



## Le NGF collyre : un traitement innovant des kératopathies neurotrophiques

Maxime Rocher, Kirwan Asselineau, Pierre-Yves Robert

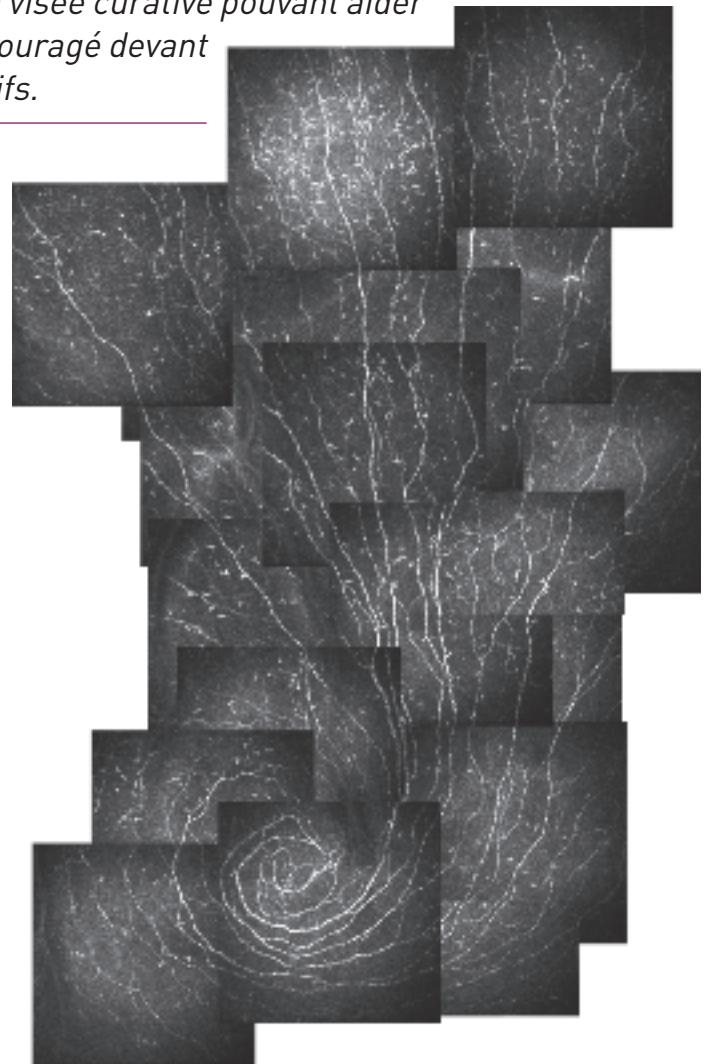
**L**a kératite neurotrophique (KN) est une maladie cornéenne dégénérative rare liée à une atteinte de l'innervation de la cinquième paire crânienne, le nerf trijumeau. Le traitement de cette affection, qui peut entraîner un ulcère chronique à risque de complication grave, vise à obtenir une cicatrisation épithéliale complète le plus rapidement possible. Malgré un arsenal thérapeutique médical et chirurgical important, il n'existe pas de traitement spécifique de la KN ni de traitement à visée curative pouvant aider le patient et l'ophtalmologiste est parfois découragé devant la faible efficacité des traitements non invasifs.

### La cornée et son innervation

Composée de 5 couches allant de l'épithélium cornéen à l'endothélium, la cornée possède une forme et une structure pluricellulaire très précises lui prodiguant entre autres sa fonction de premier dioptré de l'œil. Pour ce faire, elle se doit d'être transparente, avasculaire et très richement innervée. En effet, avec une densité nerveuse sensorielle 40 fois plus importante que la pulpe dentaire, la cornée est l'un des tissus les plus sensibles de l'organisme [1].

L'innervation de la cornée dépend de la branche ophtalmique afférente du nerf trijumeau par l'intermédiaire des nerfs ciliaires longs et courts et par les fibres nerveuses sympathiques du ganglion cervical supérieur. Les faisceaux nerveux, qui constituent le plexus ciliaire, pénètrent dans la sclérotique un peu en avant du limbe puis se dirigent vers le centre de la cornée. Les fibres s'anastomosent ensuite et forment un plexus au niveau de la partie antérieure du stroma, le plexus nerveux sous-épithélial. Certaines fibres issues de ce plexus vont ensuite traverser la couche de Bowman pour constituer un réseau nerveux très dense, le plexus nerveux sous-basal (*figure 1*) [2].

Les nerfs cornéens jouent un rôle essentiel dans le maintien d'une surface oculaire saine, à la fois en apportant des facteurs trophiques aux cellules cornéennes et en déclenchant des réflexes protecteurs, notamment après une lésion cornéenne. L'innervation sensorielle cornéenne réagit à divers stimuli (mécaniques, chimiques et thermiques). Elle permet d'assurer, par son arc moteur, un clignement palpébral et, par son arc nerveux,



**Figure 1.** Plexus nerveux sous-basal chez un patient sain, visualisé par une microscopie confocale révélant l'architecture complexe et les interconnexions des fibres nerveuses au sein de la zone sous-basale.

# Greffes et thérapeutiques innovantes de la cornée

une sécrétion de larmes pour obtenir une lubrification cornéo-conjonctivale adaptée. Les nerfs cornéens et les cellules épithéliales sont intimement liés : il s'opère entre eux de véritables échanges de facteurs neurotrophiques pour maintenir l'homéostasie cornéenne.

Par conséquent, la dénervation cornéenne entraîne une diminution de la vitalité, du métabolisme et de la mitose des cellules épithéliales, induisant une perte des caractéristiques des cellules épithéliales pouvant présenter des signes d'œdème intracellulaire, de perte des microvillosités et, à terme, générer un développement anormal de la lame basale. Tous ces changements tissulaires altéreront profondément la structure de l'épithélium cornéen, dont la dysfonction amènera aux premiers signes de la KN. La sensibilité cornéenne s'en verra également altérée, réduisant la production du film lacrymal et causant son instabilité.

## La kératite neurotrophique

La KN est une maladie rare dégénérative de la cornée qui se caractérise par des modifications structurelles et progressives de la surface oculaire. Elle est causée par l'altération totale ou partielle de l'innervation trigémينية et responsable d'un retard de cicatrisation de l'épithélium cornéen. Les mécanismes de la cicatrisation cornéenne sont complexes et mettent en jeu de multiples acteurs cellulaires et moléculaires. Si cet équilibre est bouleversé, ces mécanismes peuvent être dépassés. Il en résulte un ulcère cornéen avec exposition du stroma à l'environnement extérieur, augmentant le risque de surinfection et d'amincissement stromal par dégradation tissulaire pouvant conduire à la perforation cornéenne (*figures 2A et B*) [3].

Le score introduit par Mackie permet en 3 stades de classer la gravité des lésions cornéennes de cette pathologie, dont l'incidence peut être estimée à moins de 1,6 cas pour 10 000 individus. La KN est considérée comme une

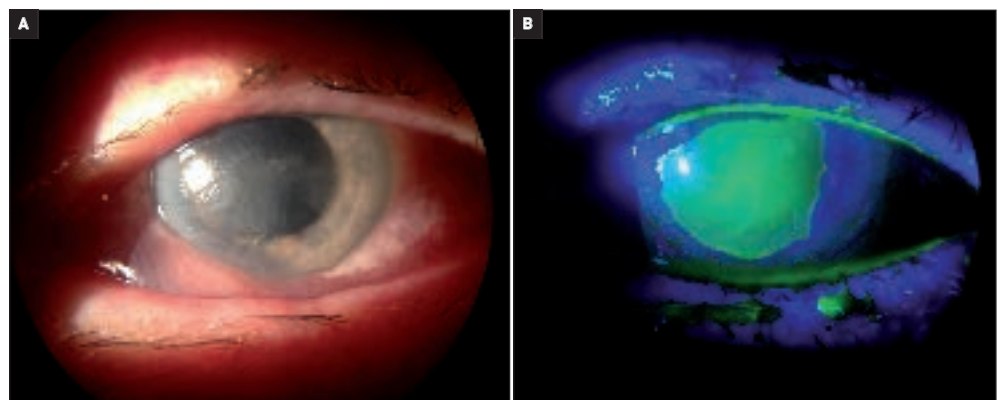
maladie orpheline. Ses signes fonctionnels sont peu spécifiques et associent une baisse d'acuité visuelle, une hyperhémie conjonctivale modérée, un larmoiement et une douleur absente ou modérée relative à l'anesthésie ou à l'hypoesthésie cornéenne.

Toute affection compromettant l'innervation cornéenne peut conduire à une KN. Les pathologies oculaires et systémiques associées à une lésion du cinquième nerf crânien, quel que soit le niveau de l'atteinte, peuvent être à l'origine du développement d'une KN. Les infections herpétiques (HSV et VZV) [4] sont parmi les causes les plus fréquentes induisant une anesthésie cornéenne. S'ensuivent les lésions intracrâniennes compressives, les interventions neurochirurgicales avec lésion de la branche ophtalmique du trijumeau, les accidents vasculaires cérébraux, les chirurgies oculaires (chirurgie réfractive, kératoplastie, incisions cornéennes, photocoagulation panrétinienne confluyente et étendue après vitrectomie), les traumatismes oculaires (chimiques et physiques), le port de lentilles de contact, les dystrophies cornéennes ou encore la toxicité cornéenne induite par certains collyres utilisés de manière chronique.

Des pathologies de système telles que le diabète, la sclérose en plaques et la lèpre peuvent également entraîner une diminution de la sensibilité cornéenne et aboutir à une KN.

## Le NGF

L'étroit relationnel entre les nerfs cornéens et l'épithélium cornéen est fondamental pour le maintien de l'homéostasie de la surface oculaire et pour la cicatrisation cornéenne. En effet, les nerfs cornéens expriment de nombreux neuromédiateurs à tropisme épithélial. De leur côté, les cellules épithéliales cornéennes libèrent divers facteurs de croissance neurotrophiques tels que le facteur de croissance de cellules nerveuses, le NGF (*Nerve Growth Factor*).



**Figure 2.** A. Ulcère neurotrophique important avec déficit épithélial et sous-épithélial profond. B. Ulcère précédent mis en évidence par une coloration à la fluorescéine.

Cette neurotrophine, découverte par Rita Levi-Montalcini en 1948, est une protéine endogène qui joue un rôle dans la différenciation et le maintien des cellules nerveuses du système nerveux périphérique et favorise la croissance neuronale par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques (TrkA et p75NTR). Elle fournit un soutien trophique aux neurones et inverse les modifications pathologiques induites par une lésion nerveuse périphérique.

Sur le plan oculaire, NGF, TrkA et p75NTR sont exprimés dans le segment antérieur à l'état physiologique. Le NGF est normalement détectable dans l'humeur aqueuse et a également été quantifié dans les larmes humaines. De plus, l'étude menée par Lambiase *et al.* sur des cornées *in vivo* a montré que la concentration de NGF augmentait après une lésion cornéenne et que son administration accélérerait la guérison de la cornée [5].

### Principales études

Le NGF a depuis quelques années retenu l'attention en ophtalmologie, notamment pour le traitement des patients présentant des lésions épithéliales chroniques. En effet, dans une première étude, Lambiase *et al.* ont montré en 1998 que l'administration topique de NGF murin permettait de rétablir l'intégrité cornéenne chez 12 patients présentant une KN.

Le rôle protecteur et l'action cicatrisante du NGF exercés sur la cornée humaine ont davantage été précisés par la même équipe deux ans plus tard sur une série de 45 yeux qui présentaient une KN modérée ou sévère ne répondant pas aux traitements médicaux conventionnels. La cicatrisation complète du défaut épithélial a été obtenue en 1 mois de traitement chez tous les patients inclus et traités. La gravité de l'ulcère cornéen, la profondeur de la lésion stromale ou les antécédents cliniques des patients n'influencent pas l'action cicatrisante du NGF. Le temps nécessaire à la cicatrisation ne montre pas de différence significative en fonction du stade de la KN [6].

Après le traitement par NGF, la sensibilité cornéenne est également améliorée chez plus de 59% des yeux présentant une KN [6]. Une augmentation de la transparence cornéenne et de la production du film lacrymal a également été constatée, améliorant ainsi la fonction visuelle.

L'efficacité du NGF à favoriser la cicatrisation cornéenne après une chirurgie de la cataracte a été évaluée par l'équipe de Cellini *et al.* [7]. Celle-ci a montré que l'administration topique de NGF après la phacoémulsification de la cataracte permettait de rétablir une épaisseur et une transparence normales de la cornée sur le site de l'incision, avec une cicatrisation complète en moins de 3 semaines.

Le NGF murin aurait également la capacité de réduire les dommages potentiels causés par les rayons UV. Cela

suggère le développement d'une thérapie pharmacologique à base de NGF dédiée au maintien de la fonction cellulaire lorsque la cornée est exposée aux rayonnements UV phototoxiques.

L'ensemble de ces résultats converge vers le fait que le NGF topique agit comme un véritable facteur pléiotrope pour la surface oculaire endommagée par différents mécanismes. Il stimule l'innervation et la guérison de la cornée, module l'activité des cellules souches cornéennes et restaure l'homéostasie cornéenne. Devant l'efficacité du NGF murin dans ces études préliminaires, la cénégermine, un NGF humain, a été mise au point. L'évaluation de son innocuité et son efficacité sur la KN repose sur 2 études récentes (REPARO, études de phases I/II et II) [8,9]. Le principal critère de jugement a été le pourcentage de patients présentant une cicatrisation complète après 4 ou 8 semaines de traitement. Dans les 2 études, le pourcentage de patients avec une cicatrisation complète a été significativement supérieur dans le groupe cénégermine par rapport au groupe placebo.

### Effets indésirables

Aucune des études menées sur le NGF topique n'a signalé la survenue d'effets indésirables graves significatifs. Les effets indésirables ont toutefois été spécifiquement abordés dans une étude de Lambiase *et al.* [10]. Le NGF peut entraîner une gêne oculaire modérée à tolérable jusqu'à 1 heure après l'instillation. Cette douleur s'estompe avec le temps. Il est également retenu une hyperhémie conjonctivale et une photophobie légères et transitoires, une inflammation oculaire et une augmentation de la sécrétion lacrymale [8-10].

De plus, aucun des patients suivis n'a présenté de symptômes systémiques ni développé d'anticorps anti-NGF circulants [10].

### Et en France, alors ?

Après presque 30 ans d'essais cliniques sur le NGF, la désignation orpheline (EU/3/15/1586) a été accordée en décembre 2015 au NGF humain recombinant du laboratoire Dompé Farmaceutici SpA (Italie) à destination de la KN. Ce statut a été accordé au NGF au cours de son développement clinique car elle possède un potentiel thérapeutique dans une maladie rare.

La forme recombinante du NGF humain est autorisée depuis le 6 juillet 2017 dans l'Union européenne sous le nom d'Oxervate®, collyre en solution à base de cénégermine. Il s'agit du premier médicament biotechnologique approuvé pour la KN. La cénégermine est une protéine quasiment identique au NGF produit par le corps humain. La publication de l'autorisation dans l'Union européenne et le début de la commercialisation confirment son inno-

cuité et son efficacité. Le traitement est attendu pour les patients français au cours de l'année 2019 sur prescription hospitalière.

## Conclusion

Devant un manque d'alternatives thérapeutiques efficaces et en considérant la sévérité de cette pathologie, le fait de disposer d'un traitement capable d'agir directement sur les lésions cornéennes est une grande avancée pour les patients présentant une KN modérée ou sévère. Le NGF apporte un véritable espoir à ces patients et à leurs ophtalmologistes parfois désemparés face aux échecs des traitements conventionnels.

### Références bibliographiques

- [1] Allouch-Nahmias C, Goldschmit P, Borderie V *et al.* Anatomie de la cornée. EMC - Ophtalmol. 2011;8(3):1-16. Doi : 10.1016/S0246-0343(11)44155-1.
- [2] Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res.* 2003;76(5):521-42.
- [3] Gueudry J, Muraine M. Ulcères et ulcérations cornéennes chroniques. In: Surface oculaire. Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T, eds. Rapport SFO 2015. Elsevier Masson. 2015:343-66.
- [4] Hamrah P, Cruzat A, Dastjerdi MH *et al.* Corneal sensation and subbasal nerve alterations in patients with herpes simplex keratitis: an in vivo confocal microscopy study. *Ophthalmology.* 2010;117(10):1930-6.
- [5] Lambiase A, Manni L, Bonini S *et al.* Nerve growth factor promotes corneal healing: structural, biochemical, and molecular analyses of rat and human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(5):1063-9.
- [6] Bonini S, Lambiase A, Rama P *et al.* Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology.* 2000;107(7):1347-51;discussion 1351-2.
- [7] Cellini M, Bendo E, Bravetti GO, Campos EC. The use of nerve growth factor in surgical wound healing of the cornea. *Ophthalmic Res.* 2006;38(4):177-81.
- [8] Bonini S, Lambiase A, Rama P *et al.* Phase I trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology.* 2018;125(9):1468-71.
- [9] Bonini S, Lambiase A, Rama P *et al.* Phase II randomized, double-masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology.* 2018;125(9):1332-43.
- [10] Lambiase A, Coassin M, Sposato V *et al.* NGF topical application in patients with corneal ulcer does not generate circulating NGF antibodies. *Pharmacol Res.* 2007;56(1):65-9.