



INTÉRÊT DE LA MITOMYCINE C EN OPHTALMOLOGIE

M. Elbelhadji, H. Amrani-Henchi, M. Khalidi, Y. Elkhroubi, A. Gallala, A.

Mchachi, L. Benhmidoune, R. Rachid, A. Amraoui

Service d'ophtalmologie adulte, Hôpital 20 Aout Casablanca

Introduction : La mitomycine C(MMC) est un antibiotique anticancéreux, c'est un agent alkylant actif après réduction enzymatique intracellulaire. Elle a un effet anti cicatriciel sur les fibroblastes et les fibrocytes et cytostatique sur les cellules tumorales. Il est bien reconnu que les effets sur les tissus de la MMC peuvent persister pendant de nombreuses années après l'arrêt du traitement ce qui ressemble aux effets des rayonnements ionisants. Les indications de la MMC en ophtalmologie englobent les carcinomes cornéo-conjonctivaux, les ptérygions, la chirurgie filtrante du glaucome, la chirurgie réfractive et la dacryocystorhinostomie. Les concentrations de la MMC varient selon les auteurs et la nature de la pathologie, ainsi que la durée du traitement. Les complications sont fréquentes mais réversibles et sont liées à une toxicité oculaire locale.

Mots clés : mitomycine C, anticancéreux, anti-cicatriciel, cytostatique, carcinome, ptérygion, glaucome, chirurgie réfractive, dacryocystorhinostomie, complications.

Abstract : MMC is an anticancer antibiotic, it's an alkylating agent after active intracellular enzymatic reduction. It has an effect anti scar on the fibroblast and fibrocytes, and cytostatic to tumor cells. It is well recognized that the effects on the tissues of the MMC can persist for many years after cessation of treatment, what looks like the effects of ionizing radiation. Indications for MMC in ophthalmology include corneo-conjunctival carcinoma, pterygium, glaucoma filtering surgery, refractive surgery and dacryocystorhinostomy. The concentrations of the MMC vary according to the authors and the nature of the pathology, as well as the duration of treatment. Complications are common but reversible, they are related to topical ocular toxicity.

Key- words: Mitomycin C, anticancer, anti-scar, cytostatic, carcinoma, pterygium, glaucoma, refractive surgery, dacryocystorhinostomy, complications.

La mitomycine C est un antibiotique anticancéreux, utilisé aujourd'hui principalement en oncologie pour son effet cytostatique. Cette molécule est utilisée en ophtalmologie dans des indications multiples pour son effet anti-cicatriciel sur les fibroblastes et les fibrocytes, (dacryocystorhinostomie, chirurgie réfractive, chirurgie filtrante du glaucome) et pour son effet cytostatique sur les cellules tumorales (tumeurs cornéo-conjonctivales) (1).

MÉCANISME D'ACTION DE LA MITOMYCINE C (MMC) :

Antibiotique anticancéreux du groupe des mitomycines ; c'est un agent alkylant actif après réduction enzymatique intracellulaire, inhibiteur de la synthèse d'ADN, et à forte dose, de l'ARN et des protéines (2).

La mitomycine C se lie à l'ADN au cours de toutes les phases du cycle cellulaire, ce qui conduit à la réticulation irréversible et l'inhibition de la synthèse des nucléotides. Isolée à partir des *Streptomyces caespitosus* en 1958 (1), la réduction enzymatique de son anneau et de la quinine du groupe méthoxy permet à la MMC de se lier à l'ADN entre l'adénine et la guanine sur trois sites différents (2, 3). Dans les conditions aérobies, la MMC interagit avec l'oxygène moléculaire produisant des radicaux libres, qui entraînent une cytotoxicité via la peroxydation lipidique.

Par conséquent, la MMC semble être toxique pour les cellules proliférantes et non proliférantes. En oncologie médicale, la MMC a été largement utilisée dans le traitement des carcinomes à cellules transitionnelles de l'épithélium vésical (2,4). En ophtalmologie la MMC a été utilisée dans le ptérygion et la chirurgie du glaucome (2,4). Lorsqu'elle est appliquée sur les surfaces conjonctivales comme un complément chirurgical, la MMC inhibe la migration des fibroblastes, en diminuant la pro-

duction de la matrice extracellulaire et induit l'apoptose des fibroblastes.

Il est bien reconnu que les effets, sur les tissus de la MMC, peuvent persister pendant de nombreuses années après l'arrêt du traitement, ce qui est semblable aux effets des rayonnements ionisants (2, 4, 5,6).

La MMC est capable de réaliser différents changements histopathologiques à l'épithélium conjonctival (2,7), qui persistent pendant une période prolongée, même après l'arrêt du traitement.

INDICATIONS DE LA MMC EN OPHTALMOLOGIE :

1-Les carcinomes cornéo-conjonctivaux :

Le traitement des tumeurs épithéliales cornéo-conjonctivales comme les dysplasies, les carcinomes in situ et même les carcinomes invasifs, a connu un renouveau suite à l'utilisation topique des drogues antimitotiques notamment la MMC dont l'efficacité a été démontrée par une multitude de séries par des taux de réponses élevés et des fréquences de récurrences réduites. Les indications de la MMC englobent actuellement les néoplasies intraépithéliales, les carcinomes invasifs, les tumeurs uni et surtout multifocales. Elle peut être utilisée dans les nouveaux cas et les récurrences ainsi que les tumeurs partiellement excisées. Le choix de l'utilisation de la MMC en traitement exclusif, adjuvant ou néoadjuvant à la chirurgie (photos 1,2), varie selon les auteurs, ainsi que la concentration (0,04%, 0,02% ou 0,002%) et la durée du traitement (cures de 7j, 14j ou continu) (6,8). sans consensus quant au protocole à suivre. Les complications de la MMC sont liées à une toxicité locale généralement peu sévère et réversible à l'arrêt du traitement (cf Tableau I).



Etude (année)	Nombre de cas	Type histologique	Protocoles(MMC), durée de cure, nombre de cures	réussite	Délai de guérison	Récidives	complications	Suivi (mois)
Rozenman (2000)	8	CIN	0,02%, 14j, une cure 0,04%, 14j, 2cures	87,5%	4 mois	1	Hyperhémie Allergie	1
Franczo (2002)	20	CIN	0,02%, 0,04%, 7j,	90%	4,5 semaines	4	Toxicité épithéliale Toxicité palpébrale	4
Prohbaswat (2005)	7	CIN SCC	0,002%, continu 5,5+/- 4,4 semaines	100%	6,4+ /-6 semaines	0	hyperhémie	0
Schleds (2002)	10	SCC récurrent partiellement excisés	0,04%, 7j, 3cures	100%	-	0	Hyperhémie Chémosis KPS	0
Karim (2008)	11	CIN SCC	0,04%, 14j, une cure	100%	5 semaines	0	hyperhémie	0

Tableau(I) :Récapitulatif des résultats des séries de la littérature utilisant la MMC dans le traitement des carcinomes in situ (CIN) et carcinomes invasifs cornéo-conjonctivaux (SCC).



Photo1 : Aspect pré opératoire d'un Carcinome cornéo conjonctivale invasif

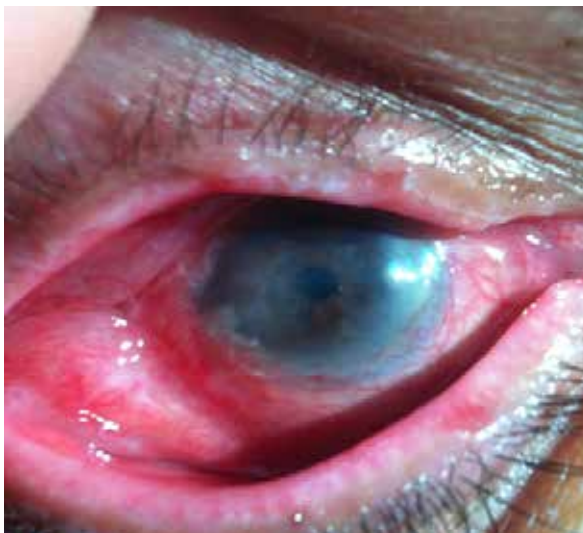


Photo 2 : Aspect post-thérapeutique du même patient : après résection chirurgicale et utilisation de mitomycine

2-Les pterygions :

Le pterygion est une pathologie relativement fréquente. Il existe de nombreuses méthodes pour traiter cette pathologie. L'excision suivie d'une greffe conjonctivale est actuellement le traitement de référence, en choisissant la bonne technique pour obtenir un bon résultat et un faible taux de récurrence. L'autogreffe conjonctivale avec utilisation, pendant la période peropératoire, de MMC 0,02 mg/ml avec une éponge chirurgicale Weck Cell pendant 2 minutes suivie d'une irrigation importante, puis fermeture par une autogreffe conjonctivale est sûre et efficace pour traiter le pterygion récidivant (9).

3-La chirurgie filtrante du glaucome :

Le glaucome est une maladie fréquente et une cause majeure de cécité par atteinte du nerf optique. La chirurgie filtrante a pour objectif la réalisation d'une nouvelle voie d'excrétion de l'humeur aqueuse hors du globe, de sorte qu'elle puisse être absorbée dans le tissu sous-conjonctival par les vaisseaux sanguins et lymphatiques. L'intervention réalise une fistule sous-conjonctivale avec une bulle de filtration, où l'humeur aqueuse se collecte dans le tissu sous-conjonctival. Une partie de l'humeur aqueuse peut se résorber par la tranche de section du canal de Schlemm et une autre dans l'espace supra-choroïdien.

L'utilisation de la MMC a pour but la prévention de la fibrose postopératoire et l'échec de la filtration. Diluée à 0,2 mg/ml, la MMC est appliquée pendant 5 min à l'aide d'une éponge placée sous la conjonctive en per-opératoire (photo 3). Il faut faire très attention à ce que la solution n'entre pas en contact avec les lèvres de l'incision conjonctivale, car cela empêcherait la cicatrisation et provoquerait une fuite constante de l'humeur aqueuse (10).

Les interventions filtrantes présentent dans le glaucome congénital un plus grand taux d'échec par rapport à celles de l'adulte. L'utilisation des antimitotiques comme la MMC a fortement augmenté l'efficacité de la trabéculéctomie (11).



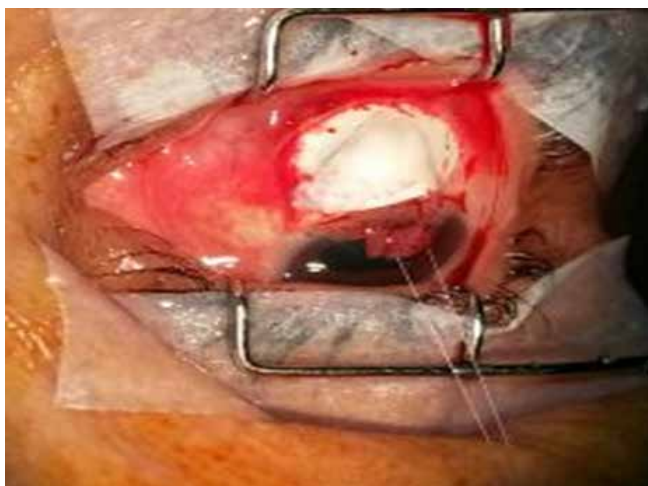


Photo 3 : Aspect per opératoire de l'utilisation de la MMC dans la chirurgie filtrante du glaucome.

4-La chirurgie réfractive :

Dans la chirurgie réfractive l'utilisation de la MMC diluée 0,002% pendant 1min a prouvé son efficacité en cas d'une profondeur d'ablation minimum estimée à 50 micromètres pour éviter le phénomène de haze après un pelage mécanique de l'épithélium cornéen puis l'application du faisceau laser assisté sur le stroma (12).

Le laser Excimer ou photokératectomie réfractive (PRK) est communément utilisé dans la correction de la myopie, l'hypermétropie et l'astigmatisme. Plus récemment, il a été largement remplacé par le laser de kératoplastie lamellaire réfractive (LASIK) avec lequel il y a moins de douleur et d'opacités cornéennes post-opératoires. L'utilisation de corticostéroïdes topiques est probablement le traitement le plus commun pour prévenir l'apparition d'opacités cornéennes mais il n'a pas réellement montré d'efficacité dans les études contrôlées. De plus, quand ils sont utilisés pendant de longues périodes, des complications telles que cataracte, glaucome et infections peuvent être induites. D'autres anti-inflammatoires ont été testés comme agents adjuvants à la chirurgie réfractive au laser de la cornée, comme les AINS, les inhibiteurs de la plasmine, les vitamines A (rétinol) et E (tocophérol), les acides aminés, la membrane amniotique et le coenzyme Q10 (ubiquinone ou ubidecarenone). Cependant, les données disponibles sur l'efficacité de ces traitements sont basées sur des cas cliniques ou des séries limitées et non pas sur des études cliniques contrôlées.

Ce sont Talamo et al. qui appliquèrent pour la première fois la MMC comme modulateur de la cicatrisation cornéenne après une chirurgie réfractive de la cornée sur des yeux de lapins. Les examens histologiques et anatomopathologiques montrèrent que la MMC inhibe la synthèse du collagène sous-épithélial (14).

Majmudar et al. évaluèrent l'efficacité de la MMC (0,02%) à réduire l'apparition d'opacités cornéennes chez les patients ayant subi une chirurgie réfractive de la cornée. Chez tous les patients, la cornée resta claire, sans aucune récurrence avec un temps de suivi moyen de 14 mois (14). Gambato et al. évaluèrent le rôle de la MMC topique dans les PRK, où un

oeil de chaque patient reçut de manière aléatoire, soit de la MMC, soit un placebo. Au suivi à 18 mois, il n'y avait pas d'opacité cornéenne chez les patients dont les yeux avaient été traités avec de la MMC alors que 20% des yeux témoins présentaient des opacités notables (12,14).

Avec ces données, il paraît clair que la MMC topique peut être utile dans la prévention de l'apparition d'opacités dans les chirurgies réfractives de la cornée malgré un manque de suivi à long terme.

5-La dacryocystorhinostomie(DCR) :

La MMC a été décrite comme pouvant avoir un effet bénéfique dans la chirurgie de la DCR quelque soit le type de l'intervention : externe, endonasale et transcanaliculaire. L'intérêt de la MMC dans les DCR est la prévention d'une occlusion de l'ostéotomie via son action sur les fibroblastes et son influence sur le processus de cicatrisation excessif.

La concentration de la MMC (0,02%, 0,04% ou 0,05%) varie selon les auteurs ainsi que la période d'application sur l'ostium et au niveau du volet anastomosé en vue de supprimer la réaction cicatricielle et la prolifération fibreuse (2,5 ; 5 ou 30 min). Pour les reprises d'échec, les résultats sont variables (13) (cf tableau II).

Auteurs	intervention	Nombre de cas	Concentration de la MMC(%)	Période d'application (min)	Période d'observation (mois)	Reussite (%)
Koa et al	DCR externe	14	0,02	30	6	100
You et fang	DCR externe	50	0,02	5	35,2	94-100
Yalaz et al	DCR externe	20	0,04	5	15	80
Zililoglu et al	DCR endonasale	14	0,05	2,5	18,2	77,3
Piaton et al	DCR transcanaliculaire	68	0,05	5	6	52,6

Tableau (II) : Récapitulatif des résultats des séries de la littérature utilisant la MMC dans la DCR en première intention

IV- PRÉSENTATION ET PRÉPARATION EN VUE D'UNE UTILISATION OPHTHALMOLOGIQUE DE LA MMC :

L'utilisation ophtalmologique se fait à partir de sa présentation contenant 10 mg ou 20 mg de MMC.

En ophtalmologie, on utilisera préférentiellement le dosage à 10 mg. Plusieurs préparations sont couramment utilisées :

Préparation de collyres dilués à la concentration de 0,02% (0,2 mg/ml) et 0,04% (0,4 mg/ml)

Utilisation per-opératoire : application en une seule fois d'une solution diluée dans 25 ou 50 ml de Ringer, soit 0,4 ou 0,2 mg/ml, par une microéponge sur le site opératoire pendant trois minutes, suivie d'un abondant lavage au sérum physiologique .

Lors de la prescription de la MMC, certaines précautions doivent être prises. Les patients et leurs familles sont invités à porter des gants en latex lors de la manipulation du médicament, et les femmes enceintes doivent en éviter tout contact. La MMC est relativement instable en solution et se dégrade en 8 à 10 jours. Par conséquent, la formulation à usage topique de la MMC doit être réfrigérée, et un nouveau flacon est indiqué pour chaque semaine de traitement. Étant donné que la MMC est un agent cytotoxique, tous les flacons résiduels doivent être retournés à la pharmacie pour une élimination appropriée. Les patients doivent fermer leur points lacrymaux pendant au moins cinq minutes après l'instillation de la MMC pour éviter une exposition du nasopharynx et tout passage systémique du médicament.

COMPLICATIONS OCULAIRES ASSOCIÉES À L'UTILISATION DE LA MMC :

carcinomes cornéo-conjonctivaux	Pterygions	chirurgie filtrante du glaucome	autres chirurgies oculaires
<ul style="list-style-type: none"> ➤Défiance en cellules souches limbiques ➤Sténose des points lacrymaux ➤Hypehémie ➤Chémosis ➤kératite 	<ul style="list-style-type: none"> ➤Douleur oculaire ➤Sensation de corps étranger ➤Photophobie ➤Défaut de substance épithéliale ne cicatrisant pas ➤Calcification, amincissement, ectasie de la sclère ➤Toxicité pour l'épithélium cornéen ➤Perforation cornéenne ➤Ulcération cornéosclérale ➤Granulome, kyste conjonctival ➤Symblépharon ➤Glaucome secondaire 	<ul style="list-style-type: none"> ➤Toxicité pour l'épithélium cornéen ➤Suintement de la plaie conjonctivale ➤Fuite de la bulle de filtration ➤Inflammation de la bulle ➤Maculopathie hypotonique ➤Détachement rétinien ➤Formation ou évolution d'une cataracte ➤Hypothalamie ➤Hémorragie supra-choroïdienne ➤Endophtalmie ➤Hyphéma ➤Hémorragie rétinienne ➤Kératopathie bulleuse 	<ul style="list-style-type: none"> ➤Sensation de corps étranger ➤Photophobie ➤Défaut de substance épithéliale ne cicatrisant pas ➤Toxicité pour l'épithélium cornéen

SURVEILLANCE POST APPLICATION DE LA MMC :

Même avec des complications bénignes et réversibles, une surveillance clinique à la lampe à fente s'impose de façon hebdomadaire pendant le premier mois. Au-delà du premier mois la surveillance devient mensuelle (15).

CONCLUSION :

Ces séries publiées dans la littérature témoignent de l'apport considérable de la mitomycine dans la prise en charge de la pathologie oculaire. Cependant d'autres études sont encore requises à la recherche de la concentration et de la durée optimale du traitement, ainsi que des complications au long terme.

BIBLIOGRAPHIE :

- 1-D. Biffrare, C.C. Schnyder, E. Ravinet. Réaction toxique secondaire à une injection sous-conjonctivale de mitomycine C. ; J Fr Ophtalmol. 2008; 31(Supp 1),p140.
- 2- Jonathan W Kim and David H Abramson. Topical treatment options for conjunctival neoplasms.Clin Ophthalmol. 2008; 2(3): 503-515.
- 3-McKelvie PA, Daniell M. Impression cytology following mitomycin C therapy for ocular surface squamous neoplasia. ; Br J Ophthalmol. 2001; 85(9):1115-1119.
- 4- Murphy WM, Soloway MS, Finebaum PJ. Pathological changes associated with topical chemotherapy for superficial bladder cancer. ; J Urol. 1981;126(4):461-4
- 5-Demirci H, McCormick SA, Finger PT. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia: clinical experience with histopathologic observations. ; Arch Ophthalmol. 2000;118(7): 885-91.
- 6-Bennis A. Carcinome épidermoïde de la conjonctive. Thèse de médecine N° 170/2012. Faculté de médecine et de pharmacie Fès.
- 7-Nadjari B, Kersten A. Cytologic and DNA cytometric diagnosis and therapy monitoring of squamous cell carcinoma in situ and malignant melanoma of the cornea and conjunctiva. ; Anal Quant Cytol Histol. 1999; 21(5):387-96.
- 8-Karim A, Taha I, Lezrek M, Bencherif Z, Daoudi R. Mitomycine C en collyre dans le traitement des carcinomes de la conjonctive. ; J Fr Ophtalmol. 2008; 31(Supp 1),p231
- 9-Sao L, Allan S. Le ptérygion – Mise à jour sur les concepts actuels et les modalités thérapeutiques. ; Ophtalmologie 2004; 2(7): 1-8.
- 10-Sandford-Smith J. Chirurgie oculaire sous les climats chauds 2004; n° 201-233. International Centre for Eye Health (ICEH)
- 11-Ghemri Bouyahia N, Hartani D. L'apport de la mitomycine dans le glaucome congénital. J Fr Ophtalmol. 2008; 31(Supp 1),p140
- 12- Wallau AD, Campos M. Kératectomie photo avec la mitomycine C par rapport à la chirurgie LASIK personnalisés pour myopie: un essai clinique prospectif randomisé bilatérale. ; J Refractive Surg 2008; 24(4):326-36.
- 13- J.-P.Adenis, U.Sommer, P.-Y.Robert. Utilisation de la mitomycine C pour les interventions de la dacryocystorhinostomie. ; J Fr Ophtalmol.2005; 28(4), 443-446.
- 14-Laurent E. Applications thérapeutiques de la mitomycine C en ophtalmologie vétérinaire. Thèse de doctorat vétérinaire 2010PA123107 École Nationale Vétérinaire d'Alfort (France).
- 15-Le Loir M, Mancel E, Hirst LW. Prise en charge des dysplasies et carcinomes in situ de la surface oculaire au CHT de Nouméa. SFO congrès 2011.

