

Année 2018

N°

Thèse

pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Nassim BELHATRI

Né le 11 février 1987 à Béjaïa, Algérie

**Le diagnostic du carcinome basocellulaire palpébral par la
microscopie confocale in vivo HRT 3.**

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2018 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Pierre-jean PISELLA, Ophtalmologie, Faculté de Médecine –Tours

Membres du Jury :

Professeur Laurent MACHET, Dermatologie, Faculté de Médecine –Tours

Professeur Frédéric PATAT, Biophysique et médecine nucléaire, Faculté de Médecine –Tours

Docteur Corinne ROGEZ, Anatomie et cytologie pathologique, PA, CHU – Tours

Directeur de thèse : **Docteur Samuel MAJZOUB, Ophtalmologie, PH, CHU – Tours**

RESUME

OBJECTIF.

Notre objectif est de savoir si la microscopie confocale in vivo (MCIV) par le HRT 3 est un examen discriminant pour le diagnostic du carcinome basocellulaire palpébral.

METHODES.

Nous avons mené une étude monocentrique prospective pendant plus d'une année. Nous avons effectué une analyse préalable de patients témoins et de patients atteints de carcinome basocellulaire (CBC) cliniquement certain. Ensuite, nous avons inclus des patients atteints de lésions cliniquement suspectes de CBC. Les critères diagnostiques recherchés étaient la présence de deux critères ou plus parmi ceux décrits dans la littérature. L'examen de référence était l'analyse histologique.

RESULTATS.

Nous avons examiné 23 patients (6 témoins, 3 CBC certains et 14 CBC suspects). Nous avons analysé 14 lésions suspectes de 14 patients (8 hommes et 6 femmes). L'âge moyen des patients était de 72,5 ans \pm 12. La taille moyenne des lésions était de 6,9 mm \pm 2,6. Sur les 14 cas suspectés cliniquement de carcinome basocellulaire, la MCIV a permis le diagnostic de 8 cas de CBC. La sensibilité et la spécificité de la MCIV par le HRT3 étaient respectivement de 87,5% et 83,3%. Le coefficient kappa était à 0,85.

CONCLUSION.

Cette première étude sur le diagnostic du carcinome basocellulaire palpébral avec la MCIV par le HRT 3 a montré de bonnes sensibilité et spécificité.

Mots clés : carcinome basocellulaire ; microscopie confocale in vivo ; tumeurs palpébrales.

ABSTRACT

DIAGNOSIS OF EYELID BASAL CELL CARCINOMA WITH HRT 3 IN VIVO CONFOCAL MICROSCOPY.

PURPOSE.

To investigate the interest of in vivo confocal microscopy (IVCM) by HRT 3 as discriminatory examination for the diagnosis of eyelid basal cell carcinoma.

METHODS.

We conducted a prospective, single-center study for more than a year. We performed a preliminary analysis of control patients and patients with certain basal cell carcinoma (BCC). Next, we included patients with clinically suspicious lesions of BCC. The diagnosis criteria sought were the presence of two or more of the criteria described in the literature. The reference examination was the histological analysis.

RESULTS.

We examined 23 patients (6 controls, 3 certain BCC and 14 suspicious BCC). We analyzed 14 suspicious lesions of 14 patients (8 men and 6 women). The mean age of the patients was 72.5 ± 12 years. The average lesion size was 6.9 ± 2.6 mm. Out of the 14 clinically suspected cases of basal cell carcinoma, the IVCM allowed the diagnosis of 8 cases of BCC. The sensitivity and specificity of the IVCM by HRT 3 were respectively 87.5% and 83.3%. The kappa coefficient was 0.85.

CONCLUSION.

This first study on the diagnosis of eyelid basal cell carcinoma with IVCM by HRT 3 showed good sensitivity and specificity.

Key words: basal cell carcinoma ; in vivo confocal microscopy ; eyelid tumors.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Philippe ARBEILLE
Pr Catherine BARTHELEMY
Pr Christian BONNARD
Pr Philippe BOUGNOUX
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Pierre COSNAY
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr Alain GOUDEAU
Pr Noël HUTEN
Pr Olivier LE FLOCH
Pr Yvon LEBRANCHU
Pr Elisabeth LECA
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ
Pr Gérard LORETTE
Pr Roland QUENTIN
Pr Alain ROBIER
Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles.....	Gynécologie et obstétrique
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie, mycologie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénérologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURCH Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David Physiologie
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BERHOUEZ Julien Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe Biostat., informatique médical et technologies de communication
BRUNAUULT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe Néphrologie
GOUILLEUX Valérie Immunologie
GUILLON Antoine Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille Immunologie
IVANES Fabrice Physiologie
LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste Radiologie pédiatrique

PIVER Éric.....Biochimie et biologie moléculaire
 REROLLE Camille.....Médecine légale
 ROUMY JérômeBiophysique et médecine nucléaire
 SAUTENET BénédicteNéphrologie
 TERNANT David.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
 ZEMMOURA IlyessNeurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....Neurosciences
 BOREL Stéphanie.....Orthophonie
 DIBAO-DINA ClarisseMédecine Générale
 MONJAUZE CécileSciences du langage - orthophonie
 PATIENT Romuald.....Biologie cellulaire
 RENOUX-JACQUET CécileMédecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ AyacheDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
 CHALON SylvieDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
 COURTY YvesChargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
 DE ROCQUIGNY HuguesChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
 ESCOFFRE Jean-Michel.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
 GILOT Philippe.....Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
 GOUILLEUX FabriceDirecteur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
 GOMOT Marie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
 HEUZE-VOURCH Nathalie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
 KORKMAZ Brice.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
 LAUMONNIER FrédéricChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
 LE PAPE Alain.....Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
 MAZURIER Frédéric.....Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
 MEUNIER Jean-ChristopheChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
 PAGET Christophe.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
 RAOUL WilliamChargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
 SI TAHAR Mustapha.....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
 WARDAK Claire.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE ClaireOrthophoniste
 GOUIN Jean-Marie.....Praticien Hospitalier
 PERRIER DanièleOrthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle.....Praticien Hospitalier
 MAJZOUB Samuel.....Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE BéatricePraticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne
verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à
corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères si j'y
manque.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Pierre-Jean PISELLA.

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre service pour la réalisation de mon internat.

Veillez trouver l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Laurent MACHET.

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Le sujet étant à la frontière entre ophtalmologie et dermatologie, votre expertise est d'un grand intérêt.

Veillez trouver l'expression de mes remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Frédéric PATAT.

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Vos connaissances de l'imagerie médicale sont les bienvenues dans l'analyse de cette thèse.

Veillez trouver l'expression de mes remerciements et de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Corinne ROGEZ.

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Merci d'avoir partagé votre passion de l'anatomopathologie. Votre aide a été précieuse dans ma compréhension de l'anatomopathologie et l'avancement de ce travail.

Veillez trouver l'expression de mes remerciements et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Samuel MAJZOUB.

Merci d'avoir accepté d'encadrer et de diriger avec rigueur cette thèse.

Merci de m'avoir transmis tes connaissances et ton expérience chirurgicale, d'une grande richesse.

A Madame le Docteur Emmanuelle LALA.

Merci de m'avoir fait découvrir l'ophtalmo-pédiatrie. Merci pour ta sympathie.

A Monsieur le Docteur Jean RATEAU.

Merci d'avoir partagé ton expérience de la chirurgie cornéenne. Ton humour est sans égal.

A Madame le Docteur Marie Laure LE LEZ.

Merci pour tes nombreux cours, d'un bon niveau pédagogique. Merci pour la gestion du planning.

A Madame le Docteur Sophie ARSENE.

Merci pour tes cours sur la strabologie.

A Monsieur le Docteur Guillaume VANDERMEER.

Tu as partagé avec grand plaisir ton expérience de la chirurgie cornéenne. Merci de m'avoir transmis la passion de cette chirurgie.

A Monsieur le Docteur Renaud LABALLE.

Ton aide a été précieuse pour mon mémoire. C'est avec plaisir et enthousiasme que je vais poursuivre notre collaboration.

A Monsieur le Docteur Ismet BEKHECHI.

Merci pour ta sympathie et ton soutien.

A l'ensemble des chefs qui m'ont encadré : Arnaud, Flavien, Léa, Etienne, Ammar.

A tous mes co-internes et anciens co-internes : Tiphonie, Sonia, Yasmine, Sophie, Guillaume, Kanav, Pierre, Marianne, Fabien, Mathieu, Damien, Marta, Marjorie, Adrien, Talal, Heba, Jérôme, Quentin. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

Je remercie tout particulièrement Flavien pour son aide dans ce travail. Merci à Coralie et au Dr Capsec pour la relecture.

A l'équipe des explorations fonctionnelles, Marie-Laure et Christine. Merci pour votre accueil. Vous m'avez fait partager votre expérience des explorations fonctionnelles et votre bonne humeur.

Aux infirmières et aides-soignantes de la consultation (Frédérique, Graziella, Sandra, Éliane, Murielle), merci de votre gentillesse au quotidien.

Aux orthoptistes (Martine, Béatrice, Nathalie, Marie (s), Najwa) et élèves orthoptistes, merci pour votre précieuse aide.

A l'équipe de l'accueil (Frédérique, Marie Thérèse, Annie, Nathalie) et Alexandre. Merci pour votre disponibilité et votre gentillesse.

A l'équipe de la programmation (Luce, Valérie, Sylvie, Nathalie) toujours disponibles pour rajouter une chirurgie avec un grand sourire.

A toutes les secrétaires, je vous remercie pour votre aide au quotidien (Josette, Christine, Stéphanie, Marie Christine, Laetitia).

A l'ensemble de l'équipe du bloc opératoire (Nathalie, Renata, Valérie, Claire, Katia, Julie), au service de chirurgie ambulatoire et d'hospitalisation, l'équipe de Clocheville.

A mes parents, ma belle-famille, mes frères et sœurs, mes amis, merci pour votre soutien et vos encouragements.

A mon épouse, Manel. Merci pour ton soutien au quotidien.

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION	12
1.	PROBLEMATIQUE DU DIAGNOSTIC DU CARCINOME BASOCELLULAIRE	12
2.	LA MICROSCOPIE CONFOCALE IN VIVO	12
3.	OBJECTIF DE L'ETUDE	13
II.	MATERIELS ET METHODES	14
1.	PROTOCOLE D'ETUDE	14
2.	PATIENTS	14
3.	LE HRT 3	15
4.	PROTOCOLE D'ACQUISITION	16
5.	LES CRITERES DIAGNOSTIQUES	16
6.	ANALYSE STATISTIQUE	17
III.	RESULTATS	18
1.	ASPECT NORMAL	18
2.	CRITERES DIAGNOSTIQUES	19
3.	COMPARAISON DE LA MCIV ET DE L'HISTOLOGIE	21
IV.	DISCUSSION	25
V.	CONCLUSION	29
VI.	BIBLIOGRAPHIE	30
VII.	ANNEXE 1 : ANATOMIE PALPEBRALE	33
VIII.	ANNEXE 2 : HISTOLOGIE DE LA PEAU PALPEBRALE	36
IX.	ANNEXE 3 : HISTOPATHOLOGIE DU CARCINOME BASOCELLULAIRE	38
X.	ANNEXE 4 : LA MICROSCOPIE CONFOCALE IN VIVO	39

I. INTRODUCTION

1. PROBLEMATIQUE DU DIAGNOSTIC DU CARCINOME BASOCELLULAIRE

Le diagnostic clinique et la prise en charge des tumeurs palpébrales comportent parfois des difficultés auxquelles il faut répondre. En effet, devant une tumeur palpébrale nous sommes confrontés à une problématique double. D'abord, il est nécessaire de faire le tri entre les tumeurs malignes et bénignes. Ensuite, le tissu palpébral étant limité, toute chirurgie d'exérèse comporte des risques de séquelles fonctionnelles et esthétiques.

Ainsi, la prise en charge d'une tumeur maligne doit être conforme aux règles d'exérèse carcinologique suivie d'une reconstruction visant à restaurer au mieux les propriétés anatomo-fonctionnelles des paupières (voir Annexe 1). En effet, les structures palpébrales qui ne répondent pas aux exigences liées au globe oculaire sous-jacent peuvent compromettre le pronostic visuel.

Le diagnostic précoce du carcinome basocellulaire (CBC) permet une prise en charge au stade de tumeur maligne de petite taille, ceci réduit significativement le risque de complications.

En cas de doute diagnostique, l'attitude actuelle consiste à effectuer une biopsie. Ce geste reste néanmoins invasif et ne permet d'examiner qu'une partie de la tumeur.

2. LA MICROSCOPIE CONFOCALE IN VIVO

La microscopie confocale in vivo (MCIV) est une imagerie non-invasive qui permet d'obtenir des images des tissus en haute résolution en niveaux de gris. Cette imagerie a été utilisée pour décrire les tumeurs conjonctivales [1,2]. Des études en dermatologie ont montré l'intérêt de la microscopie confocale in vivo avec l'appareil Vivascope® (MAVIG GmbH, Munich,

Allemagne) dans le diagnostic des tumeurs cutanées [3–8] et particulièrement pour le carcinome basocellulaire [3,9–16].

Ces études ont décrit les critères diagnostiques du carcinome basocellulaire pour cette imagerie [3,10,15]. Les études concernant le diagnostic des tumeurs palpébrales avec le Vivascope® ont montré une bonne sensibilité et une bonne spécificité [1,15].

L'appareil de microscopie confocale in vivo HRT 3® (Heidelberg Retina Tomograph III avec le module Rostock Cornea®) est une imagerie utilisée en ophtalmologie pour le diagnostic des pathologies cornéennes [17–21]. Un grand nombre de services hospitaliers d'ophtalmologie possèdent déjà cet appareil, contrairement au Vivascope®.

L'appareil de microscopie confocale in vivo HRT 3 a déjà été utilisé pour étudier l'anatomie normale des paupières [22].

Cette étude est la première à utiliser le HRT 3 pour le diagnostic des tumeurs palpébrales.

3. OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la microscopie confocale in vivo par le HRT3 en termes de sensibilité et de spécificité pour le diagnostic du carcinome basocellulaire palpébral par rapport à l'examen anatomopathologique.

II. MATERIELS ET METHODES

1. PROTOCOLE D'ETUDE

Notre étude a été effectuée en trois phases. La première phase comprenait l'examen de patients « témoins » pour analyser l'aspect cutané palpébral normal (voir Annexe 2) vu à travers l'imagerie par HRT 3. La deuxième phase consistait à examiner des patients atteints de carcinome basocellulaire cliniquement certain pour en retrouver les critères diagnostiques du carcinome basocellulaire décrits dans la littérature [3,10,15] (voir Annexe 3). Les deux premières phases devaient permettre d'acquérir une connaissance suffisante d'une part de l'aspect normal et d'autre part des critères diagnostiques indispensables à l'interprétation d'images pathologiques.

Nous avons ensuite inclus des patients avec suspicion clinique de carcinome basocellulaire afin d'étudier les paramètres de performance diagnostique de l'imagerie HRT 3 dans le diagnostic du carcinome basocellulaire palpébral par rapport à l'examen anatomopathologique.

C'est cette dernière étape qui répond à notre objectif principal.

2. PATIENTS

Les patients ont été inclus au Centre Hospitalier Universitaire de Tours de juin 2016 à novembre 2017. Les critères d'inclusion étaient la suspicion clinique de carcinome basocellulaire palpébral chez l'adulte avec décision d'exérèse chirurgicale et analyse anatomopathologique.

Le diagnostic clinique de carcinome basocellulaire a été suspecté en présence d'une tuméfaction palpébrale avec au moins un des critères suivants : ulcération, induration au

contact, perles épithéliomateuses, télangiectasies, perte de cils, saignement au contact, augmentation rapide de la taille.

Des patients présentant une suspicion de récurrence de carcinome basocellulaire à distance de l'exérèse chirurgicale initiale ont également été inclus selon les mêmes critères cliniques.

Nos critères d'exclusion étaient : lésion non suspecte de carcinome basocellulaire dont le diagnostic clinique est certain, absence de consentement.

Nous avons recueilli le consentement de chaque patient préalablement à l'inclusion. L'étude a obtenu l'accord du comité d'éthique régional (numéro 2016035) et a été déclarée auprès de la CNIL (numéro 2016_056). Cette étude respecte les règles éthiques de la déclaration d'Helsinki.

3. LE HRT 3

La microscopie confocale in vivo a été effectuée avec un appareil Heidelberg Retina Tomograph III® (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Allemagne) équipé du module Rostock Cornea® (voir Annexe 4). Cet appareil utilise un laser diode avec une longueur d'onde de 670 nm. Il permet une acquisition d'images d'une surface de 400 µm X 400 µm contenant 384 x 384 pixels. La résolution optique est de 2 µm en vertical et 4 µm en horizontal. La profondeur d'acquisition des images peut aller jusqu'à 200 µm selon la nature du tissu. On peut déplacer manuellement l'objectif dans les trois plans de l'espace. La profondeur exacte en microns par rapport au plan de référence choisi s'affiche à l'écran. Il est possible d'obtenir des acquisitions image par image ou une séquence d'images pour une reconstruction tridimensionnelle, voire une séquence vidéo.

4. PROTOCOLE D'ACQUISITION ET DE LECTURE

Une goutte d'anesthésique topique et une goutte de larmes artificielles à base de carbomère étaient instillées préalablement à l'acquisition des images.

La lumière rouge du laser reflétée sur le tissu d'intérêt et la caméra CCD positionnée latéralement permettaient d'assurer un examen précis de la zone à analyser.

Il a été procédé à au moins trois acquisitions dans des zones d'examen différentes au sein de la lésion par un même opérateur entraîné. Chaque acquisition était composée d'une série de séquences d'images de l'épiderme jusqu'au derme réticulaire. L'examen durait moins de 10 minutes par lésion.

La lecture des images a été effectuée par le même opérateur (observateur principal) qui a effectué l'acquisition des images en aveugle des résultats anatomopathologiques. Pour étudier la variabilité inter-observateur, une deuxième lecture à distance a été effectuée par un autre observateur (observateur secondaire) également en aveugle. Les deux observateurs étaient ophtalmologistes.

Tous les cas ont eu une exérèse chirurgicale avec analyse anatomopathologique en aveugle des résultats obtenus à la microscopie confocale.

5. LES CRITERES DIAGNOSTIQUES

Nous avons recherché les critères diagnostiques validés dans les études publiées sur le diagnostic du carcinome basocellulaire avec le Vivascope®.

Les principaux critères diagnostiques de carcinome basocellulaire connus dans la littérature [3,10,15] sont : présence de cellules allongées ou polarisées avec des noyaux allongés dans le même axe (« amas de cellules allongées ou polarisées »), présence de cellules à silhouette

sombre, augmentation de la vascularisation, vaisseaux dilatés, présence de cellules inflammatoires hyper-réfléctives, espace sombre péri-tumoral.

La présence d'au moins deux critères diagnostiques a été retenue a priori comme condition suffisante pour le diagnostic de carcinome basocellulaire palpébral comme dans l'étude de Cinotti et al [15]. Ce choix sera discuté dans cette étude. Les sensibilité et spécificité ont été calculées en fonction du nombre de critères diagnostiques.

L'examen de référence était l'examen anatomopathologique.

6. ANALYSE STATISTIQUE

Nous avons comparé les résultats de la microscopie confocale in vivo (MCIV) au résultat de l'examen histologique avec le calcul des paramètres de performance (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative) selon la lecture de l'observateur principal. Le coefficient de corrélation kappa de Cohen a également été calculé pour objectiver la concordance entre les deux observateurs (valeur entre 0 et 1 et degré respectif de concordance croissante de mauvaise à excellente).

III. RESULTATS

1. ASPECT NORMAL

Nous avons analysé l'aspect normal de la peau palpébrale de 6 patients témoins (3 hommes et 3 femmes). Ces patients étaient âgés en moyenne de 61 ± 12 ans.

La Figure 1 présente les différentes couches de l'épiderme jusqu'au derme superficiel visualisées avec le HRT 3. La couche de l'épiderme la plus superficielle (couche kératinisée) était caractérisée par la kératine hyper-réfléctive. Ensuite, on a visualisé des cellules à centre hypo-réfléctif avec une membrane hyper-réfléctive et un noyau hypo-réfléctif dont la taille diminuait à mesure de la progression en profondeur de la couche granuleuse à la couche basale (kératinocytes). On a reconnu les mélanocytes au niveau de la couche basale par une hyper-réfléctivité punctiforme. On individualisait ensuite les contours du derme papillaire, qui est assez mince au niveau des paupières. Enfin, nous avons distingué des lignes hyper-réfléctives caractéristiques des fibres de collagène et d'élastine situées dans le derme réticulaire.

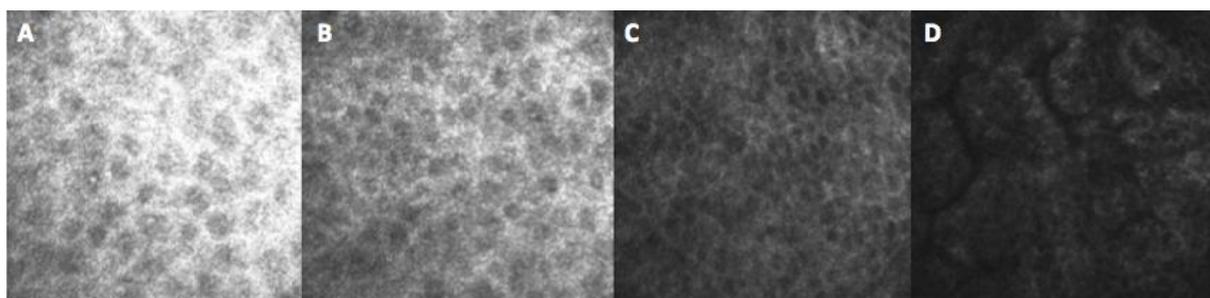


FIGURE 1. Aspect normal des différentes couches de l'épiderme jusqu'au derme superficiel de la paupière inférieure droite d'un patient témoin. La microscopie confocale in vivo a visualisé la transition entre la couche kératinisée et la couche granulaire (A), la couche spinieuse (B), la couche basale (C) et le derme papillaire (D).

2. CRITERES DIAGNOSTIQUES

Nous avons examiné 3 patients atteints de carcinomes basocellulaires de diagnostic clinique certain. Ce diagnostic a été confirmé ultérieurement par l'histologie (deux cas types nodulaires et un cas de type infiltrant). Ces patients avaient un âge moyen de 68 ans \pm 9.

Les critères diagnostiques de carcinome basocellulaire palpébral retrouvé en MCIV par le HRT 3 ont été : « amas de cellules allongées ou polarisées », la présence de cellules à silhouette sombre, la présence de vaisseaux dilatés, la présence de cellules inflammatoires hyper-réfléctives et la visualisation d'un espace sombre péri-tumoral (Figures 2 et 3).

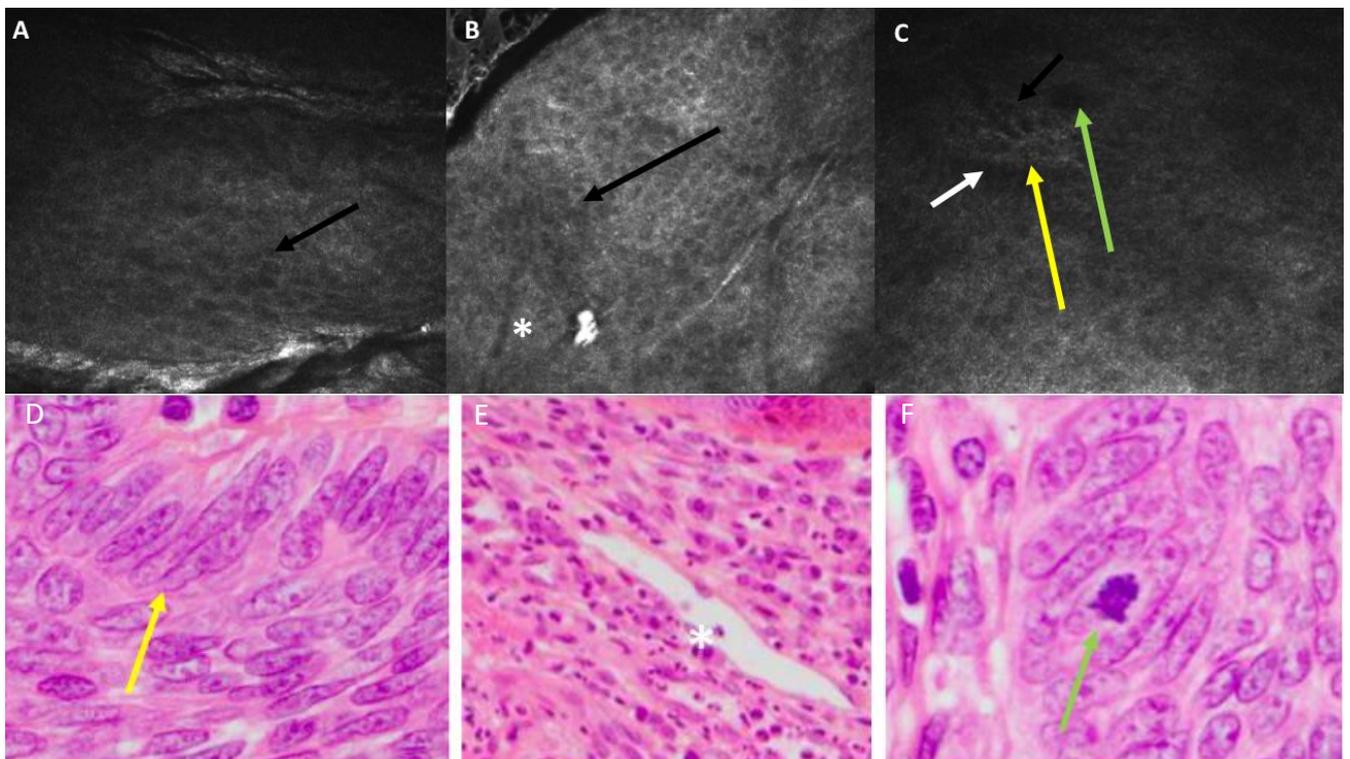


FIGURE 2. Corrélation entre les images de microscopie confocale in vivo (A - C) et l'histologie (D - F) d'une même lésion de carcinome basocellulaire palpébral. On a retrouvé la présence de cellules sombres correspondant à des cellules tumorales en mitose (flèche verte), des amas de cellules allongées ou polarisées (flèche jaune ou noire), un vaisseau dilaté (astérisque) et la présence d'un espace sombre péri-tumoral (flèche blanche).

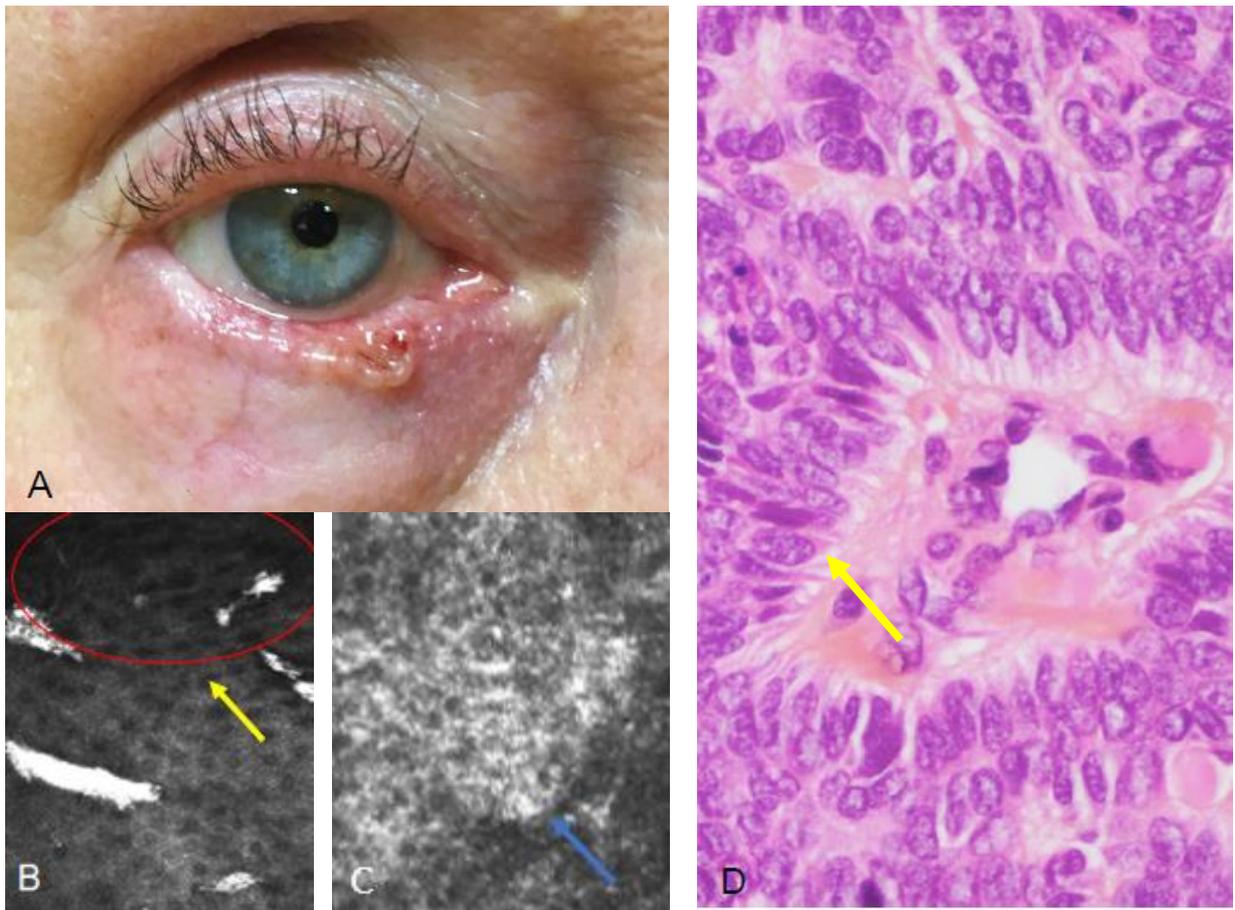


FIGURE 3. Aspect clinique (A), images de microscopie confocale in vivo (MCIV) (B et C) et image histologique (D) d'un cas de carcinome basocellulaire palpébral. Cliniquement, il s'agit d'une lésion ulcéreuse et nodulaire de la paupière inférieure droite (A). En MCIV, on visualise un amas de cellules allongées ou polarisées (flèche jaune, B), des cellules inflammatoires hyper-réfléctives (flèche bleue). En anatomopathologie, on individualise sur l'image des cellules à disposition palissadique (flèche jaune, D).

3. COMPARAISON DE LA MCIV ET DE L'HISTOLOGIE

Tableau I : données démographiques et caractéristiques des lésions suspectes

Age (années)	
Moyenne	72,5
Ecart-type	12
Sexe, n (%)	
M	8 (57%)
F	6 (43%)
Localisation, n (%)	
Paupière supérieure	2 (14%)
Paupière inférieure	12 (86%)
Ancienneté (mois)	
Moyenne	8,9
Ecart-type	8,8
Taille (mm)	
Moyenne	6,9
Ecart-type	2,6
Carcinomes basocellulaires et sous-types histologiques, n (%)	8 (57%)
Sous-type nodulaire	5 (35%)
Sous-type infiltrant	2 (14%)
Sous-type mixte	1 (7%)
Autres diagnostics histologiques, n (%)	6 (43%)
Chalazion	1 (7%)
Hyperplasie pseudo-épithéliomateuse	1 (7%)
Naevus achromique	1 (7%)
Hypertrophie des annexes pilaires	1 (7%)
Lésion cicatricielle	1 (7%)
Kératose actinique	1 (7%)

M, Homme ; F, Femme ; mm, millimètre

Nous avons inclus 14 lésions suspectes de 14 patients (8 hommes et 6 femmes) (Tableau 1). L'âge moyen des patients était de 72,5 ans \pm 12. La majorité des lésions étaient localisées en paupière inférieure (86%). L'ancienneté moyenne des lésions était de 8,9 mois \pm 8,8. La taille moyenne des lésions était de 6,9 mm \pm 2,6. Sur les 14 cas suspectés cliniquement de carcinome basocellulaire, la MCIV a diagnostiqué 8 cas (57%) de carcinome basocellulaire. L'histologie a pour sa part diagnostiqué 8 cas (57%) de carcinome basocellulaire. Nous avons retrouvé une concordance entre la MCIV et l'histologie pour 12 lésions suspectes et une

discordance pour 2 lésions suspectes. Parmi les carcinomes basocellulaires, le sous-type histologique nodulaire était majoritaire (62%). Les autres diagnostics histologiques étaient : nævus achromique, chalazion, hypertrophie des annexes pilaires, lésion cicatricielle, kératose actinique et hyperplasie pseudo-épithéliomateuse. La sensibilité et la spécificité de la MCIV étaient respectivement de 87,5 % et 83,3 % (Tableau II). La valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative étaient respectivement de 87,5 % et 83,3 %. Le coefficient kappa calculé entre les deux observateurs montrait une excellente concordance (0,85).

Tableau II : corrélation entre la clinique, la microscopie confocale in vivo et l'histologique

Diagnostic clinique	Diagnostic histologique	MCIV et Histologie concordantes	MCIV et Histologie discordantes	Sensibilité et spécificité de la MCIV
CBC	CBC	7	1	Sensibilité : 87,5%
CBC	Pas de CBC	5	1	Spécificité : 83,3%

CBC, Carcinome basocellulaire ; MCIV, microscopie confocale in vivo

L'analyse de la sensibilité et de la spécificité de chacun des critères diagnostiques nous a permis de distinguer les critères diagnostiques les plus intéressants (Tableau III). Le critère « amas de cellules allongées ou polarisées » avait l'avantage d'avoir à la fois une bonne sensibilité et une bonne spécificité, respectivement de 75% et 83%. Le critère « cellules à silhouette sombre » avait une bonne sensibilité (72%) mais une spécificité médiocre (50%). Les critères de « vaisseaux dilatés » et « espace sombre péri-tumoral » avaient une très bonne spécificité (100%) mais une sensibilité médiocre (25%). Le critère de « présence de cellules inflammatoires » est un critère médiocre pour la sensibilité (25%) et la spécificité (50%).

Tableau III : sensibilité et spécificité des critères diagnostiques du CBC palpébral en MCIV

Critères diagnostiques	Sensibilité %	Spécificité %
Amas de cellules allongées ou polarisées	75	83
Cellules à silhouette sombre	72	50
Vaisseaux dilatés	25	100
Cellules inflammatoires	25	50
Espace sombre péri-tumoral	25	100

CBC, Carcinome basocellulaire ; MCIV, microscopie confocale in vivo

Nous avons vérifié si le choix de valider le diagnostic par la présence de deux ou plus de ces critères diagnostiques était judicieux. Nous avons calculé la sensibilité et la spécificité selon le nombre de critères. Le choix de la présence d'au moins un seul critère diagnostique nous a permis de retrouver une très bonne sensibilité (100%) mais une spécificité nulle. A l'inverse, le choix d'au moins quatre critères diagnostiques obtenait une excellente spécificité (100%) mais une sensibilité médiocre. La présence d'au moins deux critères semblait être le meilleur compromis avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 83% (Figure 4).

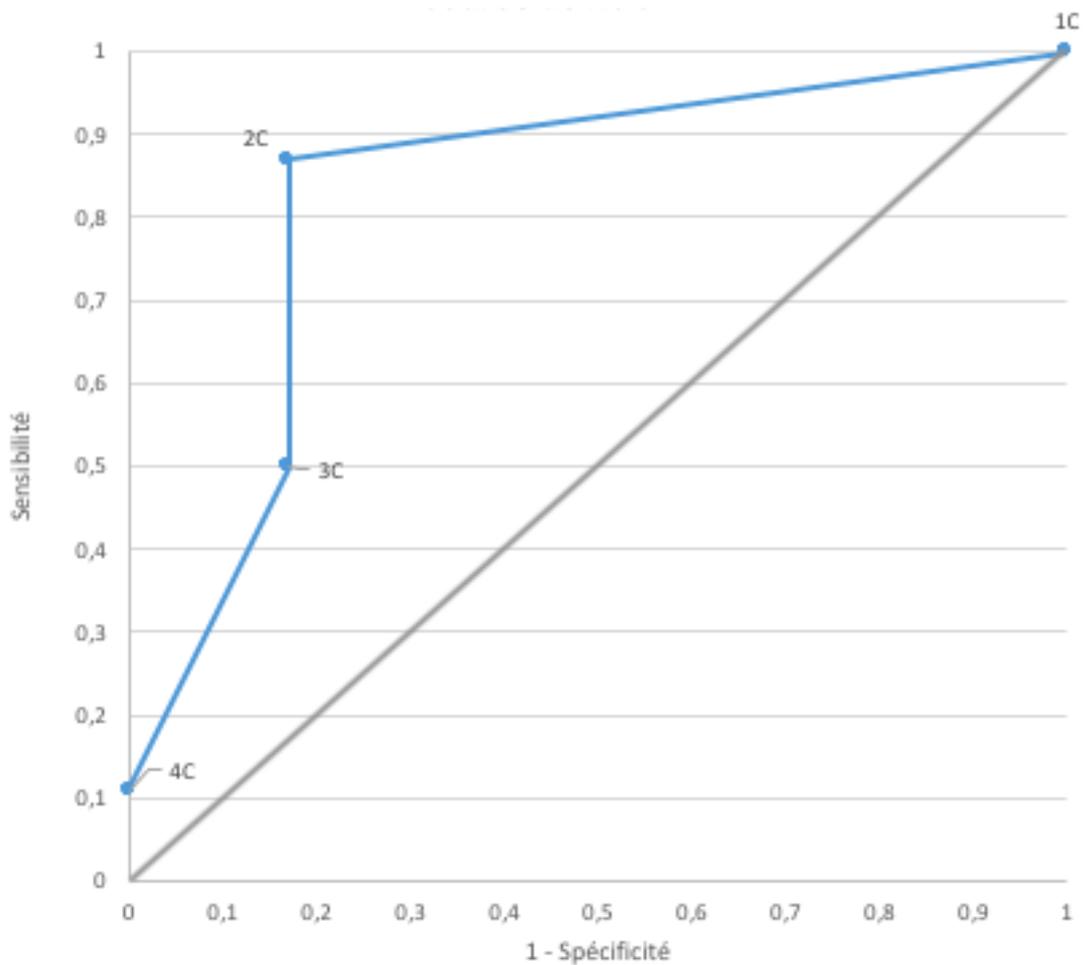


FIGURE 4. Courbe de sensibilité et de spécificité en fonction du nombre de critères diagnostiques. La courbe en bleu représente la sensibilité et la spécificité (ligne des abscisses exprimée en 1 – spécificité) de la microscopie confocale in vivo pour le diagnostic du carcinome basocellulaire palpébral selon le nombre de critères diagnostiques : 1C (au moins un seul critère), 2C (au moins deux critères), 3C (au moins trois critères) et 4C (au moins quatre critères). La ligne grise allant de (0) à (1,1) représente un test aléatoire.

IV. DISCUSSION

Notre étude a retrouvé les principaux critères diagnostiques du carcinome basocellulaire décrits avec le Vivascope® [3,10,15]. Cette première étude avec le HRT 3 a permis de montrer que cette imagerie a une bonne sensibilité et une bonne spécificité pour le diagnostic du carcinome basocellulaire.

Nous avons montré que le choix d'au moins deux critères diagnostiques est le meilleur compromis pour le diagnostic du carcinome basocellulaire. Parmi ceux-ci, nous avons observé que le critère diagnostique « amas de cellules allongées ou polarisées » est le plus sensible et le plus spécifique.

Durant notre étude nous avons exploré l'aspect normal du revêtement cutané palpébral. Nous avons pu visualiser les différentes couches de l'épiderme jusqu'au derme superficiel.

L'intensité du signal est proportionnelle à l'indice de réflectance (IR) des molécules de la peau. Ainsi, la mélanine a un IR très élevé, ce qui confère aux mélanocytes un aspect très hyper-réfléctif. Les kératinocytes de la couche basale y apparaissent plus hyper-réfléctifs que ceux de la couche granuleuse du fait de la concentration plus élevée en mélanine de la couche basale. La kératine a aussi un IR élevé responsable de l'hyper-réfléctivité de la couche kératinisée.

Knop et al. [22] a utilisé le HRT 2, précédente version du HRT 3, pour décrire l'anatomie normale de la peau palpébrale. Dans cette étude, le HRT 2 a été d'une grande utilité pour décrire le bord libre palpébral.

On note que les images obtenues par le HRT 3 sont différentes des images obtenues par le Vivascope®. Cette différence s'explique par le type de laser et d'objectif utilisés par chacune des deux imageries. Le HRT 3 utilise un laser diode 670 nm contre un laser de 830 nm pour le

Vivascope3000®. Cette différence nous a motivé à mener notre étude en trois phases dont deux préalables.

Concernant les critères diagnostiques, le critère le plus discriminant (« amas de cellules allongées ou polarisées ») est bien connu des anatomopathologistes. Il correspond à la disposition en palissades des cellules tumorales. Celles-ci prennent une orientation dans le même sens.

Le critère « espace sombre péri-tumoral » pourrait correspondre à des artéfacts de rétraction qui se développent au voisinage des îlots de cellules tumorales.

Le critère « cellules à silhouette sombre » semble être la visualisation de cellules tumorales en mitose anormale. Ces cellules sont vues avec un centre hypo-réfléctif à cause des anomalies cyto-nucléaires : augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique et noyaux hyperchromatiques. Cet hyperchromatisme est responsable de l'aspect dense et sombre du noyau par augmentation du nombre de chromosomes. Cependant, cet aspect de « cellules à silhouette sombre » a une spécificité médiocre car on retrouve également des cellules en mitose dans un tissu sain.

Notre étude a retrouvé une sensibilité de 87,5 % et une spécificité de 83,3 % de la MCIV par HRT 3 pour le diagnostic du carcinome basocellulaire palpébral. Nous avons choisi une lecture des images par un seul observateur principal au lieu d'une interprétation collégiale pour être plus proches de la pratique clinique. Une deuxième lecture par un observateur secondaire nous a permis de calculer un coefficient kappa à 0,85, témoignant d'une bonne reproductibilité inter-observateur.

Une méta-analyse (Kadouch et al.) [10] de six études a retrouvé pour le Vivascope® une sensibilité moyenne de 97 % (82% à 100% selon les études) et une spécificité moyenne de 93%

(78% à 97%). Notre étude a retrouvé une sensibilité et une spécificité du HRT 3 globalement proche de celle du Vivascope®. On note que les six études de la méta-analyse n'ont pas suivi la même méthodologie : deux études étaient rétrospectives et deux autres études ont utilisé l'examen clinique comme examen de référence au lieu de l'histologie.

Cinotti et al. [15] ont étudié avec le Vivascope® l'intérêt de la microscopie confocale in vivo pour le diagnostic des tumeurs palpébrales. Ils ont inclus 14 cas de carcinomes basocellulaires et leur étude a retrouvé une sensibilité de 100% et une spécificité de 60% avec un coefficient kappa à 0,69.

La microscopie confocale in vivo est une imagerie prometteuse pour l'observation des tissus cutanés.

Elle a comme avantage par rapport à la biopsie de permettre d'examiner aisément l'ensemble de la surface de la lésion. Elle est de plus non invasive et sans douleur. Elle permet d'avoir un résultat immédiat, ce qui minimise le délai de la prise en charge.

Les images obtenues peuvent sembler a priori difficiles à interpréter pour un ophtalmologiste, mais la connaissance des images des tissus normaux et l'entraînement à la lecture des images des tissus carcinomateux permettent d'acquérir une interprétation fiable.

Les inconvénients de cette imagerie sont le coût d'achat de l'appareil, une profondeur maximale de pénétration limitée et la nécessité d'un entraînement à la lecture des images.

L'appareil de microscopie confocale in vivo par HRT 3 a l'avantage par rapport au Vivascope® d'équiper déjà un nombre important de structures hospitalières et de cabinets d'ophtalmologie. L'utilisation de cet appareil pour le diagnostic de plusieurs régions anatomiques (cornée et paupière) permet de relativiser le coût de l'appareil.

Les inconvénients du HRT 3 par rapport au Vivascope® sont sa faible maniabilité. Ce dernier dispose d'une caméra portative et d'un logiciel dédié à l'étude des tumeurs cutanées.

Au vu des résultats, cette imagerie devrait se développer à l'avenir. Elle pourrait permettre de détecter des tumeurs palpébrales à un stade précoce. Ceci pourrait diminuer les séquelles fonctionnelles et esthétiques. Elle pourrait également être utilisée dans le suivi postopératoire d'exérèse de carcinome basocellulaire pour détecter précocement une récurrence. L'autre versant de développement de cette technologie serait de permettre de délimiter précisément les marges d'exérèse des lésions tumorales en préopératoire ou en per-opératoire.

V. CONCLUSION

La microscopie confocale in vivo est une imagerie intéressante qui serait amenée à se développer dans l'avenir. Elle permet un examen rapide et non-invasif des lésions palpébrales suspectes.

Nous avons montré qu'il est possible d'acquérir des images de bonne qualité avec le HRT 3. On a pu retrouver les critères diagnostiques du carcinome basocellulaire. Le diagnostic du carcinome basocellulaire repose sur une association de plusieurs critères diagnostiques dont le plus spécifique et le plus sensible est la visualisation d' « amas de cellules allongées ou polarisées ».

Cette première étude sur le diagnostic du carcinome basocellulaire palpébral avec le HRT 3 a montré de bonnes sensibilité et spécificité avec une bonne reproductibilité inter-observateur. Cette imagerie devrait être d'une aide significative devant toute lésion suspecte de carcinome basocellulaire. Le praticien doit être formé et connaître les limites de cet examen.

VI. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Cinotti E, Singer A, Labeille B, Grivet D, Rubegni P, Douchet C, et al. Handheld In Vivo Reflectance Confocal Microscopy for the Diagnosis of Eyelid Margin and Conjunctival Tumors. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:845–51.
- [2] Cinotti E, Perrot J-L, Labeille B, Campolmi N, Espinasse M, Grivet D, et al. Handheld Reflectance Confocal Microscopy for the Diagnosis of Conjunctival Tumors. *American Journal of Ophthalmology* 2015;159:324-333.e1.
- [3] González S, Sánchez V, González-Rodríguez A, Parrado C, Ullrich M. Confocal Microscopy Patterns in Nonmelanoma Skin Cancer and Clinical Applications. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:446–58.
- [4] Farnetani F, Scope A, Braun RP, Gonzalez S, Guitera P, Malveyh J, et al. Skin Cancer Diagnosis With Reflectance Confocal Microscopy: Reproducibility of Feature Recognition and Accuracy of Diagnosis. *JAMA Dermatol* 2015;151:1075–80.
- [5] Longo C, Farnetani F, Ciardo S, Cesinaro AM, Moscarella E, Ponti G, et al. Is confocal microscopy a valuable tool in diagnosing nodular lesions? A study of 140 cases. *Br J Dermatol* 2013;169:58–67.
- [6] Guitera P, Menzies SW, Longo C, Cesinaro AM, Scolyer RA, Pellacani G. In Vivo Confocal Microscopy for Diagnosis of Melanoma and Basal Cell Carcinoma Using a Two-Step Method: Analysis of 710 Consecutive Clinically Equivocal Cases. *J Invest Dermatol* 2012;132:2386–94.
- [7] Langley RGB, Walsh N, Sutherland AE, Propperova I, Delaney L, Morris SF, et al. The diagnostic accuracy of in vivo confocal scanning laser microscopy compared to dermoscopy of benign and malignant melanocytic lesions: a prospective study. *Dermatology (Basel)* 2007;215:365–72.
- [8] Warszawik-Hendzel O, Olszewska M, Maj M, Rakowska A, Czuwara J, Rudnicka L. Non-invasive diagnostic techniques in the diagnosis of squamous cell carcinoma. *Journal of Dermatological Case Reports* 2015;9.
- [9] Castro RP, Stephens A, Fraga-Braghiroli NA, Oliviero MC, Rezza GG, Rabinovitz H, et al. Accuracy of in vivo confocal microscopy for diagnosis of basal cell carcinoma: a comparative study between handheld and wide-probe confocal imaging. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1164–9.

- [10] Kadouch DJ, Schram ME, Leeflang MM, Limpens J, Spuls PI, Rie MA. In vivo confocal microscopy of basal cell carcinoma: a systematic review of diagnostic accuracy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2015;29.
- [11] Peppelman M, Wolberink EAW, Blokkx WAM, van de Kerkhof PCM, van Erp PEJ, Gerritsen M-JP. In vivo diagnosis of basal cell carcinoma subtype by reflectance confocal microscopy. *Dermatology (Basel)* 2013;227:255–62.
- [12] Nori S, Rius-Díaz F, Cuevas J, Goldgeier M, Jaen P, Torres A, et al. Sensitivity and specificity of reflectance-mode confocal microscopy for in vivo diagnosis of basal cell carcinoma: A multicenter study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004;51:923–30.
- [13] Cinotti E, Jaffelin C, Charriere V, Bajard P, Labeille B, Witkowski A, et al. Sensitivity of handheld reflectance confocal microscopy for the diagnosis of basal cell carcinoma: A series of 344 histologically proven lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2015;73:319–20.
- [14] Webber SA, Wurm EMT, Douglas NC, Lambie D, Longo C, Pellacani G, et al. Effectiveness and limitations of reflectance confocal microscopy in detecting persistence of basal cell carcinomas: a preliminary study. *Australas J Dermatol* 2011;52:179–85.
- [15] Cinotti E, Perrot JL, Campolmi N, Labeille B, Espinasse M, Grivet D, et al. The role of in vivo confocal microscopy in the diagnosis of eyelid margin tumors: 47 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014;71:912-918.e2.
- [16] Yuksel EI, Gurel MS, Erdemir AT, Aksu AEK, Bagci IS, Leblebici C. The reflectance confocal microscopy in diagnosis of recurrent basal cell carcinoma. *Journal of Dermatological Treatment* 2016;27:182–90.
- [17] Pisella P-J, Auzeurie O, Bokobza Y, Debbasch C, Baudouin C. Evaluation of corneal stromal changes in vivo after laser in situ keratomileusis with confocal microscopy. *Ophthalmology* 2001;108:1744–50.
- [18] Jalbert I, Stapleton F, Papas E, Sweeney DF, Coroneo M. In vivo confocal microscopy of the human cornea. *Br J Ophthalmol* 2003;87:225–36.
- [19] De Nicola R, Labbé A, Amar N, Dupas B, Baudouin C. Microscopie confocale et pathologies de la surface oculaire : corrélations anatomo-cliniques. *Journal Français d’Ophtalmologie* 2005;28:691–8.

- [20] Chidambaram JD, Prajna NV, Palepu S, Lanjewar S, Shah M, Elakkiya S, et al. In Vivo Confocal Microscopy Cellular Features of Host and Organism in Bacterial, Fungal, and Acanthamoeba Keratitis. *Am J Ophthalmol* 2018;190:24–33.
- [21] Liang H, Randon M, Michee S, Tahiri R, Labbe A, Baudouin C. In vivo confocal microscopy evaluation of ocular and cutaneous alterations in patients with rosacea. *Br J Ophthalmol* 2017;101:268–74.
- [22] Knop E, Knop N, Zhivov A, Kraak R, Korb DR, Blackie C, et al. The lid wiper and mucocutaneous junction anatomy of the human eyelid margins: an in vivo confocal and histological study. *J Anat* 2011;218:449–61.

VII. ANNEXE 1 : ANATOMIE PALPEBRALE

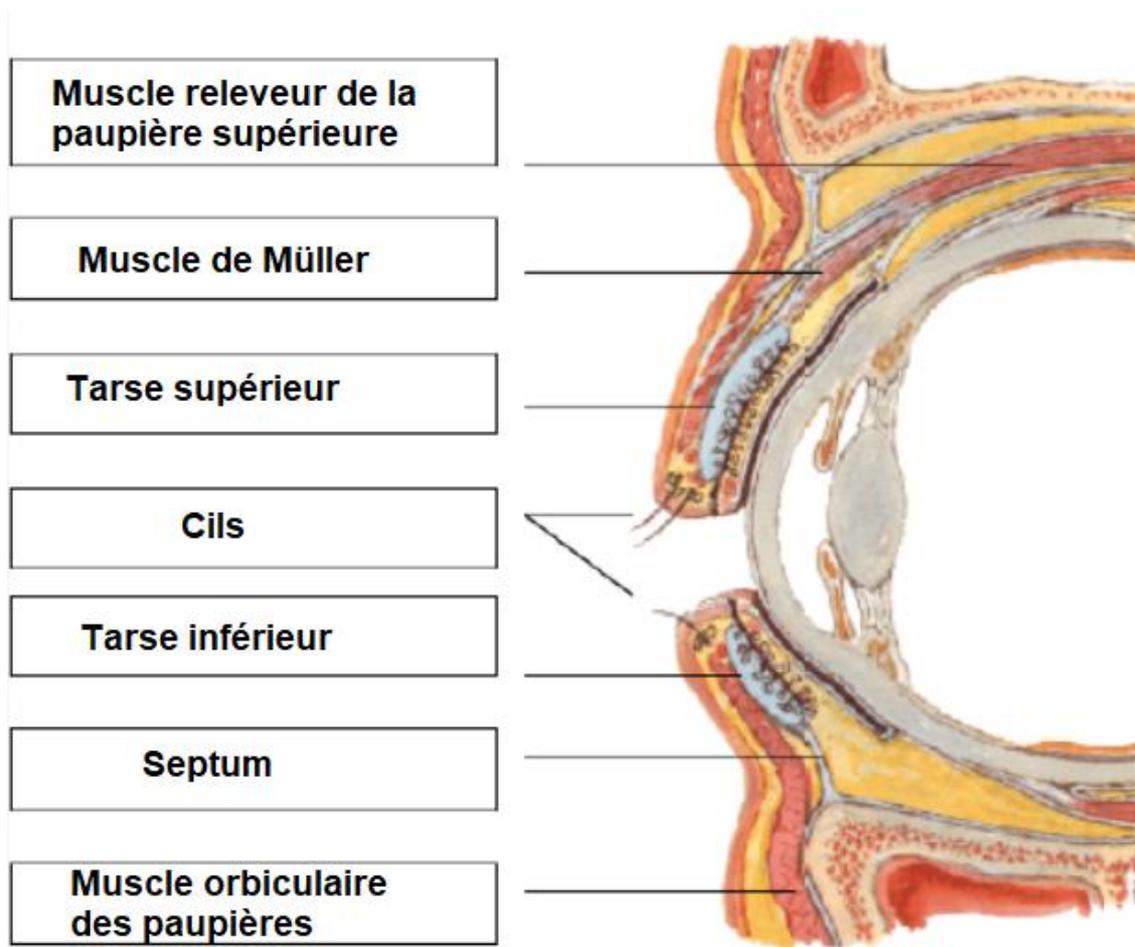


FIGURE 5. Anatomie des paupières (F. Netter, atlas d'anatomie humaine, Elsevier-Masson).

Les paupières sont des structures complexes cutané-musculaires et fibro-tendineuses. Elles assurent la protection du globe oculaire, le bon étalement du film lacrymal et participent à l'esthétique du visage. Les paupières supérieures et inférieures sont séparées par la fente palpébrale. La limite supérieure de la paupière supérieure est le bord inférieur du sourcil, la limite inférieure de la paupière inférieure est le sillon palpébro-génien. En dedans, les paupières se terminent au niveau de la commissure palpébrale médiale. En dehors, elles sont séparées de la région temporale par la commissure palpébrale latérale.

Les paupières possèdent un bord central appelé le bord libre et un bord périphérique. Les paupières supérieures et inférieures forment les angles palpébraux médiaux et latéraux.

Chaque paupière a une portion pré-tarsale allant du bord libre jusqu'au pli palpébral puis une portion préseptale jusqu'à la limite périphérique. Le septum orbitaire relie le tarse au rebord orbitaire.

On reconnaît sur le plan antéropostérieur deux lamelles : la lamelle antérieure et la lamelle postérieure. Elles sont délimitées au bord libre par la ligne grise. Cette ligne grise est le muscle de Riolan vu par transparence à travers le bord libre.

La lamelle antérieure est constituée de la peau, du tissu sous-cutané et du muscle orbiculaire.

La lamelle postérieure est principalement représentée par le tarse et la conjonctive.

La papille lacrymale divise le bord libre en portion lacrymale dépourvue de cils et en portion ciliée. Au sommet de cette papille se trouve le méat lacrymal. Les cils sont implantés en avant de la ligne grise. Ils sont entourés par les glandes sébacées de Zeis et les glandes sudoripares de Moll. En arrière de la ligne grise s'abouchent les orifices des glandes tarsales de Meibomius.

Le muscle orbiculaire assure la fermeture palpébrale sous la commande du nerf facial.

Les muscles rétracteurs des paupières permettent l'ouverture palpébrale. Ils ont une double innervation, à la fois par le nerf oculomoteur commun pour les muscles striés et par une innervation sympathique pour les muscles lisses. En paupière supérieure, on retrouve le muscle releveur de la paupière supérieure et le muscle de Müller. En paupière inférieure, on individualise le muscle rétracteur de la paupière inférieure et le muscle tarsal inférieur.

La vascularisation artérielle est assurée par un réseau anastomotique. Le réseau profond provient de la carotide interne via des branches de l'artère ophtalmique. Le réseau superficiel

est issu de la carotide externe. Les branches des artères palpébrales forment des arcades marginales. Ces arcades cheminent à 3 mm du bord libre.

Le retour veineux est assuré médialement par la veine angulaire et latéralement par les veines temporales.

Le drainage lymphatique s'effectue médialement dans les ganglions sous-maxillaires et latéralement dans les ganglions pré-auriculaires.

VIII. ANNEXE 2 : HISTOLOGIE DE LA PEAU PALPEBRALE

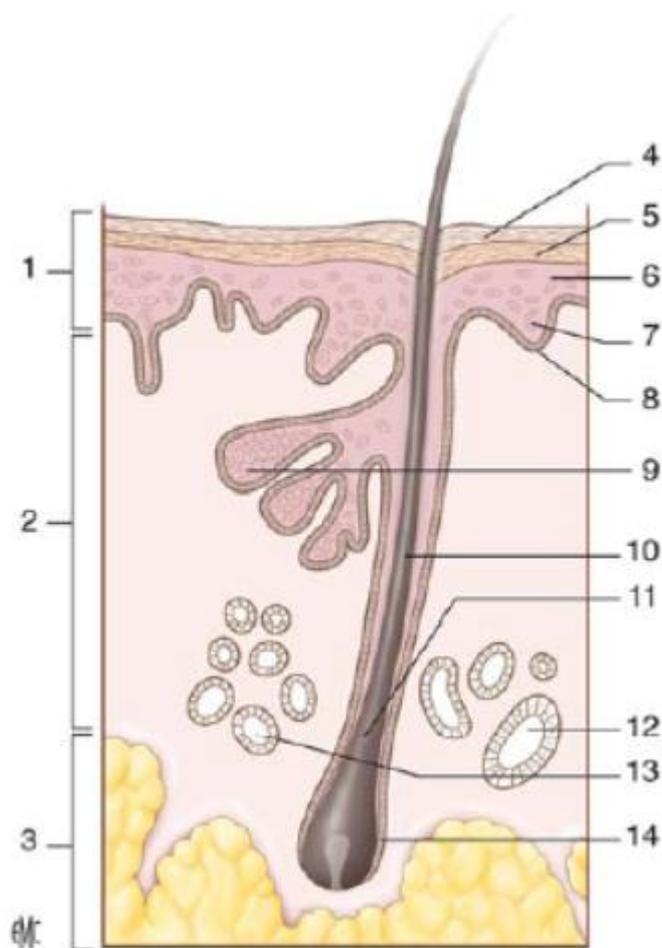


FIGURE 6. Coupe histologique schématisée de la peau palpébrale avec ses annexes^{1,2}.

1. Epiderme ; 2. derme ; 3. tissu sous-cutané ; 4. couche kératinisée ; 5. couche granuleuse ; 6. couche squameuse ; 7. papille épidermique ; 8. couche basale ; 9. glande sébacée ; 10. poil ; 11. follicule pileux ; 12 et 13. glandes sudoripares. 14. épithélium annexiel.

L'histologie des paupières est très riche, allant du versant cutané au versant conjonctival. Nous allons décrire uniquement le versant cutané, qui est le tissu atteint dans le carcinome basocellulaire.

¹ Cribier B, Grosshans E. Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. EMC - Dermatologie 2002.

² Lasudry J, Adenis J-P, Robert P-Y. Tumeurs palpébrales : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. EMC - Ophtalmologie 2011;8:1-29.

La peau des paupières est la plus fine de l'organisme. Elle est composée de l'épiderme, du derme, de l'hypoderme et des annexes.

L'épiderme est un épithélium malpighien pluristratifié kératinisé. La couche la plus profonde est la couche basale (stratum germinativum), elle repose sur la lame basale. Cette couche basale contient les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merckel. Les kératinocytes mûrissent de la profondeur vers la surface en produisant de la kératine et en perdant leur noyau. Ils passent de la couche basale à la couche spinuse (stratum spinosum) puis à la couche granuleuse (stratum granulosum) et enfin à la couche cornée (stratum corneum). Les mélanocytes produisent la mélanine qui est ensuite intégrée dans les kératinocytes. La lame basale sépare l'épiderme du derme.

Le derme est divisé en derme papillaire et en derme réticulaire. Le derme papillaire est assez mince au niveau des paupières. C'est un tissu conjonctif composé de collagène et d'élastine. Il est parcouru de vaisseaux et de terminaisons nerveuses et contient de rares cellules (lymphocytes, mastocytes et macrophages).

Le tissu sous-cutané est très mince et lâche.

Les annexes sont les follicules pileux, les glandes sébacées de Zeis, les glandes sudoripares eccrines et apocrines.

IX. ANNEXE 3 : HISTOPATHOLOGIE DU CARCINOME BASOCELLULAIRE

La présence d'amas compacts à limites nettes de petites cellules basaloïdes et basophiles appendus à la couche basale de l'épiderme est un signe histologique du carcinome basocellulaire. Ils sont entourés par des artéfacts de rétraction. Les cellules sont disposées en palissade en périphérie des massifs. Ces amas forment des îlots ressemblants aux couches basales de l'épiderme avec une localisation dans le derme. On observe aussi des mitoses et des nécroses cellulaires. Dans les formes pigmentées, les amas tumoraux sont entourés de dépôts de mélanine. On retrouve parfois, une différenciation pileuse ou sébacée.

Les formes infiltrantes et sclérodermiformes réalisent des travées ou des petits massifs entourés par un chorion, soit lâche, soit très fibreux.

Les formes histologiques superficielles et nodulaires sont d'un pronostic plus favorable que les formes infiltrantes et sclérodermiformes.

X. ANNEXE 4 : LA MICROSCOPIE CONFOCALE IN VIVO

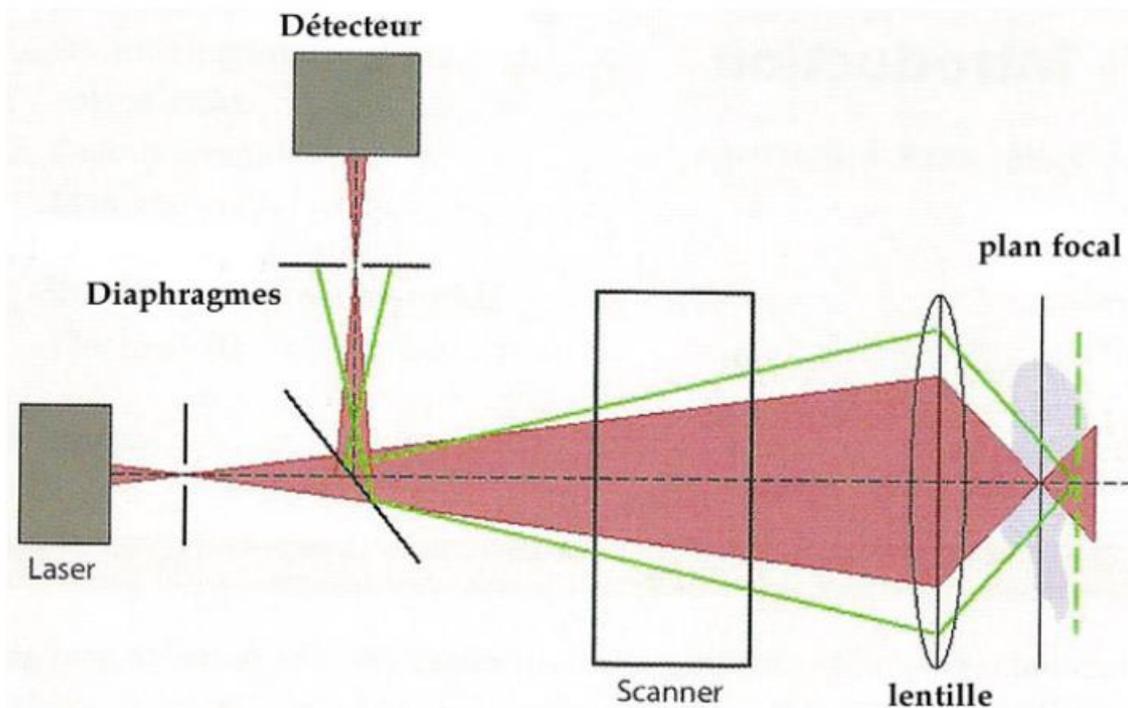


FIGURE 7. Principe de la microscopie confocale in vivo (Source : Heidelberg Engineering).

La microscopie confocale a été initialement décrite en 1957 par Minsky. Elle a d'abord été utilisée en biologie pour la recherche. Elle a permis l'examen *ex vivo* des structures oculaires puis l'examen *in vitro* des cultures cellulaires. Son utilisation en pratique clinique remonte à 1990 avec l'apparition du premier microscope confocal in vivo.

Elle a été mise en pratique en dermatologie pour le diagnostic des tumeurs cutanées mélanocytaires. Elle a montré sa supériorité par rapport à la dermatoscopie [7]. Elle a ensuite été utilisée dans de nombreuses indications : infections cutanées, dermatoses inflammatoires, angiomes, etc [3–8].

Cette imagerie est employée en ophtalmologie pour le diagnostic et le suivi des pathologies cornéennes et conjonctivales [1,2,17 -21].

Le principe de la microscopie confocale est la focalisation en un même point des systèmes d'observation et d'illumination permettant de recueillir sélectivement la lumière du plan d'intérêt. On obtient des images en haute résolution dans les 3 plans de l'espace.

Cette imagerie ne nécessite pas de colorant. La source lumineuse est un laser focalisé par un objectif. Cette lumière est réfléchiée par le tissu puis captée par un autre objectif après passage à travers un diaphragme qui filtre la lumière en avant et en arrière du plan d'intérêt (faisceau vert sur la Figure 7). L'image est reconstruite point par point après balayage complet de la surface du tissu.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

BELHATRI Nassim

43 pages – 3 tableaux – 7 figures.

Résumé :

Objectif. Notre objectif est de savoir si la microscopie confocale in vivo (MCIV) par le HRT 3 est un examen discriminant pour le diagnostic du carcinome basocellulaire palpébral.

Méthodes. Nous avons mené une étude monocentrique prospective pendant plus d'une année. Nous avons effectué une analyse préalable de patients témoins et de patients atteints carcinome basocellulaire (CBC) cliniquement certain. Ensuite, nous avons inclus des patients atteints de lésions cliniquement suspectes de CBC. Les critères diagnostiques recherchés étaient la présence de deux critères ou plus parmi ceux décrits dans la littérature. L'examen de référence était l'analyse histologique.

Résultats. Nous avons examiné 23 patients (6 témoins, 3 CBC certains et 14 CBC suspects). Nous avons analysé 14 lésions suspectes de 14 patients (8 hommes et 6 femmes). L'âge moyen des patients était de 72,5 ans \pm 12. La taille moyenne des lésions était de 6,9 mm \pm 2,6. Sur les 14 cas suspectés cliniquement de carcinome basocellulaire, la MCIV a permis le diagnostic de 8 cas de CBC. La sensibilité et la spécificité de la MCIV par le HRT 3 étaient respectivement de 87,5% et 83,3%. Le coefficient kappa était à 0,85.

Conclusion. Cette première étude sur le diagnostic du carcinome basocellulaire palpébral avec la MCIV par le HRT 3 a montré une bonne sensibilité et spécificité.

Mots clés : carcinome basocellulaire ; microscopie confocale in vivo ; tumeurs palpébrales.

Jury :

Président du Jury :	Professeur Pierre-Jean PISELLA
Directeur de thèse :	Docteur Samuel MAJZOUB
Membres du jury :	Professeur Frédéric PATAT
	Professeur Laurent MACHET
	Docteur Corinne ROGEZ

Date de soutenance : Vendredi 12 octobre 2018