

■ Revues générales

Neurotisation cornéenne pour la prise en charge des kératopathies neurotrophiques réfractaires

RÉSUMÉ : La neurotisation cornéenne mini-invasive est une approche chirurgicale innovante de réinnervation de la cornée. Elle permet de prendre en charge les kératopathies neurotrophiques réfractaires. Une repousse nerveuse est objectivée en microscopie confocale dès le 3^e mois postopératoire et une récupération de la sensibilité cornéenne dès le 6^e mois. La réhabilitation visuelle par greffe de cornée peut alors être envisagée si nécessaire une fois l'innervation retrouvée chez des patients pour lesquels aucun traitement n'était jusqu'alors envisageable.



N. BOUHERAOUA
CHNO des Quinze-Vingts,
Institut de la Vision,
Sorbonne Université, PARIS.

La cornée est le tissu périphérique le plus densément innervé du corps humain. Cette innervation sensorielle permet des fonctions réflexes importantes de protection de l'œil et joue un rôle important dans la régulation de la sécrétion du film lacrymal. Les nerfs sensoriels participent également à la régulation de l'inflammation locale par la libération de peptides et de neurotransmetteurs à partir de leurs terminaisons. Ils exercent divers effets "trophiques" ou nutritifs sur leurs cellules cibles tels que des rôles dans l'activité métabolique épithéliale, le maintien de l'intégrité cellulaire de l'épithélium et la promotion de la cicatrisation.

Une atteinte de l'innervation cornéenne entraînera des symptômes allant de la diminution de la sensibilité oculaire simple sans lésion cornéenne au syndrome de sécheresse oculaire, jusqu'à la kératite neurotrophique et la perforation cornéenne. Il n'existe pas actuellement de traitement disponible en routine pour la prise en charge des pathologies liées à une atteinte de l'innervation cornéenne. En l'absence de restauration de celle-ci, les traitements habituels ne sont que suspensifs et la réhabilitation visuelle de

ces patients est très difficile. La neurotisation cornéenne est une approche chirurgicale innovante qui consiste à transférer un nerf sain (neurotisation directe) ou un greffon nerveux (neurotisation indirecte) à la cornée dénervée afin d'en rétablir la fonction sensitive.

■ Origine et anatomie de l'innervation cornéenne

L'innervation sensorielle de la surface oculaire provient pour 90 % d'axones périphériques des neurones sensoriels primaires situés dans le ganglion ipsilatéral du trijumeau. Une faible partie, environ 5 %, provient d'axones périphériques sympathiques et parasympathiques issus respectivement des ganglions cervical supérieur et ciliaire ipsilatéraux.

Les faisceaux nerveux pénètrent de façon radiaire à la périphérie de la cornée à peu près au niveau du stroma moyen, vers 300-350 µm de profondeur. Lorsqu'ils pénètrent le stroma cornéen, les faisceaux nerveux perdent leur péri-nèvre et leur gaine de myéline à environ 1 mm de leur entrée dans le limbe, un des

Revue générale

facteurs permettant de maintenir la transparence de la cornée. Les troncs nerveux du stroma se divisent en direction de la surface épithéliale à plusieurs reprises en branches plus petites pour former un plexus sous-épithélial, qui se trouve à l'interface entre la couche de Bowman et le stroma antérieur. Les fibres nerveuses du plexus sous-épithélial pénètrent dans la couche de Bowman et s'étendent parallèlement à la surface de la cornée, entre la couche de Bowman et la couche de cellules épithéliales basales, et forment le plexus sous-basal. Les fibres forment ensuite des branches perpendiculaires qui pénètrent dans l'épithélium cornéen plus superficiel où elles finissent en terminaisons nerveuses libres (**fig. 1**).

Les études de microscopie confocale *in vivo* réalisées chez l'homme ont révélé que le plexus nerveux contient entre 5 400 à 7 200 fibres pour une surface de 90 mm². Ces fibres peuvent se diviser de nouveau en 3 à 7 axones individualisés, eux-mêmes pouvant donner 10 à 20 terminaisons libres. Ainsi, il y aurait approximativement 7 000 nocicepteurs par mm². À ce titre, la cornée a une densité nerveuse 40 fois plus riche que la pulpe dentaire et 300 fois plus élevée que le derme [1].

Rôle de l'innervation cornéenne

L'innervation cornéenne est primordiale pour assurer son intégrité et sa transparence en régulant la sensibilité de l'œil aux stimuli extérieurs (température, pression mécanique, etc.). Elle permet d'induire le réflexe de clignement (réflexe palpébral) continu ou protecteur suite à une irritation ou une sensation de douleur. Le réflexe de clignement permet l'étalement du film lacrymal sur le globe oculaire, empêchant l'érosion de l'épithélium cornéen. Le film lacrymal joue un rôle nutritif pour les cellules épithéliales cornéennes (eau, sels minéraux, oxygène et facteurs de croissance), un rôle protecteur vis-à-vis de l'environnement extérieur (élimination des poussières et autres corps étrangers) et un rôle anti-infectieux (propriété antifongique et antibactérienne). Le film lacrymal est lui aussi produit par un système réflexe, le réflexe lacrymal, régulé par l'innervation cornéenne.

Les réflexes de clignement et lacrymaux sont étroitement coordonnés et induits par différents stimuli qui vont activer des fibres nerveuses cornéennes différentes. La stimulation des nerfs sur la

surface oculaire est responsable d'un certain nombre de sensations oculaires comme la douleur, la démangeaison, la sécheresse, etc. Le type et l'intensité des stimulations à la surface influenceront la ou les réponses oculaires. Enfin, l'innervation possède un rôle trophique direct ainsi qu'un rôle de modulation de la réaction inflammatoire par le relargage de neuropeptides trophiques ou pro- ou anti-inflammatoires.

Caractéristiques phénotypiques des nerfs cornéens

Les fibres nerveuses nociceptives de la cornée sont principalement de type C (fibres non myélinisées) et Aδ (faiblement myélinisées). Environ 15 à 20 % des fibres cornéennes périphériques répondent uniquement à de brèves stimulations mécaniques ponctuelles, ce sont les mécano-nocicepteurs. Cette catégorie de fibres Aδ faiblement myélinisées, de diamètre moyen, a une vitesse de conduction rapide.

Les nocicepteurs polymodaux (fibres Aδ et C) répondent à des stimulations mécaniques, thermiques (température supérieure à 37 °C) ou chimiques (substances exogènes et médiateurs de l'inflammation, solutions acides au pH compris entre 5 et 6,5). Ces récepteurs représentent la majorité des fibres cornéennes soit environ 70 % de la population totale des fibres cornéennes.

La 3^e catégorie de nocicepteurs est le groupe des récepteurs au froid qui représente environ 10 à 15 % de la population totale des fibres cornéennes. Ces fibres de type Aδ et C vont décharger spontanément au repos et augmenter leur activité électrique quand la température de la surface cornéenne (se situant aux alentours de 33 °C) diminue, alors que ces récepteurs deviennent transitoirement silencieux quand la surface oculaire se réchauffe. Ces fibres participent au réflexe de clignement spontané déclenché

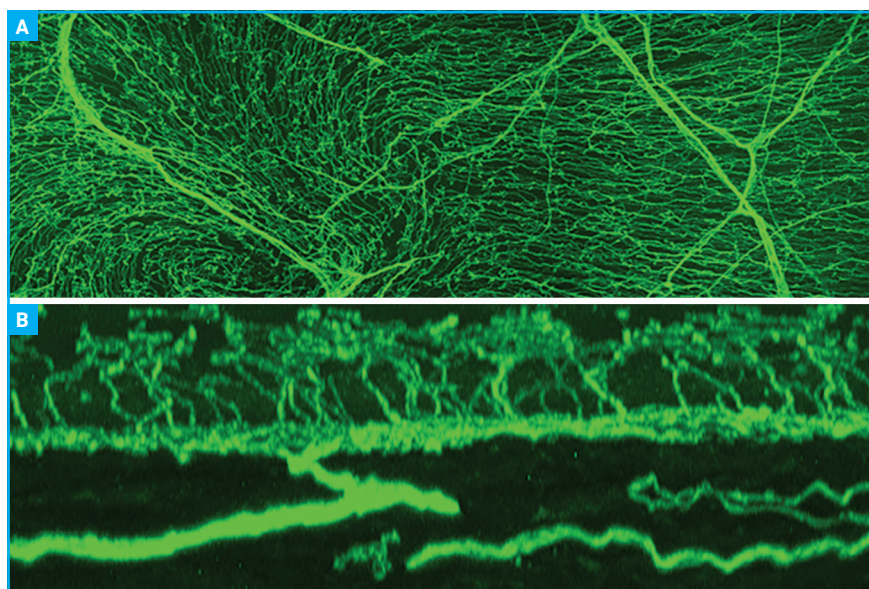


Fig. 1 : Innervation cornéenne vue en microscopie confocale (souris transgénique exprimant une protéine fluorescente dans les axones cornéens). **A :** vue de face. **B :** vue en coupe.

par le refroidissement lié à l'évaporation des larmes, constituant de véritables sentinelles de l'intégrité du film lacrymal.

■ Kératopathie neurotrophique

La kératopathie neurotrophique survient dans les suites d'une diminution ou d'une abolition de la sensibilité cornéenne, qui peuvent être la conséquence de lésions situées au niveau du tronc cérébral, du ganglion trijumeau, de la branche ophtalmique du nerf trijumeau, des nerfs ciliaires ou des terminaisons cornéennes. La défaillance des fonctions sensitives et trophiques se manifeste par une hypotonie ou une anesthésie cornéenne, une raréfaction du clignement palpébral, une sécheresse oculaire, une atteinte épithéliale et des complications stromales ou des retards de cicatrisation cornéenne. Le stade 1 se caractérise par une atteinte épithéliale sans ulcère, le stade 2 correspond à un ulcère épithélial sans atteinte stromale, enfin le stade 3 se manifeste par une atteinte stromale avec amincissement voire perforation. L'esthésiométrie cornéenne et l'imagerie confocale permettent de confirmer le diagnostic.

Les étiologies sont nombreuses et concernent aussi bien les adultes que les enfants. Parmi les étiologies les plus fréquentes, on retrouve le syndrome de sécheresse oculaire, les chirurgies cornéennes réfractives quel que soit le type de procédure (Smile, Lasik ou PKR), les kératoplasties transfixiantes ou lamellaires, les chirurgies de la cataracte, les chirurgies du segment postérieur et de l'orbite, les kératites infectieuses notamment amibiennes et virales (HSV et VZV), les neuropathies périphériques secondaires au diabète, à l'amylose, à la carence en vitamine B12 ou à l'alcoolisme, et les séquelles d'interventions neurochirurgicales pour des tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux [2].

En absence de traitement, la kératopathie neurotrophique peut évoluer vers une perte anatomique et/ou fonctionnelle

de l'œil. La prise en charge sera adaptée au stade de la maladie et repose principalement sur les substituts lacrymaux, les soins de paupières, les collyres à base de sérum autologue, les collyres à base de NGF (*nerve growth factor*), les lentilles souples sur une période limitée et sclérales à tous les stades et les greffes de membrane amniotique et les tarsorraphies. En cas d'atteinte réfractaire, les techniques de reconstruction sensitive mini-invasive par neurotisation seront réalisées.

■ Neurotisation

Le concept de neurotisation est utilisé depuis de nombreuses années par les chirurgiens orthopédistes ou ORL pour restituer l'innervation sensitive ou motrice des membres (plexus brachial) ou du visage (paralysie faciale). Terzis *et al.* [3] ont été les premiers, en 2009, à réaliser une neurotisation cornéenne directe par voie bicoronale à l'aide du nerf supraorbitaire pour des patients atteints de kératopathie neurotrophique. Par la suite, des techniques mini-invasives indirectes se sont développées, elles font appel à une greffe nerveuse (neurotisation indirecte). Ainsi, Elbaz *et al.* ont décrit une technique de

neurotisation cornéenne indirecte utilisant le nerf sural comme nerf donneur anastomosé au nerf supraorbitaire ou supratrochléaire.

Notre approche mini-invasive indirecte dénommée MICON (*minimally invasive corneal neurotisation*, **fig. 2 et 3**) [4] a consisté à utiliser le nerf grand auriculaire comme nerf donneur anastomosé au nerf supratrochléaire ipsi- ou contralatéral selon l'origine de la kératopathie. D'autres approches mini-invasives se sont également développées avec l'utilisation du nerf cutané latéral de l'avant-bras par l'équipe du Pr Tristan Bourcier à Strasbourg [5]. Nous avons fait le choix du nerf grand auriculaire comme nerf donneur en raison de son caractère sensitif, de son diamètre proche de celui du nerf supratrochléaire, de sa position qui présente l'avantage d'être facilement accessible et dans le même champ opératoire que les deux yeux, ce qui facilite l'installation opératoire et réduit le temps chirurgical. Le déficit sensitif induit par sa section entraîne une insensibilité transitoire du lobe de l'oreille qui récupère dans les 6 mois.

Ces différentes procédures présentent chacune des avantages et des inconvénients en termes de durée opératoire

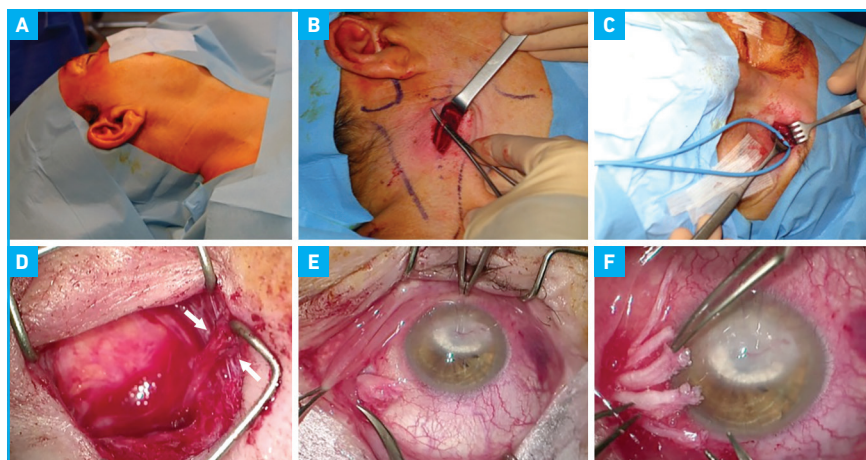


Fig. 2 : Procédure chirurgicale. **A :** un seul champ opératoire comprenant les deux yeux et le cou. **B :** le nerf grand auriculaire est disséqué et prélevé par une incision de 3 cm de longueur. **C :** le nerf supratrochléaire est repéré et disséqué à partir d'une incision sous-sourcilière de 1 cm. **D :** anastomose terminale entre le nerf supratrochléaire et le nerf grand auriculaire (flèches blanches). **E et F :** le nerf grand auriculaire est amené au niveau de la cornée et séparé en faisceaux multiples afin de réinnervier les différents quadrants cornéens.

Revue générale

POINTS FORTS

- La neurotisation cornéenne mini-invasive est une approche chirurgicale innovante de réinnervation de la cornée.
- Elle permet de prendre en charge les kératopathies neurotrophiques réfractaires.
- Une repousse nerveuse est objectivée en microscopie confocale dès le 3^e mois postopératoire et une récupération de la sensibilité cornéenne dès le 6^e mois.
- La réhabilitation visuelle par greffe de cornée peut alors être envisagée si nécessaire une fois l'innervation retrouvée chez des patients pour lesquels aucun traitement n'était jusqu'alors envisageable.

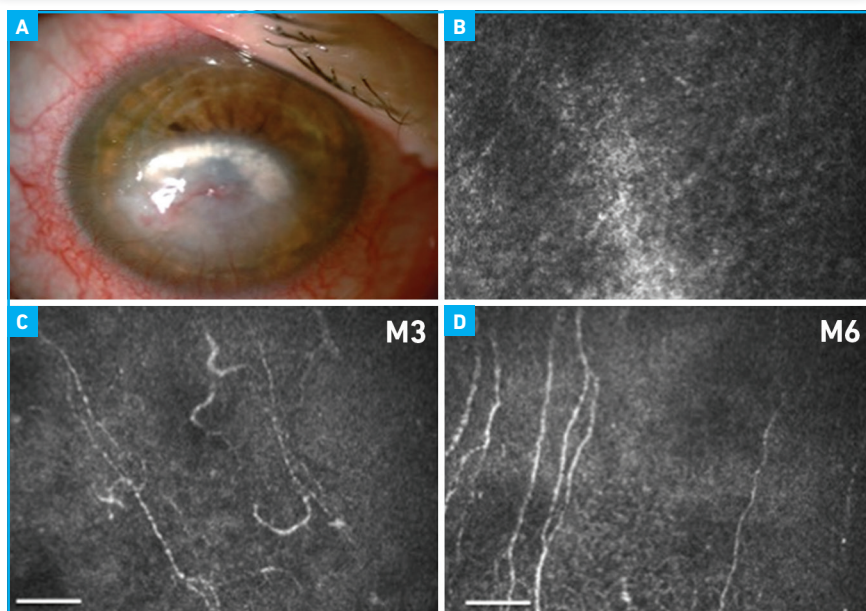


Fig. 3 : Patient présentant une kératopathie neurotrophique secondaire à une intervention neurochirurgicale pour un neurinome de l'acoustique. **A et B :** image préopératoire biomicroscopique et en microscopie confocale objectivant une cicatrice cornéenne centrale et une dénervation cornéenne totale. **C et D :** en postopératoire, la réinnervation est visible dès le 3^e mois en microscopie confocale.

(selon le site de prélèvement de la greffe), de morbidités associées au prélèvement et de cohérence de l'anastomose entre la greffe et le nerf receveur. Les résultats de ces procédures sont cependant très encourageants avec une repousse nerveuse constatée en microscopie

confocale dès le 3^e mois. La sensibilité cornéenne, mesurée à l'aide de l'esthésiomètre de Belmonte, est à nouveau présente entre le 6^e et le 9^e mois postopératoire. Cette approche chirurgicale est complémentaire du traitement médical, notamment des collyres à base

de sérum autologue et NGF qui permettront une meilleure repousse nerveuse cornéenne.

Conclusion

La kératopathie neurotrophique constitue un véritable défi thérapeutique. Les nouvelles options thérapeutiques, dont la neurotisation cornéenne, permettent une réinnervation effective de la cornée et une récupération de la sensibilité cornéenne chez les patients. Il est ainsi possible d'envisager une réhabilitation visuelle chez des patients pour lesquels il n'y avait jusqu'à présent aucune possibilité thérapeutique, la greffe de cornée devenant à nouveau possible une fois l'innervation cornéenne restaurée.

BIBLIOGRAPHIE

1. BOUHERAOUA N, FOUQUET S, MARCOS-ALMARAZ MT *et al.* Genetic analysis of the organization, development, and plasticity of corneal innervation in mice. *J Neurosci*, 2019;39:1150-1168.
2. HENRAT C, BOUHERAOUA N, GUEUDRY J *et al.* Neurotrophic keratopathy. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 2019. Doi: 10.1016/S0246-0343(19)87155-1.
3. TERZIS JK, DRYER MM, BODNER BI. Corneal neurotization: a novel technique for the anesthetic cornea. *Cornea*, 2010;29:812-819.
4. BENKHATAR H, LEVY O, GOEMAERE I *et al.* Corneal neurotization with a great auricular nerve graft: effective reinnervation demonstrated by in vivo confocal microscopy. *Cornea*, 2018;37:647-650.
5. BOURCIER T, HENRAT C, HEITZ A *et al.* Lateral antebrachial cutaneous nerve as autologous graft for Mini-Invasive Corneal Neurotization (MICORNE). *Cornea*, 2019;38:1029-1032.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.