



Innervation cornéenne

Nacim Bouheraoua

La cornée est le tissu périphérique le plus densément innervé du corps humain. Une atteinte de l'innervation cornéenne entraînera des symptômes allant de la diminution de la sensibilité oculaire simple sans lésion cornéenne jusqu'à la kératite neurotrophique et la perforation cornéenne, en passant par le syndrome de sécheresse oculaire. Au cours du vieillissement, la densité de l'innervation diminue et il est important de connaître les causes principales d'altération de l'innervation pour agir de façon préventive.

Aspects pratiques

L'innervation sensorielle sert 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.

Origine

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 parasymphatiques issus respectivement des ganglions cervical supérieur et ciliaire ipsilatéraux.

Anatomie (figure 1)

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 dans le stroma cornéen, les faisceaux nerveux perdent leur périnèvre et leur gaine de myéline à environ 1 mm de leur entrée du limbe, un des facteurs permettant de maintenir la transparence de la cornée. Chez l'homme, on dénombre entre 30 et 60 entrées différentes des nerfs cornéens dans le stroma, espacées tout autour de la cornée. Les troncs nerveux du stroma se divisent

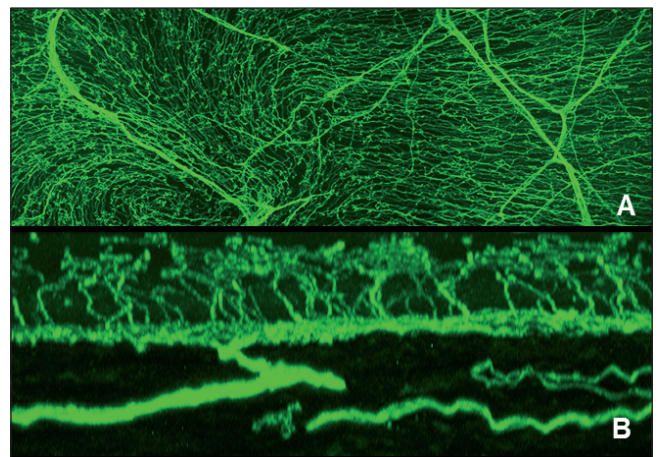


Figure 1. Innervation cornéenne vue en microscopie confocale (souris transgénique exprimant une protéine fluorescente dans les axones cornéens). A. Vue de face. B. Vue en coupe.

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. Le plexus nerveux sous-basal converge de façon verticillée au niveau de la cornée centrale, à l'extérieur de cette zone, les faisceaux de fibres nerveuses cheminent de façon parallèle.

Densité

Les études de microscopie confocale *in vivo* réalisées chez l'homme ont révélé que le plexus nerveux contient

Centre hospitalier national d'ophtalmologie
des Quinze-Vingts, Institut de la vision, Paris

Dossier

entre 5400 et 7200 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 7000 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. Cette caractéristique fait de la cornée le tissu périphérique le plus riche de l'organisme en terminaisons nociceptives.

Rôle

L'innervation est primordiale pour assurer l'intégrité et la transparence de la cornée 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 à une sensation de douleur. Ce réflexe 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 (propriétés antifongique et antibactérienne). Il est, lui aussi, produit par un système réflexe, le réflexe lacrymal, régulé par l'innervation cornéenne. Ces deux types de réflexes sont étroitement coordonnés et sont induits par différents stimuli qui vont activer des fibres nerveuses cornéennes distinctes. La stimulation des nerfs sur la surface oculaire est responsable d'un certain nombre de sensations oculaires comme la douleur, le 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, pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires.

Caractéristiques phénotypiques des nerfs cornéens

La cornée est composée en très grande majorité (environ 90%) de fibres sensibles et/ou nociceptives, partiellement de fibres sympathiques (5 à 10%), et très modestement de fibres parasympathiques (3 à 5%). Les fibres nerveuses nociceptives de la cornée sont principalement de type C (fibres non myélinisées) et A δ (faiblement myélinisées).

Environ 15 à 20% des fibres cornéennes périphériques répondent uniquement à de brèves stimulations mécaniques ponctuelles, ce sont les mécanonocicepteurs. Cette catégorie de fibres A δ faiblement myélinisées, de

diamètre moyen, a une vitesse de conduction rapide.

Les nocicepteurs polymodaux (fibres A δ 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 constituent la majorité des fibres cornéennes, soit environ 70% de la population totale des fibres cornéennes.

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

Vieillesse (figure 2)

Les études réalisées en microscopie confocale *in vivo* montrent une perte de la densité d'innervation avec l'âge, associée à une augmentation de la tortuosité. Leur fonction diminue également avec l'âge, ainsi cette diminution de la densité nerveuse s'accompagne d'une baisse de la sensibilité cornéenne. Les études réalisées à l'aide de l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet retrouvent une diminution de la sensibilité cornéenne qui croît avec l'âge, débute en périphérie et progresse vers le centre. Les études réalisées avec l'esthésiomètre de Belmonte retrouvent une diminution de la sensibilité cornéenne à partir de l'âge de 20 ans, avec une baisse plus prononcée à partir de 50 ans.

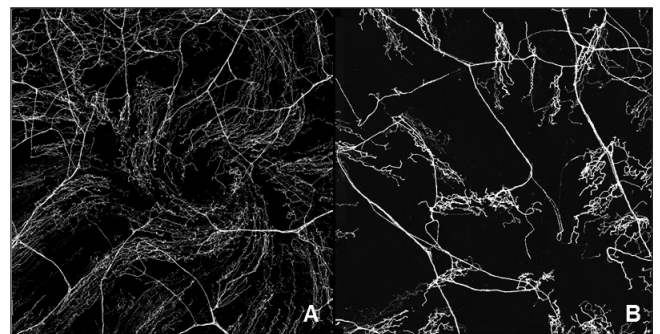


Figure 2. Innervation cornéenne et vieillissement (souris transgénique exprimant une protéine fluorescente dans les axones cornéens). A. Innervation dense vue en microscopie confocale chez une souris transgénique adulte. B. Innervation cornéenne vue en microscopie confocale chez une souris âgée ; on observe une raréfaction très importante de l'innervation.

Causes principales d'atteinte de l'innervation cornéenne

Syndrome de sécheresse oculaire

Le syndrome de sécheresse oculaire (SSO) est une des pathologies ophtalmologiques les plus répandues à travers le monde : il affecte près de 20% des personnes de plus de 45 ans. Classiquement, deux grands types de sécheresse oculaire sont décrits : les SSO par défaut de la qualité et/ou de la quantité des larmes et du film lacrymal. Ce syndrome peut être une cause mais également une conséquence de l'atteinte de l'innervation cornéenne.

Chirurgie réfractive (figure 3)

Quel que soit le type de procédure (SMILE, LASIK ou PKR), la chirurgie réfractive induit une section des nerfs cornéens lors de l'ablation du stroma cornéen. Dans le cas de la PKR, le plexus sous-basal se régénère à partir des troncs stromaux et atteint son état préopératoire au bout de 3 ans. Pour le LASIK et le SMILE, les troncs profonds sont sectionnés et la régénération est plus longue. La repousse n'est réellement observable qu'à partir de 6 mois, pour atteindre des valeurs préopératoires à partir de 5 ans seulement. Les études récentes montrent un avantage de la procédure SMILE par rapport à la procédure LASIK, avec des densités nerveuses supérieures en postopératoire et jusqu'à 1 an de suivi.

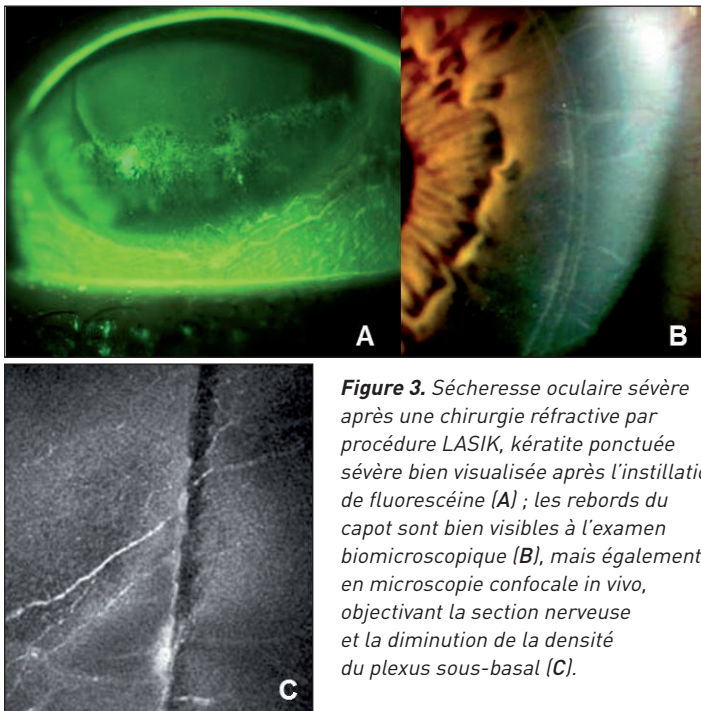


Figure 3. Sécheresse oculaire sévère après une chirurgie réfractive par procédure LASIK, kératite ponctuée sévère bien visualisée après l'instillation de fluorescéine (A) ; les rebords du capot sont bien visibles à l'examen biomicroscopique (B), mais également en microscopie confocale in vivo, objectivant la section nerveuse et la diminution de la densité du plexus sous-basal (C).

Greffe de cornée (figure 4)

Après une kératoplastie transfixiante, la densité nerveuse ne revient jamais à son niveau basal, même après 30 ans. Certaines zones de la greffe restent dépourvues d'innervation et seules les zones périphériques présentent une innervation plus dense. Les résultats des greffes lamellaires antérieures profondes sont similaires à ceux de la greffe transfixiante dans la mesure où le stroma est sectionné dans son intégralité. Les greffes endothéliales DSEK ou DMEK entraînent également une diminution de la sensibilité et de l'innervation cornéennes, mais avec un retour à des valeurs préopératoires au bout de 6 à 12 mois, ce qui est attendu dans la mesure où les nerfs cornéens sont absents du stroma postérieur et de l'endothélium.

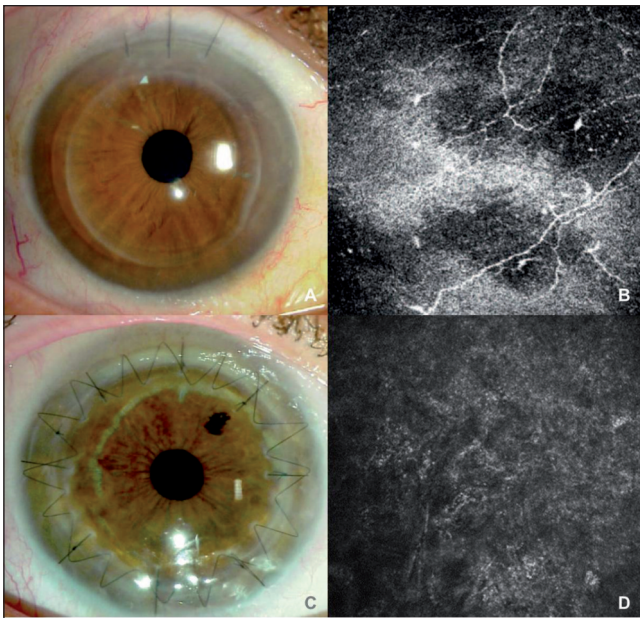


Figure 4. Aspect de l'innervation cornéenne après une greffe de cornée en MCIV. Greffe de cornée lamellaire postérieure pour une dystrophie endothéliale de type DSEK (A) ; l'innervation cornéenne est toujours présente en postopératoire, la densité du plexus sous-basal apparaît cependant diminuée, les axones semblent plus grêles en microscopie confocale in vivo (B). Greffe de cornée transfixiante (C), le plexus sous-basal n'est plus visible en microscopie confocale in vivo (D).

Kératites infectieuses

De façon générale, les kératites infectieuses, qu'elles soient d'origine bactérienne, fongique, amibienne ou virale, peuvent entraîner une altération de l'innervation cornéenne par l'atteinte directe des nerfs, mais aussi par l'inflammation induite. Plus particulièrement, les amibes et les virus herpès possèdent un tropisme nerveux spécifique.

Neuropathies

Les neuropathies périphériques – diabète, amylose, sarcoidose, carence en vitamine B12 et alcoolisme – sont également une cause d'altération de l'innervation cornéenne. La densité nerveuse ainsi que la sensibilité cornéenne sont diminuées et la tortuosité est augmentée.

Prise en charge

Il n'existe pas, actuellement, de traitement spécifique de l'innervation cornéenne disponible en routine et seule une combinaison de traitements permettra une prise en charge optimale. La stratégie thérapeutique doit considérer les interactions qui existent entre les nerfs et les cellules inflammatoires. La régénération nerveuse est améliorée par un certain niveau d'inflammation. Ainsi, les corticoïdes et la ciclosporine doivent être utilisés avec précaution, car un certain degré d'inflammation est nécessaire à la régénération nerveuse.

De façon générale, les collyres contenant des conservateurs doivent être arrêtés, en particulier le BAC (chlorure de benzalkonium) qui a un effet neurotoxique direct et pro-inflammatoire. Les larmes artificielles permettront tout d'abord de lubrifier efficacement la surface cornéenne ; le sérum autologue, les lentilles de contact, les membranes amniotiques, voire une tarsorrhaphie, auront un effet protecteur sur la surface oculaire. Un nouveau traitement utilisant le NGF (*nerve growth factor*) permettra également de promouvoir la régénération nerveuse.

Pour en savoir plus

Benítez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA *et al.* Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(1):173-81.

Chao W, Belmonte C, Benitez Del Castillo JM *et al.* Report of the inaugural meeting of the TFOS i(2) = initiating innovation series:

Targeting the unmet need for dry eye treatment. *Ocul Surf.* 2016;14(2):264-316.

DEWS. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. *Ocul Surf.* 2007;5(2):93-107.