c0025

CHAPITRE 5

Limbe sclérocornéen

F. MAJO

Introduction

Le limbe est à la fois la périphérie de la cornée ou «*circum*» et l'élément clé ou «*centrum*» de la surface oculaire. Le limbe joue un rôle fondamental dans le renouvellement physiologique de l'épithélium de la cornée, et par conséquent dans la différenciation normale ou anormale de cet épithélium (conjonctivalisation et/ou kératinisation). C'est dans la couche basale de l'épithélium limbique que seraient localisées les cellules souches de l'épithélium de la cornée. Il s'agit d'une organisation unique dans le corps humain, des cellules épithéliales de 10 µm de diamètre devant migrer, lors du renouvellement physiologique, sur une distance de 6,0 à 6,5 mm pour renouveler l'épithélium central de la cornée, soit une distance équivalente à 600 ou 650 fois leur taille. C'est à la périphérie de la cornée que les artérioles et lymphatiques s'arrêtent, comme bloqués par un facteur biologique inhibant leur croissance au sein de la matrice cornéenne transparente. L'ACAID (*anterior chamber-associated immune deviation* ou privilège immunitaire de la cornée) présent dans son stroma, joue un rôle dans cette particularité biologique.

Par ailleurs, le limbe est impliqué dans la régulation de l'inflammation de la surface oculaire. Il est le lieu de résidence des cellules immunitaires, cellules de Langerhans, polynucléaires, macrophages, lymphocytes, qui sont nécessaires à la défense de la cornée. Par son rôle et son organisation, le limbe permet de préserver la transparence de la cornée.

Un chapitre sur le limbe n'est pas un chapitre descriptif d'un tissu inerte, mais plus un texte permettant d'aborder sa dynamique cellulaire, sa complexité et ses multiples fonctions essentielles.

Anatomie et histologie du limbe

Limite entre la sclère et la cornée, le limbe marque aussi la transition entre l'épithélium de la cornée et l'épithélium de la conjonctive bulbaire (fig. 5-1a). Le stroma limbique représente la fusion du stroma cornéen avec le stroma scléral.

ANATOMIE DU LIMBE

Il existe en fait trois limbes [1] (fig. 5-1b) :

- *le limbe des pathologistes* équivaut à une pièce histologique dont une des faces correspond à une coupe passant en surface par l'extrémité de la couche de Bowman et se terminant en profondeur à l'extrémité périphérique de la membrane de Descemet. L'autre face correspond à une coupe perpendiculaire à la surface oculaire, passant à 1,5 mm du limbe du côté conjonctival, et se dirigeant en profondeur vers l'angle iridocornéen ;
- *le limbe des histologistes* correspond à l'enchâssement de la cornée dans la sclère. Si l'œil est coupé dans le plan frontal, le limbe des histologistes dessine une ligne prolongeant l'extrémité de la couche de Bowman et se dirigeant vers la sclère, puis en regard du canal de Schlemm, cette ligne se courbe à 180° pour se terminer au niveau de la membrane de Descemet ;
- *le limbe des chirurgiens* est un repère macroscopique à la limite entre la transparence cornéenne et le blanc de l'œil où commence la conjonctive bulbaire. Cette limite peut être utilisée comme repère lors d'une chirurgie de la cataracte, ou pour décrire les étapes d'un geste chirurgical par exemple.

La face superficielle du limbe est recouverte d'un épithélium de type conjonctival qui se termine au contact de la couche de Bowman ; c'est la jonction cornéolimbique. En avant de cette limite se trouve l'épithélium de la cornée. La limite postérieure du limbe ou jonction limbosclérale se situe en moyenne à 1,5 mm en arrière de la jonction cornéolimbique (voir fig. 5-1a). Sur ce point, une particularité est notable ; la distance moyenne entre la jonction limbosclérale et la jonction cornéolimbique (voir fig. 5-1b) est variable en fonction de sa localisation anatomique, c'est-à-dire limbe supérieur, nasal, inférieur ou temporal. Au niveau supérieur, la distance est la plus importante et peut mesurer jusqu'à 3 ou 4 mm, particulièrement s'il s'agit d'un œil ayant une surface oculaire inflammatoire (allergie, rosacée, etc.). En effet, le limbe supérieur localisé sous la paupière supérieure est recouvert par la conjonctive palpébrale, qui est la surface de conjonctive la plus importante de la surface oculaire. De ce fait, dans un œil présentant une inflammation chronique de sa surface, la conjonctive palpébrale prend un aspect folliculaire ou papillaire et crée une vaste surface inflammatoire au niveau du cul-de-sac supérieur, en contact avec le limbe supérieur. La conséquence en est une modification du stroma cornéen adjacent à la région limbique qui est associée à une migration

© 2025 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés, y compris ceux relatifs à la fouille de textes et de données, à l'entraînement de l'intelligence artificielle et aux technologies similaires

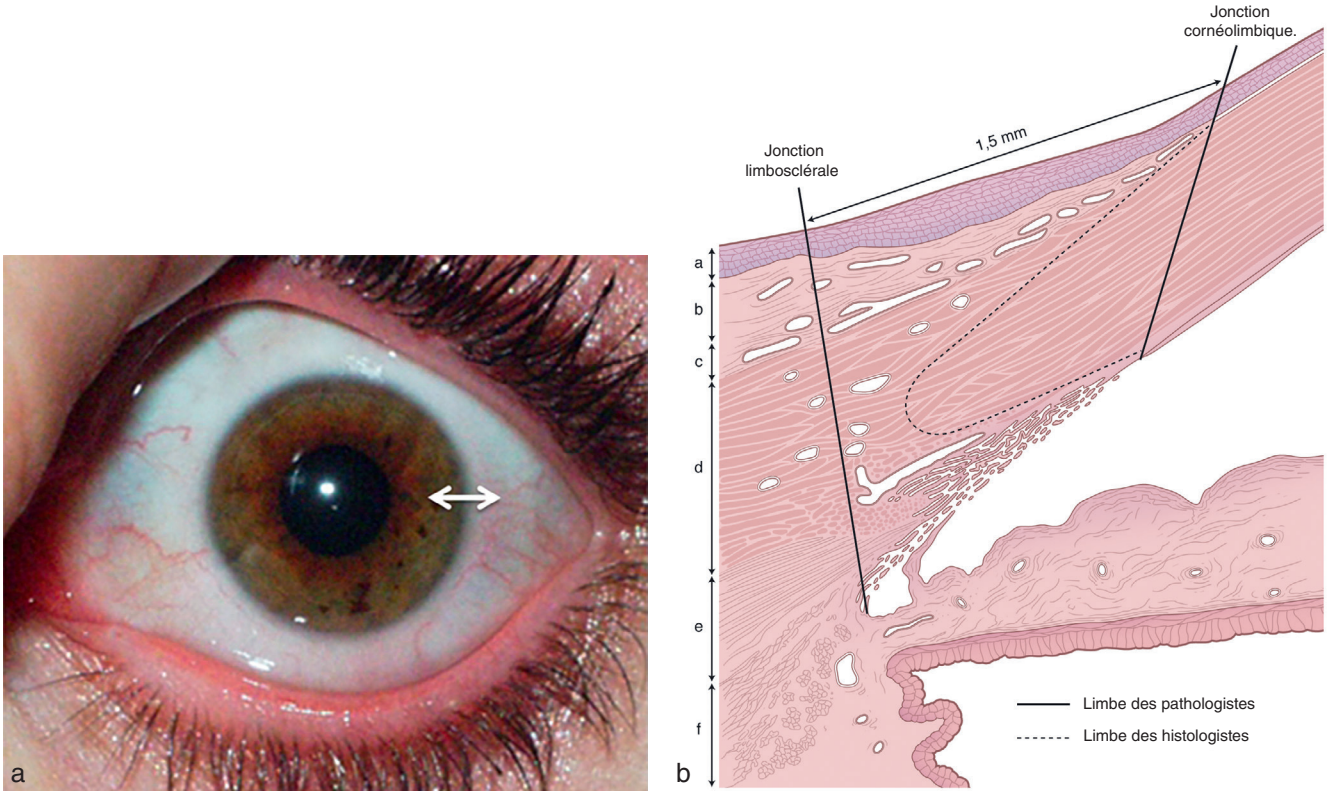


Fig. 5-1 ***La région limbique et son histologie.***
a. Photographie de la surface oculaire. Le limbe s'étend entre les têtes de flèche. **b.** Schéma du limbe des anatomopathologistes et des histologistes. a. Épithélium conjonctival. b. Stroma conjonctival. c. Capsule de Tenon et épisclère. d. Stroma limbique et cornéoscléral. e. Muscle ciliaire. f. Partie circulaire et radiaire du muscle ciliaire.
Source : Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T (Eds). Surface oculaire. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Paris : Elsevier Masson ; 2015 ; fig. b, dessin de Cyrille Martinet.

progressive de la conjonctive limbique supérieure sur la cornée périphérique (pannus). La jonction cornéolimbique est ainsi déplacée dans la cornée périphérique supérieure.

La région limbique comprend des artérioles conjonctivales ainsi que des lymphatiques. Les vaisseaux artériels épiscléraux s'anastomosent avec les vaisseaux artériels conjonctivaux (fig. 5-2). Dans les plans plus profonds, des canaux artériels scléraux vont en contact du canal de Schlemm. Le réseau veineux limbique comprend deux éléments : le plexus scléral profond, connecté au canal de Schlemm, et le plexus intrascléral. Les lymphatiques conjonctivaux sont organisés en trois groupes : le système périphérique associé aux extrémités terminales du réseau artériel limbique, les lymphatiques radiaires traversant les palissades de Vogt, et enfin des branches profondes issues des lymphatiques radiaires.

La plupart des nerfs présents dans l'épaisseur du limbe sont myélinisés. Ils sont issus des nerfs ciliaires et sont destinés à la cornée. Ils sont principalement sensitifs. Le limbe est le lieu de passage obligatoire des 44 branches sensitives des nerfs ciliaires longs (branches du trijumeau) qui irradient vers le centre de la cornée [2]. La cornée est le tissu le plus innervé de l'organisme sur le plan sensitif [3], et serait plus innervée que la pulpe d'un doigt. Par ailleurs, une innervation végétative (sympathique et parasympathique) est aussi présente au niveau du limbe. L'innervation sympathique est nécessaire à l'existence ou non d'un privilège immunitaire ou ACAID dans l'œil et dans le stroma de la cornée.

BIOLOGIE CELLULAIRE DU LIMBE

CONJONCTIVE LIMBIQUE

Au limbe, l'épithélium conjonctival augmente d'épaisseur pour être constitué de 10 à 15 couches (voir fig. 5-1b). Il n'y a pas de cellules à mucus dans la région limbique. Le stroma conjonctival est plissé. Les cellules basales ressemblent aux cellules basales cornéennes, oblongues et perpendiculaires à leur membrane basale, mais elles sont de plus petite taille et plus compactes (voir fig. 5-1b). Des lymphocytes et des mélanocytes sont retrouvés dans les couches basales et suprabasales. Des cellules de Langerhans sont aussi présentes dans les couches suprabasales. Le stroma limbique contient des fibroblastes, des mélanocytes, des macrophages, des mastocytes, des lymphocytes, des cellules plasmatiques, des polynucléaires et des leucocytes.

PALISSADES DE VOGT

L'épithélium et le stroma conjonctival limbique constituent des amas plissés à la périphérie de la cornée. Ces papilles sont orientées perpendiculairement à la périphérie de la cornée et irradient dans la conjonctive pour constituer les palissades de Vogt (fig. 5-3). Elles mesurent 0,5 mm de large pour 2 à 4 mm de long. Elles sont particulièrement visibles chez un patient mélanoderme (fig. 5-3a). De nombreuses publications rapportent que les palissades de Vogt seraient le lieu de résidence de toutes les cellules souches de la cornée sans exception [4–6].

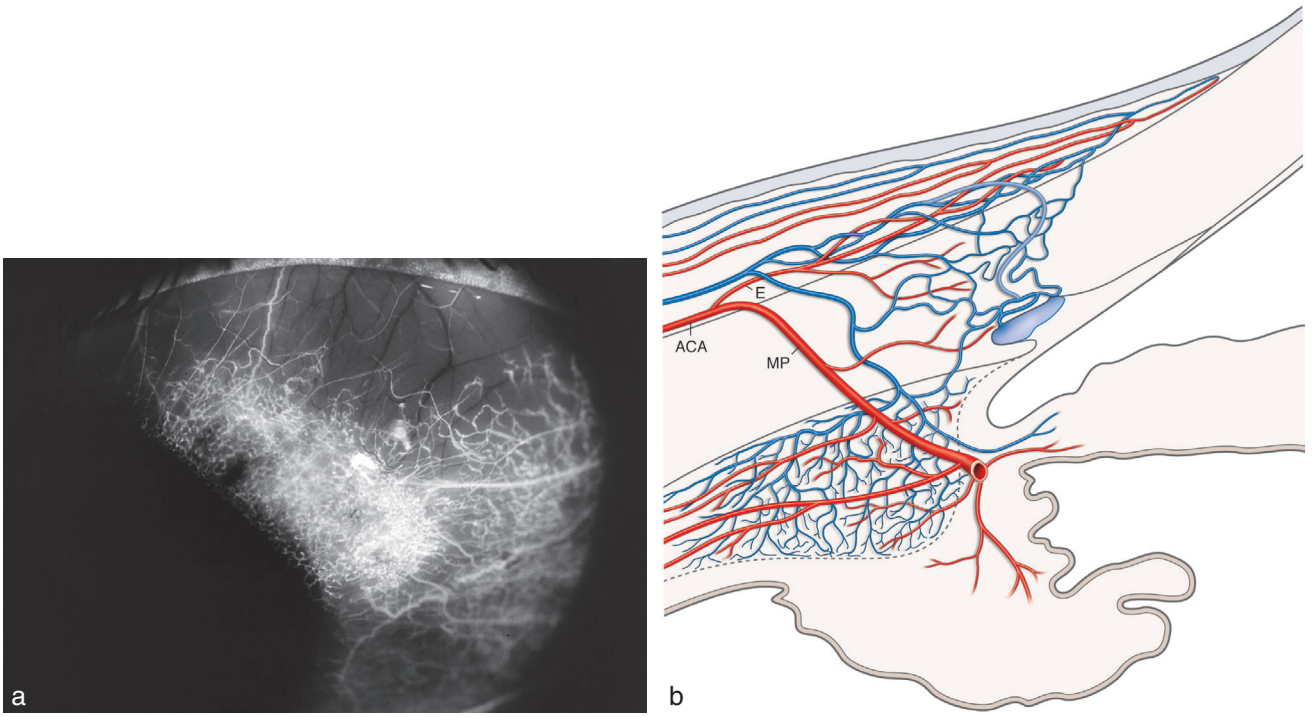


Fig. 5-2 ***Vascularisation du limbe.***
a. Angiographie à la fluorescéine de la région limbique. Forte activité vasculaire en regard d'une épisclérite. **b.** Réseau vasculaire de la région limbique. En rouge est représenté le réseau artériel ; en bleu le réseau veineux. L'intérêt de ce schéma est de montrer la présence d'une vascularisation terminale au niveau du stroma limbique et de connections entre le réseau superficiel et le réseau profond. Dans les plans plus profonds, des veines sclérales vont en contact du canal de Schlemm. ACA : artère ciliaire antérieure ; E : branche épisclérale de l'ACA ; MP : branche perforante.
Source : Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T (Eds). Surface oculaire. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Paris : Elsevier Masson ; 2015 ; fig. b, dessin de Cyrille Martinet.

Limbe, cellules souches et renouvellement de l'épithélium de la cornée

MODÈLES DE RENOUVELLEMENT DES ÉPITHÉLIUMS DE LA SURFACE OCULAIRE

Nous savons que l'épithélium de la cornée se renouvelle car il existe des cellules en mitose dans sa couche basale [7] et des cellules desquamées dans les larmes [8]. Malgré une problématique simple, durant le siècle dernier, quatre modèles se sont succédé pour expliquer le renouvellement de l'épithélium de la cornée. Chacun de ces modèles doit répondre aux contraintes suivantes : le renouvellement des cellules épithéliales de la cornée est un processus continu, le nombre de mitoses doit être équivalent au nombre de cellules desquamées, et la masse épithéliale totale doit être constante dans le temps.

1. *Théorie dite classique ou renouvellement de l'épithélium de la cornée à partir de ses cellules basales (1943–1981).* À cette époque, on ne parlait pas de cellules souches. Dans ce modèle, l'épithélium de la cornée est renouvelé par ses cellules basales comme tous les autres épithéliums de l'organisme. Parmi les différents mammifères étudiés, l'épithélium de la cornée serait entièrement renouvelé en une moyenne de 15 jours [1] (fig. 5-4a).

2. *Théorie de la transdifférenciation ou transdifférenciation de l'épithélium de la conjonctive en épithélium de la cornée et migration centripète : the Thoft XYZ hypothesis (1981–1986).* Quand l'épithélium de la cornée cicatrise après une large blessure, les mouvements cellulaires sont facilement observables en clinique. La fermeture du défect épithélial se fait à partir d'un front de cellules migrant de la périphérie vers le centre de la cornée. Cette connaissance de la pathologie a conduit les ophtalmologistes à penser le renouvellement physiologique des cellules épithéliales de la cornée selon un flux centripète venant de l'épithélium conjonctival [8] (fig. 5-4b).

3. *Théorie des cellules souches limbiques ou renouvellement de l'épithélium de la cornée depuis les cellules basales du limbe (1986-…).* Ce modèle est actuellement accepté par la communauté scientifique ophtalmologique. Dans cette approche, le renouvellement de l'épithélium de la cornée est organisé comme dans les cryptes de l'intestin, avec une niche où résident les cellules souches ainsi qu'une zone de division et d'amplification du nombre de cellules. Pour les cellules souches de la cornée, la niche se trouve dans le limbe (les palissades de Vogt) et la zone de migration et de division des cellules d'amplification transitoire est représentée par la surface de la cornée (fig. 5-4c). Les cellules épithéliales de la cornée sont marquées par un anticorps monoclonal spécifique anti-kératine 3 (K3/K12). Au niveau du limbe, seules les couches suprabasales sont positives pour cet anticorps (fig. 5-5), alors que les cellules basales n'expriment pas cet anticorps. L'hypothèse a alors été faite que ces cellules basales négatives pour la kératine 3 seraient moins différenciées que les cellules suprabasales et, par conséquent, pourraient être des cellules précurseurs ou cellules souches [6].

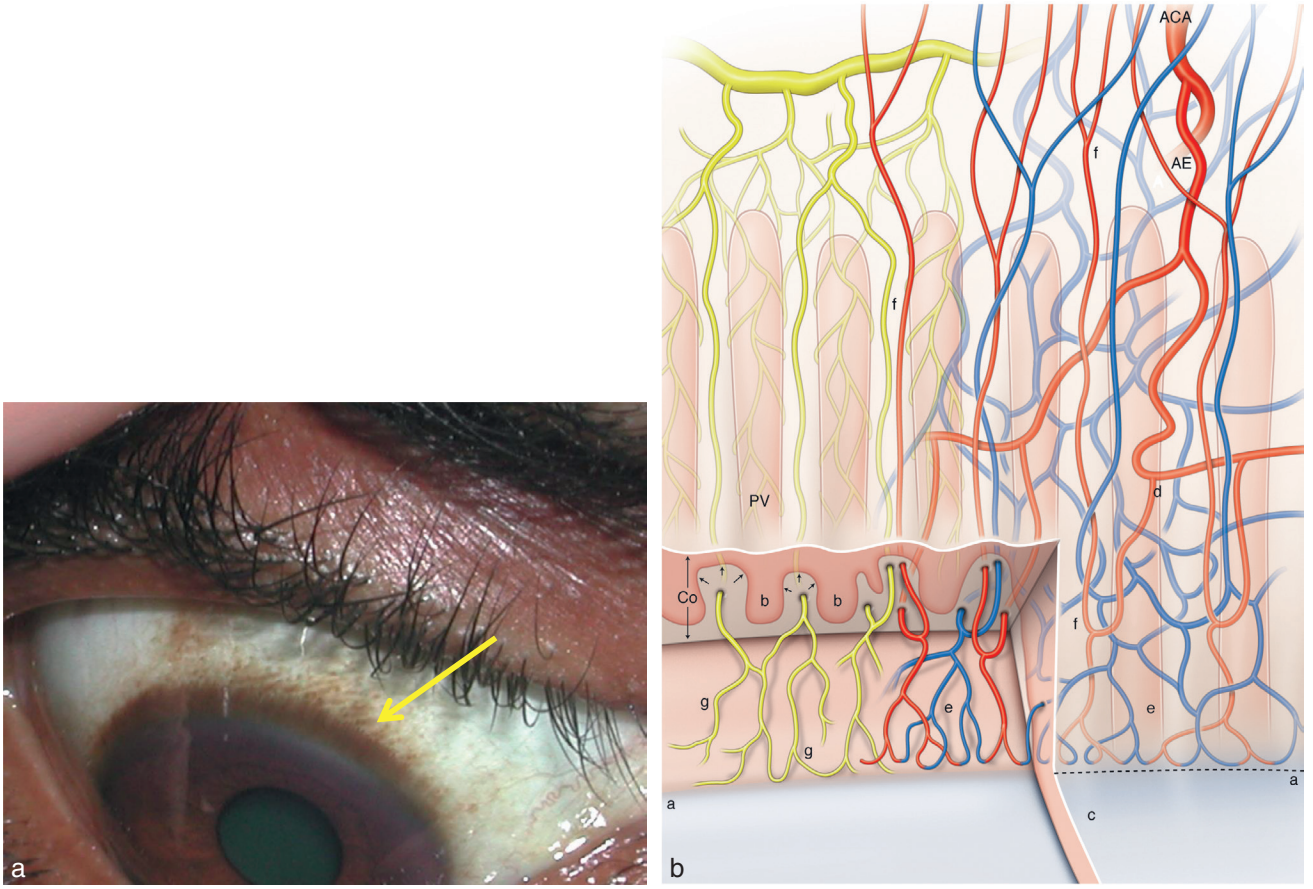


Fig. 5-3 ***Les palissades de Vogt.***
a. Photographie de la région limbique supérieure d'un patient mélanoderme. Les taches pigmentées conjonctivales correspondent aux palissades de Vogt (PV), niches supposées de toutes les cellules souches de la cornée. Chez le patient mélanoderme, qui possède plus de mélanocytes qu'un patient caucasien, il existe une accumulation de ces cellules dans la région limbique et spécialement dans les PV.
b. Représentation schématique des arcades vasculaires périphériques, des lymphatiques et des PV. a. Extrémité de la couche de Bowman à la périphérie cornéenne. Co : section de la conjonctive montrant les palissades de Vogt. Celles-ci sont constituées de papilles stromales (flèches) et de bandes de cellules épithéliales appelées « *rete pegs* » ; ACA : artère ciliaire antérieure ; AE : artère épisclérale. b. Extrémité cornéenne des PV. c. Cornée périphérique. d. Plexus artériels superficiels. En jaune/vert, le réseau lymphatique constitué d'une partie profonde et d'une partie superficielle. e. Vascularisation terminale. f. Artère limbique, branche de l'artère épisclérale (AE). g. Vaisseaux lymphatiques.
Source : Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T (Eds). Surface oculaire. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Paris : Elsevier Masson ; 2015 ; fig. b, dessin de Cyrille Martinet.

L'association de ces résultats, avec la notion acceptée d'un mouvement centripète des cellules épithéliales en condition d'homéostasie, a permis à ces auteurs de proposer un modèle de renouvellement de la surface oculaire selon une hiérarchie de différenciation [5, 9]. Assumant le fait que K3/K12 était un marqueur de différenciation épithéliale, son absence devenait par conséquent un marqueur de non-différenciation et donc un potentiel marqueur « négatif » de cellules souches. Son absence sur une cellule épithéliale basale limbique signerait le fait qu'il s'agit d'une cellule souche. Selon ce schéma, les cellules les moins différenciées seraient localisées dans les couches basales du limbe. Cela serait les cellules souches de la cornée ; elles donneraient naissance à des cellules d'amplification transitoire. Ces dernières migreraient vers la cornée centrale au niveau de sa couche basale tout en se divisant en cellules post-mitotiques.

Un élément essentiel de la théorie des cellules souches limbiques est la migration centripète des cellules épithéliales depuis le limbe. La force guidant ce flux est inconnue, mais certains auteurs pensent que l'hyperprolifération des cellules de la région limbique et de la périphérie cornéenne pourrait expliquer ce mouvement en condition d'homéostasie. En pratique, les cellules souches limbiques ne se divisent que rarement, ce qui semble aller à l'encontre de cette hypothèse. Tous les résultats des recherches sur ce sujet ne sont pas concordants et ce modèle ne permet pas d'expliquer toutes les situations cliniques [10] (fig. 5-6).

4. *Théorie du renouvellement de l'épithélium cornéen à partir de cellules souches présentes de manières aléatoires dans la couche basale de l'ensemble de l'épithélium de la cornée (2008-…).* Il s'agit d'une autre manière d'envisager le renouvellement de l'épithélium de la cornée en condition d'homéostasie. Dans ce modèle, l'épithélium de la cornée se renouvelle à partir de cellules souches distribuées de manière aléatoire dans l'ensemble de sa couche basale (voir fig. 5-4d). Ce modèle est fondé sur des résultats obtenus en recherche fondamentale avec des expériences réalisées in vivo et in vitro (culture cellulaire et analyse clonale) sur cinq types de mammifères différents et sur des analyses de biologie moléculaire [11]. Le modèle repose sur l'hypothèse de cellules souches épithéliales distribuées de manière homogène sur l'ensemble de la surface oculaire : sur toute la cornée, au limbe et sur toute la conjonctive. La surface oculaire se renouvelle en condition d'homéostasie grâce aux cellules souches présentes à proximité. En condition de cicatrisation, en revanche, en cas de blessure épithéliale cornéenne large, les cellules épithéliales migrent depuis le limbe vers la cornée centrale. Enfin,

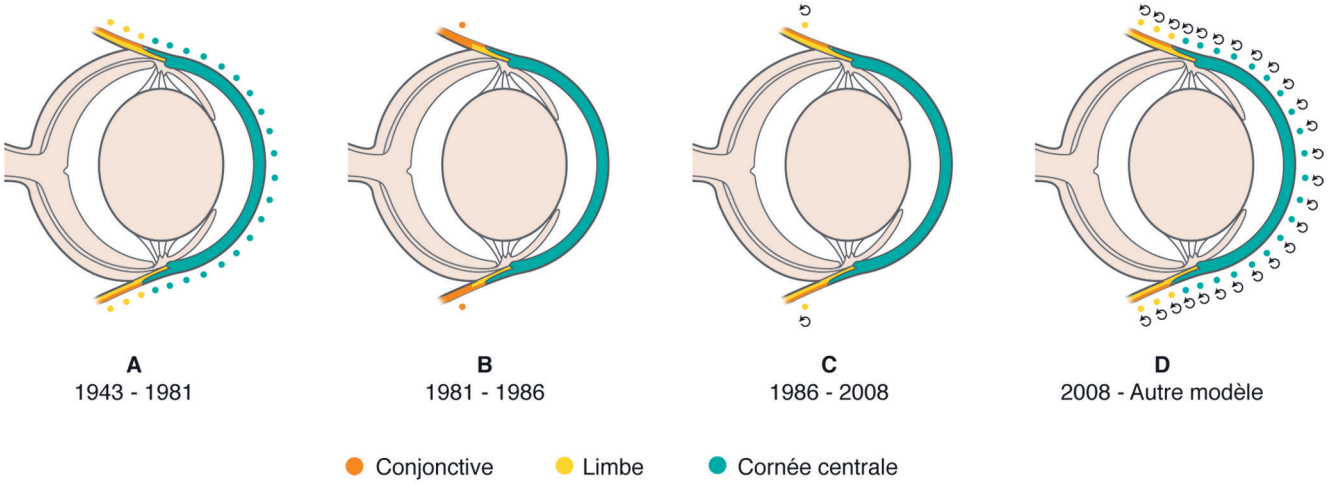


Fig. 5-4 ***Histoire du renouvellement de l'épithélium de la cornée chez l'homme.***
a. Modèle de renouvellement à partir des cellules basales de l'épithélium cornéen. **b.** Modèle de transdifférenciation de l'épithélium de la conjonctive en épithélium cornéen : « *the Thoft XYZ hypothesis* ». Dans ce modèle, le X correspond à la prolifération des cellules basales, le Y à la migration centripète des cellules conjonctivales et le Z à la desquamation des cellules épithéliales en surface. Une équation résume cette dynamique : X + Y = Z. La somme des cellules suprabasales renouvelées par les cellules basales et des cellules basales renouvelées par les cellules migrant de la conjonctive doit être égale au nombre de cellules épithéliales desquamant dans les larmes. **c.** Modèle de renouvellement de l'épithélium de la cornée à partir des cellules souches limbiques, qui est aujourd'hui le modèle accepté. **d.** Modèle de renouvellement de l'épithélium de la cornée à partir de cellules souches épithéliales disséminées sur l'ensemble de la surface oculaire.
Source : Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T (Eds). Surface oculaire. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie. Paris : Elsevier Masson ; 2015 ; dessin de Cyrille Martinet.

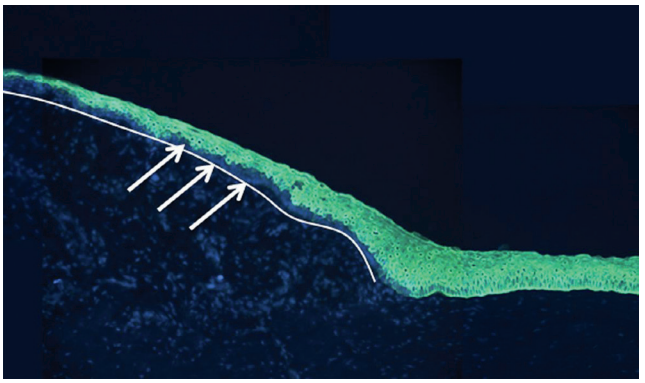


Fig. 5-5 ***Immunomarquage de la kératine 3 dans la région limbique du cochon.***
À gauche (flèches), la conjonctive riche en cellules. À droite, l'épithélium de la cornée marqué dans toute son épaisseur. La couche basale du limbe n'est pas marquée par la K3. Ces cellules seraient les cellules souches de la cornée.

s'il existe une large blessure de la conjonctive bulbaire, les cellules épithéliales du limbe participent à la cicatrisation du défect épithélial.

LIMBE NORMAL OU ANORMAL ET DIFFÉRENCIATION NORMALE OU ANORMALE DE L'ÉPITHÉLIUM DE LA CORNÉE

La différenciation terminale d'un épithélium et ses marqueurs spécifiques sont un élément clé pour évaluer, lors d'un prélèvement anatomopathologique, si un tissu présente des caractéristiques biologiques normales ou anormales. Ces marqueurs sont devenus incontournables en pratique clinique, car ils permettent de classer les maladies et d'évaluer, dans le tissu considéré, le stade de différenciation des cellules présentes. Dans la surface oculaire, ces marqueurs sont utilisés pour définir le syndrome d'insuffisance en cellules souches limbiques [12, 13]. L'épithélium de la cornée possède un marqueur spécifique, la kératine 3 (K3/K12) [6]. L'épithélium de la cornée ne possède pas de cellules à mucus. Les cellules à mucus sont identifiées dans la conjonctive par la présence dans leur cytoplasme d'une mucine spécifique : Muc5AC [14, 15]. L'épithélium de la conjonctive contient des cellules épithéliales exprimant la kératine 19 et la kératine 7 (K7/K16) [16].

Si toutes les cellules souches de la cornée sont localisées dans le limbe et que celles-ci sont détruites dans leur totalité, l'épithélium conjonctival remplacerait alors l'épithélium de la cornée qui perdrait ainsi sa transparence (fig. 5-7) ; c'est le syndrome d'insuffisance en cellules souches limbiques. Il est à noter que l'épithélium de la cornée peut se différencier en un autre épithélium « normal ». Il peut se transformer en un épithélium de type conjonctival (conjonctivalisation de la cornée), ou en épiderme s'il existe, de manière associée à la conjonctivalisation, un déficit en larmes (épidermisation de la cornée). L'épithélium limbique peut aussi se transformer en un épithélium « anormal » et donner naissance à un carcinome épidermoïde ou muco-épidermoïde.

Limbe et inflammation de la surface oculaire

En condition d'homéostasie, le limbe remplit plusieurs fonctions :
- il apporte des nutriments à la cornée périphérique, la cornée centrale étant principalement nourrie par l'humeur aqueuse ;
- il est le réservoir des cellules immunocompétentes permettant de défendre la cornée d'une agression ;
- il est aussi le réservoir des cellules souches de l'épithélium de la cornée ;
- il est le lieu de drainage de l'humeur aqueuse via le canal de Schlemm.

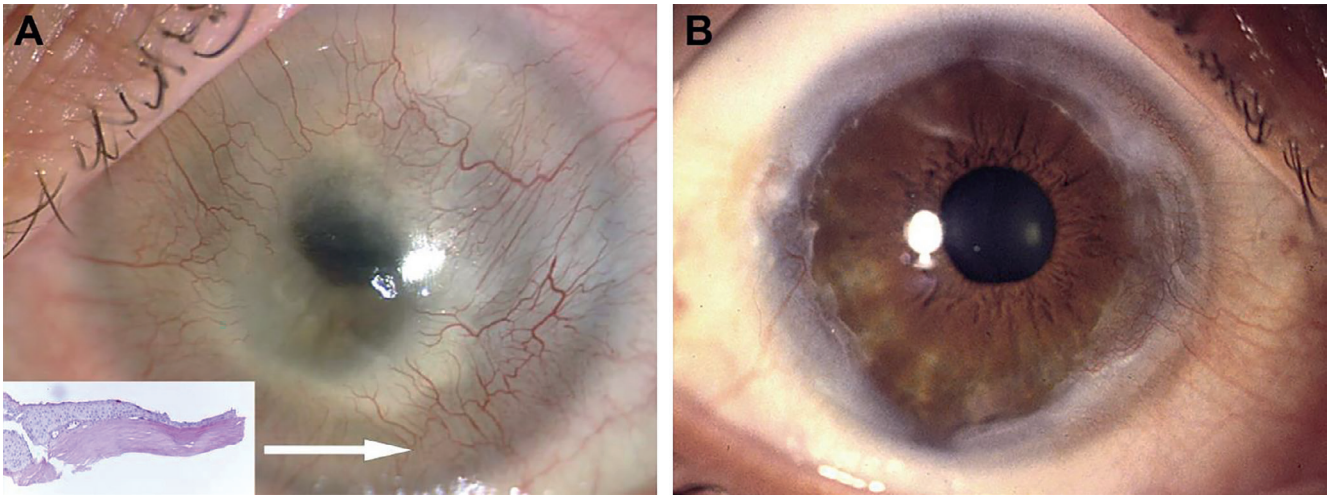


Fig. 5-6 ***a, b. Patients différents présentant une destruction complète de la région limbique sur 360° avec persistance d'une cornée centrale transparente durant de nombreuses années.***
Histologie de la zone prélevée en périphérie de la cornée (encart en **a**). On peut observer la présence d'une cellule à mucus marquée par le PAS (*periodic acid-shiff*). La présence de cellules à mucus signe une conjonctivalisation complète de la périphérie de la cornée et donc une destruction complète du limbe sur 360°. Ce type de situation clinique est théoriquement impossible (« absence de limbe normal, absence de transparence de la cornée centrale »). Le modèle actuellement admis pour expliquer le renouvellement de l'épithélium de la cornée chez l'homme ne permet pas d'expliquer toutes les situations cliniques rencontrées.

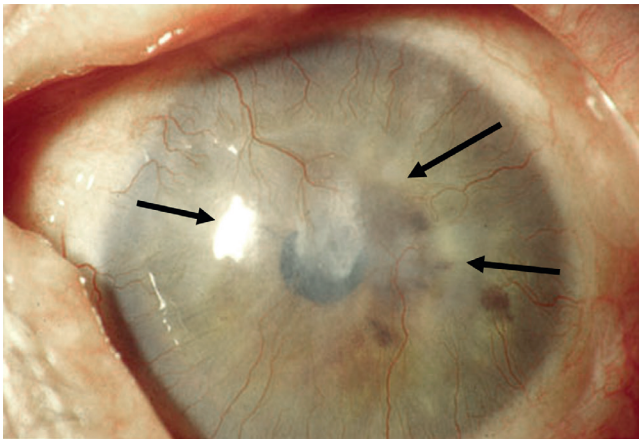


Fig. 5-7 ***Insuffisance en cellules souches limbiques épithéliales cornéennes.***
Des néovaisseaux poussent depuis le limbe et envahissent de manière radiaire l'espace cornéen. Les néovaisseaux peuvent être superficiels ou profonds. Fibrose cornéenne associée (flèches). Cliniquement, nous disons qu'il existe une conjonctivalisation de la cornée. Actuellement, ce tableau clinique est classé dans les insuffisances en cellules souches limbiques.

■ PLACE DU LIMBE DANS LA RÉPONSE INFLAMMATOIRE DE LA SURFACE OCULAIRE

Le limbe est un élément clé pour la défense de la surface oculaire. Il est riche en vaisseaux et en lymphatiques permettant de transporter les cellules impliquées dans un processus inflammatoire (mastocytes et polynucléaires basophiles), les cellules responsables de la phagocytose (polynucléaires neutrophiles et monocytes/macrophages), les lymphocytes (B, T et NK, de nombreux lymphocytes $CD8^+$ sont retrouvés dans l'épithélium cornéoscléral) [17], des cellules de Langerhans ou cellules dendritiques présentatrices d'antigènes, et enfin les fibroblastes impliqués dans la reconstruction du tissu après la phase aiguë. La conjonctive limbique est riche en immunoglobulines (Ig) IgA, IgG et IgM [18].

Toute inflammation dans la cornée conduit à une extravasation dans la matrice cornéenne de liquides et de cellules contenues à la fois dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques du limbe ; puis à une migration de ces cellules vers le stroma périphérique ou central (chimiotactisme dépendant de cytokines comme l'interleukine 1). Ces mécanismes immunologiques permettent de capter les antigènes présents dans le stroma et de les acheminer au niveau du limbe, puis vers les ganglions sous-maxillaires, et enfin directement à la rate sans passer par le foie.

Une inflammation peut être adaptée et permet alors de lutter efficacement contre une agression avec retour à l'état physiologique après la phase aiguë ; c'est ce que l'on appelle la restitution *ad integrum* du tissu. Dans d'autres situations, l'inflammation peut être inadaptée, excessive et destructrice. La structure tissulaire initiale peut être définitivement perdue et remplacée par un changement de phénotype (conjonctivalisation) ou une destruction du tissu et la formation d'une fibrose (conjonctivite fibrosante). L'hyperactivation inflammatoire du limbe se traduit par l'apparition de points de Trantas ou de Horner, bien visibles lors d'une kératoconjonctivite vernale par exemple. En cas d'inflammation du limbe, celui-ci va libérer des substances pro-inflammatoires sur la surface oculaire et, de ce fait, amplifiera le processus inflammatoire au niveau de la conjonctive qui aura plus de risque de se pérenniser. Le cercle vicieux ainsi enclenché peut difficilement être interrompu.

■ RÔLE DU LIMBE DANS LES REJETS DE GREFFES DE CORNÉE

Huit facteurs principaux peuvent augmenter le risque de rejet de greffe : le sexe du receveur, la maladie initiale ayant conduit à la greffe, le diamètre du greffon (plus le diamètre est important, plus le risque de rejet augmente), le nombre de cellules endothéliales du donneur, la présence d'un glaucome préopératoire, d'une inflammation préopératoire, d'une néovascularisation de la cornée ou d'un traumatisme préopératoire perforant [19]. Ces éléments pronostiques sont associés à une autre réalité biologique qui explique le risque augmenté de rejet de greffe : celui-ci dépendrait aussi du nombre de cellules dendritiques ou de cellules de Langerhans qui infiltrent le greffon depuis le limbe [20]. Lors d'une réaction immunologique de l'hôte contre

le greffon, le limbe est le passage obligé par lequel passent les vaisseaux sanguins, les lymphatiques et les cellules immunocompétentes [20].

Limbe et avascularité de la cornée

Les artérioles issues des artères sclérales s'arrêtent au limbe et ne poursuivent pas leur croissance dans le stroma cornéen. Il en est de même pour les vaisseaux lymphatiques. Cette particularité suscite deux questions :

- Pourquoi les vaisseaux sanguins ou lymphatiques stoppent-ils leur croissance au niveau du limbe ?
- Comment reconstituer un micro-environnement *ad hoc* pour que les néovaisseaux sanguins et lymphatiques disparaissent une fois qu'ils ont envahi la cornée ?

L'absence d'artérioles ou de vaisseaux lymphatiques dans le stroma cornéen semble être liée à la concentration en *transforming growth factor beta* (TGFβ). L'effet de cette cytokine a particulièrement été étudié dans l'humeur aqueuse. Si sa concentration baisse, la chambre antérieure perd son privilège immunitaire ou ACAID [21], qui est lui-même associé à l'existence ou non d'une innervation sympathique [21]. Il faut préciser que la notion de privilège immunitaire ou ACAID de la chambre antérieure est une autre manière de dire que celle-ci est immunodéprimée. Les facteurs moléculaires permettant l'ACAID sont le TGFβ2, l'α-*melanocyte stimulating hormone* (α-MSH), le Fas Ligand (FasL) et le PDL-1 [22].

L'inflammation du limbe à cause d'une agression de l'épithélium, du stroma ou de l'endothélium de la cornée conduit à une libération de molécules chimiotactiques permettant la migration de cellules impliquées dans l'inflammation et l'apparition de néovaisseaux sanguins ou lymphatiques. Dans ces cas, la concentration en TGFβ est diminuée. Cela met en valeur les liens existants entre transparence cornéenne, avascularité et immunosuppression locale (ACAID). La reconstruction du limbe est absolument nécessaire si l'on souhaite redonner une transparence à la cornée en permettant aux néovaisseaux sanguins et lymphatiques d'être inactivés ou, comme nous le disons en clinique, déshabités.

Pourquoi les carcinomes se développent-ils plus fréquemment et presque exclusivement dans la région limbique ?

Les carcinomes ou cancers des épithéliums représentent plus de 80 % des cancers chez l'homme. Les épithéliums sont des tissus qui marquent une limite entre un tissu conjonctif (ou matrice) et l'air ambiant, ou une cavité ouverte (muqueuse) ou fermée (séreuse). Pour chacun de ces tissus, les carcinomes ont une localisation préférentielle. Cette particularité clinique peut être en partie expliquée par des caractéristiques biologiques concernant la vitesse de renouvellement des cellules épithéliales. Certains épithéliums ont un renouvellement rapide, voire très rapide (moins de 3 jours) et sont, de ce fait, relativement « protégés » de l'apparition de carcinomes (exemple de l'épithélium de l'intestin grêle qui est un tissu qui ne présente jamais ou presque de carcinomes ; 4 cas dans la littérature), alors que d'autres épithéliums à renouvellement lent sont plus exposés à cette transformation, comme c'est le cas pour le côlon (deuxième cause de mortalité par cancer aux États-Unis).

De plus, dans les zones prédisposées à une carcinogenèse, il existe des cellules épithéliales à cycle lent, comme c'est le cas entre la conjonctive palpébrale et l'épiderme au niveau du bord de la paupière [23, 24], et au niveau du limbe entre l'épithélium de la conjonctive bulbaire et l'épithélium de la cornée [5]. Ces cellules à cycle lent se divisent rarement et sont exposées durant un temps plus long à un irritant chronique comme les ultraviolets et les inflammations chroniques. Le risque de carcinogenèse en serait augmenté, et c'est ce que nous observons en clinique.

À l'opposé, l'épithélium de la cornée, qui se renouvelle rapidement, semble protégé du risque de carcinome. En clinique, cette hypothèse est confirmée par le fait que les carcinomes isolés de la cornée sont très rares et non invasifs. Il apparaît que le cumul de facteurs favorisants augmenterait le risque de carcinogenèse : irritants chroniques, cellules à cycles lents et zone de jonction entre deux épithéliums (peau/conjonctive, cornée/conjonctive).

Points forts

- Le limbe est un élément clé de la surface oculaire.
- Le limbe est une frontière biologique permettant de préserver l'avascularité de la cornée ; il est le lieu de résidence du système de défense de la cornée contre les agressions bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires.
- Le limbe est un lieu de passage des nutriments nécessaires au bon fonctionnement de la cornée périphérique.
- Le limbe serait le lieu unique de résidence des cellules souches de l'épithélium de la cornée.
- Les pathologies générant un déficit en cellules souches de la cornée conduisent à une conjonctivalisation de la cornée, une entité clinique dénommée syndrome d'insuffisance en cellules souches épithéliales limbiques.

Bibliographie

[1] Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. Histology of the human eye : an atlas and textbook. W.B. Saunders Company; 1971.
[2] Al-Aqaba MA, Fares U, Suleman H, et al. Architecture and distribution of human corneal nerves. Br J Ophthalmol 2010;94(6):784–9.
[3] Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves : structure, contents and function. Exp Eye Res 2003;76(5):521–42.
[4] Davanger M, Evensen A. Role of the pericorneal papillary structure in renewal of corneal epithelium. Nature 1971;229(5286):560–1.
[5] Cotsarelis G, Cheng SZ, Dong G, et al. Existence of slow-cycling limbal epithelial basal cells that can be preferentially stimulated to proliferate : implications on epithelial stem cells. Cell 1989;57(2):201–9.
[6] Schermer A, Galvin S, Sun TT. Differentiation-related expression of a major 64K corneal keratin in vivo and in culture suggests limbal location of corneal epithelial stem cells. J Cell Biol 1986;103(1):49–62.
[7] Buschke W, Friedenwald JS, Fleischmann W. Studies on the mitotic activity of the corneal epithelium ; methods ; the effects of colchicine, ether, cocaine and ephedrin. Bull Johns Hopkins Hosp 1943;73:143–67.

[8] Thoft RA, Friend J. The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance. Invest Ophthalmol Vis Sci 1983;24(10):1442–3.
[9] Pellegrini G, Golisano O, Paterna P, et al. Location and clonal analysis of stem cells and their differentiated progeny in the human ocular surface. J Cell Biol 1999;145(4):769–82.
[10] Dua HS, Miri A, Alomar T, et al. The role of limbal stem cells in corneal epithelial maintenance : testing the dogma. Ophthalmology 2009;116(5):856–63.
[11] Majo F, Rochat A, Nicolas M, et al. Oligopotent stem cells are distributed throughout the mammalian ocular surface. Nature 2008;456(7219):250–4.
[12] Majo F, Nicolas M. Darwin or Lamarck ? Understanding the ocular surface and its normal or abnormal differentiation in order to cure ocular surface destruction with corneal opacification. Biol Aujourdhui 2013;207(2):97–108.
[13] Majo F, Barrandon Y, Othenin-Girard P, et al. Corneal epithelial diseases related to limbal stem cell deficiency. J Fr Ophtalmol 2006;29(9):1060–9.
[14] Argueso P, Gipson IK. Epithelial mucins of the ocular surface : structure, biosynthesis and function. Exp Eye Res 2001;73(3):281–9.
[15] Inatomi T, Tisdale AS, Zhan Q, et al. Cloning of rat Muc5AC mucin gene : comparison of its structure and tissue distribution to that of human and mouse homologues. Biochem Biophys Res Commun 1997;236(3):789–97.
[16] Jirsova K, Dudakova L, Kalasova S, et al. The OV-TL 12/30 clone of anti-cytokeratin 7 antibody as a new marker of corneal conjunctivalization in patients with limbal stem cell deficiency. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52(8):5892–8.
[17] Dua HS, Gomes JA, Jindal VK, et al. Mucosa specific lymphocytes in the human conjunctiva, corneoscleral limbus and lacrimal gland. Curr Eye Res 1994;13(1):87–93.
[18] Smolin G. Cellular response to inflammation at the limbus. Eye (Lond) 1989;3(Pt 2):167–71.
[19] Anshu A, Lim LS, Htoon HM, Tan DT. Postoperative risk factors influencing corneal graft survival in the Singapore Corneal Transplant Study. Am J Ophthalmol 2011;151(3):442–8 e1.
[20] Williams KA, Coster DJ. The role of the limbus in corneal allograft rejection. Eye (Lond) 1989;3(Pt 2):158–66.
[21] Vega JL, Keino H, Masli S. Surgical denervation of ocular sympathetic afferents decreases local transforming growth factor-beta and abolishes immune privilege. Am J Pathol 2009;175(3):1218–25.
[22] Taylor AW, Ng TF. Negative regulators that mediate ocular immune privilege. J Leukoc Biol 2018. https://doi.org/10.1002/JLB.3MIR0817-337R.
[23] Wirtschafter JD, Ketcham JM, Weinstock RJ, et al. Mucocutaneous junction as the major source of replacement palpebral conjunctival epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40(13):3138–46.
[24]Wirtschafter JD, McLoon LK, Ketcham JM, et al. Palpebral conjunctival transient amplifying cells originate at the mucocutaneous junction and their progeny migrate toward the fornix. Trans Am Ophthalmol Soc 1997;95:417–29. discussion 429-32.