

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

ANNEE : 2009

THESE N° : 135

CARCINOME EPIDERMOIDE DE LA
CONJONCTIVE. DIFFICULTES
DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES.
A PROPOS DE 9 CAS.

UNIVERSITE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. EL AMRANI MOHAMED

Né le 03 septembre 1984 à Fès.
De l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire.
Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat.

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : carcinome épidermoïde, conjonctive, cornée, exentération.

UNIVERSITE

Mr. A. Terhzaz

Professeur d'Ophtalmologie

Mr. A. Al Bouzidi

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr. A. Oubaaz

Professeur agrégé d'Ophtalmologie.

Mme. A. Naoumi

Professeure agrégée d'Ophtalmologie.

Mr. K. Hadadi

PRESIDENT ET RAPPORTEUR

JUGES



" اقرأ باسم ربك الذي خلق،
خلق الإنسان من علق، اقرأ و
ربك الأكرم، الذي علم بالقلم،
علم الإنسان ما لم يعلم "

صدق الله العظيم



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

DOYENS HONORAIRES :

- 1962-1969 : Docteur Ahdelmalek 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 Etudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS : Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mors, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLICHY Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

15. Pr. BENOMAR Said*
16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
18. Pr. HAMMANI Ahmed*
19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
20. Pr. SBIHI Ahmed
21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

22. Pr. ABROUQ Ali*
23. Pr. BENOMAR M'hammed
24. Pr. BENSOUA Mohamed
25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
27. Pr. JIDAL Bouchaib*
28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

29. Pr. ALAOUTAHIRI Kébir*
30. Pr. BALAFREJ Amina
31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
38. Pr. NAJIM'Barek*
39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima
41. Pr. BENSALIM Younes
42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
43. Pr. IHRAI Hssain *
44. Pr. IRAQI Ghali
45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

46. Pr. AJANA AH
47. Pr. AMMAR Fanid
48. Pr. CHAHED OUAZZAN1 ép.TAOBANE Houria
49. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohâmed Taoufiq
50. Pr. EL HAÏTEM Naïma
51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILIMAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUDA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Itetotogie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISILAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumatologie Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BEL AEDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Iliham
158. Pr. CHERKAOUI LaUa Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANLVE Ahmed"
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOU ANE Nezha

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

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEODOUCHE Amograne*
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
175. Pr. ESSAKALIOUSSYNI Leïa
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
181. Pr. BENOMARALI
182. Pr. BOLGTAB Abdesslam
183. Pr. ER RJHANI Hassan
184. Pr. EZZAITOUNI Fatima
185. Pr. KABBAJ Najat
186. Pr. LAZRAK Khalid (M)
187. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOLLANOVAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
195. Pr. GAMRA Lamiae

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique

196. Pr. GAOUZI Ahmed
 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 200. Pr. MOULINE Soumaya
 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 202. Pr. OUZEDDOUN Naima
 203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie - Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
 206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 207. Pr. BIROUK Nazha
 208. Pr. BOULAICH Mohamed
 209. Pr. CHAOUIR Souad*
 210. Pr. DERRAZ Said
 211. Pr. ERREIMI Naima
 212. Pr. FELLAT Nadia
 213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 214. Pr. HAIMEUR Charki*
 215. Pr. KADDOURI Nouredine
 216. Pr. KANOUNINAWAL
 217. Pr. KOUTANI Abdellatif
 218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 219. Pr. MAHRAOUICHAFIQ
 220. Pr. NAZZI M'barek*
 221. Pr. OUAHABI Hamid*
 222. Pr. SAFI Lahcen*
 223. Pr. TAOUFIQ Jailal
 224. Pr. YOUSFIMALKI Mounia

Gynécologie - Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.R.L.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie - Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
 226. Pr. KHATOURI Ali*
 227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie Cardiologie Anatomie
 Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
 229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 230. Pr. ALOUANE Mohammed*
 231. Pr. LACHKAR Azouz
 232. Pr. LAHLOU Abdou
 233. Pr. MAFTAH Mohamed*
 234. Pr. MAHASSINI Najat
 235. Pr. MOAGHRIALAOUI Asmae
 236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
 237. Pr. NASSIH Mohamed*
 238. Pr. RIMANI Mouna
 239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro-Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto- Rhino- Laryngologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
 Anatomie Pathologique
 Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*

Pneumo-phtisiologie

241. Pr. AIT OUMAR Hassan
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 245. Pr. CHAOUI Zineb
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 250. Pr. EL OTMANYAzzedine
 251. Pr. GHANNAM Rachid
 252. Pr. HAMMANI Lahcen
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 254. Pr. ISMAILI Hassane*
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 257. Pr. TACHINANTE Rajae
 258. Pr. TAZIMEZALEK Zoubida

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

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra
 262. Pr. BENAMR Said
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabih
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
 265. Pr. BOUTALEB Najib*
 266. Pr. CHERTI Mohammed
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 268. Pr. EL HASSANI Aminé
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 270. Pr. EL KHADER Khalid
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 273. Pr. HSSAIDA Rachid*
 274. Pr. MANSOURI Azfe
 275. Pr. OUZZANICHAHDI Bahia
 276. Pr. RZIN Abdelkader*
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 278. Pr. ZEGGWAGH Aminé Ali

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
 280. Pr. AOUD Aicha
 281. Pr. BALKHI Hicham*
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria
 284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Jouha
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie

290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed"
 292. Pr. BOUCHIKHIIDRISSI Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghzlel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJSaad
 311. Pr. KABIRI EL Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed"
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZIMOUKHA Karim

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

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURLARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL Alj Haj Ahmed

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie

342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HA JJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUIRAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJLAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBIDRISSI Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

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
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed*
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique

393. Pr. TIJAMI Fouad
394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yaraama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Araina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHAREF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
417. Pr. LAAROUCI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALÂ Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERIOUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJSaid*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Aminé
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETIANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAI Btissam
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham

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

- 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
- 443. Pr. IDRIS LAHLOU Aminé
- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

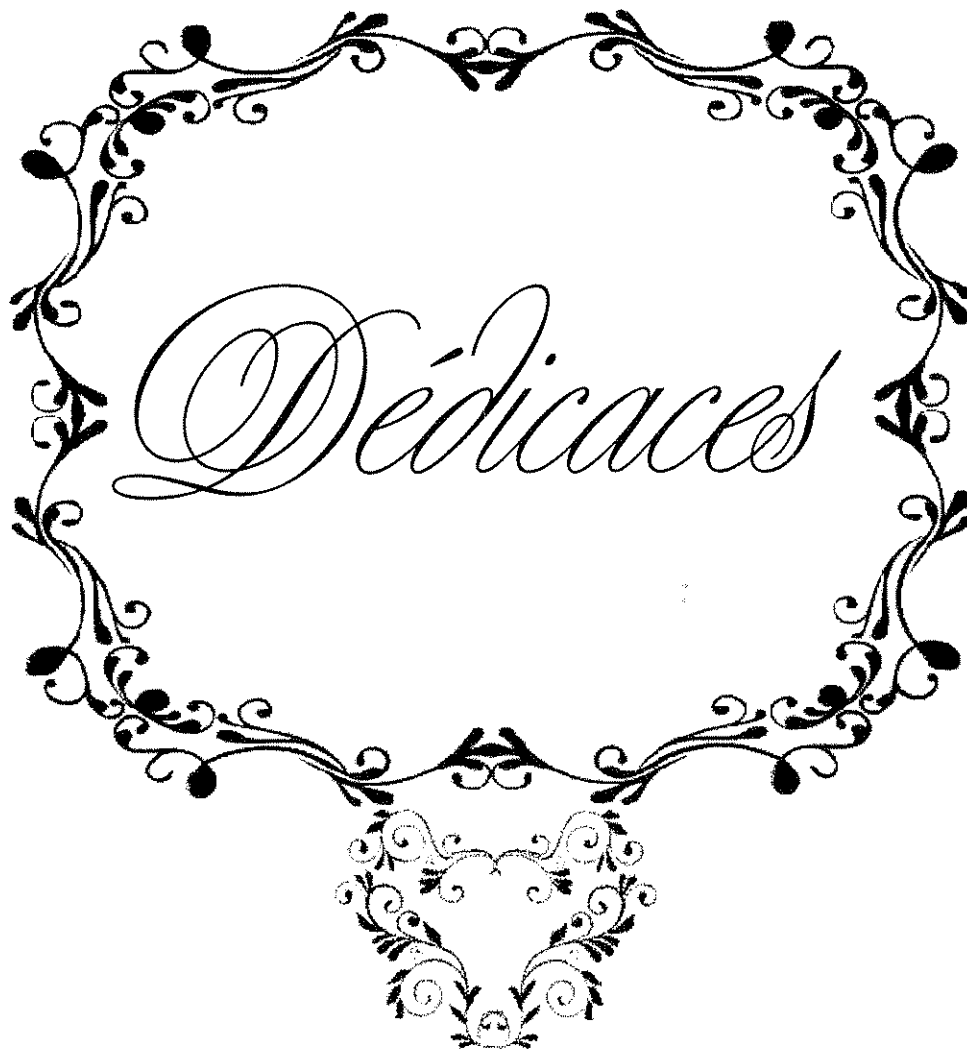
Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMIOUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUIKATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla NaTma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie - Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* Enseignants Militaires



Je dédie cette thèse . . .

A

FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II

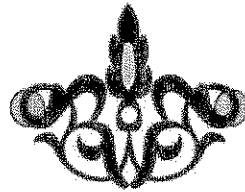


*Que Dieu ait son âme dans
son Saint Paradis*



SA MAJESTE LE ROI

MOHAMED VI



CHEF SUPREME ET CHEF D' ETAT
MAJOR GENERAL DES FORCES
ARMEES ROYALES.

QUE DIEU LE GLORIFIE ET
PRESERVE SON ROYAUME.

SA

SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE
HERITIER

MOULAY EL HASSAN



QUE DIEU LE GARDE.

A toute la famille

Royale



*A Monsieur le Médecin
Général de Brigade Ahmed
Abrouq :*

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

*Inspecteur du Service de Santé des Forces
Armées Royales.*

*En témoignage de notre grand respect et notre
profonde considération.*



*A Monsieur le Médecin
Colonel Major Mohamed
Hachim :*

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'H.M.I.M.V. - Rabat.

*En témoignage de notre grand respect et notre
profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin
Colonel Major Ahmed
Atmani :*

Professeur de réanimation-anesthésie.

Directeur de l'E.R.S.I.M et de L'E.R.M.I.M.

*En témoignage de notre grand respect et notre
profonde considération.*



*A Monsieur le Médecin
Commandant Aziz El
Mahdaoui :*

*Chef de groupement formation et instruction à
l'E.R.S.I.M.*

*En témoignage de notre grand respect et notre
profonde considération.*

A ma très chère Mère Ammor Amal

A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse, à celle à qui je dois le meilleur de moi-même

Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement et perfection.

Tu étais toujours mon refuge qui me prodigue sérénité, soutien et conseil.

Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours

Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour toi sont sans limite et dépassent toute description.

J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à travers moi en concrétisant le fruit de tes sacrifices.

A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. Puisse Dieu te préserver et faire de moi un fils à la hauteur de ton espérance.

Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé, bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours

*A mon très cher Père El Amrani
Abdelkhalil*

*Dont la vie est l'exemple du courage, de dévouement,
d'honnêteté, de persévérance, du sacrifice et de militance.*

*Tu m'as appris comment affronter la vie, et c'est grâce
à ton enseignement des valeurs et du devoir que j'ai pu
m'accomplir.*

*En ce jour ton fils espère réaliser l'un de tes plus
grands rêves, et couronner tes années de sacrifice et d'espoir.*

*Tu es toujours présent dans mon cœur, tu étais et tu
resteras mon premier exemple*

*Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et
ma gratitude à ton égard.*

*Pour tous tes encouragements et pour le réconfort qui
n'ont cessé de m'épauler.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon grand
amour que je n'ai su exprimer avec les mots.*

*Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé
et bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.*

A mes très chers frères

Réda et Hamza



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

Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous.

Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

À la mémoire de mes Grands-parents paternels



Le destin ne m'a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur avec vous et pour cueillir vos bénédictions interminables. Puisse Dieu tout puissant, assurer le repos de votre âme par sa sainte miséricorde.

À la mémoire de mes Grands-parents maternels



Rien au monde ne peut décrire le grand amour que j'approuvais pour vous. Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis.

À la mémoire de ma tante Daouia



Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis.

A mes oncles et tantes

A mes cousins et cousines

A tous les membres de ma famille

El Amrani & Ammor petits et grands



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

J'espère que vous trouverez à travers ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.

Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde.

A mes amis et collègues



Dr. Guerouax Najoua

Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments de considération et de reconnaissance envers ton soutien et tes encouragements le long de nos études. Tu étais toujours là à mes côtés à partager avec moi mes moments de joie et de tristesse en tant que sœur, confidente et grand amour.

J'espère que tu trouveras à travers ce travail mes sentiments gratitude, de respect et de profond attachement les plus sincères.

Dr. El Amraoui Mohamed:

Tu es devenu pour moi un véritable frère qui n'a cessé de me soutenir et m'accompagner en toute épreuve le long de nos études. Tu as toujours donné l'exemple du médecin attentif, et brillant, et de camarade fidèle, serviable et marrant.

Je te souhaite santé, bonheur et prospérité.

Dr. Inakkabi Ismail

J'ai toujours vu en toi un ami fidèle et sincère ainsi qu'un médecin doué et intelligent. Je te souhaite santé, bonheur et prospérité.

A tous mes collègues, jeunes et anciens, Internes du centre hospitalier universitaire Ibn Sina de Rabat, et particulièrement ceux de la promotion Mars 2008:

Dr. Bazine Amine, Dr. El Farouki Mohamed Réda, Dr. Raissi Abderrahim.

A tous mes amis et collègues de l'Ecole Royale de Santé Militaire, particulièrement :

Dr. Doulhousne Hassan, Dr. El Kbirri Hicham, Dr. Ait Bouhou Rachid, Dr. El Khachine Youness, Dr. Mhaouchi Moncef, Dr. Bouxroud Mohamed, Dr. El Khader Zakaria, Dr. Laalou Abdelkarim et sa famille.

*A tous mes amis et collègues de la Faculté de
Médecine de Rabat et spécialement :*

*Dr. Ejjaki Laila, Dr. Sanae El Baamrani, Dr.
Fatima Zahra Lamrani, Dr. Douai Imane Dr. El
Arzi Samia, Dr. El Arabi Laila, Dr. El Bouaychi
Amine.*

A mes amis

*Wadie Lachhab, Kamal Exzerifi Lamrani,
Mounir Mezrichi, Youness Dahmani.*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour
vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes
pour moi des amis sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des
souvenirs de tous les moments que nous avons passé
ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une
vie pleine de santé et de bonheur.*

*A tous mes professeurs et maîtres qui m'ont imbibé
de leur Savoir, particulièrement :*



Pr. J. Chaari, professeur de médecine interne.

Pr. K. Sair, professeur agrégé de chirurgie viscérale.

Pr. M. Ait Ali, professeur agrégé de chirurgie viscérale.

Pr. F. Belkhder, professeur de neurochirurgie.

Pr. B. Azendour professeur d'ORL

Pr. M. Dehayni professeur de gynécologie obst.

Pr. M. Abbar professeur d'urologie.

Pr. A. Ameur professeur agrégé d'urologie.

*Avec tous mes respects et mon
éternelle reconnaissance.*

A tous nos Médecins Militaires.

A tout le personnel de l'Ecole Royale de Santé Militaire.

A tout le personnel de l'H.M.M.V.-Rabat et des hôpitaux du C.H.U. Ibn Sina-Rabat.

A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien être physique, psychique, et social.

A tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer et qui ne sont pas les moindres.

A la mémoire de nos Choukadas tombés sur le Champs d'Honneur.



*A notre Maître, Président et Rapporteur de
thèse Monsieur le Professeur*

*Terhaax Abdellah, Professeur de
l'enseignement supérieur en ophtalmologie.*



*T*ous nous avez accordé un grand honneur en nous confiant la réalisation de ce travail, et en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude et mon profond respect d'avoir bien voulu assurer la direction de ce travail qui, grâce à votre esprit didactique et rigoureux, et vos précieux conseils, a pu être mené à bien.

Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma haute considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

*A notre Maître et juge de thèse, Monsieur le
Professeur Al Bouxidi Abderrahmane,
Professeur de l'enseignement supérieur et
Chef du service d'anatomie pathologique de
l'HMJV*



*Vous nous avez honoré d'accepter avec
grande sympathie de siéger parmi notre jury de
thèse. Vous nous avez éclairé par vos conseils, et
facilité la réalisation de ce modeste travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre
estime et notre considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder
bonne santé, prospérité et bonheur.*

*A notre Maître et juge de thèse, Monsieur le
professeur Cubaax Abdelbarre, Professeur
agrégé et Chef du service d'ophtalmologie de
l'H.M.S.V*



*Je vous remercie du grand honneur que vous
nous fait en acceptant de juger ce travail.*

*Veuillez trouver ici, l'expression de ma
gratitude, ma profonde reconnaissance, mon
admiration et ma grande considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder
bonne santé, prospérité et bonheur.*

*A notre Maître et juge de thèse, Madame le
Professeur Naoumi Asmae, Professeur
agrégée d'ophtalmologie à l'HMJV*



*Nous avons été très sensible à l'amabilité de
votre accueil et l'intérêt que vous avez accordé à
ce travail en acceptant de le juger.*

*Veuillez trouver ici, cher maître, le
témoignage de notre reconnaissance et de notre
grand estime.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder
bonne santé, prospérité et bonheur.*

*A notre Maître et juge de thèse, Monsieur le
Professeur Hadadi Khalid, Professeur
agrégé de radiothérapie à l'HMJV*



*Vous nous avez honoré en acceptant avec
grande sympathie de siéger parmi notre jury de
thèse. Vous nous avez éclairé par vos conseils
précieux et didactiques qui ont guidé la
réalisation de chaque partie de ce modeste
travail. Votre disponibilité et votre savoir faire
nous marqueront à jamais.*

*Veuillez trouver ici l'expression de notre
estime et notre considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder
bonne santé, prospérité et bonheur.*

Liste des abréviations

CEC	Carcinome épidermoïde de la conjonctive
CECI	Carcinome épidermoïde de la conjonctive invasif
Cis	Carcinome in situ
NIC	Néoplasie intraépithéliale conjonctivale
OD	Œil droit
OG	Œil gauche
NC	Néo formation conjonctivale
RP	Radiographie pulmonaire
TDM OE	Tomodensitométrie orbito encéphalique
BMU	Biométrie ultra sonique
HPV	Humain papilloma virus
UV	Ultraviolets
CK	Cytokératine

Sommaire

INTRODUCTION	1
RAPPEL ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE	3
EPIDEMIOLOGIE	19
I. Epidémiologie descriptive	20
A. Fréquence du CEC	20
B. Répartition selon l'âge et le sexe	20
C. Incidence et distribution géographique	20
II. Epidémiologie causale	21
A. Etiopathogénie	21
B. Facteurs du risque	21
DIAGNOSTIC POSITIF	27
I. Etude clinique	28
A. Signes fonctionnels	28
B. Signes physiques	28
II. Diagnostic de certitude	32
A. Méthodes de prélèvement	32
B. Aspects anatomopathologiques	39
C. Apport de l'immunohistochimie	43
BILAN PARACLINIQUE	45
I. Bilan d'extension	46
A. Bilan d'extension locale	46
B. Bilan d'extension général	48
II. Bilan biologique	49

STADIFICATION TNM	50
I. Classification clinique T	51
II. Classification histopathologique pT	52
III. Regroupement des stades	52

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	53
I. Le ptérygion	54
II. Les papillomes	54
III. Hyperplasie pseudo carcinomateuse	55
IV. Autres	55

TRAITEMENT	56
I. But	57
II. Moyens et indications	57
A. Traitement chirurgical	57
B. La chimiothérapie et l'immunothérapie topiques	78
C. La radiothérapie	87
D. La thérapie photodynamique	96

EVOLUTION	97
I. Evolution naturelle	98
II. Evolution après traitement	99
III. Mortalité et morbidité	99

MATERIEL ET METHODES	101
-----------------------------------	-----

RESULTATS	115
I. Données épidémiologiques	116
A. Incidence	116
B. Age	116
C. Sexe	116
D. Facteurs de risque	117
II. Données cliniques	117
A. Délai diagnostique	117
B. Symptômes de début	118

C. Examen clinique	118
III. Données anatomopathologiques	121
IV. Données para cliniques	121
A. L'imagerie	121
B. La biologie	122
V. Classification TNM	122
VI. Conduite thérapeutique	123
VII. Evolution et recul	125

DISCUSSION

DISCUSSION	127
I. Epidémiologie	128
A. Epidémiologie descriptive	128
B. Epidémiologie causale	130
II. Difficultés diagnostiques	131
A. Carcinome et ptérygion	132
B. Carcinome et mélanome conjonctival	135
C. Carcinome et dacryocystite	137
D. Carcinome et ulcère de Mooren	138
E. Synthèse	140
III. Difficultés thérapeutiques	142
A. Introduction et problématique	142
B. Carcinome et chirurgie	142
C. Carcinome et chimiothérapie topique	145
D. Carcinome et radiothérapie	146
E. Synthèse	146

CONCLUSION

CONCLUSION	148
-------------------------	-----

RESUMES

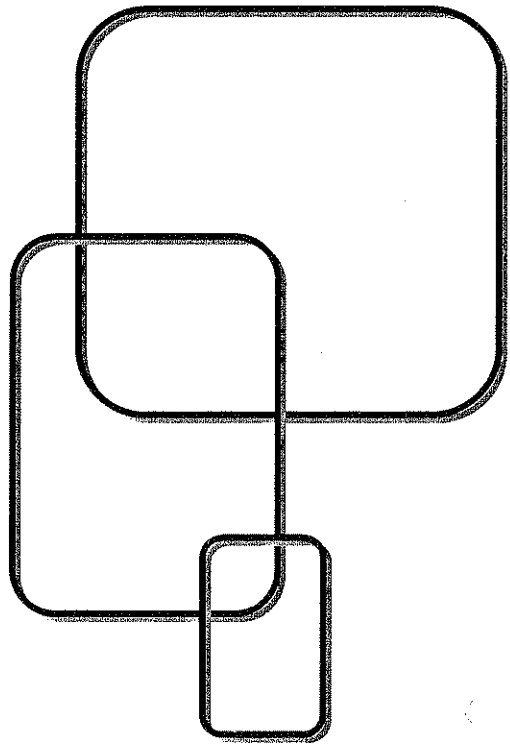
RESUMES	150
----------------------	-----

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE	154
----------------------------	-----

Partie 1

Introduction



Le carcinome épidermoïde de la conjonctive est une tumeur maligne rare des cellules souches limbiques conjonctivales. Sa prise en charge reste un sujet d'actualité.

Sur la conjonctive, c'est la tumeur maligne la plus fréquente. Cependant, son diagnostic reste sous-estimé ce qui expose au retard thérapeutique. La distinction clinique entre le carcinome épidermoïde de la conjonctive (CEC) et d'autres tumeurs amélanocytaires conjonctivales, est fondée sur certaines caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la tumeur. Le diagnostic n'est pas toujours aussi évident et le recours à l'étude anatomopathologique s'avère nécessaire.

Une prise en charge appropriée nécessite de comprendre l'anatomie et l'histologie normales de la cornée et de la conjonctive ainsi que de connaître les principes du traitement carcinologique.

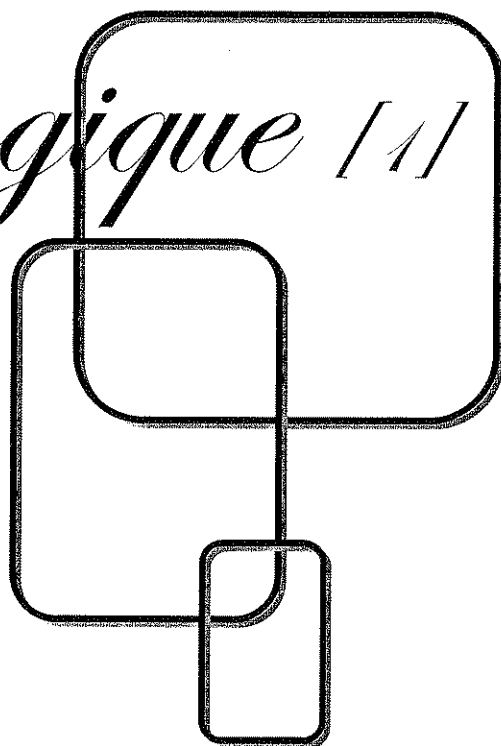
Le traitement est centré sur l'excision de la tumeur avec une « manipulation minimale » et une cryothérapie adjuvante, mais la chimiothérapie et l'immunothérapie topiques commencent à jouer de nouveaux rôles.

Nous essayerons à travers cette première partie de rappeler les aspects cliniques, les méthodes d'exploration et les moyens thérapeutiques disponibles pour cette tumeur à travers une revue récente de la littérature.

Rappel anatomique

&

Histologique [1]



La conjonctive est une muqueuse recouvrant la face profonde des paupières et la face antérieure du globe. Elle se continue avec la peau au niveau du bord libre, avec la cornée au limbe. Au niveau des points lacrymaux elle se prolonge par l'épithélium des conduits lacrymaux. La partie bulbaire et la partie palpébrale se réfléchissent l'une sur l'autre au niveau des culs-de-sac. Elles délimitent entre elles une cavité virtuelle, la cavité conjonctivale.

I. Embryologie :

L'épiblaste qui revêt les faces latérales de la tête du jeune embryon recouvre l'ébauche oculaire et s'y intègre en donnant la cornée. L'ébauche cutanée se soulève autour de l'affleurement de l'œil en un bourrelet circulaire. Ce bourrelet s'accroît plus en haut et en bas que latéralement, ainsi s'ébauchent les paupières supérieures et inférieures qui vont se rabattre progressivement vers la cornée. La fente palpébrale se ferme des angles vers le milieu, et au troisième mois les paupières sont soudées l'une à l'autre, enfermant une cavité conjonctivale entre le futur épithélium conjonctival et la cornée.

Au troisième mois, on voit apparaître dans l'angle interne un repli de conjonctive qui est l'ébauche d'une troisième paupière. Ce repli s'atrophie par la suite chez l'homme, c'est le repli semi-lunaire. Au septième mois, les paupières se séparent et le sac conjonctival achève de se constituer au cours du huitième mois.

II. Anatomie descriptive et rapports (fig. -1-) :

A. Conjonctive palpébrale :

Mince et transparente, brillante et humide, de couleur rosée, elle mesure environ 0,30 mm d'épaisseur. On distingue classiquement trois parties :

1. Conjonctive marginale :

Elle débute au bord libre en arrière de la ligne que forment les orifices des glandes de Meibomius et s'étend sur 1 à 2 mm à la face postérieure des paupières jusqu'au sillon sous-tarsal. Dans cette portion marginale, l'épithélium est du type malpighien stratifié sans kératinisation.

2. Conjonctive tarsale :

Très vascularisée, elle adhère intimement au tarse sur lequel elle est tendue sans plan de clivage possible. Elle présente, au bord orbitaire du tarse, des petites élevures séparées par des sillons, c'est la zone des plateaux et des gouttières de Virchow.

3. Conjonctive orbitaire :

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

B. Culs-de-sac conjonctivaux :

A leur niveau, la conjonctive se réfléchit réalisant en fait un cul-de-sac circulaire continu, interrompu en dedans par la caroncule et le repli semi-lunaire.

1. Cul-de-sac supérieur :

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

2. Cul-de-sac externe :

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

3. Cul-de-sac inférieur :

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

4. Le cul-de-sac interne :

Est occupé par la caroncule et le repli semi-lunaire.

C. La caroncule :

Petite saillie rougeâtre, de 4 mm de diamètre environ, elle est située dans l'angle interne entre les deux portions lacrymales des bords palpébraux supérieur et inférieur. Elle est constituée d'un épithélium et d'un chorion sous-jacent. L'épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé se transforme graduellement en périphérie et se prolonge sans démarcation bien nette avec celui de la face antérieure des paupières et avec celui du repli semi-lunaire. Le chorion renferme, au sein d'un tissu conjonctif assez lâche, 10 à 12 follicules pileux atrophies auxquels sont annexées des glandes sébacées, et un amas glandulaire lacrymal accessoire (acino-tubuleux) dont l'orifice s'ouvre en arrière du repli semi-lunaire.

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

D. Repli semi-lunaire :

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

E. Conjonctive bulbaire :

Elle est mince et transparente, elle est en rapport avec le globe oculaire. On la divise en deux parties : sclérale et péri cornéenne.

1. La portion sclérale :

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

2. La portion péri-cornéenne ou limbique :

Forme un anneau de 3 mm de large qui circonscrit la cornée. La conjonctive est ici étroitement adhérente à la capsule de Tenon. Si l'on incise la conjonctive à ce niveau, on ne trouvera de plan de clivage, facile à suivre, qu'entre le plan conjonctive-capsule de Tenon fusionnées et la sclérotique.

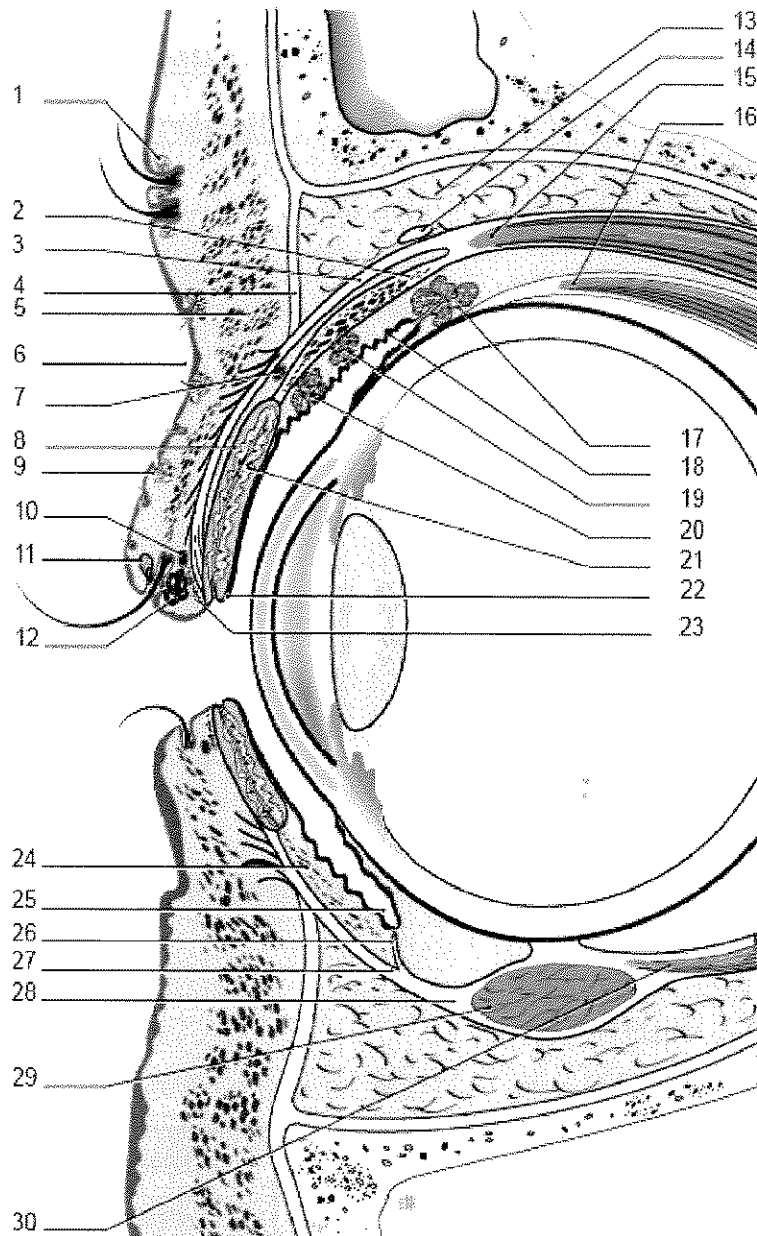


Figure -1- Anatomie en coupe sagittale schématique des paupières et de la conjonctive. [2]

1. Glande sébacée du follicule du sourcil ; 2. muscle de Müller ; 3. aponévrose du muscle releveur ; 4. septum orbitaire ; 5. muscle orbiculaire ; 6. pli palpébral supérieur ; 7. arcade artérielle périphérique ; 8. tarse ; 9. glande sudoripare ; 10. arcade artérielle marginale ; 11. glandes de Zeis (sébacées) ; 12. glandes de Moll (apocrines) ; 13. panicule adipeux préaponévrotique ; 14. ligament de Whitnall ; 15. muscle releveur de la paupière supérieure ; 16. muscle droit supérieur ; 17. glande lacrymale principale ; 18. cryptes conjonctivales de Henle ; 19. glandes de Krause ; 20. glandes de Wolfring ; 21. glandes de Meibomius ; 22. jonction mucocutanée ; 23. arcade de Riolan ; 24. fibres musculaires orthosympathiques ; 25. fornix inférieur ; 26. ligament suspenseur du fornix ; 27. fascia capsulopalpébral ; 28. ligament de Lockwood ; 29. muscle oblique inférieur ; 30. muscle droit inférieur.

III. Vascularisation :

A. Vascularisation artérielle :

Elle est assurée par les artères conjonctivales postérieures et antérieures d'origine différente (fig. -2-)

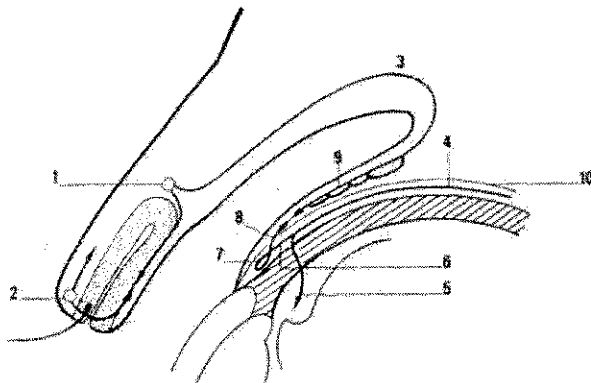


Figure -2-

Vascularisation des paupières

1. Artère ophtalmique (branche terminale).
2. Artère sus-orbitaire.
3. Artère frontale.
4. Artère dorsale du nez.
5. Artère lacrymale.
6. Artère temporale superficielle.
7. Artère transverse de la face.
8. Artère angulaire.
9. Artère palpébrale supérieure.
10. Artère palpébrale Inférieure.
11. Artère sous-orbitaire.

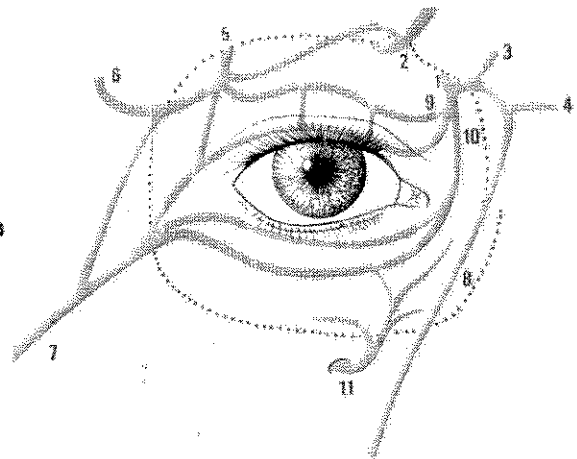


Figure -3-

Vascularisation conjonctivale

1. Arcade palpébrale externe.
2. Arcade palpébrale Interne.
3. Artère conjonctivale postérieure.
4. Artère ciliaire antérieure.
5. Rameau perforant.
6. Artère conjonctivale antérieure.
7. Mailles.
8. Rameau récurrent.
9. Palissades.
10. Capsules de Tenon.

1. Artères conjonctivales postérieures :

Elles proviennent des artères palpébrales supérieures et inférieures. La vascularisation palpébrale forme, à la face antérieure du tarse, une arcade externe au bord orbitaire et une arcade interne située près du bord ciliaire (fig. -3-).

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

• De l'arcade externe naissent :

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

- *et des branches ascendantes* qui contournent le fornix pour passer dans la conjonctive bulbaire. Ce sont les artères conjonctivales postérieures proprement dites qui s'épuisent près du limbe. Elles sont bien visibles au biomicroscope dans le tissu lâche sous-épithélial (fig. -2-).

2. Artères conjonctivales antérieures :

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

• des rameaux perforants la sclère qui vont rentrer dans la constitution du grand cercle artériel de l'iris ;

• et des rameaux superficiels, les artères conjonctivales antérieures qui, au tiers moyen du limbe, vont donner des branches radiaires pour le plexus péricornéen (réseau des mailles terminales), et des branches récurrentes sous-conjonctivales ascendantes pour la conjonctive limbique qui vont s'anastomoser avec les rameaux terminaux des artères conjonctivales postérieures (fig -2-).

Il faut noter la présence, au niveau de la conjonctive, d'anastomoses artérioveineuses permettant l'établissement rapide d'un shunt entre deux territoires.

B. Vascularisation veineuse :

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

C. Vascularisation lymphatique :

Il existe un réseau superficiel sous-épithélial et un réseau profond qui draine le précédent et siège dans la couche fibreuse. Le réseau de la conjonctive palpébrale se confond avec le réseau palpébral profond.

Au niveau de la conjonctive bulbaire, le réseau capillaire lymphatique péricornéen, très développé, se continue par un réseau radiaire richement anastomosé et de calibre croissant. Nataf a isolé des arcs péricornéens supérieur et inférieur et des troncs supéronasal et inférotemporal. Les troncs internes se drainent vers les ganglions sous-maxillaires, les troncs externes vers les ganglions prétragiens et parotidiens superficiels (fig. -4-).

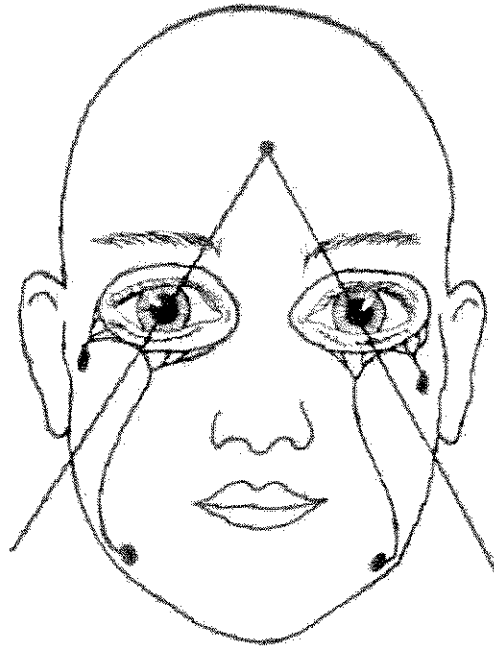


Figure -4- : Drainage lymphatique de la conjonctive.

IV. Innervation :

A. L'innervation sensitive très développée est assurée par :

- *la branche ophtalmique de Willis du nerf trijumeau avec :*
 - *le nerf lacrymal* pour le tiers externe de la conjonctive palpébrale et la moitié externe de la conjonctive bulbaire ;
 - *le nerf basal* pour le tiers interne de la conjonctive palpébrale et la moitié interne de la conjonctive bulbaire ;
 - *le nerf frontal* pour la partie moyenne de la conjonctive palpébrale supérieure;
- *les nerfs ciliaires antérieurs* qui vont donner le plexus cornéen, innervant la conjonctive limbique ;
- *le nerf sous-orbitaire*, branche du nerf maxillaire supérieur, participe à l'innervation de la partie moyenne du cul-de-sac conjonctival inférieur.

Les terminaisons se font le plus souvent sous forme de pelotons isolés, ou de corpuscules de Krause, parfois en grappe. Les terminaisons isolées forment un plexus sous-épithélial d'où partent de fines expansions intra-épithéliales entre les cellules basales.

B. L'innervation sympathique :

Elle est représentée par des fibres amyéliniques au niveau des parois vasculaires.

C. L'innervation parasympathique :

L'existence de fibres parasympathiques issues du nerf facial et accompagnant les vaisseaux conjonctivaux a été confirmée (Ruskell), notamment au niveau de la conjonctive limbique.

V. Histologie :

La conjonctive est essentiellement une muqueuse, elle comporte donc un épithélium et un chorion. La nécessité, sur une surface relativement étroite, de transitions avec les structures cornéennes et la peau fait que ce type histologique de base va se trouver modifié en plusieurs régions. La muqueuse conjonctivale typique se trouve au niveau de la partie tarsienne et orbitaire de la conjonctive palpébrale et de la conjonctive bulbaire.

A. Epithélium :

C'est un épithélium de type cylindrique qui comprend deux assises de cellules :

* *Une profonde* de cellules plates à noyau ovale horizontal. Cet aspect se modifie par place et l'on voit apparaître des îlots où l'épithélium a trois ou même quatre couches de cellules.

* *Une superficielle* formée de cellules cylindriques à noyau ovale, vertical, situé à la base.

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

* *Autres cellules de l'épithélium conjonctival*

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

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

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

B. Tissus conjonctif :

Le chorion, ou substantia propria, est situé sous l'épithélium et présente deux couches.

1. Couche superficielle adénoïde :

C'est une trame conjonctive fine, très lâche, expliquant ainsi l'importance des œdèmes, et infiltrée de nombreux éléments cellulaires : des lymphocytes, qui tendent à se grouper en placards, formant des nodules arrondis soulevant l'épithélium, surtout au bord supérieur du tarse, mais aussi des histiocytes (pour la réparation), des fibrocytes (pour l'entretien et la réparation), et des mastocytes (aux propriétés histaminiques et protéolytiques).

2. Couche profonde fibreuse :

Elle est formée de trousseaux denses de fibres collagènes entremêlées de fibres élastiques, renforcés au niveau des fornix par les expansions aponévrotiques des tendons des muscles droits. Elle manque au niveau de la conjonctive tarsale.

C. Zones de transition :

1. La portion marginale :

C'est un épithélium malpighien stratifié qui fait suite au revêtement cutané. Il s'en différencie par l'absence de kératinisation. Le passage d'un type cellulaire à l'autre se fait brutalement. On a insisté sur l'obliquité très particulière des cellules au niveau de cette zone de transition. La transition entre l'épithélium malpighien stratifié de la zone marginale et l'épithélium cylindrique de la conjonctive tarsienne se fait, nous l'avons vu, au niveau du pli sous-tarsal. Cette transition assez brusque est surtout marquée par une différence de niveau.

2. Au niveau des culs-de-sac :

L'épithélium est plus épais et comporte 3 à 5 assises. Il existe des assises de cellules polygonales entre la couche superficielle cylindrique, et la couche basale

aplatie. A ce niveau le chorion est particulièrement épais avec des formations lymphatiques très nettes.

3. Au niveau de la région péri-cornéenne :

L'épithélium se modifie; on voit disparaître les cellules caliciformes. Le nombre des assises cellulaires augmente pour atteindre une dizaine. Dans l'ensemble, la structure évoque celle d'un épithélium pavimenteux stratifié sans kératinisation. On peut distinguer :

- *une couche superficielle* formée de deux ou trois rangées de cellules aplaties;
- *une couche moyenne* composée de plusieurs rangées de cellules polyédriques;
- *une couche profonde* ou basale formée de cellules cylindriques basses.

Les papilles sont très abondantes et donnent à la région un aspect vallonné très caractéristique. Le chorion ne renferme plus de couche lymphoïde et tend à disparaître au voisinage du limbe.

D. Glandes de la conjonctive

1. Glandes séreuses :

Elles constituent les glandes lacrymales accessoires. Ce sont des glandes acino-tubuleuses composées par une couche de cellules cylindriques reposant sur une basale entourée de tissu conjonctif. De la glande part un canal excréteur qui s'abouche dans la conjonctive et dont la paroi formée de deux couches cellulaires a une structure très voisine de la conjonctive. On décrit : les glandes de Wolfring-Ciaccio : entre le bord périphérique du tarse et le cul-de-sac conjonctival, et les glandes de Krause au niveau du cul-de-sac.

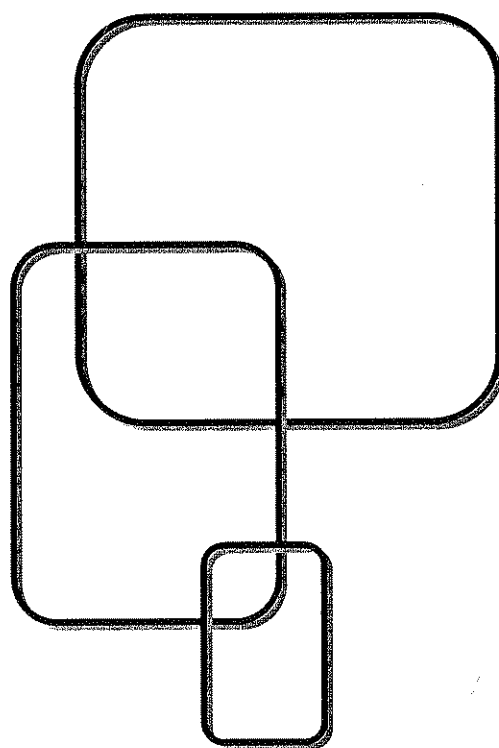
2. Glandes à mucus :

Ce sont les mucocytes déjà cités qui dégénèrent après avoir sécrété.

3. Glandes de Henle :

Ce sont des invaginations épithéliales contenant de nombreuses cellules à mucus, dans le chorion. Pour certains auteurs, il s'agirait de l'ébauche d'une glande plus productive que les cellules à mucus, ou bien de cellules à des stades différents de maturation. Elles sont situées dans la conjonctive tarsale au niveau du bord supérieur du tarse.

Epidémiologie



I. Épidémiologie descriptive :

A. Fréquence du CEC :

Le carcinome épidermoïde conjonctival (CEC) ne représente que 5 % de toutes les tumeurs malignes oculaires [3]. Alors que sur la paupière, le carcinome basocellulaire a une prévalence plus élevée que le carcinome épidermoïde, 40:1, le CEC est la tumeur maligne conjonctivale la plus fréquente. Shields et coll. [4] ont examiné un important échantillon clinique de tumeurs conjonctivales et ont constaté que 219/643 (13 %) étaient d'origine épithéliale.

B. Incidence et distribution géographique :

De 1984 à 2005, le programme de surveillance épidémiologique SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) du National Cancer Institute (NCI) aux États-Unis (É.-U.) a noté une incidence accrue du CEC, en particulier chez les hommes de race blanche âgés de plus de 60 ans [3]. L'incidence du CEC varie géographiquement, augmentant lorsque l'on se rapproche de l'équateur où l'exposition aux rayonnements UVB est maximale et vers lequel l'incidence de l'infection par le VIH augmente. En effet, en Ouganda, on a enregistré 1,2 cas/100 000 personnes/année, comparativement à < 0,02 cas/100 000 personnes/année au Royaume-Uni. Les données obtenues dans le cadre du programme SEER aux É.-U. indiquent une incidence de 0,03/100.000 personnes/ année, et l'incidence est six fois plus élevée lorsque la tumeur est associée à une infection par le VIH [5,6].

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

Les néoplasies épidermoïdes conjonctivales surviennent plus fréquemment dans les groupes à la peau claire que dans les groupes à la peau plus pigmentée, et l'on note une incidence accrue chez les hommes (75%), à un âge moyen de 60 ans [3].

Les CEC associés au virus de l'immunodéficience humaine / syndrome d'immunodéficience acquise (VIH/SIDA) surviennent à un plus jeune âge (35 ans en moyenne). Ils ne sont généralement pas situés dans la partie bulbaire de la conjonctive et sont cliniquement plus agressifs [35].

II. Epidémiologie causale :

A. Etiopathogénie :

L'étiopathogénie des tumeurs épithéliales de la conjonctive est encore imparfaitement connue, mais il est maintenant admis que les lésions dysplasiques se développent souvent dans les zones de transition histologique de certains épithéliums de surface siège d'un renouvellement cellulaire important et permanent. Le limbe scléro-cornéen est le réservoir des cellules souches épithéliales totipotentes. Lors de la multiplication et de la différenciation cellulaire, un dérèglement des processus de division cellulaire peut aboutir à l'apparition de clones cellulaires présentant des caractères oncogènes à l'origine des dysplasies. Plusieurs facteurs de risque ont pu être identifiés dans le développement des néoplasies épithéliales de la surface de la conjonctive [32]. Il est important de connaître et d'identifier précocement ces derniers dans le but d'instaurer des mesures préventives et de réduire la morbidité avant l'apparition de métastases.

B. Facteurs du risque :

En 2006, C A Kiire et B Dhillon [8] ont publié leurs résultats de recherche concernant une revue très large de la littérature se basant sur les plateformes Ovid, NHS Scotland E-library, Medline, Cochrane Library et Google Scholar. Tous les articles contenant les mots clés « conjunctival intraepithelial neoplasia », « conjunctival tumour(s) » et « aetiology/etiology » ont été étudiés.

Les principaux facteurs de risque retrouvés sont :

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

1. L'exposition solaire :

L'exposition solaire chronique est reconnue comme le facteur de risque le plus important. Elle est mise en évidence dans la plupart des cas rapportés. Son rôle est d'autant plus important lorsqu'il s'agit de sujet ayant un phototype clair [5]. Les rayons UVB provoquent des lésions directes au niveau de la molécule d'ADN [9]. Des anomalies sur le gène T-suppresseur p53 ont été mises en évidence [10].

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

2. Les infections virales :

a. Rôle de l'infection par le VIH :

Le carcinome épidermoïde constitue le troisième cancer le plus fréquemment associé à l'infection à VIH après le sarcome de Kaposi et les tumeurs lymphoïdes [7]. L'étude, aux États-Unis, d'une large population a montré que les patients porteurs d'un sida présentaient un risque élevé de développer un carcinome épidermoïde de la conjonctive [12]. Les paupières et la conjonctive sont un site rare de manifestation initiale du SIDA dans les pays développés, alors qu'elles peuvent constituer le premier signe du SIDA chez plus de 50% des patients africains [7].

Cependant, le rôle de l'infection par le VIH dans le CEC reste incertain, étant donné que la pathogenèse n'est pas claire et l'on ne sait pas si le facteur causal est davantage l'immunosuppression ou le VIH [6]. Ainsi, les sérologies VIH doivent être demandées systématiquement devant tout patient présentant une tumeur conjonctivale et vivant dans une zone à haut risque d'autant plus qu'il s'agisse d'un sujet jeune [7].

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

Si le rôle de l'exposition solaire et des radiations ultraviolettes comme facteurs favorisants est évoqué depuis plusieurs années, plus récemment, la relation entre l'infection à HPV (Human Papilloma Virus) et le développement de néoplasies intraépithéliales conjonctivales a été démontrée [13, 14, 15, 16]. Dans ces quatre études, l'ADN du virus HPV 16 a été identifié dans les néoplasies épithéliales, aussi bien à type de dysplasie qu'à type de carcinome invasif. Il semble donc que le développement d'une néoplasie conjonctivale puisse être en rapport avec une atteinte virale, par virus HPV de type 16, mais aussi de type 18 [17]. Le potentiel oncogénique de l'HPV s'exprime par la production de protéines (en particulier E6 et E7) qui interfèreraient avec les facteurs d'expression du gène p53 [11]. Cependant, bien que l'ADN viral ait pu être isolé dans 90 % des carcinomes malpighiens invasifs de la conjonctive, cet antigène viral peut également être présent dans les épithéliomas conjonctivaux indemnes de tout processus tumoral [14].

Par ailleurs, il est probable que l'antigène viral ne soit pas seul responsable du développement de la néoplasie épithéliale mais qu'il soit associé à d'autres facteurs tels que l'exposition solaire. Le mode de contamination de la surface oculaire par le virus HPV demeure méconnu [18].

3. La surexpression du gène suppresseur de tumeurs P53 :

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

Plusieurs auteurs ont trouvé une surexpression du P53 dans les néoplasies épithéliales conjonctivales. Il s'agit d'une mutation de ce gène qui peut être observée précocement ou venir compliquer la progression tumorale tardivement [11]. Karcioglu et al ont trouvé une corrélation entre la surexpression du P53 et un ressort clinique défavorable [72].

4. Irritation conjonctivale chronique [5, 8].

5. Carcinogènes physiques (hors ultraviolets):

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

6. Carcinogènes chimiques :

Les carcinogènes chimiques sont essentiellement l'arsenic, les goudrons de houille, les cytostatiques topiques [19] et le tabagisme intense [8].

7. Les lésions précancéreuses :

a. Kératose actinique :

Probablement induite par les rayons ultraviolets (UV) du soleil, elle se traduit par une plaque kératinisée blanchâtre, comme dans une leucokératose, recouvrant une lésion conjonctivale souvent hyperhémique. L'analyse histologique permet d'identifier les altérations acquises de l'épithélium et du chorion et de s'assurer que la lésion reste bien intraépithéliale (dyskératose, inégalités cytonucléaires, mitoses et kératinisation de surface avec accumulation de matériel élastosique) dans le chorion sous-jacent. Des formes tatouées peuvent se voir chez le mélanoderme [20].

La kératose actinique doit être distinguée des autres lésions précancéreuses de la conjonctive comme la dysplasie et le carcinome in situ qui présentent un aspect clinique similaire mais dont le pronostic est moins bon [21].

b. La néoplasie intra-épithéliale conjonctivale :

Il s'agit d'une nouvelle terminologie décrite par Shields, incluant les anciennes appellations : *carcinome in situ et dysplasie*. Le risque de transformation en tumeur de type carcinome invasif est plus élevé que dans la kératose actinique. Le pourcentage de progression n'est pas clairement établi car la plupart de ces lésions sont traitées pour empêcher leur évolution [24]. *Voir en détail plus loin.*

c. Xéroderma pigmentosum :

Il s'agit d'une hypersensibilité généralisée de toutes les cellules somatiques à l'irradiation ultraviolette en raison de lésions induites par les ultraviolets B au niveau de l'ADN et d'un déficit de la réparation de l'ADN. Les désordres histologiques sont observés dès l'enfance [24]. L'atteinte oculaire et de ses annexes existe dans 50 % à 80 % des cas touchant plus volontiers la race blanche. L'atteinte

conjonctivale est retrouvée dans 25 % à 35 % des cas [25]. Les carcinomes épidermoïdes sont les plus fréquents, de localisation le plus souvent péri-limbique [26] pouvant s'étendre à la cornée voire à l'orbite nécessitant une exentération [27]. Elles mettent en jeu le pronostic vital (métastases) et fonctionnel de part leur extension et leur récurrence locale fréquentes [27].

d. Le ptérygion :

Le ptérygion a été suspecté comme un facteur prédisposant, mais le nombre de cas de transformation reste rare et l'hypothèse retenue est que les principaux facteurs de risque de cette lésion dégénérative sont aussi l'exposition solaire et les agressions externes [28].

8. La transplantation d'organes : [29, 30]

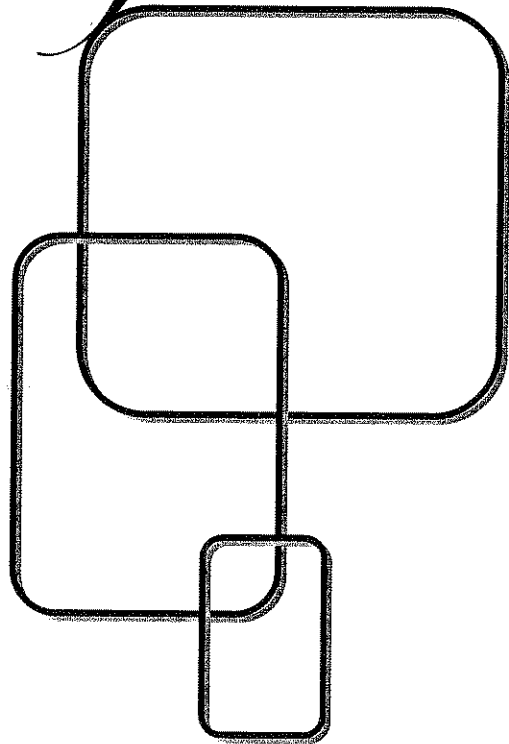
Les patients transplantés d'organes courent le risque de développer des tumeurs lymphoïde et, surtout des cancers cutanés. Des cas de carcinome épidermoïde de la conjonctive, parfois agressif, ont été rapportés chez des patients transplantés recevant un traitement immunosuppresseur (cyclosporine, azathioprine,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

9. Hérédité [31]:

Sous le titre « Une forme familiale de carcinome épidermoïde de la conjonctive », Lam et al du service d'ophtalmologie de l'hôpital principal de Dakar, rapportent deux cas de carcinomes épidermoïdes conjonctivaux et un cas de dysplasie dont l'originalité réside dans leur survenue chez trois sœurs âgées de moins de vingt ans. Le caractère familial, la bilatéralité et la survenue chez des sujets jeunes ne sont pas d'observation fréquente, ce qui a amené à pratiquer une enquête familiale.

Diagnostic

positif



I. Etude clinique :

A. Signes fonctionnels :

Le tableau clinique est souvent peu évocateur voire trompeur. Il peut revêtir plusieurs aspects non spécifiques. Les signes fonctionnels sont rarement au premier plan [32] et aucun n'est pathognomonique ce qui retarde souvent le diagnostic et le traitement, et augmente la morbidité [33].

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

Dans une série de 60 patients rapportée par Maurat et al [34], les signes fonctionnels les plus courants sont la rougeur oculaire 68% et l'irritation conjonctivale 57%, deux patients étaient asymptomatiques et la tumeur était découverte lors d'un examen de routine.

En milieu militaire le médecin généraliste de l'unité constitue le premier intervenant qui réfère le patient vers le service d'ophtalmologie. Il est, donc primordial, qu'il soit alerté de l'impact de cette tumeur qui touche une population souvent trop exposée au soleil et aux maladies sexuellement transmissibles dont les militaires.

B. Signes physiques :

L'évaluation clinique, se basant essentiellement sur l'étude biomicroscopique à la lampe à fente, devrait permettre de déterminer la taille de la lésion, sa localisation, la mobilité conjonctivale, sa vascularisation et son association avec la cornée, la caroncule et le système de drainage nasolacrimal [35]. Le tout sera reproduit sur un schéma et complété par des documents iconographiques

indispensables en particulier pour la surveillance [38]. La conjonctive bulbaire est la localisation la plus fréquente, mais des lésions peuvent se former au niveau de la conjonctive fornicéale, palpébrale et pré-tarsienne, ainsi que de la caroncule [35].

Nous allons décrire l'aspect macroscopique du carcinome in situ et du carcinome invasif.

1. Le carcinome in situ, ou dysplasie sévère :

Au sein de la très grande variété de tumeurs de l'épithélium conjonctival, le carcinome in situ occupe une place particulière. Il représente en effet une sorte de modèle de lésion précancéreuse, car il est perçu comme un véritable cancer, mais encore incapable de franchir l'épithélium dont il naît pour former une authentique tumeur intra-épithéliale [36]. C'est une lésion assez fréquente, dont la traduction clinique est assez répétitive : il s'agit d'une masse épibulbaire sessile ou plate, faite d'un bouquet de fines digitations denses, transparentes ou charnues, groupées et axées d'autant d'arborescences vasculaires dessinant de fines taches rouges caractéristiques (fig. -5-). Cet aspect peut rappeler les papillomes de la conjonctive, mais ceux-ci sont moins compacts, plus arborescents et plus souvent situés vers l'angle interne de la conjonctive. Le carcinome in situ s'insère sur le limbe en colonisant le versant conjonctival et en s'étalant sur la surface cornéenne sur laquelle il s'appuie sans s'immiscer à travers de la membrane de Bowman. Tout ceci explique que cette tumeur reste bien superficielle sans s'étendre au-delà du territoire épithélial [37]. L'épaississement papillomateux suivi d'une vascularité accrue et de l'adhérence au tissu scléral sous-jacent marque le début d'une dégénérescence maligne dans la néoplasie intraépithéliale conjonctivale [34]. L'œil est souvent légèrement rouge et le patient se plaint d'une gêne, d'un larmoiement et de sécrétions [24].



Figure -5- : Homme de 76 ans : masse centrée par le limbe temporel faite de l'assemblage de nombreuses fines digitations en gerbe et toutes centrées par un fin filament vasculaire. Diagnostic : carcinome in situ [37].

2. Le carcinome épidermoïde invasif :

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

Cliniquement, il est plus large, plus haut que le carcinome in situ et plus ou moins recouvert de kératine [19] (fig. -6-). Rarement, les lésions négligées ou incorrectement excisées progressent soit en pénétrant dans la chambre antérieure, soit en perforant le septum de l'orbite [20]. Dans des cas évolués, la tumeur peut se développer sous forme d'un aspect en «chou-fleur» blanc ou rosé. La variété non kératinisante doit être différenciée cliniquement d'un papillome bénin ou d'un carcinome in situ. L'invasion en profondeur dans le stroma, dans l'orbite ou au niveau de l'œil peut aboutir à la perte fonctionnelle [24].

Dans une série de 60 patients rapportée par Maurat et al [34] comportant 38 carcinome invasifs, la tumeur avait un aspect gélatineux et nodulaire dans 42% des cas, plat avec leucoplasie localisée dans 16% des cas et infiltrante diffuse dans 42% des cas. La tumeur montrait une vascularisation accrue dans 66% des cas et un aspect pigmenté dans un cas.

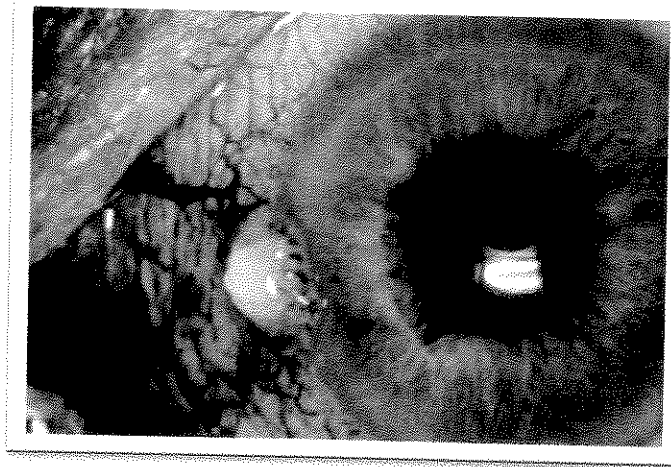


Figure -6- : Homme de 76 ans : Carcinome conjonctival avec leucoplasié. [24]

Il est utile de connaître que les CEC qui surviennent de novo au niveau du limbe ont généralement une courte phase de croissance horizontale suivie d'une phase de croissance verticale plus rapide. Les CEC qui sont issus d'une néoplasie intra épithéliale montrent une croissance et une vascularité accrue au niveau de la lésion originale [35]

Enfin, le reste de l'examen clinique cherchera, surtout, l'existence d'éventuelles métastases ganglionnaires ou une lésion cutanée suspecte de malignité [34].

II. Diagnostic de certitude : Etude anatomopathologique.

Suspecté devant les éléments cliniques, le diagnostic du carcinome épidermoïde de la conjonctive sera confirmé par l'examen anatomo-pathologique. L'examen cytologique représente pour certains auteurs un élément diagnostique important [38].

A. Méthodes de prélèvement :

1. Cytologie :

La conjonctive, par son exposition, est facilement accessible aux techniques de cytologie sans besoin du cytologiste.

a. Techniques :

*** La cytologie par empreinte conjonctivale :**

Cette technique a été développée en 1974 après la découverte par Egbert et ses collaborateurs de la possibilité d'étudier les couches de l'épithélium de surface conjonctivale en appliquant un papier filtre en acétate de cellulose [39]. En 1994, Nolan, Hirst et leurs collaborateurs d'Australie ont appliqué avec succès la technique, pour la première fois, à l'étude des néoplasies squameuses de la surface oculaire [40].

Sous anesthésie locale, une bande d'acétate de cellulose est placée avec une pression douce sur la surface conjonctivo-cornéenne pour enlever les couches superficielles de l'épithélium de surface conjonctival, en général 2 à 3 couches. Les cellules profondes peuvent être, aussi, accessibles en répétant l'application sur le même site. La bande sera, ensuite, prudemment enlevée, puis fixée à l'alcool et colorée au colorant de Papanicolao, H et E ou à l'acide périodique de Shiff. Le matériel peut être aussi soumis à l'étude anatomopathologique [41].

Jusqu'à 1997 la majorité des études ont utilisé des bandes de papier filtre d'acétate de cellulose placées sur un support d'échantillon et transportées vers le laboratoire. La plupart des ophtalmologistes ont trouvé que cette procédure était gênante, longue et par conséquent inconvenante. Le dispositif de la membrane biopore est particulièrement adéquat (fig. -7 a,b-). Il offre l'avantage d'être la méthode plus rapide facile à appliquer et facile à transporter avec un dispositif mécanique stable [42]. Il garantit aussi la bonne adhésion des cellules de surface épithéliales; des spécimens convenables sont obtenus dans la plupart des cas [39].

La sensibilité de cette méthode est élevée (78-87%). Elle est positive dans 77 % des cas confirmés par l'anatomopathologie. Les principaux inconvénients sont quelques pertes de détails morphologiques et la pauvreté des cellules obtenues en cas de lésions kératinisantes [40].

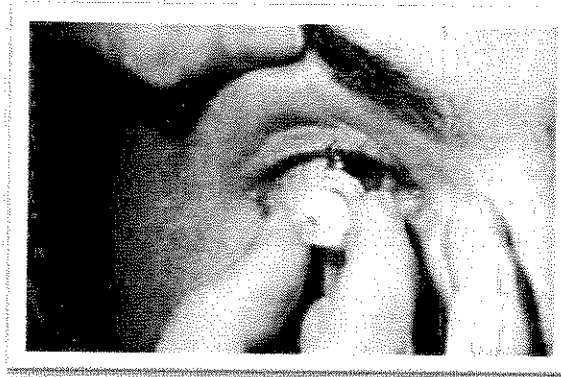


Figure -7a-

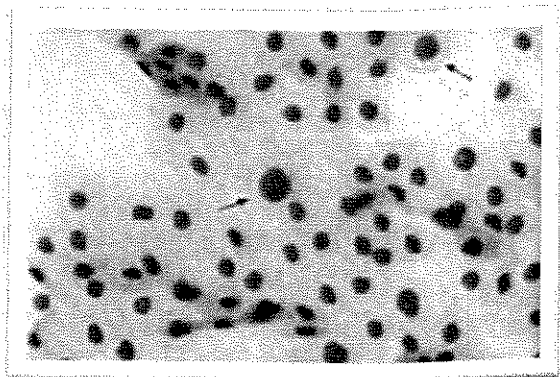


Figure-7a-

-7a- Cytologie d'impression utilisant la membrane biopore.

-7b- Cellules dysplasiques (flèches). Giemsa. X 2000 [42].

*** La cytologie par grattage conjonctival [43] :**

A l'inverse de la cytologie par empreinte, la cytologie par grattage est une méthode traumatique. Elle permet la collecte in situ des cellules en prélevant plusieurs petites surfaces circonscrites à la lésion.

Sous anesthésie locale, l'œil est maintenu ouvert par un spéculum, la surface de la lésion est grattée gentiment à l'aide d'une lame de bistouri (No 15) sous microscope. D'autres instruments peuvent être utilisés : Cytobrush, S-brush, brosses avec bout sphérique (Acellon-M), spatule de Kimura.

Le matériel obtenu est rapidement transféré sur une lame couverte d'albumine d'œuf puis étalé uniformément et rapidement. Cette étape est cruciale et doit donc bénéficier d'une attention particulière pour éviter tout retard. La lame est ensuite colorée au colorant de Papanicolaou.

Cette technique requiert une certaine expérience, prédispose plus aux artéfacts dus à l'assèchement par l'air, et ne maintient pas les relations intercellulaires. Pour palier à ces inconvénients la cytologie par grattage offre une meilleure quantité de cellules même dans les lésions kératinisantes et les petites lésions focales. Elle offre aussi de meilleurs détails morphologiques si le prélèvement est immédiatement fixé.

Combinée à la cytométrie de flux, elle fournit un outil supplémentaire au diagnostic. Elle permettrait de faire le diagnostic positif de tumeurs conjonctivales ou cornéennes et la surveillance tumorale pendant le traitement (efficacité) et après la fin de celui-ci (récidive).

*** Comparaison entre la cytologie par empreinte et la cytologie par grattage [43]:**

Cytologie par empreinte conjonctivale	Cytologie par grattage conjonctival
Couches superficielles de cellules collectées en touchant la surface	Les cellules sont collectées in situ en grattant la lésion
Larges surfaces sont prélevées	Petites surfaces sont prélevée
Technique non traumatique	Technique traumatique
Facile à réaliser	Expérience nécessaire
Utilisation de membrane biopore	Utilisation de lame de bistouri
Peu couteuse et rapide	Peu couteuse et rapide
Cellules souvent bien fixées	Cellules montrant des artéfacts d'assèchement à l'air
Perte de détails morphologiques	Préservation des détails morphologiques
Cellules non représentatives dans les petites zones lésionnelles localisées	Cellules représentatives même en petites zones lésionnelles localisées
Pauvres cellules obtenues dans les lésions kératinisantes	Bonnes cellules obtenues dans les lésions kératinisantes
Idéale pour les lésions bénignes et inflammatoires de la surface oculaire	Idéale pour le diagnostic des lésions squameuses de la surface oculaire

Les résultats de la cytologie par grattage sont vraisemblablement plus spécifiques et plus sensibles. Ainsi, on la préfère à la cytologie d'empreinte pour le diagnostic des lésions squameuses de la surface oculaire.

*** Cytologie par aspiration à l'aiguille fine :**

C'est une technique efficace, économique et relativement sûre pour le diagnostic lorsque les méthodes non invasives échouent à confirmer ou infirmer la suspicion de malignité. Son utilisation doit être restreinte aux centres où une étroite coopération entre chirurgiens ophtalmologues et cytopathologistes peut être assurée. Elle a de larges indications dans l'exploration pré thérapeutique des lésions tumorales de l'œil et de l'orbite. Pour les lésions conjonctivales, on aura recours à une aiguille 23-24 G ; combinée à une cytologie par grattage pour les lésions ulcérées [41].

b. Les critères cytologiques du diagnostic des néoplasies épidermoïdes de la surface oculaire :

Nolan et al [40] ont souligné la rareté des données de la littérature concernant les critères cytologiques du diagnostic des néoplasies squameuses de la surface oculaire. Ils insistent sur la différence entre la cytologie de la surface oculaire et la cytologie exfoliative cervicale. Toutefois, les critères cytologiques universels des dysplasies épithéliales peuvent être appliqués à la cytologie conjonctivale pour le diagnostic des néoplasies épidermoïdes de la surface oculaire.

Les critères diagnostic sont [43]:

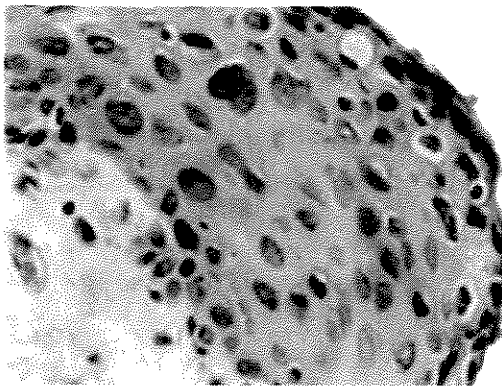
- ❖ Elargissement nucléaire avec augmentation du rapport nucléo cytoplasmique.
- ❖ Hyper chromatisme avec chromatine nucléaire grossièrement condensée.
- ❖ Membrane nucléaire irrégulière.
- ❖ Pléomorphisme nucléaire.
- ❖ Nucléole proéminent.

Plus récemment, J N Baros et all [44] ont établi un index prédictif permettant la différenciation du carcinome épidermoïde invasif des lésions pré invasives en utilisant la cytologie par impression conjonctivale. Il s'agit d'un score calculé par la somme de coefficients de plusieurs paramètres relevés sur l'aspect de la cellule tumorale comme rapporté dans le tableau suivant :

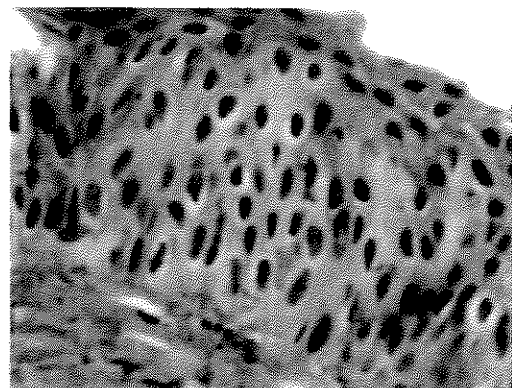
Prognostic parameters of malignancy	Coefficient
Intercept	-4.3
Nuclear enlargement >3x	0.8
Hyperchromasia	1.5
Proeminent nucleoli	1.6
Syncytial-like groupings	1.1
Increased nuclear-to-cytoplasmic ratio ratio	1.3
Eosinophilic cytoplasm	-1.2
Absence of distinct cytoplasmic borders	2.3

Un score ≥ 4.25 représente la meilleure relation entre sensibilité et spécificité dans la définition du carcinome invasif (sensibilité 95%, spécificité 93%, valeur prédictive positive 95% et valeur prédictive négative 93%).

Exemples [44] :



Nuclear size $> 3x = 0.8$
 Hyperchromasia = 1.5
 Prominent nucleoli = 1.6
 Syncytial-like groupings = 1.1
 Nuclear to cytoplasmic ratio marked increased = 1.3
 Absence of clearly visible cytoplasmic borders = 2.3
 $0.8 + 1.5 + 1.6 + 1.1 + 1.3 + 2.3 = 8.6$
 Total score $8.6 > 4.25 = \text{SCC}$



Nuclear size $> 3x = 0.8$
 Hyperchromasia = 1.5
 Prominent nucleoli = 1.6
 Nuclear to cytoplasmic ratio marked increased = 1.3
 Absence of clearly visible cytoplasmic borders = -1.2
 $0.8 + 1.5 + 1.6 + 1.1 + 1.3 - 1.2 = 4.0$
 Total score $4.0 < 4.25 = \text{NICC}$

SCC = squamous cell carcinoma, NICC : Néoplasie conjonctivale intraépithéliale

2. Biopsies diagnostiques :

a. Collaboration chirurgien anatomo-pathologiste [45]:

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

Le prélèvement doit être suffisamment profond pour éviter de ne prendre que du tissu réactionnel périlésionnel. Tous les fragments obtenus doivent être soumis, car il arrive que seul le plus petit soit révélateur. Dans la mesure du possible, il faut éviter les artefacts comme la coagulation ou l'écrasement. Pour une lésion étendue,

plusieurs biopsies sont pratiquées et identifiées. En cas de lésion ulcérée, il est préférable de biopsier la périphérie de la lésion en incluant du tissu normal.

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

Pour la fixation, la meilleure solution est d'envoyer sur le champ la pièce fraîche, c'est-à-dire non fixée, au laboratoire. Toutefois, les petits fragments se dessèchent très vite, et il est préférable de les fixer instantanément, plutôt que d'attendre la fin de l'intervention. En général, il faut prévoir un volume de fixateur environ égal à dix fois celui de la pièce à fixer (par exemple un globe lors d'une énucléation). Le liquide de Bouin ou le formaldéhyde à 10 % sont les fixateurs les plus courants. Si l'on choisit de réfrigérer la pièce, il faut la mettre à 4 °C, et ne surtout pas la congeler. Dans la grande majorité des cas, il est correct de fixer la biopsie d'emblée si la fixation de la pièce doit attendre. Toutefois, si l'on suspecte un carcinome sébacé, il vaut mieux soumettre le tissu frais, car le processus de préparation histologique dissout les vésicules intracellulaires de graisse dont l'identification est indispensable au diagnostic immunohistochimique.

Dans tous les cas de figure, le plus simple est d'envoyer la pièce fraîche et de laisser le choix à l'anatomopathologiste le choix de la fixation.

b. Techniques [46] :

*** La biopsie-incision :**

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

- ❖ soit une chirurgie plus radicale en particulier dans les tumeurs de grande taille avec invasion (carcinome épidermoïde invasif) et les invasions conjonctivales des tumeurs de voisinage (comme dans les adénocarcinomes glandulaires),
- ❖ soit un traitement radiothérapique comme dans une tumeur lymphoïde ou une métastase.

*** La biopsie-exérèse :**

Réalisée en peropératoire, elle s'adresse à des lésions de petites tailles en général inférieures à 8 mm de diamètre dont elles peuvent représenter le seul traitement.

*** L'examen extemporané :** pour contrôler les limites de la tumeur. (*Voir plus loin.*)

B. Aspects anatomopathologiques :

1. Le concept de néoplasie épidermoïde [46]:

La néoplasie épidermoïde décrite par Shields, Lee, est une entité clinique qui comporte 2 formes : la néoplasie intra-épithéliale conjonctivale localisée à l'épithélium conjonctival et le carcinome épidermoïde invasif franchissant la membrane basale.

En effet, c'est en 1978 que Pizzarello et Jakobiec avaient déjà écarté le nom de maladie de Bowen et regroupé sous le nom de néoplasie intra-épithéliale conjonctivale, les dysplasies et les carcinomes in situ. Ils ont insisté sur le fait que la différence entre ces deux stades de la tumeur est anatomopathologique et non clinique avec une forme légère ou « dysplasique » qui ne touche qu'une partie de l'épithélium (en général moins de 50 %) et une forme sévère ou « carcinome in situ » touchant toute l'épaisseur de l'épithélium.

2. La néoplasie intra-épithéliale conjonctivale (NIC):

a. La dysplasie, ou dysplasie légère :

L'orientation des couches au niveau de l'épithélium est perturbée avec souvent une acanthose (épaississement des couches médianes) et une légère atypie. Une kératinisation modérée est retrouvée [24].

b. La dysplasie sévère ou carcinome in situ :

L'architecture épithéliale est complètement perturbée (fig -8A-) avec une acanthose, une kératinisation et des mitoses non seulement au niveau de la couche basale mais aussi plus près de la surface. La membrane basale est intacte (fig. -8B-) et certaines de ces CIN peuvent évoluer vers un épithélioma spinocellulaire invasif. C'est pourquoi le CIN est considéré comme une lésion précancéreuse. Le pourcentage de progression n'est pas clairement établi car la plupart de ces lésions sont traitées pour empêcher leur évolution. Il y a une importante tendance à la récurrence (normalement 50 %) [24].

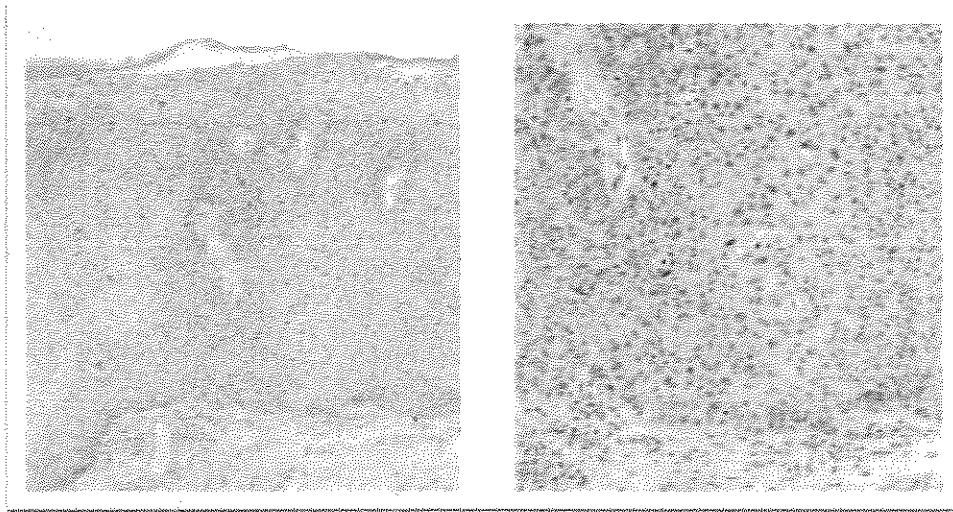


Figure -8A-

Figure 8A : À faible grossissement, tumeur faite d'un épithélium conjonctival épaissi, avec désorganisation de l'agencement cellulaire. Le chorion est visible au bas de la figure. (X 31.25, HES).

Figure-8B-

Figure 8B : À moyen grossissement, l'assise basale est bien visible, hyperplasique et désorganisée, noter les enroulements cellulaires et les figures mitotiques, il n'y a pas de micro-invasion du chorion. (X 62.5, HES) [37].

3. Le carcinome épidermoïde invasif :

a. La forme commune :

L'étude anatomo-pathologique est identique à celle du carcinome in situ avec en plus un envahissement du stroma par rupture de la membrane basale avec coulée cellulaire. La tumeur consiste en une prolifération des cellules épithéliales atypiques sous forme de travées ou d'enroulement autour de perles de kératine mélangées avec des cellules individuellement kératinisées (fig. -9-). Le degré d'atypie et le nombre de mitoses sont variables. La cellularité est souvent celle d'une population mixte comportant une importante réaction inflammatoire au niveau du stroma [24]. Il existe 4 grades histopathologiques de différenciation [35] :

GX – Le grade ne peut être évalué.

G1 – Bien différencié.

G2 – Modérément différencié.

G3 – Mal différencié.

G4 – Non différencié.

Des extensions prolongées du carcinome peuvent atteindre des zones très éloignées de la tumeur elle-même et rendre difficile une excision totale limitant ainsi les avantages de l'examen extemporané [24].

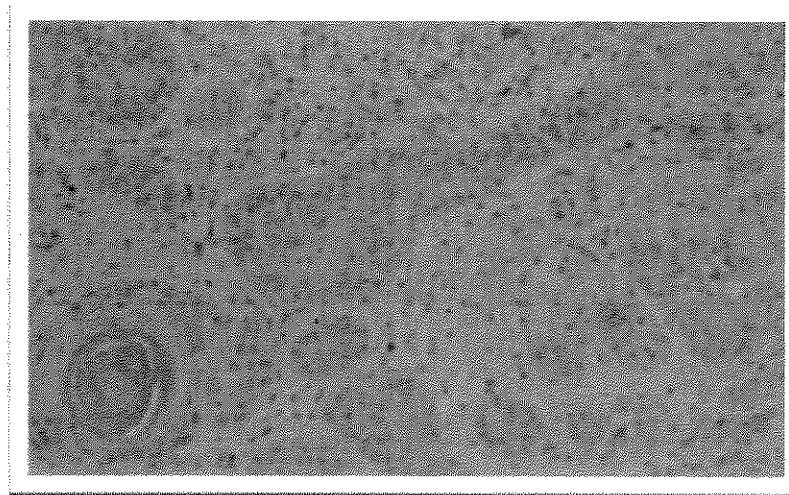


Figure -9- : Le stroma est envahi par des champs de cellules atypiques avec quelques mitoses. Dans d'autres champs, on retrouve des perles de dyskératose. Grossissement original $\times 40$ [24].

b. Formes plus rares :

*** Le carcinome muco-épidermoïde [46]:**

Il atteint le sujet plus âgé, la tumeur a une forme globuleuse jaune due à une sécrétion de mucus dans la lésion. L'évolution de cette forme est moins favorable, l'excision doit donc être plus large et la surveillance postopératoire plus attentive. Histologiquement, elle contient des cellules à mucus ainsi que des kystes retrouvés dans la lésion.

*** Le carcinome épidermoïde pigmenté :**

Une variante pigmentée du carcinome épidermoïde de la conjonctive a été décrite pour la première fois par Noyves [47]. C'est une entité rare surtout chez les sujets de race blanche. Exceptée sa pigmentation, cette tumeur ressemble au carcinome commun non pigmenté. A partir des rares cas décrits et qui ont été suivi sur une longue période, on peut conclure qu'il n'y a pas de relation entre le degré de pigmentation et celui de malignité [46].

*** Autres [48]:**

Le carcinome à cellules basales et le carcinome à cellules fusiformes.

C. Apport de l'immunohistochimie :

L'immunohistochimie permet de localiser des antigènes dans les tissus et les cellules au moyen d'anticorps, la réaction antigène/anticorps pouvant être observée au microscope, et de mettre en évidence des protéines d'intérêt contribuant au diagnostic positif et différentiel (tableau-1-), voire au pronostic, de nombreuses entités pathologiques infectieuses et tumorales [49].

Le test de coloration immunohistochimique joue un rôle important dans l'évaluation du CEC et les colorants des panels d'anticorps avec marqueurs épithéliaux incluent l'hématoxyline et l'éosine, l'acide périodique de Schiff, l'AE1/AE3, l'antigène de membrane épithéliale (EMA) et les cytokératines à poids moléculaire bas et élevé (CK-LMW et CK-HMW) [50].

La protéine Ki67 est un marqueur cellulaire de la prolifération et elle est détectée avec l'anticorps monoclonal MIB-1. Ce marqueur fournit une bonne mesure de la fraction de croissance tumorale [50] permettant une nouvelle classification :

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

Le carcinome mucoépidermoïde est composé de diverses portions contenant des éléments sécrétant du mucus que l'on peut voir avec les colorants suivants : mucicarmin, bleu alcian, CAM5.2 et BRST-1. Les variantes à cellules fusiformes comprennent des cellules fusiformes, par opposition aux cellules épithéliales atypiques et montrent fréquemment des desmosomes au microscope électronique [50].

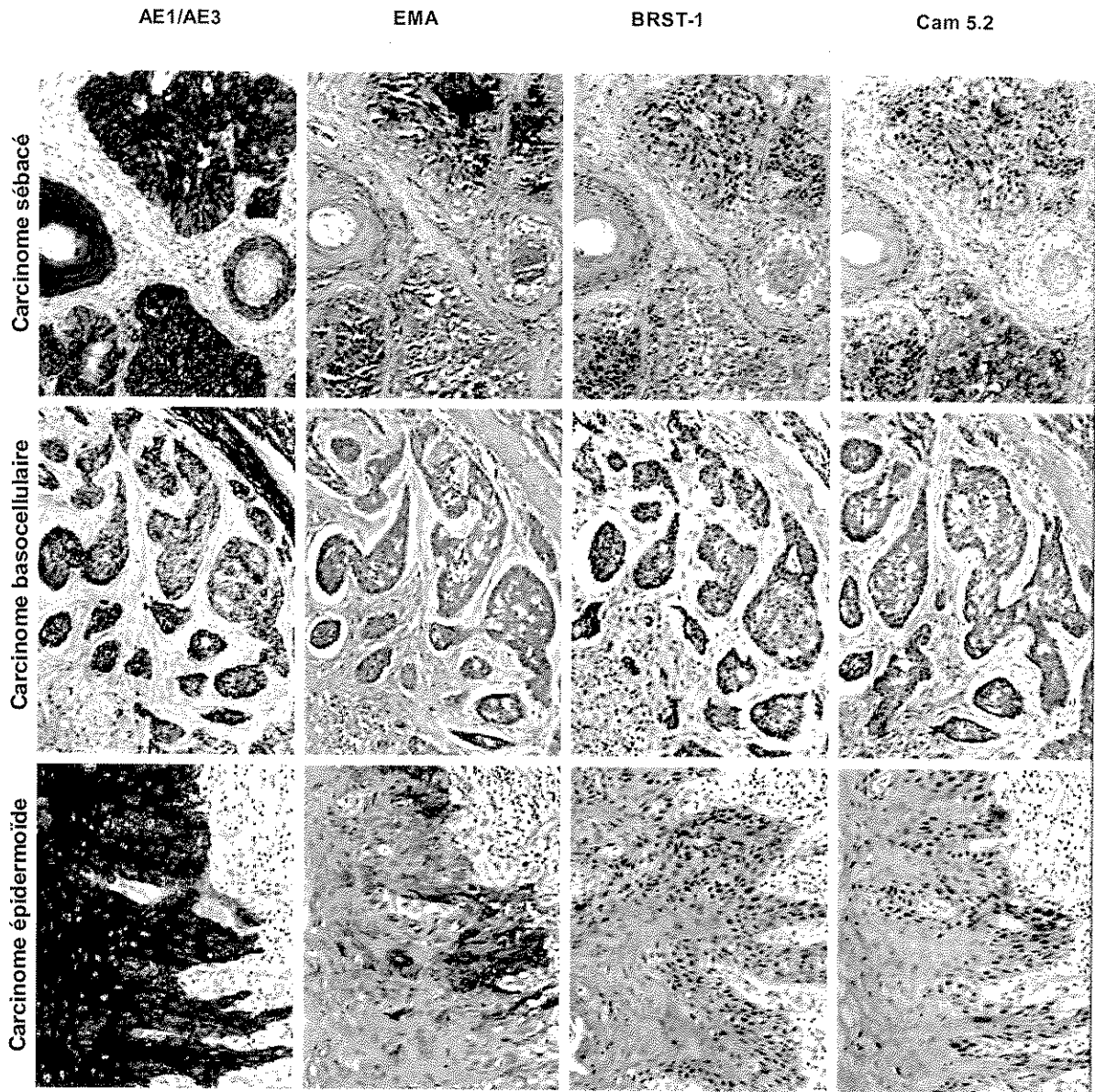
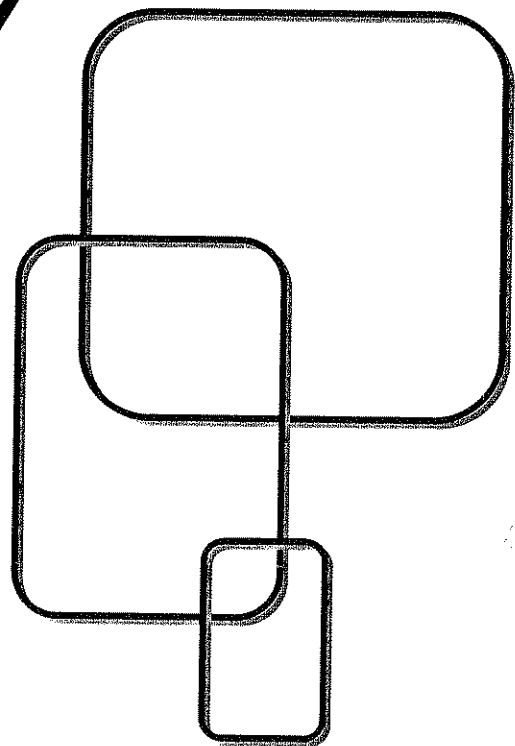


Tableau -1-

Intérêt de l'immunohistochimie dans le diagnostic différentiel pathologie tumorale orbitaire [50].

Bilan para

clinique



I. Bilan d'extension :

A. Bilan d'extension locale : les nouvelles techniques.

1. Biomicroscopie ultrasonique (BMU) [51]:

Une échographie normalisée est utile lorsque l'on soupçonne un envahissement intraoculaire et orbitaire [35]. Cependant, l'imagerie ultra-sonique à haute fréquence (50 MHz) permet de mesurer précisément l'épaisseur de la tumeur, ce qui peut être un prédicteur de la survie.

L'imagerie préopératoire permet de délimiter la relation de la tumeur avec les structures de la cornée (membrane de Bowman intacte, envahissement stromal) et sa relation avec la sclère sous-jacente (envahissement scléral, atteinte des vaisseaux efférents). Les tumeurs de dysplasies squameuses limbiques nodulaires typiques révèlent une masse solide ayant une faible réflectivité interne, alors que les tumeurs plus diffuses se propagent sur une surface plus grande avec des marges qui sont souvent plus difficiles à délimiter précisément.

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

2. La tomographie à cohérence optique :

Le tomographe à cohérence optique de 1310 nm de longueur d'onde permet d'étudier la biométrie de la chambre antérieure de façon très simple. L'appareillage comprend une mire de fixation qui peut être focalisée ou défocalisée par des lentilles négatives de façon à stimuler l'accommodation naturelle. L'examen est sans contact et très rapide dans son acquisition. La chambre antérieure est étudiée à l'état de repos, puis à l'état dynamique lors de l'accommodation [52].

La TCO permet d'obtenir très rapidement une image de la cornée assez proche de celle obtenue avec les topographes, avec en plus, la possibilité d'apprécier la

qualité des structures cornéennes. Ceci permet de fournir des données précises sur la taille, les rapports et l'extension intraoculaires des tumeurs limbiques [52].

Enfin, l'utilisation de faisceaux de puissances et de longueurs d'ondes différentes permet d'entrevoir une exploration du segment antérieur encore plus fine, assez proche des coupes histologiques [53].

3. Imagerie de la surface oculaire par microscopie confocale : l'histologie sans prélèvement [54]

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

La cornée, mais aussi les structures plus périphériques comme la conjonctive ou la sclère, peuvent ainsi être examinées avec un facteur grossissant à une échelle histologique (fig.-10-). L'aspect des cellules est en effet voisin de ce que peut apporter une histologie classique.

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

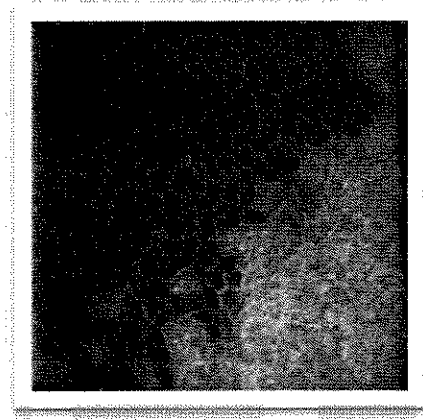


Figure -10- : Imagerie par microscopie confocale cornéenne : jonction cornéo-conjonctivale normale. La conjonctive est hyper-réfléctive, la cornée, plus sombre.

B. Bilan d'extension général :

Les métastases lymphatiques (prétragiennes et sous-angulomaxillaires) et générales (cœur, poumon, cerveau) sont rares et concernent essentiellement les tumeurs très évoluées [55]. Un examen radiologique (TDM, imagerie à résonance magnétique et TEP/TMD : fig.-11,12-) peut être effectué pour examiner le statut des ganglions régionaux, les sinus paranasaux, l'orbite, le cerveau et le thorax [35].

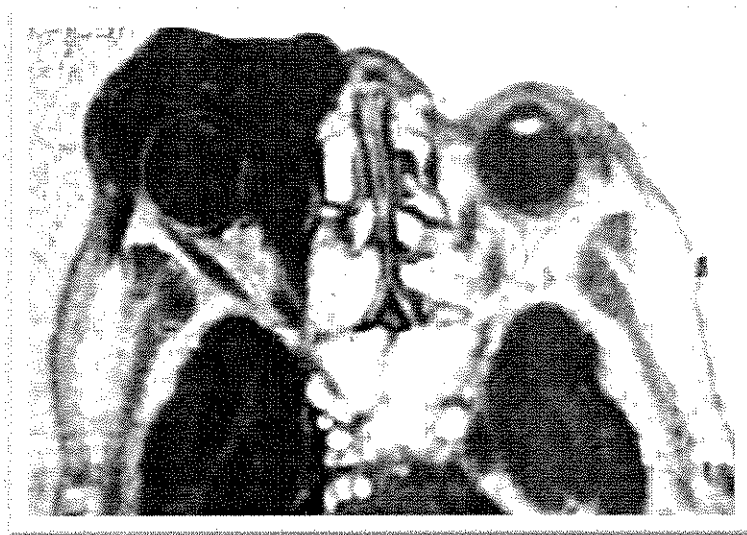


Figure -11- : Imagerie par résonance magnétique orbitaire droite en séquence Turbo-Spin-Echo, coupe coronale : tumeur homogène et hypointense, envahissant l'orbite jusqu'au contact du labyrinthe ethmoïdal et toute l'épaisseur des paupières [55].

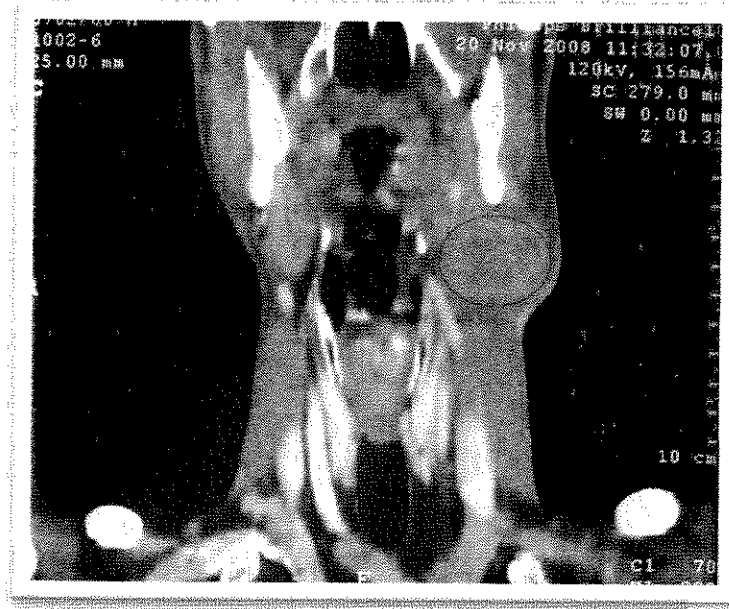


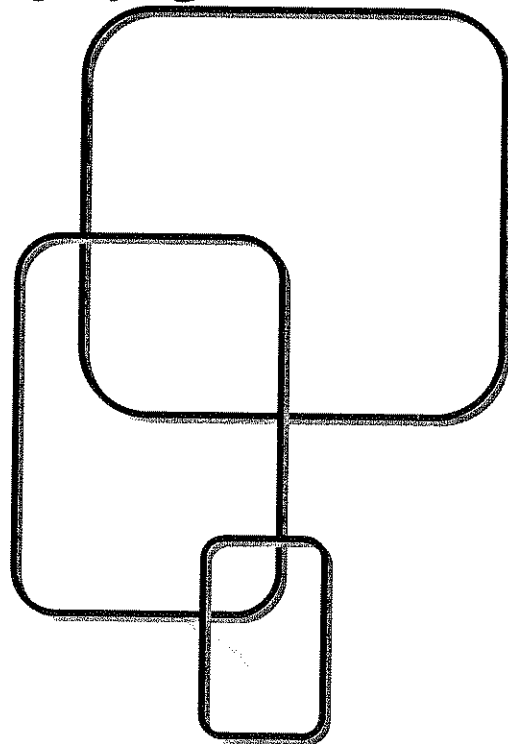
Figure -12- : TDM cervicale en reconstitution frontale montrant une métastase ganglionnaire sous maxillaire gauche d'un CEC homolatéral. [cas 9 de notre série]

II. Bilan biologique :

Recherchera d'éventuelles tares dans le cadre du bilan d'opérabilité. Il est toujours utile de demander des sérologies virales HIV devant un CEC survenant chez un patient âgé de moins de 50 ans [8].

Stadification

TNM



La stadification TNM est fondée sur l'évaluation clinique et para clinique du cancer. On effectue un examen à la lampe à fente, la palpation des ganglions régionaux et une photographie clinique et l'on utilise également la BMU lorsqu'un envahissement intraoculaire est soupçonné ou que la tumeur adhère au globe oculaire. Un bilan d'extension recherchera des localisations secondaires. Des études en cours visent à clarifier le rôle de la biopsie du ganglion sentinelle dans la stadification précise du carcinome à cellules squameuses invasif [56]. La stadification inclut également la classification clinique et la classification pathologique, telles que décrites par l'American Joint Committee on Cancer [56]. Cette classification est applicable aux carcinomes conjonctivaux avec une histoire naturelle d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux, la possibilité de métastases hémotogènes, ainsi qu'ultérieurement, une atteinte locorégionale et la présence de métastases [35].

I. Classification clinique T [56] :

T – Tumeur primitive

TX	La tumeur primitive ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur primitive décelable
Tis	Carcinome in situ
T1	T ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
T2	T > 5 mm dans sa plus grande dimension, sans envahissement des structures adjacentes
T3	Tumeur envahissant les structures adjacentes, à l'exclusion de l'orbite
T4	Tumeur envahissant l'orbite
T4a	Tumeur envahissant les tissus mous orbitaires, sans envahissement osseux
T4b	Tumeur envahissant l'os
T4c	Tumeur envahissant les sinus de la face
T4d	Tumeur envahissant le cerveau

N – Adénopathies régionales

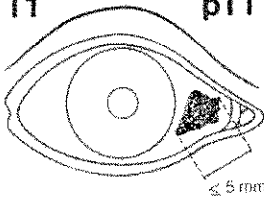
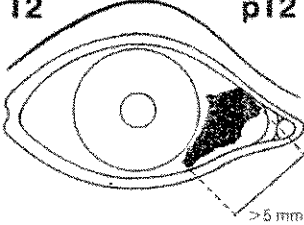
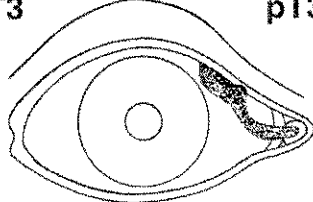
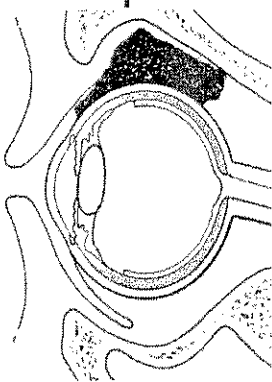
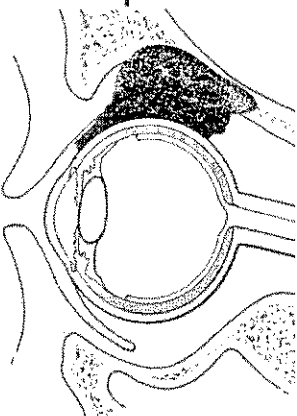
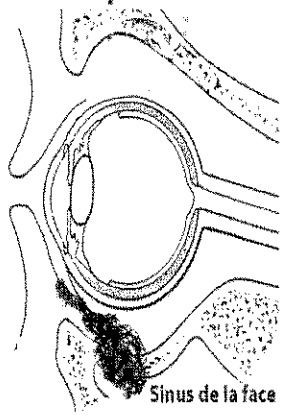
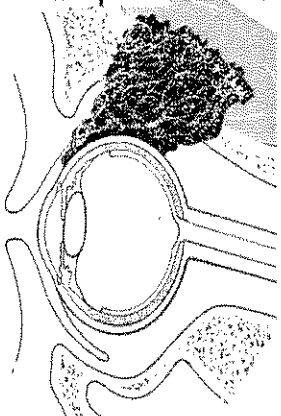
NX	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées
N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique
N1	Adénopathies régionales métastatiques

M – Métastases à distance

MX	Les métastases à distance ne peuvent être évaluées
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance

II. Classification histopathologique pT [56] :

Les catégories pT correspondent aux catégories T (Tableau -2-).

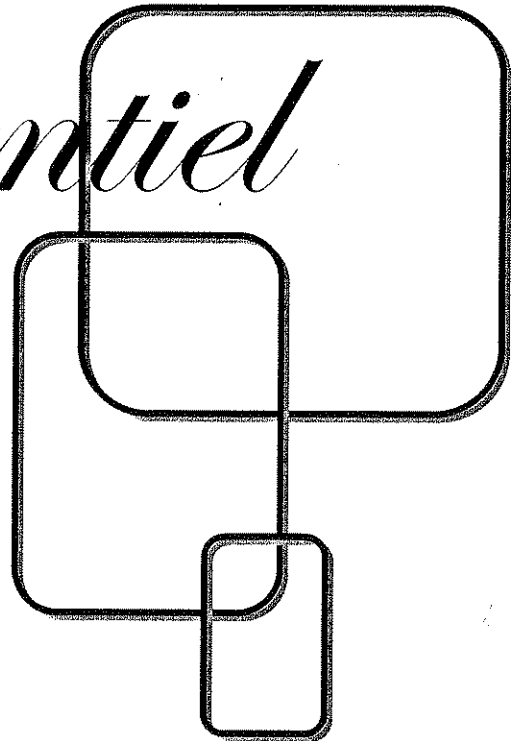
Tableau -2- : Classification TNM et pTNM illustrée du carcinome épidermoïde de la conjonctive d'après le TNM Atlas, 5ème édition, Ch.Wittekind, F. L.Greene, R.V.P. Hutter, M. Klimpfinger, L. H. Sobin, 2004. P296-299.			
<p>T1 pT1</p>  <p style="text-align: right;">≤ 5 mm</p>	<p>T2 pT2</p>  <p style="text-align: right;">> 5 mm</p>	<p>T3 pT3</p> 	
<p>T4a = pT4a</p> 	<p>T4b = pT4b</p> 	<p>T4c = pT4c</p>  <p style="text-align: right;">Sinus de la face</p>	<p>T4d = pT4d</p> 

III. Regroupement des stades [56] :

Il n'y a pas de regroupement des stades recommandé à ce jour.

Diagnostic

différentiel



I. Le ptérygion :

C'est une néoformation conjonctivoélastique connue, décrite et traitée depuis l'Antiquité. Elle est facilement reconnaissable du fait de sa forme triangulaire en « aile » à sommet cornéen et par sa localisation préférentielle sur l'aire de la fente palpébrale dans le secteur nasal [57].

Le ptérygion se caractérise par une évolution imprévisible, progressive et envahissante, qui menace à terme le centre cornéen. Sa gravité tient essentiellement à sa tendance à récidiver simulant un carcinome invasif. La dégénérescence maligne ou l'association à une tumeur maligne du limbe sclérocornéen est rarissime. Des cas de transformation maligne en carcinome épidermoïde développé à partir de l'épithélium de revêtement ont été rapportés [57].

Le ptérygion partage, ainsi, plusieurs aspects clinico-évolutif avec le carcinome épidermoïde de la conjonctive. Il est donc primordial de garder une réserve quant à sa bénignité et de penser au carcinome épidermoïde devant toute présentation atypique de toute tumeur conjonctivale, notamment le ptérygion.

II. Les papillomes :

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

L'épithélium conjonctival hyperplasique et acanthotique couvre des capillaires arborisés inclus dans des tiges de tissu conjonctif lâche. Des cellules caliciformes

peuvent être présentes. Quelques cellules épithéliales individuelles près de la surface peuvent présenter un aspect de poikilocytose.

Les papillomes juvéniles et de l'adulte ont une origine virale supposée (hPV de types 6, 11, 16 et HSV1). Une entité séparée apparaît être le papillome limbique sessile qui est difficile à différencier cliniquement du carcinome in situ, avec aussi une tendance à la récurrence, mais il ne s'agit pas d'une tumeur précancéreuse. Il est très rare qu'un papillome progresse vers la dysplasie ou le carcinome [24].

III. Hyperplasie pseudo carcinomateuse :

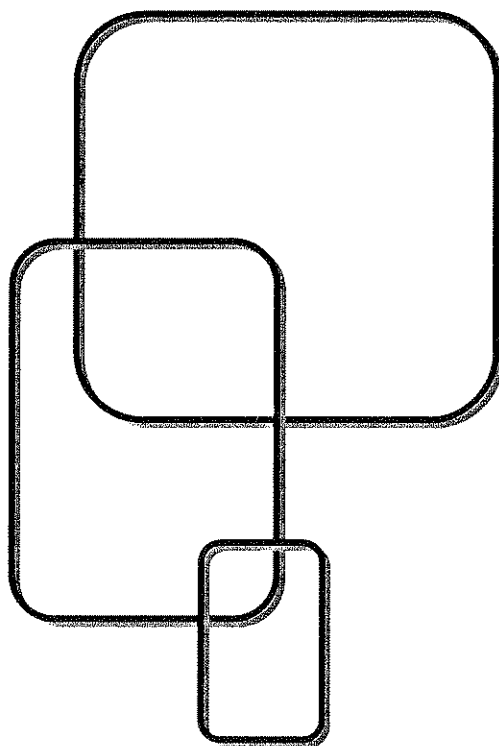
L'épithélium conjonctival au-dessus d'une lésion inflammatoire de la conjonctive peut devenir épais et leucoplasique, simulant un carcinome. L'épithélium acanthotique et parakératosique peut « envahir » le stroma sous forme de longs prolongements réticulés irréguliers. Il n'y a pas d'atypie cellulaire. L'épithélium est souvent envahi par des cellules inflammatoires, ce qui est rare dans les véritables carcinomes [24].

IV. Autres :

Des tumeurs bénignes de l'épithélium conjonctival peuvent se confondre avec le CEC comme la pingouin, les plaques kératosiques, la kératose actinique. D'autres tumeurs amélaniques peuvent simuler cliniquement le CEC incluant le carcinome sébacé à extension pagétoïde, le carcinome transitionnel, le mélanome conjonctival amélanique, l'hyperplasie lymphoïde réactive et atypique et le lymphome conjonctival [4].

D'autres processus inflammatoires ou infectieux peuvent simuler un CEC. Dans notre série il s'agit de l'ulcère de Mooren et de la dacryocystite chronique.

Traitement



I. But :

Il est communément admis que les atypies cellulaires restent dans un premier temps confinées dans l'épithélium avant de rompre la membrane basale et de devenir de véritables lésions invasives [58]. L'extension intra-oculaire et intra-orbitaire est une éventualité rare dans l'évolution des carcinomes épidermoïdes de la conjonctive. Le traitement des néoplasies de la conjonctive se doit donc d'être curatif devant des lésions qui ont un potentiel évolutif malin, même si celui-ci est faible [59].

II. Moyens et indications :

Le traitement permettant d'éviter une évolution défavorable des tumeurs épithéliales, et surtout de diminuer le nombre de récurrences est encore l'objet de nombreuses controverses : l'incidence réduite des néoplasies épithéliales de la conjonctive n'a pu permettre de proposer une prise en charge thérapeutique standardisée, les études comportant souvent un trop petit nombre de cas ou un suivi trop aléatoire pour pouvoir établir des statistiques fiables [60].

A. Traitement chirurgical :

1. Chirurgie conservatrice :

a. Biopsies [46]:

*** La biopsie-incision :**

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

- ❖ soit une chirurgie plus radicale en particulier dans les tumeurs de grande taille avec invasion (carcinome épidermoïde invasif) et les invasions conjonctivales des tumeurs de voisinage (comme dans les adénocarcinomes glandulaires),
- ❖ soit un traitement radiothérapeutique.

*** La biopsie-exérèse :**

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

b. L'excision selon la technique « no-touch » (fig. -13-) :

Le traitement recommandé pour le CEC classique de siège limbique et conjonctival inclut l'excision selon la technique « no-touch » de la tumeur avec une marge saine de 2 à 3 mm, l'épithélectomie alcoolique de l'épithélium cornéen adjacent et la cryothérapie selon la technique du double cycle de congélation-décongélation des marges saines de la conjonctive [61]. Un objectif important consiste à ne pas perturber la masse tumorale et à utiliser des microinstruments différents [34]. Des greffes autogènes conjonctivales, des greffes de muqueuse buccale ou des greffes de membrane amniotique peuvent être nécessaires lorsque la résection est plus importante et dans les cas où la formation d'un symblépharon est une complication possible [61].

C'est la qualité d'excision et le passage en zone saine des berges lors de l'intervention qui reste le principal facteur de succès [62]. Il faut donc pratiquer une exérèse large (marge de 4 mm) [63], avec parfois l'aide de colorant au Rose Bengale et de la gonioscopie pour mieux situer les limites de la lésion, ne pas toucher la

tumeur directement avec les instruments — voire en changer — et pratiquer des analyses extemporanées. La chirurgie doit être atraumatique. La tumeur qui peut être friable peut ensemercer des tissus sains avoisinants [32].

Il faut éviter à tout prix de léser la cornée et donc de faire un cryoapplication sur l'insertion cornéenne de la tumeur. Dans le même état d'esprit, il est vraiment formellement contre-indiqué de réaliser une kératectomie lamellaire, parfaitement injustifiée sur le plan carcinologique [37].

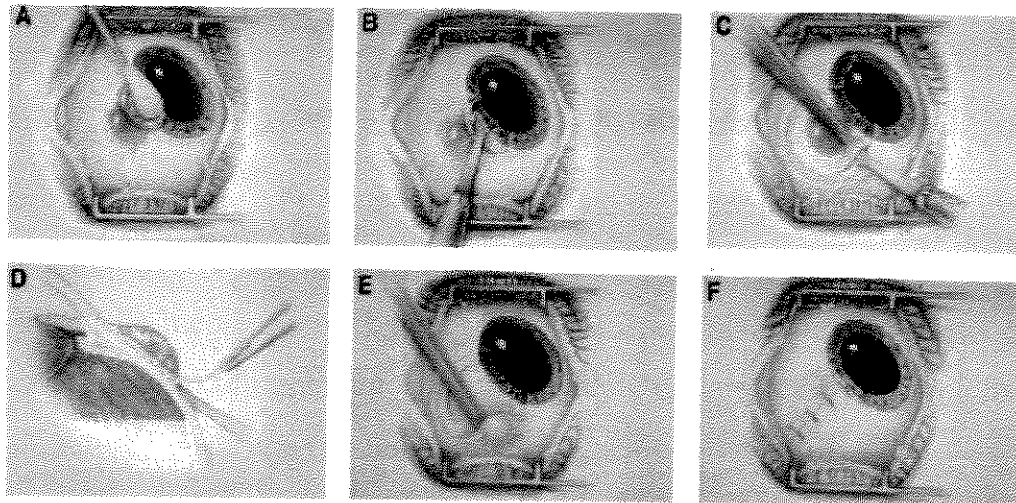


Figure -13- : Technique « no touch » [86]:

- A : Application d'alcool absolu sur la surface cornéenne envahie.
- B : Ecartement de l'épithélium cornéen.
- C : Incision conjonctivale avec une marge de 4 mm.
- D : Résection de la tumeur emportant la sclère sous-jacente et l'épithélium cornée limbique.
- E : Cryothérapie sur le site de résection conjonctivale.
- F : Suture au fil résorbable.

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

Très peu de travaux évoquent l'intérêt de l'examen extemporané dans l'analyse des marges d'exérèse d'une tumeur conjonctivale. Pour les CEC, il est illusoire de prendre des marges de 4-5 mm comme pour les carcinomes épidermoïdes palpébraux. Buus et al. Rapportent l'intérêt de l'examen extemporané selon une technique de Mohs adaptée dans cette indication d'une part pour s'assurer de

l'exérèse complète et d'autre part pour permettre un « minimum chirurgical » pour une reconstruction plus aisée [64].

Le principe consiste à, d'abord, enlever le plus gros de la tumeur (debulking), puis à prélever des tranches marginales de 1 à 4 mm d'épaisseur sur tout le pourtour de la lésion tumorale et suivant une topographie minutieuse. Les marges sont prélevées par morceaux millimétriques qui sont tous numérotés, coloriés et répertoriés sur un diagramme. Un technicien d'anatomopathologie procède alors à la coupe en congélation de chaque pièce dans le plan de la tranche, de sorte que toutes les faces chirurgicales soient visualisées sur une même lame. Les fragments positifs font l'objet d'une reprise d'exérèse jusqu'à la négativation de toutes les lames [65].

Le problème majeur de l'examen extemporané de la conjonctive est la finesse du tissu. Il est indispensable d'orienter le prélèvement et d'éviter que la conjonctive ne s'enroule sur elle-même. Sa mise à plat sur une surface plane ou adsorbante comme un morceau de film radiographique, un morceau de carton très fin comme le carton des fils de suture ou sur une éponge microchirurgicale l'évitera [65].

d. Traitements adjuvants :

Dans tous les cas, la cornée est nettoyée avec une microsponge plongée dans l'alcool à 90° afin de retirer l'épithélium restant.

Une cryothérapie sera pratiquée sur la totalité de la conjonctive autour de la tumeur en évitant de toucher la cornée et la sclère. La cryode (fig.-14) est ainsi appliquée sur la conjonctive, mise en route elle tiendra la conjonctive à distance de la sclère. Après avoir obtenu une boule de glace de 4 ou 5 mm (fig.-15-), on laisse dégeler lentement (technique de congélation-décongélation) puis on recommence l'opération. Sur la sclère au niveau de la tumeur sera réalisée une cautérisation bipolaire. Peksayar [66] réalise une cryothérapie de 2 mm sur la conjonctive, 1 mm pour l'épisclère et le limbe, et 0,5 mm sur la cornée suivie d'une suture et d'une

nouvelle cryothérapie après la fermeture. Pour Fraunfelder [67], la cryothérapie du limbe est la plus importante.

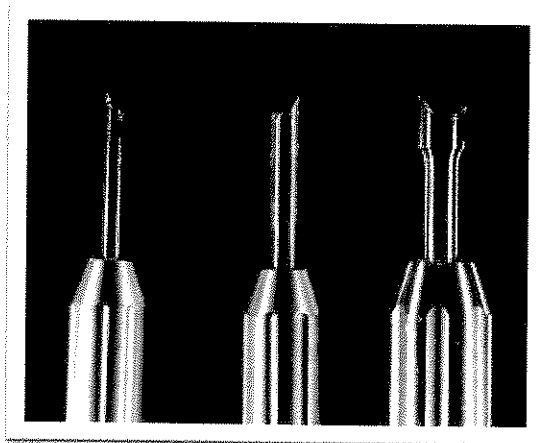


Figure -14- [147] : Cryodes

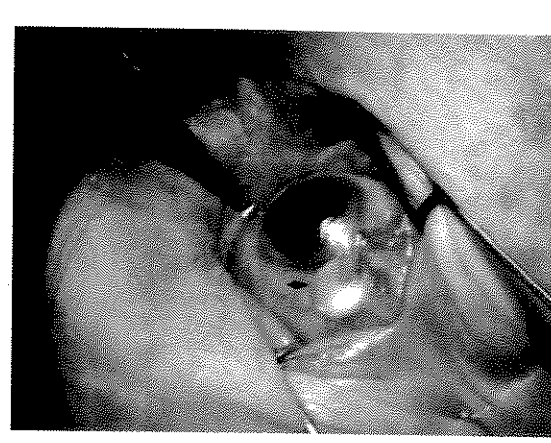


Figure -15- [147]: Boule de glace

La cryothérapie adjuvante réduit de manière considérable le taux de récurrence. Tunc et coll. [34] ont rapporté des taux de récurrence de 4,5% pour la NIC et de 5,3% pour le CEC lorsque la technique chirurgicale incluait l'ablation chirurgicale avec une estimation opératoire des marges chirurgicales et une cryothérapie adjuvante. Sudesh et coll. [61] ont rapporté un taux de récurrence de 28,5 % avec l'excision chirurgicale seule et de 7,7 % avec l'excision chirurgicale et la cryothérapie.

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

e. Cas particuliers :

Les tumeurs situées dans d'autres régions particulières (fornix, conjonctive palpébrale, tarsienne) doivent être excisées avec une marge saine plus large (3 à 4 mm), un traitement alcoolique appliqué à la base (dans 70 % des cas, la membrane de Bowman est moins lésée) et la cryothérapie (congélation pendant 10 à 20 secondes, la température de la sonde approchant les -30 à -40° C) appliquée aux

marges conjonctivales [34, 61]. Des greffes autogènes conjonctivales, des greffes de muqueuse buccale ou des greffes de membrane amniotique peuvent être nécessaires lorsque la résection est plus importante et dans les cas où la formation d'un symblépharon est une complication possible [34, 61].

f. Prise en charge post opératoire :

Le traitement post opératoire inclue des antibiotiques topiques 4 fois par jour pendant une semaine, et un corticoïde topique 4 fois par jour pendant une semaine suivi d'une dégression progressive sur 3 semaines. En plus, si l'étude anatomopathologique révèle des marges de résection positives, un traitement additionnel est nécessaire. Ceci peut être pris en charge médicalement par l'utilisation de l'interféron alpha-2b topique 4 fois par jour avec ou sans injection sous conjonctivale. Cependant, si le résidu tumoral est important, une résection plus large sera nécessaire [149].

g. Complications :

La chirurgie reste marquée par un taux de complications non négligeable dues à l'importance de la zone excisée et l'utilisation parfois extensive de la cryothérapie [61]. Des opacités et des taies cornéennes ont été rapportées ainsi que des troubles de la cicatrisation. Des atrophies iriennes voire chorio-rétiniennes sont possibles ; des symblépharons allant jusqu'à des troubles de l'oculomotricité ont été décrits [32].

2. Chirurgie radicale [127, 128]:

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

a. Énucléation :

Elle consiste en l'ablation du globe et de la partie la plus antérieure du nerf optique. Le respect de la conjonctive et des muscles oculomoteurs est un point fondamental dans la technique pour obtenir un résultat satisfaisant. Elle est suivie d'une reconstruction de manière systématique.

❖ Indication carcinologique:

Processus tumoral ne pouvant pas bénéficier d'un traitement conservateur.

❖ Technique :

Après une désinsertion conjonctivale au limbe très soignée et économique, la dissection sous-ténonienne se porte jusqu'en arrière de l'insertion des muscles droits (fig.-16-). Une exploration soignée de la sclère dans chaque quadrant précède la section des muscles oculomoteurs (fig.-17-), les muscles droits étant placés sur un fil de Vicryl® 5/0 (fig.-18-). Elle peut être exécutée au cautère pour éviter toute hémorragie. Une fois le globe libéré de toutes ses adhérences, le nerf optique est sectionné (fig.-19-). Il est possible d'utiliser soit les ciseaux à énucléation, courbes, soit le « serre-nœud ». Le contrôle de la longueur de nerf optique sectionné est plus aisé avec les ciseaux le long de la paroi interne ; l'utilisation du serre-nœud permet une hémostase simultanée, mais le risque est de laisser en place une partie de tumeur intéressant le nerf optique, voire, chez le myope fort, le pôle postérieur.

La reconstruction de l'orbite anophtalme est impérative pour obtenir un résultat satisfaisant après adaptation d'une prothèse. Elle consiste à mettre en place un volume intraorbitaire aussi proche que possible d'un globe oculaire, recréant les rapports anatomiques habituels entre les différentes structures qui doivent donc être respectées (muscles, capsule de Tenon, conjonctive, culs-de-sac) (fig.-20-).



Figure -16-

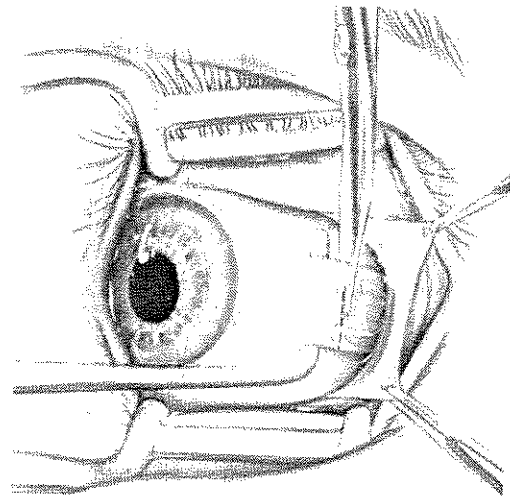


Figure -17-

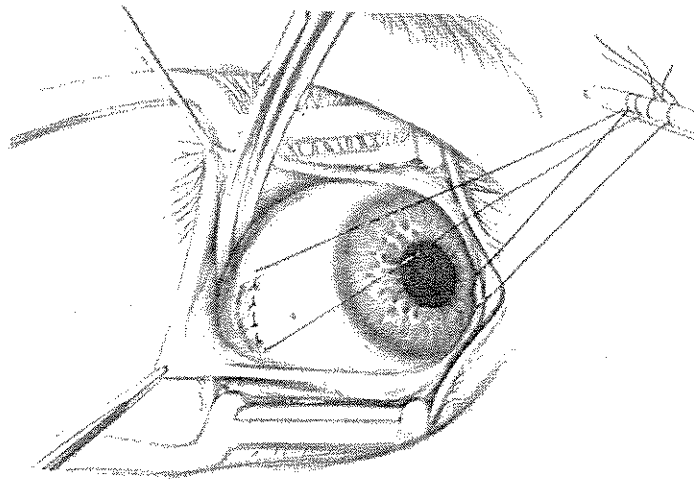


Figure -18-

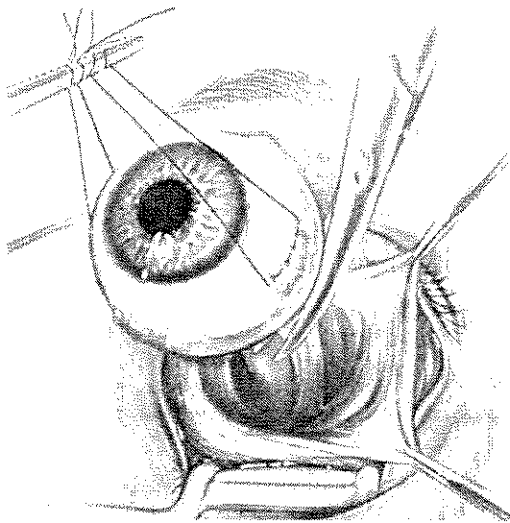


Figure -19-

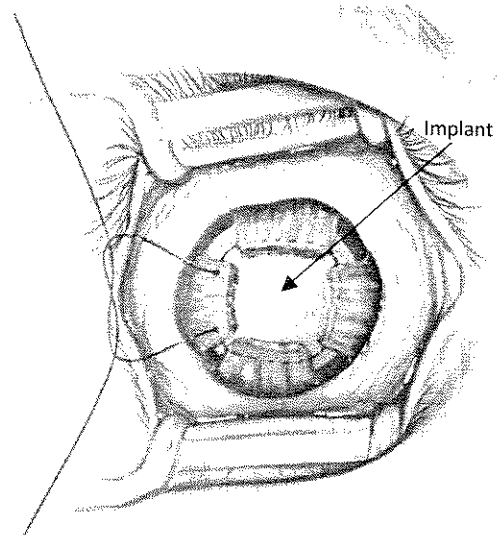


Figure -20-

Trois sutures de renforcement de catgu chromé 4 ou 5-0 sont ensuite placées à travers les muscles recouvrant la sphère (fig.-21-). Le chirurgien ferme, enfin, la conjonctive selon une ligne horizontale à l'aide d'un surjet de catgu 6-0 (fig.-22, 23-). Un conformateur de cul-de-sac rigide ou en silicone souple, bien que non absolument nécessaire est préférable durant la première période de cicatrisation fig.-24-.

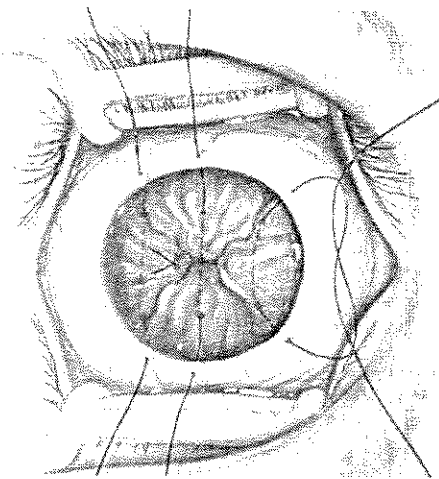


Figure -21-

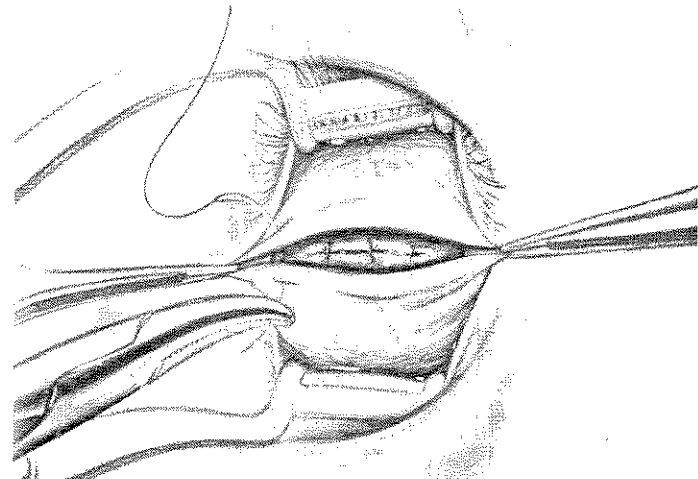


Figure -22-

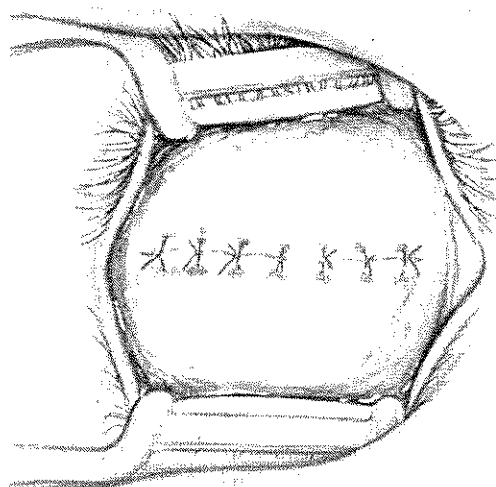


Figure -23

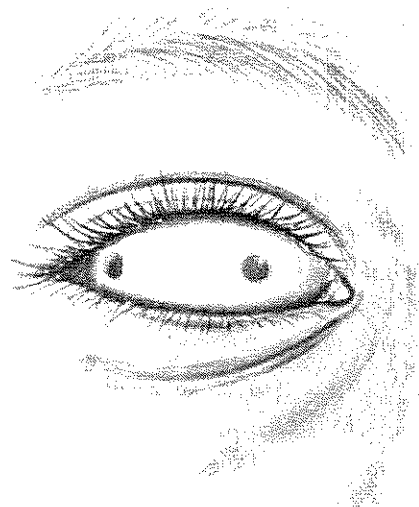


Figure -24-

Si l'utilisation des implants de Allen dits « à tunnels » est encore défendue par certains, actuellement la majorité des auteurs utilise les implants macroporeux colonisables et en premier l'hydroxyapatite. Ce concept introduit par Perry permet la transmission directe des mouvements de l'implant, colonisé par un tissu fibrovasculaire, à la prothèse grâce à un entraîneur (PEG). Pour recevoir les muscles oculomoteurs, l'implant doit être recouvert d'un tissu autologue (fascia temporal) ; les biomatériaux retardant la colonisation exposent l'implant au risque d'expulsion, l'utilisation d'un treillis de Vicryl® est possible et semble donner de bons résultats. La taille de l'implant est décidée en fonction de la taille du globe controlatéral, les diamètres de 18 à 22 mm étant les plus utilisés. Les muscles sont placés sur l'implant en position anatomique.

La mise en place de l'entraîneur est décidée avec le patient car elle expose à quelques complications. L'implant doit être totalement vascularisé comme en témoigne l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec injection de gadolinium pratiquée 4 à 6 mois après l'énucléation. L'absence de colonisation contre-indique le

perçage de l'implant. Il est pratiqué sous anesthésie locale, après infiltration des plans superficiels avec de la Xylocaïne® à 2 %, la conjonctive et la capsule de Tenon sont ouvertes, permettant l'accès à l'implant qui est percé à l'aide d'une fraise boule six pans du diamètre de l'entraîneur. Un entraîneur provisoire à tête plate est placé, il permet la cicatrisation de la conjonctive et le port de la prothèse provisoire. Quelques jours plus tard, la conjonctive est cicatrisée et l'entraîneur définitif est placé, permettant le moulage de la prothèse définitive.

L'utilisation d'une greffe dermograisseuse dans les reconstructions de première intention est rare. Elle est le plus souvent indiquée dans les reconstructions de seconde intention sur des cavités atrophiques ou rétractées. Elle consiste en la transplantation d'une greffe de graisse avec son derme. Le prélèvement est pratiqué dans le quadrant supéroexterne de la fesse ou au niveau de l'abdomen. Il est mis en place dans l'orbite et les muscles oculomoteurs sont fixés à la périphérie du derme. La capsule de Tenon puis la conjonctive sont suturées sur le derme laissant une surface de derme-à nu qui s'épithélialise dans les semaines qui suivent l'intervention. Le principal avantage de cette technique réside en la hauteur du derme qui permet d'augmenter la profondeur des clus-de-sac, mais la résorption imprévisible et parfois importante (jusqu'à 60% si le lit vasculaire est insuffisant) en fait une technique moins utilisée actuellement.

❖ Complications :

● Peropératoires :

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

L'hémorragie peut être à l'origine d'un hématome orbitaire extensif pouvant entraîner une expulsion de l'implant. Elle doit être contrôlée par simple compression. L'utilisation de tissu résorbable hémostatique peut être utile. La persistance du saignement doit faire rechercher des troubles profonds de la coagulation.

L'énucléation incomplète peut être grave car source d'essaimage tumoral intra orbitaire. Un bon contrôle anatomique de la sclère doit éviter cette complication.

● Postopératoires précoces :

Chémosis et ecchymose sont fréquents, ils se résorbent en 2 semaines environ. L'infection précoce est grave car elle peut être à l'origine de l'expulsion de l'implant, voire d'une cellulite orbitaire avec nécrose musculaire hypothéquant une reconstruction secondaire. Une douleur persistante, l'apparition d'une adénopathie prétragienne doivent faire instituer un traitement antibiotique par voie générale. Des précautions d'asepsie pré- et per opératoires draconiennes doivent permettre d'éviter cette complication.

La déhiscence conjonctivale précoce est liée soit à une infection, soit à une erreur technique : mauvais plan de Tenon, suture conjonctivale sous tension par brièveté des culs-de-sac, conformateur trop grand, implant trop volumineux. Le simple rapprochement est voué à l'échec, une greffe de muqueuse placée sur un lit mal vascularisé se nécrose. Un fornix trop court doit être allongé par une greffe de muqueuse buccale de manière à pouvoir restaurer les plans antérieurs sans tension et placer un conformateur permettant un jeu palpébral complet.

L'exposition de l'implant est le stade intermédiaire entre la déhiscence des plans superficiels et l'expulsion. Elle nécessite une reprise chirurgicale urgente : mise en place d'un patch épais et peu sensible à la vascularisation sous-jacente (cartilage auriculaire, aponévrose temporale), large (1,5 à 2 fois la surface manquante) et recouvert des plans superficiels.

● Postopératoires tardives :

L'exposition tardive de l'implant, plusieurs mois après l'intervention, pose des problèmes différents selon la nature de l'implant. Le diagnostic est le plus souvent tardif, les patients retirant rarement leur prothèse. Il est pose devant l'existence de sécrétions résistant au traitement local par collyre antibiotique. L'examen montre une conjonctive inflammatoire où siège une déhiscence souvent importante, supérieure a 5 mm de diamètre, les bords sont nets en voie de rétraction, l'implant est bien visible. Il est illusoire d'envisager un comblement du déficit, un implant type Allen, en PMMA ou en silicone étant expulsé à court terme. Il est préférable de pratiquer l'exérèse de l'implant en préservant les muscles et de reconstruire dans le même temps soit par une greffe dermograisseeuse, soit par un nouvel implant macroporeux enrobe d'aponévrose temporale.

S'il s'agit d'un implant biocolonisable il faut en connaitre l'importance de la vascularisation par une IRM avec injection de gadolinium. Si l'implant n'est pas colonise, il faut suivre la procédure précédente ; s'il est colonise, il faut modifier la prothèse pour éviter toute pression sur l'implant, aviver les bords de la déhiscence et surveiller la progression de la conjonctive sur l'implant toutes les 2 semaines sous couvert d'un traitement antibiotique local en évitant les pommades.

Luxation et migration de l'implant sont rares lorsqu'il est place dans le cône musculoaponevrotique. Elles peuvent être secondaires a un lâchage musculaire, un hématome ou liées a une erreur de technique. Il existe dans ces cas une déformation de la cavité avec un comblement d'un cul-de-sac ou l'implant est palpable, associe a une vacuité opposée. Cette situation peut rendre l'équipement difficile, voire impossible, avec instabilité et expulsion de la prothèse, justifiant la reprise chirurgicale. Un bilan avec imagerie est toujours indique, il permet de visualiser les éléments anatomiques de l'orbite, les parois osseuses, les muscles, l'implant et l'existence éventuelle d'un processus

occupant, récurrence tumorale ou kyste épithélial d'inclusion nécessitant une exérèse totale pour éviter toute récurrence.

● Syndrome postenucléation :

Il s'agit d'une entité associant enophtalmie, ptosis de la paupière supérieure, dépression supratarsale, affaissement de la paupière inférieure. Il est plus particulièrement rencontré dans les orbites anophtalmes non reconstruites. C'est l'imagerie qui permet d'analyser les différentes composantes physiopathologiques, l'enophtalmie est l'élément déterminant et il faut la traiter en. Une fois les rapports anatomiques restitués, il est possible d'équiper avec une prothèse plus fine, de traiter un ptosis résiduel, de retendre la paupière inférieure pour améliorer le résultat final.

● Malpositions palpébrales :

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

L'existence d'une brièveté d'un cul-de-sac favorise l'entropion dont le traitement passe inévitablement par l'allongement avec une greffe de muqueuse buccale. Un ptosis par déhiscence aponévrotique doit être traité classiquement sous anesthésie locale en évitant l'hypercorrection particulièrement inesthétique sur une prothèse.

● Irritation conjonctivale chronique :

Fréquente, elle est associée à des sécrétions gênantes collant les cils sur la prothèse. Un traitement par collyre antiseptique voire antibiotique doit suffire à

améliorer la situation. Sa persistance justifie la recherche d'une infection focale (sinusite chronique...), ou un corps étranger (fil non résorbe).

b. Exentération :

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

C'est un geste défigurant et le patient doit être préparé au résultat esthétique. Elle est plus facile à faire accepter quand une symptomatologie douloureuse est présente ou quand l'œil n'est plus fonctionnel. Dans le cas de tumeurs malignes, le patient doit être conscient que le traitement chirurgical a pour but de traiter la lésion au prix d'un préjudice esthétique et qu'une récurrence est possible même en cas d'exérèse complète. Il est essentiel d'expliquer l'importance du délabrement chirurgical et des soins, de la surveillance postopératoire et les méthodes de prise en charge du problème esthétique résiduel [99].

❖ **Indication carcinologique :**

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

❖ **Classification [99]:**

On décrit trois types d'exentération. La plus classique est l'exentération totale qui consiste à enlever tout le contenu orbitaire jusqu'au périoste et les paupières. L'exentération subtotale quant à elle préserve les paupières et une partie de la conjonctive. Enfin l'exentération élargie ajoute, à l'exentération totale, l'exérèse des structures avoisinantes : parois orbitaires, cavités nasales, par exemple l'ethmoïde ou le maxillaire supérieur. Frezzotti et al. proposent une classification qui répartit les exentérations en six types :

Exentération subtotale

Type I : Conservation des paupières, de la conjonctive palpébrale et bulbaire.

Type II : Conservation des paupières et de la conjonctive palpébrale.

Type III : Conservation de la peau palpébrale et de la couche musculaire profonde.

Exentération totale

Type IV Résection des paupières.

Exentération élargie

Type V : Résection des os de l'orbite.

Type VI : Extension aux structures avoisinantes.

❖ Technique :

L'intervention est pratiquée sous anesthésie générale. Lorsque les paupières sont conservées, l'incision est pratiquée dans les culs-de-sac, une cantholyse externe peut permettre d'exposer plus facilement le fond du cul-de-sac. Si les paupières sont sacrifiées, l'incision intéresse la peau et va directement inciser le périoste sur le rebord orbitaire (fig.-25-). Le contenu des fentes de l'orbite est sectionné au bistouri électrique, ainsi que le sac lacrymal, les pédicules ethmoïdaux sont coagulés (fig.-26-). Le décollement sous-périosté se prolonge jusqu'à l'apex, où est sectionné le contenu orbitaire (fig.-27-). L'hémostase du moignon doit être totale, au bistouri électrique. Un simple bourrage de l'orbite au Tulle Gras® permet d'attendre les résultats de l'examen histologique avant d'entreprendre une éventuelle reconstruction de la cavité (fig.-28-). La conservation des paupières nécessite le plus souvent une reconstruction assez rapide. Dans les cas contraires, une épithélialisation de la cavité s'effectue à partir des bords en quelques mois.

Des soins doivent être prodigués tous les 2 jours à type de nettoyage, séchage et mise en place de pansements gras, jusqu'à recouvrement total de l'os. Il existe parfois des déhiscences au niveau de l'ethmoïde ou du canal lacrymonasal. Elles font communiquer les sinus avec la cavité. Source de sécrétions, elles doivent être traitées avant d'envisager un équipement par épithèse.

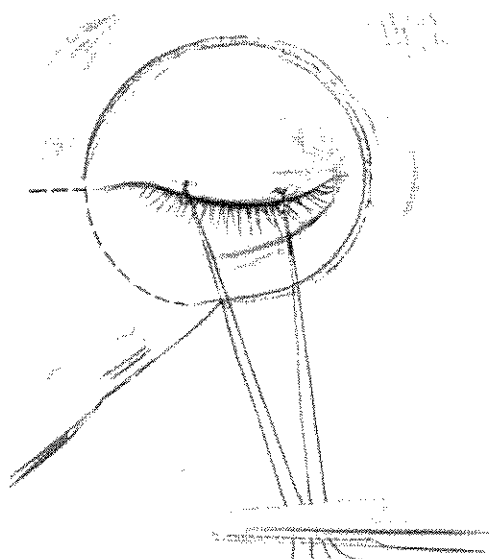


Figure -25-

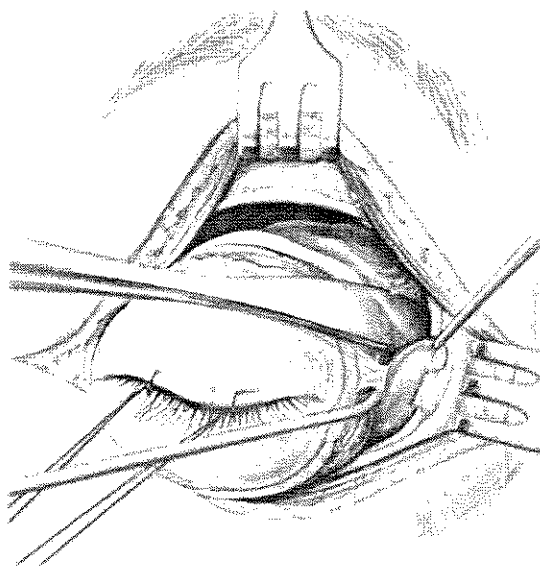


Figure -26-

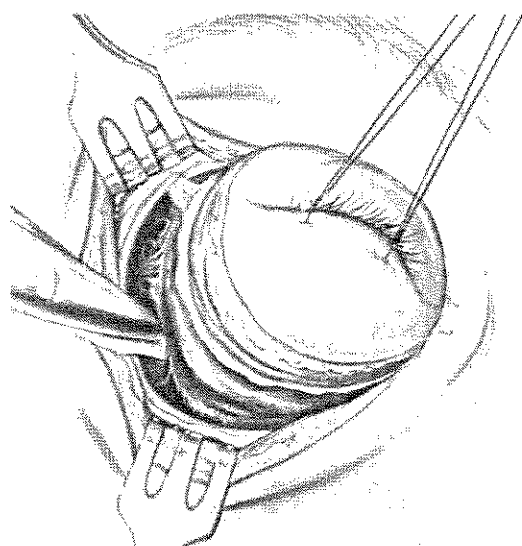


Figure -27-

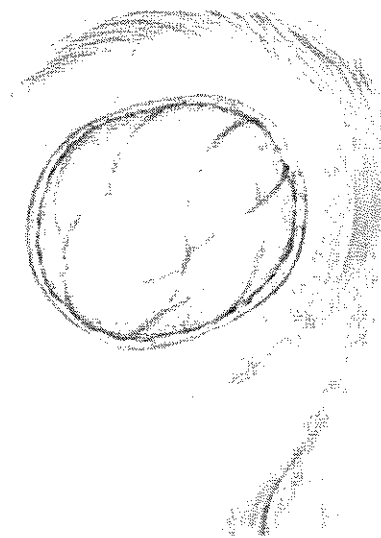


Figure -28-

❖ Reconstruction :

Lorsque les paupières sont conservées, la reconstruction survient dès la certitude histologique d'avoir été curateur. Elle consiste alors en un comblement de l'orbite par le muscle temporal associé à la création d'un sac muqueux en avant qui recevra la prothèse. La transposition du muscle temporal utilise une voie d'abord coronale ou hémicoronale, l'aponévrose est séparée du muscle et celui-ci est désinséré et libéré très en arrière. La paroi externe de l'orbite est réséquée en respectant le rebord, de manière à pouvoir glisser sans difficulté la moitié ou le tiers antérieur du muscle dans l'orbite (en fonction de la taille du muscle). La partie la plus postérieure du muscle est transposée vers l'avant pour combler le déficit antérieur et éviter un creux temporal inesthétique. L'aponévrose est remise en place et le cuir chevelu fermé sur un drain aspiratif. L'orbite est ensuite abordée par l'avant, le muscle fixé au tissu sous-cutané, et le sac muqueux, constitué de larges greffes de muqueuse buccale, est suturé entre le muscle temporal et les paupières. Un conformateur est inséré dans le sac et une tarsorrhaphie peut être pratiquée et laissée en place plusieurs semaines pour assurer une cicatrisation sans rétraction. Une fois les paupières séparées, l'équipement est immédiat. Dans les cas, plus fréquents, d'exentération totale, un équipement par épithèse est nécessaire. Pendant de nombreuses années, la contention a été assurée par des colles au silicone à l'origine d'intolérances, ou par une lunette dont elle était solidaire, instable et très inconfortable. Ces systèmes ne permettaient que difficilement le retour du patient à une vie de relation normale. L'utilisation récente d'implants en titane ostéo-intégrés, introduits par Branemark pour des indications intraorales, a transformé la réadaptation de ces patients. Elle permet, grâce à des piliers fixés dans les implants et munis d'un système de contention (aimants, clips), de fixer solidement l'épithèse et de permettre une vie active et sportive normale. Les nouveaux silicones et pigments assurent une souplesse des bords et un respect de la mimique du visage.

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

❖ Complications [99]:

Le patient est gardé 3 à 4 jours en hospitalisation après l'intervention chirurgicale. Un suivi post-opératoire est effectué afin de surveiller et de prévenir les complications. De façon schématique, nous revoyons les patients 10 jours puis 1, 2 et 3 mois après l'intervention. En per-opératoire, 3 à 20 % des interventions se compliquent d'une fuite de liquide céphalo-rachidien, d'autant plus fréquente que l'exérèse est élargie surtout à l'ethmoïde. Si une extension à la dure-mère est suspectée, il est préférable d'effectuer l'intervention en collaboration avec un neurochirurgien. Cependant, même s'il n'y a pas d'envahissement osseux, les parois supérieures et médiales sont très fines donc fragiles et susceptibles d'être lésées lors de la chirurgie. Si l'ouverture est limitée et couverte, il n'y aura pas de conséquence. Si l'ouverture est plus large, une plastie dure-mérienne associée devient nécessaire.

De façon précoce, des complications infectieuses graves telles que ostéomyélite, abcès cérébraux ou septicémie ont été rapportées, mais elles demeurent exceptionnelles. À ce propos, Small propose d'instituer une prophylaxie antibiotique les dix premiers jours. Moins grave et lorsqu'il n'y a pas de comblement de la cavité, la chute d'escarre de l'apex orbitaire peut être à l'origine d'une hémorragie importante. La compression et la coagulation suffisent en général pour faire arrêter le saignement. Les communications entre l'orbite et le sinus ethmoïdal sont fréquentes, évaluées à 17 %-22 % selon les équipes. Elles sont soit traumatiques, soit dues à une tumeur infiltrant l'os. Cette complication semble plus fréquente dans les cas d'épithélialisation spontanée car la greffe de peau ou le lambeau ne pourront pas combler le defect. Elle peut être une source de surinfection et pose alors un problème d'assèchement de la cavité avant la pose d'une

épiprothèse. Le comblement d'une communication ethmoïdale est au mieux réalisé par un lambeau en îlot médio-frontal. Les autres complications sont mineures : certains patients se plaignent de dysesthésies orbitaires voire de douleurs invalidantes qui sont secondaires à la lésion d'une ou plusieurs branches de la cinquième paire crânienne, ces symptômes diminuant avec temps. Enfin, les complications liées aux problèmes de cicatrisation ou esthétiques seront minimisées par le port d'une épiprothèse.

Après les 3 premiers mois de surveillance mensuelle, notre surveillance est multidisciplinaire et en collaboration avec le médecin traitant. Nous proposons un contrôle à 6, 12 puis 36 mois. Nous focalisons alors notre surveillance sur la recherche de récurrences.

c. Biopsie du ganglion lymphatique sentinelle (GLS):

Des métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux secondaires au CEC de la conjonctive peuvent se former, touchant les ganglions pré-auriculaires (intra-parotidiens), les ganglions sous-mandibulaires et les ganglions cervicaux plus profonds. Certains patients peuvent développer des métastases à distance sans atteinte ganglionnaire préalable [129]. Wilson et coll. [129] ont rapporté une technique de biopsie du GLS dans le CEC qui a permis la détection d'une atteinte ganglionnaire régionale microscopique et a fourni des informations importantes pour la stadification. Le technétium (colloïde de soufre Tc-99m) ayant une activité de 0,3 mCi (11,1 Mbq) dans 0,2 mL est injecté sous la conjonctive autour de la base de la tumeur et est visualisé avec une sonde gamma à main après 20 minutes dans la région des ganglions lymphatiques (intra-parotidiens, pré-auriculaires, cervicaux et sous-mandibulaires). Les ganglions identifiés sont excisés et évalués par un examen histologique avec H&E et des colorants immunohistochimiques (marqueurs épithéliaux, cytokératines : AE1/AE3, EMA, CK-LMW, CK-HMW) et avec le MIB-1 pour évaluer la protéine Ki67.

Les informations concernant la stadification des ganglions positifs au moment de la résection de la tumeur primitive devrait permettre d'identifier de façon plus précoce les patients à risque de développer des métastases à distance, et d'administrer une chimiothérapie systémique. En général, la biopsie du GLS est indiquée dans le CEC de la conjonctive uniquement en présence d'une atteinte primitive étendue ou d'un tableau clinique à haut risque (T3 ou T4 ; c.-à-d. atteinte tissulaire locale, atteinte du fornix, atteinte des régions canthale médiale, intra-oculaire, orbitaire). La biopsie du GLS n'est pas utilisée dans les cas habituels, mais elle est davantage indiquée dans d'autres tumeurs malignes de la conjonctive, p. ex. le mélanome, le carcinome à cellules sébacées ou à cellules de Merkel [35].

B. La chimiothérapie et l'immunothérapie topiques :

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

Les recommandations actuelles indiquent que la chimiothérapie topique (mitomycine C) comme traitement de première intention a une efficacité optimale pour les tumeurs intraépithéliales telles que la NIC et le Cis [59, 68]. Elle peut également être utilisée comme traitement adjuvant dans les cas de marges positives ou de signes pathologiques d'envahissement après le traitement de première intention par une intervention chirurgicale et la cryothérapie [35].

1. La mitomycine C (MMC):

a. Classe pharmaceutique :

Antibiotique anticancéreux du groupe des mitomycines produites par *Streptomyces caespitosus*. Agent alkylant actif après réduction enzymatique intracellulaire, inhibiteur de la synthèse d'ADN, et à forte dose, de l'ARN et des protéines [69].

b. Préparation :

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

Certains auteurs ont pu obtenir de bons résultats en utilisant la concentration 0,02%. Cependant la seule étude randomisée contrôlée est réalisée en utilisant la MMC 0,04% [70].

c. Protocole d'administration :

Les recommandations actuelles préconisent un traitement adjuvant de 2 à 4 cycles de mytomycine C topique 0,04 %, un cycle consistant en 7 jours de traitement et 7 jours sans traitement pour permettre une récupération épithéliale. Les patients doivent s'administrer les gouttes topiques en décubitus dorsal et appliquer une occlusion sur les points lacrymaux pendant 5 minutes après s'être administrés les gouttes ophtalmiques. Certains centres placent un bouchon méatique temporaire pour prévenir les effets antimétabolites sur le système de drainage nasolacrimal [3, 68, 71].

d. Efficacité :

La MMC est déjà utilisée en ophtalmologie en application peropératoire sur la sclère dans la chirurgie du ptérygion pour prévenir la récurrence et dans la chirurgie filtrante du glaucome pour prévenir la cicatrisation secondaire et l'échec de la trabéculotomie [72].

*** MMC et néoplasie intra épithéliale conjonctivale :**

● **La MMC seule :**

L'étude randomisée contrôlée de Hirst a conclu à une efficacité indiscutable de la MMC dans le traitement de la néoplasie intra épithéliale conjonctivale et la

propose comme un traitement de première intention de choix, réservant la chirurgie ou d'autres antimitotiques aux cas ne répondant pas à MMC [70].

● **La chirurgie d'exérèse et MMC adjuvante :**

Une série de 8 patients présentant une NIC réalisée au service d'ophtalmologie A à l'hôpital des spécialités de Rabat, montre l'efficacité de la MMC 0,04% prescrite en une seule cure de 15 jours comme traitement adjuvant à la chirurgie d'exérèse avec un recul moyen de 13,6 mois [73].

* **MMC et carcinome épidermoïde invasif de la conjonctive :**

La MMC en complément de la chirurgie est devenue un traitement incontournable du carcinome invasif cornéocconjunctival de novo ou récurrent, partiellement excisé ou après chirurgie complète. Dans ces cas, l'intérêt de la MMC est d'autant plus capital que les autres options thérapeutiques exposent à de lourdes complications telles que celles liées à de larges exérèses ou à une radiothérapie [74].

La MMC est efficace pour le traitement le carcinome épidermoïde superficiel ou invasif de la conjonctive [75, 76]. Les résultats publiés ont montré que les tumeurs minces, typiquement celles inférieures à 4 mm d'épaisseur régressent complètement sous MMC [76, 77]. La régression complète peut être obtenue même avec des tumeurs minces ayant envahi la majorité de la surface conjonctivale et cornéenne [77]. Les tumeurs épaisses (≥ 4 mm), au contraire, peuvent ne montrer qu'une régression partielle sous MMC. Un traitement prolongé peut être alors proposé. Néanmoins, quelques patients ne montrent pas de réponse complète malgré plusieurs cycles de chimiothérapie et dans de tels cas, la thérapie prolongée avec cette médication toxique pourrait menacer sérieusement la vision et le globe [78]. De plus, l'intolérance au médicament augmente généralement avec des cycles multiples.

Dans ces cas avec des tumeurs épaisses et extensives, la MMC est utilisée comme traitement néoadjuvant dans le but de réduire le volume tumoral avant de procéder à la résection du résidu. Il s'agit de la chimioréduction [79].

Frucht-Pery et al [80] ont rapporté, à travers une série de 5 patients, que malgré une exérèse emportant 3mm de tissu cliniquement sain autour de la tumeur, des cellules tumorales ont été retrouvées au niveau des berges à l'examen anatomopathologique. 2 à 3 cures de 14 jours de MMC à 0,02% et 0,04% (respectivement) ont permis l'élimination des résidus tumoraux chez tous les patients, ce qui a été vérifié par des biopsies incisionnelles post thérapeutiques avec étude anatomopathologique.

*** MMC et Cyclosporine A (CSA):**

La CSA est un agent immunomodulateur qui possède une activité anti néovasculaire sur la surface oculaire.

En 2006, Murat et al [71] ont rapporté l'efficacité de la CSA topique 0,05% quatre fois par jour pendant 12 semaines associée à la MMC topique 0,01% quatre fois par jour à la 2^{ème}, 4^{ème} et 6^{ème} semaines du traitement ; chez deux patients porteurs de CEC d'aspect hyper vascularisé avec des marges de résection positive. Aucune récurrence n'a été observée avec un recul de 18 mois. La vascularisation limbique a régressé considérablement et la vision améliorée sans aucun effet secondaire.

e. Les effets secondaires:

Les effets secondaires incluent le syndrome des yeux secs, la kératite/kératopathie ponctuée superficielle, la conjonctivite toxique, le déficit en cellules souches limbiques et la sténose ponctuée [3, 68, 71].

De plus, il est à connaître que la MMC peut altérer l'histologie conjonctivale, provoquant un agrandissement nucléaire et une hyperchromatie dans l'épithélium superficiel ce qui peut imiter la malignité à l'examen histopathologique [81].

f. Surveillance :

Le rythme de surveillance communément adopté dans la majorité des études consiste à un examen clinique, complété par une biopsie si nécessaire, réalisé à J7, J15, 1 mois puis tous les trois mois.

2. Le 5-fluorouracil :

a. Classe pharmaceutique :

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

b. Efficacité :

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

Plusieurs études ont démontré l'efficacité du 5-fluorouracil dans l'éradication du carcinome épidermoïde de la conjonctive en tant que traitement néoadjuvant ou adjuvant à la l'excision chirurgicale avec un recul satisfaisant [82, 83, 84].

c. Protocole :

Le 5-FU est administré sous forme de solution 1% en gouttes ophtalmiques quatre fois par jours pendant 28 jours [35].

d. Avantages :

C'est un médicament peu couteux, facile à manipuler, stable en solution aqueuse pendant au moins trois semaines et ne nécessite pas une conservation au réfrigérateur comme la MMC dont l'action décroît en 8-10 jours (Midea and Fregona, Unpublished data). De plus, les effets secondaires aigus et chroniques de la MMC sont de loin plus fréquents et sérieux que ceux induits par le 5-FU (M Jager and MA Blasi, personal communications, 1999).

3. L'interféron alpha 2b**a. Classe pharmaceutique :**

C'est une cytokine avec une activité antivirale, immuno-modulatrice et anticancéreuse. L'interféron alpha endogène est produit et sécrété essentiellement par les lymphocytes périphériques en réponse à des infections virales. Il agirait en inhibant la prolifération cellulaire, en augmentant l'activité phagocytaire des macrophages, en augmentant la cytotoxicité spécifique des lymphocytes et en inhibant la réplication virale dans les cellules infectées [85]. Son utilisation dans le traitement du CEC est inspirée de l'implication de l'HPV dans sa pathogénie [86].

b. Protocole :

La principale posologie utilisée est d'une goutte d'une solution ophtalmique à 1 million UI/ml quatre fois par jour jusqu'à disparition de la lésion, ou jusqu'à ce que

celle-ci ne montre pas de réponse [87, 88]. Certains auteurs utilisent un protocole prolongé pendant 2 [88] ou 4 semaines après la disparition de la tumeur [89].

Un seul patient a été traité pendant une longue durée (8 mois) après récurrence d'un papillome traité par interféron alpha 2 b durant 2 semaines [90]. Chez un patient non répondeur, la posologie a été augmentée à six applications par jour [88].

Des injections intra lésionnelles ou sous conjonctivales peuvent aussi être utilisées en combinaison avec le traitement topique et permettent de raccourcir la durée du traitement [88, 91].

c. Efficacité :

L'interféron alpha 2 b topique peut être appliqué à visée curative en première intention ou en complément d'un traitement chirurgical [92].

Maskin [93] était le premier auteur à administrer l'Interféron alpha 2b topique deux fois par jour, et après deux mois de traitement une résolution clinique fut obtenue. Plusieurs séries ont démontré, par la suite, cette efficacité avec un bon recul. La plus grande est celle de Holcombe et al [88] qui a traité dix carcinomes récalcitrants, traités auparavant par la MMC, aucune récurrence n'a été notée. Plusieurs auteurs ont obtenu de bons résultats avec la voie topique seule ou en association à la voie sous conjonctivale, laquelle est indiquée surtout devant des tumeurs de grandes tailles [89, 92, 94, 95]. Les rares récurrences rapportées dans la littérature ont été jugulées soit par une deuxième cure plus prolongée ou par une un traitement par MMC [92].

Amber et al [96] ont comparé l'efficacité de l'interféron alpha à celle de l'excision tumorale chez un groupe de 29 patients dont 15 recevaient de l'interféron topique et 14 ont subi une excision chirurgicale. Ils ont conclu que les deux techniques étaient efficaces avec un recul sans récurrences de 35,6 mois.

d. Inconvénients [92] :

Les deux inconvénients majeurs restent la durée longue et le coût élevé du traitement qui peut atteindre 300 dollars, 2 à 3 fois plus cher que la MMC et le 5-FU. Mais l'efficacité et la sécurité d'utilisation justifient ce prix d'autant plus si le traitement épargne le recours à une chirurgie lourde.

e. Effets secondaires :

L'interféron alpha 2b en gouttes oculaires est mieux toléré que la voie systémique. Il a peu d'effets secondaires [97] : hyperémie, conjonctivite folliculaire, irritation mineure, rougeur qui disparaissent à l'arrêt du traitement [88, 91, 97, 98]. Il n'a pas d'effet carcinogène potentiel connu et n'est pas kératotoxique [98]. Cependant, les injections sous conjonctivales peuvent s'accompagner de manifestations systémiques comme une fièvre vespérale transitoire et des myalgies qui restent banales comparés aux effets indésirables de la voie systémique [100].

4. Autres traitements topiques :**a. Ranibizumab [101]:**

Le ranibizumab est un fragment d'un anticorps monoclonal recombinant qui inhibe l'activité biologique du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). Administré par injection dans la vitrée, le ranibizumab est utilisé en ophtalmologie pour la prise en charge de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

En 2009, C C Teng et al [101] rapporte une série de 4 patients portant un carcinome conjonctival prouvé à la biopsie avec extension cornéenne sans métastases à distance. Tous les traitements entrepris auparavant ont été voués à l'échec : exérèse primaire (1 cas), exérèse avec cryothérapie (3 cas) et le recours à l'interféron alpha et mitomycine C 0.02% topiques. Le protocole thérapeutique a

consisté à des injections sous conjonctivales de 0,5 mg de ranibizumab toutes les 2 à 4 semaines. Une occlusion sur les points lacrymaux est réalisée avant le traitement. La surveillance et la tolérance ont été évaluées à J3, S1, S2, S3, M1 puis chaque 4 semaines. Aucun effets secondaire ni oculaire, ni systémique n'a été rapporté. Trois patients ont rapporté une amélioration de leur acuité visuelle. Le volume tumoral a régressé dans 3 cas utilisant 18 à 27 injections, avec récurrence chez un patient. Dans tous les cas, la régression complète de la tumeur n'a pas pu être obtenue. Les auteurs estiment que des études additionnelles évaluant la dose, la concentration, la fréquence des injections sont d'avantages nécessaires.

b. Cidofovir [102]:

Le cidofovir est un médicament antiviral de la famille des analogues nucléosidique, analogue de la cytidine. Il inhibe la réplication virale en bloquant la synthèse de l'ADN par l'ADN polymérase virale. Il a montré son efficacité dans le traitement des papillomes œsophagiens et du pharynx ainsi que dans le traitement des condylomes acuminés, des molluscums contagiosum et du sarcome de Kaposi. Le cidofovir a montré aussi son efficacité dans le traitement des infections virales conjonctivales. Son indication dans le traitement du CEC est inspirée de l'implication de l'HPV dans la pathogénie de ce cancer.

Parmi les rares cas rapportés dans la littérature, nous évoquons celui décrit par Mark D et al en 2002 [102] intéressant une patiente de 52 ans porteuse d'un carcinome conjonctival in situ prouvé à la biopsie. La patiente avait refusé toute chirurgie et toute médication anticancéreuse. Elle été mise, ainsi, sous cidofovir topique 2.5 mg/ml, une goutte toutes les 2h pendant 2 semaines puis 4 fois par jour pendant les 2 semaines suivantes, puis 3 fois par jour pendant les 2 dernières semaines du traitement. La masse a régressé en une petite étoffe vasculaire qui a été excisée et traitée par cryothérapie. Aucune récurrence n'a été notée dans un recul de 24mois.

C. La radiothérapie :

La radiothérapie dans le traitement des tumeurs épithéliales de la conjonctive est depuis longtemps reconnue utile, voire la seule thérapeutique envisageable dans certaines formes particulières [103, 104, 105].

La radiothérapie externe de contact a d'abord été utilisée, mais devant un grand pouvoir de pénétration et une difficulté à contrôler la dose délivrée sur une structure aussi petite que le globe, les complications se sont révélées fréquentes et en particulier la cataracte radio-induite [106].

C'est alors la curiethérapie qui est apparue la technique la plus appropriée. Cette technique présente en effet de nombreux avantages pour le traitement des néoplasies conjonctivales primitives et récurrentes, en complément d'un traitement chirurgical incomplet ou bien lorsque celui-ci ne peut être effectué devant la taille de la lésion ou du risque de séquelles qu'il peut induire [32].

1. Curiethérapie :

a. Définition :

La curiethérapie est l'application de sources radioactives dans ou au contact des tumeurs. On parle de curiethérapie de contact lorsque les sources radioactives sont mises en contact de la lésion.

b. Mécanismes d'action des rayonnements ionisants :

Les radiations ionisantes provoquent des lésions de l'ADN et l'apparition de radicaux libres toxiques au niveau cellulaire, ainsi qu'une ischémie tissulaire localisée. Les cellules à renouvellement rapide comme les cellules malignes sont

donc particulièrement les plus radio-sensibles, ce qui permet une utilisation thérapeutique. Le principe reste de détruire la tumeur tout en préservant les tissus sains environnants [32].

c. Les isotopes radioactifs :

Les deux isotopes utilisés sont :

- Strontium-90 : le plus utilisé
- Ruthénium-106

L'utilisation de radio-isotopes émettant un rayonnement β peu pénétrant, utilisés avec des applicateurs offrant la possibilité de délivrer une dose absorbée de façon plus précise, permet un traitement efficace avec un minimum d'effets secondaires [107].

Le traitement est basé sur l'utilisation de disques ophtalmiques (fig.-29). Le radioélément est encapsulé dans une couche d'argent ou d'or au niveau de la fenêtre d'irradiation. L'épaisseur externe de l'applicateur étant de l'ordre du millimètre, elle absorbe 95 % du rayonnement β [32].

Les principales séries de lésions épithéliales de la conjonctive traitées par curiethérapie rapportées dans la littérature utilisent toutes des applicateurs au Strontium-90. Plus récemment, d'autres auteurs ont montré des résultats satisfaisants au Ruthénium-106 [32].

La particularité du Ruthénium-106 est d'émettre un rayonnement β qui perd très rapidement son énergie lors des collisions avec les électrons des tissus : à 1 mm de profondeur, la quantité de rayonnement délivrée est de 75 %, à 2,5 mm, elle est de 50 % et nulle au-delà de 20 mm. Du fait de la faible pénétration du rayonnement, les mesures physiques des doses absorbées sont difficiles et comportent donc une incertitude [32].

Le taux de pénétration du rayonnement β délivré par le Strontium-90 est plus élevé que pour le Ruthénium-106, c'est un avantage pour traiter des lésions plus épaisses, mais augmente les complications radio-induites sur les tissus sains environnants (cellules limbiques, cellules germinatives cristalliniennes) [108].

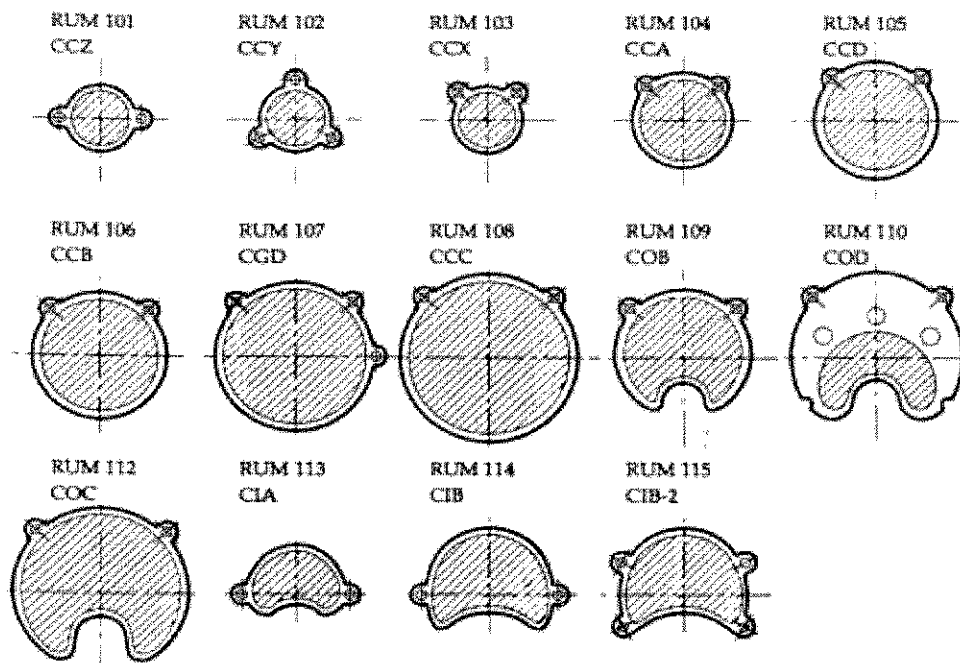


Figure -29- : Disques ophtalmiques [32]

d. Technique d'application [32] :

L'intervention se pratique au bloc opératoire. L'anesthésie peut être locale, locorégionale ou générale, en fonction de l'état général du patient et de la durée de l'intervention. C'est l'anesthésie générale qui donne le maximum de confort opératoire et qui est utilisée lors de notre protocole. Les disques utilisés pour la curiethérapie sont tous fournis avec un leurre ou fantôme inactif en plexiglas. Ils possèdent des attaches de fixation à leur périphérie en forme d'anneau. La lésion est repérée puis de nouveau mesurée. Le leurre, qui permet une manipulation sans danger, est positionné sur la lésion pour la recouvrir au mieux, et les sutures temporaires sont mises en place dans les anneaux (fig.-30-). Une

suture supplémentaire est placée à la surface du disque pour le maintenir plaqué contre le globe oculaire (« Suspending Scleral Suture »). De nouvelles mesures sont prises pour repérer le positionnement exact du disque sur le globe. Puis le leurre est retiré tout en prenant soin de laisser les sutures temporaires en place, et le disque radioactif est alors suturé sur le globe oculaire au contact de la lésion (fig.-31-). Toutes les mesures prises au cours de l'intervention, ainsi que l'heure à laquelle est placé le disque, sont notées sur la fiche de traitement prévue spécialement à cet effet.

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

Enfin, il est à rappeler que les manipulations itératives augmentent le risque d'irradiation du personnel.



Figure -30-: Pose du leurre inactif.

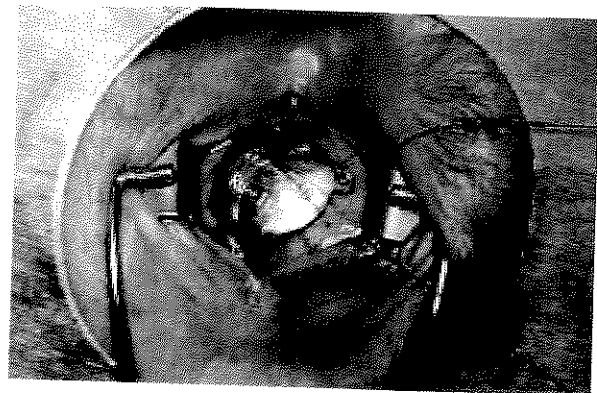


Figure -31-: Suture du disque actif.

e. Dose prescrite :

Les doses utilisées varient en fonction des caractéristiques lésionnelles, de la prise en charge antérieure et des protocoles opératoires. Elles sont inspirées de l'expérience de la curiethérapie des tumeurs cutanées, et ces doses ont été réévaluées progressivement en fonction de l'expérience apportée par différents auteurs [89, 109, 110].

- Dose prophylactique = 45 à 50 Gray
- Dose tumoricide = 70 à 140 Gray

f. Dosimétrie [32]:

La dosimétrie prévisionnelle grâce à un logiciel permet de choisir le disque le plus avantageux et sa meilleure localisation pour délivrer la dose optimale tout en limitant au maximum les effets sur les tissus environnants.

Pour l'utilisation des applicateurs ophtalmiques, les deux paramètres les plus importants sont la distribution du débit de dose à la surface du disque et la distribution de la dose absorbée dans les tissus. L'unité de dose absorbée actuelle est le Gray (Gy), c'est la quantité d'énergie absorbée (E) par unité de masse (m).

La distribution de la dose absorbée par les tissus est calculée sur plusieurs points reliés par des courbes appelées courbes isodoses qui donnent des surfaces appelées surfaces isodoses en représentation tridimensionnelle.

Les néoplasies épithéliales conjonctivales ont un développement superficiel, même lorsqu'elles envahissent le stroma. Le taux de pénétration faible du rayonnement β permet une utilisation optimale dans le traitement des tumeurs épithéliales de la conjonctive : 100 % de la dose est délivrée à la surface. En effet, l'épaisseur des lésions dépasse rarement 1 à 2 mm, ce qui permet de délivrer une dose efficace à la base de la tumeur. Rapidement, la dose est absorbée dès les premiers millimètres, et les tissus sous-jacents reçoivent par contre une très faible quantité de rayonnement.

La durée de l'application est fonction du débit de dose du disque utilisé (son activité). La durée d'irradiation nécessaire est alors calculée en fonction de la dose prescrite et du débit de dose du disque pour déterminer le temps exact pendant

lequel le disque devra être laissé en place sur la lésion. Toutes les données sont reportées sur le plan de traitement.

g. Effets secondaires :

Les principales complications rapportées lors du traitement des lésions épithéliales de la conjonctive avec des applicateurs délivrant un rayonnement β sont fonction de la dose délivrée. Les plus fréquentes sont des taies cicatricielles conjonctivales et cornéennes, des troubles trophiques de la cornée, des télangiectasies, des opacités cristalliniennes et des cataractes ainsi que des hypertonies oculaires [111].

La cataracte et les opacités cristalliniennes sont dues à l'irradiation des cellules germinatives qui sont situées à l'équateur, et donc souvent irradiées lors du traitement des lésions épithéliales dont le siège électif est le limbe [110]. Le faible taux de pénétration des radiations du Ruthénium-106 à 3 mm de profondeur permet d'éviter au mieux le développement d'opacités périphériques, voire de cataractes [112]. Cependant, les opacités cristalliniennes périphériques sont peu invalidantes pour les patients, et lorsqu'elles évoluent vers une opacification totale, le traitement classique des cataractes radio-induites par la curiethérapie a le même pronostic que celui des cataractes séniles [60, 113].

L'hypertonie oculaire est une complication rare mais qui a un pronostic fonctionnel sévère. Elle est due à l'obstruction du canal de Schlemm par fibrose cicatricielle induite par les radiations qui est fonction de la dose délivrée et la quantité du trabéculum irradiée [113]. Une néovascularisation cornéenne, un leucome peuvent se développer après irradiation d'une tumeur récidivante, surtout si un premier traitement chirurgical avec kératectomie lamellaire a détruit une partie des cellules souches limbiques, car l'irradiation a un rôle additif dans le syndrome de déficience cornéo-limbique [114].

Lorsque la lésion est circum-limbique, un applicateur de grand diamètre irradie en une seule séance toute la lésion. Par conséquent le limbe est irradiée dans sa totalité, ce qui peut induire une déficience en cellules souches limbiques responsables de trouble trophiques cornéens [32].

h. Résultats :

McDonald et Wilson [111], ainsi que Lommatzsch [113] ont utilisé des doses importantes, mais fractionnées sur plusieurs jours. Les patients traités n'avaient pas d'excision chirurgicale de la lésion qui était soit primitive, soit récurrente. Le taux de récurrence est faible mais avec beaucoup de complications. Toutefois, le contrôle tumoral est assuré même si une ré-intervention est nécessaire.

Depuis Elkon et Constable [115], la plupart des auteurs s'accordent sur l'utilisation de doses moins importantes de l'ordre de 50 Gy pour assurer un succès thérapeutique sans provoquer d'effets latéraux invalidants pour les patients. Mais cette dose peut être plus importante si elle est délivrée sur plusieurs séances, si l'épaisseur et l'étendue de la lésion sont importantes, et si elle n'est pas précédée d'une résection chirurgicale comme c'est le cas dans la série de Cerezo [60]. Kearsley et al. [112] proposent donc son utilisation dans un protocole de traitement adjuvant, après une résection chirurgicale. Cela lui permet d'appliquer la dose totale en une seule séance. Toutefois il observe des complications plus inhabituelles à type de nécroses sclérales. Jones et al. [110] utilisent de faibles doses lui aussi, dans un second temps opératoire, comme traitement adjuvant, et en fractionnant en deux applications la dose de rayonnement. Il n'a pas de complications avec un succès chez des patients suivis régulièrement, mais sa cohorte reste faible.

Buc D. et Donnarieix D. [32] rapportent une série rétrospective de treize patients atteints de tumeur épithéliale de la conjonctive ayant bénéficié

auparavant d'une biopsie diagnostique ou d'une exérèse chirurgicale traités par curiethérapie au Ruthénium-106 à la dose de 70 Gy en une seule application. Ils ont pu obtenir un taux de récurrence nul avec un suivi moyen de 48 mois. Les complications, peu fréquentes, étaient dues à l'étendue de la zone traitée et la quantité de rayonnement délivrée.

i. Limites :

Les limites sont essentiellement techniques, rapportées au traitement des tumeurs de grande taille [112], mais la technique peut être adaptée : plusieurs séances consécutives permettent de traiter la totalité du limbe en utilisant un applicateur encoché, et ainsi éviter une irradiation excessive de la cornée. Toutefois, dans ce type de lésion très étendue, le traitement chirurgical, qui est souvent associé à une cryothérapie adjuvante, expose aux récurrences et se révèle très agressif, avec un risque de complications postopératoires très important [32].

2. La radiothérapie par rayons à protons [116]:

En 2006, Krista et al ont rapporté le premier cas de carcinome épidermoïde de la conjonctive traité avec succès par les rayonnements à proton. Il s'agissait d'une patiente de 91 ans admise pour exploration d'une masse conjunctivo-limbique de l'œil droit ayant provoqué des douleurs oculaires et une baisse de l'acuité visuelle. L'examen à la lampe à fente a montré une masse conjonctivale très vascularisée naissant du limbe et s'étendant à la cornée de 1h à 5h30. La gonioscopie et la biométrie ultra-sonique ont confirmé l'invasion de la chambre antérieure. Le diagnostic a été authentifié par une biopsie de la masse montrant un carcinome épidermoïde invasif modérément à bien différencié.

Vue l'âge de la patiente et le refus de subir une énucléation, la patiente a subi une excision de la composante conjonctivale avec mise en place simultanée de clips marqueurs en tantalum pour guider les rayons à protons. Une lentille protectrice adaptée a été placée sur la fente palpébrale dans le même temps chirurgical, et y a été laissée pendant 1 mois environ pour prévenir l'adhésion des paupières et la formation de symblépharons. La dose de protons utilisée pour le traitement était de 3200 cGy délivrée en 4 séances pendant 4 jours successifs. Aucun effet indésirable n'a été noté.

La patiente a été suivie mensuellement pendant 9 mois environ. La tumeur a montré une régression stable sans récurrence dans ses deux composantes superficielle et invasive.

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

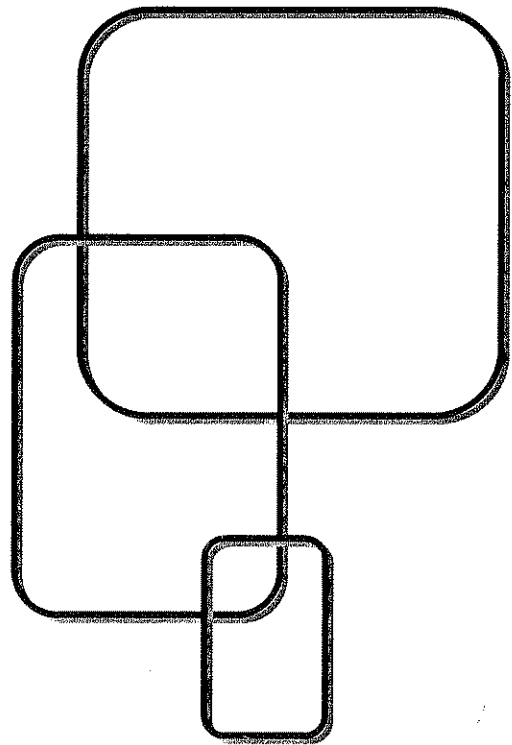
D. La thérapie photodynamique [117]:

La thérapie photodynamique est une technique mini-invasive utilisant l'activation d'un médicament photosensible par la lumière visible pour produire de l'oxygène activé qui détruit la tumeur. Le bénéfice potentiel est celui de traiter les lésions malignes superficielles avec la PTD est la préservation des structures anatomiques adjacentes, le contrôle tumoral efficace avec les résultats esthétiques désirés. Cette technique est déjà utilisée en dermatologie, ORL et gastroentérologie pour le traitement des carcinomes épidermoïdes mini-invasifs.

En 2004, Barbazetto et al [117] ont évalué l'efficacité de cette technique dans le traitement du CEC par une étude prospective incluant trois patients avec CEC. Le traitement a consisté en une à trois cures de Verteporfine (6 mg/m² de surface corporelle par voie intraveineuse). La dose de lumière a été calculée à 50 J/cm². Toutes les tumeurs ont été irradiées 1 minute après l'injection. La régression tumorale était notée chez tous les patients après un mois de traitement. 2 patients ont eu une régression complète tandis que la troisième tumeur était large et n'a diminué de volume que dans la surface traitée. L'angiographie à la fluorescéine a montré la disparition de la vascularisation sur la composante cornéenne et conjonctivale de la tumeur, alors que la perfusion de la conjonctive normale est demeurée intacte. Le recul moyen était de 8,6 mois. Les effets secondaires étaient à type d'irritation locale et de petites hémorragies conjonctivales.

Cette technique paraît prometteuse mais des études incluant un nombre plus important de malades avec un recul plus long seront nécessaires pour déterminer la durée et le degré du contrôle tumoral.

Evolution



I. Evolution naturelle :

Il est communément admis que les atypies cellulaires restent dans un premier temps confinées dans l'épithélium avant de rompre la membrane basale et de devenir de véritables lésions invasives [62]

Les CEC qui surviennent de novo au niveau du limbe ont généralement une courte phase de croissance horizontale suivie d'une phase de croissance verticale plus rapide. Les CEC qui sont issus d'une néoplasie intraépithéliale montrent une croissance et une vascularité accrue au niveau de la lésion originale [35]. L'épaississement papillomateux suivi d'une vascularité accrue et de l'adhérence au tissu scléral sous-jacent marque le début d'une dégénérescence maligne dans la néoplasie intraépithéliale conjonctivale [34].

Lors de la croissance et de l'extension tumorale, la cornée est le premier site envahi [118]. La membrane de Bowman est une barrière très résistante — plus résistante que la sclère — qui protège longtemps de l'envahissement du stroma par son architecture compacte [119, 120]. Lorsque les cellules pénètrent dans l'espace sous-épithélial et que la lésion devient invasive, elle a une croissance superficielle à l'intérieur du stroma [63]. L'extension intra-oculaire et intra-orbitaire est une éventualité rare dans l'évolution des carcinomes épidermoïdes de la conjonctive : de 2 % à 10 % des cas selon les séries [121]. Les principales causes sont :

- les cas négligés ;
- les excisions répétées qui fragilisent la sclère et la membrane de Bowman [62] ;
- la forme clinique diffuse [122].

Les métastases sont rares et le premier site d'extension extra oculaire sont les ganglions lymphatiques régionaux [33].

II. Evolution après traitement :

La NIC et le CEC ont un risque élevé de récurrence après résection entre 9 et 64%. Il dépend, surtout du grade histologique et du statut des marges chirurgicales [3]. Le type cellulaire, et l'apparence clinique ne sont pas forcément corrélés à ce risque [123]. Une simple excision expose à un risque de récurrence de 24 à 50%. Une cryothérapie adjuvante diminue ce risque à 5 % à 10 % [121]. Les traitements topiques et la curiethérapie permettent actuellement de contrôler le CEC avec un recul satisfaisant et ce sans agression majeure des structures oculaires saine.

Les traitements actuels ne permettent pas d'éliminer les récurrences fréquentes du CEC [55]. Ce risque est accru, surtout, au cours de la première année suivant l'exérèse chirurgicale. D'après leurs travaux sur l'histoire naturelle de la NIC, Tabin et al [124] ont conclu que le développement lent des lésions récurrentes combiné au potentiel de dissémination maligne étaient suffisants pour indiquer une surveillance annuelle à vie pour tout patient avec histoire de NIC.

III. Mortalité et morbidité :

Les estimations de la mortalité globale liée aux tumeurs malignes à 10 ans sont de l'ordre de 4 à 8 % [3].

Le taux d'exentération orbitaire est de 6 % à 5 ans aux É.-U., mais il est plus élevé dans les régions où l'infection par le VIH est endémique, 13/23 cas (56 %) étant rapportés dans une série de cas au Zimbabwe [125].

Une méta-analyse de 9 publications sur des séries importantes d'exentérations réalisées entre 1954 et 2005 indique que dans 89/559 cas (16 %), il s'agissait d'un CEC qui nécessitait une exentération en raison du stade avancé de la maladie [126]. Les facteurs de risque prédictifs de l'exentération de l'orbite étaient :

- ❖ la présence de marges positives lors de la première résection,

- ❖ un envahissement périneural,
- ❖ un statut ganglionnaire positif et
- ❖ la localisation de la tumeur dans la région canthale médiale [126].

Sur la base d'une analyse multivariée, les facteurs de risque de mortalité incluent :

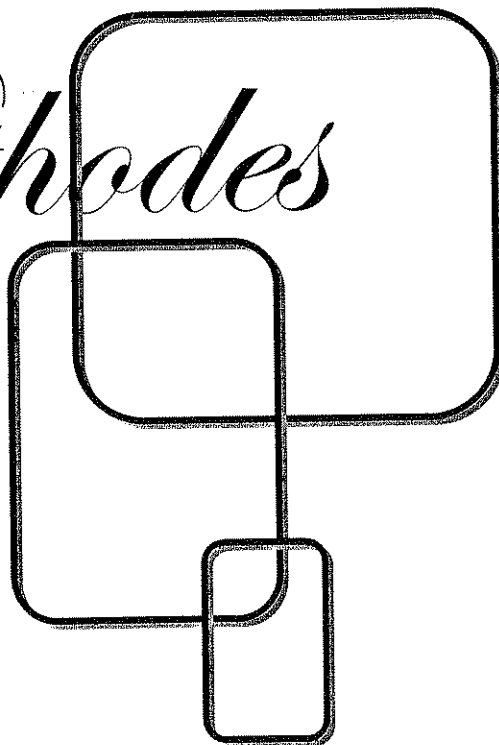
- ❖ l'envahissement local (reflétant une récurrence loco-régionale et une atteinte cérébrale, mais pas de métastases systémiques ; $P = 0,004$)
- ❖ et l'envahissement périneural ($P = 0,05$) [121].

Partie 2

Matériel

&

Méthodes



Dans le but de mettre la lumière sur les difficultés diagnostiques et thérapeutiques que pose le carcinome épidermoïde de la conjonctive, nous avons entrepris une étude rétrospective d'une série de 9 patients colligés au service d'ophtalmologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat sur une période de 9 ans : de 2001 à 2009.

- Les critères d'inclusion sont:

Patients hommes ou femmes de tout âge vus et opérés pour carcinome épidermoïde de la conjonctive, dont les dossiers contiennent une confirmation anatomopathologique.

- Les critères d'exclusion sont:

- ❖ Les autres tumeurs conjonctivales bénignes et malignes.
- ❖ Les dossiers inexploitable.

Pour ce, nous avons recueilli les données démographiques (sexe, âge, phototype, fonction), cliniques (histoire clinique, aspect, siège et taille tumoraux), anatomopathologiques (carcinome épidermoïde in situ, carcinome épidermoïde invasif, différenciation), thérapeutiques (traitements ultérieurs, traitement radical ou conservateur) et évolutives des patients (résultats, complications et prise en charge).

Toutes les informations ont été recueillies sur la fiche d'exploitation suivante, puis résumées dans un tableau récapitulatif.



Carcinome épidermoïde de la conjonctive : difficultés diagnostiques et thérapeutiques. A propos de 9 cas

Année :

Fiche n° :

- Nom : - Prénom : - IPP :
 - Age : - Profession : - Ville/unité :
 - Etat matrimonial : - Tel : - Assurance maladie :

ETUDE CLINIQUE

- Antécédents :
 - Délai diagnostique : mois.
 - Symptômes :
 - Examen clinique : couleur de peau
 → Description de la lésion aspect, taille, rapports :

 → Examen Ophtalmologique :
 + Lampe à fente :
 + Acuité visuelle : OD /10, OG /10 + Tonus oculaire : OD mmHG, OGmmHg
 + Gonioscopie :
 + Fond d'œil :
 + Autres :
 → Examen somatique :
 + ADP locorégionales :
 + Autres :

ETUDE PARA CLINIQUE

- Biologie standard :
 - Explorations ophtalmologiques :

 - Anatomie pathologique préopératoire (technique, résultat) :

 - Bilan d'extension :

TRAITEMENT ET EVOLUTION

-Type d'intervention :
 + Indication :
 + Complément du traitement :
 + Suites précoces :
 + Anatomie pathologique :
 - Evolution :
 + Complications tardives :
 + Prise en charge :
 + Séquelles :
 + Recul sans récurrence:

Cas 1 :

Patiente âgée de 49 ans de phototype claire, mariée, originaire et habitant à Taza, épouse de militaire, hospitalisée pour tumeur conjonctivale récidivante de l'OG. Dans ses antécédents on retrouve une cataracte de l'OG opérée en 1999.

Le début de la symptomatologie remonte aux suites de la cure de la cataracte par l'installation de douleurs de l'œil gauche accompagnées de larmoiement et de sensation de corps étranger oculaire. Une première consultation avait conclu à un ptérygion d'où une résection tumorale simple fut réalisée. Un an plus tard, la patiente est revenue pour la même symptomatologie d'où une deuxième excision tumorale objectivant à l'étude anatomopathologique un papillome dysplasique mesurant 3x2 mm et montrant les stigmates d'une origine virale probable (multi nucléation et cytoplasme claire des cellules tumorales).

18 mois plus tard la patiente a été réhospitalisée pour une deuxième récurrence apparue depuis plus de 10 mois. L'examen avait trouvé à l'OG une AV à 3/10 et une tumeur hétérogène polypoïde empiétant sur le limbe cornéen nasal, bifocale supérieure et inférieure de surface irrégulière marquée par de petits nodules, adhérente et mesurant: 10x5 mm pour le bourgeon supérieur et 5x3 mm pour le bourgeon inférieur. Le reste de l'examen ophtalmologique a objectivé un cristallin gauche pseudophake et une cataracte corticale débutante à droite. Les aires ganglionnaires étaient libres. La patiente a subi une biopsie exérèse lésionnelle qui a montré à l'étude histologique un carcinome épidermoïde in situ mature. Le Bilan d'extension comprenant une radiographie pulmonaire, une TDM orbitaire et encéphalique était normal. La sérologie VIH était négative.

Une troisième récurrence fut notée 5 mois plus tard, objectivant à la biopsie un carcinome épidermoïde micro invasif bien différencié, d'où le recours à une exentération de l'œil gauche après hésitation initiale de la patiente. Aucune complication ni récurrence n'a été notée sur un recul de 7 ans.

Cas 2 :

Patient âgé de 62 ans, militaire à la retraite, sans antécédents notables, admis pour une lésion de la conjonctive bulbaire de l'œil gauche apparue depuis 6 mois occasionnant des douleurs oculaires avec rougeur conjonctivale.

Dès l'inspection, on pouvait noter un bourgeon, accroché au limbe temporal. Cette image se voyait confirmée par l'examen à la lampe à fente, la masse était circonscrite surélevée, richement vascularisée, mobile et mesurant 6x3 mm (fig.-1-). L'acuité visuelle corrigée était mesurée à 5/10° à droite et à 8/10° à gauche. Le reste de l'examen ophtalmologique était normal par ailleurs. Il n'y avait aucune adénopathie locorégionale palpable. Devant cet aspect clinique tout à fait évocateur d'une lésion tumorale de la surface oculaire droite, l'exérèse fut réalisée sous anesthésie générale sous microscope opératoire permettant une excision complète de la lésion avec étude histologique montrant un carcinome épidermoïde in situ.

Après une période de rémission d'un an environ, survint une récurrence locale. La tumeur avait un aspect rougeâtre saillant et mesurait 8x4 mm (fig.-2-). Ceci a indiqué une réintervention chirurgicale avec étude anatomopathologique révélant un carcinome épidermoïde invasif envahissant le muscle droit externe imposant une exentération de l'œil gauche. Le bilan d'extension régional et général (RP, TDM OE, EA) était négatif. Aucune récurrence n'est notée sur 4 ans de surveillance.



Figure -1- : Carcinome in situ

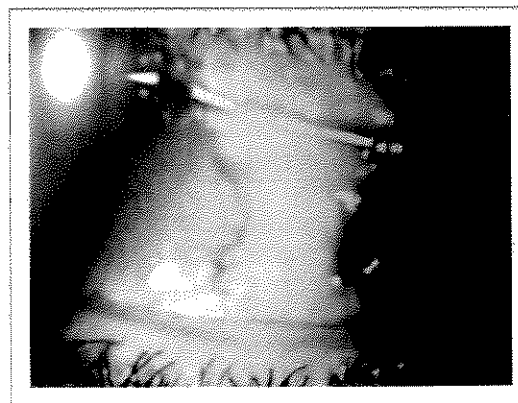


Figure -2- Carcinome récidivant après chirurgie

Cas 3 :

Patiente âgée de 60 ans, veuve, originaire de Sefrou, mutualiste. Hospitalisée pour tumeur conjonctivale de l'œil droit. Dans ses antécédents on retrouve une tuberculose pulmonaire traitée il y a un an et un diabète de type II sous anti diabétiques oraux depuis 2 ans.

Elle présente depuis deux mois une néoformation conjonctivale du côté temporal de l'œil droit augmentant progressivement de volume et s'accompagnant d'hyperhémie conjonctivale prise pour un ptérygion. Elle était mise sous traitement symptomatique sans amélioration d'où son admission pour prise en charge.

L'acuité visuelle était de 9/10^e aux deux yeux. Les tonus oculaires étaient à 14 mmHg. L'examen à la lampe à fente trouve une tumeur conjonctivo-limbique étendue du côté temporal, dépassant largement le limbe, de couleur blanche nacrée et mélanique, très vascularisée, légèrement surélevée surtout sur le limbe, adhérente et mesurant 8x5 mm avec hyperhémie conjonctivale diffuse bulbaire et tarsale. Le segment antérieur était indemne de toute invasion tumorale. Le reste de l'examen était normal hormis une cataracte sous capsulaire postérieure bilatérale. Il n'y avait pas d'adénopathies locorégionales.

La biopsie exérèse lésionnelle a montré un carcinome épidermoïde bien différencié avec des zones de microinvasion du chorion et des limites d'exérèse envahies. Le bilan d'extension comprenant une radiographie pulmonaire, une échographie abdominale, une IRM orbito-encéphalique, une scintigraphie osseuse ainsi qu'un examen ORL spécialisé n'a pas objectivé de localisations secondaires. La patiente a subi, ainsi, une exentération. L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire a conclu à un carcinome épidermoïde envahissant le globe oculaire.

Les suites étaient marquées par une surinfection de la cavité après 11 mois de bonne évolution jugulée par antibiothérapie. Par ailleurs aucune récurrence tumorale ne fut notée sur un recul de 6 ans.

Cas 4 :

Patient âgé de 47 ans, de race blanche, marié habitant Taza, militaire. Dans ses antécédents, on note surtout une dacryocystite chronique récurrente de l'œil gauche depuis 20 ans trainant des douleurs oculaires, un larmoiement et une irritation conjonctivale. Il a consulté pour une autre récurrence avec cette fois, une sensation de corps étranger oculaire et la constatation d'une masse conjonctivale négligée ayant augmenté de volume depuis 9 mois.

L'examen montre un bourgeon tumoral rosé de l'angle supéro-interne de la conjonctive nasale empiétant sur la caroncule, adhérent et mesurant 5x3mm. Une discrète voussure du sac lacrymal a été notée à la palpation sans signes inflammatoires locaux. Les aires ganglionnaires étaient libres. Une biopsie lésionnelle a montré un carcinome épidermoïde à cellules basales (basaloïde) invasif. Le patient a subi une exentération avec greffe temporale en 1997. 7 ans plus tard, il présente une récurrence cutanée au niveau de la muqueuse nasale confirmée à l'étude anatomopathologie de la biopsie lésionnelle. Le bilan d'extension (RP, TDM OE, IRM) était négatif ainsi que la sérologie VIH. Le patient a bénéficié, ensuite, d'une exérèse chirurgicale avec radiothérapie externe et chimiothérapie adjuvantes avec une bonne évolution sur un recul de 5 ans.

Cas 5 :

Patient âgé de 73 ans, habitant Rabat, militaire à la retraite, hospitalisé pour tumeur conjonctivale. Il est suivi pour syndrome coronarien aigu depuis 5 ans et a été opéré pour hernie inguinale en 1980. Le début de la symptomatologie remonte à deux mois par l'apparition d'une petite masse conjonctivale bulbaire temporale de l'œil droit occasionnant une rougeur et un larmoiement conjonctival prise pour ptérygion. Il a été mis sous traitement symptomatique sans amélioration.

L'acuité visuelle était de 5/10° à droite et de 4/10° à gauche. Les tonus oculaires étaient normaux. La lésion conjonctivale se présentait sous forme d'un bourgeon lobulé irrégulier mal limitée pâle et hyperhémie, de consistance dure, adhérant au plan profond, mesurant 10x5 mm et situé du côté temporal péri limbique sans envahissement cornéen. Tout autour se trouvait un tissu conjonctival exsudatif, œdémateux, gélatineux et rosé. Le reste de l'examen avait trouvé un ptérygion débutant de l'œil gauche et des gérontoxons cornéens, une cataracte sous capsulaire, et une atrophie chorio-rétinienne des deux yeux. L'examen général n'a pas objectivé d'adénopathies locorégionales.

L'étude anatomopathologique de la biopsie lésionnelle a incriminé un carcinome épidermoïde bien différencié mature avec microinvasion. Les limites latérales semblaient être saines, alors que les limites profondes restaient difficiles à apprécier. Le bilan d'extension comprenant une radiographie pulmonaire, une échographie abdominale, une IRM orbito-encéphalique, une scintigraphie osseuse ainsi qu'un examen ORL spécialisé n'a pas objectivé de localisations secondaires. Le patient a subi une exérèse tumorale avec cryothérapie des berges. Aucune récurrence ne fut notée sur un recul de 3 ans.

Cas 6 :

Patient âgé de 34 ans, de race blanche, marié, militaire exerçant à la zone sud du Royaume. Il n'a pas d'antécédents notables. Il présente depuis 1 an une néoformation conjonctivale l'œil gauche négligée qui a augmenté récemment de volume provoquant un gêne oculaire et une rougeur conjonctivale.

La tumeur avait un aspect blanchâtre en relief et se situait sur le quadrant nasal de la conjonctive bulbaire, loin du limbe. Elle mesurait 5x3 mm. Le diagnostic de ptérygion fut posé et le patient avait subi une exérèse chirurgicale. Un an plus tard, le patient revint pour récurrence tumorale.

L'acuité visuelle était de 9/10^e aux deux yeux. Les tonus oculaires étaient normaux. La tumeur a conservé sa localisation, mais son aspect est devenu plus gélatineux et ponctué de plusieurs petits vaisseaux avec rougeur conjonctivale périphérique. Elle était mobilisable et mesurait 7x5 mm. Le reste de l'examen était normal. La biopsie lésionnelle a montré un carcinome épidermoïde in situ (fig.-3-). Une résection tumorale plus large avec cryothérapie des berges et greffon conjonctivale autologue furent réalisés. La sérologie VIH était négative. Aucune récurrence n'a été observée durant 3 ans de surveillance clinique et histologique.

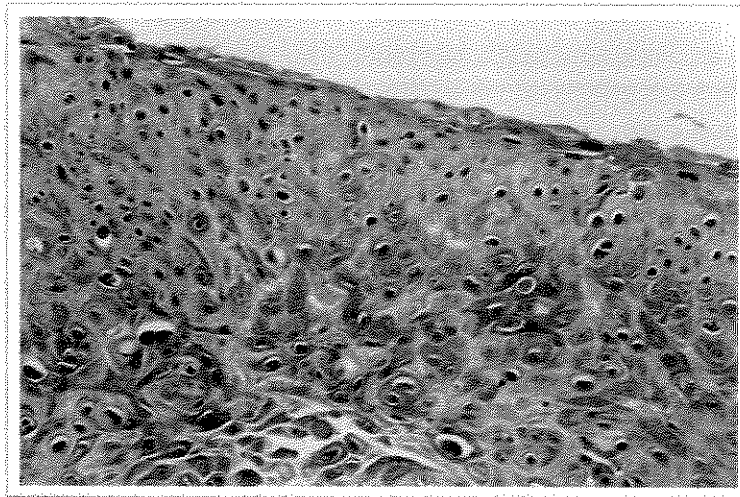


Figure -3- : Carcinome in situ

Cas 7 :

Patient âgé de 54 ans, de phototype claire, marié, habitant à Guelmim, militaire, hospitalisé pour bourgeon conjonctival. Il n'a pas d'antécédents notables. Le début de la symptomatologie remonte à 5 mois par l'apparition d'une petite tuméfaction conjonctivale de l'œil gauche qui a augmenté progressivement de volume occasionnant une rougeur et un larmoiement sans douleur ni autre signe. L'acuité visuelle était de 7/10^e à droite et de 5/10^e à gauche. Les tonus oculaires étaient normaux. L'examen à la LAF de l'OG trouve un bourgeon conjonctival blanchâtre enchâssé dans la sclère (fig.-4-), empiétant sur la cornée, siégeant au quadrant

nasal et mesurant 4x3 mm. Le reste de l'examen n'a pas objectivé d'extension au segment antérieur ni postérieur. Il n'y a pas d'adénopathies locorégionales.

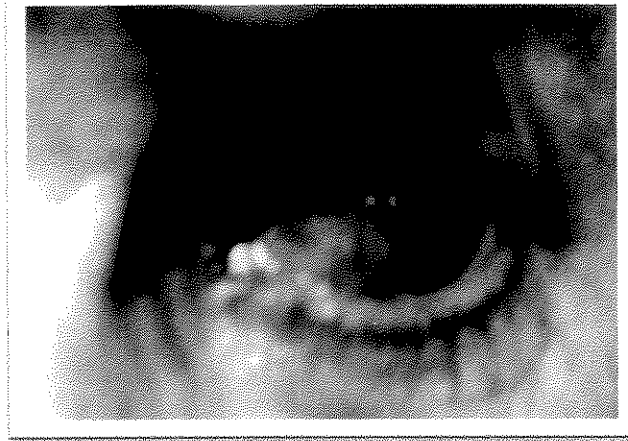
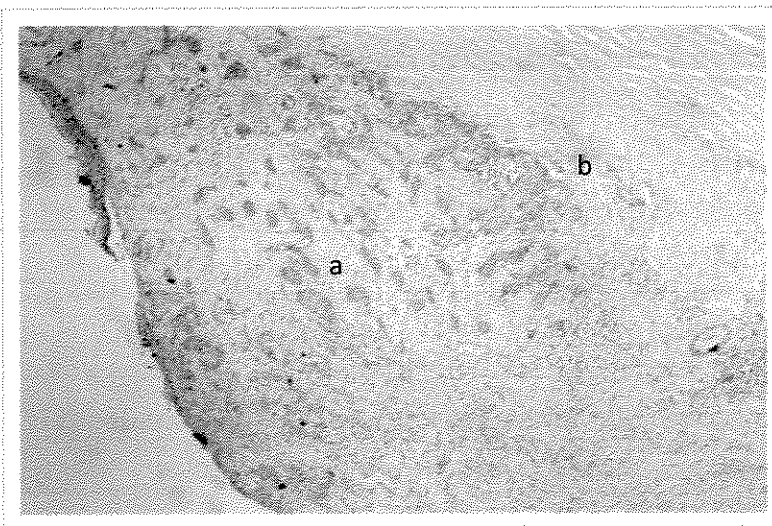


Figure -4- : Carcinome épidermoïde de la conjonctive nasale gauche

Une biopsie lésionnelle fut alors réalisée montrant un carcinome épidermoïde moyennement différencié invasif. Le bilan d'extension comprenant une radiographie pulmonaire, une échographie abdominale, une IRM orbito-encéphalique ainsi qu'un examen ORL spécialisé n'a pas objectivé de localisations secondaires. Le patient a bénéficié d'une exentération objectivant à l'examen anatomopathologique un carcinome épidermoïde moyennement différencié invasif avec infiltration superficielle du chorion et extension au stroma cornéen et à la sclère (fig.-5-). Il n'a pas été noté de récurrence sur un recul de 9 mois.



**Figure -5- :
Carcinome épidermoïde
moyennement différencié
(a) infiltrant le stroma
conjunctival (b)**

Cas 8 :

Patient de 57 ans, marié, gendarme, habitant Rabat. Il a été opéré pour occlusion intestinale en 1995 et pour fistule anale en 1980. Hospitalisé pour tumeur conjonctivale récidivante. Il a présenté il y a 6 ans, deux petites masses conjonctivales de l'œil gauche ayant bénéficié d'une première résection puis d'une deuxième après deux ans de rémission. L'étude histologique n'avait pas objectivé de processus tumoral. Trois ans plus tard, le patient revient pour une deuxième récurrence découverte à l'auto inspection découverte depuis 1 an. Les deux bourgeons ont réapparût aux mêmes sites et ont augmenté progressivement de volume. Ils donnaient l'impression de corps étrangers intraoculaires et provoquaient une douleur modérée et une rougeur conjonctivale.

L'acuité visuelle était de 9/10^e aux deux yeux. Les tonus oculaires étaient normaux. La lésion conjonctivale se composait de deux nodules distincts situés dans le quadrant nasal inférieur de la conjonctive bulbaire gauche. L'un était lobulé, irrégulier et situé à distance du limbe et l'autre végétant empiétant sur le limbe cornée. Les deux lésions mesuraient 5x5 mm et avaient un aspect brunâtre foncé faisant évoquer un mélanome conjonctival à première vue. Le reste de l'examen, surtout ganglionnaire, n'avait pas objectivé d'anomalies.

La biopsie lésionnelle a montré un carcinome épidermoïde bien différencié pigmenté et invasif. La pigmentation intéresse plusieurs mélanocytes qui ne présentent pas d'atypies cytonucléaires.

Le bilan d'extension comprenant une radiographie pulmonaire, une échographie abdominale, une IRM orbito-encéphalique, une scintigraphie osseuse ainsi qu'un examen ORL spécialisé n'a pas objectivé de localisations secondaires.

Le patient a subi un exentération avec une bonne évolution sans récurrences sur 8 mois.

Cas 9 :

Patient âgé de 54 ans, de race blanche, militaire à la retraite, habitant Tantan. Ses antécédents sont marqués essentiellement par une tumeur conjonctivale ayant bénéficié d'une résection simple en 1991 puis en 1992 après une première récurrence. Aucun document attestant la nature de cette tumeur n'est disponible. Il s'est présenté pour une masse conjonctivale gauche apparue il y a 6 mois sous forme d'un petit bourgeon négligé ayant gagné progressivement de volume occasionnant une douleur oculaire, un larmolement et un flou visuel.

L'examen trouve une masse conjonctivale nasale large hyperhémique de couleur rosée mesurant 19x10 mm, hyper vascularisée et adhérente à la sclère. Elle se continue avec une ulcération marginale du limbe cornéen nasal homolatéral située à 10h et mesure 6x5 mm avec un fond propre. L'acuité visuelle était à 5/10°. Le reste de l'examen était normal et ne montrait pas de signes évoquant une collagénose systémique ou une adénopathie locorégionale. Devant l'aspect ulcéreux de la cornée et inflammatoire de la conjonctive avoisinante ainsi que la normalité des investigations biologiques un ulcère de Mooren idiopathique fut suspecté.

Cependant, la biopsie incision de la masse a objectivé un CEC infiltrant peu différencié avec un stroma inflammatoire (fig.-6,7-). A l'étude immunohistochimique les cellules tumorales expriment l'anticorps CK (AE1, AE3), et n'expriment pas les anticorps HMB45, PS100 et Melan A.

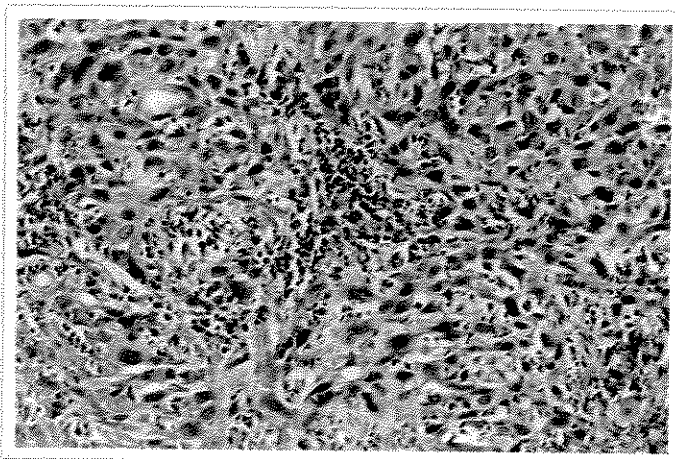
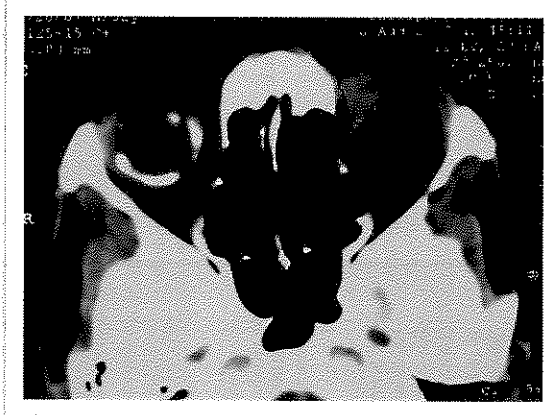


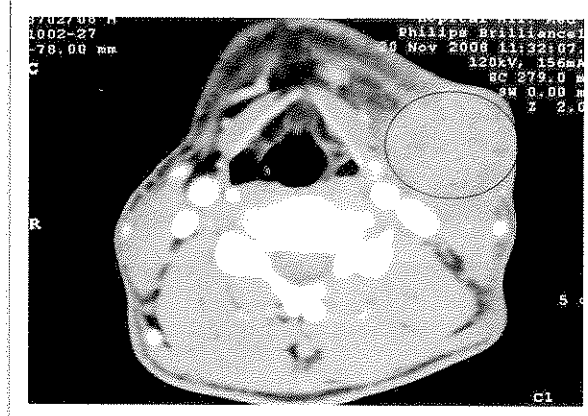
Figure -6- :

**Carcinome épidermoïde
peu différencié de la
conjonctive au sein d'un
stroma inflammatoire.**

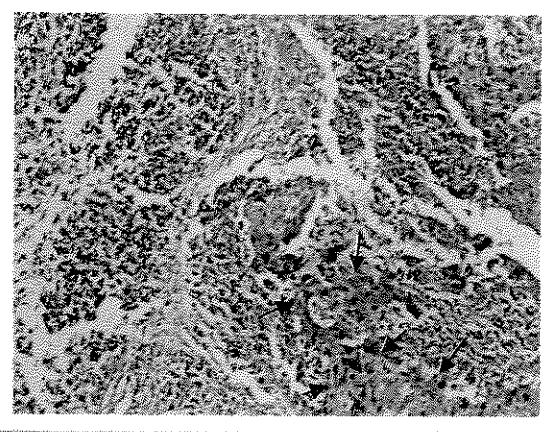
Le patient a bénéficié, ainsi, d'une exentération. 11 mois plus tard, il développa une masse latéro-cervicale gauche révélant à l'examen une adénopathie sous maxillaire confirmée à la TDM cervicale (fig.-8-). L'endoscopie des voies aériennes supérieures était normale et l'IRM orbito-encéphalique a montré un rehaussement laminaire de la paroi sphéno-orbitaire supérieure. Un complément par scintigraphie osseuse a objectivé un foyer hyperfixant suspect de localisation osseuse secondaire. Une cytoponction ganglionnaire a été réalisée mais n'était pas concluante. Un curage ganglionnaire fut alors entrepris montrant à l'étude anatomopathologique une métastase ganglionnaire d'un carcinome épidermoïde peu différencié 1N+/20 (Fig-9-) avec des nodules de perméation tumorale. L'échographie abdominale était normale. Le patient a bénéficié, ensuite, d'une radiothérapie externe de 70 Gy délivrée en 35 séances sur l'aire ganglionnaire métastatique et sera proposé pour chimiothérapie systémique.



-7-



-8-



-9-

Figure -7- : TDM orbito-encéphalique montrant une masse conjonctivale nasale gauche.

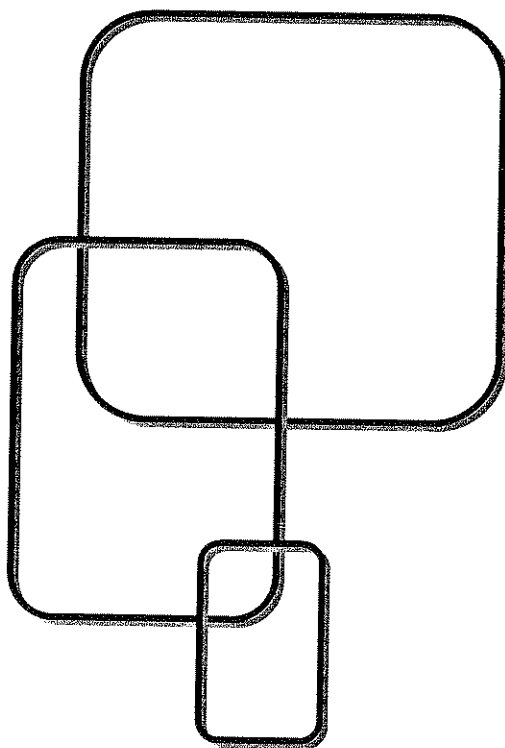
Figure -8- : TDM cervicale montrant une adénopathie sous maxillaire gauche.

Figure -9- : Métastase ganglionnaire d'un carcinome épidermoïde peu différencié.

C	Sexe- âge- Année	Lésions conjonctivales précédentes	Délai diagne stic (mois)	Signes fonctionnels	Aspect tumoral	Moyen diagnost. positif	Type histologique	Invasion orbitaire ou à distance	Traitement initial	Récidives- Métastases	Récidive sans résidive (mois)	Traitement secondaire	Résultat résidive
1	F-43-01	Exercice d'un piégyon ? puis d'un papillome dysplasique	10	Douleurs oculaires Larmoiement Corps étranger	Polyptéa péla bifocale de la conjonctive nasale gauche : 5x3 et 1x0,5 mm	Biopsie excisée	Carcinome in situ	Aucune	Biopsie excisée	Résidive locale Isolaire sarcinoïde invasif Épithélioïde locale et anévrysmal durmuclé droit externe carcinome invasif	5	Exenteration	2 mois
2	H-62-01	Aucune	6	Douleurs oculaires et rougeur	Bougeon saillant rosé, vascularisé et mobile de la conjonctive temporale gauche : 6x3 mm	Biopsie excisée	Carcinome in situ	Aucune	Biopsie excisée	anévrysmal durmuclé droit externe carcinome invasif	12	Exenteration	48
3	F-67-03	Piégyon ? puis sous traitement symptomatique	1	Larmoiement	Masse irrégulière blanchâtre et vascularisée de la conjonctive temporale droite : 8x5 mm	Biopsie excisée	Carcinome bien différencié micro invasif avec limites anévryales	Aucune	Exenteration	Satisfactions de la cavité à 11 mois	72	Arthritiques	Aucune
4	H-47-97	Dacryocystite chronique depuis 20 ans	9	Douleurs oculaires Larmoiement Corps étrangers	Bougeon rosé de la conjonctive nasale gauche : 5x3 mm	Biopsie	Carcinome épidermoïde à cellules basales	Aucune	Exenteration	Résidive cunéale	84	excisée + rad. ortho-aps + chimiothérapie	60
5	H-73-06	Piégyon ? puis sous traitement symptomatique	3	Rougeur armoiement	Bougeon lobulé irrégulier pâle et aparthémis adhérent de la conjonctive temporale droite : 10x5 mm	Biopsie injection	Carcinome épidermoïde bien différencié micro invasif	Aucune	Biopsie excisée + cyclophane	Aucune	36	Aucune	Aucune résidive
6	H-34-06	Exercice d'un piégyon ?	24	Gêne oculaire Rougeur	Masse gélatineuse en calf, 9 onctueuse petits vaisseaux, mobile sur la conjonctive nasale gauche : 7x3 mm	biopsie	Carcinome épidermoïde in situ	Aucune	Excision lappé + cyclophane + greffon autologue	Aucune	36	Aucune	Aucune résidive
7	H-54-08	Aucune	5	Rougeur et armoiement	Bougeon blanchâtre adhérent de la conjonctive nasale gauche : 4x3 mm	Biopsie	Carcinome épidermoïde moyennement différencié invasif	Aucune	Exenteration	Aucune	9	Aucune	Aucune résidive
8	H-57-05	Réaction de 2 petites masses conjonctivales à 2 reprises	12	Douleur oculaire et rougeur	2 bougeons blanchâtres foncés de la conjonctive nasale gauche : 3x3 mm chacun	biopsie	Carcinome épidermoïde bien différencié pigmenté et invasif	Aucune	Exenteration	Aucune	8	Aucune	Aucune
9	H-54-05	Réaction d'une masse conjonctivale à 2 reprises	6	Douleurs oculaires et larmoiement visuel	Masse large rosée hyper vascularisée de la conjonctive nasale gauche et continue avec une réaction cornéenne : 12x10 mm	Biopsie injection	Carcinome épidermoïde peu différencié infiltrant	Aucune	Exenteration	Métastase ganglionnaire sous maxillaire excisée + chimiothérapie	11	Cure ganglionnaire + radiothérapie excisée + chimiothérapie	Traitement en cours

-Tableau récapitulatif des observations cliniques-

Résultats



Notre série comprend 9 yeux pathologiques de 9 patients présentant un carcinome épidermoïde de la conjonctive nouvellement diagnostiqué ou dont le diagnostic a été porté après une ou plusieurs récives. Tous les cas ont été documentés par une étude anatomopathologique.

I. Données épidémiologiques :

A. Incidence :

Sur 9 ans, nous avons pu enregistrer 9 cas, soit une incidence de 1 cas par an.

B. Age :

L'âge moyen était de 54,4 ans, le plus jeune avait 34 ans et le plus âgé 73. Six patients (66,6%) avaient un âge > 50 ans (fig.-3-).

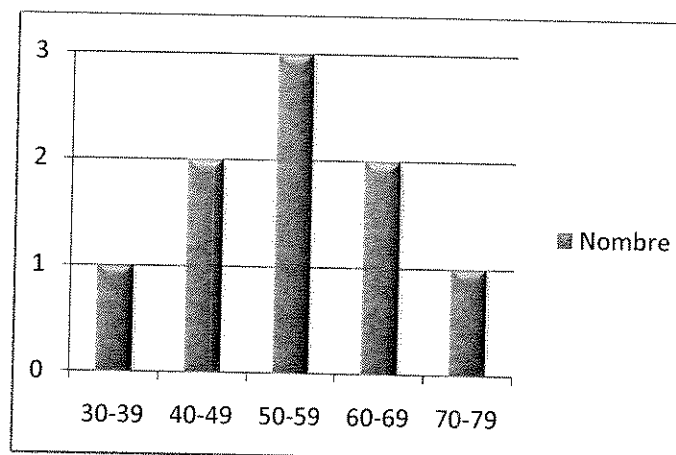


Figure -3- : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

C. Sexe :

Nous avons noté une nette prédominance masculine avec un sexe ratio de 3,5 : 7 hommes pour 2 femmes (fig.-4-).

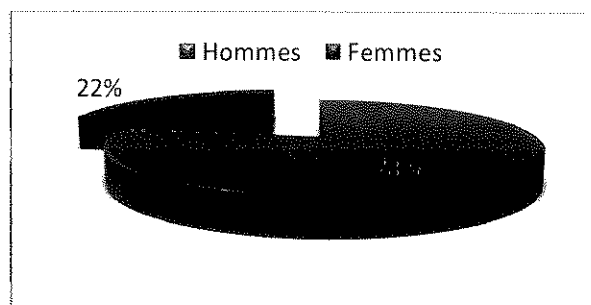


Figure -4- : répartition des patients selon le sexe.

D. Facteurs de risque :

Tous les patients sont de race blanche et tous les hommes sont des militaires actifs ou à la retraite ayant exercé plusieurs années sous des conditions fortement exposées au soleil notamment dans la zone sud du Royaume. L'une des deux femmes travaillait aux champs et l'autre était fonctionnaire. 88,8% de nos patients étaient, donc, régulièrement exposés au soleil sans aucune protection.

Cinq patients avaient déjà subi une résection d'une masse conjonctivale auparavant ayant récidivé et motivé l'hospitalisation où le diagnostic positif fut porté. Les lésions précancéreuses, représentées par le carcinome in situ, sont retrouvées dans 3 cas.

La sérologie VIH a été réalisée chez 3 patients et était négative, même pour le plus jeune.

II. Données cliniques :

A. Délai diagnostique :

Le délai moyen entre l'apparition des symptômes cliniques et le diagnostic positif prouvé par l'étude anatomopathologique était de 8,4 mois (entre 2 et 24 mois). Il était \geq à 6 mois dans 66,6% des cas. Certains patients avaient négligé leur tumeur pendant longtemps et ceci a rendu l'estimation approximative.

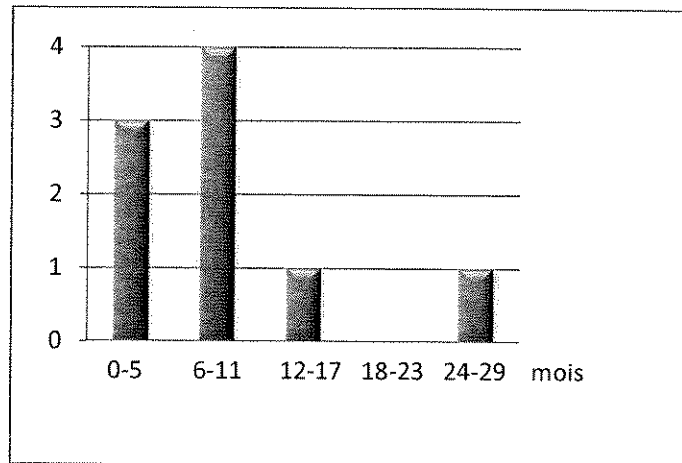


Figure -5- : Répartition des patients selon les délais diagnostiques.

B. Symptômes de début :

Les signes fonctionnels associaient une ou plusieurs des plaintes suivantes :

- ❖ La constatation d'une masse conjonctivale dans tous les cas.
- ❖ Un larmoiement conjonctival : 5 cas.
- ❖ Une rougeur conjonctivale : 5 cas.
- ❖ Une douleur oculaire : 4 cas.
- ❖ Une sensation de corps étranger oculaire: 2 cas
- ❖ Un flou visuel : 1 cas

C. Examen clinique :

L'examen ophtalmologique comportait un examen à la lampe à fente, une gonioscopie, un fond d'œil et la mesure de l'acuité visuelle et du tonus oculaire, puis complété par la recherche d'adénopathies locorégionale.

1. Siège :

L'œil gauche était concerné dans 7 cas et l'œil droit dans 2. Toutes les lésions siégeaient sur la conjonctive bulbaire, 6 au niveau du versant nasal et 3 au niveau du

versant temporal (fig.-6-). La tumeur était bifocale dans 2 cas. Aucune atteinte bilatérale n'a été notée.

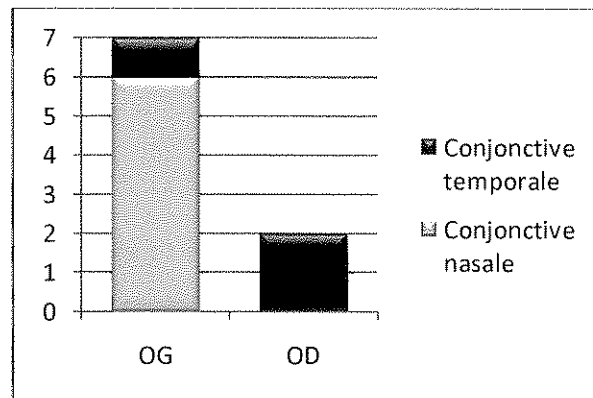


Figure -6- : Répartition de la lésion sur les deux yeux.

2. Aspect macroscopique :

L'aspect était celui d'une lésion bourgeonnante (végétante, lobulée ou polypoïde) dure dans 7 cas, en relief légèrement saillant dans 2 cas dont une tumeur paraissait gélatineuse et était la seule à être mobile sans aucune adhérence. Elle était ulcéreuse dans un cas. Quatre masses avaient le teint blanchâtre ou pâle, 4 paraissaient rosées tandis qu'une prenait un aspect fortement pigmenté. 4 tumeurs montraient une vascularisation accrue.

3. Taille :

La lésion était ≤ 5 mm de grand axe dans 2 cas, et > 5 mm dans 7 cas (fig.-7-).

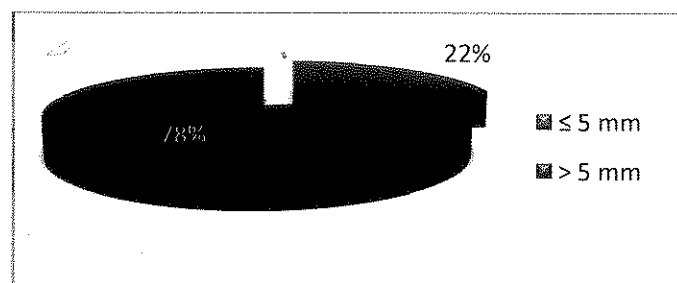


Figure -7- Taille tumorale.

4. Extension locale et régionale :

Sept tumeurs ont montré une extension aux structures de voisinage à type d'empiétement sur le limbe cornéen dans 6 cas et d'envahissement de la caroncule dans un cas et du muscle droit externe dans un autre. Aucune ADP loco régionale n'a été trouvée.

5. Pathologies associées :

Les pathologies oculaires associées étaient à type de cataracte dans 3 cas et de gérontoxons cornéens avec atrophie chorioretinienne dans un cas. Par ailleurs un patient était suivi pour syndrome coronarien aigu et un autre pour tuberculose pulmonaire et diabète de type II. Un autre patient a été opéré pour occlusion intestinale et fistule anale.

6. Diagnostics évoqués en première intention :

Le tableau clinique n'était évocateur que dans 2 cas. Il était trompeur dans 7 cas (77,7% fig.-8-) en prêtant à confusion avec :

- Un ptérygion dans 4 cas,
- Une dacryocystite chronique : 1 cas
- Un mélanome conjonctival : 1 cas
- Un ulcère de Mooren : 1 cas.

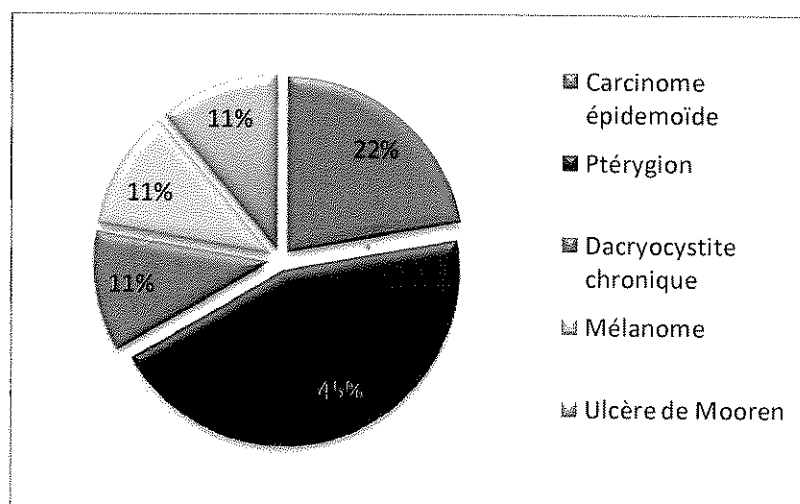


Figure -8- : Diagnostics posés en première intention.

III. Données anatomopathologiques :

Le diagnostic de carcinome épidermoïde de la conjonctive a été confirmé chez tous les patients par une biopsie lésionnelle.

Il s'agissait de :

- 3 carcinomes épidermoïdes in situ.
- Et de 5 carcinomes épidermoïdes invasifs :
 - bien différenciés dans 3 cas dont une variante pigmentée.
 - moyennement différencié dans 1 cas
 - peu différencié dans 1 cas qui a bénéficié d'une étude immunohistochimique ayant montrant une positivité pour l'anticorps CK (AE1, AE3), et une négativité pour les anticorps HMB45, PS100 et Melan A.
- Une variante à cellules basales (basaloïde) (cas4) a aussi été retrouvée.

IV. Données para cliniques :

A. L'imagerie :

Le bilan d'extension locorégional tumorale établi par l'examen clinique a été complété par un bilan d'extension général. Il comprenait : Une radiographie pulmonaire, une échographie cervicale et abdominale, une TDM orbito-encéphalique et cervicale, une IRM orbito-encéphalique, une scintigraphie osseuse (tableau-1-).

Il a objectivé une métastase ganglionnaire sous maxillaire gauche au scanner cervical et un foyer hyperfixant suspect de localisation osseuse secondaire sur la paroi sphéno-orbitaire supérieure à scintigraphie dans un seul cas (cas 9).

Exploration	Nombre
Radiographie pulmonaire	8
TDM orbito encéphalique	3
IRM orbito encéphalique	6
TDM cervicale	1
Echographie abdominale	6
Scintigraphie osseuse	4
Endoscopie des VAS	1

Tableau -1- : Bilan d'extension.

B. La biologie :

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan biologique standard (NFS, ionogramme, TP, TCA) préopératoire qui n'a pas montré d'anomalies contre indiquant l'acte opératoire.

La sérologie VIH a été réalisée chez trois patients et était négative, notamment chez le plus jeune de notre série.

V. Classification TNM :

En rassemblant toutes les données précédentes, nous avons pu établir la classification TNM clinique chez tous les patients au moment de la première étude anatomopathologique confirmant la nature carcinomateuse de la lésion. Les résultats se résument dans le tableau -2- et la figure -9- :

C A S	Taille (T) en mm	Type histologique	Envahissement des structures de voisinage	Ganglions lymphatiques régionaux (N)	Métastase à distance (M)	Classification TNM
1	10x5	Cis	Limbe nasal	Non envahis	Absentes	Tis N ₀ M ₀
2	6x3	Cis	Limbe temporal	Non envahis	Absentes	Tis N ₀ M ₀
3	8x5	CECI	Limbe temporal	Non envahis	Absentes	T ₃ N ₀ M ₀
4	5x3	CECI	Caroncule	Non envahis	Absentes	T ₃ N ₀ M ₀
5	10x5	CECI	Aucune	Non envahis	Absentes	T ₂ N ₀ M ₀
6	7x5	Cis	Aucune	Non envahis	Absentes	Tis N ₀ M ₀
7	4x3	CECI	Scière et limbe nasal	Non envahis	Absentes	T ₃ N ₀ M ₀
8	5x5	CECI	Limbe nasal	Non envahis	Absentes	T ₃ N ₀ M ₀
9	19x10	CECI	Limbe nasal	Non envahis	Absentes	T ₃ N ₀ M ₀

Cis : carcinome in situ ; CECI : carcinome épidermoïde conjonctival invasif

Tableau -2- : Classification TNM au premier diagnostic positif.

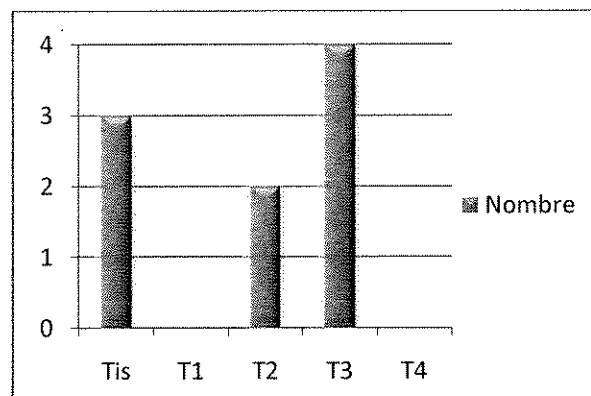


Figure -9- : Répartition des CEC en fonction du stade tumoral « T ».

VI. Conduite thérapeutique :

Le traitement se devait d'être le plus conservateur possible dans le but de préserver le pronostic visuel. Tous les patients avaient bénéficié d'une étude

anatomopathologique des lésions par une biopsie confirmant la nature carcinomateuse de la tumeur.

Sept patients ont subi plus d'un geste chirurgical. Le geste initial était une résection tumorale sous anesthésie générale sous microscope opératoire selon la permettant une excision complète de la lésion avec une marge de sécurité de 3 à 4 mm. La cryothérapie des berges était appliquée uniquement chez 2 patients.

Le recours à l'exentération était indiqué dans 7 cas (77,7%) : 3 au moment du diagnostic et 4 après une histoire de récurrence tumorale succédant à une ou plusieurs résections. Les soins de la cavité ont été prodigués régulièrement au service.

Le tableau -3- résume l'historique thérapeutique en fonction du type histologique, et de la classification TNM :

	Type histologique	Classification TNM	Traitement
Cas 1	NC ? puis Papillome, puis Cis	TisN ₀ M ₀	Résection tumorale à 3 reprises
Cas 2	Cis	TisN ₀ M ₀	Résection tumorale
Cas 3	CEC invasif	T ₃ N ₀ M ₀	Exentération
Cas 4	CEC invasif	T ₃ N ₀ M ₀	Exentération
Cas 5	CEC invasif	T ₂ N ₀ M ₀	Résection tumorale et cryothérapie des berges
Cas 6	NC ? puis Cis	TisN ₀ M ₀	Résection tumorale à 2 reprises + cryothérapie et greffon conjonctival autologue
Cas 7	CEC invasif	T ₃ N ₀ M ₀	Exentération
Cas 8	NC ? puis CEC invasif	T ₃ N ₀ M ₀	Résection tumorale à 2 reprises puis exentération
Cas 9	NC ? puis CEC invasif	T ₃ N ₀ M ₀	Résection tumorale à 2 reprises, puis exentération

NC ? Néof ormation conjonctivale non documentée.

Tableau -3- Conduite thérapeutique en fonction du type histologique et de la classification TNM.

VII. Evolution et recul :

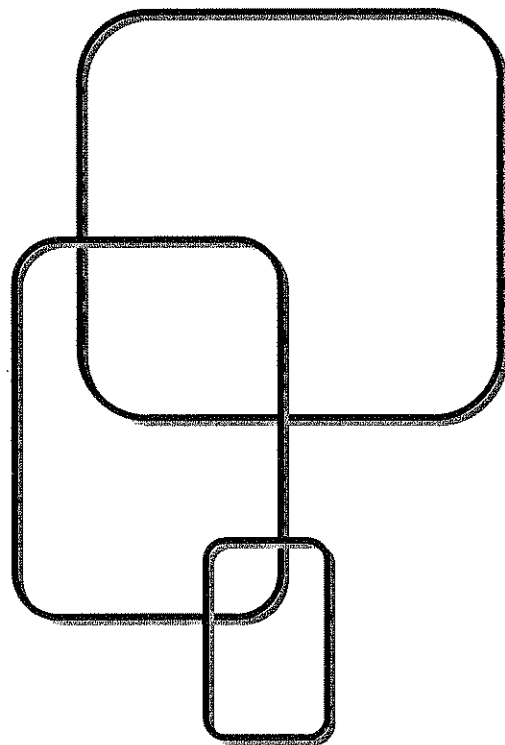
- Six patients ont subi une résection tumorale initiale pour tumeur conjonctivale. Seulement deux tumeurs ont été documentées par une étude anatomopathologique attestant leur nature carcinomateuse (1 Cis, 1 CECI) :
 - ❖ Cinq (83,3%) patients ont tous montré une récurrence tumorale, et 4 ont nécessité le recours à l'exentération pour carcinome invasif après : 3, 2, et une récurrences, respectivement pour le cas 1, les cas 8-9, et le cas 2.
 - ❖ Deux des 3 carcinomes in situ ont montré une progression tumorale en un carcinome invasif après 5 mois (cas 1) et un an (cas 2) de leur résection.
 - ❖ Quatre (80%) récurrences ont été notées au cours de la première année suivant la résection.
 - ❖ Deux patients sont actuellement en rémission complète sur une durée de 3 ans. Ils étaient les seuls de la série qui ont bénéficié d'une cryothérapie adjuvante au premier geste chirurgical pour le cas 5 et après récurrence pour le cas 6.
- Trois patients ont subi une exentération primaire pour carcinome invasif avec surinfection de la cavité d'exentération 11 mois après le geste dans un cas.
- Deux patients ont montré des métastases tumorales après exentération: sur la muqueuse nasale pour le cas 4 et orbitaire et ganglionnaire pour le cas 9 après un délai de rémission respectif de 7 ans et 1 an.
- Aucun de nos patients n'a décédé de sa maladie pendant la durée d'observation.
- Le recul moyen calculé de la date de sortie de la dernière hospitalisation à la date de la dernière consultation était de 38,2 mois (entre 3 et 72 mois).

Le tableau -4- résume l'évolution après traitement initial.

Cas	Récidive					Recul sans récidive
	Délai	Localisation	Histologie	TNM	PEC	
1	5 mois	Limbe nasal	CECI	T ₃ N ₀ M ₀	Exentération	7 ans
2	12 mois	Muscle droit externe	CECI	T _{4a} N ₀ M ₀	Exentération	4 ans
3			Aucune			6 ans
4	7 ans	Muqueuse nasale	CECI	T _{4c} N ₀ M ₀	Exérèse et radiochimiothérapie	5 ans
5			Aucune			3 ans
6	12 mois	conjonctive nasale	Cis	TisN ₀ M ₀	Exérèse et cryothérapie	3 ans
7			Aucune			9 mois
8	24 mois	conjonctive nasale	CECI	T ₃ N ₀ M ₀	Exentération	8 mois
9	11 mois	Orbite + ADP cervicale	CECI	T _{4b} N ₁ M ₀	curage ganglionnaire et radiochimiothérapie	En cours de traitement

Tableau -4- Evolution après traitement.

Discussion



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

La nécessité de cette étude a été inspirée des problématiques posées par cette tumeur quant à son diagnostic et sa prise en charge. Elle se fixe trois objectifs majeurs :

- d'exposer les difficultés diagnostiques rencontrées devant un carcinome épidermoïde de la conjonctive à travers des cas ayant prêté à confusion avec d'autres néoformations conjonctivales bénignes ou malignes, ou bien dont l'histoire clinique était inhabituelle. Le but principal de ce premier axe est de rappeler au médecin généraliste et au chirurgien ophtalmologue l'aspect commun du carcinome épidermoïde de la conjonctive et d'illustrer certaines de ses présentations atypiques ;
- de montrer l'importance de l'étude anatomopathologique dans le diagnostic et la prise en charge ;
- et d'étaler les difficultés thérapeutiques en termes de choix des procédures thérapeutiques, chez ces mêmes cas, et d'évaluer leur efficacité face à l'absence d'un consensus thérapeutique universel.

I. Epidémiologie :

A. Epidémiologie descriptive :

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

Dans notre série, nous avons enregistré 1 cas par an en 9 ans contrastant à des incidences annuelles plus élevés observées dans la littérature [148]. Ceci serait dû à l'existence de cas sous diagnostiqués ou à l'étroitesse de la population militaire par rapport à la population générale.

Le CEC se développe surtout dans la population âgée ; autour de la 6^e décennie [35]. Dans notre série, l'âge des patients dépassait 60 ans, uniquement dans 33,3% des cas comparé à des taux supérieurs à 50% rapportés dans la littérature [148]. Ceci serait expliqué par l'exposition solaire, plus importante dans notre contexte climatique, favorisant la survenue du CEC chez une population plus jeune et active. En effet 66,6% de nos patients étaient âgés de moins de 60 ans, avec un âge moyen de 54,4 ans. Ils étaient régulièrement exposés au soleil de part leur principale activité. Les cas plus jeunes surviennent chez les patients atteints de Xeroderma Pigmentosum [130] ou d'infection à VIH [7].

Le CEC se développe essentiellement dans la race blanche et touche l'homme plus souvent que la femme [34,123, 148] comme le montre notre série avec un sexe ratio de 3,5 et des patients tous de race blanche.

Le tableau suivant résume la comparaison des données épidémiologiques de notre série avec celles de Murat et al [34], et Penelope et al [148]:

	Pays	Nombre de cas	Incidence annuelle	Age moyen	Sexe ratio	Race blanche	Activité à l'extérieur
Murat et al	USA	60	3,15	64	2,28	35%	23%
Penelope et al	Australie	26	4,3	69	3,34	100%	----
Notre série	Maroc	9	1	54,4	3,5	100%	88,8%

B. Epidémiologie causale :

L'étiopathogénie des tumeurs épithéliales de la conjonctive est encore imparfaitement inconnue, mais plusieurs facteurs de risque ont été inculpés dans le processus carcinogène [114].

A l'instar de toutes les études, le facteur de risque principal accusé dans notre série est l'exposition solaire. En effet, tous les hommes (7) exerçaient ou exercent encore leur profession quotidienne en tant que militaires fortement exposés au soleil, sans protection adaptée, notamment dans la zone sud du Royaume connue pour son climat aride, très ensoleillé et souvent ensablé prédisposant plus à l'irradiation ultraviolette carcinogène et aux irritations conjonctivales récurrentes. L'une des deux femmes exérait des travaux d'agriculture.

Les lésions précancéreuses, représentées dans notre série par le carcinome in situ, étaient notées chez 33,3% des cas comme retrouvé par Murat et al (36,6%) [34]. Deux Cis avaient montré une histoire tumorale typique de progression vers un véritable carcinome invasif après une rémission de 8,5 mois en moyenne succédant au geste chirurgical.

Dans le premier cas l'étude histologique de la seconde résection avait conclu à un papillome dysplasique montrant des stigmates d'une origine virale probable (multi nucléation et cytoplasme claire des cellules tumorales) ceci pourrait présumer une éventuelle infection virale notamment à HPV, mais aucune investigation n'a été réalisée dans ce sens.

L'infection à VIH est reconnue comme facteur de risque [7], aucun des 3 patients qui ont bénéficié d'une sérologie VIH n'était atteint de cette maladie, notamment le patient le plus jeune de notre série (34 ans).

II. Difficultés diagnostiques :

Le carcinome épidermoïde de la conjonctive est une tumeur rare. Il prend, habituellement l'aspect d'une tumeur végétante ou bourgeonnante parfois ulcérée, dont chaque lobule comporte un axe vasculaire parfois couvert de kératine [22]. Il survient souvent sur une zone préalablement irritée de façon chronique, généralement dans l'aire de la fente palpébrale dans les zones à renouvellement cellulaire rapide, en l'occurrence, le limbe. L'histologie seule permet le diagnostic avec certitude [55].

Dans notre série la présentation initiale de la tumeur était trompeuse dans 7 cas (77,7%) en imitant d'autres néoformations conjonctivales bénignes ou malignes. Ceci a retardé le diagnostic positif et a conduit à l'exentération chez 5 de ces patients.

Nous allons illustrer cette difficulté diagnostique par une analyse clinique et anatomo-pathologique comparative des cas concernés.

A. Carcinome et ptérygion :

Le ptérygion constitue le principal diagnostic déroutant dans notre série. Il fut posé en premier dans 4 cas retardant, ainsi, le diagnostic positif et le traitement approprié de 7 mois en moyenne. Durant ce délai la tumeur avait gagné plus de volume et envahi le limbe cornéen dans un cas et récidivée après exérèse dans deux cas.

Cette confusion est expliquée essentiellement par :

- la fréquence du ptérygion dans notre contexte épidémiologique,
- la similitude clinique et évolutive avec le CEC,
- la négligence des lésions oculaires par les patients,
- l'engouement accordé par les médecins en consultation à ce diagnostic,
- et l'absence d'étude anatomopathologique des pièces de résection des ptérygions.

Le ptérygion est une néoformation conjonctivale décrite et traitée depuis l'Antiquité. Il partage ses affinités épidémiologiques avec le carcinome épidermoïde conjonctival. En effet, son étiopathogénie est multifactorielle et le rôle des rayons ultraviolets, semble y jouer un rôle essentiel. Sa fréquence est accrue dans les régions équatoriales. Il atteint préférentiellement le sujet de sexe masculin de plus de 20 ans professionnellement exposé [57].

La découverte du ptérygion peut être soit fortuite lors d'un examen ophtalmologique de routine, soit réalisée suite à l'existence de signes d'appels :

- irritatifs : larmoiement, petites démangeaisons, conjonctivite ou rougeur localisée ;
- fonctionnels : baisse d'acuité visuelle, diplopie, augmentation du volume du corps du ptérygion [57].

C'est une lésion facilement reconnaissable du fait de sa forme triangulaire en « aile » à sommet cornéen et par sa localisation préférentielle sur l'aire de la fente palpébrale dans le secteur nasal comme c'était le cas chez 2 patients de notre série. La localisation temporale est exceptionnelle. Cette présentation topographique se superpose avec celle du carcinome conjonctival.

On reconnaît au ptérygion trois composantes :

Tête : Arrondie et de contours plus ou moins réguliers, très adhérente à la cornée et non mobilisable, elle progresse vers l'aire pupillaire.

Col : Il adhère fortement au limbe et forme un repli dans lequel une spatule ne peut être engagée d'un bord à l'autre (signe de la sonde).

Corps : Il est large et adhérent à la conjonctive, mais mobile et non adhérent par rapport aux plans profonds. C'est un tissu fibreux dense et solide. Il s'étend en éventail du limbe au repli semi-lunaire et à la caroncule dans les formes sévères [57].

Une vascularisation abondante est un caractère d'évolutivité, la direction des vaisseaux étant globalement perpendiculaire à celle des vaisseaux conjonctivaux à l'instar du carcinome conjonctival [57].

Microscopiquement, de la superficie à la profondeur, on trouve :

L'épithélium conjonctival : d'épaisseur et de surface anarchiques, est un épithélium cylindrique hautement indifférencié, multistratifié avec des villosités.

Le stroma : est constitué d'un tissu conjonctival néoformé fortement éosinophile, très compact.

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 [57].

Le ptérygion se caractérise par une évolution imprévisible, progressive et envahissante, qui menace à terme le centre cornéen et par conséquent l'acuité visuelle. Sa gravité tient essentiellement à sa tendance à récidiver simulant un carcinome invasif [57]. En effet, dans sa forme maligne et/ou récidivante, le ptérygion a 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. Cette forme est plus fréquente dans les pays tropicaux ou lors des récurrences postopératoires [57]. La dégénérescence maligne ou l'association à une tumeur maligne du limbe sclérocornéen est rarissime. Des cas de transformation maligne en épithélioma spinocellulaire ont été rapportés [131].

Le ptérygion a été suspecté comme un facteur prédisposant du carcinome conjonctival, mais le nombre de cas de transformation reste rare et l'hypothèse retenue est que les principaux facteurs de risque de cette lésion dégénérative sont aussi l'exposition solaire et les agressions externes [28].

Sevel et Sealy's ont étudié 12 carcinomes épidermoïdes et 17 carcinomes in situ survenant sur 100 ptérygions et ont trouvé qu'il est difficile de distinguer « un ptérygion réactionnel » d'un carcinome in situ, et que les désordres observés dans un ptérygion doivent être considérés s'ils sont associés avec des signes évidents et inhabituels d'invasion, d'extension ou si la lésion devient particulièrement vascularisée [28].

Le ptérygion partage, ainsi, plusieurs aspects cliniques et évolutifs avec le carcinome épidermoïde de la conjonctive. Il est donc primordial de garder une réserve quant à sa bénignité et de penser au carcinome épidermoïde devant tout ptérygion. Aussi, toute résection d'un ptérygion doit bénéficier d'une étude anatomopathologique attestant sa nature. Cette étude s'impose aussi devant toute récurrence ou tout aspect inhabituel du ptérygion.

Vue la fréquence largement supérieure du ptérygion par rapport à celle du carcinome conjonctival en consultation, nous proposons l'introduction des

techniques de cytologie de la surface oculaire, dans la pratique courante. Ceci permettra une orientation diagnostique adéquate [39, 40] avant de pratiquer un geste chirurgical souvent pourvoyeur de récurrences [61] et de détérioration du territoire limbique réserve des cellules souches. Ces méthodes de cytologies sont accessibles, non onéreuses et dont certaines ne requièrent pas une grande expérience. Elles ont une bonne sensibilité et spécificité dans l'exploration des lésions épithéliales de la surface oculaire comme décrit précédemment [39, 40].

B. Carcinome et mélanome conjonctival :

Le carcinome épidermoïde de la conjonctive classique se présente sous forme d'une masse épibulbaire non pigmentée typiquement située sur le limbe sclérocornéen nasal ou temporal [132]. Une variante pigmentée du carcinome épidermoïde de la conjonctive a été décrite pour la première fois par Noyves en 1879 [47]. C'est une entité rare surtout chez les sujets de race blanche [133].

Dans le cas 8, patient de race blanche, mais fortement exposé au soleil de part sa profession en tant que gendarme, la lésion se composait de deux nodules distincts situés dans le quadrant nasal inférieur de la conjonctive bulbaire gauche avec un aspect bourgeonnant. L'un de ces nodules empiétait sur le limbe cornéen. La difficulté diagnostique qu'a posée cette observation provient du caractère pigmenté de ces nodules qui a prêté à confusion avec un mélanome conjonctival à première vue. Notre patient n'a jamais présenté de mélanome cutané ni de mélanose conjonctivale acquise. Le diagnostic fut corrigé par l'étude anatomopathologique qui a mis en évidence un carcinome épidermoïde pigmenté invasif permettant, ainsi, une prise en charge adaptée.

Exceptée sa pigmentation, le carcinome épidermoïde pigmenté ressemble au carcinome commun non pigmenté. Il peut simuler, dans son apparence clinique un mélanome conjonctival comme en témoignent les observations de Carol. L et al

[134] qui ont rapporté en 2008 une série incluant 5 patients présentant un carcinome épidermoïde pigmenté (in situ) de la conjonctive. En effet, la tumeur était épaisse et se situait sur le limbe sclérocornéen dans tous les cas, comme chez notre patient. A l'étude histologique, la pigmentation intéressait les mélanocytes dendritiques dans tous les cas comme noté chez notre patient (fig.-1-). De fines pigmentations intracytoplasmiques ont été retrouvées, aussi, dans les cellules épithéliales tumorales dans 2 cas. A partir des rares cas décrits et qui ont été suivi sur une longue période, on peut conclure qu'il n'y a pas de relation entre le degré de pigmentation et celui de malignité.

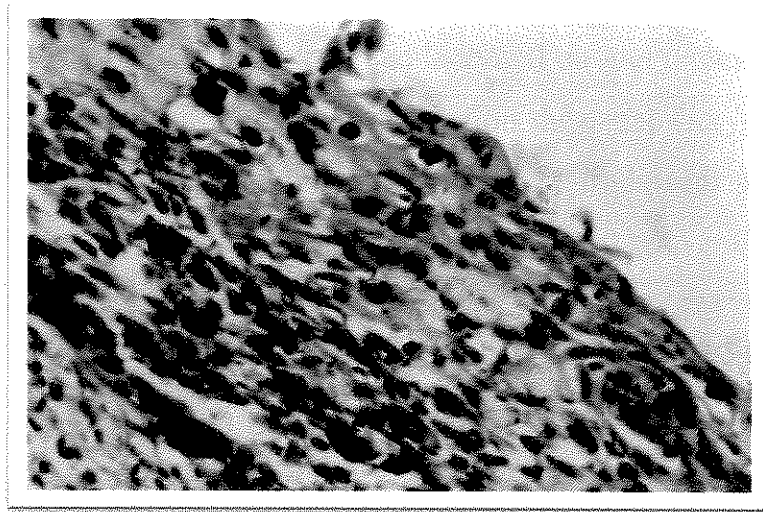


Figure -1- : carcinome épidermoïde pigmenté de la conjonctive.

Par ailleurs, Il est à rappeler que le mélanome conjonctival constitue une tumeur maligne plus dangereuse avec un risque métastatique plus élevé estimé à 26% à 10 ans [135] versus <1% pour le carcinome épidermoïde [136]. Le diagnostic différentiel se base essentiellement sur l'étude anatomopathologique. Il est aussi à connaître, dans le sens inverse, que le mélanome conjonctival dans sa forme achrome peut imiter un carcinome épidermoïde conjonctival [24, 35].

Il est donc impératif de se méfier de toute lésion pigmentée de la conjonctive et de recourir à l'étude anatomopathologique, éventuellement complétée par l'immunohistochimie, au moindre doute.

C. Carcinome et dacryocystite :

Dans le cas 4, le patient était suivi pendant une longue période pour dacryocystite chronique avec irritation conjonctivale compliquée de l'apparition d'un carcinome épidermoïde invasif négligé ayant envahi la caroncule et compromis la sécrétion lacrymale entretenant ainsi les épisodes de récurrence de la dacryocystite. L'exentération était inéluctable et l'évolution marquée par une récurrence au niveau de la muqueuse nasale (fig.-2-).

La race blanche, l'exposition solaire et l'irritation conjonctivale chroniques constituaient les facteurs de risque réunis chez ce patient pour la genèse d'un carcinome conjonctival. Les tumeurs du sac lacrymal ou une tumeur de voisinage comprimant le sac peuvent entraîner une obstruction du canal lacrymonasal. Elles sont rares, autant bénignes que malignes [137]. Elles se traduisent souvent par un larmoiement simple au début, ce qui explique qu'elles soient souvent de découverte chirurgicale. Lorsqu'elles évoluent elles peuvent entraîner des dacryocystites récidivantes (un tiers des cas) ou se manifester encore plus tardivement par une masse palpable (un tiers des cas) comme en témoigne l'histoire clinique de notre patient. Cette présentation inhabituelle combinée à la négligence de la lésion par le patient a retardé le diagnostic et la tumeur a été découverte dans un stade avancé imposant un traitement radical.

Cette observation tient son originalité, aussi, du type histologique de la lésion. En effet, le carcinome épidermoïde basaloïde ou à cellules basales est une variante rare comparé à la forme commune spinocellulaire [3, 36]. Il est à distinguer du carcinome basocellulaire primitif de la conjonctive qui peut simuler un CEC authentique [138, 139, 140, 141] mais qui reste 10 fois moins fréquent [119]. Les rayons UV, les radiations ionisantes, les carcinogènes chimiques, la prédisposition génétique et l'infection par l'HPV sont également des facteurs de risque du carcinome basocellulaire [142].

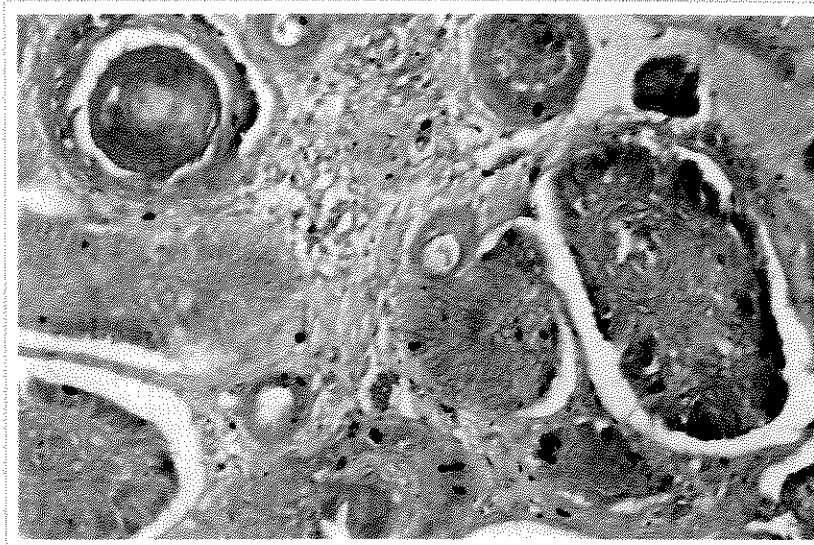


Figure -2- : Récidive d'un carcinome épidermoïde à cellules basales

D. Carcinome et ulcère de Mooren :

Le carcinome épidermoïde invasif, lorsqu'il naît de la conjonctive limbique se développe à la surface de la cornée. Il s'agit d'une masse en relief, kératinisée ou ulcérée avec une nette vascularisation, qui envahit le stroma [120].

Dans le cas 9, le carcinome se présentait sous forme d'une masse conjonctivale inflammatoire au contact d'une ulcération cornéenne marginale. Le diagnostic d'ulcère de Mooren fut soulevé, mais le bilan étiologique était négatif. Malgré cela, et devant la taille et l'aspect de la masse, une biopsie incisionnelle fut réalisée portant le diagnostic de carcinome épidermoïde peu différencié infiltrant grâce à l'étude immunohistochimique imposant l'exentération.

En 2000, Mittanamali S. et al [143], ont rapporté le premier cas de ce genre. Il s'agissait d'un cas de néoplasie intra épithéliale de la conjonctive limbique droite au contact d'un ulcère cornéen diagnostiquée initialement comme ptérygion chez un jeune patient de 28 ans (fig.-4-). L'excision de la tumeur et la cryothérapie des berges ont abouti à la disparition rapide de l'ulcère. Les auteurs estiment que

l'ulcère cornéen était réactionnel à la lésion conjonctivale et que sa genèse serait liée à un amincissement localisé de l'épithélium cornéen, de la membrane de Bowman et du stroma superficiel.

L'ulcère de Mooren est un ulcère cornéen périphérique en forme de croissant dont le bord antérieur forme un promontoire très caractéristique surplombant le fond (Fig-3-) [144]. Il se traduit par des douleurs oculaires parfois très importantes, une photophobie et un larmoiement comme ce qui a été décrit par notre patient. L'acuité visuelle peut être diminuée. La maladie débute par une infiltration œdémateuse grisâtre du limbe en regard de laquelle se produit une ulcération creusante désépithélialisée et vascularisée par des néovaisseaux. La progression de l'ulcère est à la fois centripète et circonférentielle, plusieurs ulcères pouvant faire coalescence. La perforation cornéenne est rare et la sclère est classiquement indemne. Une uvéite antérieure, un glaucome et une cataracte secondaires sont possibles [145].

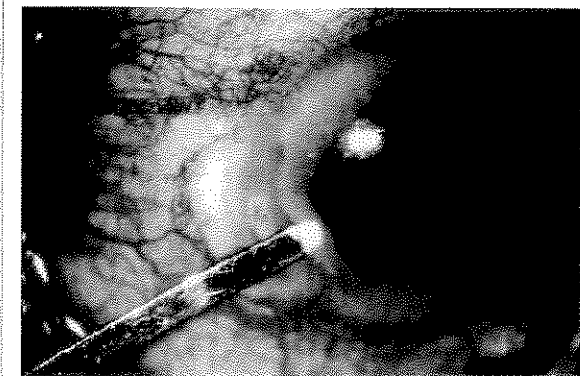


Figure -3- : Ulcère de Mooren typique
[144]

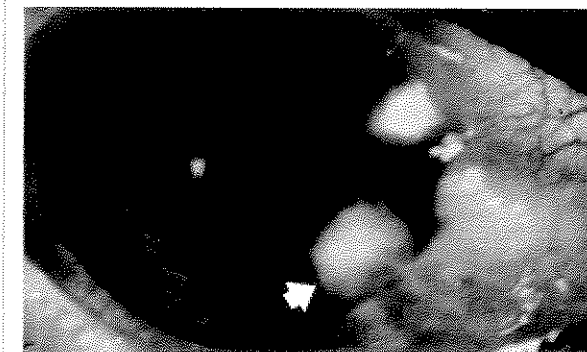


Figure -4- : Carcinome épidermoïde du
limbe nasal inférieur étendu à la
conjonctive bulbaire. Noter l'ulcération
cornéenne adjacente (flèche) [143].

L'ulcère de Mooren affecte l'adulte sain sans prédilection de sexe. Les antigènes HLA-DR17 et HLA-DQ2 sont plus fréquents dans l'ulcère de Mooren que dans la population générale [146].

Des facteurs déclenchant de l'ulcère de Mooren ont été décrits : helminthiases, hépatite C chronique active, traumatismes, chirurgie de la cataracte, kératoplastie, épikératoplastie, brûlures cornéennes chimiques, kératites herpétiques et zostériennes. Ces facteurs pourraient modifier certains antigènes cornéens normaux et ainsi déclencher une réaction auto-immune [146]. Aucune cause locale ou générale n'est le plus souvent retrouvée comme chez notre patient.

Histologiquement, on observe des infiltrats cellulaires conjonctivaux constitués de lymphocytes B et T, plasmocytes, polynucléaires neutrophiles, macrophages et histiocytes, des dépôts d'IgG, IgM (mais aussi IgE) et du complément au niveau de l'épithélium conjonctival [146]. Il n'y a pas d'atypies cellulaires.

L'ulcère de Mooren est un diagnostic d'exclusion [146]. Avant de le retenir, un bilan étiologique extensif s'impose pour éliminer une collagénose et/ou une vascularite systémique et surtout une néoplasie épidermoïde de la surface oculaire.

E. Synthèse :

Il ressort de cette comparaison clinique et anatomopathologique, que le carcinome épidermoïde de la conjonctive peut revêtir plusieurs aspects trompeurs responsables d'un retard diagnostique et thérapeutique comme rapporté par plusieurs cas décrits dans la littérature. Une vigilance plus importante doit, donc, être consacrée à ce diagnostic. Ainsi, devant toute masse conjonctivale suspecte de part son aspect, sa symptomatologie douloureuse, ou encore sa croissance brutale, il faut penser au CEC.

Les techniques d'exploration de la surface oculaire ne cessent de se développer dans le but d'assurer un diagnostic précis de la lésion. En effet, il est actuellement possible de diagnostiquer une néoplasie épithéliale conjonctivale grâce à l'étude cytologique facilement accessible en consultation. La cytologie d'impression permet, en plus, de différencier un carcinome invasif d'une lésion pré invasive à l'aide d'un score (cut-off point) avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 93% pour le CEC invasif [44]. Ceci apporte une aide considérable dans le choix et le succès thérapeutique. La biopsie lésionnelle apporte le diagnostic de certitude. Elle peut être complétée par une étude immunohistochimique qui permet le diagnostic des formes atypiques, l'établissement d'un score pronostic et le diagnostic différentiel.

L'imagerie ultra-sonique à haute fréquence (50 MHz) permet de mesurer précisément l'épaisseur de la tumeur et son extension en profondeur permettant d'aider le chirurgien ophtalmologiste à déterminer le type et l'étendue de la kératectomie superficielle et/ou de la sclérectomie superficielle nécessaire au moment de l'excision initiale de la tumeur.

L'introduction de ces méthodes dans la pratique courante permettra une meilleure exploration du carcinome épidermoïde de la conjonctive dans notre contexte.

Il est aussi, nécessaire, de sensibiliser le médecin généraliste de l'impact de ce sujet étant donné qu'il représente le premier intervenant dans la prise en charge. Son rôle s'avère important dans la sensibilisation des sujets exposés aux facteurs de risque et dans la prévention de ces derniers, notamment chez la population militaire particulièrement exposée au soleil et aux maladies sexuellement transmissibles.

III. Difficultés thérapeutiques :

A. Introduction et problématique :

Il est communément admis que les atypies cellulaires restent dans un premier temps confinées dans l'épithélium avant de rompre la membrane basale et de devenir de véritables lésions invasives [62]. L'extension intra-oculaire et intra-orbitaire est une éventualité rare dans l'évolution des carcinomes épidermoïdes de la conjonctive : de 2 % à 10 % des cas selon les séries. Le traitement des néoplasies de la conjonctive se doit donc d'être curatif devant des lésions qui ont un potentiel évolutif malin, même si celui-ci est faible [59].

Le traitement permettant d'éviter une évolution défavorable des tumeurs épithéliales, et surtout de diminuer le nombre de récurrences est encore l'objet de nombreuses controverses : l'incidence réduite des néoplasies épithéliales de la conjonctive n'a pu permettre de proposer une prise en charge thérapeutique standardisée, les études comportant souvent un trop petit nombre de cas ou un suivi trop aléatoire pour pouvoir établir des statistiques fiables [60].

Devant la multitude des travaux intéressant le traitement du carcinome épidermoïde de la conjonctive et l'absence d'un consensus thérapeutique universel, le chirurgien ophtalmologue reste souvent devant l'embarras du choix du procédé thérapeutique en essayant de trouver un compromis entre un résultat carcinologique garanti à long terme et une préservation prolongée de la fonction visuelle dont la perte, conjugué à l'effet délabrant de la chirurgie radicale, constituent souvent un impact psychologique lourd sur les patients.

B. Carcinome et chirurgie :

Le traitement chirurgical recommandé pour le CEC classique de siège limbique et conjonctival inclut l'excision selon la technique no-touch de la tumeur avec une

marge saine de 2 à 3 mm, l'épithélectomie alcoolique (70%) de l'épithélium cornéen adjacent et la cryothérapie selon la technique du double cycle de congélation-décongélation des marges saines de la conjonctive [3, 34, 61, 147]. Un objectif important consiste à ne pas perturber la masse tumorale et à utiliser des micro instruments différents pour les différents sites afin de ne pas contaminer les spécimens de pathologie [35].

Les tumeurs qui traversent la membrane de Bowman de la cornée (observée à la BMU) et qui adhèrent davantage à la cornée peuvent nécessiter une kératectomie superficielle [35].

Les tumeurs qui adhèrent à la sclère sous-jacente (immobilité à l'examen clinique et envahissement à la BMU) peuvent nécessiter une sclérectomie superficielle sous la base de la tumeur en vue d'assurer une excision complète [35].

Il faut maintenir un champ chirurgical sec pour favoriser l'adhérence des cellules tumorales à la masse excisée. La cryothérapie adjuvante est appliquée de façon spécifique selon une technique de double cycle de congélation-décongélation sur les bords épithéliaux conjonctivaux de la résection et la base de la dissection sclérale [34, 147]. Le traitement alcoolisé de la base sclérale a également été utilisé.

Sur les limites cornéennes, il faut éviter à tout prix de léser la cornée et donc de faire une cryoapplication sur l'insertion cornéenne de la tumeur. Dans le même état d'esprit, il est vraiment formellement contre-indiqué de réaliser une kératectomie lamellaire, parfaitement injustifiée sur le plan carcinologique [37].

Tunc et coll. [34] ont rapporté des taux de récurrence de 4,5 % pour la NIC et de 5,3 % pour le CEC lorsque la technique chirurgicale incluait l'ablation chirurgicale avec une estimation intraopératoire des marges chirurgicales et une cryothérapie adjuvante. Sudesh et coll. [61] ont rapporté un taux de récurrence de

28,5 % avec l'excision chirurgicale seule et de 7,7 % avec l'excision chirurgicale et la cryothérapie.

Dans notre série, 6 patients ont subi une exérèse tumorale primaire selon la technique no-touch sous microscope opératoire avec une marge de sécurité de 3 à 4 mm. La cryothérapie adjuvante a été appliquée dans deux cas : l'un in situ après une première récurrence et l'autre invasif sans aucune récurrence sur un recul de 3 ans. Par contre, les cinq patients qui n'ont pas bénéficié de cet acte complémentaire ont tous montré une récurrence, soit un taux de 83,3%, largement supérieur à celui décrit par Sudesh [61]. Encore plus, l'utilisation de l'excision seule a contribué à la progression d'un carcinome in situ en un carcinome invasif, et a conduit à l'exentération chez 4 patients. Il est, donc, clair que la cryothérapie a contribué remarquablement dans la diminution du risque de récurrence et de progression tumorale dans notre série comme rapporté par d'autres auteurs [121].

Les tumeurs situées dans d'autres régions (fornix, conjonctive palpébrale, tarsienne) doivent être excisées avec une marge saine plus large (3 à 4 mm), un traitement alcoolique appliqué à la base (dans 70 % des cas, la membrane de Bowman est moins lésée) et la cryothérapie (congélation pendant 10 à 20 secondes, la température de la sonde approchant les -30 à -40°C) appliquée aux marges conjonctivales [34, 61, 147]. Des greffes autogènes conjonctivales, des greffes de muqueuse buccale ou des greffes de membrane amniotique peuvent être nécessaires lorsque la résection est plus importante et dans les cas où la formation d'un symblépharon est une complication possible [34, 61, 147]. Dans notre série, un seul patient a bénéficié d'une greffe autologue de la conjonctive après résection large d'un carcinome in situ récidivant. Dans ce cas, nous n'avons pas noté de récurrences.

Moins fréquemment, il peut se produire un envahissement du globe ou de l'orbite pouvant nécessiter une énucléation modifiée ou une exentération de l'orbite [125, 126, 147]. Dans notre série, l'exentération a été indiquée dans 77,7% des cas

(7 cas). Les facteurs de risque essentiels étaient la taille tumorale selon la nouvelle classification TNM, les excisions répétées, la présence de marges positives et la localisation sur la conjonctive nasale comme incriminés par d'autres études [126]. En effet, tous les patients (100%) exentérés portaient un carcinome invasif à un stade T3 ou T4; 71,42% (5 cas) des CEC naissaient de la conjonctive nasale. 57,14% (4 cas) avaient subi une exérèse primaire. Ceci est attribué surtout au retard diagnostic, à l'absence d'étude histologique des pièces de résection initiale et à l'absence de traitement néo-adjuvant visant à réduire la taille tumorale avant la résection, ou adjuvant visant à prévenir les récurrences.

Selon Shields [147], la technique du traitement chirurgical initial est un facteur important dans la réduction de la récurrence ($P = 0,07$), des métastases ($P = 0,03$) et des décès ($P = 0,006$). Il est, donc, essentiel de pratiquer le geste chirurgical dans les règles carcinologiques pour mieux assurer des marges de résection saines, même en cas de biopsie exérèse en vue diagnostique.

C. Carcinome et chimiothérapie topique :

Des publications récentes ont préconisé l'utilisation d'une chimiothérapie topique (mitomycine C, 5-fluorouracil et interféron alpha) dans la prise en charge du CEC conjonctival [68]. Les recommandations actuelles préconisent un traitement adjuvant de 2 à 4 cycles de mytomycine C topique 0,04 %, un cycle consistant en 7 jours de traitement et 7 jours sans traitement pour permettre une récupération épithéliale. Le 5-fluorouracil est administré sous forme de solution 1% en gouttes ophtalmiques pendant 28 jours. L'interféron alpha 2a peut également être administré topiquement pour contrôler les tumeurs malignes épithéliales avec des régimes thérapeutiques de 1 mU/mL de gouttes concentrées administrées, mais le traitement peut s'étendre sur des mois. Les gouttes sont bien tolérées par les patients pendant une période prolongée [35].

Les recommandations actuelles indiquent que la chimiothérapie topique (mitomycine C) comme traitement de première intention a une efficacité optimale pour les tumeurs intraépithéliales telles que la NIC et le Cis [68, 92]. Elle peut également être utilisée comme traitement adjuvant dans les cas de marges positives ou de signes pathologiques d'envahissement après le traitement de première intention par une intervention chirurgicale et la cryothérapie. Les résultats publiés ont montré que les tumeurs minces, typiquement celles inférieures à 4 mm d'épaisseur régressent complètement sous MMC [76, 77].

D. Carcinome et radiothérapie :

Le CEC de la conjonctive est une tumeur radiosensible, mais le traitement radiothérapeutique a été limité à des techniques de brachythérapie seule ou comme traitement adjuvant à la résection chirurgicale. Kearsley et coll. [112] ont eu une expérience étendue en Australie de la radiothérapie adjuvante avec le strontium-90 après une résection chirurgicale et révèlent d'excellents taux de contrôle, seulement 3 sur 131 patients indiquant une récurrence après une dose de 30 Gy. La curiethérapie utilisant des plaques de ruthénium 106 en première intention a été aussi rapportée avec un bon recul. Cependant cette mise en œuvre reste lourde ce qui la réserve à quelques centres spécialisés [112].

Dans notre série, 2 patients ont bénéficié d'une radiothérapie externe l'un pour récurrence sur la muqueuse nasale et l'autre pour métastase ganglionnaire secondaire après curage avec une bonne évolution pour les deux patients.

E. Synthèse :

Le traitement topique ou la curiethérapie auraient été d'un grand intérêt dans notre série. Comme nous l'avons détaillé au chapitre réservé au traitement, leur

utilisation en traitement néo-adjuvant aurait facilité l'exérèse des tumeurs de grande taille ou de celles ayant empiété sur les structures voisines en diminuant leurs proportions. Ceci aurait évité le recours aux excisions répétées qui ont conduit à l'exentération. De plus, ces thérapeutiques trouvent leur place en complément d'une exérèse complète ou partielle et permettent de réduire d'avantage le risque de récurrences, ce qui aurait pu être utile chez tous nos patients qui n'ont pas bénéficié de cette indication. Enfin, plusieurs auteurs ont pu traiter des CEC, parfois « récalcitrants » [88], par chimiothérapie topique ou curiethérapie seule -comme rapporté précédemment- avec un recul satisfaisant, épargnant ainsi au malade le recours à tout geste chirurgical souvent agressif et pourvoyeur de récidives.

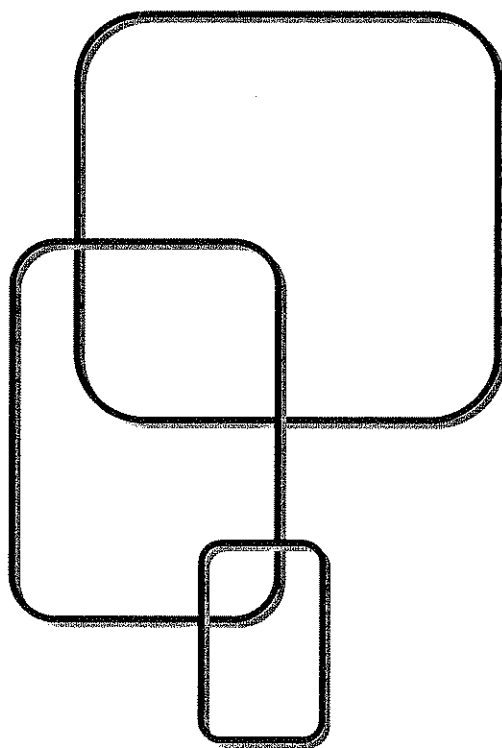
Il est donc, temps de penser à introduire ces méthodes thérapeutiques dans la pratique courante et de modifier le concept de la prise en charge de cette tumeur grâce à une meilleure utilisation des ressources thérapeutiques de plus en plus innovantes et efficaces. Le souci majeur étant de préserver le pronostic vital et visuel du patient.

De plus, la mise en place d'une prothèse oculaire adaptée chez les patients exentérés contribuera significativement dans la réduction de l'impact psychologique du préjudice esthétique que provoque l'exentération, permettant une meilleure réinsertion sociale et professionnelle si les difficultés techniques sont surpassées.

C'est ainsi, aujourd'hui, que des études recrutant un grand nombre de patients, ayant bénéficié de méthodes thérapeutiques ayant fait leurs preuves avec un recul prolongé, devront être réalisées pour en conclure les indications thérapeutiques.

La nouvelle classification TNM devrait permettre de mieux identifier les facteurs de risque pronostiques et améliorer l'analyse des résultats. En outre, elle permettra aux cliniciens de classer de façon plus précise la maladie clinique et le stade pathologique, leur donnant la capacité de mieux appliquer les modalités thérapeutiques [35]

Conclusion



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

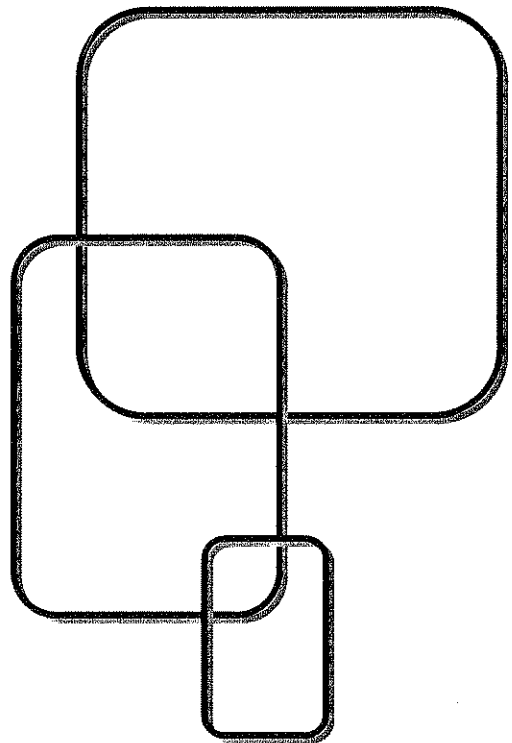
Un fort soupçon clinique est nécessaire en présence de lésions amélaniques de la conjonctive, mais une anamnèse précise, un examen à la lampe à fente, une photographie clinique et un suivi clinique étroit peuvent aider à différencier un CEC d'autres lésions similaires. Une croissance documentée, une vascularisation accrue ou une récurrence après résection primaire devraient pousser à réaliser une étude anatomopathologique systématique (cytologie ou biopsie) couplée à l'étude biomicroscopique ultrasonique de l'extension tumorale. Ceci permettra d'instaurer un traitement initial, comprenant la résection chirurgicale telle que recommandée par Shields [147] et la cryothérapie qui joue un rôle important dans la réduction du taux de récurrence locale.

Une résection chirurgicale méticuleuse et une cryothérapie adjuvante demeurent le fondement du traitement, mais la chimiothérapie topique et la radiothérapie adjuvante sont des techniques qui seront utiles pour la prise en charge en première et en deuxième intention. La chimiothérapie systémique et/ou l'immunothérapie peuvent être proposées aux patients présentant d'emblée une atteinte ganglionnaire et l'on espère que cela aura un effet positif sur la survie à long terme [35].

Les traitements actuels ne permettent pas d'éliminer les récurrences fréquentes du CEC [55]. Aussi un suivi régulier à vie des patients apparaît essentiel et ce, surtout, au cours de la première année de la résection où le risque de récurrence est maximal comme le prouve notre série et le confirment d'autres travaux [124].

Il reste, enfin, à sensibiliser la population aux facteurs de risque et à l'importance de la protection contre les rayons ultraviolets [55].

Résumés



FR**But :**

Le carcinome épidermoïde de la conjonctive représente la tumeur maligne la plus fréquente de la conjonctive. Cependant, il reste souvent sous diagnostiqué et expose au retard thérapeutique. L'objectif de cette étude est d'élucider les difficultés diagnostiques et thérapeutiques posées par cette tumeur.

Matériel et méthodes :

Nous avons entrepris une étude rétrospective d'une série de 9 observations de carcinomes épidermoïdes de la conjonctive examinés au service d'ophtalmologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V -Rabat sur une période de 9 ans (2001-2009) dont nous avons précisé les caractéristiques cliniques, les bilans complémentaires, les modalités thérapeutiques et l'évolution.

Résultats :

L'âge moyen des patients était de 54,4 ans avec une nette prédominance masculine (sexé ratio 3,5). Tous les patients sont de race blanche et exerçaient leur principale activité sous des conditions ensoleillées sans protection. Tous évoquaient une lésion conjonctivale superficielle, parfois ancienne négligée pendant des années occasionnant une rougeur et un larmoiement. L'aspect fréquent était celui d'une formation nodulaire bourgeonnante dure dans 55,5% des cas, > 5mm dans 77,7% des cas, avec extension aux structures de voisinage dans 66,6% des cas, touchant préférentiellement l'œil gauche (7cas) et la conjonctive nasale (6cas).

Le diagnostic était trompeur dans 7 cas (77,7%) en prêtant à confusion avec un ptérygion (4cas), une dacryocystite, un mélanome conjonctival et un ulcère de Mooren. Ceci a retardé le diagnostic positif et a conduit à l'exentération chez 5 (71,42%) des ces patients. Le retard diagnostique était dû aussi à l'absence d'étude anatomopathologique des pièces de résection des cas diagnostiqués initialement comme des néoformations bénignes, notamment des ptérygions. Le diagnostic positif a reposé sur l'étude anatomopathologique des biopsies lésionnelles qui a identifié 2 variantes rares.

Sur plan thérapeutique, 7 patients avaient subi plus d'un geste chirurgical consistant initialement à une résection tumorale simple dans 6 cas. Ceci a conduit à la récurrence tumorale dans 5 cas avec, en conséquent, la progression de 2 Cas en CECI et le recours à l'exentération chez 4 de ces patients. La cryothérapie adjuvante a empêché cette évolution défavorable chez 2 patients. 80% des récurrences après résection ont été notées au cours de la première année. L'exentération a été indiquée chez 7 patients devant le caractère invasif, extensif (stade $T \geq T3$) et/ou récurrent de la tumeur, et ce, surtout chez les patients où la tumeur a été manipulée plus d'une fois. Aucun patient n'a bénéficié d'un traitement topique ou d'une curiethérapie. Nous avons enregistré une métastase ganglionnaire et une autre sur la muqueuse nasale. Le recul moyen sans récurrence était de 38,2 mois. Aucun patient n'a décédé de sa maladie.

Discussion :

Le diagnostic du carcinome épidermoïde de la conjonctive doit être suspecté devant toute néoformation conjonctivale notamment notre contexte ensoleillé. L'introduction des nouvelles techniques d'exploration de la surface oculaire (cytologie, imagerie) dans la pratique courante, et l'étude anatomopathologique systématique de toute pièce de résection permettra un diagnostic précoce et une classification TNM plus précise.

Les difficultés thérapeutiques tiennent de l'absence d'un consensus universel malgré la disponibilité d'une classification TNM à jour. En plus, les multiples traitements actuels ne permettent pas d'éliminer les récurrences fréquentes du CEC. Le chirurgien ophtalmologue reste, ainsi, devant l'embarras du choix du procédé thérapeutique en essayant de trouver un compromis entre un résultat carcinologique garanti à long terme et une préservation prolongée de la fonction visuelle.

Conclusion :

Devant toute tumeur conjonctivale suspecte il faut penser au carcinome épidermoïde et recourir à l'étude anatomopathologique seul garant d'un diagnostic de certitude. Un consensus thérapeutique basé sur la classification TNM permettra de mieux choisir les moyens thérapeutiques, de plus en plus innovants, et qui convergent vers la préservation du pronostic visuel. Il reste à sensibiliser la population aux facteurs de risque et à l'importance de la protection contre les rayons ultraviolets.

EN

Abstract

Aim:

Squamous cell Carcinoma of the Conjunctiva (SCC) is the most frequent malignant tumor of the conjunctiva. However, it stays often misdiagnosed and exposed to the therapeutic lateness. The objective of this study is to elucidate diagnosis and therapeutic difficulties set by this tumor.

Material and methods:

We report a retrospective study of 9 observations of SCC of the conjunctiva examined at the service of ophthalmology of the military instruction hospital Mohamed V –Rabat- on a period of 9 years (2001-2009), of which we specify the clinical characteristics, the complementary examinations, the therapeutic modalities and the evolution.

Results:

The mean patients age was 54,4 years with clear masculine predominance (sex ratio 3,5). All of the patients had fair skin and were exercising their main activity under sunny conditions without protection. All evoked a superficial lesion, sometimes old and neglected for years occasioning redness and sniveling. The most common presenting aspect was nodular budding hard formation in 55,5% of the cases, > 5mm in 77,7% with extension to adjacent structures in 66,6% of the cases, touching preferentially the left eye (7cases) and the nasal limbal conjunctiva (6 cases).

The diagnosis was misleading in 7 cases (77,7%) by confusing with pterygium, dacryocystitis, conjunctival melanoma and Mooren ulcer. This delayed the positive diagnosis and led to the exenteration in 5 (71,42%) of the these patients. The diagnosis lateness was also due to the absence of histological study of excised pieces initially diagnosed as benignant neo-formations particularly as pterygium. The positive diagnosis was histopathological by the study of the biopsies which identified 2 uncommon variants.

On therapeutic plan, 7 patients underwent more than one surgery option consisting initially of a tumor resection in 6 cases. This led to recurrences in 5 cases with, in consistent, the progression of 2 Cis into invasive SCC and the resort to exenteration in 4 of these patients. The adjuvant cryotherapy prevented this unfavourable evolution at 2 patients. 80% of recurrences happened during the first year following resection. The exenteration was indicated in 7 cases according to the invasive, extensive ($T \geq T3$) and/or recurrent character of the tumor, especially in patients where the tumor was handled more than once. No patient benefited from a topical treatment or from curietherapy. We recorded a regional node lymph metastasis and another on the nasal mucosa. The flow-up was 38,2 months. No patient died of his disease.

Discussion:

The diagnosis of the Squamous cell Carcinoma of the Conjunctiva has to be suspected face to any conjunctival neo-formation, particularly in our sunny context. The introduction of recent techniques of exploration of the ocular surface in current practice (cytology, imagery) and the systematic histopathological study of all resection pieces will allow a precocious diagnosis and a more precise TNM classification.

The therapeutic difficulties hold from the absence of universal consensus despite the availability of an up to date TNM classification. In addition, the multiple current treatments do not allow eliminating the frequent recurrences of SCC. The ophthalmologist thus, stays in front of the embarrassment of the therapeutic choice method trying to find a compromise between a long-term carcinologic warranted result and a prolonged conservation of the visual function.

Conclusion:

In front of any suspicious conjunctival tumor, we must consider the squamous cell carcinoma and resort to histopathological study the only guarantor of an assured diagnosis. A therapeutic consensus based on the TNM classification will allow better choice of therapeutic means which are innovating and converge to the conservation of the visual prognosis. It remains to make the population aware of the risk factors and of the importance of the protection against ultraviolet rays.

ملخص

الغرض:

سرطان الخلايا الحرشفية للملتحمة هو الورم الخبيث الأكثر شيوعا في الملتحمة، ومع ذلك غالبا ما يكون تشخيصه غير صائب مما يعرض إلى تأخير العلاج. الهدف من هذه الدراسة هو توضيح الصعوبات التشخيصية والعلاجية التي يطرحها هذا الورم.

الوسائل والمنهجية:

قمنا بإجراء دراسة استرجاعية لمجموعة من 9 ملاحظات لسرطان الخلايا الحرشفية للملتحمة فحصت في قسم طب العيون بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط على مدى 9 سنوات (2001-2009)، والتي أوضحنا فيها الخصائص السريرية، التشخيصات التكميلية، الطريقة العلاجية وتطور المرض.

النتائج:

متوسط عمر المرضى هو 54,4 سنوات مع هيمنة واضحة للذكور (النسبة بين الذكور والإناث هي 3,5). جميع المرضى هم ذوو بشرة بيضاء، ويزاولون نشاطهم الرئيسي تحت ظروف مشمسة دون حماية. جميعهم أشاروا إلى وجود ورم سطحي أحيانا قديم، أو تم إغفاله لسنوات مما تسبب في تنمغ و احمرار. المظهر المتردد هو عبارة عن ورم عقيدتي (55,5%)، مم > 5 (77,7%)، مع غزو المكونات المجاورة (77,7%)، و يصيب خاصة العين اليسرى (7 حالات) و الملتحمة الأنفية (6 حالات). كان التشخيص مضللا في 7 حالات (77,7%) لإثارته الخلط مع الظفرة، و التهاب كيس الدمع، و ميلانوم الملتحمة ثم قرحة مورين. و قد أدى هذا إلى تأخير في التشخيص الإيجابي و إلى اجتثاث العين لدى 5 من هؤلاء المرضى. تأخر التشخيص يرجع أيضا إلى عدم إنجاز دراسة نسيجية للأورام المشخصة بداية ككونها حميدة، بما في ذلك الظفرة. التشخيص الإيجابي اعتمد على التشريح الدقيق للآفة و الذي حدد نوعين نادرين.

على الصعيد العلاجي، خضع 7 مرضى لأكثر من عملية جراحية تمثلت بداية في استئصال بسيط للورم في 6 حالات نتج عنه عودة الورم في 5 حالات مع تحول حالتين من سرطان داخل الظهارة إلى سرطان خبيث تطلب اللجوء إلى اجتثاث العين لدى 4 مرضى. المعالجة القرية المساعدة حالت دون هذا التطور السلبي عند مريضين، 80% من حالات عودة المرض سجلت خلال السنة الأولى للإستئصال. تقرر اجتثاث العين لدى 7 مرضى أمام الطبيعة الإجتياحية، التوسعية (طور $T \geq 3$) و/أو المترددة للورم، وخصوصا لدى الأورام التي عولجت جرحيا أكثر من مرة. لم يستفد أي مريض من العلاج الكيميائي الموضعي أو من المعالجة الإشعاعية الموضعية. سجلنا حالتين من انتشار المرض، واحدة على مستوى عددة لمفاوية، والأخرى على مستوى مخاطية الأنف. المدة المتوسطة للمراقبة بدون عودة الورم هي 38,8%. لم يتوف أي مريض جراء سرطان.

مناقشة:

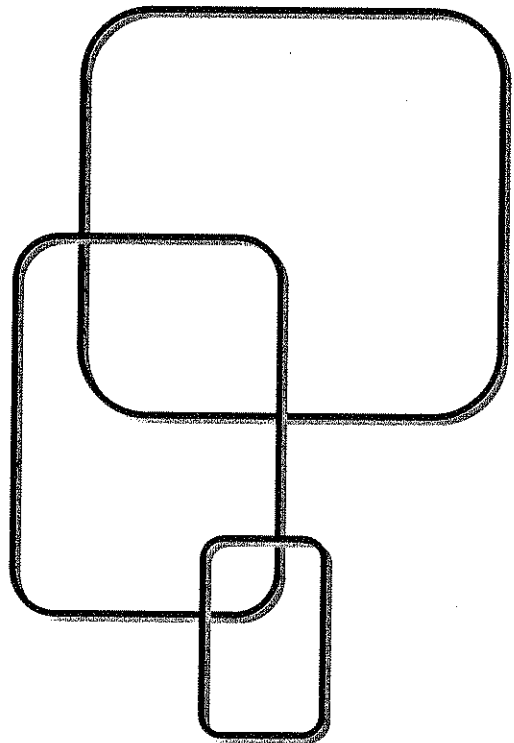
إن تشخيص سرطان الخلايا الحرشفية للملتحمة يجب أن يطرح دائما أمام أي ورم بالملتحمة خاصة في مناخنا المشمس. إن إدخال التقنيات الجديدة للكشف على سطح العين في الممارسة المعتادة، والدراسة التشريحية الدقيقة المنهجية لكل الأورام المستأصلة سيسمح بتشخيص مبكر و بتصنيف TNM أكثر دقة.

إن الصعوبات العلاجية تأتي من عدم وجود اتفاق مرجعي مع وجود تصنيف TNM حديث. علاوة على ذلك، فإن مختلف العلاجات المقترحة لا تمنع العودة المتكررة للمرض. يبقى إذن طبيب العيون أمام حيرة اختيار التقية العلاجية في محاولة لإيجاد توازن بين نتيجة إيجابية مضمونة على أمد طويل و حفاظ أطول على الوظيفة البصرية.

خلاصة:

يجب التفكير في سرطان الخلايا الحرشفية للملتحمة أمام أي ورم بهذه الأخيرة، واللجوء إلى التشريح الدقيق الضامن الوحيد للتشخيص اليقيني. إن اتفاقا علاجيا مرتكزا على تصنيف TNM سيسمح باختيار أفضل للطرق العلاجية، أكثر تجديدا، والتي تلتقي في الحفاظ على الوظيفة البصرية. يبقى إذن تحسين الساكنة بعوامل الخطر و أهمية الوقاية من أشعة الشمس.

Bibliographie



[1] J.F. Maurin, J.P. Renard.

Anatomie de la conjonctive, Encyclopédie médicochirurgicale, 21004 A30, 9-1989.

[2] J Lasudry, JP Adenis, PY Robert.

Tumeurs palpébrales : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 21-110-A-10

[3] Lee GA, Hirst LW.

Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(6): 429-450.

[4] Shields CL, Demirci H, Karatza E, Shields JA.

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

[5] Sun EC, Fears TR, Goedert JJ.

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

[6] Verma V, Defan, S, Sieving P, Chan CC.

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

[7] Jyotirmay Biswas, MS; S Sudharshan, DO.

Anterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. *Indian J. Ophthalmol.* 2008;56:363-75.

[8] C A Kiire, B Dhillon.

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

[9] Trosko JE, Krause D, Isoun M. S

unlight-induced pyrimidine dimmers in human cells in vitro. *Nature,* 1970;228:358-9.

[10] Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, et al.

A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:10124-8.

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

p53 expression and relation to human papillomavirus infection in pingueculae, pterygia, and limbal tumors. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1593-9

[12] Goedert JJ, Cote TR. Conjunctival malignant disease with AIDS in USA. *Lancet* 1995;346:257-8.

[13] McDonnell J.M., Mayr A.J., Martin W.J.

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

[14] MCDONNELL J.M., MCDONNELL P.J., SUN Y.Y.

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

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

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

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

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

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

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

[18] D. Rigel. L'épithélium cornéen.

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

[19] Adeline Perinaud.

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

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

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

[22] Elmaleh C, D'Hemies F., Schwartz L., Pouliquen Y.

Carcinome invasif du limbe conjonctivo-cornéen. A propos d'une observation. *J. Fr. Ophthalmol.* 1993, 16, 417-419.

[23] Cha S.B., Shields J.A., Shields C.L., Wang M.X.

Squamous cell carcinoma of the conjunctiva. In : Update on malignant ocular tumors. Shields J.A. *Int Ophthalmol. Clin.*, 1993, 3, 19-24.

[24] D de Wolff-Rouendaal, J Sahel.

Tumeurs conjonctivales. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 21-150-A-10

[25] Kunnert C, Boukoffa W, Forest M, Rebel JM, Flament J, Bronner A et al.

Xeroderma pigmentosum. À propos des localisations conjonctivales et palpébrales dans 2 cas. Bull Soc Ophthalmol Fr, 1988 ; 88 : 1145-6, 1149-50

[26] Goyal J. L, Rao V. A, Srinivasan R, Agrawal K.

Oculocutaneous manifestations in xeroderma pigmentosa. Br J Ophthalmol, 1994;78:295-7.

[27] Jalali S, Boghani S, Vemuganti GK, Ratnakar KS, Rao GN.

Penetrating keratoplasty in xeroderma pigmentosum. Case reports and review of the literature. Cornea, 1994;13:527-33.

[28] Sevel D, Rossall S.

Pterygia and carcinoma of the conjunctiva. Trans Ophthalmol Soc UK, 1968;88:567-78

[29] Abdallah E. Shelil, MD, Carol L. Shields, MD, Jerry A. Shields.

Aggressive Conjunctival Squamous Cell Carcinoma in a Patient Following Liver Transplantation. ARCH OPHTHALMOL /VOL 121, FEB 2003

[30] Macarez R, Bossis S, Robinet A, et al.

Conjunctival epithelial neoplasias in organ transplant patients receiving cyclosporine therapy. Cornea.1999;18:495-497.

[31] LAM A.; BORZEIX A.; SECK C. M. ; FAYE M; SACCAHARIN C.

Une forme familiale de carcinome épidermoïde de la conjonctive. Journal français d'ophtalmologie 1996, vol. 19, no2, pp. 143-148 (25 ref.)

[32] D. Buc, F. Pilon, D. Donnarieix, J.-L. Kemeny, F. Bacin, D. Rigal.

Traitement des tumeurs épithéliales de la conjonctive : intérêt de la curiethérapie au Ruthénium-106. J. Fr. Ophthalmol., 2003; 26, 9: 929-939.

[33] Char DH.

Conjunctival malignancies. In: Clinical ocular oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:60-86.

[34] Murat Tunc, Devron H Char, Brooks Crawford, Theodore Miller.

Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva analysis of 60 cases. Br J Ophthalmol 1999;83:98-103.

[35] HUG H D. MCGOWAN, M.D., FRC SC.

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

[36] Grossniklaus HE, Green WR, Luchenbach M, Chao chan C.

Conjunctival lesions in adults. A clinical and histologic review. *Cornea*, 1987;6:8-116

[37] F. D'Hermies et al.

Carcinome in situ de la conjonctive chez un patient porteur d'une maladie de Waldenström. *Journal Français d'Ophtalmologie* Vol 24, N° 3 - mars 2001 p. 328

[38] Leopold P.

Les tumeurs de la conjonctive. *Conférences Lyonnaises d'ophtalmologie*, 1969. 5-6.

[39] McKelvie P.

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

[40] Nolan GR, Hirst LW, Wright RG, et al.

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

[41] Rai NN.

Introduction to ophthalmic cytology – Modalities and classification of neoplasms. *Journal of cytology* 2007; 24 (1): 11-15.

[42] Tole D, McKelvie PA, Daniell M.

The reliability of impression cytology for the diagnosis of ocular surface squamous neoplasia employing the biopore membrane. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 154-8.

[43] Kane SV.

Role of scrape cytology in the diagnosis of ocular surface squamous neoplasia. *J Cytol* 2007;24:22-6

[44] J N Barros, M S Lowen, P L Ballalai, V L D M Mascaro, J AP Gomes, M C Martins.

Predictive index to differentiate invasive squamous cell carcinoma from preinvasive ocular surface lesions by impression cytology.

[45] J.-P. Adenis.

Chirurgie palpébrale. Principes d'exérèse carcinologique. Tumeurs palpébrale, p 72. Masson 2007

[46] F. Serra. J-P. Adenis, S. Mora

Pathologie orbitopalpébrale. Chapitre 9: Pathologie congénitale et cutanée : tumeurs non pigmentées de la conjonctive p 346-351. Masson 1998

[47] Noyes HD.

Report of a case of melanotic epithelioma upon the front of the eye: extirpation of the tumor and preservation of the globe and of sight. Arch Ophthalmol 1879;8:145-63.

[48] McLean IW, Burnier MN, Zimmerman LE, et coll.

Tumours of the conjunctiva. Dans : Rosai J, réd. Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Eye and Ocular Adnexa. Third Series, Fascicle 12. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1994:49-95.

[49] M. Pluot, V. Cahn, A. Ducasse.

L'immunohistochimie en anatomie pathologique ophtalmologique : intérêt et limites. J Fr. Ophtalmol., 2006; 29, 8, 946-956.

[50] Sinard JH.

Immunohistochemical distinction of ocular sebaceous carcinoma from basal cell and squamous cell carcinoma. Arch Ophthalmol. 1999;117(6):776-783.

[51] Finger PT, Tran HV, Turbin RE, et coll.

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

[52] G. Baikoff, E. Lutun, C. Ferraz, J. Wei.

Analyse du segment antérieur de l'œil avec un tomographe à cohérence optique. J. Fr. Ophtalmol., 2005; 28, 4: 343-352

[53] Linnola R, Findl O, Hermann B, Sattamann H, Unterhuber A, Happonen R et al.

Anterior segment imaging with ultrahigh resolution optical coherence tomography: pseudophakic human autopsy eyes. ESCRS Congress 2003. Clinical Research Symposia.

[54] C. Baudouin, A. Labbé, B. Dupas.

Imagerie de la surface oculaire par microscopie confocale : l'histologie sans prélèvement. J Fr. Ophtalmol., 2008; 31, 3, 308-316

[55] D. Acis, A. Donnio, L. Ayéboua, R. Richer, J. Guyomarch, A. Warter, H. Merle.

Carcinome épidermoïde conjonctival. À propos de quatre cas aux Antilles. J Fr. Ophtalmol., 2008; 31, e9

[56] Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC. Carcinoma of the conjunctiva.

AJCC Cancer Staging Manual. 7e éd. New York, NY: Springer; 2009. Publié par Springer Science and Business Media LLC, www.springerlink.com. McLean IW, Burnier MN, Zimmerman LE, et coll. Tumours of the conjunctiva.

[57] J Szwarcberg, J Flament.

Ptérygion. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 21-135-A-10.

[58] Shields JA, Demirci H, Marr BP, Eagle RC, Stefanyszyn M, Shields CL.

Conjunctival epithelial involvement by eyelid sebaceous carcinoma. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2005;21(2):92-96.

[59] Huerva V, Manges I.

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

[60] Cerezo L, Otero J, Aragon G, Polo H, De la Torre A, Valcarcel F, Magallon R.

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

[61] Sudesh S, Rapuano CJ, Cohen EJ, Eagle RC, Laibson PR.

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

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

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

[63] Irvine AR Jr.

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

[64] Buns DR, Tse DT, Folberg R, Buuns DR.

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

[65] F. Mouriaux, J. Lasudry, P. Rousselot.

Examen extemporané en ophtalmologie. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 21-065-A-30

[66] Peksayar G, Soy Turk MK, Demiryont M.

Long-term results of cryotherapy on malignant epithelial tumors of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol,* 1989;107:337-49.

[67] Fraunfelder FT, Wingfield D.

Management of intraepithelial conjunctival tumors and squamous cell carcinomas. *Am J Ophthalmol,* 1983;95:359-63.

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

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

[69] <http://www.informationhospitaliere.com/pharma-8340-mitomycine.html>

[70] Lawrence W. Hirst, MD, MPH.

Randomized Controlled Trial of Topical Mitomycin C for Ocular Surface Squamous Neoplasia Early Resolution. *Ophthalmology* 2007;114: 976-982

[71] Tunc M, Erbilien E.

Topical cyclosporine-A (0.05%) combined with mitomycin C (0.01%) for conjunctival and corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(4):673-675.

[72] Karcioğlu ZA, Issa TM.

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

[73] Taha Islam, A. Karim, R. Daoudi.

Mitomycine C en collyre dans le traitement des carcinomes de la conjonctive. Mémoire de fin de spécialité, juillet 2008

[74] Taha Islam, A. Karim, R. Daoudi.

Mitomycine C en collyre dans le traitement des carcinomes de la conjonctive. Mémoire de fin de spécialité, juillet 2008, p 37

[75] Lippincott Williams & Wilkins.

Premalignant and malignant tumors of the conjunctival epithelium. In: *Atlas of Eyelid and Conjunctival Tumors.* Philadelphia, 1999:225-242

[76] Frucht-Pery J, Rozenman Y.

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

[77] Shields CL, Naseripour M, Shields JA.

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

[78] Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, et al.

Serious complications of topical mitomycin C after pterygium surgery. *Ophthalmology.* 1992; 99:1647-1654

[79] Rajendra S. Apte, MD, PhD et al.

Chemoreduction With Topical Mitomycin C Prior to Resection of Extensive Squamous Cell Carcinoma of the Conjunctiva.

[80] Rozenman Y, Frucht-Pery J.

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

[81] Diva R. Salomão, MD, William D. et all.

Cytologic Changes in the Conjunctiva Mimicking Malignancy after Topical Mitomycin C Chemotherapy. *Ophthalmology* Volume 106, Number 9, September 1999

[82] R. Patrick Yeatts, MD, Nicholas et all.

5-Fluorouracil for the treatment of intraepithelial neoplasia of the conjunctiva and cornea. *Ophthalmology* 2000;107:2190–2195

[83] Midea E, Boccato P, Angeli CD.

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

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

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

[85] Meevoy GK.

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

[86] Shields CL, Shields JA.

Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol*, 2004;49:3-24.

[87] Huerva V, Sánchez MC,

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

[88] Holcombe DJ, Lee GA.

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

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

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

[90] Morgenstern KE, Givan J, Wiley LA.

Long- term administration of topical interferon alfa-2b in the treatment of conjunctival squamous papilloma. *Arch Ophthalmol*, 2003;121:1052-3.

[91] Schechter BA, Schrier A, Nagler RS, Smith EF, Velasquez GE.

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

[92] V. Huerva, I. Mangués.

Treatment of conjunctival squamous neoplasias with interferon alpha 2b. J Fr. Ophthalmol., 2008; 31, 3, 317-325.

[93] Maskin SL.

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

[94] Di Pascuale MA, Espana E, Tseng SCG.

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

[95] Kobayashi A, Yoshita T, Uchiyama K, Shirao Y, Kitagawa K, Fujisawa A, Tseng SC.

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

[96] Amber Sturges, MD, Amir L. Butt et all

Topical Interferon or Surgical Excision for the Management of Primary Ocular Surface Squamous Neoplasia. Ophthalmology Volume 115, Number 8, August 2008.

[97] Fuchsluger TA, Hintschich C, Steuhl KP, Meller D.

Adjuvant topical interferon-alpha-2b treatment in epithelial tumors of the ocular surface. Ophthalmologie, 2006;103:124-8.

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

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

[99] F. Mouriaux, P. Barraco, P. Patenôtre, P. Pellerin.

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

[100] Chen HC, Chang SW, Huang SF.

Adjunctive treatment with interferon alpha-2b may decrease the risk of papilloma associated conjunctival intraepithelial neoplasm recurrence. Cornea, 2004;23:726-9.

[101] C C Teng, K J Chin and P T Finger. Subconjunctival ranibizumab for squamous cell carcinoma of the conjunctiva with corneal extension. Br. J. Ophthalmol. 2009;93;837-838

[102] Mark D. Sherman, MD, et all. Treatment of Conjunctival Squamous Cell Carcinoma With Topical Cidofovir. ELSEVIER SCIENCE INC. 0002-9394/02/.

[103] Lederman M.

The foundation of ophthalmology. Radiotherapy; In: Duke-Elder S (ed.): System of ophthalmology, vol. 8, London, Henry Kimpton, 1962.

[104] Char DH.

Management of lid and conjunctival malignancies. *Surv Ophthalmol*, 1980; 104;679-89.

[105] Irvine AR Jr. Dyskeratotic

Epibulbar tumors. *Tran Am Ophthalmol Soc*, 1963;61:243-73.

[106] Fayos JV, Wild dermuth O.

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

[107] Hughes WF, Iliff CE.

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

[108] Barron A, McDonald JE, Hughes WF.

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

[109] Kaae S.

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

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

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

[111] Mc Donald JE, Wilson FM.

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

[112] Kearsley JH, Fitchew RS, Taylor RGS.

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

[113] Lommatzsch P.

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

[114] Tseng SCG.

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

[115] Elkon D, Constable WC.

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

[116] W. RICHARD GREEN, MD.

Successful Treatment of Intraocularly Invasive Conjunctival Squamous Cell Carcinoma With Proton Beam Therapy. ARCH OPHTHALMOL /VOL 124, JAN 2006.

[117] IRENE A. BARBAZETTO et all.

Treatment of Conjunctival Squamous Cell Carcinoma With Photodynamic Therapy. ELSEVIER INC. 0002-9394/04/

[118] Cha SB, Shields CL, Shields JA, Eagle RC, De Potter P, Talansky M.

Massive precorneal extension of squamous cell carcinoma of the conjunctiva. Cornea, 1993;12:537-40.

[119] Reese A.

Tumors of the eye. New York, Harper and Row, third edition, 1976.

[120] Cameron JA, Hidayat AA. Squamous cell carcinoma of the cornea. Am J Ophthalmol, 1991;11:574-4.

[121] Tunc M, Char DH, Crawford B, Miller T.

Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva. Br J Ophthalmol, 1999;83:98-103.

[122] Irvine AR JR.

Diffuse epibulbar squamous cell epithelioma. Am J Ophthalmol, 1967;64:550-4

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

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

[124] Tabin G, Levin S, Snibson G, et al.

Late recurrences and the necessity for long-term follow-up in corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia. Ophthalmology 1997;104:485

[125] Masanganise R, Magava A. Orbital exenterations and squamous cell carcinoma of the conjunctiva at Sekuru Kaguvi Eyen Unit, Zimbabwe. Cent Afr J Med. 2001; 47(8): 196-199.

[126] Ben Simon GJ, Schwarcz RM, Douglas R, Fiaschetti D, McCann JD.

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

[127] B. Barraco, S. Morax.

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

[128] Robert M. Ellsworth et Barrett G. Haik.

Atlas de chirurgie ophtalmologique : paupières, orbite, muscles extraoculaires. Énucléation, Exentération p 193-210. Masson 1991

[129] Wilson MW, Fleming JC, Fleming RM, Haik BG.

Sentinel node biopsy for orbital and ocular adnexal tumors. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2001;17(5):338-344.

[130] Hertle RW, Durso F, Mtzler JP, Varsa EW.

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

[131] Cornand G.

Le ptérygion. Évolution et traitement. *Rev Int Trachome* 1989 ; 3-4 ; 26-76.

[132] Shields JA, Shields CL. Eyelid,

Conjunctival, and Orbital Tumors. An Atlas and Textbook. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:283-305.

[133] Noyes HD.

Report of a case of melanotic epithelioma upon the front of the eye: extirpation of the tumor and preservation of the globe and of sight. *Arch Ophthalmol* 1879;8:145-63.

[134] Carol L. Shields, MD, Ajay Manchandia, et al.

Pigmented Squamous Cell Carcinoma In Situ of the Conjunctiva in 5 Cases; *Ophthalmology* 2008;115:1673-1678 © 2008 by the American Academy of Ophthalmology.

[135] Shields CL, Shields JA, Gunduz K, et al.

Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1497-507.

[136] Shields CL, Demirci H, Karatza E, Shields JA.

Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic tumors of the conjunctiva. *Ophthalmology* 2004;111:1747-54.

[137] Stefanyszyn MA, Hidayat AA,

Pe'er JJ, Flanagan JC. Lacrimal sac tumors. *Ophthalm Plast Reconst Surg* 1994;10:169-84.

[138] Ash JE.

Epibulbar tumors. Am J Ophthalmol. 1950;33:1203-1219

[139] Aftab M, Percival SPB.

Basal cell carcinoma of the conjunctiva. Br J Ophthalmol. 1973;57:836-837.

[140] Apte PV, Talib VH, Patil SD.

Basal cell carcinoma of the conjunctiva. Indian J Ophthalmol. 1975;23:33-34.

[141] Husain SE, Patrinely JR, Zimmerman LE, Font RF.

Primary basal cell carcinoma of the limbal conjunctiva. Ophthalmology. 1993;100:1720-1722.

[142] Lang PG Jr, Maize JC.

Basal cell carcinoma. In: Friedman R, Rigel DS, Kopf AW, Harris MN, Baker D, eds. Cancer of the Skin. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1991:35-67.

[143] Mittanamalli S. Sridhar, MD et al.

Conjunctival Intraepithelial Neoplasia Presenting as Corneal Ulcer. Am J of ophtalmol, January 2000, p92.

[144] Mooren A.

Ophthalmiatische Beobachtungen. A Hirschwald. Berlin. 1867 : 107-110.

[145] Thanh, Hoang-Xuan.

Altérations limbiques cornéennes. Ophthalmologie [21-200-C-20] (1993)

[146] V. Borderie, O. Touzeau, T. Bourcier, L. Laroche.

Pathologie immunitaire cornéenne. EMC 21-200-C-30.

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

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

[148] Penelope A McKelvie, Mark Daniell.

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

[149] Anita Gupta, MD; Carol Karp, MD.

OSSN treatment entails cryotherapy, amniotic membrane transplantation. OCULAR SURGERY NEWS U.S. EDITION August 25, 2009

NB : les articles dont les noms des auteurs sont soulignés ont été lus, analysés et fait le support de cette thèse. Les autres références sont incluses dans ces derniers.

قسم أبو قراط

بسم الله الرحمن الرحيم، أقسم بالله العظيم :

ففي هذه اللحظة التي يتم قبولي فيها عضوا في المهنة الطبية،
أتعهد علانية بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية:

أن أحترم أساتذتي و أتعرف لهم بالجميل لكي يستحقونه.

أن أمارس مهنتي بوازح من ضميري و شرفي جاعلا صحة
مريضى هدفى الأول.

أن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.

أن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف و التقاليد النبيلة
لمهنة الطب.

أن أعتبر سار الأطباء إخوة لي.

أن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني
أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.

أن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.

أن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريقة تضر بحقوق الإنسان مهما
لاقيت من تهديد.

بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار و مقسما بشرفي.

و الله على ما أقول شهيد.

**سرطان الخلايا الحرشفية للماتحة.
الصعوبات التشخيصية و العلاجية.
بسطد 9 حالات.**

أطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد : العمراني محمد

المزداد في : 03 شتنبر 1984 بفاس

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية

طبيب داخلي بالمركز الإستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لذيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : سرطان الخلايا الحرشفية, الملتحمة, القرنية, اجتهات العين.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس و مشرف

أعضاء

السيد : تغزاز عبد الله
أستاذ في أمراض و جراحة العيون
السيد : البوزيدي عبد الرحمان
أستاذ في علم التشريح الدقيق
السيد : أوبعاز عبد البار
أستاذ مبرز في أمراض و جراحة العيون
السيدة : الفاعومي أسماء
أستاذة مبرزة في أمراض و جراحة العيون
السيد : الحدادي خالد
أستاذ مبرز في التداوي بالأشعة