

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة 8 ماي 1945 قالمة
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie.
Filière : Sciences Biologiques.
Spécialité/Option : Biologie moléculaire et cellulaire.
Département : Biologie.

**Thème : Implication des facteurs antiapoptotiques,
tumoraux et de l'angiogenèse dans la pathogénèse du
Pterygion.**

Présenté par : Bourdjiba Djihane.
Aggoune Abir.
Djoudi Safia.

Devant le jury composé de :

Présidente : Mme Hami M
Examinatrice : Mme Messiad
Encadreur : Mme Zidi S

Université de Guelma
Université de Guelma
Université de Guelma

Juillet 2019

Remerciements

Nous tenons à exprimer nos remerciements et notre gratitude, avant tout à Dieu le tout puissant qui nous à donner le courage et la force pour mener à bout ce modeste travail.

*Nous avons remercié vivement notre encadreur **Madame ZIDI**, qui a bien voulu nous diriger et nous orienter tous le long de la réalisation de notre travail, pour ses précieux conseils, nous tenons à le remercier de son encadrement, ses encouragements, nous lui exprime ici, notre vive reconnaissance.*

*Nous remercions très sincèrement **Madame HAMI M** pour honneur et la gentillesse qu'il me fait en acceptant de présider ce jury.*

*Nous remercions **Madame Messiad R** pour avoir accepté de participer à mon jury de mémoire. C'est un honneur et un gage de sérieux et de rigueur de l'avoir comme examinateur.*

Nous remercions également tous le personnel de la faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre et de l'univers, et plus précisément ceux du département de biologie de

l'université 08 mai 1945 Guelma.

Merci à l'ensemble des biologistes, laborantins, médecins spécialistes et résidents en médecine que nous avons rencontrés durant notre travail.

*Merci à **Dr Niha** Médecin spécialiste en Anatomie Pathologie et Cytologie Pathologique du Annaba pour les fabuleuses photos histologiques Pour vous madame nous exprimons nos sincères remerciements et notre plus profond respect.*

*Merci à **madame BOULLAANE** chef médecin en ophtalmologie pour son accueil chaleureux, son aide précieuse durant notre travail au CHU d'ophtalmologie d'ANNABA, et collecté de nos échantillons.*

*Merci à **Docteur Diabi R** médecin spécialiste d'ophtalmologie à Guelma pour honneur et la gentillesse.*

Nous remercions également aux patients, aux personnes volontaires qui ont contribué à la réalisation des différents bilans, explorations dans le cadre de ce travail. Nos remerciements vont enfin à toute personne qui a contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Dédicace

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,
le respect, la reconnaissance,
c'est tous simplement que : Je dédie cette thèse de master*

à :

*A Ma tendre **Mère Farída** : Tu représente pour moi la source de
tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de
m'encourager.*

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

*A Mon très cher **Père Nasser** : Aucune dédicace ne saurait
exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect
que j'ai toujours pour vous.*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon
éducation et mon bien être. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que
tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces
années.*

*À mes chers frères : Ma soeur est ma chérie et la lumière de
mes yeux est **Salma** . Mon cher et unique frère **Choaib**. Et la joie de la
maison ma petite sœur **Douaa**.*

A mon très cher mari Rachid : Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel m'ont permis de réussir mes études.

Ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

À toute ma chère famille, mon amour et ma reconnaissance, en particulier mes chers amis , qui ont partagé les meilleurs souvenirs de ma vie :

Abir, Majda , Ines, Yousra, Imène , Abida, Hajar, Marwa.



Pour tous mes amis et toujours présent dans mes pensées :

Safia, Abir, Bouthaina .

A tous les membres de ma promotion, et A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.

et enfin A tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer.

Bourdjiba Djihane

Dédicace

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif...

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut ...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
L'amour, le respect, la reconnaissance.
Aussi, c'est tout simplement que :*



Je dédie cette thèse :

A mon héros, papa chéri Redjam ...

Je tiens à vous dire Merci Papa. Merci de m'avoir toujours poussé à faire ce que j'aime. Merci de m'avoir toujours accompagné et soutenu. Vous avez su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

J'espère avoir pu vous rendre fier..

*A la reine de mon coeur et de ma vie, ma mère chérie
Nadia ...,,.*

*Comment te dire en quelques lignes tout l'amour, toute la
reconnaissance et toute l'estime que j'ai pour toi ?
Tu es celle qui est toujours là pour moi dans les bons comme dans les
mauvais moments.
Merci pour tous tes conseils et pour tous tes sacrifices. Merci pour tes
prières et ta bénédiction.
Puisse le bon Dieu t'accorder la bonne santé et le bonheur que l'on te
souhaite.
Je t'ai aimé, je t'aime et je t'aimerais.....*

*A le bonheur de ma vie, mon ange, mon trésor,
mon lumière, mon coeur Ad-Ch-Bb ...*

*A Qui m'a fait sa colombe blanche et m'a aimé mon coeur et est devenu
mon destin et m'a peint comme un morceau de la lune et Qui m'a dessiné
des nuages pour mes yeux ,
qui a peur de me perdre, et qui me fait tout son possible pour me garder
malgré tout ;
Merci de votre patience, de vos conseils et de votre confiance en mes
capacités, et pour votre soutien, et me contenu dans tous mes cas...
Merci d'être dans ma vie , Je t'aime je t'aime je t'aime plus que tout dans
l'univers.*

A mon cher frère Salah Eddine (bibí)...

*Si j'avais eu à choisir un frère, je t'aurais sûrement
choisit. Ta bonté, ta générosité, ton soutien et ta joie de vivre font de
toi un être unique. Je suis fière d'être ta grande soeur.
Qu'Allah vous procure bonne santé bonheur et réussite
dans votre vie.*

A ma chère sœur Achwak (chocho) et son mari souriant sont permanents et optimistes Djihad...

J'ai toujours aimé votre comportement sincère et vos bonnes intentions, j'ai trouvé refuge pour vous. Je sais que je peux toujours compter sur vous. J'ai beaucoup de chance d'avoir une sœur comme toi...

Merci d'être ici, merci mon Dieu, car tu es ma sœur ...

À mon frère Badr Eddine et à sa femme Marwa...

Je ne peux pas exprimer le respect que je vous ai témoigné, ni ma gratitude et ma reconnaissance pour les encouragements que vous m'avez donnés et pour lesquels aucune créature ne peut concevoir.

Merci beaucoup ...!

A mes chers amies : Soumia et Bessma Khelil ,Bessma Djahmi Assia Nigri , Tima , Maïssa , Sawsen, Safia ,Djihane,,,

Nous avons partagés tellement de moments ensemble, Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié que j'espère durera toute la vie.

A tous mes collègues tout au long des stages hospitaliers.

A tous ceux ou celles qui me sont cher(e)s et que j'ai omis involontairement de citer.



ABIR AGGOUNE



Dédicace

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut ...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
L'amour, le respect, la reconnaissance.
Aussi, c'est tout simplement que :*

Je dédie cet humble travail ...



*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir Le plus réusé, que dieu te garde dans son vaste paradis, à toi mon père « **BRAHIM** ».*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, à la personne la plus précieuse en cette présence, ma mère bien aimée « **HABIBA** »*

*A ma chère sœur « **AMINA** »:*

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé...

*A qui je vois optimisme et bonheur dans ses éclats de rire
Au flambeau de l'intelligence et de la lumière mon cher frère
«L'officier Abd el Raouf».*

*A ma sœur et la lumière de mon chemin « HOUDA » et son mari
mon frère « DIDINE »:*

*Ma vie à tes cotés est remplie de belles surprises. Tes sacrifices, ton
soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond
attachement m'ont permis de réussir mes études.*

*A la joie de la maison mes chers frères « yahya » et « zakaria »,
Avec tous mes vœux d'excellence, de bonheur et de santé.*

*A tous ma famille surtout mes oncles Dr «Abd El-
Rahman », « FOUAD » et Khali « abd El-hak ».*

*A tout mes amies :Djihane, zineb, abir, kahina, ikram, soumia,
hana ,wided...*

*Pour tous ceux qui me sont chers et ceux qui ont été supprimés ne sont
pas obligatoirement cités.*

*Pour toutes les promotions * BMC * 2019.*

DJOUDI SAFIA

Sommaire

Liste des Figures	I
Liste des Tableaux.....	II
Liste des Abréviations	III
Introduction	1
Etude bibliographique	
Chapitre 1 : Notion de la surface oculaire	
I. La surface oculaire	3
I.1 Définition	3
I .2 Rappel anatomo-physiologique	4
I .2.1 Anatomie macroscopique	4
I .2.2 Anatomie microscopique.....	6
I .2.3 Composition	10
Chapitre 2 : La pathologie du ptérygion	
I. Définition	12
II. Anatomopathologie du ptérygion	12
II.1 Analyse histologique	12
II.2 Classification.....	12
II.3 localisation	13
III. Les symptômes du ptérygion	14
IV. Facteurs Etiologiques	15
IV.1 Facteurs principales.....	15
IV.2 Facteurs secondaires	15
V. Les théories expliquant l'apparition du ptérygion	15
VI. Traitement	17
VI.1 Traitement prophylactique	17
VI.2 Traitement médical	17
VI.3 Traitement chirurgical	18
VI.4 Indications thérapeutiques	19

Chapitre 03: L'angiogenèse (et leur relation avec les tumeurs)

I. Définition de l'angiogenèse	20
II. Les types de l'angiogenèse	20
II.1 Angiogenèse physiologique	20
II.2. Angiogenèse pathologique.....	20
III. les étapes de l'angiogenèse.....	21
IV. L'angiogenèse tumorale	22
V. Analyse moléculaire de l'angiogenèse tumorales et facteurs angiogénétique	24
V.1 Les FGF acides et basiques.....	24
V.2 Le VEGF.....	24
V.3 Le PDGF.....	24

Chapitre 04 : Les tumeurs et les facteurs tumoraux

I. Définition de tumeur	26
II. Les formes des tumeurs	26
II.1 Tumeurs malignes et bénignes	26
II.1.1 Tumeurs Malignes	26
II.1.2 Tumeurs bénignes.....	26
III. Les marqueurs tumoraux	27
III.1 Définition des marqueurs tumoraux.....	27
III.2 Les différents types de marqueurs	28
III.2.1 Les marqueurs tumoraux sanguins.....	28
III.2.2 Des marqueurs tumoraux tissulaires.....	30
III.2.3 Les marqueurs de l'angiogèneses	33

Eude expérimentale

chapitre 05 : Matériel et Méthodes

I. Matériel et Méthodes.....	35
I.1 Matériel.....	35
I.1.1 Matériel biologique	35
I.1.1.1 Collecte des données	35
I.1.1.2 Les patients	35
I.1.1.3 Les biopsies	35
I.1.1.4 Les échantillons sanguins	35

I.1.1.5 Les anticorps utilisés	35
I.2 Les réactifs	36
I.2 Méthodes.....	36
I.2.1 Etude épidémiologique.....	36
I.2.2 Etude histologique	36
I.2.3 Etude immunohistochimique.....	37
I.2.4 Evaluation de la concentration de IL-17A et IL-6 au niveau des sérums sanguins...	38
I.2.5 Etude statistique.....	38
Chapitre 06 : résultat et discussion	

II. Résultats et Discussion	39
II.1 Etude épidémiologique.....	39
II.1.1 La fréquence Hospitalière	39
II.1.2. Répartition du ptérygion selon le sexe	40
II.1.3. Répartition du ptérygion selon l'âge	41
II.2 Etude histologique.....	42
II.3 Etude Immunohistochimique	43
II.3.1 Le CD31	44
II.3.2 Le CD56	45
II.3.3 Expression du Bcl-2.....	46
II.4 Evaluation des cytokines (IL-17A, IL-6	47
II.4.1 Evaluation de l'IL-17A	47
II.4.2 Evaluation de l'IL-6.....	48
Conclusion.....	52

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des figures :

Figure.1 : La surface oculaire	(03)
Figure.2 : La conjonctive.....	(04)
Figure.3 : La cornée.....	(05)
Figure.4 : Le limbe	(06)
Figure.5 : Histologie de l'épithélium conjonctival	(07)
Figure.6 : Vue schématique de l'épithélium conjonctival.....	(07)
Figure.7 : Anatomie microscopique de la cornée.	(09)
Figure.8 : structure du film lacrymale.....	(11)
Figure.9 : Le ptérygion.....	(12)
Figure.10 : Les différentes parties du ptérygion.....	(13)
Figure.11 : Présente de l'excroissance tissulaire au niveau de l'œil.....	(14)
Figure.12 : Une vraie image montrant l'angiogenèse.....	(20)
Figure.13 : les étapes de l'angiogenèse normale	(22)
Figure.14 : L'angiogenèse tumorale.....	(23)
Figure.15 : Répartition du Pterygion selon le sexe (2018)	(40)
Figure.16 : Répartition du pterygion selon les classes d'âge(2018)	(41)
Figure.17 : Des biopsies de ptérygion (A, B et C) et coupes histologiques d'une Conjonctive normale (témoin) (D)	(43)
Figure.18 : Détermination de l'expression du CD31 respectivement dans la conjonctive normale (D) et ptérygion (A , B ,C)	(44)
Figure.19 : Détermination de l'expression du CD 56 respectivement dans ptérygion	(45)
Figure.1 : Détermination de l'expression du Bcl-2 au niveau des biopsies de ptérygion (A), des conjonctives saines (B, Témoin négatif)	(46)
Figure.2 : Concentration de l'IL-17A dans les sérums sanguins des patients atteints de ptérygion et des témoins	(47)
Figure.22 : Concentration de l'IL-6 dans les sérums sanguins des patients atteints de ptérygion.....	(49)

Liste des tableaux :

Tableau 01 : Différence entre tumeurs bénignes et malignes.....(27)

Tableau 02 : les valeurs normales et les demi-vies des marqueurs tumoraux.....(29)

Liste des abréviations :

A

ACE : Antigène carcine-embryonnaire.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AFP : Alpha-foetoprotéine.

ANDRS : Agence nationale pour le développement de la recherche scientifique.

ANG : Angiopoïétine .

APS : Antigène prostatique spécifique.

B

Bad : Bcl2-associated agonist of cell death.

Bak : Bcl-2 homologous antagonist/killer.

Bax : Bcl2-associated X protein.

Bcl : B Cell Lymphoma.

Bcl-2 : B-cell lymphoma 2

Bfl : Bcl-2 related gene expressed in fetal liver .

BH : Bcl-2 homology domain.

BHCG : Hormone chorionique gonadotrope humaine .

Bid : A BH3 domain-only death agonist protein.

Bim : Bcl-2 interacting mediator of cell death .

Bik : Bcl-2-interacting killer.

Blk : Below Limit of Quantification, Valeurs inférieurs à la limite de quantification.

BMP : : Bone Morphogenetic Protein

Bmf : -2-modifying factor.

C

CA : Carbohydrate Antigen.

CTA : Antigène testiculaire du cancer.

CD: Cluster of Differentiation .

D

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge.

E

ELISA : Enzyme Immunosorbentassay.

F

Fig: Figure.

FGF : Fibrobre growth factor.

H

HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope.

HPV : L'human papilloma virus.

H₂O₂ : Peroxide d'hydrogène .

I

Ig: Immunoglobuline .

IL : Interleukin .

ITIM : Immuno regulatory tyrosine based inhibition motif.

k

kDa : Kilo Dalton.

L

LCR : Liquide céphalo-rachidien.

M

Mcl-1: myeloid cell leukemia 1.

Mcl-1L :

N

NCAM : Neural Cell Adhesion Molecule .

NK : Naturel killer.

NO : Monoxyde d'azote.

Noxa : Damage protein, a pro-apoptotic BH3-containing protein.

P

P53 : Tumor protein 53.

PCR : Polymerase Chain Reaction.

PDGF : Platelet derived growth factor.

PECAM : Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule.

PEST : Politique, Économique, Social, Technologique .

S

SH2 : Src Homology 2.

T

TNF-a : Tumeur facteur de nécros-alpha.

TGFB : Transforming growth factor beta .

U

UV : Ultraviolet.

UVB : Ultraviolet beta.

V

VADS : Voies aéro-digestives supérieures.

VEGF : Vésculaire endothéliales growth factor.

VPF : Vascular permeability factor.



Introduction



Introduction

Le ptérygion est une néoformation conjonctivo élastique bénigne triangulaire à sommet cornéen située dans l'aire de la fente palpébrale (**Murube, 2008**). Le terme ptérygion provient du grec pteros faisant référence à son aspect en « aile » de papillon (**Szwarcberg et Flament, 2001**).

L'origine de cette affection n'est pas à l'heure actuelle totalement élucidée mais la plupart des études s'accordent sur le rôle majeur des rayonnements ultraviolets (UV) et de la concentration de ceux-ci sur la région limbique nasale (**Tan et al, 1997**). et en dénaturant les protéines de la membrane de Bowman et du stroma superficiel responsable d'une prolifération néovasculaire et fibroblastique à partir du limbe (**Taylor et al, 1989**). d'autres facteurs, notamment les facteurs secondaires tels que : (les produits chimiques toxiques ,poussière, vent, et sable).

La distribution du ptérygion est mondiale, mais sa prévalence est plus élevée dans les climats chauds et secs. , En effet cette maladie s'observe principalement dans les régions péri-équatoriales (aux latitudes de 37° au nord et au sud de l'équateur) (**Tan et al, 1997**).

En Algérie ; une proportion considérable de population a également été touchés par cette affection, En effet, le ptérygion a suscité l'attention de plusieurs équipes de recherches nationales dont les travaux ont donné lieu à des présentations dans divers congrès nationaux et internationaux (**Aouiche, 1999; Lehtihet et Ailem, 2007 ; Yaghoubi et al, 2007**).

Le ptérygion peut menacer le centre cornéen et donc entraîner ainsi une baisse de l'acuité visuelle et irritations au niveau de l'œil.

Le premier traitement du ptérygion est préventif et consiste à se protéger des rayonnements ultraviolets pour les populations exposées. Son traitement symptomatique est à base de lubrifiants parfois associés aux corticoïdes topiques pour soulager l'irritation de la surface oculaire. Mais, le traitement radical est uniquement chirurgical. De nombreuses techniques ont marqué l'histoire de la chirurgie du ptérygion telles que: excision sans greffe tissulaire, excision avec remplacement du tissu cornéen réséqué (**Sarda et al, 2009**).

malgré toutes ces techniques chirurgicales le risque de récurrence du ptérygion resté tout de même un peu élevé. Afin de trouver un traitement efficace à cette maladie, il faut tout d'abord élucider ses mécanismes étiologiques.

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer l'apparition de cette maladie telles que : la théorie de la mutation génétique, la théorie virale, inflammatoire, neurotrophique, biochimique, musculaire, pingéculaire, des maladies du tissu élastique, du déficit en cellules immunologiques, l'irrégularité de la surface oculaire, des métallo-protéinases, inflammatoire et enfin les deux théories sur laquelle s'est basée essentiellement notre recherche: la théorie de l'angiogenèse et la théorie tumorale (**Szwarcberg et Flament, 2001**).

Notre travail a été subdivisé en :

- 1- Une enquête épidémiologique sur la maladie au niveau de l'est Algérien (Annaba et Guelma) au nous avons étudié :
 - a- La fréquence hospitalière de la maladie.
 - b- Sa répartition selon le sexe, et l'âge.
- 2- Une Etude Histologique et Immunohistochimique ou nous avons évalué respectivement l'expression des marqueurs angiogénétiques tumoraux et anti apoptotiques suivants :(CD31,CD56, BCL2).
- 3- Une Evaluation de la concentration sériques des cytokines pour inflammatoires IL-6et IL-17A des sujets malades et comparer à celles des témoins sains.



**Première partie : Etude
bibliographique**





Chapitre 01 : Notion sur la surface oculaire.



I. La surface oculaire

I.1 Définition

Le concept de surface oculaire. Sa définition repose sur la réunion et la synthèse des connaissances portant sur la cornée, la conjonctive, le limbe, les annexes environnantes avec leurs glandes, et surtout la pièce maîtresse de cette unité fonctionnelle, le film lacrymal (**figure.01**) (Stern *et al*, 1998).

Au-delà de son rôle optique, d'autres caractéristiques du film lacrymal ont autant d'importance pour la pérennité de la vision. La surface oculaire est également impliquée dans les réactions immunitaires, la protection contre les agressions externes, physiques et chimiques, la défense contre les micro-organismes, la pénétration des molécules nutritives ou thérapeutiques dans la cornée (**Mathieu et Muraine, 2015**).

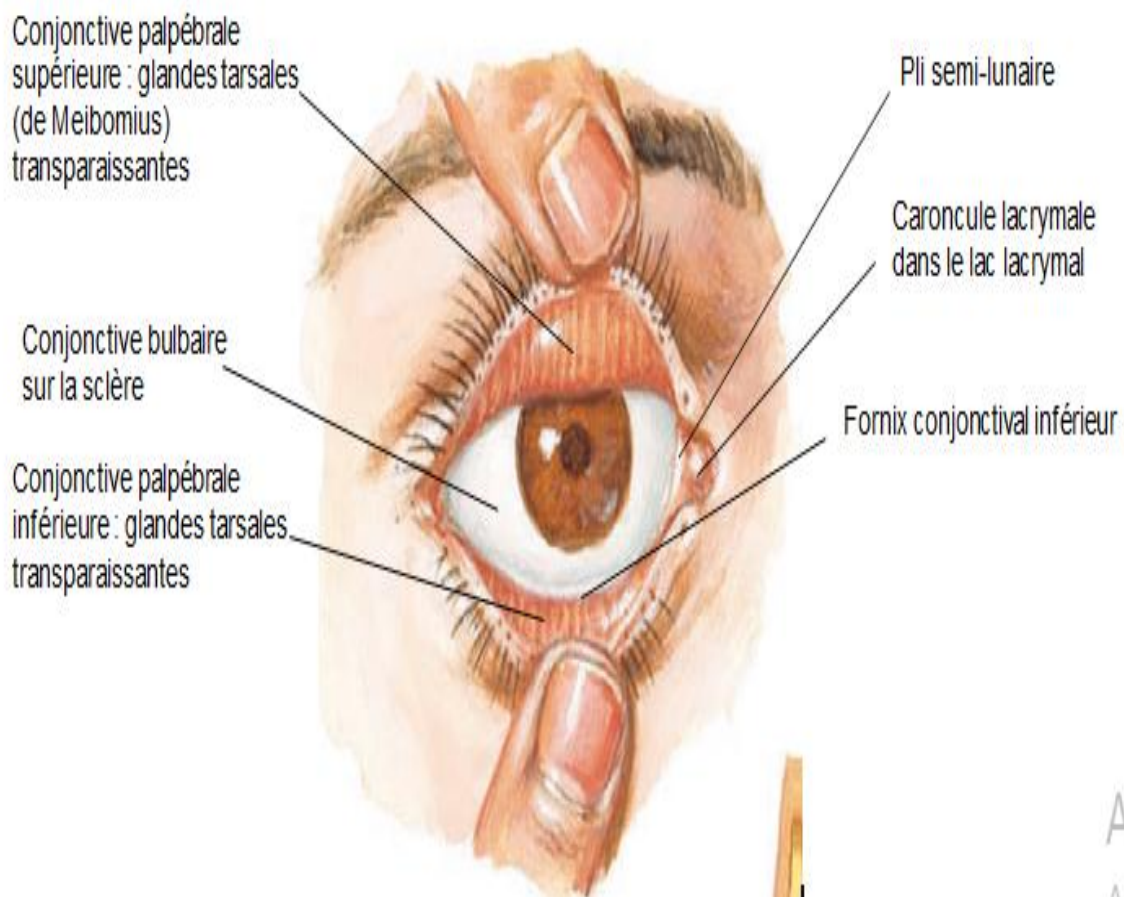


Figure.01 : La surface oculaire.

I .2 Rappel anatomo-physiologique

I .2.1 Anatomie macroscopique

I .2.1.1 La conjonctive

La conjonctive est une muqueuse tapissant la face postérieure des paupières et se réfléchissant sur la face antérieure du globe (bulbaire). La conjonctive se continue avec la peau au niveau du bord libre, avec la cornée au niveau du limbe scléro cornéen et avec l'épithélium des points lacrymaux. La partie bulbaire et la partie palpébrale se réunissent au niveau des culs-de-sac conjonctivaux, délimitant entre elles la cavité conjonctivale (**figure.02**) (**Rahhou, 2015**).

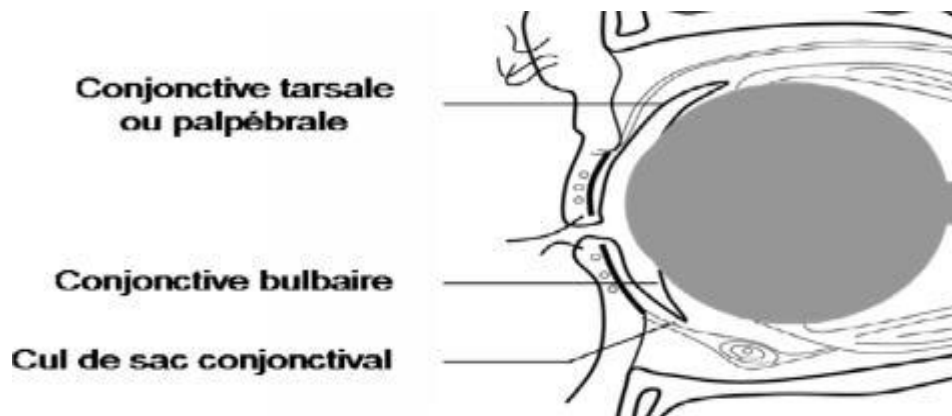


Figure.02 : La conjonctive (**Cornut, 2016**).

a. La conjonctive palpébrale

Mince, transparente, brillante, de couleur rosée, elle mesure environ 0,30 mm d'épaisseur. On lui distingue trois segments : la conjonctive marginale de 1 à 2 mm de largeur, débutant en arrière de la ligne des orifices des glandes de Meibomius et s'étendant jusqu'au sillon sous tarsal, La conjonctive tarsale adhère intimement au tarse, elle est très vascularisée et la conjonctive orbitaire qui est mobile, s'étendant du tarse aux culs-de-sac conjonctivaux (**Maurin et Renard, 1989**).

b. Les culs de sac conjonctivaux

À leurs niveaux, la conjonctive se réfléchit réalisant en fait un cul-de-sac circulaire continu, interrompu en dedans par la caroncule (petite saillie rougeâtre située dans le coin de l'œil) et le repli semi-lunaire (repli de la conjonctive et rudiment d'une troisième paupière). Il permet les mouvements du globe indépendamment des paupières. on distingue:

Le cul-de-sac supérieur, Le cul-de-sac externe, Le cul-de-sac inférieur, Le cul-de-sac interne (Saraux et al,2010).

c. La conjonctive bulbaire

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

- **La portion sclérale** : qui s'étend du cul de sac conjonctival jusqu'à 3 mm du limbe cornéen. Elle est séparée de la capsule de tenon par un tissu sous-conjonctival qui constitue un plan de clivage facile en chirurgie (Abdelaoui,2014).
- **La portion limbique** : Elle forme un anneau de 3 mm de large qui circonscrit la cornée. La conjonctive est ici étroitement adhérente à la capsule de tenon. Une incision à ce niveau ne trouvera de plan de clivage qu'entre le plan (conjonctive-capsule de Tenon) fusionnées et la sclérotique (Saraux et al, 2010).

I .2.1.2 La cornée

La cornée et le Prolongement antérieure et transparent de la sclérotique (**figure.03**)

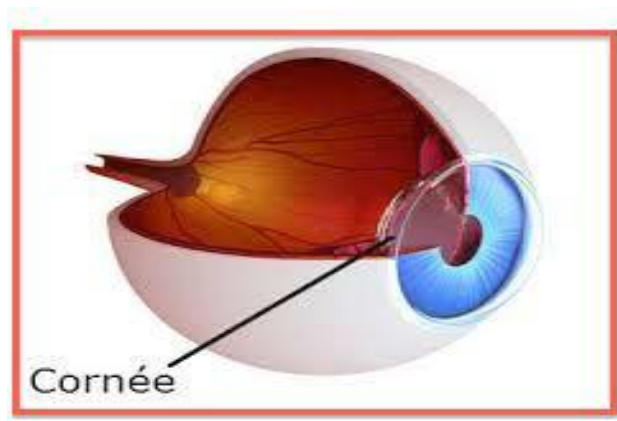


Figure.03 : La cornée (Vasilescu, 1975).

La cornée, principale lentille du système optique oculaire, c'est la structure la plus antérieure de la paroi du globe oculaire, en contact direct avec le monde extérieur.

Cette lentille de forme convexe et sphérique, elle mesure 11 à 12 mm horizontalement, et 9 à 11 mm verticalement, son épaisseur est approximativement de 0,5 mm au centre et augmente progressivement vers la périphérie pour atteindre 0,7 mm (Raynaud et al, 1996).

I .2.1.3 Le limbe

Le limbe correspond à la zone de transition entre la cornée périphérique transparente et la sclère opaque. Il a la forme d'un anneau elliptique à grand axe horizontal. C'est une zone

charnière entre plusieurs tissus : l'uvée, la conjonctive, la sclère et la cornée périphérique (**figure.04**).

Cette situation très particulière explique sa complexité à la fois anatomique, histologique et la richesse immunologique .Le limbe joue un rôle essentiel dans la nutrition de la cornée périphérique, dans les phénomènes de renouvellement cornéen, ainsi que dans la régulation de l'ophtalmo tonus puisqu'il constitue la paroi antérieure de l'angle irido-cornéen (**Renard et al, 2001**).

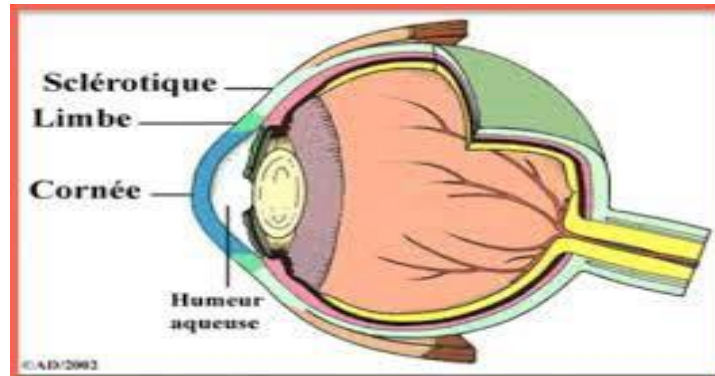


Figure.04 : Le limbe (**Vasilescu, 1975**).

I .2.2 Anatomie microscopique

I .2.2.1 La conjonctive

a- L'Epithélium

La conjonctive comporte un épithélium de type cylindrique sans kératinisation. Cet épithélium comprend deux assises de cellules : Une superficielle formée de cellules cylindriques à noyau ovale, vertical, situé à la base et un profond faite de cellules plates à noyau ovale horizontal. Cet aspect se modifie par place et l'on voit apparaître des îlots où l'épithélium comporte trois ou même quatre couches de cellules.

Par endroits, on voit apparaître des cellules caliciformes(**figure.05 ; 06**). Ce sont des cellules sécrétantes et colorables par le mucicarmin(**David et al, 2005**).Elles sont cylindriques de grande taille dont le noyau est repoussé en périphérie et dont le cytoplasme est presque entièrement occupé par un sac rempli de mucus. Elle participe à l'élaboration de la couche mécanique du film lacrymale(**Maurin et Renard, 1989**), 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 (**David et al, 2005**).

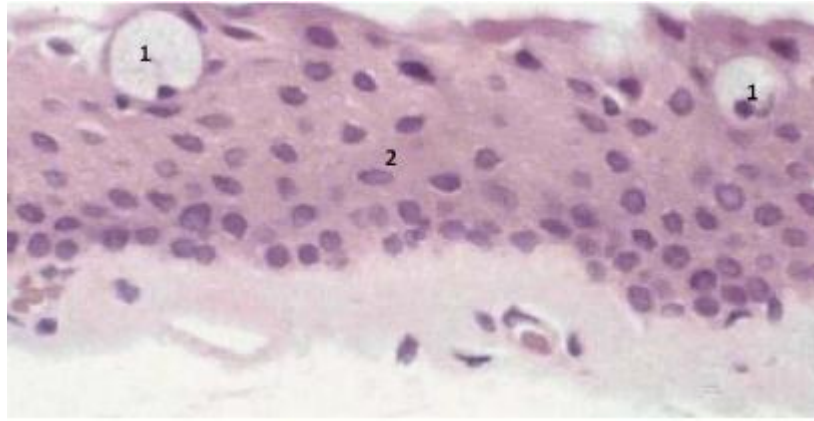


Figure.05 : Histologie de l'épithélium conjonctival (David *et al*, 2005).

1. Cellule caliciforme. 2. Epithélium squameux stratifié non kératinisé

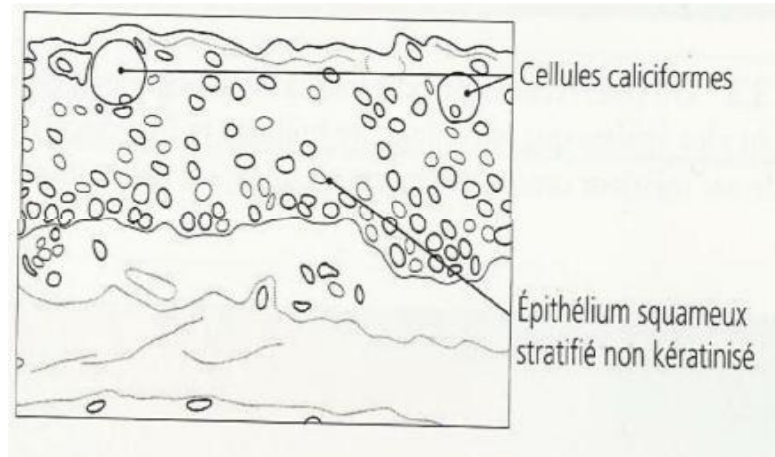


Figure.06 : Vue schématique de l'épithélium conjonctival (David *et al*, 2005).

b- Le chorion

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

- **Une couche superficielle :** adénoïde, très lâche, infiltrée de nombreux éléments cellulaires (Lymphocytes, histiocytes, mastocytes) expliquant son important potentiel immunologique.
- **Une couche profonde :** fibreuse constituée de faisceaux denses de fibres collagènes entremêlées de fibres élastiques (Karai et Horiguchi, 1984).

c- Zones de transition

La portion marginale est un épithélium malpighien stratifié qui fait suite au revêtement cutané. Il s'en différencie par l'absence de kératinisation. Le passage d'un type cellulaire à l'autre se fait brutalement.

On a insisté sur l'obliquité très particulière des cellules au niveau de cette zone de transition. La transition entre l'épithélium malpighien stratifié de la zone marginale et

l'épithélium cylindrique de la conjonctive tarsienne se fait au niveau du pli sous-tarsal. Cette transition assez brusque est surtout marquée par une différence de niveau (**Saraux et al,2010**).

d- Les glandes de la conjonctive

- Les glandes séreuses: ce sont les glandes lacrymales accessoires. Il s'agit des glandes de Wolfring; situées entre le tarse et le cul de sac conjonctival et des glandes de Krause situées au niveau de cul de sac conjonctival.
- Les glandes à mucus: ce sont des cellules à mucus dites cellules caliciformes. Ces glandes sont situées au niveau de l'épithélium de la conjonctive bulbaire et nasale.
- Les glandes de Henle: ce sont des cellules à mucus, situées au niveau de la conjonctive tarsale (**Abdelaoui, 2014**).

e- Barrière protectrice

La conjonctive possède tous les éléments de la réponse immune:

- Réponse immune humorale spécifique grâce aux plasmocytes en grand nombre dans le chorion et synthétisant les cinq classes d'immunoglobulines (Ig).
- Réponse immune humorale non spécifique avec les différents médiateurs de la réponse immune (cytokines, facteurs de croissance, histamine, prostaglandines, complément).
- Réponse immune cellulaire grâce à ses nombreux lymphocytes. Les lymphocytes B synthétisent les différentes Ig et les lymphocytes T sont impliqués dans la plupart des réactions immunes grâce à leur coopération avec les lymphocytes B et la synthèse de la plupart des cytokines permettant le recrutement d'autres cellules immunocompétentes (polynucléaires, macrophages, cellules K [killer], cellules NK [naturel killer], plaquettes...) (**Friedlander,1993**).

I .2.2.2 La cornée

La cornée est constituée d'avant en arrière de cinq couches: l'épithélium, la membrane de Bowman, le stroma, la membrane de Descemet et l'endothélium (**Figure.07**).

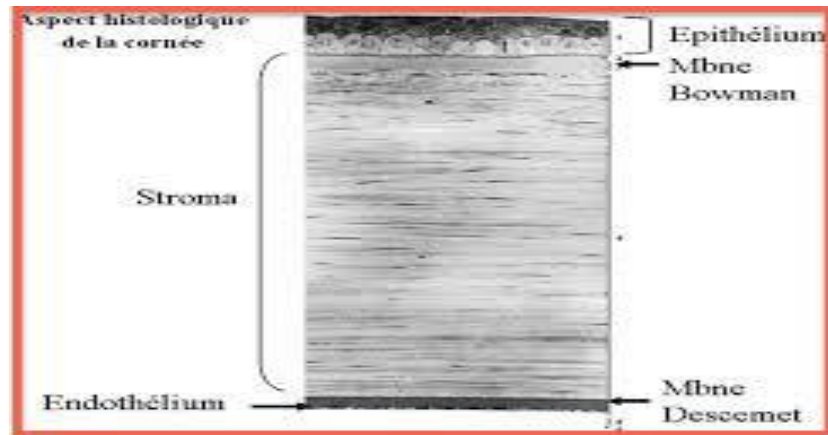


Figure.07: Anatomie microscopique de la cornée(Theil-Pilon,1987).

a) L'épithélium cornéen

Il est pavimenteux stratifié, composé de 5 à 7 assises de cellules au centre et entre, 8 à 10 assises en périphérie. Son épaisseur est de 50 à 60 μm (10% de la cornée). Cet épithélium est indissociable du film lacrymal qui est composé de trois couches: une couche superficielle lipidique: (0,1 μm) sécrétée par les glandes de Zeiss et de Meibomius. Une couche intermédiaire aqueuse : (7 μm) sécrétée par les glandes lacrymales et une couche profonde, riche en mucus sécrétée par les cellules caliciformes.

L'épithélium cornéen est composé de trois couches de cellules ; une couche superficielle, une couche intermédiaire et une couche basale qui repose sur la membrane basale. Cette membrane sépare l'épithélium de la membrane de Bowman (Barraquer,1965).

b) La membrane de Bowman

Située entre la lame basale épithéliale et le stroma, c'est une couche acellulaire de 8 à 14 μm d'épaisseur, correspondant à la condensation de fibres de collagène et de protéoglycanes. Elle est synthétisée pendant la gestation probablement par les cellules basales épithéliales (Rigal et al, 1993).

c) Le stroma

Représente 90% de l'épaisseur de la cornée. Histologiquement, le stroma est composé d'une substance fondamentale, de kératocytes et de lamelles de collagène.

A l'intérieur de chaque lamelle, les fibrilles de collagènes sont parallèles entre elles d'où la transparence cornéenne et sa résistance mécanique (Barraquer, 1980).

d) La membrane de Descemet

Elle correspond à la membrane basale de l'endothélium qu'elle sépare du stroma. Transparente, très résistante, elle est sécrétée par l'endothélium vers le quatrième mois de gestation, puis devient incapable de se régénérer (**Renard et al, 2001**).

e) Endothélium

C'est la couche la plus postérieure de la cornée. Elle est constituée d'une seule couche cellulaire. Qui assure un triple rôle : de synthèse, de barrière interne et de transport actif (**Abdelaoui, 2014**).

I .2.2.3 Le limbe

L'épithélium limbique est la transition entre l'épithélium cornéen pavimenteux pluristratifié et l'épithélium conjonctival de type cylindrique à deux assises cellulaires. La taille des cellules basales limbiques diminue, leur contingent mitochondrial augmente, et leur face basale présente de nombreuses digitations qui augmentent la surface d'échange et le pouvoir adhésif. Entre les cellules épithéliales limbiques s'insinuent quelques mélanocytes et cellules de Langerhans.

Sur le plan histologique, les fibres de collagène constituent l'essentiel du limbe. Le plan sous-épithélial n'existe que dans ses les deux tiers externes du limbe, et correspond au limbe chirurgical. La membrane de Descemet. Le limbe est riche en cellules immunitaires telles que: (fibroblastes, macrophages, lymphocytes, plasmocytes, mélanocytes, cellules de Langerhans) (**Sommers, 2013**).

I .2.3. Composition**I .2.3.1 Le filme lacrymal**

Le film lacrymal se compose de plus de 98 % d'eau et possède une épaisseur constante d'environ 7 à 8 Pm (**Chen et al, 1995**), Il était classique jusqu'à présent de présenter le film lacrymal en trois couches (**figure.09**):

- **La couche profonde mucinique** : de 0,02 à 0,05 μm , qui permet la formation de la surface hydrophile sur l'épithélium, est sécrétée par les cellules caliciformes de l'épithélium conjonctival, et par les glandes de Henle. Elle contient diverses mucines et est maintenue en place par les projections microscopiques des cellules superficielles de l'épithélium (**Brian-Foster, 2013**).

- **la couche aqueuse** : d'une épaisseur de 7 μm est composée d'eau, d'électrolytes et de diverses protéines. Cette couche est surtout sécrétée par les glandes lacrymales situées dans la partie supéro-temporale de l'orbite (**Brian- Foster, 2013**).
- **Une couche lipidique** : superficielle de 0,1 μm , sécrétée par les glandes sébacées palpébrales de Meibomius, de Zeiss et de Moll ; elle contient principalement des triglycérides, du cholestérol et des acides gras libres. Outre son rôle lubrificateur, elle retarde l'évaporation de la couche aqueuse intermédiaire (**Ducasse et al, 2006**).

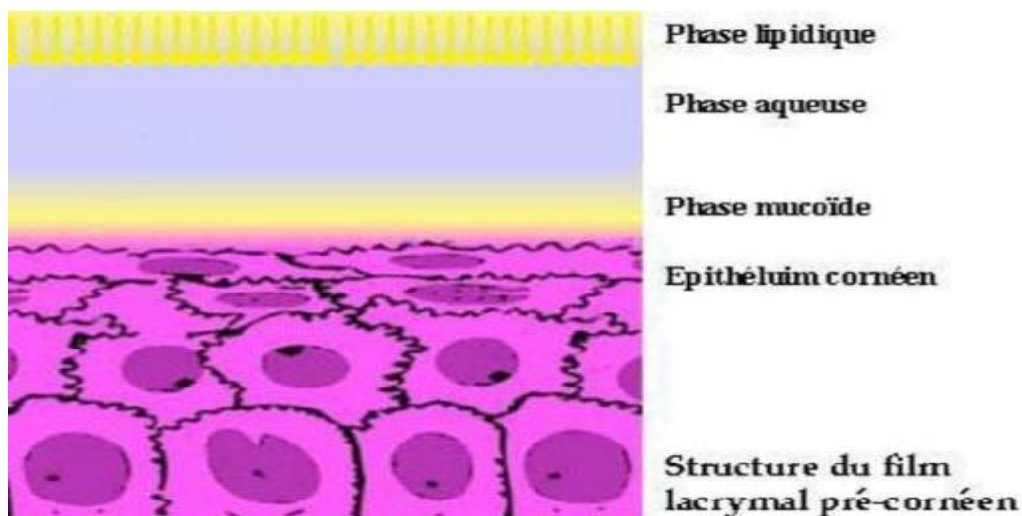


Figure.08: structure du film lacrymale (**Brian-Foster, 2013**).

I .2.3.2 Physiologie

La conjonctive assure la sécrétion lacrymale de base, par les glandes lacrymales accessoires. Le système sécrétion de base est le fait de trois sortes de glande accessoireresponsible de la sécrétion de trois couches du film lacrymal.

- **Le système sécréteur de mucine** : Il est responsable de la sécrétion de lacouche interne du film lacrymal. Il comprend les cellules sécrétoiresconjonctivales à mucus, les glandes de Henle situées au niveau de laconjonctive du tarse, les glandes de Manz situées le long d'un anneau péri cornéen.
- **Le système sécréteur de la couche hydrique intermédiaire** : Il est formé parles glandes de Krause et les glandes de Wolfring.
- **Le système sécréteur des lipides** : Responsable de la sécrétion de la coucheexterne du film lacrymal. Il est constitué par les glandes Meibomius d'importance physiologique essentielle, les glandes de Zeis et les glandes de Moll (**Bec et Arne, 2016**).



Chapitre 02 : Le pterygion .



I. Définition

Le ptérygion est une lésion de la surface oculaire, impliquant seulement un ou les deux yeux. Il a la forme d'un triangle tissu fibro-vasculaire ressemblant à une sangle qui s'étend sur la surface épi bulbaire de la conjonctive, avec le fond de triangle sur la conjonctive nasale et pointant vers la cornée. Il peut progresser sur le centre de la cornée.

Les données récemment publiées ont montré que la maladie est un processus actif de prolifération cellulaire, en cours du remodelage du tissu conjonctif, angiogenèse et inflammation (**Kammoun, 2001**).

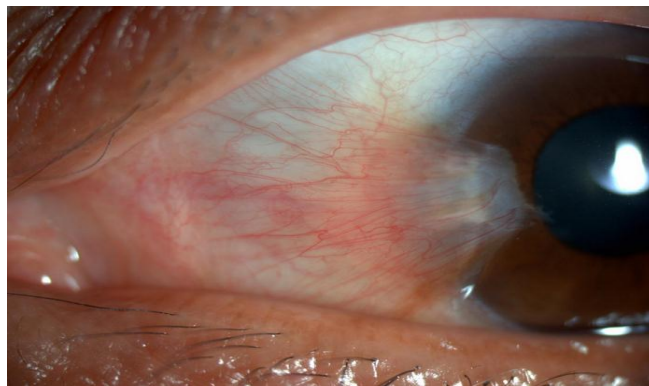


Figure.9 : Le ptérygion (**Minas et al, 2013**).

II. Anatomopathologie du ptérygion

II.1 Analyse histologique

Le ptérygion est une lésion d'épaisseur variable immédiatement sous la conjonctive bulbaire et l'épithélium limbique (**Spencer, 1996**). Cette lésion ressemble histologiquement à des fibres de collagène dégradées et des fibres de tissu élastique normal. Elle a une coloration très éosinophile.

À la cornée, le tissu ptérygial est situé entre le stroma et l'épithélium cornéen, la membrane de Bowman étant détruite plus ou moins partiellement dans les formes envahissantes.

La zone progressive de Fuchs est l'envahissement de la cornée par les fibroblastes du ptérygion. Ces fibroblastes intra-cornéens sont situés entre la membrane basale et la membrane de Bowman.

II.2 Classification

En fonction de son empiètement sur la cornée, le ptérygion à été classé en 3 types :

- a- Le type I :** Il correspond à la forme de début de la maladie. L'envahissement cornéen dépasse pas 2 mm. Le corps ptérygial n'a ni épaisseur, ni consistance.
- b- Le type II :** Il correspond à une forme évolutive de la maladie. L'empiètement cornée se situe entre 2 et 4 mm et atteint la zone para-centrale. L'épaisseur du corps est importante, les vaisseaux y sont nombreux et dilatés, la zone progressive large.
- c- Le type III :** Il est plus rare et correspond à une forme très évoluée. L'envahissement cornéen est supérieur à 4 mm, atteint l'aire pupillaire. Dans ce dernier type le ptérygion s'accompagne d'une baisse de l'acuité visuelle. Les vaisseaux sont abondants, et la zone progressive de Fuchs est bien visible (**Oudanane, 2012**).

II.3 localisation

Le ptérygion se localise préférentiellement sur la conjonctive bulbaire, sur la fente palpébrale et en nasal dans 90% des cas. Cependant, il peut également être nasotemporal (10%) ou exceptionnellement temporal. Il peut apparaître dans un seul œil ou les deux yeux du patient (**Clearfield et al, 2016**).

Trois composantes forment le ptérygion (**figure.10**)

- La tête : elle est de forme arrondie ou pointue, aux contours plus ou moins réguliers, fortement adhérente à la cornée, non mobilisable, elle progresse vers l'aire pupillaire. Elle est responsable de la baisse de l'acuité visuelle par l'astigmatisme induit et / ou par l'envahissement du centre optique.
- Le col : il correspond à la partie limbique du ptérygion, entre la base bulbaire et le sommet cornéen. Il adhère fortement au limbe.
- Le 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 sévères (**Szwarcberg et Flament,2001; Oudanane, 2002**).

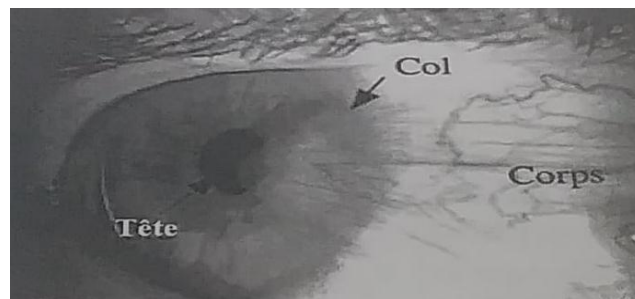


Figure.10: Les différentes parties du ptérygion (**Oudanane, 2002**).

III. Les symptômes du ptérygion

a- Excroissance tissulaire au niveau de l'œil

- Le développement d'un ptérygion est caractérisé par l'apparition d'une petite masse de tissu dans le blanc de l'œil. Celle-ci se développe généralement dans le coin interne de l'œil mais peut parfois être constatée dans le coin externe.
- Dans la majorité des cas, la présence d'un ptérygion n'entraîne pas d'inconfort. L'excroissance reste localisée dans le coin de l'œil. Au stade initial, le ptérygion reste donc asymptomatique.

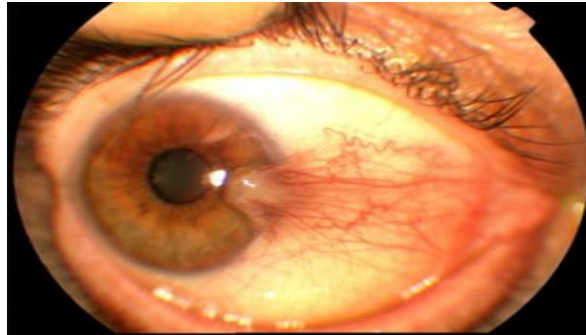


Figure.11: Présente de l'excroissance tissulaire au niveau de l'œil.

b- Irritations possibles

Il arrive que le ptérygion poursuive son extension. La masse de tissu rose et blanche a alors tendance à provoquer une sensation désagréable au niveau de l'œil. On peut constater : des picotements ; une sensation de brûlure ; une sensation de présence de corps étrangers.

Ces symptômes sont accentués lors de l'exposition au soleil. Le ptérygion prend une coloration rouge et un larmoiement peut se manifester.

c- Troubles visuels possibles

Dans les cas les plus sévères, la masse tissulaire va s'étendre jusqu'à la cornée et en altérer la structure, La déformation de la courbure de la cornée a pour conséquence une diminution de la vision (**Cornand, 1990**).

IV. Facteurs Etiologiques

IV.1 Facteurs principales

L'exposition aux radiations solaires est en effet le facteur commun rencontré dans toutes les zones d'endémie ptérygiale, les radiations ultraviolettes (entre 2900 et 3 200 μm) sont la cause essentielle des microtraumatismes responsables des lésions cornéo conjonctivales (**Cameron, 1962; Coroneo et al, 1999; Mc Carty et al, 2000; Threlfall, 1999**).

IV.2 Facteurs secondaires

D'autres facteurs ont un rôle plus secondaire : en effet l'évolution d'un ptérygion est sous la dépendance de nombreux facteurs étiologiques ayant participé à sa naissance comme : la poussière (le ptérygion s'observe dans les régions empoussiérées et est favorisé par les irritations de la surface oculaire), le vent, la chaleur et la sécheresse (Ce sont des facteurs importants favorisant l'évaporation des larmes. Cependant, des travaux ont montré que l'on observe également des pourcentages élevés de ptérygion dans des zones très humides) (**Diponegro, 1936; Hilgers, 1960**).

V. Les théories expliquant l'apparition du ptérygion

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer la pathogènes du ptérygion, telles que :

- **La théorie génétique et Tumorale** : elle repose sur l'existence d'antécédents héréditaire dans 30% des cas, Cependant ce chiffre est biaisé par le fait que ces familles vivent dans un environnement péographique et socioéconomique prédisposant, exposant aux microtraumatismes mes de la surface oculaire et aux rayonnement solaires. Il est admis que certains gènes supresseurs tumoraux sont sensibles aux rayons UV (tel que : le gène p53).leur mutation peut jouer un rôle dans le pathogénie du ptérygion (**Szwarcberg et Flament,2001; Oudanane, 2002**).
- **La théorie de l'angiogenèse et du VEGF**: il à été démontré dans plusieurs études l'existence de l'antigène au cours de la formation de ptérygion. Ce processus se caractères par la croissance de niveaux vaisseau sanguine (néo-vascularisation), à partir de vaisseaux préexistants. Physiologiquement, il jeu un rôle dans la croissance, le développement et la

cicatrisation du tissu. Dans les cas pathologique, il favorise la croissance tumorale. Il existe plusieurs facteurs de croissance stimuler l'angiogénèse tels que : le FGF (fibroblast growth factor).et le PDGF (platelet derived growth factor).le VEGF (vésculaire endothéliales growth factor)semble jouer le rôle le plus important dans le développement du ptérygion via la prolifération des cellules endothéliales en formant de nouveaux capillaires. En se liant à son récepteur, le VEGF stimule la production du NO, ce qui conduit à l'augmentation de la perméabilité vasculaire (**Oudanane, 2002**).

- **La théorie virale :** Elle a été évoquée en raison de l'allure épidémique du ptérygion dans certaines régions du globe, mais aucune analyse virale n'a jamais confirmé cette hypothèse (**Dushku et al, 1999**).Piras a recherché l'ADN de l'humain papillomavirus (HPV) par Polymerase Chain Reaction (PCR) dans des biopsies de ptérygions et suggère que celui-ci pourrait jouer un rôle dans sa pathogénie (**Twelker et al, 2000**). Pour d'autres, la formation du ptérygion ne serait pas influencée par cet agent infectieux. Son rôle est donc toujours controversé. En outre, toute infection virale, par l'inflammation qu'elle induit, est susceptible de favoriser la croissance du ptérygion (**Schellini, Yokama, 2006**).
- **La théorie de l'irrégularité du film lacrymal et la théorie biochimique :** l'irrégularité du film lacrymal et le changement de la composition chimique du mucus du ptérygion (anomalie des mucines) en rapport avec une anomalie de certaines enzymes qui le synthétisent, vont générer une réponse conjonctivale avec prolifération des tissus conjonctivaux inflammatoires vers le centre corné. La discontinuité du film lacrymal à la jonction comé-limbique résultant de l'ablation chirurgicale du ptérygion. Pourrait conduire à la récurrence (**Szwarcberg et Flament,2001; Oudanane, 2002**).
- **La théorie du déficit en cellules souches limbiques :** l'exposition chronique aux radiations UV constitue probablement le principal facteur d'altération des cellules souches limbiques.Il en résulterait une perte du rôle de ces cellules comme barrière anatomique et fonctionnelle contre l'invasion de l'épithélium cornéen par l'épithélium conjonctival (**Oudanane, 2012**).
- **La théorie des métalloprotéines :** les métalloprotéines sont des enzymes dépendant du zinc et du calcium, synthétisées par les fibroblastes. Elles dégradent la matrice extracellulaire et les jonctions intercellulaires. A l'état physiologique, elles sont impliquées dans le phénomène de cicatrisation. A l'état pathologique, elles sont surexprimées. En effet, il a été remarqué qu'elles étaient exprimées anormalement au niveau des biopsies, des cellules épithéliales en culture et des fibroblastes de ptérygion. Elles joueraient un rôle dans

l'invasion de la corné (avec dissolution de membrane de Bowman) par les cellules ptérygiales (Oudanane, 2012).

- **La théorie inflammatoire** : l'augmentation de certaines cytokines pro-inflammatoires et de certain facteur de croissance a été rapportée dans les ptérygions. Notamment, les interleukines et le facteur de nécrose- α (TNF- α) augmentent à la surface oculaire en cas de lésions par les radiations solaires. Tous ces médiateur de l'inflammation sont produit par les cellules épithéliales et / ou les fibroblastes du ptérygion. Ils ont un rôle dans de multiples stades de développement du ptérygion (développement, prolifération, migration cellulaire, invasions, chimiotactisme du cellulaire inflammatoire, angiogenèse et induction des métalloprotéines) (Bouyaqba, 2014).

VI. Traitement

VI.1 Traitement prophylactique

La prévention du ptérygion repose sur la protection des sujets exposés vis à vis des facteurs à l'origine de cette néoformation. Le port de lunettes enveloppantes avec verres teintés et filtrants (élimine au maximum les rayonnements ultraviolets et protège la surface oculaire des microtraumatismes). Le reclassement professionnel des métiers à risque (ouvriers du feu, travail en atmosphère agressive.. .), destiné à supprimer un environnement atmosphérique (Al-Bdour et Al-Latayef, 2004).

VI.2 Traitement médical

a) **Les collyres antiseptiques** : Ils sont utiles en pré ou en post-opératoire pour lutter contre les surinfections.

b) **Les collyres corticoïdes** : En diminuant la vascularisation, les phénomènes inflammatoires et l'activité fibroblastique, ils sont un adjuvant post-opératoire indispensable (Yaisawang et Piyapattanakorn, 2003).

c) **Les antimétabolites** : Ils s'opposent à la prolifération cellulaire caractérisant le ptérygion et sont utilisés comme adjuvants à la chirurgie:

- **Le thiotépa (triéthylèthiophosphoramide)** : Utilisé dans la prévention des récurrences postopératoires (Meacham, 1962 ;Tassy et Ribe, 1999).
 - **La mitomycine C (Antibiotique à propriété antimitotique)** : la mitomycine C inhibe la prolifération capillaire (Meacham, 1962).
- d) Le Bévacicumab (Avastin)** : C'est une molécule anti-angiogénique. Elle trouve par la suite une implication dans le traitement de maladies oculaires (Bahar et al, 2008;Bekibele et Baiyeraju, 2008).
- e) Le 5-fluorouracile (anti-métabolite)** : Une étude contrôlée et prospective a montré son efficacité dans le traitement des ptérygions en diminuant le taux de récurrences (Prabhasawat et Tesavibul, 2006).
- f) Le tranilasté (antiallergique)** : réduirait *in vitro* de manière significative la prolifération des fibroblastes issus des ptérygions et pourrait éviter la récurrence ou le développement du ptérygion *in vivo* (Chiang et al, 2007).

VI.3 Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est le seul permettant une éventuelle guérison du ptérygion, particulièrement dans les formes évolutives, graves ou récidivantes de la maladie. et L'objectif premier est d'éviter la complication majeure et parfois désespérante de la chirurgie du ptérygion. Plus d'une centaine de protocoles ont été décrits, c'est dire qu'aucune des techniques ne donne entière satisfaction.

- **Excision sans greffe tissulaire** : telles que Excision simple (une excision complète de l'ensemble de la lésion ptérygiale) (Korvin), Excision et rapprochement conjonctival simple(Elle consiste à suturer les deux lèvres de la conjonctive excisée, Excision et déviation, Excision avec glissement conjonctival pédiculé(Cornand, 1989), Excision et translation des lambeaux conjonctivaux ou technique d'Hervouet (Cornand et al).
- **Excision avec remplacement du tissu cornéen réséqué** : telles que allogreffes de cornée (kératoplasties lamellaires : Cette technique a l'avantage de restaurer l'intégrité structurale cornéenne), Autogreffes de cornée autokérato-conjonctivo-plastie, Auto et allogreffes de limbe, Thérapie cellulaire épithéliale (greffes de cellules souches limbiques cultivées *in vitro*) (Laughrea et Arentsen, 1986; Nakamura et al, 2003).

VI.4 Indications thérapeutiques

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

- **Le ptérygion quiescent** : En l'absence de signe d'évolutivité (majoration des signes fonctionnels, modification de l'astigmatisme, augmentation de la vascularisation, progression du ptérygion ...) ou de complications (diplopie, baisse d'acuité visuelle...), sous réserve comportant la mesure de l'acuité visuelle, de l'astigmatisme et des mensurations du ptérygion avec réalisation de photographies.
- **Le ptérygion évolutif** : Un ptérygion ne présentant pas d'indication chirurgicale doit bénéficier d'une surveillance régulière afin de déterminer son caractère évolutif. La technique idéale n'existe pas, mais on peut proposer une autogreffe limbo-conjonctivale.
- **Le ptérygion malin ou récidivant** : L'autogreffe limbo-conjonctivale nous paraît être la technique la mieux adaptée. La kératoplastie lamellaire cornéo-sclérale « à cheval sur le limbe » associant un ou plusieurs greffons en « patchwork » est une technique sûre, mais se heurtant aux problèmes réglementaires de prélèvement, aux difficultés techniques de microchirurgie et à la nécessité d'assurer un suivi et des soins réguliers et prolongés, conditions peu adaptées dans les zones d'endémie. Dans ces pays à forte prévalence, on pourra donc associer à l'excision simple un traitement de surface par anti-VEGF par exemple (Oudanane, 2012).



**Chapitre 03 : L'angiogenèse
(et leur relation avec les
tumeurs)**



I. Définition de l'angiogenèse

Est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants qui permettent d'irriguer notamment les tumeurs cancéreuses (Carmeliet, 2005).

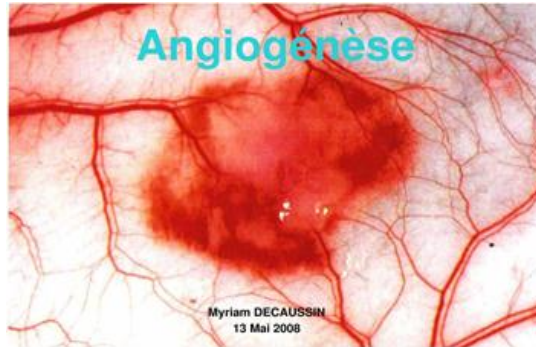


Figure.12 : Une vraie image montrant l'angiogenèse.

II. Les types de l'angiogenèse

L'angiogenèse persiste toute la vie, chez l'adulte on distingue deux types d'angiogenèse, une physiologique et une pathologique :

II .1 Angiogenèse physiologique

Formation de néo vaisseaux dans des circonstances normales. On la retrouve au niveau de l'endomètre, corps jaunes (plus généralement au niveau de tissus soumis au cycle menstruels chez la femme), le placenta, la cicatrisation, en cas de reperméabilisation de thrombose, au niveau du muscle en cas d'exercices physique le muscle doit s'adapter aux efforts Ce sont des situations assez limitées, il n'y en a que 5.

II.2. Angiogenèse pathologique

Formation de vaisseaux dans des situations anormales, pathologies, pour lesquelles se développent des thérapies ciblées qui visent les vaisseaux formés thérapies anti-angiogéniques.

Elle se retrouve dans deux sortes de situations :

- Les tumeurs au sens large (bénignes ou malignes).

-Les pathologies non-tumorales (ex: rétinopathie diabétique, DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) psoriasis, polyarthrite rhumatoïde.

- Lors de l'angiogenèse pathologique ou physiologique, le mécanisme moléculaire est le même, ce sont des mécanismes complexes et qui impliquent de multiples voies de signalisation (Talagas, 2014).

III. les étapes de l'angiogenèse

Ce processus s'effectue en deux étapes : l'initiation et la résolution. Durant l'initiation, les vaisseaux se dilatent et deviennent perméables. La matrice extracellulaire se dégrade et on assiste à un bourgeonnement des vaisseaux, c'est-à-dire que les cellules endothéliales prolifèrent et migrent pour former de nouveaux tubes endothéliaux. Le but de la phase de résolution est de stabiliser les vaisseaux constitués. La migration et la prolifération cellulaire est stoppée la membrane basale est reconstituée, les jonctions cellulaires mûrissent et les parois des vaisseaux se reforment avec le recrutement des cellules péri vasculaires, les péricytes (Jacques et Maud, 2009).

a. Les étapes de l'angiogenèse normale

L'angiogenèse est un processus biologique complexe qui se déroule en deux phases :

- **Phase d'activation (Initiation)** : destruction et détérioration de la membrane basale autour du récepteur actuel et son efficacité, en plus de la migration et de la propagation des cellules endothéliales, ainsi que de la formation d'un groupe de nouvelles cellules endothéliales et de la cavité grâce à l'intervention des facteurs suivants: VEGF , FGF, ANG-2. Et qui migrent dans une certaine direction à partir de la membrane plasmique.
- **Phase de maturation (Résolution)** : du nouveau vaisseau est stabilisé par la reconstruction de la membrane basale, puis par la maturation des jonctions cellulaires et de l'assemblage des parois (recrutement cellulaire autour des vaisseaux), à ce stade interviennent les facteurs suivants: VEGF, ANG-1, TGFB , BMP-9 (Jacques et Maud, 2009).

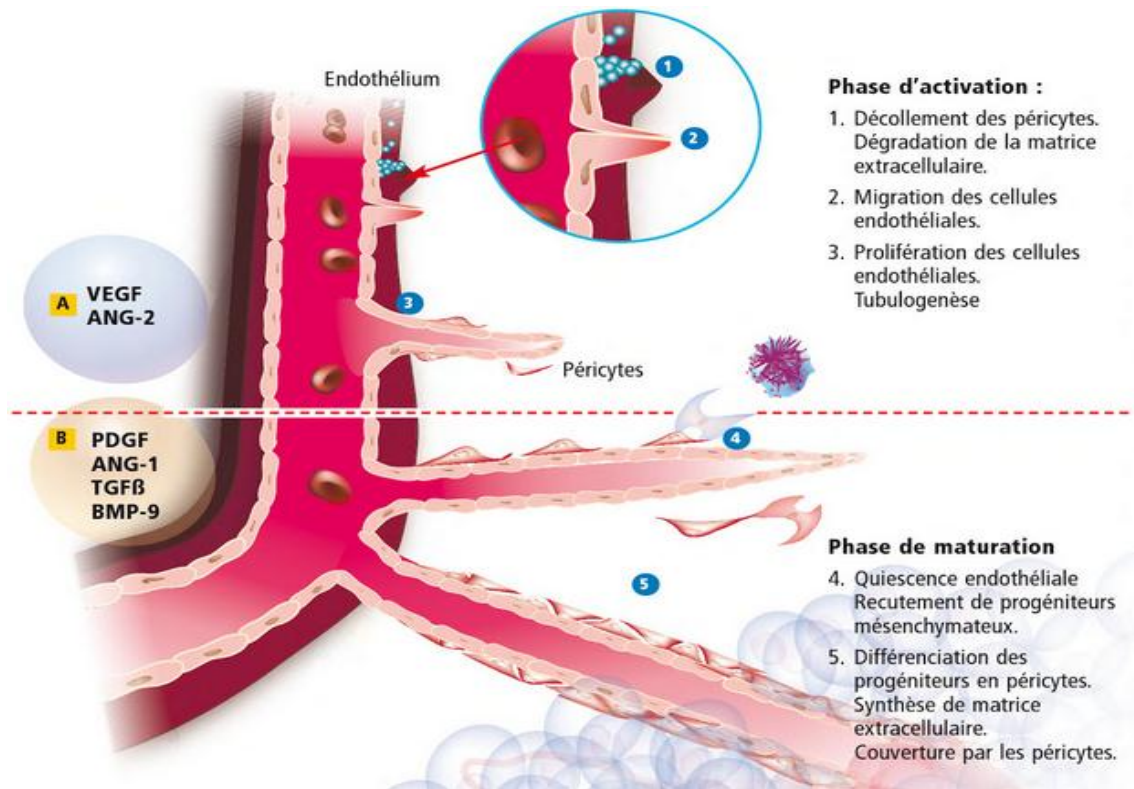


Figure.13 : les étapes de l'angiogenèse normale (Jacques et Maud, 2009).

IV. L'angiogenèse tumorale

En situation saine, la prolifération cellulaire fait partie d'un vaste programme de construction du tissu qui s'accompagne naturellement d'une induction de l'angiogenèse. À l'inverse, la prolifération des cellules tumorales est anormale et par conséquent la croissance de la tumeur ne s'accompagne pas de l'angiogenèse. La prolifération de ces cellules provoque leur éloignement de la circulation sanguine. Lorsque la tumeur atteint une certaine taille, sa croissance s'arrête puisqu'elle n'est plus suffisamment alimentée par la circulation sanguine (Figure.14).

Les tumeurs qui font l'acquisition de cette capacité induisent l'angiogenèse de façon permanente en sécrétant des facteurs angiogéniques tel que le VEGF qui active la prolifération des cellules endothéliales pour vasculariser la tumeur. Cette stimulation dérégulée donne naissance à un réseau vasculaire tumoral désorganisé et anarchique. Une tumeur qui est capable d'induire l'angiogenèse peut croître de façon démesurée puisqu'elle n'a plus de limite d'approvisionnement. Cette forte croissance tumorale peut asphyxier les tissus sains de

l'organe que la tumeur occupe et peut provoquer leur mort, ce qui a pour conséquence de menacer la fonctionnalité de l'organe touché (Folkman, 1971 ; Gimbrone *et al*, 1974).

En l'absence de vaisseaux sanguins, seule la diffusion passive permet l'apport d'éléments nutritifs vers les cellules tumorales ou le rejet de déchets vers le milieu extérieur, ce qui limite de façon très importante la taille des carcinomes *in vivo*. En revanche, l'expansion rapide de la population tumorale est souvent corrélée à la vascularisation de la tumeur par de nouveaux capillaires.

Il est cependant important de remarquer que la capacité des cellules tumorales à induire l'angiogenèse n'est pas toujours corrélée à leur malignité. Ainsi, beaucoup de tumeurs endocrines, comme l'adénome de la surrénale, sont des tumeurs bénignes fortement vascularisées. Par ailleurs, certaines populations de cellules tumorales peuvent échapper aux exigences de la vascularisation, en croissant d'une façon diffuse ou sous forme de mince couche, sur les méninges, la plèvre ou autour des gaines nerveuses (Folkman, 1992).

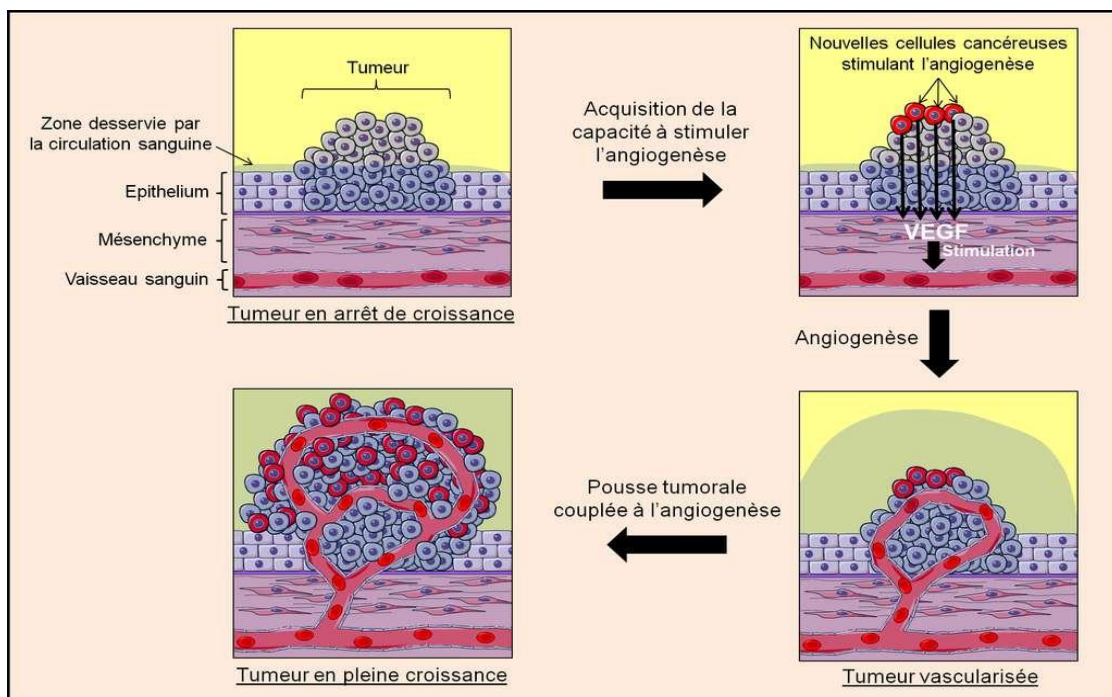


Figure.14 : L'angiogenèse tumorale.

V. Analyse moléculaire de l'angiogenèse tumorales et facteurs angiogénétique

La formation de nouveaux vaisseaux sanguins, ou angiogenèse, constitue une étape cruciale du développement de la plupart des tumeurs solides. De nombreux acteurs moléculaires, isolés de cultures de cellules endothéliales, ont été impliqués dans ce processus angiogénique:

V.1 Les FGF acides et basiques

Les fibroblast growth factors de type acide ou basique (aFGF (acidic fibroblast growth factor) et bFGF (basic fibroblast growth factor)) figurent parmi les premiers facteurs angiogéniques dont la séquence a été établie. Ils se distinguent de la plupart des autres facteurs par l'absence de séquence signal qui les dirigerait vers le circuit normal de sécrétion. Il est possible que ces FGF soient exportés par un mécanisme de sécrétion inhabituel qui ne nécessite pas de peptide signal, ou par diffusion à la suite de la mort des cellules. Un modèle expérimental illustrant l'importance de l'angiogenèse tumorale a été obtenu en injectant dans des souris nue des fibroblastes dans lesquels avait été transfecté le gène codant le bFGF fusionné avec une séquence signal qui assure l'exportation (**Hori et al, 1991**).

V.2 Le VEGF

Le vascular endothelial growth factor (VEGF) est un mitogène moins efficace que le bFGF pour les cellules endothéliales. Ce facteur a été nommé aussi vascular permeability factor (VPF) parce qu'il induit une augmentation de la perméabilité de ces cellules, *in vitro*, et qu'il pourrait être responsable de la grande perméabilité des vaisseaux sanguins qui irriguent les tumeurs solides (**Breier et al, 1992**).

V.3 Le PDGF

Pendant longtemps on a pensé que les cellules endothéliales ne répondaient pas au platelet derived growth factor (PDGF).

Cette conclusion se fondait sur des expériences utilisant des cellules endothéliales de gros vaisseaux, aorte ou veine ombilicale. En outre, aucune preuve directe de l'activité angiogénique du PDGF n'avait été rapportée. Cependant, les cellules endothéliales de petits

vaisseaux ou capillaires expriment au moins un des récepteurs du PDGF, et le PDGF est mitogène pour ces cellules (**Beitz et al, 1991**).

Au cours de l'angiogenèse dans le placenta humain et dans des glioblastomes, la plupart des cellules endothéliales des microcapillaires expriment à la fois le gène du PDGF-B et celui du récepteur du PDGF-B (**Holmgren et al, 1991**).



Chapitre 04 : Les tumeurs et Les facteurs tumoraux.



I. Définition de tumeur

Le terme de tumeur (synonyme : « néoplasme » ou « néoplasie ») désigne actuellement une prolifération cellulaire excessive aboutissant à une masse tissulaire ressemblant plus ou moins au tissu normal homologue (adulte ou embryonnaire), ayant tendance à persister et à croître, témoignant de son autonomie biologique.

Le développement et la croissance d'un tissu ou d'un organe sont conditionnés par des processus complexes permettant la régulation des différentes étapes de la vie d'une cellule : la prolifération, la différenciation, la sénescence et la mort cellulaire programmée. Tous ces phénomènes sont aussi mis en jeu lors du renouvellement des cellules dont la durée de vie est limitée. Au sein d'un tissu, l'équilibre entre ces processus est à l'origine de l'homéostasie tissulaire. Les anomalies de cette homéostasie, par augmentation de la prolifération et/ou diminution de la mort cellulaire, sont à l'origine de l'accumulation des cellules aboutissant à la formation d'une tumeur macroscopiquement visible (**Mosnier et al, 2005**).

II. Les formes des tumeurs

II.1 Tumeurs malignes et bénignes

II.1.1 Tumeurs Malignes

- **Caractères macroscopiques** : Les tumeurs malignes sont mal limitées, non encapsulées ; elles détruisent et envahissent l'organe dans lequel elles ont pris naissance, ainsi que les organes de voisinage. Leurs contours sont irréguliers. Les foyers de nécrose et d'hémorragie sont habituels (**Tableau.01**) (**CoPath, 2011_2012**).
- **Caractères histologiques** : Les cellules tumorales malignes présentent habituellement des caractères anormaux (caractères cytologiques de malignité). Le tissu tumoral est plus ou moins différencié. Il « caricature » le tissu normal orthologue (**Tableau.01**) (**Mosnier et al, 2005**).

II.1.2 Tumeurs bénignes

- **Caractères macroscopiques** : Les tumeurs bénignes sont généralement arrondies, bien limitées, voire encapsulées. On peut les enlever facilement par exérèse chirurgicale, complète et limitée. Elles refoulent les tissus avoisinants sans les envahir. Les remaniements sont d'intensité variable selon le type et la taille de la tumeur.

Il est possible qu'il y ait des zones de nécrose (nécrose ischémique mécanique) si la tumeur est volumineuse et ancienne par compression des tissus. Cependant une tumeur bénigne n'est généralement pas nécrosée (**Tableau.01**) (**CoPath, 2011_2012**).

- **Caractères histologiques :** Le tissu tumoral reproduit de très près la structure du tissu initial (tumeur différenciée). Les cellules ont une morphologie normale et ne présentent aucun caractère de malignité, Il n'y a pas d'invasion des tissus voisins. Les tumeurs bénignes refoulent sans les détruire les tissus sains de voisinage : elles sont expansives. (ex : adénome du foie) (**Tableau.01**) (**CoPath, 2011_2012**).

Tableau 01 : Différence entre tumeurs bénignes et malignes

Tableau récapitulatif tumeurs bénignes/malignes	
Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes
Bien limitée	Mal limitée
Encapsulée	Non encapsulée
Histologiquement semblable au tissu d'origine (bien différenciée)	Plus ou moins semblable au tissu d'origine
Cellules régulières	Cellules irrégulières (cellules cancéreuses)
Croissance lente	Croissance rapide
Refoulement sans destruction des tissus voisins	Envahissement des tissus voisins
Pas de récurrence locale après excision complète	Excision complète difficile. Récurrence possible après excision supposée complète
Pas de métastase	Métastases

III. Les marqueurs tumoraux

III.1 Définition des marqueurs tumoraux

Ce sont des molécules, le plus souvent des protéines, synthétisées par l'organisme et présentes en situation physiologique et dont la concentration augmente en réponse à la croissance tumorale ou parfois synthétisées par la tumeur elle-même. Ces substances peuvent être détectées dans le sang, les urines, le LCR ou tout autre fluide ou dans un échantillon de

tumeur. Certains marqueurs tumoraux sont spécifiques de certains types de cancers alors que d'autres sont rencontrés dans plusieurs types de cancers. La plupart des marqueurs tumoraux peuvent être élevés dans d'autres situations que le cancer, c'est pourquoi un marqueur tumoral seul ne peut être suffisant pour diagnostiquer un cancer (**Fischbach et Fischbach, 2018**).

III.2 Les différents types de marqueurs

III.2.1 Les marqueurs tumoraux sanguins

A- Alpha-foetoprotéine (AFP) : Le dosage sanguin de l'alpha-foetoprotéine (AFP) peut aider à diagnostiquer, et surveiller la réponse au traitement de différents cancers : cancer primitif du foie, cancer du testicule, cancer de l'ovaire (**Julie Giorgetta, 2019**).

B- Antigène carcino-embryonnaire (ACE) : Le dosage de l'ACE est principalement prescrit pour aider au diagnostic du cancer colorectal et surveiller la réponse au traitement. La valeur de son dosage est aussi considérée comme un facteur pronostique de la maladie. Il peut également être indiqué pour établir le pronostic de patients atteints de différents cancers, comme le cancer du sein et du poumon (**Julie Giorgetta, 2019**).

C- Antigène tumoral 15-3 (CA 15-3) : L'antigène CA 15-3 est un marqueur assez spécifique du cancer du sein. Son taux peut néanmoins être augmenté en présence d'autres cancers : cancers de l'ovaire, du foie et parfois du poumon. Le dosage sanguin du CA 15-3 est généralement réalisé pour vérifier l'efficacité thérapeutique du traitement du cancer du sein, ou dépister une récurrence après la mise en œuvre de traitement (**Julie Giorgetta, 2019**).

D- Antigène carbohydre 19-9 (CA 19-9) : Est un marqueur principal des cancers du tractus gastro-intestinal. Cette substance peut s'élever en cas de cancer de l'ovaire, du pancréas dans certaines maladies inflammatoires, et en cas d'hépatite ou de pancréatite chronique (**Benchimol, 2015**).

E- Antigène tumoral 125 (CA 125) : C'est le principal marqueur tumoral du cancer de l'ovaire (et en particulier des cystadéno carcinomes séreux). Cette substance peut s'élever également en cas de cancer de l'endomètre, d'un adénocarcinome du col utérin, d'un cancer de la trompe utérine, de cancer de l'intestin ou de métastases péritonéales. Certaines affections bénignes peuvent provoquer son augmentation : -grossesse (essentiellement au premier trimestre) -kyste ovarien bénin -endométriose, adénomyose -inflammation de la plèvre, du péritoine ou des intestins, ascite et enfin l'hépatite (**Benchimol, 2015**).

F- Gonadotrophine chorionique humaine (HCG ou BHCG) dans le diagnostic des cancers génitaux : Cette hormone est produite naturellement par le placenta lors de la grossesse. Elle est aussi fabriquée par certaines cellules cancéreuses. Le dosage de la gonadotrophine chorionique humaine (HCG ou BHCG) participe au diagnostic de certains cancers, notamment pour le cancer du testicule, le cancer de l'ovaire (tumeur germinale), et un certain type de cancer de l'utérus. Il aide également à évaluer l'efficacité thérapeutique du traitement (**Julie Giorgetta, 2019**).

Le tableau ci-dessous (**le tableau.02**) indique les valeurs normales et la demi-vie de chaque marqueur tumoral.

Tableau 02 : les valeurs normales et les demi-vies des marqueurs tumoraux (**Benchimol, 2015**).

Marqueur	Valeur normale	Demi-vie
CA 15,3	< 28 U/ml	-
CA 125	< 35 U/ml	-
ACE	< 5 ng/ml	6 à 8 jours
CA 19,9	< 60 U/ml	-
AFP	< 15 ng/ml	5 à 6 jours
Béta HCG	< 5 mUI/ml	36 à 48 heures

G- Antigène prostatique spécifique (APS) : Est une protéine naturellement fabriquée par les cellules de la prostate. Un dosage sanguin permet de mesurer la quantité d'APS dans le sang. Il est utile au dépistage du cancer de la prostate en présence de facteurs de risques (âge, antécédents) ou de symptômes évocateurs. Il présente également un intérêt pour évaluer l'efficacité du traitement et surveiller une éventuelle récurrence. À noter que seulement 1 homme sur 4 dont le taux d'APS est anormal est atteint du cancer de la prostate (**Andriole et al, 2009**).

H- Dosage des cytokines (IL 17, IL 6)

- **IL 17 :** L'interleukine 17 (IL-17 ou IL-17A) est une cytokine à l'origine de la famille de cytokines IL-17. IL-17A a été à l'origine identifiée comme un transcrit d'une cellule

T hybridome chez un rongeur 1. L'IL-17A est essentiellement produite par les lymphocytes T auxiliaires CD4.

La première activité biologique de l'IL-17 humaine a été mise en évidence en 1996 en montrant la production de d'IL-6 et IL-8 par des synoviocytes de malades atteints de polyarthrite rhumatoïde en réponse à l'IL-17 (**Chabaud et al, 1998**). Ceci indiquait le lien entre l'IL-17 et l'inflammation, par l'IL-6, et l'activation des polynucléaires neutrophiles par l'IL-8 (**Fossiez et al, 1996**).

L'IL-17 peut être produit par d'autres cellules que les Th17 comme les lymphocytes T, mais ces derniers en demeurent la source majeure, surtout pour l'IL-17A (**Hoffmann et al, 2015**).

L'IL-17 joue un rôle important dans le développement de plusieurs maladies auto-immunes, et il convient donc de l'étudier plus en détails (**Kolls et Linden, 2004**).

- **IL 6** : L'IL-6 est une cytokine qui peut être produite par les cellules immunitaires mais également par un grand nombre d'autres cellules (chondrocytes, ostéoblastes, cellules β pancréatiques, thyrocytes, fibroblastes.) en réponse à des stimuli très divers (**Kamimura et Hirano, 2003**).

L'IL-6 est considérée comme une cytokine «répondant à l'inflammation ». En effet elle est sécrétée en réponse à des cytokines ou des stimuli de type pro-inflammatoires, mais elle est à l'origine de la mise en œuvre d'événements modérateurs de la réaction inflammatoire (sécrétion de cytokines anti-inflammatoires, libération par le foie des protéines de la phase aiguë de l'inflammation) (**Wang et al, 2012**).

III.2.2 Des marqueurs tumoraux tissulaires

- A- **La protéine p53** : est un facteur de transcription qui joue un rôle important dans le cancer. Découverte en 1979, elle se lie à l'ADN et favorise l'expression de gènes qui doivent réparer les dommages cellulaires. La protéine p53 exerce un contrôle sur le cycle cellulaire et interagit avec des dizaines de gènes. Ainsi, quand la cellule est endommagée, selon la gravité de la situation, l'activation de la protéine p53 peut avoir comme objectif :
- 1- Soit de contrôler la croissance cellulaire : p53 peut bloquer la croissance de la cellule et favoriser sa réparation (**Kastan et al, 1992**).

2- Soit d'induire le suicide de la cellule (mort cellulaire programmée ou apoptose), afin d'éviter que celle-ci ne se transforme en cellule tumorale ; c'est ce qui se passera si le stress cellulaire est trop important (**Mercer et al, 1982 ; Diller et al, 1990**).

-Le P53 est un anti-oncogène qui est muté dans environ la moitié des cancers. C'est pourquoi cette molécule fait l'objet de nombreuses recherches, notamment en quête d'un nouveau médicament contre le cancer (**Soussi, 1993**).

B-La MUC1 : (de Mucin-1) est une protéine active chez les mammifères femelles. Sa fonction protectrice des épithéliums se situe sur l'ensemble de la surface externe de l'endomètre utérin. ... Son gène est le MUC1 situé sur le chromosome 1 humain (**Salathe et Boca, 2001; Li et Cozzi, 2007; Kim et al, 2017**).

C-NY-ESO-1 :est un antigène testiculaire du cancer découvert par la méthode SEREX en 1997 au Ludwig Institute for Cancer Research and Weill Medical College of Cornell University of New York chez des patients ayant un cancer de l'œsophage. La fonction de NY-ESO-1 dans les cellules germinales et les cellules tumorales n'a pas encore été déterminée. Cette protéine fût également détecté dans une multitude de cancers tels que les cancers de peau, de la vessie, des poumons, du foie, de la prostate, des ovaires, des reins, du pancréas, et dans le cancer colorectal (**Gnjatic et al, 2006**).

D-CTA : le CTA (Antigène testiculaire du cancer) , est une protéine de 180 acides aminés qui se trouve normalement dans les spermatogonies des testicules et dans le thymus (**Hunder et al. 2008**).

E-CD56:L'antigène CD56 ou NCAM est une glycoprotéine s'exprimant à la surface des neurones, des glia et des muscles du squelette. Il a été impliqué dans l'adhésion des cellules entre elles, le développement des névrites, la plasticité des synapses, l'apprentissage et la mémoire, Il représente également l'antigène de surface qui caractérise les cellules Natural Killer (NK). Ces lymphocytes sont capables de détruire une cellule tumorale en utilisant des molécules pouvant perforer la membrane cellulaire telles que perforines et granzymes (**Bertrand, 2010**).

F.Des marqueurs anti apoptotiques : Les protéines anti-apoptotiques sont généralement situées dans la membrane externe mitochondriale, et plus rarement dans le cytosol ou dans la membrane du réticulum endoplasmique. Cette sous-famille est composée des protéines Bcl-2, Bcl-XL, Mcl-1, Bcl-W, Bcl2A1 et Bcl-B :

- **Bcl-2** : La protéine anti-apoptotique Bcl-2 (239 résidus d'acides aminés, 26 266 Da) est surexprimée dans un grand nombre de cancers solides, dont les cancers des VADS (Voies aéro-digestives supérieures), mais également dans les leucémies et les lymphomes (**Sharma et al, 2005**).

La famille Bcl-2 compte actuellement une dizaine de membres : Bad, Bbc3, Bid, Bik, Bim (Bcl-2 interacting mediator of cell death), Blk, Bmf, Hrk, Noxa, p193 et Puma (**Zha et al, 1996**).

- **Bcl-XL** : Un épissage alternatif du gène BCLX permet la synthèse de deux isoformes : l'isoforme Bcl-XL qui est anti-apoptotique et qui est exprimée dans un grand nombre de tissus et Bcl-XS, qui est pro-apoptotique et qui est exprimée dans les cellules ayant un taux de renouvellement important. D'un point de vue structural, Bcl-XL est très proche de Bcl-2 (**Boise et al, 1993; Fiebig et al, 2006**).
- **Mcl-1L** : La protéine Mcl-1L possède un domaine transmembranaire du côté C-terminal, ainsi que trois domaines BH (Bcl-2 homology domain) (BH1, BH2 et BH3). De plus, cette protéine possède une séquence PEST (Politique, Économique, Social, Technologique), riche en proline (P), acide glutamique (E), sérine (S) et tyrosine (T), et une séquence qui intervient dans la régulation post-traductionnelle de la protéine et dans sa dégradation par le protéasome. Enfin, Mcl-1L possède un domaine transmembranaire lui permettant de s'ancrer dans les différentes membranes subcellulaires (**Akgul et al, 2000**).
- **Bcl2A1/Bfl-1** : la protéine Bcl2A1 (175 résidus, 20 132 Da), appelée également Bfl-1 (Bcl-2 related gene expressed in fetal liver) est préférentiellement exprimée dans les cellules hématopoïétiques et surexprimée dans certains cancers comme les leucémies et les lymphomes, mais également dans différentes tumeurs solides comme les cancers de l'estomac et du colon, du sein, le carcinome hépatocellulaire, le mélanome et les carcinomes épidermoïdes de la peau et oraux. Dans certains de ces cancers, il a été montré que la surexpression de cette protéine est corrélée avec un stade avancé de la maladie, voire métastatique au stade de la maladie et retrouvée dans les cellules souches issues de carcinomes épidermoïdes oraux (**Choi et al, 1995; Park et al, 1997; Morales et al, 2005; Kathpalia et al, 2006; Riker et al, 2008; Yajima et al, 2009**).
- **Bcl-W** : Bcl-W est exprimée dans un grand nombre de tissus (cerveau, colon, cellules hématopoïétiques etc) mais semble surtout indispensable lors de la spermatogénèse. Son expression dans différents cancers est également associée à des propriétés

invasives de la tumeur et au phénotype de cellules souches (O'Reilly *et al*, 2001 ; Lee *et al*, 2003 ; Bae *et al*, 2014).

- **Bcl-B** : Bcl-B est exprimée préférentiellement dans le foie, le cerveau, le pancréas, les poumons et les reins Sa surexpression dans les cancers du sein, de la prostate et dans les cancers colorectaux est associée à un mauvais pronostic. En revanche, son expression dans des cancers gastriques est plutôt corrélée à une meilleure évolution de la maladie (Aouacheria *et al*, 2001; Krajewska *et al*, 2008).

G. Des marqueurs pro-apoptotiques : Les protéines pro-apoptotiques effectrices de la famille Bcl-2 sont des protéines globulaires possédant plusieurs domaines BH, d'où leur nom, « multi-domaines ». Parmi ces protéines, deux d'entre elles sont très bien connues, à savoir Bax et Bak, alors que la troisième, Bok, est pour l'instant peu étudiée.

- **Bax et Bak**: Le rôle principal des protéines Bax (Bcl2-associated X protein) et Bak (Bcl-2 homolog ou antagonist/killer). est de former un pore dans la MEM afin de permettre la libération dans le cytosol de différents facteurs pro-apoptotiques et donc d'induire la mort cellulaire programmée. En effet, l'activation de Bax et de Bak est considérée comme un événement clé de l'apoptose : les cellules qui ne possèdent pas ces deux protéines sont incapables d'entrer en apoptose (Wei *et al*, 2001).
- **Bok** : Bok est surtout exprimée à l'état basal dans les ovaires, l'utérus ou bien les testicules mais est au contraire sous-exprimée dans les cancers on sait que cette protéine possède une séquence d'ancrage aux membranes du côté C-terminal (Hsu *et al*, 1997 ; Beroukhim *et al*, 2010).

la transcription de Bok est activée par la protéine 53 lors de dommages de l'ADN (Yakovlev *et al*, 2004).

III.2.3 Les marqueurs de l'angiogénèse

A- Le CD31 : (PECAM-1 – Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule 1) est une glycoprotéine transmembranaire de 130 kDa présente uniquement à la surface des cellules en contact avec le sang circulant (cellules endothéliales, leucocytes et plaquettes). Cette protéine possède 6 domaines extracellulaires capables d'interactions homophiles notamment grâce aux domaines 1 et 2, et une partie intracellulaire comportant deux domaines ITIM (Immunoregulatory tyrosine based inhibition motif). +Ces domaines ITIM comportent des domaines SH2 capables de se lier à des protéines tyrosine-

phosphatases comme SHP 2, jouant un rôle de régulateur négatif sur l'activité cellulaire dépendant des tyrosines kinases (**Woodfin et al, 2007**).

B- Le VEGF : a été initialement caractérisé comme un facteur capable d'accroître la perméabilité vasculaire. Cette protéine associée à la formation d'œdèmes cérébraux dans les gliomes a été nommée vascularpermeability factor (VPF), vasculotropine. et enfin vascular endothelial growth factor (**Senger et al, 1983 ; Bruce et al, 1989 ; Ferrara et Henzel, 1989 ; Plouet et al, 1989**).



Deuxième partie : Etude expérimentale.





**Chapitre 05 : Matériel et
Méthodes.**



I. Matériel et Méthodes

Notre travail a été réalisé à la clinique ophtalmologique du CHU IBN Rochd d'Annaba, le laboratoire de l'anatomopathologique de Dr NIHA (Annaba) ainsi que dans le laboratoire cytokines et NO synthèse de l'université USTHB Alger (Algérie). IL s'agit d'une étude épidémiologique sur la pathologie duptérygion dans la région d'Annaba et de Guelma, et l'éventuelle implication de l'angiogenèse, des mécanismes anti apoptotiques et de la formation des tumeurs, dans la pathologie de ptérygion.

I. 1 Matériel

I.1.1 Matériel biologique

I.1.1.1 Collecte des données

Les renseignements épidémiologiques ont été recueillis à partir : Des dossiers des malades de l'année 2018.

I.1.1.2 Les patients

Notre étude a été effectuée sur des patients pris en charge par la clinique d'ophtalmologie du CHU Ibn Rochd-Annaba-Algérie et Hôpital EL Hakim Okbi-Guelma-Algérie. Ces patients ont bénéficié d'un examen clinique avant ablation chirurgicale du ptérygion (ptérygion primaire unilatéral).

I.1.1.3 Les biopsies

Des biopsies de ptérygion ont été prélevées des différents patients ayant atteints un stade final de la maladie, et ont été conservé dans du formol à 10%. Selon les lois de l'éthique et avec l'accord de l'ANDRS.

I.1.1.4 Les échantillons sanguins

L'échantillon sanguin été obtenu à partir du sang des patients et des témoins sains (ayant uniquement un strabisme).

- **Les sérums**

Les sérums ont été collectés après centrifugation du sang total mis dans des tubes secs à 2000 tours /min pendant 10 min. Ils ont par la suite été conservés à -20°C, pour le dosage de des cytokines (IL-6, IL-17A).

I.1.1.5 Les anticorps utilisés

Anti-CD31, anti-CD56, anti -Bcl-2,

I.1.2 Les réactifs

Les réactifs utilisés dans notre étude sont fournis par Eosine, Hématoxyline, Formol à 10%, Dako, Peroxyde d'Hydrogène à 3 %, Lait écrémé, Sigma Aldrich, Dako, Santa Cruz (Biotechnologies), Life technologies (Invitrogen et Fisher Thermo Scientific) et Diagnostics Systems.

I.2 Méthodes

I.2.1 Etude épidémiologique

Une étude épidémiologique sur le ptérygion a été menée sur une durée d'une année (Du 1er Janvier 2018 au 31 décembre 2018). Elle a porté sur tous les patients ayant consulté à la clinique d'ophtalmologie du CHU Ibn Rochd-Annaba-Algérie, et à l'Hôpital Hakim Okbi – Guelma (service d'Ophtalmologie) pour être par la suite opérés.

Dans ce cadre, nous nous sommes intéressés à la fréquence de cette maladie et ce, par rapport aux autres pathologies ophtalmologiques et à sa répartition selon les critères suivants : le sexe, l'âge. Il est important de signaler que le service d'Ophtalmologie du CHU Ibn Rochd, prend en charge les pathologies ophtalmologiques médico-chirurgicales de la Wilaya d'Annaba ainsi que les Wilayas limitrophes de l'Est Algérien, en particulier El Taref, Souk Ahras, Skikda et Tébessa.

I.2.2 Etude histologique

Les coupes histologiques ont été réalisées au laboratoire d'anatomopathologie du Dr NIHA Annaba- Algérie, par la méthode d'hématoxyline-éosine selon les étapes suivantes:

- **La fixation** : les échantillons ont été fixés dans du formol à 10 %, pendant 24 h et à température ambiante. Le but de cette fixation est le maintien des différentes structures cellulaires et tissulaires dans un état aussi proche que possible de l'état vivant.
- **La déshydratation** : cette étape assure l'élimination de l'eau des tissus et les préparer à l'inclusion, Elle consiste au passage des biopsies dans différents bains d'alcool de concentrations croissantes 70°, 80°, 90° et 100°.

- **L'inclusion** : les tissus sont plongés dans des bains de paraffine liquide (sous l'effet de la chaleur). Ces tissus imbibés de paraffine sont alors mis dans un moule de paraffine fondue (Barre de Leuckart) qui se solidifie en blocs en se refroidissant (l'enrobage).
- **La confection des coupes** : à partir de ces blocs, sont réalisés à l'aide d'un microtome, des coupes fines de quelques micromètres de diamètres (3 μ m en moyenne). Ces coupes sont alors mises sur des lames porte-objet. Elles seront posées par la suite sur une plaque chauffante qui permettra leur étalement et leur fixation sur la lame.
- **La coloration** : les coupes seront colorées par l'hématoxyline de Mayer (le noyau sera coloré en bleu violacé) et l'éosine (le cytoplasme sera coloré en rouge ou rose).
- **Le Montage** : le Montage des tissus entre lame et lamelle est réalisé à l'aide de l'Eukitt (Houlot, 1984 ; Wheeler et al, 2011).
- **L'observation au microscope**: Les images sont prises au moyen d'un microscope photonique (LEICA) avec un appareil photographique intégré. Les photos sont prises au grossissement (X 100) et (X 400).
 - Les coupes histologiques ptérygiales ont été comparées à des biopsies de conjonctives saines témoins négatifs.

I.2.3 Etude immunohistochimique

Notre étude immunohistochimique a été réalisée au laboratoire d'anatomopathologie du Dr NIHA Annaba- Algérie. Elle a pour but de mettre en évidence l'expression des marqueurs CD31, CD56 et Bcl-2, au niveau des coupes de ptérygion considérées, et des conjonctives saines «témoins négatifs» fixées dans du formol à 10%. Les étapes de cette étude sont les suivantes :

Après inclusion des ptérygions, des conjonctives saines (témoins négatifs), des coupes fines de ces tissus ont été réalisées à l'aide d'un microtome (3 μ m d'épaisseur). Cette étape est succédée par le déparaffinage de ces coupes dans des bains de xylène. Ces dernières sont ensuite réhydratées en plongeant les lames dans des bains d'éthanol. Le démasquage des antigènes a été effectué en plongeant les lames dans des bacs de solution de démasquage (DAKO). Le tout a été mis dans un bain marie pendant 40 min à 96°C. Après refroidissement et lavage au PBS- Tween (0,05%), une étape de blocage des peroxydases endogènes est entreprise par incubation des lames dans du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) à 3% pendant 20 min. Une incubation ultérieure pendant une nuit dans une solution contenant 3% de lait écrémé a été entreprise afin de bloquer les sites d'attache non spécifiques des anticorps primaires anti CD56, anti CD31 et anti Bcl-2.

I.2.4 Evaluation de la concentration de IL-17A et IL-6 au niveau des sérums sanguins

Le dosage des cytokines IL-17A, IL-6 a été effectué au niveau des sérums des patients et des témoins sains selon les recommandations d'Invitrogen-Life Technologies. Brièvement, les concentrations de ces différentes cytokines ont été mesurées par la technique immunoenzymatique de l'ELISA sandwich (ELISA : Enzyme Immunosorbentassay). Cette technique est basée sur la double capture de l'antigène par deux anticorps spécifiques (**Owen et al, 2014**).

Dans les puits de plaques de microtitration, les échantillons à doser ou les standards ont été incubés avec un premier anticorps monoclonal anti-IL-17A ou anti-IL-6. Celui-ci va se fixer à un deuxième anticorps anti- immunoglobuline (IL-17A ou IL-6) couplé à la peroxydase. L'activité enzymatique sera alors révélée par le substrat chromogène. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en cytokines présentes dans les échantillons ou les standards.

Les densités optiques ont été mesurées à la longueur d'onde $\lambda = 450 \text{ nm}$ à l'aide d'un lecteur de microplaques (LABSYSTEM). Les concentrations des cytokines (pg /ml) ont été déterminées par extrapolation sur les courbes standards établies au préalable. Les seuils de sensibilité de cette méthode de dosage ont été de $< 2 \text{ pg/ml}$ pour l'IL-17A et $< 1 \text{ pg/ml}$ pour l'IL-6 (**Benchabane et al, 2016 ; Soufli et al, 2016**).

I.2.5 Etude statistique

La comparaison de deux moyennes a été évaluée par le Test T de Student. Pour Cela, il a été utilisé le logiciel statistique Minitab16. Les différences entre les deux groupes (patients et témoins) ont été considérées comme significatives lorsque $p < 0,05$.



Chapitre 06 : Résultats et Discussion.



II. Résultats et Discussion

II.1 Etude épidémiologique

II.1.1 La fréquence hospitalière

Sur 3860 patients hospitalisés à la clinique d'ophtalmologie d'Annaba et le service d'ophtalmologie de l'Hôpital Hakim Okbi-Guelma, durant toute l'année 2018, 69 cas atteints de ptérygion ont été recensés.

La fréquence hospitalière = $(69 : 3860) \times 100 = 1,78 \%$

Notre résultat est légèrement plus faible que celui de **Benabid et al (2018)**. L'année 2016 et 2017, qui ont enregistré au niveau de la même zone de l'Est algérien (Annaba, Guelma), une fréquence hospitalière du ptérygion qui est de 2.6 %, soit 206 cas de ptérygion sur une population de 7704 consultants.

Une autre étude marocaine sur la même maladie a enregistré une fréquence hospitalière supérieure à la nôtre étude. En effet, dans cette dernière étude, il a été inventorié 163 cas de ptérygions sur une population de 4500 consultants, soit une fréquence de 3.65%, mais sur une période de 3 années (de 2012 à 2014) (**Abdelaoui, 2014**)

Le pterygion peut toucher certaines populations d'une façon préférentielle (**Liu et al, 2013**). Il est plus fréquent dans les pays à climat chaud et exposés aux rayonnements ultraviolets (**Aslan et al, 2013**). Plusieurs cas ont été détectés en Algérie (**Boulaneb-Bediar, 2014**). A ce titre, nous nous sommes intéressés en premier lieu, à faire une étude épidémiologique sur cette maladie au niveau d'une zone de l'Est Algérien : Annaba, Guelma. Ces 2 villes bénéficient d'un climat méditerranéen caractérisé par ses longs étés chauds et par ses hivers froids (il fait généralement chaud surtout de la mi-juillet à la mi-août) (**Boulaneb-Bediar, 2014**).

L'Algérie et le Maroc étant des contrées voisines, il est possible que l'influence de microclimats intervienne dans la pathogénie et la fréquence du ptérygion.

II.1.2. Répartition du ptérygion selon le sexe

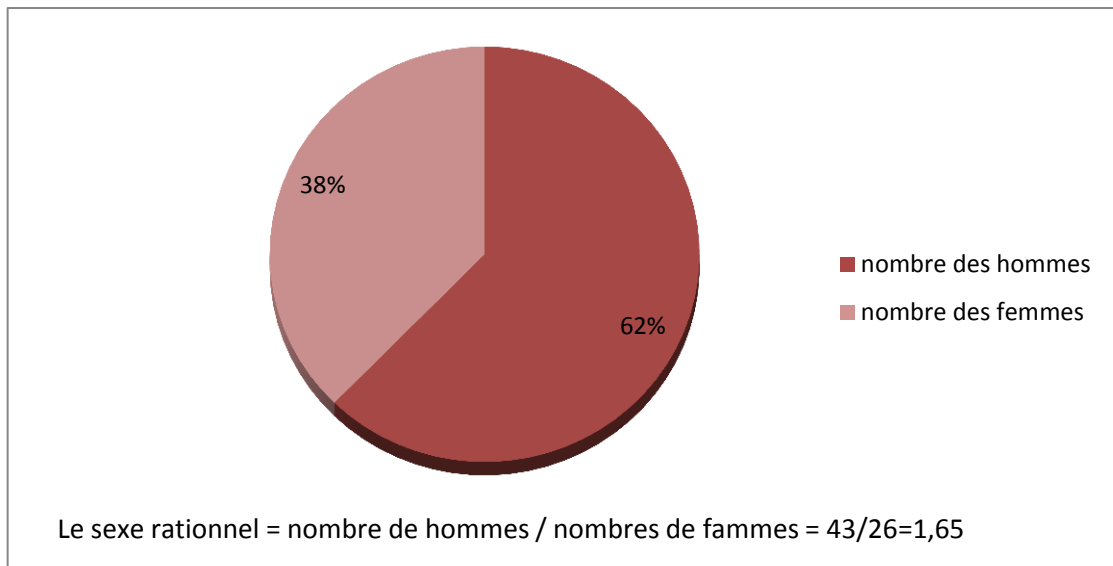


Figure.15:Répartition du Pterygion selon le sexe (2018).

Dans notre étude nous avons relevé avec intérêt, une prédominance masculine très hautement significative du ptérygion (62% d'hommes contre 38% de femmes, soit un sexe ratio= 43hommes / 26 femmes = 1,65). Ce résultat est en concordance avec une étude de la maladie sur la zone de l'Est algérien et avec deux autres études Marocaines (**Abdelaoui, 2014; Bouyaqba, 2014**).

Il a été mentionné dans la littérature, que le ptérygion est deux fois plus susceptible de se produire chez les hommes que chez les femmes, ce qui peut être expliqué par le fait que dans certains pays les hommes passent beaucoup plus de temps dehors que les femmes et sont donc plus exposés aux rayons du soleil (**Liu et al, 2013**). Toutefois, le facteur hormonal ne devrait pas être occulté.

Certaines études portant sur le pterygion ont rapporté des résultats opposés au notre, en effet une étude tunisienne a enregistré une légère prédominance féminine du pterygion avec un pourcentage de (53%) (**kammoum et al ,2001**). D'autres études ont enregistré des résultats similaires à celui de la Tunisie: une étude Australienne (2000) avec un pourcentage de 55,4% et une étude au Togo(2010), avec un pourcentage de 51,82% (**McCarty et al, 2000; Ayena et al,2010**).

II.1.3. Répartition du ptérygion selon l'âge

L'âge moyen des patients atteints de ptérygion est de 55 ans \pm 14ans avec des âges extrêmes de 41 à et 69 ans (**Figure.16**).

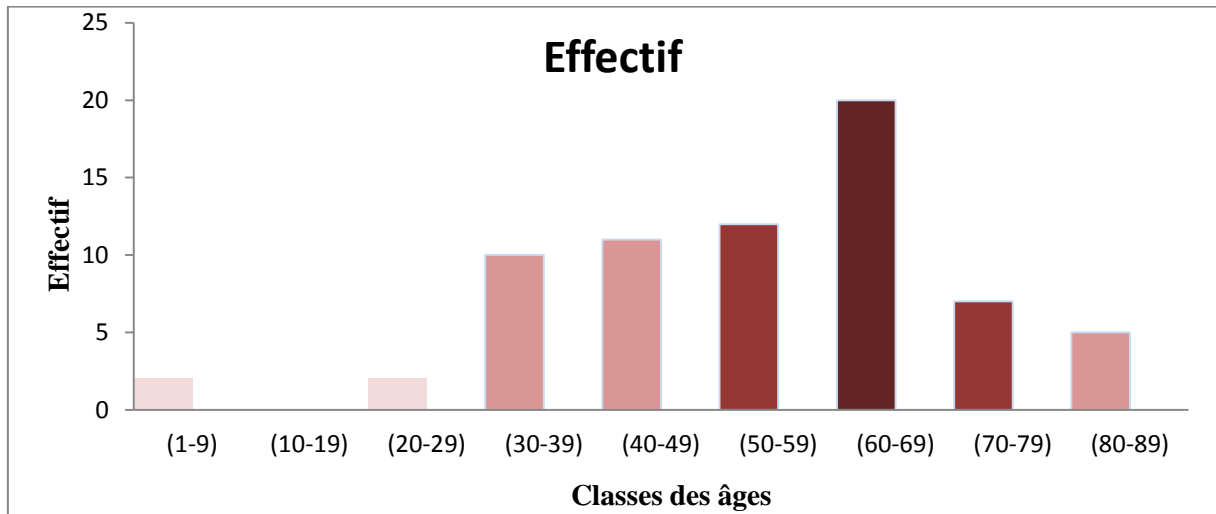


Figure.16: Répartition du ptérygion selon les classes d'âges (2018).

D'après nos résultats (indiqués sur la figure 16), nous avons noté tout d'abord une prédominance de la tranche d'âge entre 60-69 ans (n =20 cas, soit 28,98% de patients en 2018).L'âge moyen était de 55 ans et les extrêmes d'âge étant de 41 à et 69 ans., plus les années passent, plus le nombre de cas de ptérygions augmente. En effet plusieurs études ont montré une association positive entre l'augmentation de l'âge et l'incidence du ptérygion (**Nangia et al, 2013; Song et al, 2017**).

Toutefois certaines études ont montré que l'âge ne présentait pas un facteur significatif dans l'apparition des nouveaux cas de ptérygion (**Zhao et al, 2013**).Notre résultat se rapproche de celui d'une étude de l'Est algérien(Annaba-Guelma) qui a noté tout d'abord une prédominance de la tranche d'âge entre 50-60 ans (n =38 cas soit 34,23% de patients atteints de ptérygion en 2016) et d'une autre étude démontrant que la tranche d'âge dominante est celle de 60-70 ans (n=26 cas, soit 27.36% de patients en 2017). L'âge moyen évoqué dans cette dernière étude était de 52,22 ans, avec des extrêmes d'âges entre 33 à et 98 ans.

Notre résultat est également similaire à celui d'une étude Marocaine où les patients dépassant la cinquantaine représentaient la tranche d'âge dominante (âge moyen de 55 ans avec des extrêmes d'âges de 24 à 80 ans) (**Bouyaqba, 2014**).

Notre étude a révélé, cette année, des cas exceptionnelles de jeunes patients atteints de ptérygion, appartenant à la tranche d'âge de 1 à 9 ans. Nous avons recensé sur deux cas seulement sur 69 cas de ptérygion, soit 2,9%.

Selon la littérature, le ptérygion est retrouvé essentiellement chez l'adulte. Il est exceptionnel avant l'âge de 20 ans (**Szwarcberg et Flament, 2001**).

Toutefois, il n'est pas impossible de le déceler chez des jeunes patients habitant une région à risque (**Islam et Wagoner, 2001**).

Après la collecte des données épidémiologiques sur le ptérygion, nous nous sommes intéressés à la réalisation d'une étude histologique et immunohistologique de la maladie.

II.2 Etude histologique

Les coupes histologiques ont montré que le ptérygion présentait un profil conjonctival (**Figure. 17 : A, B, C, D**). En effet, chez la plupart des patients, l'épithélium de revêtement semble être stratifié, squameux et sans kératinisation, surmonté de cellules caliciformes constituant une hyperplasie (**Figure.17 : A, B**). A l'inverse, aucune preuve de la présence de ce type de cellules n'a été rapportée au niveau des sections de conjonctives normales (témoin négatif) (**Figure.17 : D**). Par comparaison avec la conjonctive témoin, le tissu conjonctif (chorion) du ptérygion semble constituer un siège d'infiltrats de cellules inflammatoires (**Figure.17 : B**). Les biopsies ptérygiales se caractérisent souvent par un réseau de vaisseaux sanguins augmenté autour des infiltrats inflammatoires (**Figure. 17 : A, B, C**).

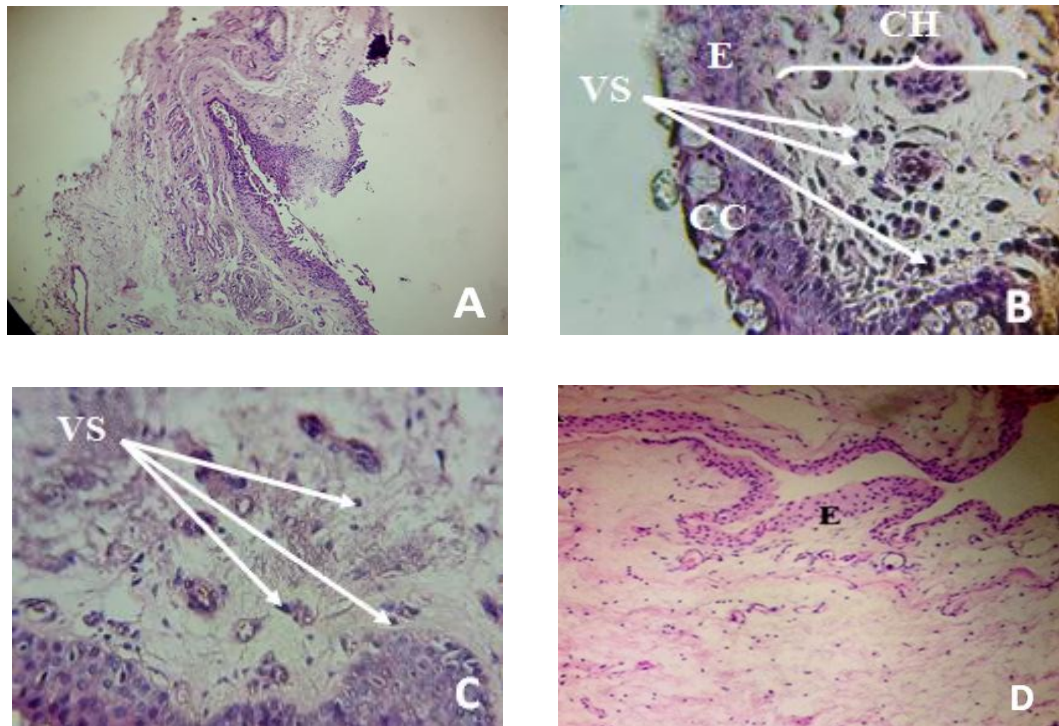


Figure.17:Des biopsies de ptérygion (A, B et C) et d'une conjonctive normale (témoin négatif) (D).

CC : Cellules caliciformes, E : Epithelium, VS : Vaisseaux Sanguins, CH : chorion.(A etD : grossissement $\times 100$), (B et C: grossissement $\times 400$).

II.3 Etude Immunohistochimique

Les technique Immunohistochimique utilisée pour l'évaluation de l'expression des marqueurs suivant : CD 31, CD 56 et Bcl2 à révéler les résultats suivants :

II.3.1 Le CD31

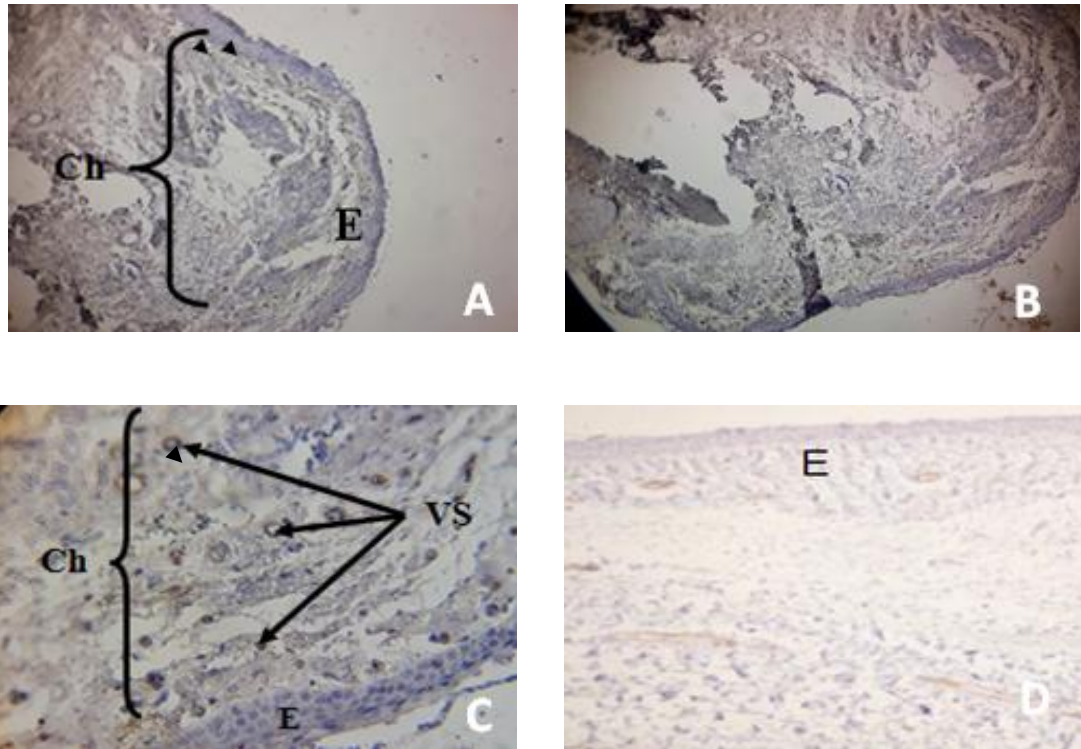


Figure.18 : Détermination de l'expression du CD31 respectivement dans la conjonctive Normale (témoin négatif) (D) et biopsies de ptérygion (A ,B ,C).(A et B x100);(C et D x400)

E : Epithelium, **CH** : chorion ,**VS** :Vaisseaux Sanguins .

Les résultats de la méthode d'immunohistochimie , représentés par la figures 18 ont révélé une surexpression du marqueur CD31 au niveau des biopsies ptérygiales par comparaison aux conjonctives saines (Témoins négatifs). Ce résultat peut signifier que le nombre de vaisseaux sanguines (néo vaisseaux) au niveau des biopsies du ptérygion est plus élevé que celui trouve au niveau de la conjonctive saine (témoin négatif). Nous remarquons avec intérêt que ces neo vaisseaux sont plus concentré au niveau de chorion ptérygial.

plusieurs études ont montré des résultats similaires aux nôtres :(Livezeanu et al, 2011 ; Benabid, 2018) .

Selon Chunyan (2014), l'angiogenèse (augmentation de nombre de vaisseaux sanguines) est en relation avec l'inflammation et la formation des tumeurs.

Ces résultats soutiennent l'hypothèse que l'angiogenèse jouerait un rôle important dans la formation du pterygion (**Markovitch et al , 2002 ;Dzunié et al, 2010**), et que le pterygion pourrait être une tumeur bénigne (**Abdelaoui, 2014**).

II.3.2 Le CD56

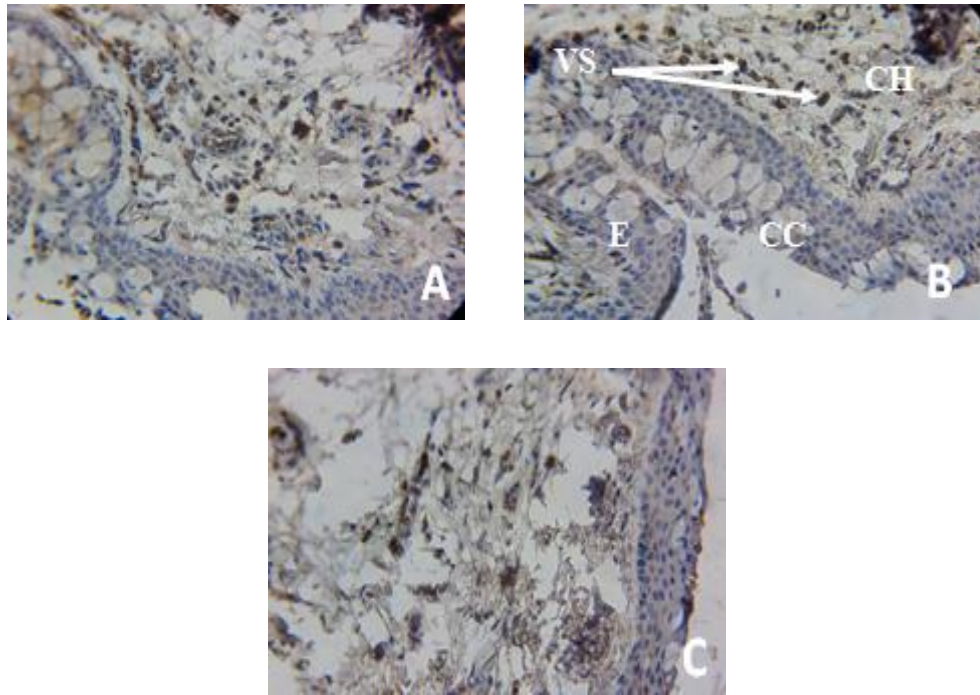


Figure.19:Détermination de l'expression du CD 56 dans les biopsies de pterygion .Le grossissement est $\times 400$.

E : Epithelium, **CH :** chorion ,**VS :**Vaisseaux Sanguins, **CC :** Cellules caliciformes.

La figure 19 montre une surexpression du marqueur CD56 qui est celui des cellules NK. Les cellules apparaissent plus au niveau du chorion qu'au niveau de l'épithélium du pterygion.

Plusieurs études ont montré des résultats similaires aux nôtres. Dans cette étude, il a été remarqué que les lymphocytes T représentent la majorité des cellules constituant l'infiltrat inflammatoire du pterygion et que les cellules NK dans la muqueuse conjonctivale différaient en fonction de la gravité de l'inflammation (**Shi et al, 2011**).

De plus, les cellules NK, sans connues pour leur capacité de tuer les cellules anormales y comprie les cellules cancéreuses. (**Oudanane, 2012**).

C'est pour cela qu'on pourrait dire que les mécanismes d'apparition du ptérygion pourraient être les mêmes que ceux d'une tumeur.

II.3.3 Expression du Bcl-2

Par rapport aux 1 coupes conjonctivales normales (Témoins négatifs), nous avons observé avec intérêt une surexpression du Bcl-2, en particulier au niveau de la couche basale des cellules épithéliales du ptérygion. Un marquage intense, a été également observé dans l'épaisseur de la couche épithéliale (**Figure.20 : A, B**).

De plus, nos résultats ont montré une surexpression du Bcl-2, autour des vaisseaux sanguins et des zones avoisinantes, du tissu conjonctif du ptérygion (**Figure.20 : A**).

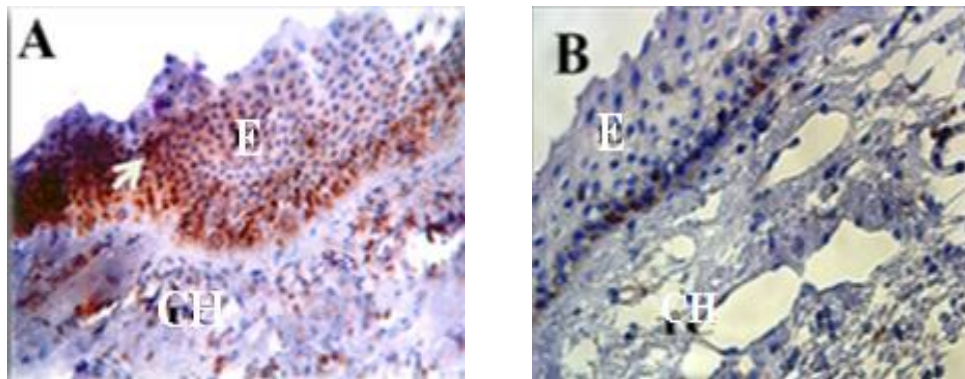


Figure.1 : Détermination de l'expression du Bcl-2 au niveau des biopsies de ptérygion (A),et des conjonctives saines (B, Témoin négatif)

E : Epithélium, **CH** : Chorion

Toutes les lames ont été contre-colorées avec l'hématoxyline de Mayer. Les flèches indiquent l'expression du **Bcl-2**. Le grossissement est $\times 400$.

Le maintien de l'homéostasie cellulaire est essentiellement régulé par deux processus : la prolifération et l'apoptose cellulaire (**Tan et al, 2000**). C'est le but de vérifier l'implication de la voie anti-apoptotique dans le développement du ptérygion, qui nous avons évalué l'expression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) dans les sections des malades et celles des témoins négatifs. La surexpression de cette protéine est en accord avec celles de (**Tan et al, 2000**) et (**Liang et al, 2011**).

Ayant un rôle opposé à celui du Bcl-2, mais faisant partie de la même famille, la protéine pro-apoptotique Bax (Bcl-2-associated X protein), a été mentionnée par certains

auteurs comme étant exprimée de la même manière dans les conjonctives normales et les sections de ptérygions (Tan et al, 2000 ; Liang et al, 2011 ; Feng et al, 2017). D'après ces résultats, nous pouvons supposer que la protéine Bcl-2 est impliquée dans la formation du ptérygion via un phénomène de perturbation de l'homéostasie cellulaire. Ce déséquilibre serait en faveur de la voie anti-apoptotique (en faveur d'une prolifération cellulaire accrue). Plusieurs auteurs ont indiqué l'implication de cette protéine dans le développement de certains cancers (Thomadaki et Scorilas, 2006 ; Yip et Reed, 2008 ; Huang et al, 2015).

En effet, le ptérygion partage des traits similaires avec les tumeurs tels que la prolifération cellulaire incontrôlée, l'invasion de la cornée et la récurrence après une résection (Liang et al, 2011). Plusieurs auteurs évoquent l'existence d'une relation entre l'inflammation chronique et la formation des tumeurs (Coussens et Werb, 2002). On pense que les cytokines pro-inflammatoires (tels que le TNF- α), synthétisées par les cellules tumorales ou les cellules inflammatoires dans le microenvironnement tumoral peuvent favoriser la survie des cellules tumorales par l'induction de gènes codant pour des molécules anti-apoptotiques dépendantes du NF- κ B (tels que les gènes de la protéine Bcl-2) (Kabel, 2014). Il serait donc possible que ce facteur de transcription, trouvé surexprimé dans nos biopsies de ptérygions, joue un double rôle dans l'induction de l'inflammation (surexpression de la NOS2) et dans la cancérogénèse par la régulation positive des gènes du Bcl-2 (surexpression de la protéine Bcl-2) (Heckman et al, 2002).

Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que l'irritation de la surface oculaire essentiellement par les rayons UV, peut conduire à une inflammation. Celle-ci peut provoquer une perturbation de la prolifération cellulaire ce qui conduirait au final, à la formation du ptérygion. L'inhibition de la voie du Bcl-2 pourrait constituer une stratégie thérapeutique, pour arrêter ou retarder la progression du ptérygion et sa récurrence.

II.4 Evaluation des cytokines (IL-17A, IL-6)

II.4.1 Evaluation de l'IL-17A

Selon la **figure.21**, nous relevons avec grand intérêt, que la concentration de la cytokine IL-17A (marqueur de la voie Th17) est plus élevée, au niveau des sérums sanguins des patients atteints de ptérygions, qu'au niveau des sérums sanguins des témoins négatifs (sujets sains). Cette différence de concentrations est statistiquement très hautement significative (***) ($p \leq 0,001$).

La concentration de cette cytokine pro-inflammatoire est de le sérum sanguin des patients atteints de ptérygion est de : $(18.04 \pm 2.15 \text{ pg/ml})$.

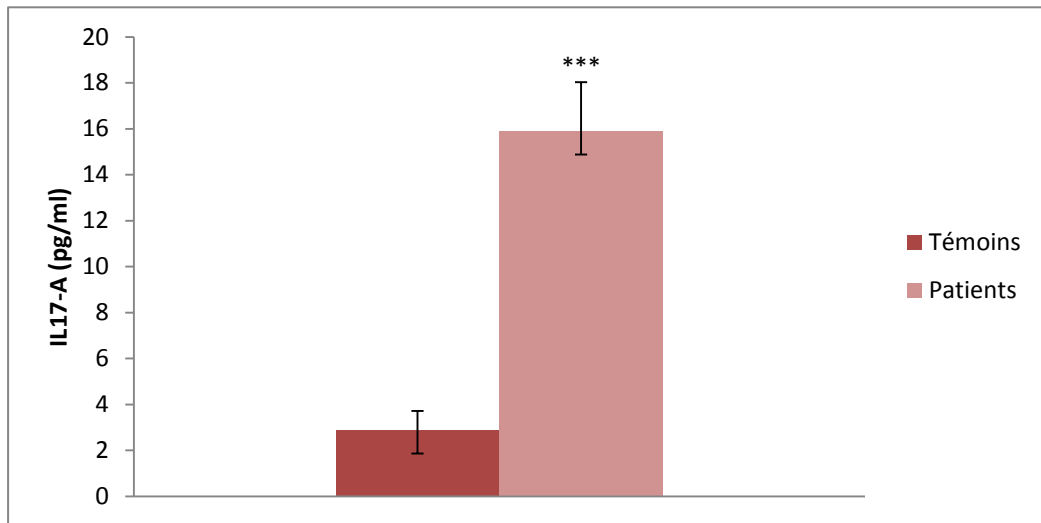


Figure.21 : Concentration de l'IL-17A dans les sérums sanguins des patients atteints de ptérygion et des témoins sains.

* $p \leq 0,05$ vs témoins, ** $p \leq 0,01$ vs témoins, *** $p \leq 0,001$ vs témoins, NS : Non Significatif

II.4.2 Evaluation de l'IL-6

La **Figure.22** montre que la concentration de la cytokine IL-6 (cytokine pro-inflammatoire) est très élevée au niveau des sérums des patients présentant des ptérygions, en comparaison avec les sérums des témoins négatifs. La différence des concentrations de l'IL-6 rapportée entre les patients et les témoins (sérums), est statistiquement très hautement significative (** $p \leq 0,001$).

La **Figure.22** indique également que la concentration de cette cytokine pro-inflammatoire dans les sérums des patients est de $(7.66 \pm 0.71 \text{ pg/ml})$, contre des témoins négatifs.

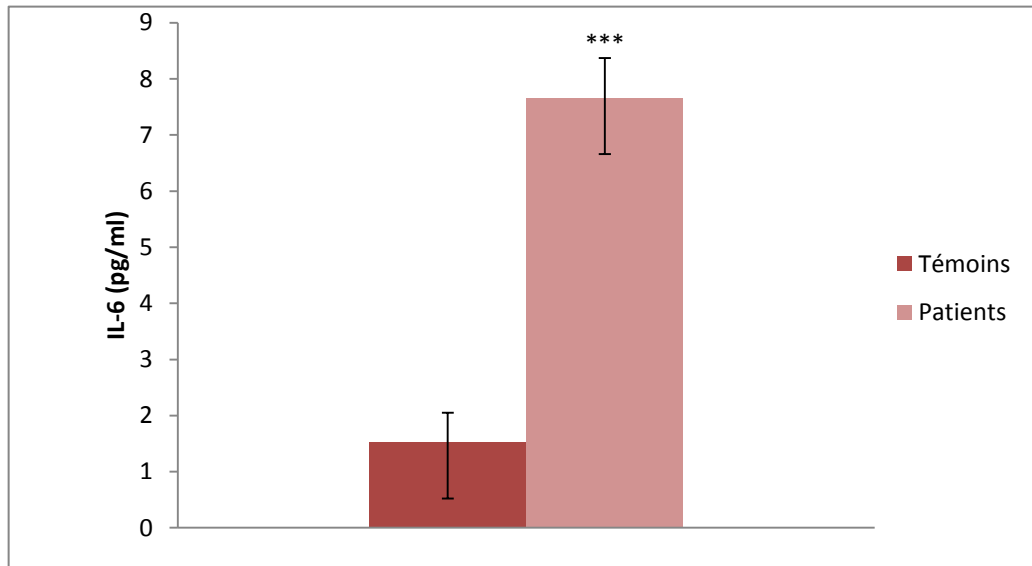


Figure.22 : Concentration de l'IL-6 dans les sérums sanguins des patients atteints de ptérygion et des témoins sains.

* $p \leq 0,05$ vs témoins, ** $p \leq 0,01$ vs témoins, *** $p \leq 0,001$ vs témoins, NS : Non Significatif

Les cytokines pro-inflammatoires IL-17A et IL-6 sont synthétisées respectivement et majoritairement par les T helper 17 (Th17) et les macrophages (**Zhang et Jianxiong, 2007 ; Jin et Dong, 2013**). Par rapport aux témoins sains, la concentration de ces deux cytokines semble être plus élevée dans les sérums des patients présentant des ptérygions. De plus, certaines études sur le ptérygion, ont montré une expression élevée et locale de ces cytokines (au niveau des biopsies de ptérygion).(**Bautista et al, 2013 ; Tiong et al, 2017**). Certains auteurs évoquent la surexpression de l'IL-6 au niveau de l'épithélium des sections de malades, en comparaison avec des cornées, des conjonctives et des limbes témoins. Il a également été remarqué, que ces deux cytokines sont significativement plus exprimées au niveau des ptérygions traités par les UVB que ceux qui sont non traités, ce qui confirme le rôle important des UV dans la formation de cette maladie (**Di Girolamo et al, 2002 ; Feng et al, 2017**).

L'IL-6 est un médiateur soluble pléiotropique ayant plusieurs effets dans l'inflammation aiguë et chronique, la réponse immunitaire et l'hématopoïèse (**Kamimura et al, 2014 ; Tanaka et al, 2014**). Elle est sécrétée par plusieurs cellules (cellules inflammatoires «cellules T, monocytes /macrophages», les cellules Natural killer (NK), les cellules épithéliales, les cellules endothéliales, les ostéoblastes, les fibroblastes, les kératinocytes, les cellules stromales de la moelle osseuse ainsi que certaines cellules tumorales. Cette sécrétion survient en réponse à plusieurs stimuli tels que : les

prostaglandines E2, plateled derived growth factor (PGF), epidermal growth factor (EGF), UVB, les cytokines pro inflammatoires (l'IL1, l'IL17 et le TNF α) et les récepteurs de type Toll «TLRs : toll like receptor ligands» quand ils sont liés (dans certains cas) aux motifs moléculaires associés aux dégâts cellulaires DAMPS (Damage Associated Molecular Patterns). Ces stimuli déclenchent la voie du facteur de transcription NF- κ B (**Galanaud et al, 1989 ; Di Girolamo et al, 2002 ; Kamimura et al, 2003 ; Dubin, 2007 ; Kamimura et al, 2014 ; Tanaka et al, 2014**). Une fois libérée, l'IL6 agit sur plusieurs cibles cellulaires (immunitaires et non immunitaires) en activant le STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3). Ce facteur de transcription stimule l'expression de plusieurs gènes de protéines : de la phase aigüe de l'inflammation, de la différenciation et la maturation des cellules immunitaires, de l'angiogenèse, du remodelage tissulaire et de l'anti-apoptose (**Carpenter et Lo, 2014**). En effet, l'IL-6 a plusieurs activités biologiques dépendantes du STAT3 (**Carpenter et Lo, 2014**). Elle régule positivement la synthèse de la CRP par les hépatocytes et induit la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'anticorps (stimule la production de l'IL-21 qui régule la synthèse des immunoglobulines en particulier des IgG4). Elle joue un rôle dans l'angiogenèse et donc dans l'inflammation en stimulant la production du VEGF (néo-vascularisation), et en favorisant la perméabilité vasculaire (**Kamimura et al, 2014 ; Tanaka et al, 2014**).

IL semble que cette cytokine soit vraisemblablement impliquée dans la pathogénèse du ptérygion. En effet, les résultats trouvés dans notre étude ; concernant particulièrement l'angiogenèse et l'anti-apoptose (Bcl-2) au niveau des biopsies de ptérygion concordent avec la majorité des effets de cette cytokine. Les inhibiteurs de l'IL-6 pourraient constituer un moyen thérapeutique pour la prévention et / ou le traitement du ptérygion.

L'IL-17 est incriminée dans plusieurs pathologies auto-immunes et inflammatoires (**Chen et Zhou, 2015**). Ses actions se rapprochent de celles de l'IL-6. Elle joue un rôle dans l'angiogenèse (stimule la sécrétion du TNF- α , de l'IL-8 et du VEGF). Elle inhibe l'action de la protéine pro-apoptotique Bax, stimule l'expression des MMPs et régule négativement leurs inhibiteurs TIMPs (**Chen et Zhou, 2015**). La production de tels médiateurs peut déclencher une cascade d'événements qui comprend l'inflammation, la prolifération, l'angiogenèse et l'anti-apoptose (Di Girolamo et al, 2002 ; Chen et Zhou, 2015). Ce qui pourrait entraîner la formation du ptérygion et / ou sa progression.

L'IL17-A est synthétisée principalement par les Th17 (T helper 17). Ces derniers synthétisent également d'autres cytokines : IL-17 F, IL-21 et IL-22 (**Korn et al, 2009**). L'IL-17A sont produites accessoirement par d'autres cellules de l'immunité innée telles que : les cellules NK (Natural Killer), les cellules NK T (Natural Killer T), les granulocytes, les cellules $\gamma\delta$ T, Les cellules i Th17 (innate T helper 17), les macrophages et les cellules de Paneth (cellules de l'épithélium intestinal) (**Jin et Dong, 2013**). Le résultat de la concentration élevée de l'IL-17-A perçu dans notre étude suggère l'éventuelle implication de la voie Th17 dans la pathogénèse de cette maladie. Cette cytokine ainsi que ses voies de signalisation pourraient servir comme cibles prometteuses dans le développement de médicaments pour la prévention et/ou le traitement du ptérygion.

Il existe une relation étroite entre l'IL-17A et l'IL-6. En activant le facteur de transcription NF- κ B, l'IL-17A peut stimuler la synthèse de l'IL-6, plusieurs autres cytokines (IL-1 β , TNF α , TGF β et IL-8) ainsi que les prostaglandines et cela en agissant sur plusieurs cibles cellulaires (les monocytes/ macrophages, les cellules endothéliales, les cellules épithéliales et les fibroblastes) (**Chen et Zhou, 2015**).

Cet état du maintien de la chronicité de l'inflammation pourrait constituer un terrain favorable pour la formation des tumeurs dont le ptérygion.



Conclusion et Perspectives



III. Conclusion et perspectives

Le ptérygion est défini comme une croissance fibrovasculaire en triangle qui se développe à partir de la conjonctive bulbaire pour envahir la cornée. C'est une pathologie relativement fréquente, sa prévalence est plus importante dans les régions équatoriales et subtropicales que dans les régions tempérées. Le rôle des rayons ultraviolets est retenu comme le facteur physio pathogénique majeur responsable de la genèse du ptérygion. Son seul traitement curatif est chirurgical. De nombreuses techniques chirurgicales ont été décrites, mais aucune n'est parfaitement efficace. La récurrence demeure la principale complication postopératoire.

Selon nos résultats nous avons remarqué que :

Sur l'ensemble des consultants vus au cours de la période d'étude et durant l'année 2018, 69 étaient porteurs de ptérygions. Soit une prévalence de 1,78 %. L'âge moyen des patients de ptérygion est de 55 ans et (+ou-) 14ans. Avec une prédominance masculine (62 % d'hommes contre 38% de femmes).

Plusieurs paramètres histologiques, immunohistochimiques et sériques ont été évalués afin de déterminer l'implication de l'angiogenèse des mécanismes anti apoptotique et de la formation des tumeurs dans la pathogénèse du ptérygion.

Nous pensons que cette maladie est d'origine conjonctivale en raison de son analogie histologique avec une conjonctive saine. Les vaisseaux sanguins pourraient constituer un élément majeur du processus de formation du ptérygion.

L'étude immunohistochimique que nous avons entreprise, sur les marqueurs CD31, CD56 et Bcl2 et l'évaluation des cytokines pro inflammatoires de le sang IL6, IL17A ont montré que l'angiogenèse et les processus antiapoptotiques (augmentation de nombre de vaisseaux sanguins) sont en relation avec l'inflammation et la formation du ptérygion.

D'après les résultats trouvés, le ptérygion semble être une tumeur bénigne touchant plus les jeunes hommes adultes que les femmes.

A l'avenir nous pouvons :

- D'élargir l'échantillonnage en explorant différentes régions d'Algérie (surtout les plus exposées aux UV) et faire la comparaison entre elle.

- Approfondir la compréhension génétique de la cause de cette maladie et cibler les membres de la même famille qui en sont atteints.
- Doser l'IgA sécrétoire et les autres immunoglobulines au niveau des larmes et évaluer leur expression au niveau des biopsies du ptérygion.
- Evaluer l'expression et la balance des facteurs anti apoptotiques et pro apoptotiques.
- Situer, l'influence des hormones sexuelles dans la pathogenèse du ptérygion.
- Evaluer l'expression du VEGF au niveau des biopsies de ptérygion et les comparer à des conjonctives saines.



Références

Bibliographiques



Références bibliographique

A

Abdelaoui A (2014). Le Ptérygion: expérience du service d'ophtalmologie du CHU Mohammed VI de Marrakech. Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie- Marrakech, Université Cadi Ayyad, maroc, p: 11, 102.

Akgul C, Turner PC, White MR et al (2000). Functional analysis of the human MCL-1 gene. *Cell Mol Life Sci*, 57, p. 684–691.

Al-Bdour M et Al-Latayef MM (2004). Risk factors for pterygium in an adult Jordania population. *Acta Ophthalmol Scand*. Feb; 82 (1): 64-7.

Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL et al (2009). Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*; 360:1310-9.

Aouacheria A, Arnaud E, Venet S et al (2001). Nrh, a human homologue of Nr-13 associates with Bcl-Xs and is an inhibitor of apoptosis. *Oncogene*, 20, p. 5846-5855.

Aouiche M (1999). Technique décision du ptérygion. *Journal Algérien d'ophtalmologie*, Vol00, p:49.

Aslan L, Aslankurt M, Aksoy A, Ozdemir M et Yuksel E (2013). Comparison of wide conjunctival flap and conjunctival autografting techniques in pterygium surgery. *J ophtalmom*.209401.

Ayena KD, Tatounou EK, Dzidzinyo K, Banla M, Amedome KM et Balo K (2010). Ptérygion en milieu rural au Togo : cas du canton d'Aklakou. *Medecine D'Afrique Noire* 57(6): 305-310.

B

Bae IH, Lee WS, Yun DH et al (2014). 3-Hydroxy-3',4'-dimethoxyflavone suppresses Bcl-w-induced invasive potentials and stemness in glioblastoma multiforme. *Biochem Biophys Res Commun*, 450, p. 704- 710.

Bahar I, Kaiserman I, McAllump et Rootman D (2008). Sub conjunctival bevacizumab in jection for corneal vascularisation in recurrent pterygium. *Curry Eyer*.

Barraquer JI (1965). La discontinuité localisée du film lacrymal pré-cornéen. *Ophthalmol.* 150:111- 22.

Barraquer JI (1980). Etiologic, pathogenic and treatment of the pterygium. Symposium on medical and surgical diseases of the cornea. Ciba Foundation, Ed. Stockholm; 167-77.

Bautista V, Rangel-Acosta N, López-Espinosa NL et Nava-Castañeda A (2013). Cytokine tear film expression in patients with primary and recurrent pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54(15) : 5438.

Bec P et Arne J.L (2016). physiologie de l'appareil lacrymal- EMC, Paris, ophthalmologie, 40.12, 21020 B-10 + thèse aujourdhui. Traitement du ptérygion par chirurgie géométrique modifiée (à propos de 50 cas.

Beitz JG, Kim IS, Calabresi P et Frackelton JAR (1991). Human microvascular endothelial cells express receptors for platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA*; 88:2021-5.

Bekibele CO et Baiyeraju (2008). Pterygium treatment using 5 FU as adjuvant treatment compared to conjunctival autograft. *Eye*.

Benabid H, Boussaha I et Oughidni I (2018). Etude épidémiologique et immunologique (Angiogenèse et inflammation) du Ptérygion.

Benchabane S, Boudjelida A, Toumi R, Belguendouz H, Youinou P et Touil-Boukoffa C (2016). A case for IL-6, IL-17A, and nitric oxide in the pathophysiology of Sjögren's syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol* 29(3):386-97.

Benchimol (2015). Les marqueurs tumoraux, Paris, France.

Beroukhim R, Mermel CH, Porter D et al (2010). The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers. *Nature*, 463, p. 899-905.

Bertrand Marcheix (2010), Mise au point d'un modèle d'étude de la maladie vasculaire du greffon.

Boise LH, González-García M, Postema CE et al (1993). Bcl-x, a bcl-2-related gene that functions as a dominant regulator of apoptotic cell death. *Cell*, 74, p. 597-608.

Boulaneb-Bediar F (2014). Ptérygion au CHU Annaba : Etude épidémiologique, clinique et traitement par la greffe limbo-conjonctivale. Thèse de doctorat en sciences médicales. Faculté de médecine. Université Badji Mokhtar -Annaba, p: 1-137.

Bouyaqba S (2014). La chirurgie géométrique: Une nouvelle technique pour traiter le ptérygion (A propos de 30 cas). Thèse en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie. Université Sidi Mohammed Ben Abdallah, Fes, Maroc, p: 33, 55, 56.

Breier G, Albrecht U, Sterrer S et Risau W (1992). Expression of vascular endothelial growth factor during embryonic angiogenesis and endothelial cell differentiation. *Development* 1992;114:521-32.

Brian- Foster J (2013). The Tear Film: Anatomy, Structure and Function. *Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctiva and Tear Film*. 2013, Pages 17–21.

Bruce J N, Criscuolo G R et al (1987). "Vascular permeability induced by protein product of malignant brain tumors: inhibition by dexamethasone." *J Neurosurg* 67(6): 880-4.

C

Cambier L, Defaweux V, Baldo A, Mathy A, Tabart J, Bagut ET, Antoine N et Mignon B (2010). Rôle des cellules Th17 dans les maladies infectieuses et auto-immunes. *Ann MédVét* 154: 104-112.

Cameron ME. Geographic distribution of pterygium. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 1962 ; 22 67-81.

Carpenter RL et Lo HW (2014). STAT3 Target Genes Relevant to Human Cancers. *Cancers (Basel)* 6(2):897-925.

Carmeli et P (2005). Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005 ; 438 : 932-6.

Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL et Miossec P (1989). Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol*;161:409-14.

Chen PP, Ariyassu RG, Kaza V, Labree LD et Mc Donnell PJ (1995). A randomized trial comparing mitomycin C and conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *Am J Ophthalmol*; 120:151-60.

Chen XW et Zhou SF (2015). Inflammation, cytokines, the IL-17/IL-6/STAT3/NF- κ B axis, and tumorigenesis. *Drug Des Devel Ther.* 9:2941-6.

Chiang CC, Cheng YW, Lin CL, Lee H, Tsai FJ, Tseng SH et Tsai YY (2007 Apr). Cyclooxygenase expression in pterygium. *Mol Vis*; 13: 635-8.

Choi SS, Park IC, Yun JW et al (1995). A novel Bcl-2 related gene, Bfl-1, is over expressed in stomach cancer and preferentially expressed in bone marrow. *Oncogene*, 11, p. 1693-1698.

Chui J, Di Girolamo N, Wakefield D et al (2008). The pathogenesis of pterygium: current concepts and their therapeutic implication. *Ocular Surface* 6: 24-43.

Clearfield E, Muthappan V, Wang X et Kuo IC (2016). Conjunctival autograft for pterygium. *Cochrane Database Syst Rev.* 2 : CD011349.

Cornand G, Vedy J, Landes J et Queguiner P. La kératoplastie lamellaire combinée dans le traitement chirurgical des ptérygions (Indications, techniques, résultats).

Cornand G (1989). Le ptérygion. Évolution et traitement. *Rev Int Trachome*; 3-4 ; 26-76.18.

Cornand G (1990). Le ptérygion. Évolution et traitement. *J. Fr. Ophthalmol*, 13, (1/2): 33-45.

Coroneo MT, DiGirolamo N et Wakefield D (1999). The pathogenesis of pterygia. *Curr Op in Ophthalmol*; 10: 282-288.

Coussens LM et Werb Z (2002). Inflammation and cancer. *Nature* 420(6917):860-7.

D

David J, spalton, Roger A, hitchings et Paul A (Oct 2005). Hunter Atlas d'ophtalmologie clinique 3eme Edition. ELSEVIER 284299-715-8.

Diller L, Kassel J, Nelson C E, Gryka M A, Litwak G, Gebharot M, Bressac B, Ozturk M, Baker S J et Vogelstein B (1990). p53 functions as a cell cycle control protein in osteosarcomas. *Mol. Cel/. Biol.*, 10: 5772-81.

Diponegro RM (1936). A statistical contribution to the study of the etiology of pterygium. *Folia Ophthalmol Orient*; 2: 195.

Dubin PJ, McAllister F et Kolls JK (2007). Is cystic fibrosis a TH17 disease? *Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society* 56(6):221-7.

Ducasse A, Adenis J-P, Fayet B, George J-L et Ruban J-M (2006). Les voies lacrymales. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Masson.

Dulauroy S, Di Carlo SE, Langa F, Eberl G et Peduto L (2012). Lineage tracing and genetic ablation of ADAM12 (+) perivascular cells identify a major source of profibrotic cells during acute tissue injury. *Nat Med* 18(8):1262-70.

Dushku N, Hatcher SL, Albert DM et Reid TW (1999). p53 expression and relation to human papilloma virus infection in pingueculae, pterygia, and limbal tumors. *Arch Ophthalmol* 117: 1593-1599.

Džunić B, Jovanović P, Veselinović D, Petrović A, Stefanović I et Kovačević I (2010). Analysis of pathohistological characteristics of pterygium. *Bosn J Basic Med Sci* 10(4): 307-13.

E

Echeverry N, Bachmann D, Ke F et al (2013). Intracellular localization of the BCL-2 family member BOK and functional implications. *Cell Death Differ*, 20, p. 785-799.

F

Feng QY, Hu ZX, Song XL et Pan HW (2017). Aberrant expression of genes and proteins in pterygium and their implications in the pathogenesis. *Int J Ophthalmol* 10(6):973-981.

Ferrara, N et W. J Henzel (1989). "Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells." *BiochemBiophysResCommun* 161(2): 851-8

Fiebig AA, Zhu W, Hollerbach C et al (2006). Bcl-XL is qualitatively different from and ten times more effective than Bcl-2 when expressed in a breast cancer cell line. *BMC Cancer*, 6, p. 213.

Fischbach et Fischbach (2018). *Fischbach's A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests.* (10th Édition). Wolters Kluwer.

Flament J (2002). *Ophtalmologie. Pathologie du système visuel.* Ed Masson, Paris, p: 3,16,96.

Friedlaender MH (1993). Allergy and immunology of the eye. New York: by Raven press: 233-282.

Folkman J (1971). Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* ; 285 : 1182-6.

Folkman J (1992). The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol*; 3: 65-71.

Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, Pin JJ, Garrone P, Garcia E, Saeland S, Blanchard D, Gaillard C, Das Mahapatra B, Rouvier E, Golstein P, Banchereau J et Lebecque S. J (1996). *Exp Med*.

G

Galanaud P, Emile D et Le prince C (1989). Une cytokine aux frontières de l'inflammation et de l'immunologie : l'interleukine-6 (IL-6). *Médecine/Sciences* 5: 338-340.

Gimbrone MA, Cotran RS, Leapman SB et Folkman J (1974). Tumor growth and neovascularization : an experimental model using the rabbit cornea. *J Natl Cancer Inst* ; 52 : 413-27.

Gnjatic S, Nishikawa H, Jungbluth A A, Gure A O, Ritter G, Jager E, Knuth A, Chen Y.T et Old L J (2006). NY-ESO-1: review of an immunogenic tumor antigen: *Adv.Cancer Res*, v. 95, p. 1-30.

Généralités sur les tumeurs Collège Français des Pathologistes (CoPath) Date de création du document 2011_2012.

H

Heckman CA, Mehew JW et Boxer LM (2002). NF-kappaB activates Bcl-2 expression in t (14; 18) lymphoma cells. *Oncogene*. 21(24):3898-908.

Huang JQ, Liang HL, Jin TE et Xie Z (2015). Altered expression profile of apoptosis-related molecules correlated with clinicopathological factors in non-small-cell lung cancer. *Int J ClinExpPathol* 8(9) :11278-86.

Hunder N.N, Wallen H, Cao J, Hendricks D.W, Reilly J.Z, Rodmyre R, Jungbluth A, Gnjatic S, Thompson J.A et Yee C (2008). Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T cells against NY-ESO-1: N. Engl. J. Med., v. 358, p. 2698-2703.

Hilgers JA (1960). Pterygium: its incidence and aetiology. *Am J Ophthalmol*; 50: 635-644.

Hoffman EA, McCulley A, Haarer B, Arnak R et Feng W (2015). Journal Article | Research Support, N.I.H., Extramural | Research Support, Non-U.S. Gov't)

Holmgren L, Glaser A, Pfeifer-Ohlsson S et Ohlsson R (1991). Angiogenesis during human extra-embryonic development involves the spatio-temporal control of PDGF ligand and receptor gene expression. *Development* 1991 ; 113 : 749-54.

Hori A, Sasada R, Matsutani E, Naito K, Sakura Y, Fujita T et Kozai Y (1991). Suppression of solid tumor growth by immunoneutralizing monoclonal antibody against human basic fibroblast growth factor. *Cancer Res*;51:6180-4.

Houlot (1984). Technique d'histopathologie et de cytopathologie. Ed Maloine, Paris, p : 19-21, 225-227.

I

Islam SI et Wagoner MD (2001). Pterygium in young members of one family. *Cornea* 20 (7): 708-710.

J

Jacques Robert et Maud Thévenin (1 Octobre 2009). collection. thérapie ciblée des cancers /Application médicale du gène, p 5.

Jin W et Dong C (2013). IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerg Microbes Infect* 2(9):e60.

Julie Giorgetta (2019). le journal Des Femmes, santé.

K

Kabel AM (2014). Relationship between Cancer and Cytokines. *Journal of Cancer Research and Treatment* 2(2): 41-43.

Kamimura D, Ishihara K et Hirano T (2003). IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology* 2003; 149:1-38.

Kammoun B, Kharrat W, Zouari K, Zribi W, Kemiha N, Fourati M et Chaabouni M (2001). Ptérygion: traitement chirurgical. *J Fr. Ophtalmol* 24(8): 823-828.

Karai I et Horiguchi S (1984). Pterygium in welders, *Br J Ophthalmol*; 68: 347-9.

Kastan MB, Zhan Q, EI-Deiry W, Carrier F, Jacks T, Walsh WV, Plunkett BS, Vogelstein et Fornace AJ (1992). A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD 45 is defective in ataxiatelangiectasia, *Ce* 7: 587-97.

Kathpalia VP, Mussak EN, Chow SS et al (2006). Genome-wide transcriptional profiling in human squamous cell carcinoma of the skin identifies unique tumor-associated signatures. *JDermatol*, 33, p. 309- 318.

Kim KC, Hyun SW, Kim BT, Meerzaman D, Lee MK et Lillehoj EP (2017). Pseudomonas adhesion to MUC1 mucins: A potential role of MUC1 mucins in clearance of inhaled bacteria. In *Cilia and Mucus: FromJ. Clin.Med.* 2017, 6, 110 10 of 16.

Korn T, Bettelli E, Oukka M et Kuchroo VK (2009). IL-17 and Th17 Cells.*nnu Rev Immunol* 27:485-517.

Korvin H. Traitement du ptérygion évolué etlou récidivant par kératoplastie lamellaire multiple en patchwork. *Ophtalmologie.*

Kolis JK et Linden A (2004).Interleukin-17 family members and inflammation.*Immunity* 21: 467- 476.

Krajewska M, Kitada S, Winter JN et al (2008). Bcl-B expression in human epithelial and nonepithelial malignancies.*Clin Cancer Res*, 14, p. 3011-3021.

L

Laughrea PA et Arentsen JJ (1986 Feb).Lamellar keratoplasty in the management of recurrent pterygium. *Ophthalmic Surg*; 17 (2): 106-108.

Lee HW, Lee SS, Lee SJ et al (2003). Bcl-w is expressed in a majority of infiltrative gastric adenocarcinomas and suppresses the cancer cell death by blocking stress-activated protein kinase/c-Jun NH2-terminal kinase activation. *Cancer Res*, 63, p. 1093-1100.

Lehtihet Y et Ailem A (2007). Traitement chirurgical du ptérygion à propos de 36 cas *Journal Français d'ophtalmologie* Vol.30, hors -série 2, p:184.

Li Y et Cozzi PJ (2007). MUC1 is a promising therapeutic target for prostate cancer therapy. *Curr. Cancer Drug Targets*, 7, 259–271. [CrossRef] [PubMed]

Liang K, Jiang Z, Ding BQ, Cheng P, Huang Dk, Tao LM (2011). Expression of cell proliferation and apoptosis biomarkers in pterygia and normal conjunctiva. *Molecular Vision* 17:1687-1693.

Liu T, Liu Y, Xie L, He X et Bai J (2013). Progress in the pathogenesis of pterygium. *Current Eye Res*. 38(12):1191-7).

Livezeanu C, Crăițoiu MM, Mănescu R, Mocanu C et Crăițoiu S (2011). Angiogenesis in the pathogenesis of pterygium. *Rom J Morphol Embryol* 52(3):837-44.

M

Marcovich AL, Morad Y, Sandbank J, Huszar M, Rosner M, Pollack A, Herbert M et Bar-Dayyan Y (2002). Angiogenesis in pterygium: morphometric and immunohistochemical study. *Curr Eye Res* 25: 17-22.

Mathieu B et Muraine M (2015). Le ptérygion. In *Surface oculaire*. Paris : Elsevier Masson, 479-91.

Maurin JF et Renard JP (1989). Anatomie de la conjonctive. En cycl *Médchir, Ophtalmologie*, 21004 A30, 9,4p.

Mccarty CA, Fu CL et Taylor HR (2000). Epidemiology of pterygium in Victoria, Australia. *Br J Ophthalmol*; 84 : 289-292).

Meacham CT (1962). Triethylenethiophosphoramidate in the prevention of pterygium recurrence *Am Journal OPht*.

Mercer WE, Nelson D, Deleo AB, Old J et Baserga R (1982). Microinjection of monoclonal antibody to protein p53 inhibits serum-induced DNA synthesis in 3T3 cells. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, 79: 6309-12.

McCarty CA, Fu CL et Taylor HR (2000). Epidemiology of Pterygium in Victoria, Australia. *Br J Ophthalmology* 84:289-292.

Minas T, Coroneo, Jeanie JY et Chui (2013). Pterygium. *Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctiva and Tear Film*. Chine: Elsevier Inc: 125-144.

Morales AA, Olsson A, Celsing F et al (2005). High expression of bfl-1 contributes to the apoptosis resistant phenotype in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Int J Cancer*, 113, p. 730-737.

Mosnier JF, A Lavergne et JF Emile (Mai 2005). Livre : Généralités sur les tumeurs (Chapitre7).

Murube J (2008). Pterygium : descriptive nomenclature of the past. *Ocul Surf*; 6: 104-7.

N

Nakamura T, Koizumi N, Tsuzuki M, Inoki K, Sano Y, Sotozono C et Kinoshita S (2003 Jan). Successful regrafting of cultivated corneal epithelium using amniotic membrane as a carrier in severe ocular surface disease. *Cornea*; 22 (1) : 70-1.

Nangia V, Jonas JB, Nair D, Saini N, Nangia P et Panda-Jonas S (2013). Prevalence and associated factors for pterygium in rural agrarian central of India. *The central India eye and medical study*. *PLoS One* 8 (12): e82439.

O

Oudanane S (2012). efficacité des anti VEGF dans le traitement des ptérygion. thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. Université mohammed v-souissi. Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat, Maroc, p60. 4-18, 34-44, 52-98 99.

Owen JA, Punt J et Stranford SA (2014). Immunologie. Le cours de Janis Kuby. 7^{ème} Ed Dunod, Paris, p : 40,122, 123, 166- 742.

O'Reilly LA, Print C, Hausmann G et al (2001). Tissue expression and subcellular localization of the pro- survival molecule Bcl-w. *Cell Death Differ*, 8, p. 486-494.

P

Park IC, Lee SH, Whang DY et al (1997). Expression of a novel Bcl-2 related gene, Bfl-1, in various human cancers and cancer cell lines. *Anticancer Res*, 17, p. 4619-4622.

Prabhasawat P et Tesavibul N (2006). Efficacy of sub conjonctival 5 FU and triamcinolone in jection in impending recurrent pterygium. *Opht*.

Plouet JJ, Schilling et al (1989). "Isolation and characterization of a newly identified endothelial cell mitogen produced by AtT-20 cells." *Embo J* 8(12): 3801-6.

R

Rahhou NAÏMA (2015). Une nouvelle approche physiopathogénique sur la récidence du ptérygion (Analyse de 678 photos du ptérygion). thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. université SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH faculté de médecine et de pharmacié, Fes, Maroc, p:9.

Raynaud C, Bonicel P, Rigal D et Kantelip B (1996). Anatomie de la cornée. En cyclMédChir, Ophtalmologie, 21-003-A-10,7p.

Renard G, Dighiero P, Ellies P et Trong TT (2011). La cornée. EMC. Elsevier.

Rigal D, Assouline M, Colin J et Delbosc B (1993). L'épithélium cornéen. Rapport de la SFO Masson.

Riker AI, Enkemann SA, Fodstad O et al (2008). The gene expression profiles of primary and metastatic melanoma yields a transition point of tumor progression and metastasis. *BMC Med Genomics*, 2008, 1, p. 13.

S

Saraux H, Lemasson C, Offret H et Renard G (2010). Anatomie et histologie de l'oeil. P83 P92, 2ème Edition Masson.

Salathe M et Boca Raton FL (2001). Development to Respiratory Defense; USA, pp. 217–224, ISBN 978-0-8247-0441-4).

Sarda V, Gheck L et Chaîne G (2009). Ptérygions. EMC, Ophtalmologie, 21-135-A-10.

Schellini Yokama (2006 Jul-Aug). Lake off papilloma virus (HPV) in pterygia of Brazilian sample. *Arq Bras Oftalmol*; 69 (4): 519-21.

Senger D R, S J Galli et al (1983). "Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid." *Science* 219 (4587): 983-5).

Sharma H, Sen S, Lo Muzio L, Mariggio A et Singh N (2005). Antisense-mediated down regulation of anti-apoptotic protein *sin duces* apoptosis and sensitizes head and neck squamous cell carcinoma cells to chemotherapy. *Cancer Biol Ther* 4: 720–727.

Shi FD , Ljunggren HG , La Cava, Van A et Kaer L (2011). Caractéristiques spécifiques des organes des cellules tueuses naturelles . *Nat. Rev. Immunol.* 11 , 658 à 671 .

Song P, Chang X, Wang M et An L (2017). Variations of pterygium prevalence by age, gender and geographic characteristics in China: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 12(3): e0174587.

Soufli I, Toumi R, Rafa H et Touil-Boukoffa C (2016). Overview of cytokines and nitric oxide involvement in immuno-pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 7(3):353-60.

Soussi T (1993). Le gène suppresseur de tumeur p53. *Bull. Cancer*, 80: 96-101.

Soussi T (1993). Le rôle du gène p53 dans les tumeurs malignes humaines. Une découverte majeure en cancérologie. *Rev. Prat*, 43: 2531-35.

Sommers I G et M D chapter. normal of the Eye. *Histology and Histopathology of the Eye and its Adnexa*, Pages 3-35.

Spencer WH (1996). *Ophthalmic pathology: an atlas and text book.* Philadelphia: WB Saunders.

Stern ME, Beuerman RW, Fox RI et al (1998). The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea*; 17:584-9.

Szwarcberg J et Flament J (2001). Ptérygion. *Encyclopédie médico-chirurgicale.* ED scientifiques et Médicales Elsevier SAS, paris, p:1-6, 6-10, 21-135-A-10.

T

Talagas (jeudi 30 octobre 2014). L'angiogenèse UE 1B-DFGSM2, p 2.

Tan DT, Chee SP, Dear KB et Lim AS (1997). Effect of pterygium morphology on pterygium recurrence in a controlled trial comparing conjunctival autografting with bare sclera excision. *Arch Ophthalmol*; 115:1235-40.

Tan DT, Tang WY, Liu YP, Goh HS et Smith DR (2000). Apoptosis and apoptosis related gene expression in normal conjunctiva and pterygium. *Br J Ophthalmol* 84(2):212-6.

Tanaka T, Narazaki M et Kishimoto T (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 6(10):a016295.

Tassy A et Ribe D (1999). Collyre thiotépa pour prévenir les récurrences des ptérygions. 18 ans d'utilisation. *Journal français d'ophtalmologie*.

Taylor HR, West SK, Rosenthal FS, Munoz B, Newland HS et Emmett EA (1989). Corneal changes associated with chronic UV irradiation. *Arch Ophthalmol*; 107:1481-4.

Theil-Pilon B (1987). Œil et droit. *Vie Médicale*, 68; 17-18 : 570-1.

Thomadaki H et Scorilas A (2006). BCL2 family of apoptosis-related genes: functions and clinical implications in cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 43(1):1-67.

Threlfall T et English DR (1999). Sun exposure and pterygium of the eye: a dose-response curve. *Am J Ophthalmol*; 128 :280-287).

Tiong K, MohdZahidin AZ, Sumugam SKA, Uchang J et Mohd Isa HD (2017). Evaluation of Interleukin-17 and Interleukin-23 in Pterygium. *Immunohistochemistry Study Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 6(5):403-406.

Twelker JD, Bailey IL, Mannis M et Satariano WA (2000). Evaluating pterygium severity. A survey of corneal specialists. *Cornea*; 19: 292-296.

V

Vasilescu F (1975). Pterygion et pannus trachomateux. *Ann. oculist*, 208; 11: 779-81.

W

Wang X, Zhang Y, Yang XO et al (2012). Transcription of *Il17* and *Il17f* is controlled by conserved noncoding sequence 2. *Immunity*;36:23–31. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Wei MC, Zong WX, Cheng EH et al (2001). Proapoptotic BAX and BAK: a requisite gateway to mitochondrial dysfunction and death. *Science*, 292, p. 727-730.

Wheater P R, Young B et Health J W (2011). Histologie fonctionnelle. Ed De Boeck, Belgique, p: 406.

Woodfin A et Voisin MB (2007). Nourshargh, PECAM-1: a multi-functional molecule in inflammation and vascular biology. *ArteriosclerThrombVascBiol.* 27(12): p. 2514-23).

Wynn TA (2008). Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 214(2): 199–210.

Y

Yajima T, Ochiai H, Uchiyama T et al (2009). Resistance to cytotoxic chemotherapy-induced apoptosis in side population cells of human oral squamous cell carcinoma cell line Ho-1-N-1. *Int J Oncol*, 35, p. 273-280.

Yaisawang S et Piyapattanakorn P (2003). Role of post-operative topical corticosteroids in recurrence rate after pterygium excision with conjunctival auto graft. *J Med AssocThai*; 86 Suppl2 : S215-23.

Yaghoubi H, Tabeti Mahmoudi AZ, Haiba F, Hacène F, Benkhoucha S et Idder A (2007). Human Amniotic transplantation in pterygium surgery. *Journal Français d'ophtalmologie* Vol 30, hors -série 2, p:184.

Yakovlev AG, Di Giovanni S, Wang G et al (2004). BOK and NOXA are essential mediators of p53-dependent apoptosis. *J BiolChem*, 279, p. 28367-28374.

Yip KH, Huang Y, Waye MM et Lau HY (2008). Induction of nitric oxide synthases in primary human cultured mast cells by IgE and proinflammatory cytokines. *IntImmunopharmacol* 8(5):764-8.

Z

Zha J, Harada H, Yang E, Jockel J et Korsmeyer SJ (1996). Serine phosphorylation of death agonist Bad in response to survival factor results in binding to 14-3-3 not Bcl-xl. *Cell* ; 87 : 619–28.

Zhang JM et Jianxiong An (2007). Cytokines, Inflammation and Pain. *IntAnesthesiolClin* 45(2): 27–37.

Zhao L, You QS, Xu L, Ma K, Wang YX et al (2013). Ten-year incidence and associations of pterygium in adult Chinese. *The Beijing Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci* 5: 1509-1514.



Annexes



❖ Matériel utilisé pour la coupe histologique :

- ✓ Automate.
- ✓ Des cassettes.
- ✓ Station d'enrobage.
- ✓ Microtome.
- ✓ Lame et lamelle.
- ✓ Les bains de coloration.
- ✓ Formol.
- ✓ Ethanol.
- ✓ Hématoxyline de Mayer.
- ✓ Eosine, Xylène, Paraffine, Acétone.



Automate : dans cet appareil, le bloc est plongé automatiquement dans plusieurs bains : formol, éthanol, xylène, paraffine...cette étape dure 17 heures de temps.

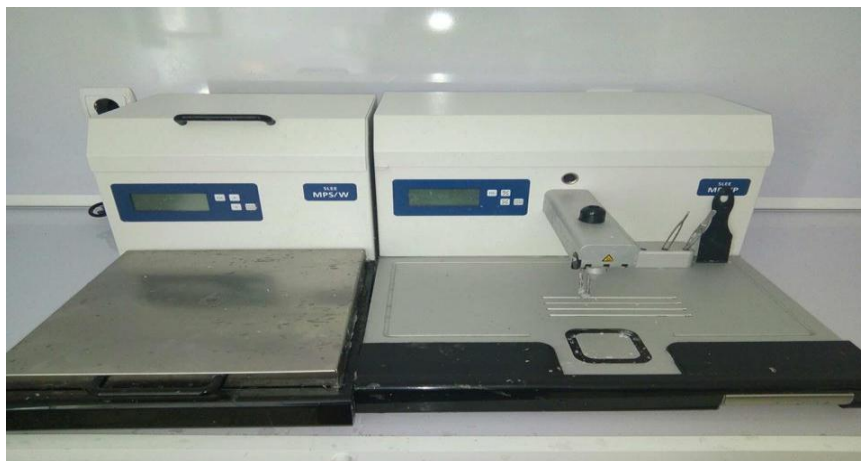


Microtome.

Après refroidissement et démoulage des blocs de paraffine, on y fait des coupes de 4 à 5 μm d'épaisseur (grâce à un microtome) pour obtenir une seule couche de cellules. Ces coupes s'attachent les unes aux autres pour former un ruban.



Surface froide.



L'enrobage :

On effectue le moulage du prélèvement dans un bloc de paraffine.



Les différents bains de coloration

ملخص

ظفر العين أو ما يسمى علمياً بالظفرة، هو عبارة عن حالة تصيب العين نتيجة نمو أغشية معينة تغطي مع نموها جزءاً من بياض العين والقرنية. وهي حالة ليست خبيثة، بل حميدة، وتظهر فيها الأنسجة النامية على شكل ظفر، ومن هنا جاءت التسمية.

حيث قمنا في عملنا هذا بإجراء دراسة وبائية لانتشار هذا المرض بأثر رجعي لمدة 3 أشهر لسنة 2018 فبلغ معدل انتشارها في عيادة طب العيون التابعة لمستشفى ابن رشد الجامعي لولاية عنابة ومستشفى الحكيم العقبي التابع لولاية قالمة بـ 1,78%. حيث لاحظنا ارتفاع عدد الذكور على الإناث، وكان متوسط العمر يتراوح ما بين 33-98 عاماً.

تعتبر الظفرة سبب من الأسباب الدافعة للفحص إلى حد كبير إما يتم اكتشافها بالصدفة أو نتيجة وجود علامات سريرية، اقترحت عدة فرضيات لتفسير ظهور هذه الأخيرة ففي دراستنا هذه سلطنا الضوء على دور الالتهاب في الظفرة من خلال أخذ عينات تشريحية من هذا الورم الحميد.

حيث وجدنا أيضاً تركيزات عالية بشكل غير طبيعي لسيتوكينات المؤدية للالتهاب على مستوى الدم (IL 6 و IL 17) والتي بينت نتائجنا وجود علاقة بين الالتهاب المحلي و تورط عوامل موت الخلايا المبرمج و الأورام و الأوعية الدموية في التسبب في الظفرة.

الكلمات المفتاحية: الظفرة، التهاب، ورم، سيتوكينات، الاوعية الدموية.

Abstract:

The pterygium of the eye or what is scientifically called a pterygium, is a condition that affects the eye as a result of the growth of certain membranes covering the growth of part of the eye's whites. But the case is not malignant, is benign, which the developing tissues appear in the form of a fingernail, hence the label came.

In our work, we conducted an epidemiological study of the spread of this disease retroactively for 3 months for the year 2018, where the rate of its share in the ophthalmology clinic of *the Ibn Rushd University Hospital of Annaba* region and *al-Hakim Calcanus Hospital* of the state of *Guelma* reached 1, 78%. We noticed a higher number of males than females, in which the median age was ranging years.

The pterygium depends one of the driving causes of the examination to a large extent either discovered by accident or through the result of clinical signs, which suggested several hypotheses to explain the appearance of the latter. In our study, we shed light on the role of inflammation in the pterygiasis by taking anatomical specimens of this benign tumor.

We also found abnormally high concentrations of cytokines leading to inflammation at the blood level (IL 6 and IL 17). Our results showed a link between local inflammation and the involvement of apoptosis, tumors and vascular factors in the cause of pterygium.

Key words: Pterygium, inflammation, tumor ,Cytokines, angiogenesis .

Résumé :

le cor de l'œil dont le nom scientifique est « ptérygion », état de l'œil résultant du développement d'une membrane superficielle qui tapisse une surface de l'œil (une partie du blanc de l'œil et la cornée).elle est bénigne et dont les tissus développés apparaissent sous forme de cor d'où elle doit son nom.

nous avons procédé à l'élaboration d'une étude épidémique relative à la propagation de cette maladie avec effet rétroactif et ce pendant 3 mois de l'année 2018.ou à constater une moyenne de propagation de la maladie de 1,78 , à la clinique d'ophtalmologique du CHU Ibn Rochd-Annaba et à l'hôpital Al Hakim Al Okbi-Guelma, et que le taux est relativement élevé chez les hommes que chez les femmes, et ce pour des personnes d'out l'âge varie entre 33 à98ans.

La ptérygion exige des traitements préventifs dès l'apparition des symptômes causant la maladie.il existe plusieurs hypothèses expliquant les causes de l'apparition de cette maladie.

Dans notre étude nous avons essayé de jeter la lumière sur le rôle que joue l'inflammation de la ptérygion en procédant à la prise et à l'analyse d'échantillons, Où il s'est avéré une concentration élevée de cytokines (IL17etIL6) au niveau du sang, provoquant ainsi l'inflammation.

Les résultats des analyses ont révèlent l'existence d'une relation entre l'inflammation locale et la et l'implication de l'apoptose, des tumeurs et l'angiogenèse dans la formation de ptérygion.

Mots clé : Ptérygion, inflammation, tumeur, Cytokines, l'angiogenèse.