

Neurotisation cornéenne

Corneal Neurotization

Nacim Bouheraoua

1 - Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts - INSERM-DGOS CIC 1423 - 28, rue de Charenton 75012 Paris.

2 - Sorbonne Université - INSERM - CNRS - Institut de la Vision - 17, rue Moreau 75012 Paris.

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. Nous avons développé une approche de neurotisation cornéenne utilisant le nerf grand auriculaire comme lambeau nerveux libre connecté au nerf supra-trochleaire ou supra-orbitaire. Une repousse nerveuse est objectivée en microscopie confocale dès le 3e mois postopératoire et une récupération de la sensibilité cornéenne dès le 6e 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.

Mots clés

- ◆ Cornée
- ◆ Innervation
- ◆ Kératite neurotrophique
- ◆ Neurotisation

Abstract

Minimally invasive corneal neurotization is an innovative surgical approach to innervate the cornea. It helps treat refractory neurotrophic keratopathies. We have developed a surgical approach using the greater auricular nerve as a free nerve graft connected to the supra-trochlear or supra-orbital nerve in order to achieve corneal neurotization. Nerve regrowth is demonstrated by confocal microscopy from the 3rd postoperative month and recovery of corneal sensitivity from the 6th month. Visual rehabilitation by corneal transplant can then be considered if necessary once innervation has been found in patients for whom no treatment was previously possible.

Keywords

- ◆ Cornea
- ◆ Innervation
- ◆ Neurotrophic keratitis
- ◆ Neurotization

Correspondance

Nacim Bouheraoua

Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts - 28, rue de Charenton 75012 Paris.

E-mail : nacim.bouheraoua@gmail.com

Introduction

La cornée est le tissu périphérique le plus densément innervé du corps humain. Cette 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.

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 l'innervation cornéenne, 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 parasymphatiques issus respectivement des ganglions cervicaux 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 300-350µm de profondeur. Lorsqu'ils pénètrent 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. 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. Les études de microscopie confocale in vivo réalisées chez l'homme ont révélé que le plexus nerveux contient entre 5400 à 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. (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. La régulation des réflexes de clignement et lacrymal sont étroitement coordonnés et sont 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-inflammatoires ou anti-inflammatoires.

Kératopathie neurotrophique

La kératopathie neurotrophique survient dans les suites d'une diminution ou à 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 sensibles et trophiques se manifeste par une hypo 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, les kératoplasties transfixiantes ou lamellaires, les chirurgies de la cataracte, les chirurgies du segment postérieur et de l'orbite, les kératites infectieuses notamment amibienne et virale, 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 sclérale à tous les stades et les greffes de membrane amniotique et les tarsorrhaphies. En cas d'atteinte réfractaire les techniques de reconstruction sensitive mini-invasive par neurotisation seront réalisées.

La 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 coll. (3) ont été les premiers, en 2009, à réaliser une neurotisation cornéenne directe par voie bi-coronale à l'aide du nerf supra-orbitaire pour des patients atteints de kératopathie neurotrophique. Par la suite des techniques mini-invasives indirecte se sont développées, elles font appel à une greffe nerveuse (neurotisation indirecte). Ainsi, Elbaz et coll. 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 (4) (Minimally Invasive Corneal Neurotisation) 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 six mois.

Ces différentes procédures présentent chacune des avantages et des inconvénients en termes de durée opératoire (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 troisième mois. La sensibilité cornéenne mesurée à l'aide de l'esthésiomètre de Belmonte est à nouveau présente entre le 6 et le 9e mois postopératoire (4). 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.

Déclaration d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Remarque

La présentation du 19 février fait suite à la publication de l'article suivant :
Benkhatar H, Levy O, Goemaere I, Borderie V, Laroche L, Bouheraoua N. Corneal neurotization with a great auricular nerve graft: effective reinnervation demonstrated by in vivo confocal microscopy. *Cornea*. 2018;37:647-50.

Références

1. Bouheraoua N, Fouquet S, Marcos-Almaraz MT, Karagogeos D, Laroche L, Chédotal A. 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;29:812-9.
4. Benkhatar H, Levy O, Goemaere I, Borderie V, Laroche L, Bouheraoua N. Corneal neurotization with a great auricular nerve graft: effective reinnervation demonstrated by in vivo confocal microscopy. *Cornea*. 2018;37:647-50.
5. Bourcier T, Henrat C, Heitz A, Kremer SF, Labetoulle M, Liverneaux P. Lateral Antebrachial Cutaneous Nerve as Autologous Graft for Mini-Invasive Corneal Neurotization (MICORNE). *Cornea*. 2019;38:1029-1032.