



Sécheresses neurogènes

Ève Durbant, Alexandre Denoyer

La cornée est le tissu le plus densément innervé et le plus sensible du corps humain avec, à titre comparatif, 300 à 600 fois plus de terminaisons nerveuses que le derme. Lorsque l'innervation est insuffisante, la cornée n'est plus assez lubrifiée. Outre un inconfort visuel, cette sécheresse oculaire peut entraîner des irritations chroniques à l'origine de kératites. Plusieurs voies thérapeutiques existent, allant de la simple éviction de produits toxiques à la greffe de cornée dans les cas les plus graves.

La cornée est innervée par le nerf trijumeau (V) qui se divise en 3 branches : le nerf ophtalmique (V1), le nerf maxillaire (V2) et le nerf mandibulaire (V3). Le nerf ophtalmique se divise lui en nerf frontal, nerf lacrymal et nerf nasociliaire. Ce sont les branches du nerf nasociliaire, les nerfs ciliaires, qui innervent la cornée via des troncs nerveux épais entrant dans le stroma cornéen profond de manière radiaire. En microscopie confocale, ces troncs

s'étendent de manière latérale et antérieure et forment ainsi une architecture plexiforme de fibres nerveuses plus fines. Celles-ci perforent la couche de Bowman pour former un plexus neuronal sous-épithélial dense [1].

La glande lacrymale a une innervation sensitive médiée par le nerf lacrymal (branche du V1). Ce dernier constitue la voie afférente de l'arc reflexe de larmoiement permettant de maintenir une bonne lubrification cornéenne. La

voie efférente est composée de fibres parasymphatiques originaires du noyau salivaire supérieur du pont (figure 1). Ces fibres sortent du tronc cérébral avec le nerf facial (VII) dans le grand nerf pétreux et traversent le ganglion sphéno-palatine. Elles entrent dans la glande lacrymale via la branche supérieure du nerf zygomatique (branche du V2), dont elles constituent le contingent végétatif, et permettent ainsi l'excrétion motrice de la phase aqueuse du film lacrymal.

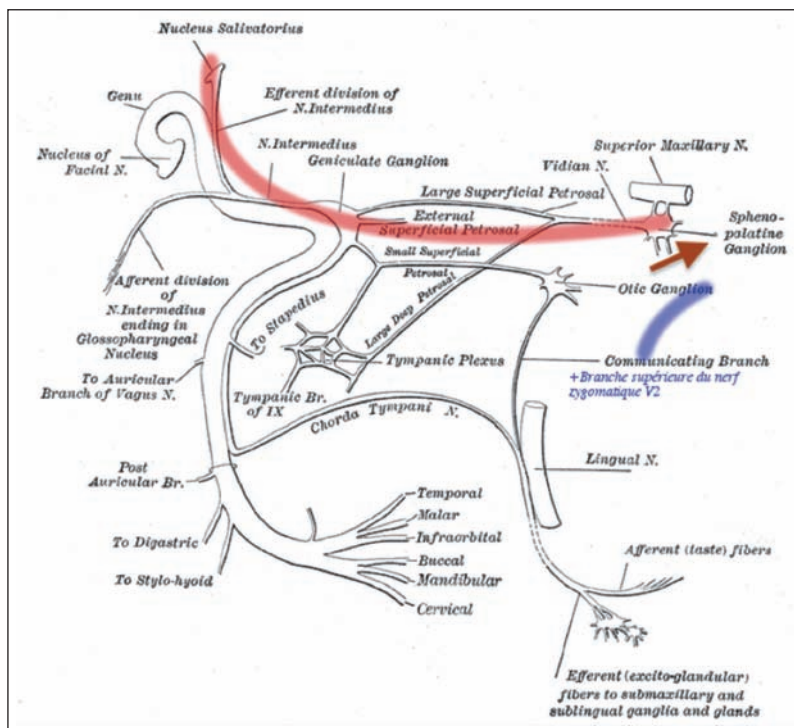


Figure 1. Innervation de la glande lacrymale – Voie efférente : contingent parasymphatique en rouge et contingent végétatif en bleu. Henry Vandyke Carter - Henry Gray (1918).

CHU Robert-Debré, URCA, Reims

Étiologies

Les sécheresses neurogènes par atteinte du nerf V (tableau I) sont favorisées par une hypoesthésie cornéenne relative essentielle ou acquise qui entraîne, d'une part, une réduction de la sécrétion lacrymale par diminution de l'arc reflexe, et d'autre part, une augmentation de l'évaporation lacrymale par diminution des clignements. La cause la plus fréquente d'atteinte neurogène est la kératite à *herpes simplex virus* (HSV) ou *varicelle zona virus* (VZV).

Les atteintes du nerf VII sur son trajet entraînent une diminution de l'excrétion motrice de la glande lacrymale et/ou une diminution de la fermeture palpébrale.

Tableau I. Étiologie principales de sécheresses cornéennes neurogènes par atteinte du V.

Générale	Loco-régionale	Infectieuse	Génétique	Exogène	Iatrogène
Diabètes	Paralysie du V (anévrisme, post-traumatique, post-chirurgicale, tumorales ou congénitale)	Séquelles de kératites à HSV, VZV Lèpre	Syndrome de Riley-Day	Brûlure chimique Port de lentille	LASIK, PRK, Smile
Sclérose en plaques			Syndrome de Goldenhar-Gorlin		Radiothérapie
Deficit en vitamine A	Inflammations chroniques de la cornée		Syndrome de Mobius		AINS locaux
Amyloses			Hypoesthésie cornéenne familiale		Abus d'anesthésiques locaux

Présentation clinique, diagnostic et examens complémentaires

Une hypo- ou anesthésie cornéenne induit une diminution de la sécrétion lacrymale, une augmentation de l'évaporation ainsi que de l'osmolarité des larmes par diminution du réflexe de clignement. Cela peut avoir pour conséquence une altération de l'épithélium cornéen avec l'apparition d'une kératite pouvant évoluer en ulcération épithéliale, stromale et perforation cornéenne (tableau II).

La sensibilité cornéenne peut être mesurée avec l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet qui permet une mesure semi-quantitative à l'aide d'un fil de nylon de 0 à 6 cm appliqué sur la surface cornéenne, ou avec l'esthésiomètre à gaz sans contact de Belmonte. De manière plus répandue, la simple application d'un coton sur la cornée permet d'obtenir une appréciation qualitative de la sensibilité cornéenne.

La microscopie confocale permet d'imager avec une résolution cellulaire les couches des tissus de la surface oculaire, ici la cornée. Elle permet d'estimer la densité des

Tableau II. Stades cliniques de la kératite neurotrophique, d'après le classement de Mackie (1995).

Stade I

- Hyperhémie conjonctivale
- Diminution du *Break up Time*
- Altération de l'épithélium cornéen avec kératite ponctuée superficielle

Stade II

- Ulcération épithéliale persistante à localisation cornéenne inférieure avec bords plus ou moins épaissis
- Œdème stromal
- Tyndall antérieur cellulaire et protéique

Stade III

- Lyse stromale aseptique
- Perforation cornéenne

nerfs sous-épithéliaux, qui est diminuée dans les kératites herpétiques ou les atteintes de la cinquième paire crânienne.

Éventail thérapeutique

En première intention, on élimine les produits toxiques et on met en place un traitement permettant une bonne lubrification de la surface oculaire, en prenant soin d'éviter larmes, gels et pommades contenant des conservateurs.

Les pathologies palpébrales associées (meibomites, malpositions du bord libre de la paupière...) doivent être prises en charge afin d'améliorer la qualité du film lacrymal. Des bouchons méatiques peuvent être par ailleurs proposés.

La cénégermine 20 µg/ml (Oxervate®), forme recombinante du *human nerve growth factor* (rhNGF) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché de l'Agence européenne des médicaments (AEM) en 2017 pour les kératites neurotrophiques modérées à sévères chez l'adulte. Deux études cliniques indépendantes (NGF0212 et NGF0214) randomisées, contrôlées vs placebo, en double aveugle et multicentriques sur des patients atteints d'une kératite neurotrophique modérée à sévère et réfractaires aux traitements non chirurgicaux. Elles ont montré des taux de

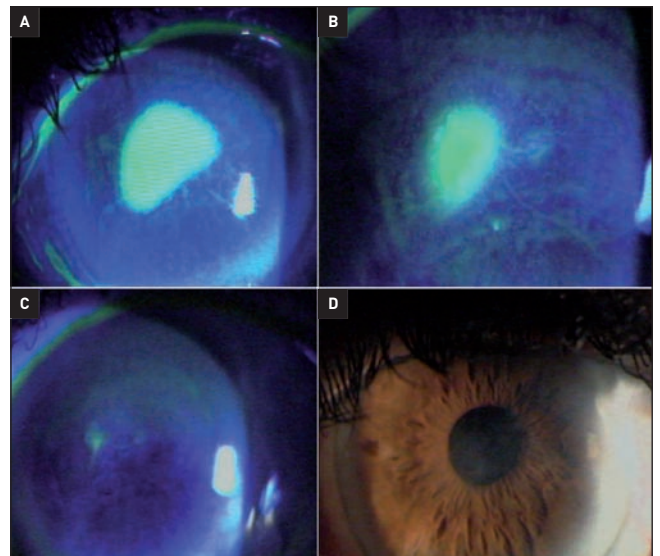


Figure 2. Kératite neurotrophique persistante postcataracte avec régression de l'ulcération en 1 mois de traitement par Cacicol® (remerciements au Pr M. Labetoulle). A. Ulcération persistante à trois semaines de la chirurgie de la cataracte. B. Après 7 jours de traitement par Cacicol20®. C. Après 14 jours de traitement par cacicol20®. D. Après 1 mois de traitement par cacicol20®.

guérison complète de 69,6 à 74% chez des patients traités par cénégérmine 20 µg/ml à raison de 6 gouttes par jour pendant 8 semaines vs 29,2 à 43,1% sous placebo [2].

Le sérum autologue contient des facteurs de croissance épithéliaux et permet l'apport de vitamines favorisant la cicatrisation cornéenne. Son utilisation est limitée car elle nécessite une organisation lourde autour de centres de référence. Le plasma riche en plaquettes donne aussi de bons résultats en termes de cicatrisation et de régénération cornéennes.

En cas d'ulcération cornéenne neurogène et aseptique, un traitement local par Cacicol® de la famille des RGTA® (*ReGeneraTing Agents*) peut être proposé. Il favorise la cicatrisation des lésions de cornée chroniques et aseptiques par thérapie matricielle à raison de 1 à 2 gouttes par semaine [3].

Dans la même indication, le port de verres scléraux peut être envisagé. Ces verres ont une action réfractive en gommant les aberrations optiques liées aux défauts de la surface cornéenne (irrégularités, amincissement, astigmatisme...), et mécanique en protégeant la cornée contre l'exposition grâce à un environnement liquidien permanent.

Les greffes de membrane amniotique fraîche ou lyophilisée (AmbioDisk™, Omnigen®) sont parfois nécessaires devant des ulcérations sévères ou réfractaires. Cette membrane aux propriétés anti-inflammatoires et cicatrisantes crée une matrice favorable à la recolonisation de l'ulcère par les cellules épithéliales. Des membranes amniotiques montées sur des anneaux à appui scléral

en PMMA (Prokera®) sont maintenant disponibles ; elles présentent l'avantage de ne pas nécessiter de sutures.

Les greffes de cornée tectonique, lamellaire ou transfixiante sont nécessaires si une ulcération stromale réfractaire perforée ou à risque de perforation persiste malgré tout.

Autre voie thérapeutique

La neurotisation directe mini-invasive est un acte chirurgical technique consistant en la greffe de branche des nerfs supra-orbitaires ou supra-cochléaires contralatéraux chez des patients ayant une paralysie faciale avec une anesthésie cornéenne unilatérale. D'autres techniques, notamment celle utilisant le nerf sural, sont en voie de développement.

Références bibliographiques

- [1] Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea*. 2001;20(4):374-84.
- [2] 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.
- [3] De Monchy I, Labbé A, Pogorzalek N *et al*. Management of herpes zoster neurotrophic ulcer using a new matrix therapy agent (RGTA): A case report]. *J Fr Ophtalmol*. 2012;35(3):187.
- Pour en savoir plus* : Dua HS, Said DG, Messmer EM *et al*. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2018;66:107-31.