vitréennes élevées de VEGF ont été retrouvées chez des patients présentant des stades avancés de rétinopathies diabétiques .

En effet l'idée selon laquelle le VEGF est impliqué dans les pathologies oculaires n'est pas nouvelle. En 1948, Michelson rapporte l'implication de facteurs chimiques dans la croissance et le développement des vaisseaux rétiniens, même facteurs qu'on retrouve dans les phénomènes d'angiogenèses pathologiques(165,166).

En 1971, le Dr Judah Folkman est le premier à rapporter que la croissance des cellules tumorales est tributaire d'une angiogenèse pathologique et que par conséquent l'inhibition de cette angiogenèse serait la clé du traitement anti-tumoral(165,166).

Plus tard dans les années 80, le VEGF-A (initialement décrit comme le facteur de perméabilité vasculaire) est reconnu comme étant le facteur le plus important des phénomènes d'angiogenèse physiologique et pathologique au niveau de l'œil.

Le VEGF appartient à une famille de facteurs de croissances angiogéniques indispensable à la survie, à la migration et à la croissance des cellules endothéliales. Elle comprend le facteur de croissance placentaire PLGF ; le VEGF-B ; le VEGF-C ; et le VEGF-D(168).

Il existe différentes iso formes du VEGF-A basées sur le nombre d'acides aminés. Quatre principales isoformes de 121, 165, 189 et 206 acides aminés sont produites par épissage alternatif des 8 exons du gène VEGF.

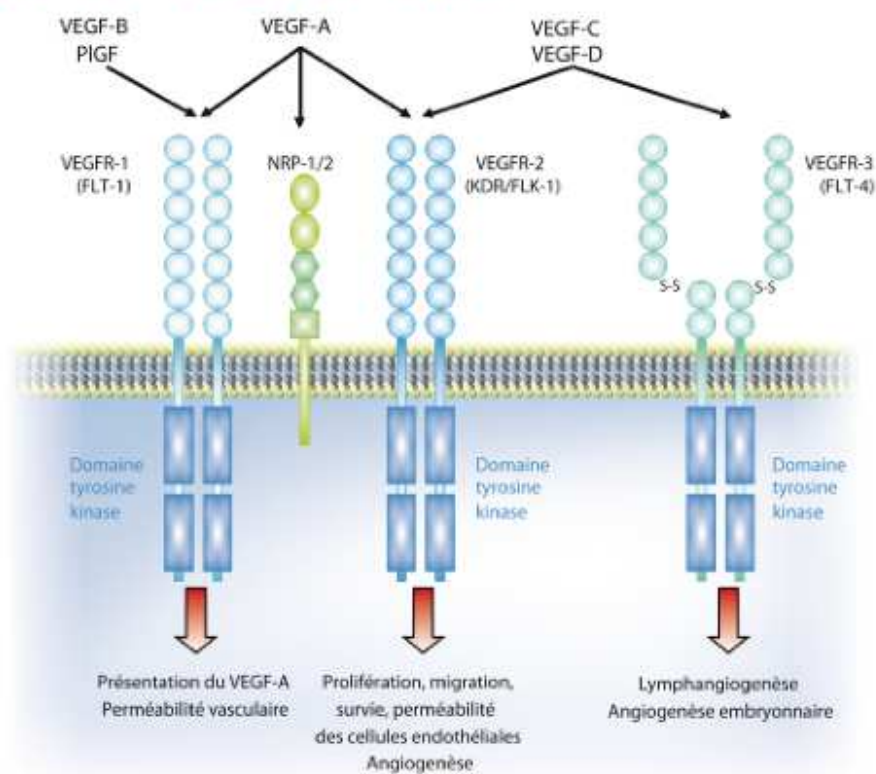
Toutes les isoformes du VEGF interagissent avec deux types de récepteurs transmembranaires : VEGFR-1 et VEGFR-2 dotés d'une fonction tyrosine-kinase, et certaines isoformes du VEGF avec une famille de co-récepteurs (les neuropilines : NRP1 et NRP2) (3,12,13). Les récepteurs VEGFR-1 et -2 sont présents à la surface des cellules endothéliales ainsi qu'à la surface des précurseurs hématopoïétiques des cellules endothéliales.

Le VEGF-A peut se lier aux deux types de récepteurs, mais seul le VEGFR-2 est impliqué dans les phénomènes de néovascularisation oculaire. L'activation des cascades de transduction est initiée par la liaison du VEGF à son récepteur, ce qui induit un phénomène de dimérisation du récepteur suivie d'une autophosphorylation activatrice de l'activité catalytique tyrosine kinase. Activées par le VEGF, les cellules endothéliales synthétisent plusieurs types d'enzymes et de protéines qui dégradent la matrice extracellulaire, facilitant ainsi la migration et l'invasion des cellules endothéliales.

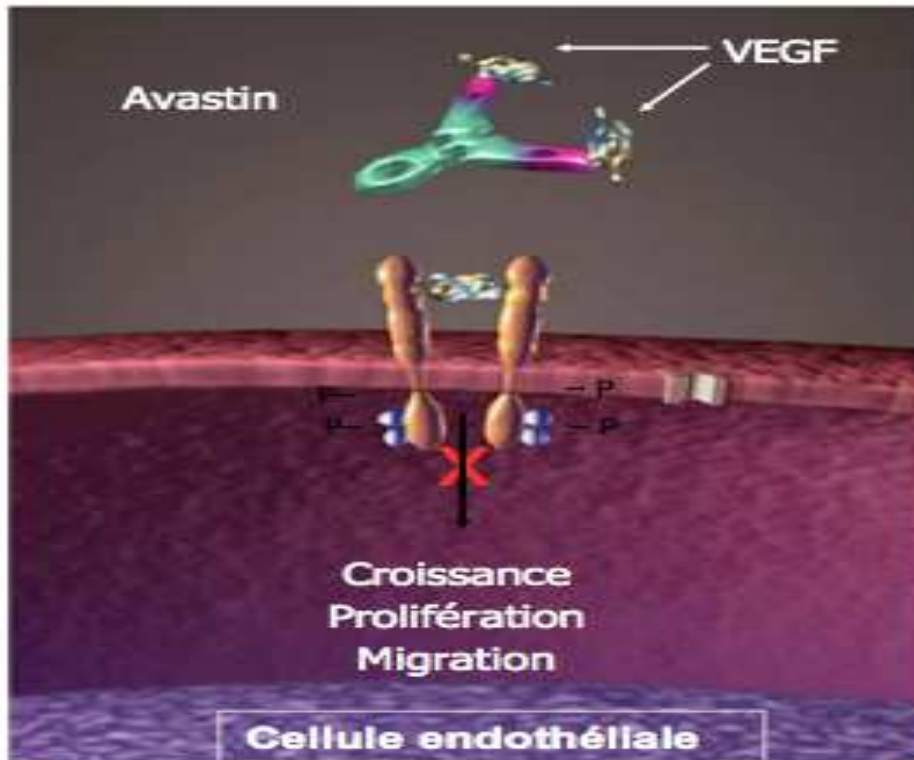
Figure1 et Figure 2 ( Page 34,35).

**Figure 1 : Différentes isoformes du VEGF et leurs mécanismes d'action**

## VEGF et VEGF-R's



**Figure 2 : Mécanisme d'action de l'Avastin**



Le VEGF est par ailleurs un puissant facteur d'augmentation de la perméabilité vasculaire agissant principalement au niveau de la microvascularisation. Il influe aussi sur l'expression des molécules d'adhésion associées à l'endothélium.

La découverte de plusieurs facteurs anti-angiogéniques a conduit au développement de thérapies ophtalmiques innovantes. Les deux approches pharmacologiques actuellement présentes sur le marché pour inhiber la voie du VEGF sont, d'une part un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF-A, le bevacizumab(Avastin), le ranbizumab(lucentis) et le pagaptanib(Macugen), et d'autre part des petites molécules inhibitrices de la fonction tyrosine kinase des récepteurs du VEGF (ITK) telles que le sunitinib et le sorafénib (10).

Les anticorps monoclonaux sont très spécifiques d'un épitope présent sur la cible et interagissent uniquement avec des cibles extracellulaires alors que les petites molécules interagissent avec plusieurs cibles intracellulaires de façon moins sélective. Ils vont se lier chacun au VEGF et empêcher l'activation de son récepteur : VEGFR2.

Le bevacizumab (d'origine murine) se lie spécifiquement à la protéine VEGF-A, inhibant ainsi le processus de l'angiogenèse (Fig 2).Il agit ainsi sur toutes les isoformes biologiquement active du VEGF-A. Il est le premier anti-VEGF validé par les autorités américaines sanitaires FDA (food and drug administration) pour son usage dans le traitement des cancers du côlon métastatiques, carcinome pulmonaire métastatiques non à petites cellules, et les cancers du sein métastatiques.

Bien que son usage en ophtalmologie n'est pas encore reçu l'accord de la FDA, ni d'autorisation de mise sur le marché on a de plus en plus recours aux injections intra-vitréennes de bévacizumab 1,25-2,5mg dans les rétinopathies diabétiques proliférantes, certains cas de DMLA , glaucome néo-vasculaire, et l'œdème maculaire secondaire aux occlusions veineuses rétiniennes(169,170), avec peu d'effets indésirables observés.(169,172,173).

Ceci a conduit à l'usage du bévacizumab dans certains cas de néovascularisations cornéennes de part son efficacité sur l'inhibition de la croissance des vaisseaux. En effet dans une étude récente sur un modèle de rat avec brûlure alcaline de la cornée, Manzano et ses collaborateurs ont montré une réduction de 40% de la néovascularisation cornéenne par application topique de bevacizumab (174).

You et son équipe ont traité 29 patients présentant une néo-vascularisation cornéenne d'étiologies diverses ( rejet de greffe,kératopathie bulleuse) avec trois doses différentes (1,25/0,05ml ;2,5mg/0,1ml ; 5,0mg/0,2ml) en une injection. Ils ont observé une réduction de la néovascularisation cornéenne pour les patients ayant reçu les doses de 2,5mg et 5mg. Aucun effet désirable n'a été observé en dehors des cas d'hémorragies sous-conjonctivales et d'irritation et il n'y a eu aucune complication systémique. (175).

Erdurmus et ses collaborateurs ont évalué l'efficacité de l'injection sous-conjonctivale de bevacizumab (2,5 mg/0.1 mL) chez 2 patients ayant une néovascularisation cornéenne d'étiologies différentes: ils ont noté chez le premier patient présentant un syndrome sec une regression significative des vaisseaux sanguins une semaine après l'injection, quant au deuxième

patient présentant un rejet de greffe de cornée , ils n'ont relevés qu'une régression mineure des néovaisseaux.

Awadein décrit 3 patients atteints de néovascularisation cornéenne après kératoplastie traitée par une seule injection sous conjonctivale de 2,5 mg de bevacizumab. Chez tous ses patients, le nombre et le calibre des vaisseaux sanguins ont diminué après l'injection de bevacizumab . La régression de la néovascularisation cornéenne a été plus marquée chez les patients présentant des néovaisseaux de calibre et/ou de nombre plus petit .Cependant, chez les patients ayant un ancien greffon vascularisé et rejeté, il y avait peu de changement.(176).

Bahar a rapporté l'effet du bevacizumab sur la densité des néovaisseaux cornéens dans les ptérygions récurrents chez 5 patients : aucun d'entre eux n'a montré une régression clinique significative des vaisseaux après 8 mois de suivi. Ainsi bien qu'aucun effet indésirable local ou systémique n'ait été observé, il semblerait que les injections sous conjonctivales de bévacizumab n'ont pas d'effet sur la vascularisation des ptérygions récidivants.

Hosseini quant à lui a également démontré l'efficacité des injections sous-conjonctivales de bévacizumab (2,5mg/0,1ml) sur la néo-vascularisation cornéenne. Pour renforcer l'hypothèse selon laquelle l'administration locale de bévacizumab entraînerait la régression ou préviendrait la récurrence des ptérygions il a suggéré de comparer différents éléments : le mode d'administration (sous-conjonctivale ou topique), les stades de la lésion : débutant , en complément au traitement chirurgical, ptérygions récidivants.(148)

Deux autres études sont en faveur de l'utilité du bevacizumab dans la régression du ptérygion.

Mansour présenté deux cas de patients présentant une inflammation importante du lit pterygial ne répondant pas au traitement anti-inflammatoire topique et un patient avec un ptérygion inflammé ayant subi des injections intra lésionnelles suivi pendant un an et demi : l'inflammation a été rapidement contrôlée par les injections sous-conjonctivale d'anti-VEGF.

Dans l'autre étude, Teng teste l'effet du bécacizumab sur des ptérygions jamais opérés, résistant au traitement anti-inflammatoire topique. Ils ont injectés 1,25mg/0,05ml au niveau du corps de chaque lésion ; après une semaine de suivi l'hyperhémie conjonctivale et les signes irritatifs ont régressé, après 7 semaines le degré de vascularisation et les symptômes d'irritation étaient largement inférieur au stade de pré injection.(178).

Wu rapporte le cas d'un patient avec un ptérygion en voie de récurrence traité avec une préparation de bevacizumab en collyre (25 mg / ml) administrée 4 fois par jour pendant 3 semaines. Il en a résulté une régression évidente de la vascularisation cornéenne. A 6 mois de suivi, aucune récurrence n'a été notée, de même qu'aucun effet secondaire oculaire n'a été relevé à l'examen à la lampe à fente.179

En outre, Leippi et ses collaborateurs ont déclaré avoir utilisé des collyres à base de bevacizumab pour prévenir la récurrence de ptérygion dans 5 yeux (4 patients) traités ( 25 mg / ml) à raison de 2-8 fois par jour pendant 5-24 semaines, en complément de l'excision du ptérygion et de l'autogreffe conjonctivale. Ces patients ont été examinés avant l'opération et sur une période de suivi allant de 3 à 14 mois. Deux yeux ont montré une hyperémie conjonctivale (étape 1 de récurrence), 1 oeil a montré une

fibrose du limbe (étape 2 de récurrence), 1 oeil une récurrence précoce (stade 3 de récurrence), et dans 1 oeil aucun signe annonciateur de récurrence n'a été relevé. Ils ont donc proposé l'utilisation des inhibiteurs du VEGF dans les cas de ptérygion récidivant.

Dans l'étude faite par Tafti et ses collaborateurs sur 17 ptérygions , (14 primaires et 3 récurrences) ayant reçu une injection de 2,5mg/0,1ml de bevacizumab sauf pour trois d'entre eux ( 2 ptérygions primaires et une récurrence qui ont reçu une deuxième injection) la taille en pourcentage de la cornée vascularisée a considérablement diminué à la fin du 3 ème mois du suivi, mais le flou cornéen était toujours présent 180.

Felipe dans une étude a montré que l'injection sous-conjonctivale de 1,25 mg de bevacizumab n'entraînait pas de changement significatif dans la taille du ptérygion.<sup>181</sup> Il n'y a pas eu d'effets indésirables oculaires sérieux ou systémiques après les injections.

Dans une étude faite par Besharati sur 22 ptérygions l'injection sous-conjonctivale de 5mg/0,2ml de bevacizumab réduit la taille du ptérygion après 3 mois de suivi.

Dans notre étude après un suivi de 6mois à 1 an nous ne notons pas de régression significative dans la taille du ptérygion mais une diminution de sa vascularisation, un arrêt de sa progression et une amélioration notable des signes irritatifs.

## **V. CONCLUSION.**

On peut souligner que les injections sous conjonctivales de bevacizumab sont bien tolérées , la vascularisation lésionnelle regrésse et la lésion fibrovasculaire ne progresse pas pendant la période du suivi.Cependant toutes ces études sont préliminaires et avec un échantillon de patients de petite taille.

Le point de vue prometteur, c'est que dans ces études, il n'y avait aucun effet indésirable rapporté pour le bevacizumab. La question importante est de quantifier les posologies. Il est supposé que pour le contrôle de la néovascularisation de la cornée, des doses plus élevées que les classiques 2,5mg de bevacizumab donnés dans les injections intravitréennes peuvent être nécessaires pour les injections sous-conjonctivales.

Ainsi pour des études cliniquement significatives il faudrait tester des injections répétées de bevacizumab ainsi que son rôle d'adjuvant avant ou pendant l'ablation chirurgicale du ptérygion pour diminuer la taille plus efficacement et réduire le risque de récurrence, problématique qui reste jusqu'à ce jours le défi de chaque nouvelle thérapeutique .

## RESUME

**Titre :** Efficacité des anti\_vegf dans le traitement des ptérygions

**Auteur :** Siham Oudanane

**Mots clés :** ptérygion , anti-vegf

### **Introduction :**

Le ptérygion est une néo-formation conjonctivo-élastique décrite depuis l'antiquité. Des études ont montré une expression élevée des VEGF dans le tissu du ptérygion. Ceci nous a conduit à tester l'efficacité des anti- VEGF en tant que traitement permettant de retarder la progression du ptérygion par la régression de sa vascularisation.

### **Matériel et méthodes :**

Notre étude comprend une série de 14 patients présentant des ptérygions primitifs jamais opérés. Chaque malade a reçu une à deux injections sous conjonctival de bévacizumab dans le corps du ptérygion.

Au préalable un examen ophtalmologique complet a été réalisé , ainsi qu'à J+15, 1 mois , 3 mois, 6 mois, 9 mois, et à 12 mois en insistant sur : l'acuité visuelle, l'astigmatisme, et les mensurations du ptérygion.

### **Résultats :**

L'âge moyen des patients est de 46 ans ; on a dénombré autant d'hommes que de femmes.

Avant les injections :

les signes fonctionnels les plus exprimés sont : la rougeur (100%), les picotements (92,9%), la baisse de l'acuité visuelle (92,9%).

l'acuité visuelle; l'astigmatisme , les mensurations du ptérygion ( hauteur sécante au limbe ) et l'aspect de la vascularisation été noté. les ptérygions ont été classés selon la classification de Tan et Cornand

Après les injections on a observé : deux cas d'hémorragie sous-conjonctivale  
l'amélioration des signes irritatifs

l'acuité visuelle est restée inchangée de même que l'astigmatisme et les mensurations

### **Discussion :**

Le but de notre travail est d'étudier l'efficacité des anti-VEGF dans le traitement des ptérygions.

Les injections sous conjonctivales de bévacizumab sont bien tolérées , la vascularisation lésionnelle régresse et la formation fibro-vasculaire ne progresse pas pendant notre suivi mais il n'y a pas de régression nette.

## SUMMARY

**Title:** Efficacy of anti-VEGF as treatment for pterygium

**Author:** Siham Oudanane

**Key words:** pterygium, anti-VEGF

### **Introduction :**

Pterygium is a conjunctive elastic neo-formation described since antiquity. Studies have shown a high presence of VEGF in the pterygium tissue, This led us to test the efficacy of anti-VEGF as a treatment for delaying. the pterygium progression by the regression of its vascularization.

### **Materials and methods:**

Our study includes a series of 14 patients with primitive pterygium who no prior operated. Each patient received one to two under conjonctival injections of bevacizumab Beforehand, a complete ophthalmologic examination was performed, and later at day 15 , month 1 ,3 , 6 , 9 and 12 focusing on:

Visual acuity, astigmatism, and pterygium measurement's

### **Results :**

The average age of patients was 46, with as many men as women.

#### Before the injections:

Most expressed functional signs were: redness (100%), tingling (92.9%), also visual acuity drop (92.9%). Visual acuity; astigmatism ;measurements of the pterygium (height and secant at the limbus ) have been noted.

The aspect of vascularization was listed for each patient in 3 stages.

The pterygium were classified according to the classification of Tan and Cornand

#### After the injections:

No complications were noted except two cases of subconjunctival hemorrhage, improved irritation signs after injection : redness(28.6% ) stinging (7.1%), lacrimation disappeared. Visual acuity has not changed as well as astigmatism and the dimensions.

### **Discussion :**

The aim of our work is to study the efficiency of anti-VEGF in the treatment of the pterygium.

Regarding our study, bevacizumab conjunctival injections were well tolerated, the vascularization's lesion regressed, with no progression of the fibro –vascular formation during our follow-up .

### **Conclusion :**

Bevacizumab injections do not cause pterygium regression's.

It should therefore be tested on a large number of patients with repeated injections.

## ملخص

الكاتب: سهام أودانان  
العنوان: فعاليات المضادات FGEV كعلاج للظفرة.  
الكلمات الأساسية: الظفرة، المضادات FGEV .

### مقدمة:

وصفت الظفرة منذ القدم كتشكيل لأنسجة جديدة لغشاء الملتحمة المرن. بمسبباتها وعواملها، فهي تتميز بطبيعتها التطورية، والتي تهدد مركز قرنية العين ويلعب الالتهاب والانتشار الليفي-الوعائي دورا هاما في تولد الأمراض.

وقد بينت بعض الدراسات تعبيراً عالياً لـ FGEV في نسيج الظفرة. وهو عنصر جده في ظاهرة الأوعية الدموية الجديدة للقرنية وفي كثير من الحالات المرضية للعين وهذا ما دفعنا إلى اختيار فعاليات مضادات FGEV كعلاج لإبطاء تقدم الظفرة بالتراجع الوعائي. حالياً، المعطيات الخاصة بضرورة استعمال banizucvaBe في علاج الظفرة مثير للجدل، وهذه الدراسة محاولة لتسليط الضوء على كفاءتها.

### منهجية وأدوات البحث:

اعتمدنا في دراستنا على عينة مكونة من 14 مريضاً يعانون من الظفرة البدائية، لم يخضعوا قط لأي علاج جراحي. تلقى كل مريض حقنة أو حقنتين من البيفاسيزوماب داخل جسم الظفرة. في البداية اجريت معاينة سريرية كاملة للعين ، كما قمنا بنفس المعاينة في : 15 يوماً، 3 ، 6 ، 9 و 12 شهراً مركزين بالخصوص على: حدة الإبصار، قياس الحول، قياسات و خصائص الظفرة.

### النتائج:

- متوسط عمر المرضى هو 46 عاماً، وقد كان فيها عدد النساء مساوياً لعدد الرجال قبل الحقن.  
- الاعراض الوظيفية الأكثر تعبيراً كانت على الشكل:  
الاحمرار 100%، وخز 92.9% وانخفاض في حدة البصر ب 92.9%.  
وقد اعتمدنا في تصنيف الظفرة على سلم TAN  
وقد لاحظنا بعد الحقن: انه ليست هناك أي مضاعفات باستثناء حالتها نزيه تحت الملتحمة، مع تحسن الاعراض التهيجية بعد الحقن، كما أن حدة البصر ظلت دون تغيير يذكر ، وكذلك الشأن بالنسبة للحول و القياسات.

### مناقشة:

الهدف من عملنا هو دراسة فعاليات مضادات FGEV في علاج الظفرة فيما يخص دراستنا، فان الحقن تحت الملتحمة لمادة البيفاسيزوماب لم تتولد عنها ردود غير مرغوب فيها، وإذ لاحظنا عدم تطور الوعائي والأنسجة الليفية ، خلال فترة المراقبة، فإننا كذلك لاحظنا انه لا يوجد تراجع واضح لهذه الاعراض.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 : Ducasse A, Adenis J-P, Fayet B, George J-L, Ruban J-M. Les voies lacrymales. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Masson. 2006.
- 2 : Renard G, Dighiero P, Ellies P, Trong TT. La cornée. EMC. Elsevier 2001
- 3 : Raynaud C, Bonicel P, Rigal D, Kantelip B. Anatomie de la cornée. Encycl Méd Chir(Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 21-003-A-10, 1996,7p.
- 4 : Rigal D, Assouline M, Colin J, Delbosc B. L'épithélium cornéen. Rapport de la SFO Masson 1993.
- 5 : Maurin JF, Renard JP. Anatomie de la conjonctive. Encycl Méd chir (Paris-France), Ophtalmologie, 21004 A 30,9-1989,4p.
- 6 : Hoang-Xuan Th. Altérations limbiques cornéennes. Éditions techniques. Encycl Méd chirurgicale . (Paris-France) Ophtalmologie 21-200-C-20 1993 6p.
- 7 : Mouillon M, Bru MM. Anatomie de l'angle iridocoméen. Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Ophtalmologie, 21-003-C-10, 2000.
- 8 : Hoang Xuan Th, Prisant O. Restauration de l'épithélium cornéen à partir des cellules souches limbiques. Médecine sciences 1998 ; 14 : 1375-7.
- 9 : Daniels JT, Dart JK, Tuft SJ, Khaw PT. Corneal stem cells in review. Wound Repair Regen. 2001 Nov-Dec ; 9 (6) :483-94.
- 10 : Kruse FE. Stem Cells and corneal epithelial regeneration. Eye 1994.
- 11 : Ahmad S, Figueiredo F, Lako M. Corneal epithelial stem cells : characterization, culture and transplantation. Regen Med. 2006 Jan ; 1 (1) : 29-44.
- 12 : Dua HS, Azuara-Blanco A. Limbal stem cells of the corneal epithelium. Surv Ophthalmol. 2000 Mar-Apr ; 44 (5) : 415-25.
- 13 : Tseng SC. Concept and application of limbal stem cells. Eye 1989 ; 3 (Pt 2) : 141-57.
- 14 : Figueira EC, Di Girolamo N, Coroneo MT, Wakefield D. The phenotype of limbal epithelial stem cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Jan ; 48 (1) : 144-56.

- 15: Schermer A, Galvin S, Sun TT. Differentiation-related expression of a major 64K corneal keratin in vivo and in culture suggests limbal location of corneal epithelial stem cells. *J Cell Biol.* 1986 Jul ; 103 (1) : 49-62.
- 16: Schotzer-Schrehardt U, Kruse FE. Identification and characterization of limbal stem cells. *Exp Eye Res.* 2005 Sep ; 81 (3) : 247-64.
- 17: Cotsarelis G, Cheng SZ, Dong G, Sun TT, Lavker RM. Existence of slow-cycling limbal epithelial basal cells can be preferentially stimulated to proliferate : implications on epithelial stem cells. *Cell.* 1989 Apr 21 ; 57 (2) : 201-9.
- 18: Li W, Hayashida Y, Chen YT, Tseng SC. Niche regulation of corneal epithelial stem cells at the limbus. *Cell Res.* 2007 Jan ; 17 (1) : 26-36.
- 19: Huang AJ, Tseng SC. Corneal epithelial wound healing in the absence of limbal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991 Jan ; 32(1) : 96-105.
- 20: Tsai RJ, Sun TT, Tseng SC. Comparison of limbal and conjunctival autograft transplantation in corneal surface reconstruction in rabbits. *Ophthalmology.* 1990 Apr
- 21 : Harminder S.DUA,MD,MS Limbal stem cells of the corneal Epithelium ; Survey of ophthalmology 2000.
- 22: Sarda V,L.Gheck, G Chari .Pterygion. 21-135-A610. Elsevier Masson 2009
- 23 : Denion, Dallens, Chambaz , Petitbon Plica semilunaris temporal ectopia evidence of primary nasal pterygia traction. *Cornea* 2002.
- 24: Islam SI, Wagoner MD. Pterygium in young members of one family. *Cornea.* 2001 Oct ; 20 (7) : 708-10.
- 25 : Saw SM, Tan D. Pterygium : prevalence, demography and risk factors. *Ophthalmic Epidemiol.* 1999 Sep ; 6 (3) : 219-28.
- 26: Cornand G. Le pterygion. Évolution et traitement. *Rev Int Trachome* 1989 ; 3-4 ; 26-76.
- 27: Borberie V, Baudrimont M, Bourcier T, Laroche L, Touzeau O. Les greffes en ophtalmologie. EMC. Elsevier 2004.
- 28 : Hullo A. Anatomie de la sclérotique. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Ophtalmologie,* 21-003-A-30,2001,16p.
- 29 : Cameron ME. Geographic distribution of pterygium. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 1962 ; 22 67-81

- 30 Coroneo MT, DiGirolamo N, Wakefield D. The pathogenesis of pterygia. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:282-288.
- 31: McCarty CA, Fu CL, Taylor HR. Epidemiology of pterygium in Victoria, Australia. *Br J Ophthalmol* 2000 ; 84 : 289-292.
- 32: Threlfall T, English DR. Sun exposure and pterygium of the eye: a dose-response curve. *Am J Ophthalmol* 1999 ; 128 :280-287.
- 33 : Duke-Elder S. System of ophthalmology. Vol XI. Diseases of the outer eye. London : H. Kimpton, 1965 : 1-598.
- 34: Detorakis ET, Sourvinos G, Tsamprakakis J, Spandidos DA. Evaluation of loss of heterozygosity and microsatellite instability in human pterygium-clinical correlations. *Br J Ophthalmol* 1998 ; 82 : 1324-1328.
- 35: Dushku N, Hatcher SL, Albert DM, Reid TW. p53 expression and relation to human papillomavirus infection in pingueculae, pterygia, and limbal tumors. *Arch Ophthalmol* 1999 117 : 1593-1599.
- 36: Onur C, Orhan D, Ohran M, Sak SD, Tulunay O, Irkec M. Expression of p53 protein in pterygium. *Eur J Ophthalmol* 1998 ; 8 : 157-161.
- 37: Spandidos DA, Sourvinos G, Kiaris H, Tsamprakakis J. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in human pterygia. *Br J Ophthalmol* 1997 ; 81 : 493-496.
- 38: T Sai YY, Chang KC, expression in pterygium by immuno-histochemical analysis 2005.
- 39: T Sai YY, Chang CC, Bau DT , pterygium and genetic polymorphism of DNA double strand break repair gene KU 70. 2007.
- 40: Diponegro RM. A statistical contribution to the study of the etiology of pterygium. *Folia Ophthalmol Orient* 1936 ; 2 :195.
- 41: Hilgers JA. Pterygium: its incidence and aetiology. *Am J Ophthalmol* 1960 ; 50 : 635-644.
- 42 Twelker JD, Bailey IL, Mannis M, Satariano WA. Evaluating pterygium severity. A survey of corneal specialists. *Cornea* 2000 ; 19 : 292-296.
- 43 : Schellini, Yokama, Lake off papillomavirus (HPV) in pterygia of Brazilian sample. *Arq Bras Oftalmol*. 2006 Jul-Aug ; 69 (4) : 519-21.
- 44 : Cornand G. Le ptérygion. Évolution et traitement. *Rev Int Trachome* 1989 ; 3-4 ; 26-76.
- 45 : Hervouet F, Lenoir A. Mise au point du ptérygion. *Bull Mém Soc Fr Ophtalmol* 1954 ;

- 46 : Hervouet F, Lenoir A. Mise au point du ptérygion. Bull Mém Soc Fr Ophtalmol 1954
- 47 48: Barraquer JI. La discontinuité localisée du film lacrymal pré-cornéen. Cause des excavations marginales de la cornée de Fuchs, de la progression du ptérygion et de certaines nécrose de la cornée au voisinage des kératoprothèses et kératoplasties. *Ophthalmologica* 1965 150 : 111-122.
- 49 : Castroviejo R. Symposium on the cornea. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1972.
- 50: Donnenfeld ED, Perry HD, Fromer S, Doshi S, Solomon R, Biser S. Subconjunctival mitomycin C as adjunctive therapy before pterygium excision. *Ophthalmology*. 2003 May
- 51: Austin P, Jakobiec FA, Iwamoto T. Elastodysplasia and elastodystrophy as the pathologic bases of ocular pterygia and pinguecula. *Ophthalmology* 1983 ; 90 : 96-109.
- 52: Barraquer JI. Etiology, pathogenesis and treatment of the pterygium. In : Symposium on medical and surgical diseases of the cornea. St Louis : CV Mosby, 1980 : 167-177.
- 53: Castroviejo R. Symposium on the cornea. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1972 ; 76 : 165-172.
- 54: Dushku N, John MK, Pterygion pathogenesis *Archive ophthalmology* 2001.
- 55: Barraquer JI. Etiology, pathogenesis and treatment of the pterygium. In : Symposium on medical and surgical diseases of the cornea. St Louis : CV Mosby, 1980 : 167-177.
- 56 : Creuzot-Garcher C, Guertzider V, Assem M, Bron AM, Delannoy P, Bara J. Alteration of sialyl Lewis x epitope expression in pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999 ; 40 : 1631-1636.
- 57: Guertzider V, Garcher-Creuzot C, Bara J, Piard F, Bron A. Analyse des mucines dans les ptérygions. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1998 ; 98 : 157-160.
- 58: Borderie V, Moldovan M, Touzeau O, Bourcier T, Laroche L. Greffes de limbe et de membrane amniotique. *EMC ophtalmologie* Elsevier 2000.
- 59 : Dua HS, Saini JS, Azuara-Blanco A, Gupta P. Limbal stem cell deficiency : concept, aetiology, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian J Ophthalmol*. 2000 Jun ; 48 (2) : 79-81.
- 60 : Majo F, Barrandon Y, Othenin-Girard P, Toubanc M, Hoang-Xuan T. Corneal epithelial diseases related to limbal stem cell deficiency. *J Fr Ophtalmol* Nov ; 29 (9) :
- 61 : Tseng SCG, Chen JJY, Huang AJW, et al. Classification of conjunctival surgeries for corneal diseases based on stem cell concept. *Ophthalmol Clin North Am* 1990 ; 3 : 595-

- 62 : Tseng SCG, Lee SB, Li DQ. Limbal stem cells deficiency in the pathogenesis of pterygium. In : Taylor HR, editor. Pterygium. The Netherlands : Kugler Publications 2000 : 41-56
- 63 Puangsricharern V, Tseng SC. Cytologic evidence of corneal diseases with limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 1995 Oct ; 102 (10) : 1476-85.
- 64 John Murano and stephen Foster, Pterygia : pathogenesis and the role of subconjunctival Bevacizumab in treatment.
- 65:Jin J,Guan Decreased pigment epithelium derived factor and increased vascular endothelial growth factor levels in pterygia. *Cornea* 2003.
- 66: DiGirolamo, Coroneo. Active matrily sine in human pterygia potential role in angiogenesis.*Invest ophthalmology* 2006.
- 67: AspiotisM, Angiogenesis in pterygium ; Study of microvessel density VEGF and thrombospondin 2006.
- 68: Kria , Ohira. Immunohistochemical localization of basic fibroblast growth factor,platelet derived factor transforming growth factor in pterygium. *Acta histochem* 1996.
- 69:Hosseini H, Nejabat M, Bevacizumab as a potentiel novel adjunct in the management of pterygia.
- 70 Goto F, Goto K, Synergistic effects of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor on the proliferation and cord formation of bovine capillary endothelial cells ithin collagen gels. *Lab Invest* 1993.
- 71:Folkman,Angiogenesis factors *Science* 1987.
- 72:Prior, BM, Yang, Tergung. What makes vessels grow with exercise training?*J App Physiol* 2004.
- 73:Solomon AS Pterygium. *Br J ophthalmology* 2006.
- 74:Marcovich Al, Morad Y, Angiogenesis in pterygium *Curr Eye Res* 2002.
- 75: Lee DH, Cho HJ, Kim JT Expression of VEGF and inducible nitric oxide synthase in pterygia. *Cornea* 2000.
- 76: Hogan MJ, Alvarado J. Pterygium and pinguecula: electron microscopic study *ArchOphthalmol* 1976 ; 78 : 174-186.
- 78: Seifert P, SekundoW.Capillaries in the epithelium of pterygium. *Br J Ophthalmol* 1998 ; 82 : 77-81.
- 79 : Renard, Dighiero, La cornée ; Elsevier, EMC 2001.

- 80 : J Szwarcberg J Flament Ptérygion EMC ophtalmologie 2001 ; 21-135-A-10
- 81 : Lin A, Stern G. Correlation between pterygium size and induced corneal astigmatism. *Cornea* 1998 ; 17 : 28-30
- 82: TomidoroA,MiyataK,SakaguchiY,SamajimaT,TokunagaT, Oshika T. Effects of pterygium on corneal sphericalpower and astigmatism. *Ophthalmology*2000 107 :1568-1571
- 83: Piras F, Moore PS, Ugalde J, Perra MT, Scarpa A, Sirigu P. Detection of human papillomavirus DNA in pterygia from different geographical regions. *Br J Ophthalmol.* 2003 Jul ; 87 (7) : 864-6.
- 84 : Tan DT, Chee SP, Dear KB, Effect of pterygium morphology on DT recurrence in controlled trial comparing conjunctival autografting with bare sclera excision. *Arch Ophthalmology.*1997.
- 85: Yasar T, Ozdemir M, Effects of fibrovascular traction and pooling of tears on corneal topographic changes induced by pterygium.*Eye.* 2003
- 86: Ooi JI, Sharma UV fluorescence photography patterns in established pterygia *Am J Ophthalmology* 2007.
- 87: Ooi JI, Sharma UV fluorescence photography to detect early sun damage in the eyes of school aged children. *Am Journ ophtalm.* 2006.
- 88 : De Wolff-Rouendaal D et Sahel J. Tumeurs conjonctivales. *Encycl Méd Chir (Editions scientifiques et médicales) Elsevier ophtalmologie.*2000
- 89 : Scientifiques et médicales SAS, Paris, Elsevier, tous droits réservés), *Ophtalmolog* 2 1 - 150-A- 10,2000,22~
- 90 : Al-Bdour M, Al-Latayef MM. Risk factors for pterygium in an adult Jordania population. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004 Feb ; 82 (1) : 64-7.
- 91 Yaisawang S, Piyapattanakorn P. Role af post-operative topical corticosteroids in recurrence rate after pterygium excision with conjunctival autograft. *J Med Assoc Thai.* 2003 Jun ; 86 Suppl2 : S215-23.
- 92 : Tassy A, Ribe D. Collyre thiotépa pour prévenir les récives des ptérygions. 18 ansd'utilisation. *Journal français d'ophtalmologie.* 1999
- 93 : Kassir MS. Corneal perforation after excision of pterygium and use of 0,02% rnitomycin eyedrops. *J Fr Ophtalmol.* 1999 Aug-Sep ; 22 (7) : 776-9.

- 94 :Meacham CT. Triethylene thiophosphoramidate in the prevention of pterygium recurrence. *Am Journal OPht* 1962 Nov.
- 95: Meacham CT. Triethylene thiophosphoramidate in the prevention of pterygium recurrence. *Am J Ophthalmol.* 1962 Nov
- 96: Hercules LA, Viveiros MM, Schellini SA, Candeias J, Padovani CR. Exposure of Tenon's capsule fibroblasts of pterygium to cyclosporin 0,05%. *Arq Bras Oftalmol.* 2006 Nov-Dec ; 69 (6) : 831-5.
- 97 : Dadeya S, Fatima S. Corneoscleral perforation after pterygium excision and intraoperative mitomycin C. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2003 Mar-Apr ; **34** (2)
- 98 : Cornand G. Le ptérygion. Évolution et traitement. *Rev Int Trachome* 1989 ; 3-4 ; 26-76.18.
- 99 : Wan Norliza WM, Raihan IS, Azwa JA, Ibrahim M. Scleral melting 16 years after excision with topical Mitomycin C adjuvant therapy. *Cont Lens Anterior Eye* 2006.
- 100: Avisar R, Gatton DD, Loya N, Appel I, Weinberger D. Intraoperative mitomycin C 0,02% for pterygium : effect of duration of application on recurrence rate. *Cornea.* 2003Mar ; 22 (2) : 102-4.
- 101: Saifuddin S, Baum KL. Recurrent pterygia-laser therapy : a preliminary report. *Indian J Ophthalmol.* 1993 Apr ; 41 (1) : 17-9.
- 102 : Bahar I, Kaiserman I, Mc Allump Rootman D. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal vascularisation in recurrent pterygium. *Curry Eye res* 2008.
- 103: Bekibebe CO, Baiyeraju, Pterygium treatment using 5 FU as adjuvant treatment compared to conjunctival autograft. *Eye* 2008.
- 104: Prabhasawat P, Tesavibul N. Efficacy of subconjunctival 5 FU and triamcinolone injection in impending recurrent pterygium. *Opht* 2006.
- 105: Prabhasawat P, Tesavibul N, Leelapatranura K, Phonjan T. Efficacy of subconjunctival 5-fluorouracil and triamcinolone injection in impending recurrent pterygium. *Ophthalmology.* 2006 Jul ; 113 (7) : 1102-9. Epub 2006 May 26.
- 106: Isaji M, Kikuchi S, Miyata H, Ajisawa Y, Araki-Inazawa K, Tsukamoto Y, Amano Y. Inhibitory effects of transilast on the proliferation and functions of human Pterygium derived fibroblasts. *Cornea.* 2000 May ; 19 (3): 364-368.
- 107: Chiang CC, Cheng YW, Lin CL, Lee H, Tsai FJ, Tseng SH, Tsai YY. Cyclooxygenase expression in pterygium. *Mol Vis.* 2007 Apr ; 13 : 635-8.

- 108: Yan M, Li Z, Liu G, Peng C, Zhou Y, Wang F. Blood vessel multiply and significance of expression of Cox-2, VEGF in pterygium. *Yan Ke Xue Bao*. 2007 Mar ; 23 (1) : 20-4
- 109 : Saifuddin S, Baum KL. Recurrent pterygia-laser therapy : a preliminary report. *Indian J Ophthalmol*. 1993 Apr ; 41 (1) : 17-9.
- 110 :Caldwell DR, Boyd BF. Laser surgery for pterygium. *Atlas and textbook of microsurgery and laser surgery. Highlights ophthalmology, 30th anniversary, 1985*
- 111: Talu H, Tasindi E, Ciftci F, Yildiz TF. Excimer laser phototherapeutic keratectomy of recurrent pterygium. *J Cataract Refract Surg*. 1998 Oct ; 2A (10) : 1326-32.
- 112:Fossarello M, Peiretti E, Zucca **1**, Perra MT, Serra A. Photodynamic therapy of pterygium with verteporfin : a preliminary report. *Cornea*. 2004 May ; 23 (4) : 330-8.
- 113 : MacKenzie FD, Hiest LW, Kynaston B, Bain C. Recurrence rate and complications after beta irradiation for pterygia. *Ophthalmology*. 1991 Dec ; 98 (12) : 1776-80.
- 114: Isohashi F, Inoue T, Xing S, Eren CB, Ozeki S, Inoue T. Postoperative irradiation for pterygium : retrospective analysis of 1,253 patients from the Osaka University Hospital. *Strahlenther Onkol*. 2006 Aug ; 182 (8) : 437-42.
- 115: Jürgenliernk-Schulz IM, Hartman LJ, Roesink JM, Tersteeg RJ, Van Der Tweel 1, Ka1 HB, Mourits MP, Wyrdeман HK. Prevention of pterygium recurrence by postoperati single-dose beta-irradiation : a prospective randomiezd clinical double-blind trial. *Int J Radiat Oncol Bi01 Phys*. 2004 Jul 15 ; 59 (4) : 1138-47.
- 116: Pang Y, Rose T. Rapid growth of pterygium after photorefractive keratectomy. *Optometry*. 2006 Oct ; 77 (10) : 499-502.
- 117 : Tan DT, Chee SP, Dear KB, Lim AS. Effect of pterygium morphology on pterygium recurrence in a controlled trial comparing conjunctival autografting with bare sclera
- 118: Korvin H. Traitement du ptérygion évolué etlou récidivant par kératoplastie lamellaire multiple en patchwork. *Ophthalmologie*
- 119: Walkow T, Daniel J, Meyer CH, Rodrigues EB, Mennel S. Long-terni results after bare sclera pterygium resection with excimer smoothing and local application of mitomycin C. *Cornea*. 2005 May ; 24 (4) : 378-81.
- 120: Hsiao CH, Chen JJ, Huang SC, Ma HK, Chen PY, Tsai RJ. Intrasccleral dissemination of infectious scleritis following pterygium excision. *Br J Ophthalmol*. 1998 Jan ; 82 (1) :29-34.

- 121: Lee JE, Oum BS, Choi HY, Lee JS. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Sclerokeratitis After Pterygium Excision. *Cornea*. 2007 Jul ; 26 (6) : 744-6.
- 122; Gokhale NS, Samant R. Surgically induced necrotizing scleritis after pterygium surgery. *Indian J Ophthalmol*. 2007 Mar-Apr ; 55 (2) : 144-6.
- 123 :Gündüz K, Günalp I, Ozden RG. Anterior segment ischemia following pterygium surgery. *Jpn J Ophthalmol*. 1997 May-Jun ; 41 (3) : 192-195.
- 124:Hervouet F. Cure chirurgicale du ptérygion. *Ann Oculist* 1973 ; 296 : 49-56.
- 125 Cornand G, Vedy J, Landes J, Queguiner P. La kératoplastie lamellaire combinée dans le traitement chirurgical des ptérygions (Indications, techniques, résultats).
- 126 Forbes J, Collin R, Dart J. Split thickness buccal mucous membrane grafts and beta irradiation in the treatment of recurrent pterygium. *Br J Ophthalmol*. 1998 Dec ; 82
- 127: Kenyon KR, Tseng SC. Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmology*. 1989 May ; 96 (5) : 709-22 ; discussion 722-3.
- 128: Bahar I, Weinberger D, Gatton DD, Avisar R. Fibrin Glue versus Vicryl Sutures for Primary Conjunctival Closure in Pterygium Surgery : long-term results. *Curr Eye Res*. 2007 May ; 32 (5) : 399-405.
- 129: Borberie V, Baudrimont M, Bourcier T, Laroche L, Touzeau O. Les greffes en ophtalmologie. EMC. Elsevier 2004.
- 130: Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, Tseng SC. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology*. 1997 Jun ; 104 (6) : 974-85.
- 131: Solomon A, Pires RT, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation after extensive removal of primary and recurrent pterygia. *Ophthalmology*. 2001 Mar ; 108 (3) : 449-60
- 132: Luanratanakorn P, Ratanapakorn T, Suwan-Apichon O, Chuck RS. Randomised controlled study of conjunctival autograft versus amniotic membrane graft in pterygium excision. *Br J Ophthalmol*. 2006 Dec ; 90 (12) : 1476-80.
- 133: Magitot A. Étude critique sur certaines propriétés biologiques du tissu cornéen et sur la kératoplastie humaine. *Ann Oculist* 1916 ; 153 : 417-420.
- 134 : Laughrea PA, Arentsen JJ. Lamellar keratoplasty in the management of recurrent pterygium. *Ophthalmic Surg*. 1986 Feb ; 17 (2) : 106-108.

- 135 : Pearlman G, Susal AL, Hushaw J, Bartlett RE. Recurrent pterygium ant treatment with lamellar keratoplasty with presentation of a technique to limit recurrences. A preliminary report. *Ann Ophthalmol* 1970 ; 2 : 763-771.
- 136 Flament J, De Korvin H. Traitement du ptérygion évolué par greffe cornéenne lamellaire multiple type « patchwork ». *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1988 ; 88 : 385-388.
- 137 Flament J, Kerrand E, Weber M, Bienvenot M, Lahlou-Boukoffa W, Beroual O, Korvin H. Traitement du ptérygion évolué et/ou récidivant par kérateplastie lamellaire multiple type « patchwork ». *Bull Soc Ophtalmol*
- 138: Rivaud C. Les autogreffes cornéo-conjonctivales dans la cure du ptérygion. *Ophtalmologie* 1988 ; 2 : 415-416.
- 139: Rivaud C, Vingtain P, Cozette P, Ginoux J, Menerath JM. Techniques et résultats des autogreffes cornéo-conjonctivales dans la cure du ptérygion. *JFO* 1986.
- 140 : Frau E, Labétoulle M, Lautier-Frau M, Hutchinson S, Offret H. Corneo-conjunctival autograft transplantation for pterygium surgery. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004 Feb ; 82 (1) : 59-63.
- 141 : Kenyon KR, Tseng SC. Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophtalmology* 1989.
- 142: Al Fayed MF. Limbal versus conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology.* 2002 Sep ; 109 (9) : 1752-5.
- 143: Dekaris I, Gabric N, Karaman Z, Mravacic I, Kastelan S. Limbal-conjunctival autograft transplantation for recurrent pterygium. *Eur J Ophthalmol.* 2002 May-Jun ; 12 (3):177-82
- 144: Gris O, Güell JL, Del Campo Z. Limbal-conjunctival autograft transplantation for the treatment of recurrent pterygium. *Ophthalmology.* 2000 Feb ; 107 (2) : 270-3.
- 145: Panchapakesan J, Hourihan F, Mitchell P. Prevalence of pterygium and pinguecula : the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1998 May ; 26 Suppl 1 : S2-5.
- 146: Nakamura T, Koizumi N, Tsuzuki M, Inoki K, Sano Y, Sotozono C, Kinoshita S. Successful regrafting of cultivated corneal epithelium using amniotic membrane as a carrier in severe ocular surface disease. *Cornea.* 2003 Jan ; 22 (1) : 70-1.
- 147: Coroneo MT, Digirolamo. The pathogenesis of pterygia. *Curr Opin Ophthalmol* 1999.

- 148: Dushku N, Reid TW. Immunohistochemical evidence that human pterygia originates from an invasion of vimentin-expression, altered limbal epithelial cells. *Curr Eye Res*
- 149: Kwok LS, Coroneo MT. A model for pterygium formation. *Cornea* 1994.
- 150- 176: Mauro John, Stephen Foster: Pterygia : Pathogenesis and the role of subconjunctival Bevacizumab in treatment.
- 177: Coroneo MT, DiGirolamo N, Wakefield D. The pathogenesis of pterygia. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:282-288
- 178 : Durand L, Burillon C. Complications de la chirurgie du segment antérieur. Paris Société française d'ophtalmologie- Masson, 1990 : 1-521
- 179 : Durand L, Magnard G. Résultats du traitement des ptérygions graves et récidivants par greffe cornéo-conjonctivale. *Ann Oculist* 1971 ; 204 : 1047-1076
- 180: J Szwarcberg J Flament Le Ptérygion EMC ophtalmologie 2001.
- 182 : Frucht-Pery J, Raiskup F. Conjunctival autografting combined with low dose mitomycin C for prevention of primary pterygium recurrence. *Am J Ophthalmology* 2006.
- 183: Al Fayed MF, Limbal versus conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium.
- 184: Fernandes M, Sangwan VS. Outcome of pterygium surgery: Analysis over 14 years. 2005.
- 185: Esquenazi S. Treatment of early recurrence with topical administration of interferon alpha-2b can. *J Ophthalmology* 2005.
- 186: Tananuvat N, Martin T. The results of amniotic membrane transplantation for primary pterygium compared with conjunctival autograft. *Cornea* 2004.
- 187: Fossarello M, Peiretti E, Zucca. Photodynamic therapy of pterygium with verteporfin: a preliminary report. *Cornea* 2004.

## *Serment D'Hippocrate*

*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.*

## قسم أبقراط

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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 بوانزع من ضميري وشر في جعل صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس - السويسي -

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 236

سنة : 2012

## فعالية مضادات ال VEGF في علاج الظفرة

### حول 14 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : الجمعة 2 نونبر 2012.

من طرف

الآنسة: سهام أوجنان

المزداة في 1 يناير بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية : الظفرة، المضادات ال VEGF

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

}

السيد : رجاء الداودي

أستاذ في طب العيون

السيد : حميد موساعف

أستاذ في طب العيون

السيدة : وفاء إبراهيمي

أستاذة طب العيون

السيد : قرمان عبد الواحد

أستاذ في طب العيون