

Kératite neurotrophique, actualités et perspectives : Revue de littérature

Frédéric Sabre

SAERA. School of Advanced Education Research and Accreditation

RÉSUMÉ

La kératite neurotrophique est une maladie cornéenne dégénérative. Bien que rare, il s'agit d'une atteinte grave se caractérisant par une atteinte du nerf trijumeau atteignant l'innervation cornéenne. Elle se présente par des atteintes chroniques de la surface cornéenne et d'ulcération. Cette revue de littérature vise à optimiser sa compréhension et sa prise en charge. L'hypothèse est qu'une approche combinée, intégrant des diagnostics avancés et des traitements ciblés, améliore les résultats cliniques et la qualité de vie des patients. L'analyse des données montre une transition des diagnostics traditionnels (esthésiométrie cornéenne) vers des outils plus objectifs comme la microscopie confocale in vivo (IVCM), permettant une quantification de la perte nerveuse. Sur le plan thérapeutique, on observe un passage des approches palliatives (larmes artificielles, lentilles de contact, tarsorrhaphie) à des traitements régénérateurs. Les thérapies émergentes comme le rhNGF, qui s'attaque à la cause de la maladie, le plasma riche en facteurs de croissance (PRGF) et la chirurgie de neurotisation cornéenne ouvrent des perspectives prometteuses pour une prise en charge personnalisée et un meilleur pronostic pour les patients.

Mots-clés : *neurotrophic keratitis, neurotrophic corneal ulcer, ocular surface disease, corneal nerves.*

1. INTRODUCTION

La kératite neurotrophique se présente lors d'anesthésie cornéenne et d'ulcération chronique de la cornée. C'est une atteinte dégénérative chronique de l'épithélium cornéen qui se caractérise par un retard de cicatrisation épithéliale en lien avec la baisse de sensibilité cornéenne. L'ulcère trophique de la cornée est une pathologie relativement rare qui nécessite un traitement rapide et agressif. Sa présentation clinique initiale se caractérise par une perte du reflet habituel de la cornée et un film lacrymal altéré. Cet état initial, même sans traumatisme, peut évoluer vers une kératite ponctuée superficielle, puis une ulcération épithéliale, puis un ulcère stromal et enfin une perforation cornéenne. Détecter la kératopathie neurotrophique est donc capitale face à toute kératopathie ou ulcère en testant la sensibilité cornéenne (Pisella, 2015). On retrouve actuellement pour cette pathologie des traitements médicaux tels que les larmes artificielles mais aussi des traitements chirurgicaux comme la neurotisation cornéenne. Des stratégies thérapeutiques sont également à l'étude telle que la Thymosine bêta-4.

2. INCIDENCES ET PRÉVALENCES

La kératite neurotrophique, reconnue comme maladie orpheline, souffre d'un manque d'informations épidémiologiques complètes. Les estimations actuelles de son incidence annuelle varient de 3 à 5 cas pour 10 000 dans divers centres, avec une prévalence se situant entre 9 et 22 cas pour 10 000 (Roth et al., 2022). Malgré sa classification comme maladie rare, plusieurs études suggèrent que la kératite

neurotrophique est sous-diagnostiquée. C'est le cas d'une analyse menée par Saad et al. (2019) qui révèle une prévalence de 11 cas pour 10 000 et une absence d'intégration de toutes les étiologies potentielles de la maladie conduisant à une sous-estimation de son incidence réelle.

3. PHYSIOPATHOLOGIE

La structure cornéenne est un tissu conjonctif avasculaire qui permet la réfraction et l'intégrité structurelle comme lors d'une bonne régulation de l'oxygénation évitant ainsi les risques d'oedème. Elle permet également les fonctions antimicrobiennes dans la partie antérieure de l'œil. Son innervation se fait principalement par le nerf nasociliaire de la branche ophtalmique V1 du nerf trijumeau et, secondairement, par les nerfs sensitifs de la branche maxillaire V2 qui innervent la cornée inférieure. Une innervation autonome du ganglion cervical supérieur et ciliaire existe également avec un rôle et une densité encore mal connus (DelMonte & Kim, 2011). Les faisceaux nerveux pénètrent dans la cornée au niveau du limbe et se dirigent de façon radiaire, sous le tiers antérieur du stroma. Ils pénètrent ensuite la couche de Bowman pour former le plexus nerveux sous-basal, situé entre la couche de Bowman et les cellules épithéliales basales, avant d'innervier l'épithélium cornéen (Müller et al., 2003). Certains nerfs peuvent remonter jusqu'à quelques microns de la surface ce qui rend la cornée plus sensible aux changements extérieurs. L'absence de myélinisation des axones cornéens permet la transparence de la cornée (Saad et al., 2019). La cornée représente le tissu le plus densément

innervé du corps humain, avec une estimation d'environ 7 000 terminaisons nerveuses libres épithéliales par millimètre carré (Müller et al., 2003). À titre informatif, la cornée est 10 à 50 fois plus innervée que la peau (Yang et al., 2018).

Les nerfs cornéens, les larmes et l'humeur aqueuse fournissent les nutriments et facteurs trophiques à la cornée, tissu avasculaire (Müller et al., 2003). La relation des nerfs cornéens avec l'épithélium est essentielle pour la libération de facteurs trophiques participant à un épithélium cornéen sain. Les nerfs cornéens expriment divers neuromédiateurs, incluant la substance P (SP), la neurokinine A, l'acétylcholine, la cholécystokinine, la noradrénaline, la sérotonine, le neuropeptide Y (NPY), le peptide vaso-intestinal (VIP), la vasopressine, la neurotensine et la bêta-endorphine (Sacchetti et al., 2011). Parallèlement, les cellules épithéliales sécrètent divers facteurs neurotrophiques tels que le NGF, le facteur neurotrophique ciliaire et le facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales. Le NGF joue un rôle important dans l'intégrité et la fonction de la surface oculaire en stimulant la prolifération et la survie des fibres épithéliales et nerveuses (Bonini et al., 2000). Collectivement, ces facteurs sont essentiels au renouvellement physiologique de la cornée, à l'homéostasie de sa surface et à la cicatrisation des plaies (Lambiase & Sacchetti, 2017).

Le système nerveux cornéen régule deux réflexes face aux stimuli mécaniques, chimiques et thermiques : un réflexe moteur avec le clignement des yeux et un réflexe autonome avec la sécrétion lacrymale. Une diminution de la sensibilité cornéenne impacte

ces deux réflexes, entraînant une production et une stabilité compromise du film lacrymal. La desquamation continue des cellules épithéliales induit un mouvement dynamique, une perte et un renouvellement intégral de l'épithélium cornéen (Mort et al., 2012). En cas de lésion épithéliale, les cellules adjacentes migrent pour recouvrir la plaie. La repousse des axones assure alors la réinnervation des tissus lésés. Toute altération de la cicatrisation épithéliale expose le stroma, le rendant vulnérable à la dégradation enzymatique, à la fusion et, finalement, à la perforation (Dana et al., 2021). La perte d'innervation cornéenne diminue la vitalité, le métabolisme et la mitose des cellules épithéliales. Il en résulte des modifications épithéliales caractérisées par un œdème intracellulaire, une perte de microvillosités et un développement anormal de la lame basale (Alper, 1975).

3.1. L'étiologie

Les nombreuses causes de la kératite neurotrophique ont en commun une perturbation de l'innervation cornéenne. Des données récentes du Groupe d'étude sur la kératopathie neurotrophique identifient l'herpès simplex et le zona comme les principaux agents infectieux associés à la kératite neurotrophique. Ces infections virales peuvent entraîner une diminution de la fonction du nerf trijumeau et de la densité du plexus nerveux sous-basal, augmentant ainsi la prédisposition de certains individus à développer une kératite neurotrophique (Cheung et al., 2023). Parmi les autres causes fréquentes figurent les lésions cornéennes chimiques et traumatiques, les dystrophies cornéennes et le port prolongé de lentilles de contact. On retrouve également un nombre

significatif de patients qui présentent des étiologies multifactorielles (Saad et al., 2019).

Les causes iatrogènes incluent les chirurgies cornéennes, notamment les incisions lors de la chirurgie de la cataracte ou les interventions réfractives comme le LASIK et la photokératectomie réfractive (PKR). L'utilisation prolongée de médicaments oculaires topiques contenant des conservateurs constitue également un facteur supplémentaire associé à l'apparition de la kératite neurotrophique (Semeraro et al., 2013). Un traitement systémique prolongé par antipsychotiques et antihistaminiques peut également provoquer une kératite neurotrophique. De plus, des lésions neurochirurgicales du nerf trijumeau et des accidents vasculaires cérébraux peuvent aussi être la source du développement de cette pathologie (Chikama et al., 2007).

Les affections systémiques, notamment le diabète, sont fréquemment impliquées dans la kératite neurotrophique en raison de la réduction progressive de la densité nerveuse cornéenne induite par la neuropathie chronique. L'importance d'un contrôle glycémique rigoureux est donc essentielle pour préserver la fonction nerveuse cornéenne. Les atteintes du système nerveux central, la sclérose en plaques et la lèpre sont également impliquées (Semeraro et al., 2013).

Moins couramment, des causes de paralysie du trijumeau, telles que les tumeurs intracrâniennes et orbitaires, les traumatismes faciaux, les anévrismes et les accidents vasculaires cérébraux, peuvent être rencontrées, ainsi que certains cas d'étiologie idiopathiques (Saad et al., 2019). Des causes

congénitales très rares de kératite neurotrophique comprennent le syndrome de Riley-Day, le syndrome de Moebius, le syndrome de Goldenhar-Gorlin et l'anesthésie cornéenne congénitale (Giovannetti et al., 2024).

3.2. Comparaison

Les études de Versura et al. (2018), NaPier et al. (2022) et Vera-Duarte et al. (2024) convergent sur le processus global qui suit la perte d'innervation cornéenne. On y retrouve un impact du métabolisme de la cornée notamment au niveau épithélial entraînant un défaut de cicatrisation pouvant aboutir à une ulcération voir à une perforation cornéenne (tableau 1).

Différentes manières de présenter les choses sont retrouvées dans ces études. La plus synthétique, en trois phases, est celle de NaPier et al. (2022). Elle décrit qu'un impact épithélial peut entraîner un défaut de cicatrisation et aboutir à une ulcération, fusion voire perforation cornéenne. Ces mêmes constats sont repris par les deux autres études, Versura et al. (2018) et Vera-Duarte et al. (2024), en deux phases avec des éléments complémentaires tels qu'une baisse du réflexe de clignement et lacrymal, et une perte des microvillosités (tableau 1).

Tableau 1.

Comparatif concernant l'impact de la perte d'innervation cornéenne pour la kératite neurotrophique.

	Versura et al., 2018	NaPier et al., 2022	Vera-Duarte et al., 2024
Impact primaire de la perte d'innervation	- Baisse de la vitalité, du métabolisme et de la mitose épithéliale - Défaut du réflexe de clignement et du réflexe lacrymal - Défaut des relations trophiques	- Baisse de la vitalité, du métabolisme et de la mitose épithéliale	- Baisse de la vitalité, du métabolisme et de la mitose épithéliale - Hypoesthésie ou anesthésie cornéenne - Baisse du réflexe lacrymal - Défaut des neurotransmetteurs
Impact secondaire de la perte d'innervation	- Défaut épithélial - Oedème cornéen - Perte de microvillosités - Défaut de la lame basale - Défaut métabolique du film lacrymal - Défaut de la surface oculaire - Défaut des fibres épithéliales et nerveuses	- Défaut épithélial - Défaut de cicatrisation cornéenne	- Défaut épithélial - Oedème cornéen - Perte de microvillosités - Défaut de la lame basale - Ulcération, fusion et perforation cornéenne - Défaut du renouvellement physiologique de la cornée - Défaut de cicatrisation cornéenne
Impact tertiaire de la perte d'innervation		- Défaut épithélial persistant - Ulcération, fusion et perforation cornéenne	

3.3. Conclusion

Le processus découlant de la perte d'innervation cornéenne fait consensus à travers les trois études malgré quelques divergences de présentation.

Ce processus physiopathologique amène à retrouver divers signes cliniques récurrents en présence de la kératite neurotrophique.

4. RÉSULTATS CLINIQUES

La kératite neurotrophique n'a pas de symptômes ou signes spécifiques (Nishida & Yanai, 2009). Elle se caractérise principalement par une diminution de la sensibilité cornéenne et une altération de la cicatrisation épithéliale due à une lésion ou dysfonction du nerf trijumeau (Pérez-Bartolomé et al., 2019).

Les premiers signes cliniques de la kératite neurotrophique incluent des érosions épithéliales, une kératopathie ponctuée superficielle, des tâches de Gaule, des défauts épithéliaux persistants et des cicatrices stromales (Saad et al., 2019). Les symptômes souvent retrouvés sont une rougeur, une photosensibilité, une sécheresse oculaire, une baisse d'acuité visuelle, une vision floue et une fatigue oculaire (Murray et al., 2020). Sa progression, souvent asymptomatique, souligne l'importance d'une surveillance étroite. On note ainsi une non-concordance entre signes cliniques et symptômes rapportés. Dans les stades avancés, présentant une ulcération cornéenne, des cicatrices, voire une perforation cornéenne, le patient peut

présenter une perte visuelle sans gêne oculaire notable (Giovannetti et al., 2024).

Enfin, dans certains cas spécifiques, notamment post réinnervation, on peut retrouver, à l'inverse de la symptomatologie classique de la kératite neurotrophique, des patients présentant des douleurs neuropathiques. Celles-ci sont consécutives d'un dysfonctionnement du système nociceptif en charge, à la base, de formuler une douleur en lien avec une lésion tissulaire (Rosenthal & Borsook, 2015).

5. CLASSIFICATION

La kératopathie neurotrophique est classée en trois stades d'atteinte de la cornée, selon la classification initialement introduite par Mackie (2008).

Le stade 1 se caractérise par des anomalies de cornée telles qu'une kératopathie ponctuée, un œdème de cornée, une hyperplasie épithéliale et une irrégularité cornéenne (Figure A). Typiquement, une coloration au rose de Bengale et à la fluorescéine de la conjonctive est observée, associée à une augmentation de la viscosité des larmes et un temps de rupture du film lacrymal réduit. Des cas chroniques peuvent évoluer vers une cicatrisation stromale et une néovascularisation cornéenne superficielle. La majorité des diagnostics sont établis à ce stade (Trinh et al., 2020).

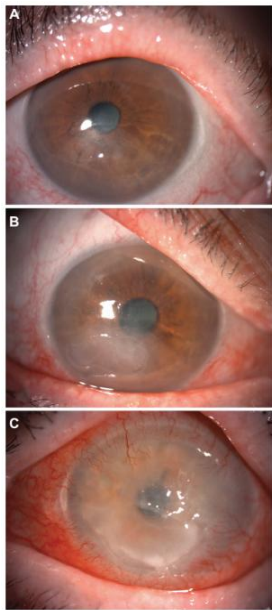
Le stade 2 révèle un défaut épithélial persistant, à bords lisses et arrondis. Ce défaut est généralement localisé en position paracentrale dans la moitié supérieure de la

cornée, en raison d'un retard de cicatrisation. Des plis de la membrane de Descemet et un gonflement stromal peuvent également être observés (Figure B).

Le stade 3 est défini par la présence d'un ulcère cornéen (Figure C). La fonte stromale peut évoluer vers un amincissement cornéen, voire une perforation. Cela peut survenir sans symptômes oculaires significatifs, en raison d'une sensibilité cornéenne altérée. Cependant, les patients peuvent rapporter une vision floue en cas d'ulcère cornéen, d'oedème ou de cicatrice (Giovannetti et al., 2024).

Figure 1.

Les 3 stades de classification de la kératite neurotrophique.

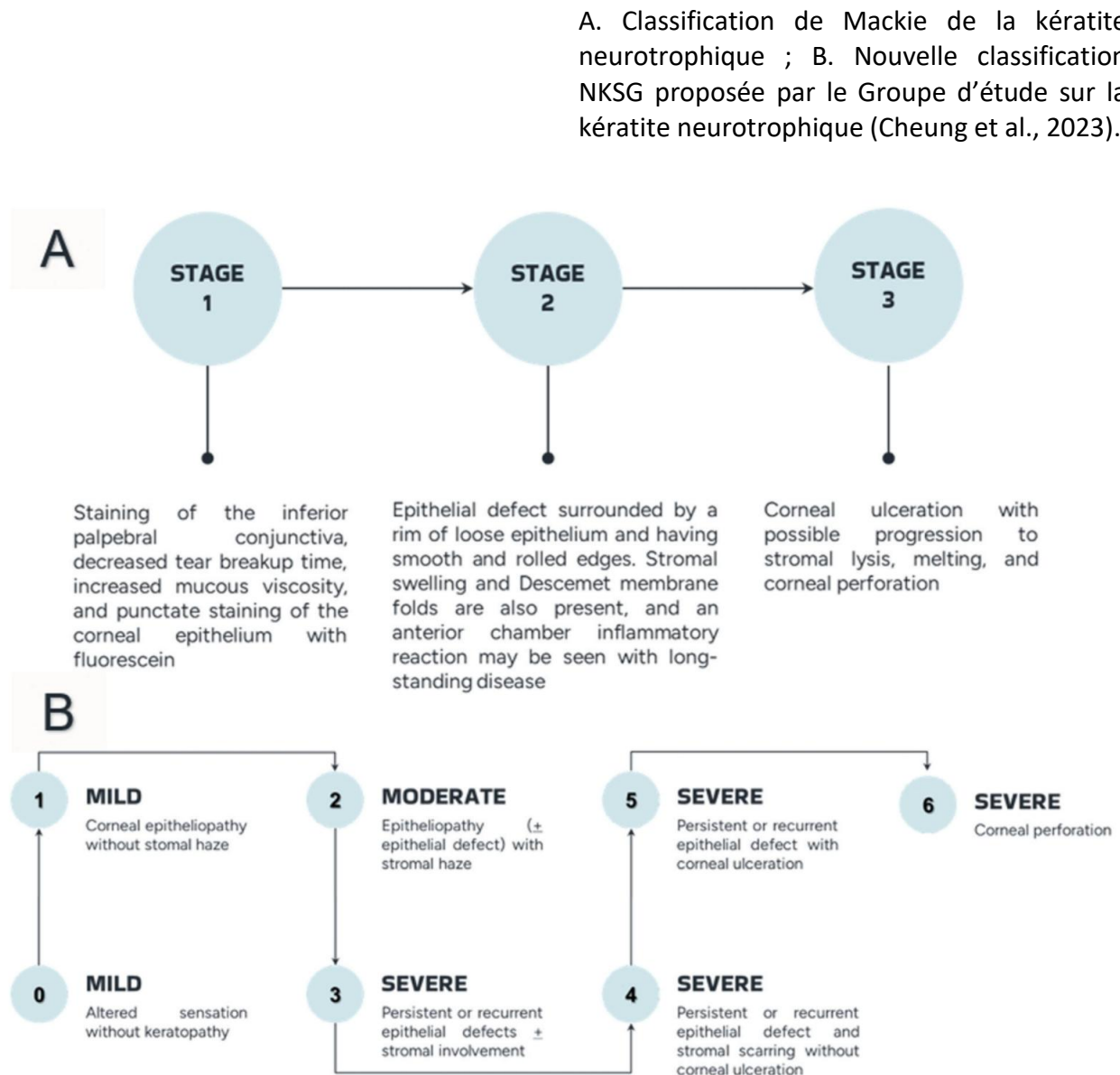


Stade 1: Epithélium cornéen trouble et irrégulier (A) ; stade 2: Large défaut épithélial caractérisé par des bords lisses (B) ; stade 3: Ulcère cornéen profond et fusion du stroma (C) (Giovannetti et al., 2024).

Le Groupe d'étude sur la kératite neurotrophique a jugé pertinent de proposer une nouvelle classification, la NKSG, afin d'améliorer l'évaluation des stades précoces de la sensibilité cornéenne (Cheung et al., 2023). Cette classification propose un système de stadification complet de la kératite neurotrophique, allant de l'altération de la sensibilité sans kératopathie (stade 1) jusqu'à la perforation cornéenne (stade 6). Alors que les systèmes de stadifications antérieurs se concentrent essentiellement sur les modifications épithéliales, la classification NKSG met en évidence l'importance de l'atteinte stromale et propose des catégories cliniques précises pour guider les décisions thérapeutiques et surveiller efficacement les résultats (Cheung et al., 2023).

Figure 2.

Présentation de 2 types de classification pour la kératite neurotrophique.



6. DIAGNOSTIC

La kératopathie neurotrophique est un diagnostic clinique. Il est d'abord suspecté d'après l'anamnèse du patient puis, confirmé par les résultats de l'examen et des tests diagnostiques.

L'anamnèse est cruciale pour identifier toute pathologie oculaire ou systémique liée à une affection intracrânienne. Les symptômes varient selon le niveau d'atteinte de la kératite neurotrophique : sécheresse, photophobie, douleurs cornéennes, larmolement et déficiences visuelles. Les causes potentielles d'atteinte sensorielle cornéenne associées sont à identifier. Elles incluent des affections systémiques comme le diabète sucré ou la sclérose en plaques, certains médicaments (antihistaminiques, neuroleptiques, antipsychotiques), la chirurgie et les traumatismes (brûlures chimiques, abus de lentilles de contact, usage excessif d'anesthésiques topiques, utilisation chronique de médicaments topiques). Les affections susceptibles d'endommager le nerf trijumeau et les maladies congénitales doivent également être recherchées (Giovannetti et al., 2024).

L'examen révèle des signes cornéens fréquents tels qu'un défaut épithélial persistant, un amincissement cornéen, une néovascularisation, une cicatrisation opacifiante, un ulcère et une fusion cornéenne (Matsumoto et al., 2004). L'évaluation des paupières permet de détecter un ectropion, des cils mal orientés ou un ptosis. Le réflexe et la fréquence de clignement doivent aussi être évalués (Giovannetti et al., 2024). Le contrôle du film lacrymal, réalisé à l'aide du test de

Schirmer et du test d'osmolarité lacrymale, permet de suivre l'évolution de la pathologie (Heigle & Pflugfelder, 1996). L'examen des nerfs crâniens est effectué, avec une attention particulière aux nerfs III, V et VII (Dua et al., 2018). L'examen doit également permettre d'exclure des étiologies infectieuses et immunitaires avant de pouvoir poser un diagnostic de kératite neurotrophique.

Les tests diagnostiques permettent de poser le diagnostic de la kératite neurotrophique avec comme principal critère la diminution ou l'absence de sensibilité cornéenne. La sensibilité cornéenne peut être évaluée de manière qualitative et quantitative. L'évaluation qualitative est réalisée par contact de la cornée avec un réflexe de clignement induit pour une cornée correctement innervée. La mesure quantitative est généralement effectuée à l'aide d'un esthésiomètre de Cochet-Bonnet permettant de tester chaque quadrant cornéen. La coloration à la fluorescéine ou au vert de lissamine est utile pour évaluer l'intégrité épithéliale cornéenne et conjonctivale mais également pour caractériser la gravité de la maladie et surveiller la réponse au traitement (Baudouin et al., 2014). La production et la stabilité du film lacrymal doivent aussi être évaluées. (Jabbarvand et al., 2015). La microscopie confocale in-vivo (IVCM) est une technique d'imagerie non invasive utilisée pour évaluer les nerfs cornéens avec une réduction significative de ceux-ci en présence de kératite neurotrophique (Lambiase et al., 2013). La tomographie par cohérence optique du segment antérieur (AS-OCT) est une technique d'imagerie du segment antérieur de l'œil sans contact et non invasive (Han et al., 2016). En

cas de de kératite neurotrophique, l'AS-OCT permet d'évaluer les variations d'épaisseur cornéenne, révéler des anomalies nerveuses, et d'évaluer la profondeur des ulcérations stromales (Mastropasqua et al., 2016).

On retrouve ainsi parmi les trois études l'évaluation du système lacrymal comme test d'orientation. NaPier et al. (2022) et Vera-Duarte et al. (2024) mentionnent également l'évaluation de certains nerfs

6.1. Comparaison

Tableau 2.
Comparatif des tests d'orientation et diagnostiques pour la kératite neurotrophique.

	Versura et al., 2018	NaPier et al., 2022	Vera-Duarte et al., 2024
Tests d'orientations de la kératite neurotrophique	- Évaluation de la production et de la stabilité du film lacrymal - Test d'osmolarité lacrymale, test de Schirmer, test du temps de rupture du film lacrymal	- Examens des nerfs crâniens et des régions V1, V2, V3 - Examen des paupières - Evaluation de la fréquence des clignements - Culture en présence d'un ulcère cornéen - Test de Schirmer et d'osmolarité lacrymale	- Evaluation des paupières: ectropion, cils mal orientés, ptosis - Evaluation du clignement et de la production de larmes - Examens des nerfs crâniens III, V et VIII
Tests diagnostiques de la kératite neurotrophique	- Test de coloration à la fluorescéine ou au vert de lissamine - Evaluation quantitative de la sensibilité cornéenne	- Test de coloration à la fluorescéine - Evaluation quantitative et qualitative de la sensibilité cornéenne	- Test de coloration à la fluorescéine ou au vert de lissamine - Evaluation quantitative de la sensibilité cornéenne

L'analyse des revues de Versura et al. (2018), NaPier et al. (2022) et Vera-Duarte et al. (2024) révèle une convergence dans les stratégies diagnostiques avec, également, l'émergence de technologies avancées.

crâniens et du bon positionnement des paupières. Les trois études mentionnent l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet qui fait figure de "gold standard" pour l'évaluation de l'hypoesthésie cornéenne. La coloration à la

fluorescéine, conséquence directe de cette hypoesthésie, sera également retrouvée dans l'ensemble des études. L'ensemble des revues confirme aussi l'importance de la microscopie confocale in vivo (IVCM) par sa présence constante. L'OCT se trouve être uniquement mentionnée dans l'étude la plus récente de Vera-Duarte et al. (2024).

6.2. Conclusion

Les études de Versura (2018), NaPier (2022) et Vera-Duarte (2024) confirment que le diagnostic de la kératite neurotrophique repose sur une approche combinée entre tests d'orientation pour repérer les signes de la maladie et tests diagnostiques pour confirmer l'hypoesthésie cornéenne et l'atteinte nerveuse.

La référence du diagnostic de la kératite neurotrophique avec l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet se voit compléter avec l'IVCM et également de manière plus récente avec l'OCT.

7. STRATEGIES THERAPEUTIQUES

7.1. Stratégies médicales

7.1.1. Toxicité oculaire iatrogène

La kératite neurotrophique peut être induite par certains composants de traitements utilisés pour des lésions oculaires graves ou chroniques. La toxicité oculaire iatrogène est directement liée à la concentration, à la fréquence et à la durée d'administration de ces médicaments. Cette toxicité est souvent associée à des conservateurs, notamment le chlorure de benzalkonium (BAK), fréquemment

présent dans les collyres et les pommades (Spicer & Mikos, 2010). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) topiques peuvent également contribuer au développement de complications cornéennes graves. L'utilisation d'AINS lors d'hypoxie cornéenne peut entraîner une réponse thérapeutique décevante et également provoquer une augmentation inflammatoire significative. Par conséquent, tout traitement conservateur doit si possible être interrompu (Robciuc et al., 2017).

7.1.2. Larmes artificielles

Les larmes artificielles sans conservateurs peuvent simuler le rôle des larmes humaines, réduire la pression osmotique lacrymale et exercer ainsi un effet thérapeutique. Un protocole a été développé pour transformer la membrane amniotique en collyre administrable localement (AMEED). L'application topique d'AMEED s'est montrée sûre, bien tolérée et efficace pour réduire les symptômes et les signes cliniques des maladies oculaires sévères telles que la kératite neurotrophique (Pérez et al., 2021).

7.1.3. Lentilles de contact

Les lentilles de contact thérapeutiques sont employées dans la prise en charge de la kératite neurotrophique pour améliorer l'intégrité épithéliale. Elles contribuent ainsi à stabiliser l'amincissement cornéen et à minimiser le risque de perforation (Rosenthal & Croteau, 2005). Divers types de lentilles de contact (souples, sclérales, etc.) peuvent être utilisés selon la persistance du défaut de cicatrisation (Blackmore, 2010).

7.1.4. Produits dérivés du sang

Des gouttes ophtalmiques dérivées du sang et du plasma humain ont été utilisées pour traiter plusieurs affections de la surface oculaire, incluant la kératite neurotrophique réfractaire aux traitements conventionnels (Giannaccare et al., 2017). Ces collyres préparés à partir du sérum sanguin périphérique du patient (autologue) ou de donneurs (homologues), contiennent de multiples composants biochimiques et diluent les médiateurs pro-inflammatoires du film lacrymal, favorisant ainsi réépithélialisation (Trosan et al., 2012). Le sérum autologue, couramment utilisé et historiquement le premier, est obtenu à partir du sang du patient. Le sérum allogénique, issu de donneurs de sang périphérique et de sang de cordon ombilical, a démontré des résolutions complètes des lésions épithéliales et une amélioration significative de la sensibilité cornéenne. Le sérum allogénique peut être une alternative chez les patients présentant des contre-indications au sérum autologue, telles qu'un accès veineux périphérique inaccessible ou une pathologie hématologique. Ces collyres dérivés du sang ont l'avantage de contenir des composants similaires aux larmes naturelles, cependant, leur utilisation peut être limitée par le risque de contamination, la complexité de préparation et un protocole non standardisé (Soni & Jeng, 2015).

7.1.5. Inhibiteurs des métalloprotéinases matricielles

Les agents régénérants (RGTA) permettent de recréer un environnement matriciel, de perturber le cycle négatif réparation-destruction et d'inhiber les enzymes dommageables. Les collyres à base de facteur

de croissance (PRGFE) remplacent et miment l'action de l'héparane sulfate endommagé au sein des protéines de la matrice extracellulaire. Elles forment un échafaudage qui facilite l'adhésion cellulaire et assure une protection aux éléments de cicatrisation tissulaire (Arvola et al., 2016).

Un traitement de régénération de la matrice oculaire à base de sulfate de polycarboxyméthylglucose a démontré son efficacité comme alternative thérapeutique dans les cas de kératite neurotrophique (Aifa et al., 2012). Il a également prouvé ses effets bénéfiques sur la cicatrisation cornéenne pour les ulcères neurotrophiques, la réépithélialisation après kératoplastie pénétrante et les dystrophies cornéennes chroniques (Chappelet et al., 2017).

Divers agents sont proposés comme inhibiteurs potentiels des métalloprotéinases matricielles (MMP), tels que l'acétylcystéine, l'ascorbate et les tétracyclines (Hossain, 2012). Les antibiotiques tétracyclines, notamment la doxycycline et la minocycline, possèdent une capacité naturelle à inhiber les MMP (García-López et al., 2023). L'acétylcystéine est couramment employée dans la prise en charge d'affections comme la kératite filamenteuse et les ulcères de fusion (Ramaesh et al., 2012). En cas de fusion cornéenne due à des brûlures chimiques, l'application de collyres topiques à base d'ascorbate peut être bénéfique pour prévenir l'ulcération et accélérer le processus de cicatrisation (Hossain, 2012).

7.1.6. Nicergoline

La nicergoline, un dérivé semi-synthétique de l'ergoline, est employée pour traiter les

troubles cognitifs après démence et accident vasculaire cérébral (Saletu et al., 2014). Son administration orale permet une accélération de la cicatrisation cornéenne en favorisant la cicatrisation épithéliale par l'augmentation des taux de facteur de croissance nerveuse (NGF) ou d'acétylcholine (Kim et al., 2009). L'efficacité de la nicergoline orale a été démontrée pour la kératopathie neurotrophique en cas d'inefficacité des traitements conventionnels (Lee & Kim, 2015).

7.1.7. rhNGF

La thérapie par facteur de croissance nerveuse humain recombinant (rhNGF) rétablit l'homéostasie et l'intégrité de la surface cornéenne, la stabilité épithéliale et la réinnervation des nerfs cornéens (Epitropoulos & Weiss, 2022). Cette thérapie a également montré une amélioration de la densité nerveuse cornéenne, de la meilleure acuité visuelle corrigée et des scores de coloration à la fluorescéine cornéenne (Saricay et al., 2022). Ses effets indésirables minimes, principalement locaux, légers et transitoires, en font un traitement bien toléré (Pflugfelder et al., 2019).

7.1.8. Insuline

L'insuline facilite la fermeture des petites plaies cornéennes en favorisant la migration cellulaire. Son application topique peut être utilisée pour traiter des ulcères neurotrophiques non cicatrisants avec une réépithélialisation cornéenne complète. Elle est bien tolérée et ne provoque pas d'effets secondaires oculaires (Liu et al., 2021). Par ailleurs, l'insuline permet également une régénération des nerfs cornéens avec une

meilleure sensation cornéenne retrouvée (Jaworski et al., 2023).

7.2. Stratégies chirurgicales

7.2.1. Occlusion des points lacrymaux

L'occlusion des points lacrymaux vise à bloquer le système de drainage lacrymal afin de maintenir le film lacrymal à la surface oculaire, améliorant ainsi sa qualité et sa quantité (Ervin et al., 2017). Trois types de bouchons lacrymaux existent : temporaires, semi-permanents et permanents. Ils sont composés de collagène ou de silicone (Liu, 2002).

7.2.2. Correction des anomalies de paupières

L'inspection des paupières (position, mouvement, fréquence de clignement) est nécessaire pour identifier d'éventuels facteurs de kératopathie d'exposition. La fermeture des paupières, dépendante du muscle orbiculaire de l'œil innervé par le nerf facial VII, demande un nerf facial intact et une architecture palpébrale correcte, essentiels à une surface oculaire normale (Rita et al., 2022). Le collage des paupières au cyanoacrylate ou l'application de toxine botulique de type A, combiné à des lentilles de contact thérapeutiques, sont des options pour corriger les anomalies palpébrales (Ellis & Daniell, 2001). Chez les patients atteints de paralysie faciale, la fermeture des paupières et le clignement peuvent être partiellement restaurés par certaines techniques chirurgicales (M. J. Kim & Oh, 2019).

7.2.3. Débridement épithélial

Le limbe contient des cellules souches épithéliales qui prolifèrent vers l'épithélium basal puis dans les cellules basales. Les fibres nerveuses cornéennes libèrent de multiples neuromédiateurs, essentiels au maintien de l'homéostasie épithéliale et à la stimulation de la cicatrisation des plaies. En cas de cicatrisation, les bords épithéliaux peuvent s'épaissir et stagner. La réponse inflammatoire s'intensifie proportionnellement aux lésions subies durant ce processus. Le débridement peut parfois favoriser la cicatrisation épithéliale en créant un bord net et en stimulant la migration centrale de l'épithélium (Katzman & Jeng, 2014).

7.2.4. Tarsorrhaphie

La tarsorrhaphie consiste à rapprocher les paupières supérieure et inférieure afin de réduire l'exposition de la surface oculaire. C'est une technique courante et ancienne utilisée dans le traitement de la kératite neurotrophique. Dans cette approche, on retrouve la suture des paupières, l'utilisation de ruban adhésif, de colle adhésive et l'injection de toxine botulique (Katzman & Jeng, 2014).

7.2.5. Adhésion des tissus

Les adhésifs tissulaires, tel le cyanoacrylate, sont employés pour maintenir une fermeture palpébrale temporaire. Cela permet de contrôler la progression de la maladie et de favoriser la régénération de la surface cornéenne, souvent en association avec du sérum autologue et de la tétracycline systémique (Dohlman et al., 2021). L'application de cyanoacrylate suivie de la pose d'une lentille pansement ou d'une membrane

amniotique est efficace pour traiter les petites perforations. La colle de fibrine est un autre adhésif tissulaire, durcissant plus lentement que le cyanoacrylate (Sharma et al., 2003). Elle offre plusieurs avantages tels qu'une réduction de la nécessité de sutures, une bonne tolérance et biocompatibilité. Elle est également transparente, accessible, abordable et résorbable (Panda et al., 2009). Cependant, elle présente un risque de transmission de maladies issues des donneurs de sang (Alston et al., 2007).

7.2.6. Transplantation de membrane amniotique

La membrane amniotique, couche interne du placenta, est un tissu biologique polyvalent employé dans diverses sous-spécialités ophtalmiques (Gomes et al., 2005). Son efficacité est largement démontrée, et elle est couramment utilisée pour les anomalies conjonctivales (Fernandes et al., 2005). En plus d'une protection mécanique de la surface épithéliale, elle possède des propriétés anti-inflammatoires, anti-cicatrisantes, pro-régénératrices et antimicrobiennes innées (Jirsova & Jones, 2017) et un soutien trophique (Elkhenany et al., 2022). La transplantation de membrane amniotique peut être envisagée pour la kératite épithéliale cornéenne, les lésions épithéliales persistantes et les ulcères stromaux cornéens. Elle peut être monocouche ou multicouche et fixée par suture, adhésif tissulaire ou auto-fixée (Lambiase & Sacchetti, 2014).

7.2.7. Lambeau conjonctival

La chirurgie par lambeau conjonctival est reconnue pour stabiliser la surface oculaire et

supprimer l'inflammation des cornées fragilisées (Zemba et al., 2020). Recouvrir le tissu cornéen affecté empêche les larmes, les enzymes protéolytiques et les médiateurs pro-inflammatoires d'atteindre l'ulcère. Les vaisseaux sanguins et lymphatiques apportent notamment des composants cellulaires et des facteurs de croissance qui augmentent la résistance à l'infection, ainsi que des substances anticollagénolytiques qui suppriment l'ulcération stromale. Un lambeau conjonctival fin permet une résolution rapide de l'ulcère avec de bons résultats esthétiques chez les patients atteints de kératite neurotrophique (Lugo & Arentsen, 1987).

7.2.8. Greffe de cornée

Il est possible de réaliser une greffe de cornée en remplaçant partiellement son épaisseur via la kératoplastie lamellaire ou la kératoplastie lamellaire antérieure profonde. Un remplacement total de l'épaisseur cornéenne est également réalisable par la kératoplastie transfixiante. Ces techniques sont souvent envisagées en dernier recours en cas d'ulcération cornéenne non cicatrisée ou de perforation (Lambiase & Sacchetti, 2014). Pour maximiser le succès de la greffe, la surface oculaire doit être optimisée et l'inflammation contrôlée avant l'intervention.

7.2.9. Neurotisation cornéenne

La neurotisation cornéenne est une technique chirurgicale complexe visant à rediriger un nerf sensoriel d'une autre région du corps vers la cornée. Son objectif est de restaurer la sensibilité cornéenne et de favoriser la cicatrisation en cas de kératite neurotrophique (Koalk & Baig, 2019). Le succès de cette

intervention dépend de la gravité et de la durée de la dénervation cornéenne, du degré d'amincissement cornéen et de la présence de comorbidités oculaires (Huat et al., 2022). Cette approche a montré des résultats prometteurs dans le traitement de la kératopathie neurotrophique sévère, notamment en présence d'amincissement, de perforation ou d'un risque de perforation cornéenne.

7.3. Comparaison

Tableau 3.

Comparatif des stratégies thérapeutiques médicales et chirurgicales pour la kératite neurotrophique.

	Versura et al., 2018	NaPier et al., 2022	Vera-Duarte et al., 2024
Stratégies thérapeutiques médicales	- Lentilles de contact thérapeutiques - Larmes artificielles sans conservateurs - Sérum autologue et allogénique - Toxicité oculaire iatrogène - Antibiotiques topiques - Stéroïdes topiques	- Lentilles de contact thérapeutiques - Larmes artificielles sans conservateurs - Sérum autologue et allogénique - Bandage palpébral - Bouchons lacrymaux - Collyres anti-inflammatoires - Corticostéroïdes topiques - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) - Thérapie par facteur de croissance nerveuse (NGF)	- Lentilles de contact thérapeutiques - Larmes artificielles sans conservateurs - Sérum autologue et allogénique - Toxicité oculaire iatrogène - Inhibiteurs des métalloprotéinases matricielles - Nicergoline - Thérapie par facteur de croissance nerveuse humaine recombinant (rhNGF) - Insuline
Stratégies thérapeutiques chirurgicales	- Tarsorrhaphie - Lambeau conjonctival - La transplantation de membrane amniotique - Greffe de cornée - Collage au cyanoacrylate avec lentille de contact pansement - Injection de toxine botulique	- Tarsorrhaphie - Lambeau conjonctival - La transplantation de membrane amniotique - Greffe de cornée - Collage au cyanoacrylate avec lentille de contact pansement - Injection de toxine botulique - Neurotisation cornéenne	- Tarsorrhaphie - Lambeau conjonctival - La transplantation de membrane amniotique - Greffe de cornée - Collage au cyanoacrylate avec lentille de contact pansement - Neurotisation cornéenne - Occlusion des points lacrymaux - Débridement épithélial - Correction des anomalies de paupières

Les revues de Versura et al. (2018), NaPier et al. (2022) et Vera-Duarte et al. (2024) mettent en évidence certaines thérapies communes telles que le sérum autologue et allogénique et la greffe de cornée. Ceci montre qu'elles font référence dans le traitement de la kératite neurotrophique.

D'autres traitements sont présents dans les études les plus anciennes, Versura et al. (2018) et NaPier et al. (2022), mais ne sont plus retrouvés dans la dernière étude de Vera-Duarte et al. (2024) comme l'injection de toxine botulique. Cela peut laisser penser qu'ils sont dorénavant moins voire plus du tout utilisés.

La présence de traitements présents uniquement dans les deux dernières études, NaPier et al. (2022) et Vera-Duarte et al. (2024), tels que la neurotisation cornéenne et les thérapies par facteur de croissance nerveuse, démontre la mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques dans l'arsenal de base.

7.4. Conclusion

L'évolution des traitements de la kératite neurotrophique est passée d'une approche de simple protection globale à une approche ciblée régénératrice.

Les dernières études, NaPier et al. (2022) et Vera-Duarte et al. (2024), mettent ainsi en avant des traitements régénérants tels que des collyres avec facteur de croissance nerveuse et la neurotisation cornéenne.

8. PERSPECTIVES ET THÉRAPIES ÉMERGENTES

8.1. Comparaison

De nouvelles thérapies ont émergé des essais cliniques et sont désormais disponibles. Plusieurs traitements pour la kératite neurotrophique sont ainsi actuellement à l'étude, comme les sprays nasaux de varénicline ou la neurotisation cornéenne.

La thymosine bêta-4 (Tb4), un peptide synthétique et naturel présent dans la plupart des tissus, a démontré son efficacité dans les essais cliniques en stimulant la réépithélisation des plaies cornéennes (Dunn et al., 2010).

La connexine 43 montre des résultats encourageants, notamment pour les lésions épithéliales persistantes causées par des brûlures oculaires graves ou des lésions chimiques (Ormonde et al., 2012).

Les cellules souches mésenchymateuses autologues dérivées du tissu adipeux ont également été introduites comme traitement dans les cas de kératite neurotrophique (Mansoor et al., 2019).

Le RGTA, agent régénérant matriciel, fournit des sites de liaison aux facteurs de croissance et une défense contre les substances protéolytiques. Les études mettent en avant des taux élevés de cicatrisation cornéenne et une réduction de l'ulcère (Cochener et al., 2018).

Le PRGF, plasma riche en facteurs de croissance, composé de protéines plaquettaires autologues riches en facteurs de croissance, s'est montré efficace pour traiter les maladies de la surface oculaire, notamment

la kératopathie neurotrophique (Sabater et al., 2021).

Le traitement topique au NGF, une neurotrophine qui favorise la croissance et la survie des neurones sensoriels et sympathiques, peut restaurer la fonction des neurones lésés (Ammar et al., 2010). Le NGF joue un rôle clé dans la modulation immunitaire, le trophisme et la cicatrisation de la surface oculaire (Semeraro et al., 2013). Des études montrent que ce traitement induit une cicatrisation cornéenne avec une amélioration de la sensibilité cornéenne, de la production lacrymale et de l'acuité visuelle, sans aucun effet indésirable (S. Kim et al., 2009). Le rhNGF, facteur de croissance nerveuse humain recombinant, favorise également la croissance et la survie des cellules nerveuses périphériques sensibles et sympathiques (Aloe et al., 2015).

La nicergoline a montré une augmentation des sécrétions de NGF dans les larmes et les glandes lacrymales, ainsi qu'une accélération de la cicatrisation cornéenne (S. Kim et al., 2009). Des études rapportent un taux de cicatrisation complète des lésions épithéliales de 85 %, une amélioration de l'acuité visuelle corrigée et de la sensibilité cornéenne (Lee & Kim, 2015).

Les traitements à base de plasma autologue ont démontré une amélioration de l'acuité visuelle corrigée, une diminution de coloration à la fluorescéine, une meilleure sensibilité cornéenne, ainsi qu'une augmentation quantitative et qualitative des nerfs cornéens (Rao et al., 2009).

La thymosine B4, un acide aminé naturel aux propriétés cicatrisantes, anti-inflammatoires et synaptogènes, a entraîné une diminution de la taille des lésions épithéliales (Dunn et al., 2010).

Enfin, la substance topique P (SP) et le facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 (IGF-1), stimulent de manière synergique la prolifération et la migration des cellules épithéliales cornéennes in vitro et in vivo (López-Plandolit et al., 2010). Des études mettent en évidence la cicatrisation des lésions épithéliales à travers des cas de kératite neurotrophique traités par des collyres combinant un peptide dérivé de la SP et un peptide dérivé de l'IGF-1 (Rao et al., 2009).

8.1. Comparaison

Tableau 4.

Comparatif des thérapies émergentes pour la kératite neurotrophique.

	Versura et al., 2018	NaPier et al., 2022	Vera-Duarte et al., 2024
Thérapies émergentes	- Thymosine bêta-4 - Neurotisation cornéenne - NGF - RGTA - Nicergoline - Substance topique P (SP) - Facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 (IGF-1)	- Thymosine bêta-4 - Neurotisation cornéenne - PRGF - RGTA - Nicergoline - Plasma autologue	- Thymosine bêta-4 - Neurotisation cornéenne - rhNGF - Varénicline - Connexine 43 - Cellules souches mésenchymateuses autologues

Les trois études mentionnent des thérapies émergentes communes telles que la Thymosine bêta-4, la neurotisation cornéenne et les thérapies par facteurs de croissance.

Des thérapies comme le RGTA retrouvées dans les deux premières études, Versura et al. (2018) et NaPier et al. (2022), ne sont pas présentes dans la dernière étude de Vera-Duarte et al. (2024). Cela laisse penser que d'autres approches lui ont été privilégiées, comme la Varénicline et la Connexine 43 présentes uniquement dans cette dernière étude.

On peut enfin noter la présence de la Nicergoline dans les thérapies émergentes de Versura (2018) et NaPier (2022) et utilisée en

stratégie thérapeutique médicale à travers l'étude de Vera-Duarte (2024). Ceci met en avant sa validation dans l'arsenal thérapeutique après être passé par le stade recherche.

8.2. Conclusion

Les études de Versura (2018), NaPier (2022) et Vera-Duarte (2024) révèlent toutes une orientation de la recherche vers des thérapies qui visent à restaurer la fonction nerveuse et la santé de la cornée, plutôt que de simplement la protéger.

La recherche des traitements pour la kératite neurotrophique se concentre désormais sur des traitements ciblés et régénérateurs comme

les thérapies en facteurs de croissance et la neurotisation cornéenne.

9. DISCUSSION

On observe une évolution de la prise en charge du patient concernant la kératite neurotrophique à travers le temps. Ainsi, pour les trois études, nous retrouvons une base physiopathologique globalement commune mais, sur les autres plans, on constate cette évolution.

Sur le plan diagnostique, le test historique d'esthésiométrie de Cochet-Bonnet se voit compléter avec l'IVCM à travers les trois études de Versura et al. (2018), NaPier et al. (2022) et Vera-Duarte et al. (2024) montrant la validation de ce dernier pour objectiver la perte nerveuse. L'OCT vient conforter cet aspect par sa présence dans la dernière étude de Vera-Duarte et al. (2024).

Les stratégies thérapeutiques complètent leur tableau avec des nouvelles approches qu'on retrouve dans les deux dernières études, NaPier et al. (2022) et Vera-Duarte et al. (2024), telles que les collyres avec facteur de croissance et la neurotisation cornéenne.

À travers les recherches thérapeutiques, on observe un intérêt constant pour certaines thérapies telles que la Thymosine bêta-4 et la neurotisation cornéenne qu'on retrouve dans les trois études. On constate l'évolution de certains traitements vers l'arsenal thérapeutique standard comme pour la Nicergoline qui passe de thérapie émergente dans les études de Versura et al. (2018) et NaPier et al. (2022) à thérapie acquise dans la

dernière étude de Vera-Duarte et al. (2024). Pour d'autres thérapies, au contraire, on observe un arrêt dans la recherche comme avec le RGTA qui est présent uniquement dans les revues les plus anciennes mais pas dans la dernière de Vera-Duarte et al. (2024).

La principale limite de cette revue se trouve dans l'appréciation de l'amélioration de la qualité de vie des patients qui est ici supposée et induite suite à une meilleure gestion de la kératite neurotrophique notamment sur les plans diagnostique et thérapeutique.

À l'avenir, il faudrait pouvoir mettre en place des questionnaires ciblant cette partie sur le long terme pour apprécier les résultats de manière plus qualitative en fonction de l'évolution de la prise en charge clinique et thérapeutique. Le VFQ, questionnaire de la fonction visuelle du National Eye Institute, pourrait être adapté pour ce type de suivi.

10. CONCLUSION

Cette revue a permis de déterminer les différents éléments spécifiques de physiopathologies, techniques de diagnostics et thérapies possibles concernant la kératite neurotrophique. Elle a aussi pu mettre en avant les thérapies émergentes concernant cette pathologie avec leurs dynamiques d'évolution.

La synergie entre les nouvelles techniques diagnostiques et thérapeutiques permet une prise en charge plus personnalisée. Le clinicien peut ainsi mieux ajuster sa stratégie en fonction du stade de la maladie, des besoins du patient et des résultats objectifs fournis par des outils comme l'IVCM. Par conséquent, les

chances de réussite thérapeutique sont optimisées et la qualité de vie des patients améliorée. Ces éléments permettent de valider l'hypothèse de cette revue.

L'évolution dans la compréhension et la gestion de la kératite neurotrophique est bien présente. Les outils diagnostiques s'orientent de plus en plus vers une objectivation de la perte nerveuse via l'IVCM ou l'OCT. Les stratégies thérapeutiques marquent une transition d'approche du palliatif vers le régénératif par des traitements avec facteur de croissance et neurotisation cornéenne par exemple. La recherche reste très active avec des thérapies qu'on explore sur plusieurs années, d'autres émergentes ou encore d'autres validées dans l'arsenal thérapeutique standard. Cette dynamique promet encore de belles évolutions à venir pour le patient atteint de cette pathologie.

11. MÉTHODE DE RECHERCHE

Cette revue de littérature a été menée sur la base de trois revues clés. La sélection initiale a été effectuée via une recherche dans la base de données PubMed entre janvier et avril 2025. Les termes de recherche utilisés incluaient des mots-clés spécifiques tels que "neurotrophic keratopathy", "neurotrophic keratitis", "neurotrophic corneal ulcer", et "corneal ulceration", combinés à des termes de caractérisation tels que "definition", "pathophysiology", "classification", "diagnosis", "treatment", et "management" en utilisant le lien "and".

La première étape de sélection a appliqué des critères d'inclusion et d'exclusion stricts.

Critères d'inclusion : articles de type revue (review), publiés au cours des dix dernières années et contenant le terme "neurotrophic keratitis" dans le titre ou les mots-clés. Critères d'exclusion : articles ne correspondant pas aux critères d'inclusion (publiés il y a plus de dix ans, non classés comme revues, ou ne contenant pas le terme "neurotrophic keratitis"). La recherche initiale a généré 537 articles. Après application des critères d'inclusion et d'exclusion, 39 revues de littératures ont été retenues. Trois revues représentatives ont pu être identifiées : Versura et al. (2018), NaPier et al. (2022) et Vera-Duarte et al. (2024). Celles-ci ont été choisies pour leur pertinence à chaque étape de la progression de la kératite neurotrophique, de sa compréhension physiopathologique jusqu'aux thérapies émergentes.

Une deuxième phase de sélection, plus subjective, a permis d'étayer le contenu de cette revue. Au-delà des revues identifiées, d'autres articles et documents de littérature portant sur la kératite neurotrophique et la physiologie cornéenne générale ont été consultés pour enrichir l'analyse et fournir un contexte plus large.

BIBLIOGRAPHIE

- Aifa, A., Gueudry, J., Portmann, A., Delcampe, A., & Muraine, M. (2012). Topical Treatment with a New Matrix Therapy Agent (RGTA) for the Treatment of Corneal Neurotrophic Ulcers. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(13), 8181. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10476>
- Aloe, L., Rocco, M.L., Balzamino, B.O., Micera, A. (2015). Nerve Growth Factor: A Focus on Neuroscience and Therapy. *Curr Neuropharmacol*, 13(3):294–303. <https://doi.org/10.2174/1570159x13666150403231920>
- Alper, M. G. (1975). The anesthetic eye : an investigation of changes in the anterior ocular segment of the monkey caused by interrupting the trigeminal nerve at various levels along its course. *PubMed*, 73, 323-365. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/813349>
- Alston, S. M., Solen, K. A., Sukavaneshvar, S., & Mohammad, S. F. (2007). In Vivo Efficacy of a New Autologous Fibrin Sealant. *Journal Of Surgical Research*, 146(1), 143-148. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2007.08.006>
- Ammar, D. A., Noecker, R. J., & Kahook, M. Y. (2010). Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Advances In Therapy*, 27(11), 837-845. <https://doi.org/10.1007/s12325-010-0070-1>
- Arvola, R. P. J., Robciuc, A., & Holopainen, J. M. (2016). Matrix Regeneration Therapy. *Cornea*, 35(4), 451-455. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000000759>
- Baudouin, C., Aragona, P., Van Setten, G., Rolando, M., Irkeç, M., Del Castillo, J. B., Geerling, G., Labetoulle, M., & Bonini, S. (2014). Diagnosing the severity of dry eye : a clear and practical algorithm. *British Journal Of Ophthalmology*, 98(9), 1168-1176. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304619>
- Belmonte, C., Acosta, M. C., Schmelz, M., & Gallar, J. (1999). Measurement of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation with a CO2 esthesiometer. *PubMed*, 40(2), 513-519. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9950612>
- Blackmore, S. J. (2010). The use of contact lenses in the treatment of persistent epithelial defects. *Contact Lens And Anterior Eye*, 33(5), 239-244. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2010.06.004>
- Bonini, S., Aloe, L., Bonini, S., Rama, P., Lamagna, A., & Lambiase, A. (2000). NERVE GROWTH FACTOR : AN IMPORTANT MOLECULE FOR TROPHISM AND HEALING OF THE OCULAR SURFACE. *Cornea*, 19(Supplement 2), S77.

- <https://doi.org/10.1097/00003226-200011002-00022>
- Chappelet, M., Bernheim, D., Chiquet, C., & Aptel, F. (2017). Effect of a New Matrix Therapy Agent in Persistent Epithelial Defects After Bacterial Keratitis Treated With Topical Fortified Antibiotics. *Cornea*, 36(9), 1061-1068. <https://doi.org/10.1097/ico.00000000000001261>
- Cheung, A. Y., Holland, E. J., Lee, W. B., Beckman, K. A., Tu, E., Farid, M., Pepose, J., Gupta, P. K., Fram, N., Mah, F., & Mannis, M. J. (2023). *Neurotrophic keratopathy : An updated understanding. The Ocular Surface*, 30, 129-138. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2023.09.001>
- Chikama, T., Wakuta, M., Liu, Y., & Nishida, T. (2007). Deviated Mechanism of Wound Healing in Diabetic Corneas. *Cornea*, 26(Supplement 1), S75-S81. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e31812f6d8e>
- Cochener, B., Zagnoli, C., Hugny-Larroque, C., & Derrien, S. (2018). Healing of resistant corneal neurotrophic ulcers using a matrix regenerating agent. *Journal Français D Ophtalmologie*, 42(2), 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2018.05.009>
- Dana, R., Farid, M., Gupta, P. K., Hamrah, P., Karpecki, P., McCabe, C. M., Nijm, L., Pepose, J. S., Pflugfelder, S., Rapuano, C. J., Saini, A., Gibbs, S. N., & Broder, M. S. (2021). Expert consensus on the identification, diagnosis, and treatment of neurotrophic keratopathy. *BMC Ophthalmology*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12886-021-02092-1>
- DelMonte, D. W., & Kim, T. (2011). Anatomy and physiology of the cornea. *Journal Of Cataract & Refractive Surgery*, 37(3), 588-598. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.12.037>
- Dohlman, T. H., Singh, R. B., & Dana, R. (2021). Advances in the Medical Management of Neurotrophic Keratitis. *Seminars In Ophthalmology*, 36(4), 335-340. <https://doi.org/10.1080/08820538.2021.1900282>
- Dua, H. S., Said, D. G., Messmer, E. M., Rolando, M., Benitez-Del-Castillo, J. M., Hossain, P. N., Shortt, A. J., Geerling, G., Nubile, M., Figueiredo, F. C., Rauz, S., Mastropasqua, L., Rama, P., & Baudouin, C. (2018). Neurotrophic keratopathy. *Progress In Retinal And Eye Research*, 66, 107-131. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.04.003>
- Dunn, S. P., Heidemann, D. G., Chow, C. Y. C., Crockford, D., Turjman, N., Angel, J., Allan, C. B., & Sosne, G. (2010). Treatment of Chronic Nonhealing Neurotrophic Corneal Epithelial Defects With Thymosin Beta 4. *Archives Of Ophthalmology*, 128(5), 636. <https://doi.org/10.1001/archophtharmol.2010.53>

- Elkhenany, H., El-Derby, A., Elkodous, M. A., Salah, R. A., Lotfy, A., & El-Badri, N. (2022). Applications of the amniotic membrane in tissue engineering and regeneration : the hundred-year challenge. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02684-0>
- Ellis, M. F., & Daniell, M. (2001). An evaluation of the safety and efficacy of botulinum toxin type A (BOTOX) when used to produce a protective ptosis. *Clinical And Experimental Ophthalmology*, 29(6), 394-399. <https://doi.org/10.1046/j.1442-9071.2001.d01-28.x>
- Epitropoulos, A. T., & Weiss, J. L. (2022). Topical human recombinant nerve growth factor for stage 1 Neurotrophic Keratitis : Retrospective case series of cenegermin treatment. *American Journal Of Ophthalmology Case Reports*, 27, 101649. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2022.101649>
- Ervin, A., Law, A., & Pucker, A. D. (2017). Punctal occlusion for dry eye syndrome. *Cochrane Library*, 2017(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006775.pub3>
- Fernandes, M., Sridhar, M. S., Sangwan, V. S., & Rao, G. N. (2005). Amniotic Membrane Transplantation for Ocular Surface Reconstruction. *Cornea*, 24(6), 643-653. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000151501.80952.c5>
- Feroze K.B., Patel B.C. (2022). *Neurotrophic Keratitis*. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431106/>).
- García-López, C., Rodríguez-Calvo-De-Mora, M., Borroni, D., Sánchez-González, J., Romano, V., & Rocha-De-Lossada, C. (2023). The role of matrix metalloproteinases in infectious corneal ulcers. *Survey Of Ophthalmology*, 68(5), 929-939. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2023.06.007>
- Giannaccare, G., Versura, P., Buzzi, M., Primavera, L., Pellegrini, M., & Campos, E. C. (2017). Blood derived eye drops for the treatment of cornea and ocular surface diseases. *Transfusion And Apheresis Science*, 56(4), 595-604. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2017.07.023>
- Giovannetti, F., Sacchetti, M., Marengo, M., Alisi, L., Visioli, G., Bruscolini, A., & Lambiase, A. (2024). New disposable esthesiometer (KeraSense®) to improve diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *The Ocular Surface*, 32, 192-197. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2024.03.009>
- Gomes, J. A., Romano, A., Santos, M. S., & Dua, H. S. (2005). Amniotic membrane use in ophthalmology. *Current Opinion*

- In Ophthalmology*, 16(4), 233-240.
<https://doi.org/10.1097/01.icu.0000172827.31985.3a>
- Hamrah P, Cruzat A, Dastjerdi MH, et al. (2010). *Corneal sensation and sub-basal nerve alterations in patients with herpes simplex keratitis: an in vivo confocal microscopy study*. *Ophthalmology*. 2010;117(10):1930–1936.
- Han, S. B., Liu, Y., Noriega, K. M., & Mehta, J. S. (2016). Applications of Anterior Segment Optical Coherence Tomography in Cornea and Ocular Surface Diseases. *Journal Of Ophthalmology*, 2016, 1-9.
<https://doi.org/10.1155/2016/4971572>
- Heigle, T. J., & Pflugfelder, S. C. (1996). Aqueous Tear Production in Patients with Neurotrophic Keratitis. *Cornea*, 15(2), 135-138.
<https://doi.org/10.1097/00003226-199603000-00005>
- Hossain, P. (2012). The corneal melting point. *Eye*, 26(8), 1029-1030.
<https://doi.org/10.1038/eye.2012.136>
- Huat, L. S., Abdullah, S., Soh, E. Z. F., Jabar, F. A., & Sapuan, J. (2022). *The Outcome of Neurotization of Brachial Plexus Injury in a Tertiary Centre : A Nine-Year Review*. *Cureus*.
<https://doi.org/10.7759/cureus.23394>
- Jabbarvand, M., Hashemian, H., Khodaparast, M., Rafatnejad, A., Beheshtnejad, A., & Salami, A. (2015). Do Unilateral Herpetic Stromal Keratitis and Neurotrophic Ulcers Cause Bilateral Dry Eye ? *Cornea*, 34(7), 768-772.
<https://doi.org/10.1097/ico.00000000000000425>
- Jaworski, M., Lorenc, A., Leszczyński, R., & Mrukwa-Kominek, E. (2023). Topical Insulin in Neurotrophic Keratopathy : A Review of Current Understanding of the Mechanism of Action and Therapeutic Approach. *Pharmaceutics*, 16(1), 15.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010015>
- Jirsova, K., & Jones, G. L. A. (2017). Amniotic membrane in ophthalmology : properties, preparation, storage and indications for grafting—a review. *Cell And Tissue Banking*, 18(2), 193-204.
<https://doi.org/10.1007/s10561-017-9618-5>
- Katzman, L. R., & Jeng, B. H. (2014). Management strategies for persistent epithelial defects of the cornea. *Saudi Journal Of Ophthalmology*, 28(3), 168-172.
<https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2014.06.011>
- Kim, M. J., & Oh, T. S. (2019). Treatment for ophthalmic paralysis : functional and aesthetic optimization. *Archives Of Craniofacial Surgery*, 20(1), 3-9.
<https://doi.org/10.7181/acfs.2019.00066>
- Kim, S., Choi, J., & Joo, C. (2009a). Effects of Nicergoline on Corneal Epithelial Wound Healing in Rat Eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual*

- Science, 50(2), 621.
<https://doi.org/10.1167/iovs.08-2037>
- Koaik, M., & Baig, K. (2019). Corneal neurotization. *Current Opinion In Ophthalmology*, 30(4), 292-298.
<https://doi.org/10.1097/ico.0000000000000578>
- Lambiase, A., Manni, L., Bonini, S., Rama, P., Micera, A., & Aloe, L. (2000). Nerve growth factor promotes corneal healing : structural, biochemical, and molecular analyses of rat and human corneas. *PubMed*, 41(5), 1063-1069.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10752942>
- Lambiase, A., & Sacchetti, M. (2014). Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clinical Ophthalmology*, 571.
<https://doi.org/10.2147/opth.s45921>
- Lambiase, A., & Sacchetti, M. (2017). Neurotrophic factors and corneal nerve regeneration. *Neural Regeneration Research*, 12(8), 1220.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.213534>
- Lambiase, A., Sacchetti, M., Mastropasqua, A., & Bonini, S. (2013). Corneal Changes in Neurosurgically Induced Neurotrophic Keratitis. *JAMA Ophthalmology*, 131(12), 1547.
<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.5064>
- Lee, Y., & Kim, S. (2015). Treatment of Neurotrophic Keratopathy With Nicergoline. *Cornea*, 34(3), 303-307.
<https://doi.org/10.1097/ico.0000000000000348>
- Liu, D. (2002). Surgical punctal occlusion : a prospective study. *British Journal Of Ophthalmology*, 86(9), 1031-1034.
<https://doi.org/10.1136/bjo.86.9.1031>
- Liu, H., Wang, J., Deng, Y., Zou, G., & Xu, J. (2021). Effects of topical insulin on wound healing : a meta-analysis of animal and clinical studies. *Endocrine Journal*, 68(8), 969-979.
<https://doi.org/10.1507/endocri.ej20-0575>
- López-Plandolit, S., Morales, M., Freire, V., Etxebarria, J., & Durán, J. A. (2010). Plasma Rich in Growth Factors as a Therapeutic Agent for Persistent Corneal Epithelial Defects. *Cornea*, 29(8), 843-848.
<https://doi.org/10.1097/ico.0b013e3181a81820>
- Lozano, J., Barros, A., Del Castillo, J. M. B., Montero, J., & Merayo-Llves, J. (2021). Corneal sensitivity repeatability with a new non-contact air jet corneal esthesiometer and comparison with Cochet-Bonnet esthesiometer. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 62(8), 746.
- Lugo, M., & Arentsen, J. J. (1987). Treatment of Neurotrophic Ulcers with Conjunctival Flaps. *American Journal Of Ophthalmology*, 103(5), 711-712.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)74337-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)74337-5)
- Mackie, I. A. (2008). NEUROPALYTIC

- KERATITIS 370.35 *Neurotrophic keratitis, trigeminal neuropathic keratopathy*. Elsevier eBooks (p. 383-386).
<https://doi.org/10.1016/b978-1-4160-2447-7.50210-3>
- Mansoor, H., Ong, H. S., Riau, A. K., Stanzel, T. P., Mehta, J. S., & Yam, G. H. (2019). Current Trends and Future Perspective of Mesenchymal Stem Cells and Exosomes in Corneal Diseases. *International Journal Of Molecular Sciences*, 20(12), 2853.
<https://doi.org/10.3390/ijms20122853>
- Mastropasqua, L., Massaro-Giordano, G., Nubile, M., & Sacchetti, M. (2016). Understanding the Pathogenesis of Neurotrophic Keratitis : The Role of Corneal Nerves. *Journal Of Cellular Physiology*, 232(4), 717-724.
<https://doi.org/10.1002/jcp.25623>
- Matsumoto, Y., Dogru, M., Goto, E., Ohashi, Y., Kojima, T., Ishida, R., & Tsubota, K. (2004). Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy*1. *Ophthalmology*, 111(6), 1115-1120.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.10.019>
- Mort, R. L., Douvaras, P., Morley, S. D., Dorà, N., Hill, R. E., Collinson, J. M., & West, J. D. (2012). *Stem Cells and Corneal Epithelial Maintenance : Insights from the Mouse and Other Animal Models*. Results And Problems In Cell Differentiation, 357-394.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-30406-4_19
- Müller, L. J., Marfurt, C. F., Kruse, F., & Tervo, T. (2003). Corneal nerves : structure, contents and function. *Experimental Eye Research*, 76(5), 521-542.
[https://doi.org/10.1016/s0014-4835\(03\)00050-2](https://doi.org/10.1016/s0014-4835(03)00050-2)
- Murray, L. T., McCormack, J., Grobeiu, I., Wiklund, I., Kimel, M., & Van Nooten, F. (2020). Development of the neurotrophic keratopathy questionnaire : qualitative research. *Journal Of Patient-Reported Outcomes*, 4(1).
<https://doi.org/10.1186/s41687-020-00192-y>
- NaPier, E., Camacho, M., McDevitt, T. F., & Sweeney, A. R. (2022). Neurotrophic keratopathy : current challenges and future prospects. *Annals Of Medicine*, 54(1), 666-673.
<https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2045035>
- Nishida, T., & Yanai, R. (2009). Advances in treatment for neurotrophic keratopathy. *Current Opinion In Ophthalmology*, 20(4), 276-281.
<https://doi.org/10.1097/icu.0b013e32832b758f>
- Norn MS. (1974). Measurement of sensitivity. In: Norn MS, editor. *External Eye Diseases*. Methods of Examination. Copenhagen, Denmark: Munksgaard International Publisher Ltd.
- Ormonde, S., Chou, C., Goold, L., Petsoglou, C.,

- Al-Taie, R., Sherwin, T., McGhee, C. N. J., & Green, C. R. (2012). Regulation of Connexin43 Gap Junction Protein Triggers Vascular Recovery and Healing in Human Ocular Persistent Epithelial Defect Wounds. *The Journal Of Membrane Biology*, 245(7), 381-388. <https://doi.org/10.1007/s00232-012-9460-4>
- Panda, A., Kumar, S., Kumar, A., Bansal, R., & Bhartiya, S. (2009). Fibrin glue in ophthalmology. *Indian Journal Of Ophthalmology*, 57(5), 371. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.55079>
- Pérez, M. L., Barreales, S., Sabater-Cruz, N., Martinez-Conesa, E. M., Vilarrodona, A., & Casaroli-Marano, R. P. (2021). Amniotic membrane extract eye drops : a new approach to severe ocular surface pathologies. *Cell And Tissue Banking*, 23(3), 473-481. <https://doi.org/10.1007/s10561-021-09962-4>
- Pérez-Bartolomé, F., Botín, D. M., De Dompablo, E., De Arriba, P., Montiel, F. A., & Negrete, F. M. (2019). Queratopatía neurotrófica postherpética : etiopatogenia, clínica y terapias actuales. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 94(4), 171-183. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2019.01.002>
- Pflugfelder, S. C., Massaro-Giordano, M., Perez, V. L., Hamrah, P., Deng, S. X., Espandar, L., Foster, C. S., Affeldt, J., Seedor, J. A., Afshari, N. A., Chao, W., Allegretti, M., Mantelli, F., & Dana, R. (2019). *Topical Recombinant Human Nerve Growth Factor (Cenegermin) for Neurotrophic Keratopathy*. *Ophthalmology*, 127(1), 14-26. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.08.020>
- Pisella, P. (2015). Surface oculaire : Rapport SFO 2015. Elsevier Masson.
- Ramaesh, T., Ramaesh, K., Riley, S. C., West, J. D., & Dhillon, B. (2012). Effects of N-acetylcysteine on matrix metalloproteinase-9 secretion and cell migration of human corneal epithelial cells. *Eye*, 26(8), 1138-1144. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.135>
- Rao, K., Leveque, C., & Pflugfelder, S. C. (2009). Corneal nerve regeneration in neurotrophic keratopathy following autologous plasma therapy. *British Journal Of Ophthalmology*, 94(5), 584-591. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.164780>
- Rita, M. H., Deepa, M., Gitanjali, V., Tinu, S., Subbulakshmi, B., Sujitha, D., Palthya, G., Saradha, M., Vedhavalli, T., Sowmiya, B., Akalya, R., Mathivadhani, L., Uma, M., Bhavani, R., & Violet, J. (2022). Lagophthalmos : An etiological lookout to frame the decision for management. *Indian Journal Of Ophthalmology*, 70(8), 3077-3082. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_3017_21
- Robciuc, A., Witos, J., Ruukonen, S.,

- Rantamäki, A. H., Pisella, P., Wiedmer, S. K., & Holopainen, J. M. (2017). Pure Glaucoma Drugs Are Toxic to Immortalized Human Corneal Epithelial Cells, but They Do Not Destabilize Lipid Membranes. *Cornea*, 36(10), 1249-1255.
<https://doi.org/10.1097/ico.0000000000001322>
- Rosenthal, P., & Croteau, A. (2005). Fluid-Ventilated, Gas-Permeable Scleral Contact Lens Is an Effective Option for Managing Severe Ocular Surface Disease and Many Corneal Disorders That Would Otherwise Require Penetrating Keratoplasty. *Eye & Contact Lens Science & Clinical Practice*, 31(3), 130-134.
<https://doi.org/10.1097/01.icl.0000152492.98553.8d>
- Rosenthal, P., & Borsook, D. (2015). Ocular neuropathic pain. *British Journal Of Ophthalmology*, 100(1), 128-134.
<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306280>
- Roth, M., Dierse, S., Alder, J., Holtmann, C., & Geerling, G. (2022). Incidence, prevalence, and outcome of moderate to severe neurotrophic keratopathy in a German tertiary referral center from 2013 to 2017. *Graefes S Archive For Clinical And Experimental Ophthalmology*, 260(6), 1961-1973.
<https://doi.org/10.1007/s00417-021-05535-z>
- Saad, S., Abdelmassih, Y., Saad, R., Guindolet, D., Khoury, S. E., Doan, S., Cochereau, I., & Gabison, E. E. (2019). Neurotrophic keratitis : Frequency, etiologies, clinical management and outcomes. *The Ocular Surface*, 18(2), 231-236.
<https://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.11.008>
- Sabater, A. L., Mousa, H. M., Quinones, X., Valenzuela, F., Avila, R. M. S., Orive, G., Anitua, E., Merayo, J., & Perez, V. L. (2021). Use of autologous plasma rich in growth factors fibrin membrane in the surgical management of ocular surface diseases. *International Ophthalmology*, 41(7), 2347-2358.
<https://doi.org/10.1007/s10792-021-01788-z>
- Sacchetti, M., Micera, A., Lambiase, A., Speranza, S., Mantelli, F., Petrachi, G., Bonini, S., & Bonini, S. (2011). *Tear levels of neuropeptides increase after specific allergen challenge in allergic conjunctivitis*. PubMed.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21245958>
- Saletu, B., Garg, A., & Shoeb, A. (2014). *Safety of Nicergoline as an Agent for Management of Cognitive Function Disorders*. BioMed Research International, 2014, 1-6.
<https://doi.org/10.1155/2014/610103>
- Saricay, L. Y., Bayraktutar, B. N., Lilley, J., Mah, F. S., Massaro-Giordano, M., & Hamrah, P. (2022). *Efficacy of Recombinant Human Nerve Growth Factor in Stage 1 Neurotrophic Keratopathy*. *Ophthalmology*, 129(12), 1448-1450.

- <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2022.08.014>
- Semeraro, F., Forbice, E., Romano, V., Angi, M., Romano, Filippelli, M., Di Iorio, R., & Costagliola, C. (2013). *Neurotrophic keratitis*. *Ophthalmologica*, 231(4), 191-197.
<https://doi.org/10.1159/000354380>
- Shaheen, B. S., Bakir, M., & Jain, S. (2014). Corneal nerves in health and disease. *Survey Of Ophthalmology*, 59(3), 263-285.
<https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2013.09.002>
- Sharma, A., Kaur, R., Kumar, S., Gupta, P., Pandav, S., Patnaik, B., & Gupta, A. (2003). Fibrin glue versus N-butyl-2-cyanoacrylate in corneal perforations. *Ophthalmology*, 110(2), 291-298.
[https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(02\)01558-0](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(02)01558-0)
- Sigelman, S. (1954). MITOTIC AND WOUND-HEALING ACTIVITIES OF THE CORNEAL EPITHELIUM. *A M A Archives Of Ophthalmology*, 52(1), 46.
<https://doi.org/10.1001/archophth.1954.00920050048005>
- Soni, N. G., & Jeng, B. H. (2015). Blood-derived topical therapy for ocular surface diseases. *British Journal Of Ophthalmology*, 100(1), 22-27.
<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306842>
- Spicer, P. P., & Mikos, A. G. (2010). Fibrin glue as a drug delivery system. *Journal Of Controlled Release*, 148(1), 49-55.
- <https://doi.org/10.1016/j.iconrel.2010.06.025>
- Trinh, T., Santaella, G., Mimouni, M., Mednick, Z., Cohen, E., Sorkin, N., Rootman, D. S., Slomovic, A. R., & Chan, C. C. (2020). Assessment of response to multimodal management of neurotrophic corneal disease. *The Ocular Surface*, 19, 330-335.
<https://doi.org/10.1016/j.itos.2020.11.003>
- Trosan, P., Svobodova, E., Chudickova, M., Krulova, M., Zajicova, A., & Holan, V. (2012). The Key Role of Insulin-Like Growth Factor I in Limbal Stem Cell Differentiation and the Corneal Wound-Healing Process. *Stem Cells And Development*, 21(18), 3341-3350.
<https://doi.org/10.1089/scd.2012.0180>
- Vera-Duarte, G. R., Jimenez-Collado, D., Kahuam-López, N., Ramirez-Miranda, A., Graue-Hernandez, E. O., Navas, A., & Rosenblatt, M. I. (2024). Neurotrophic keratopathy : General features and new therapies. *Survey Of Ophthalmology*, 69(5), 789-804.
<https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2024.04.004>
- Versura, P., Giannaccare, G., Pellegrini, M., Sebastiani, S., & Campos, E. C. (2018). *Neurotrophic keratitis : current challenges and future prospects*. *Eye And Brain*, Volume 10, 37-45.
<https://doi.org/10.2147/eb.s117261>
- Yang, A. Y., Chow, J., & Liu, J. (2018). *Corneal Innervation and Sensation : The Eye and Beyond*. PubMed, 91(1), 13-21.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599653>

Zemba, M., Stamate, A., Tataru, C.,
Branisteanu, D., & Balta, F. (2020).
*Conjunctival flap surgery in the
management of ocular surface disease
(Review)*. Experimental And
Therapeutic Medicine.
<https://doi.org/10.3892/etm.2020.8964>