

Les kératites neurotrophiques

Catherine Creuzot-Garcher

Les kératites neurotrophiques constituent une situation peu fréquente dont la précocité de prise en charge conditionne le pronostic. L'identification des mécanismes impliqués associée à un traitement symptomatique peut permettre d'éviter des complications cornéennes graves pouvant aller jusqu'à la perforation. Parler de kératite neurotrophique, c'est connaître les mécanismes permettant une bonne cicatrisation cornéenne et également les circonstances qui vont nuire à la qualité de la cicatrisation, de nature essentiellement nerveuse.

La cicatrisation cornéenne, un processus complexe

La cicatrisation cornéenne est un processus complexe basé sur l'interaction de cellules et de molécules multiples. Elle passe par trois phases : une première qui suit directement le traumatisme au cours de laquelle les hémidesmosomes épithéliaux sont détruits pour permettre une migration des cellules qui vont combler la zone d'ulcération. Cette étape est suivie d'une deuxième phase au cours de laquelle on assiste à une prolifération cellulaire avec stratification et différenciation des cellules. Une fois les cellules en nombre et en qualité suffisants, les hémidesmosomes se reforment, permettant ainsi aux cellules d'adhérer sur la membrane basale sous-jacente.

Lors d'une plaie, il existe une sécrétion initiale de facteurs de croissance permettant successivement d'entraîner la prolifération cellulaire, puis sa régulation et enfin l'arrêt du processus de prolifération cellulaire. Dans des conditions normales, les cellules épithéliales ont un cycle de renouvellement de 9 semaines. En cas de traumatisme, les cellules acquièrent une capacité à se multiplier avec un recrutement accru des cellules souches.

Lors d'un traumatisme cornéen, l'effraction de la membrane basale (MB) joue un rôle clé : la MB est une structure dynamique nécessaire à la morphologie, à la différenciation et à la survie des cellules épithéliales. Cependant, une fois le phénomène initial résolu, les cytokines, les protéases et les mécanismes cellulaires activés peuvent continuer à exercer leurs effets éventuellement délétères. Un équilibre approprié entre les mécanismes protecteurs et de destruction va conditionner la cicatrisation ; il faut en fait voir le processus de cicatrisation

comme une arme à double tranchant : on doit respecter le phénomène de prolifération cellulaire permettant de protéger la cornée sous-jacente, mais il faut combattre l'action des molécules pro-inflammatoires et de collagénases à l'origine d'une destruction tissulaire et d'une cicatrice.

Quels signes doivent faire suspecter une kératite neurotrophique ?

Selon le niveau de gravité de la kératite neurotrophique, les signes d'atteinte cornéenne sont plus ou moins sévères, le point constamment retrouvé étant l'*hypoesthésie cornéenne sévère* ou l'*anesthésie*. Il n'existe pas actuellement de système largement diffusé permettant de tester de façon fiable la sensibilité de la cornée. L'esthésiomètre de Cochet-Bonnet reste d'une précision relative et le plus souvent la sensibilité cornéenne est évaluée par l'étude bilatérale du ressenti du patient quand on touche sa cornée par l'extrémité d'une mèche de coton. D'autres systèmes plus fiables existent mais sont peu employés.

On divise généralement les kératites neurotrophiques en trois stades

- Le premier stade regroupe des situations cliniques se manifestant par une kératite ponctuelle superficielle, une hyperplasie épithéliale avec réaction néovasculaire superficielle et un début d'atteinte stromale (*figure 1*).
- Le second stade se caractérise par un ulcère épithélial persistant à bords arrondis, souvent développé aux dépens de la partie supérieure de la cornée, entouré d'une zone de fragilité de l'épithélium. Il peut être associé à une réaction inflammatoire cornéenne et de chambre antérieure (plis de Descemet, œdème stromal, Tyndall de chambre antérieure).

Service d'ophtalmologie, CHU Dijon

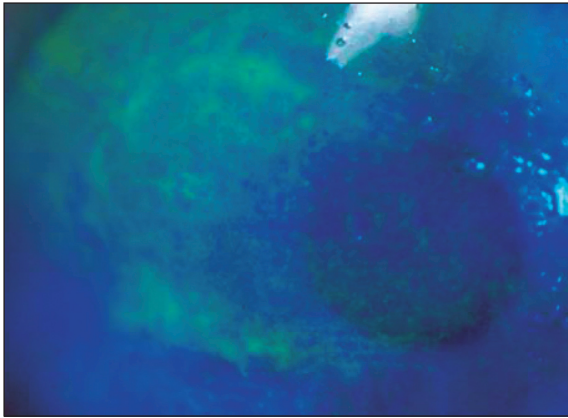


Figure 1. Stade débutant de kératite neurotrophique avec kératite ponctuée superficielle.

- Le stade 3 se caractérise par une atteinte stromale associée à une ulcération creusante de la cornée pouvant aboutir à la perforation (*figures 2 et 3*). Le clignement ne sera diminué que si l'atteinte est bilatérale.



Figure 2. Ulcère creusant avec atteinte stromale.



Figure 3. Large ulcère avec atteinte épithélio-stromale dans le cadre d'une kératite neurotrophique.

Les principaux diagnostics différentiels

Ils se font avec la kératoconjonctivite sèche (KCS), les lésions cornéennes liées aux instillations répétées de collyres et en particulier dues aux conservateurs, les ulcères d'origine infectieuse et l'insuffisance limbique. L'anesthésie cornéenne présente permet généralement de redresser le diagnostic. Toutefois, les choses se compliquent parfois nettement pour les raisons suivantes : il n'est pas rare de voir se développer une authentique anesthésie cornéenne lors des KC des syndromes secs ; les kératites neurotrophiques sont susceptibles de se surinfecter : la présence de germes, bactéries, virus ou champignons ne signent donc pas toujours l'origine infectieuse du point de départ ; l'insuffisance limbique peut ainsi succéder à une néovascularisation cornéenne chronique dans certaines chirurgies oculaires.

Quelles sont les circonstances qui vont favoriser l'apparition d'une kératite neurotrophique ?

Mécanismes de l'altération de la trophicité cornéenne

La régulation de la sécrétion lacrymale passe par différents mécanismes notamment hormonaux mais surtout nerveux. Ces derniers participent à une boucle essentielle constituée de la surface oculaire, de la glande lacrymale et du cerveau. Cette boucle nerveuse débute par des messages afférents sensoriels de la surface oculaire entraînant la sécrétion réflexe de larmes par la glande lacrymale, empruntant les voies sympathiques, parasympathiques et sensorielles. Ainsi toute rupture de cet arc réflexe entraîne une diminution de la sécrétion des larmes. L'innervation cornéenne, à l'origine du message afférent, dépend des extrémités terminales des nerfs ciliaires longs qui dérivent de la branche naso-ciliaire de la branche ophtalmique du nerf trijumeau. Soixante-dix à quatre-vingt rameaux entrent alors dans le stroma cornéen moyen pour constituer ensuite un deuxième plexus situé au niveau des cellules épithéliales basales. Celui-ci libère à son tour des rameaux terminaux qui cheminent à travers les cellules épithéliales : toute lésion des rameaux nerveux, du noyau du V au ganglion de Gasser jusqu'aux rameaux issus de celui-ci peuvent entraîner une diminution ou une disparition complète de la sensibilité cornéenne.

Les kératites neurotrophiques sont des affections entraînant une altération de la surface cornéo-conjonctivale et une diminution de la sécrétion de larmes. D'origine variée, leur pathogénie n'est pas encore parfaitement élucidée et résulterait à la fois d'une sécheresse oculaire mais également d'un défaut d'action trophique du nerf trijumeau : ainsi, on note lors des atteintes trigéminales une diminution

Dossier

de la sécrétion des larmes avec des signes cliniques de sécheresse oculaire mais également une dégénérescence des nerfs cornéens. L'hypoesthésie cornéenne réduit la multiplication des cellules cornéennes épithéliales et aboutit donc à un plus grand délai de cicatrisation. L'altération de la sensibilité cornéenne entraîne une diminution de la sécrétion lacrymale et, si elle s'avère bilatérale, une diminution du clignement. Ainsi les lésions du nerf trijumeau entraînent des kératopathies neurotrophiques, de même que les paralysies faciales puisque la 7^e paire envoie des rameaux nerveux à la glande lacrymale.

Les causes les plus fréquentes d'anesthésie cornéenne

Il s'agit avant tout des causes virales (herpétique et zostérienne), suivi par les brûlures et toutes les agressions, qu'elles soient physiques ou toxiques. Les chirurgies cornéennes et le port de lentilles de contact sont des pourvoyeurs de kératite neurotrophique. Quand on collige les différentes étiologies des kératites neurotrophiques, on constate que chez un même patient coexistent souvent plusieurs origines : les séquelles d'une atteinte zonateuse peuvent ainsi s'avérer dramatiques si l'atteinte touche un patient présentant une sécheresse oculaire. Les patients diabétiques constituent une cible de choix pour les atteintes virales et cumulent deux causes d'anesthésie cornéenne. Il faut enfin savoir que toute affection inflammatoire chronique va progressivement avoir un effet délétère sur la trophicité nerveuse superficielle déclenchant alors la sécrétion de neuromédiateurs qui vont entraîner une atteinte cornéenne (*tableau I*).

Tableau I. Principales causes de kératites neurotrophiques (d'après Bonini S et al., Eye 2003).

Génétiques
Syndrome de Riley-Day, syndrome de Goldenhar-Gorlin, syndrome de Mobius, hypoesthésie cornéenne familiale
Systémiques
Diabète, déficit en vitamine A, lèpre
Maladies du système nerveux central
Cancer, anévrysme, accident vasculaire cérébral, séquelles neurochirurgicales de neurinome de l'acoustique, de névralgie du trijumeau, toute lésion du trijumeau
Oculaires
Séquelles d'infection par le virus herpes simplex (herpès et zona)
Brûlures chimiques et physiques
Abus de collyres anesthésiques
Toxicité des collyres (conservateurs, anti-inflammatoires...)
Séquelle de traitements chirurgicaux ou par laser (traumatisme des nerfs ciliaires)
Incisions cornéennes, inflammation chronique de la cornée
Port de lentilles de contact
Tumeur orbitaire
Dystrophies cornéennes (grillagée, granulaire)

Quel traitement doit-on mettre en œuvre devant une kératite neurotrophique ?

La prise en charge médicale repose sur l'utilisation conjointe de plusieurs thérapeutiques

- Les lubrifiants et pommades tiennent une place de choix : le film lacrymal joue un rôle clé dans la cicatrisation cornéenne, non seulement par les substances chimiques qu'il contient, par son rôle mécanique protecteur restitué lors de chaque clignement, mais également en diluant les cytokines et les principaux pathogènes. La préférence ira à des produits sans conservateurs. Les lentilles pansement sont d'une utilisation discutée en raison du risque infectieux et du danger lié à l'anesthésie cornéenne limitant les signes évoquant une surinfection.
- On limitera toute instillation de collyre ayant potentiellement un effet toxique, par exemple le maintien au long cours d'antiviraux locaux après une kératite herpétique (la kératite n'est alors plus infectieuse mais toxique), ou un traitement général « asséchant » s'il peut être modifié (neuroleptique, antihistaminique...).
- Les agents antimicrobiens sont assez systématiquement prescrits par crainte d'une surinfection.
- Les anti-inflammatoires et antiprotéasiques. Les *cyclines* peuvent être employées pour leurs propriétés anti-inflammatoires et antiprotéasiques. On les préconise en cure prolongée par voie générale. Les *corticoïdes* ont un rôle controversé car ils diminuent l'inflammation locale mais retardent également la cicatrisation cornéenne. Il faudrait donc en théorie réserver leur usage aux cas d'ulcères pour lesquels l'inflammation joue un rôle majeur afin de limiter la destruction tissulaire. Les *immunomodulateurs* sont surtout utilisés si la kératite neurotrophique survient dans un contexte systémique avec composante inflammatoire (périartérite noueuse, maladie de Wegener). La ciclosporine en collyre a été utilisée également pour son effet contre les lymphocytes et l'interleukine 6.
- Le sérum autologue dilué à 20 %, ou plus récemment à 50 %, tient une place de choix en apportant des facteurs de croissance : il est préconisé dans les affections de type déficit de cicatrisation chronique (*persistent epithelial defect* ou PED) et syndromes secs graves. Son emploi reste toutefois délicat en l'absence de tout cadre légal lié à l'emploi d'un produit dérivé du sang. Certains auteurs préconisent l'utilisation de concentré plaquettaire.

Dans certaines situations sévères, les traitements chirurgicaux permettent d'éviter la perforation

- La greffe de membrane amniotique (GMA). Son utilisation a transformé le pronostic des ulcères d'origine neurotrophique aussitôt qu'un ulcère devient creusant. On

emploie généralement la membrane en plusieurs couches, les premières couches venant « combler » l'ulcère central (figure 4).

- Les tarsorrhaphies, les fermetures des points lacrymaux peuvent également contribuer à améliorer la cicatrisation.

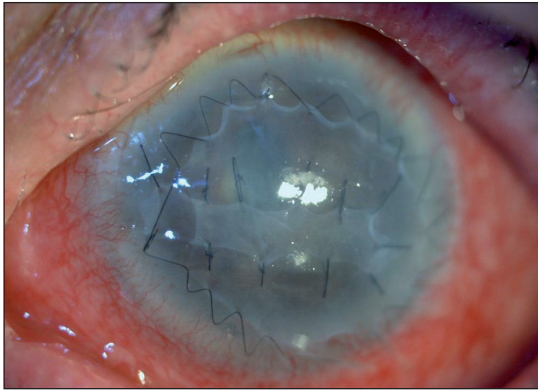


Figure 4. Mise en place d'une membrane amniotique multicouche. Première pastille de GMA en regard de l'ulcération recouverte par un ou deux niveaux de GMA, le tout étant protégé ensuite par une lentille pansement.

En pratique

Les formes débutantes répondent avant tout à une lubrification cornéenne intensive tout en limitant toute

iatrogénie associée. Il faut en revanche traiter très activement des ulcères trophiques creusants en s'appuyant sur les méthodes ayant davantage un rôle pathogénique (anti-inflammatoire, antiprotéasique) ou trophique (sérum autologue, membrane amniotique).

Le problème de la kératite neurotrophique est avant tout de ne pas la méconnaître en traitant au long cours des ulcères cornéens résistants par des antiviraux. Le caractère bilatéral et les circonstances de survenue de la kératite peuvent constituer des arguments qui devront alors faire remettre en cause l'étiologie virale d'une ulcération cornéenne chronique.

Bibliographie

- Alío J, Abad M, Artola A, Rodriguez-Pratas JL, Pastor S, Ruiz-Colecha J. Use of autologous Platelet-Rich plasma in the treatment of dormant corneal ulcers. *Ophthalmology* 2007;114:1286-93.
- Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye* 2003;17:989-95.
- Davis EA, Dohlman CH. Neurotrophic keratitis. *Int Ophthalmol Clin* 2001;41:1-11.
- Jeng B, Dupps W. Autologous serum 50% eyedrops in the treatment of persistent epithelial defects. *Cornea* 2009;28:1104-8.
- Lambiase A, Rama P, Aloe L, Bonini S. Management of neurotrophic keratopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:270-6.