



PAR LE DOCTEUR JEAN-PIERRE LAGACÉ  
OPTOMÉTRISTE, M.Sc.

ARTICLE 1

.....

# Retour sur la cornée et ses dystrophies • Partie II



## La membrane de Descemet

Il s'agit de la lame basale de l'endothélium, d'une épaisseur de dix micromètres à 12  $\mu\text{m}$ . Elle est très élastique et solide tout en étant perméable à l'eau<sup>1</sup>.

Elle est formée de deux feuillets: un feuillet d'origine embryonnaire et un feuillet qui s'épaissit tout au long de la vie. La membrane de Descemet est une membrane collagénique acellulaire entre le stroma postérieur et la monocouche endothéliale, formée de collagènes IV et VIII, et contenant de la fibronectine, de la laminine type 1 et des protéoglycanes: sulfate d'héparane, sulfate de dermatane et sulfate de kératane. Elle est en continuité avec le réseau trabéculaire en périphérie de la cornée, la limite entre les deux étant constituée par la ligne de Schwalbe. La jonction Descemet-stroma est riche en fibronectine, probablement d'origine embryonnaire, qui joue un rôle dans l'adhésion des deux structures. Elle est synthétisée par les cellules endothéliales et s'épaissit avec l'âge.

En microscopie électronique, elle apparaît formée de deux couches, une couche striée au contact du stroma, d'une épaisseur de 0,2 à 3  $\mu\text{m}$ , et une couche finement granuleuse, d'une épaisseur de 2 à 10  $\mu\text{m}$ , au contact de l'endothélium cornéen. La couche granuleuse apparaît comme un réseau hexagonal parallèle à la surface de la membrane, avec des nœuds séparés de 100 nm dans une substance de fond. Elle contient les éléments classiques des membranes basales: collagène IV et laminine, ainsi que des éléments inhabituels dans les membranes basales comme le collagène de type VIII.

Le collagène VIII est l'élément majeur du réseau hexagonal. Le collagène IV forme des digitations à l'interface stroma-Descemet qui percent jusqu'à l'endothélium de façon focale. Ces îlots de collagène IV sont liés aux digitations des cellules endothéliales et participent à leur fixation. Ce collagène IV a une origine embryonnaire et il est progressivement enfoui dans le réseau de collagène VIII durant la 8<sup>e</sup> semaine de l'organogénèse.

Le collagène VIII contribuerait à la différenciation des cellules de la crête neurale en cellules endothéliales cornéennes. Les cellules endothéliales cornéennes synthétisent du collagène VIII et du collagène IV en culture<sup>1</sup>.

## L'endothélium

La monocouche endothéliale cornéenne et le complexe de la membrane de Descemet (DM) qui lui est associé constituent une structure unique qui joue un rôle essentiel dans le fonctionnement de la cornée<sup>2</sup>. Les cellules endothéliales sont des cellules dérivées de la crête neurale qui reposent sur une matrice extracellulaire spéciale et jouent un rôle majeur dans le maintien de l'hydratation du stroma dans une plage physiologique étroite nécessaire à une vision claire. Un certain nombre de maladies affectent les cellules endothéliales et le complexe de la matrice extracellulaire et peuvent altérer la fonction cornéenne et la vision. Cette revue aborde différentes maladies endothéliales de la cornée humaine caractérisées par une perte de la fonction endothéliale, notamment: la dystrophie cornéenne endothéliale de Fuchs (FECD), la dystrophie cornéenne polymorphe postérieure (PPCD), la dystrophie endothéliale héréditaire congénitale (CHED), la kératopathie bulleuse, le syndrome de l'endothélium iridocornéen (ICE), la croissance fibreuse post-traumatique, le glaucome et le diabète sucré.

L'endothélium cornéen, associé à la fonction de barrière de l'épithélium et aux propriétés structurales uniques du stroma, est responsable du maintien de la transparence de la cornée. La couche endothéliale est constituée de cellules hexagonales étroitement interdigitées avec des jonctions serrées apicales non continues (Edelhauser, 2006). Les humains naissent avec environ 5 000 cellules endothéliales/mm<sup>2</sup> qui diminuent progressivement avec le temps, atteignant en moyenne 2 400 cellules/mm<sup>2</sup> à l'âge adulte (Edelhauser, 2006; Laule et al., 1978; Mishima, 1982). La membrane de Descemet (DM), membrane basale de la monocouche endothéliale, est constituée d'une couche antérieure bandée (formée *in utero*) et d'une couche postérieure non bandée. À la naissance, la membrane mesure environ 3 µm et s'épaissit lentement en déposant davantage de matériel amorphe du côté de l'endothélium. Cette couche postérieure continue de s'épaissir tout au long de la vie (de Oliveira et Wilson, 2020). À l'âge adulte, la membrane a une épaisseur de 10 à 12 µm<sup>3-5</sup>.

.....

**La fonction principale  
de l'endothélium cornéen  
est de maintenir le stroma  
dans un niveau d'hydratation étroit  
pour une vision normale.**

.....

L'humeur aqueuse contenant des nutriments diffuse passivement dans le stroma en raison de la pression d'imbibition créée par les protéoglycanes hydrophiles et la barrière endothéliale non étanche (Klyce, 2020). Les transporteurs d'ions présents dans les cellules endothéliales cornéennes compensent activement ce gradient de diffusion et transportent les substrats du stroma vers l'humeur aqueuse.

La pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase assure le cotransport Na<sup>+</sup>:2 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> avec le cotransporteur de bicarbonate de sodium basolatéral NBCe1, et encourage également l'échange Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> (NHE)<sup>6,7</sup>. NBCe1, NHE, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> et l'anhydrase carbonique créent un tampon de pH par lequel un gradient osmotique de lactate peut entraîner un efflux d'eau. D'autres échanges d'ions sont assurés par le cotransporteur Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>:2 Cl<sup>-</sup> (NKCC1), l'échangeur Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, le membre 11 de la famille 4 des transporteurs de solutés (SLC4A11) et les transporteurs de monocarboxylates 1, 2 et 48, 9. Les lésions des cellules endothéliales entraînent une augmentation de la perméabilité de la couche de cellules endothéliales, qui submerge l'activité de la pompe des cellules endothéliales<sup>8</sup>. L'incapacité à maintenir la déturgescence fait que le stroma devient épais, gonflé et trouble, ce qui entraîne une perte de vision.

Chez l'homme et d'autres espèces, les cellules endothéliales cornéennes sont arrêtées dans la phase G1 du cycle cellulaire<sup>10</sup>. Cette absence de potentiel réplicatif a d'immenses conséquences en milieu clinique. Lorsque la perte endothéliale due à une maladie ou à une lésion est suffisamment grave pour affecter la fonction visuelle, des opérations de remplacement endothélial sont nécessaires pour retrouver la clarté de la cornée.

## Dystrophie cornéenne endothéliale de Fuchs

La dystrophie cornéenne endothéliale de Fuchs est une maladie bilatérale à évolution lente, observée principalement chez les femmes dans leur cinquième ou sixième décennie de vie. Il s'agit de l'indication la plus courante pour la transplantation endothéliale aux États-Unis<sup>11-14</sup>. Reconnu pour la première fois par Ernst Fuchs en 1910, les cas originaux présentaient une opacification centrale de la cornée, une perte de sensibilité cornéenne et la formation de bulles épithéliales<sup>15</sup>.

## Kératopathie bulleuse postopératoire

La kératopathie bulleuse décrit un état dans lequel l'œdème du stroma cornéen se développe à la suite d'une perte de cellules endothéliales liée à un traumatisme. Selon la gravité de la perte de cellules endothéliales, la cornée peut passer d'un œdème léger à un stade plus grave avec une fibrose stromale permanente et des bulles épithéliales. La kératopathie bulleuse aphaque ou pseudophaque est définie comme une kératopathie bulleuse résultant d'une chirurgie de la cataracte et est la cause la plus fréquente d'œdème cornéen secondaire<sup>16</sup>.

## Endothéliopathies métaplasiques

Ces pathologies se caractérisent par la transformation des cellules endothéliales en un phénotype et une fonction de type mésenchymateux ou épithélial. Ces cellules transformées peuvent déposer une matrice extracellulaire ou se stratifier et perdre la capacité inhérente aux cellules endothéliales de maintenir la déturgescence du stroma.

## Décompensation de l'endothélium cornéen dans d'autres maladies

De nombreuses maladies oculaires et systémiques provoquent des altérations et une décompensation potentielle de l'endothélium cornéen. Deux maladies oculaires courantes, le glaucome et l'œil diabétique, compromettent la fonction endothéliale de la cornée et sont abordées dans la présente section. Bien que les mécanismes des lésions endothéliales ne soient pas tout à fait clairs, les résultats des études réalisées jusqu'à présent permettent de comprendre comment l'endothélium réagit au stress.

Les maladies de l'endothélium cornéen représentent différentes étiologies avec une voie finale commune : une fonction cornéenne compromise causée par un gonflement stromal et épithélial accru avec une diffusion anormale de la lumière. Cette revue résume les maladies les plus courantes qui affectent l'endothélium. Ces maladies partagent des caractéristiques similaires telles que l'épaississement de la DM dû à une matrice extracellulaire anormale, ou la formation de membranes postérieures à la DM due à la transformation des cellules endothéliales<sup>17-19</sup>.

## Développement, structure, fonction et régénération de la membrane de Descemet

Les membranes basales sont des couches de matrice extracellulaire qui ancrent l'épithélium ou l'endothélium aux tissus conjonctifs dans la plupart des organes<sup>5</sup>. La membrane de Descemet, qui est la membrane basale de l'endothélium cornéen, est une matrice dense, épaisse, relativement transparente et dépourvue de cellules qui sépare le stroma cornéen postérieur de l'endothélium sous-jacent. Elle a été historiquement nommée membrane de Descemet en l'honneur de Jean Descemet, un médecin français, mais elle est également connue sous les noms de *lamina elastica posterior*, *lamina elastica posterior* et membrane de Demours. L'ultrastructure normale de la membrane de Descemet chez l'homme se compose d'une matrice interfaciale qui s'attache au stroma cornéen sus-jacent, d'une couche bandée antérieure et d'une couche non bandée postérieure, sur laquelle s'attachent les cellules endothéliales de la cornée.

Il a été démontré que ces couches ont une composition et une morphologie uniques, qu'elles contribuent à l'homéostasie et à la clarté de la cornée, qu'elles participent au contrôle de l'hydratation de la cornée et qu'elles modulent la fibrose cornéenne postérieure induite par le TGF- $\beta$ . Des altérations physiopathologiques de la membrane de Descemet sont observées dans des maladies oculaires telles que la dystrophie de Fuchs, la kératopathie bulleuse, le kératocône, le glaucome congénital primaire (stries de Haab), ainsi que dans des affections systémiques. Les lésions étendues de la membrane de Descemet non réparées entraînent une opacité cornéenne sévère et une perte de vision due à la fibrose stromale, qui peut nécessiter une kératoplastie pénétrante pour restaurer la transparence de la cornée. L'objectif de cet article est de mettre en lumière les connaissances actuelles sur la structure, la fonction et le potentiel de régénération de la membrane de Descemet<sup>5</sup>.

## L'endothélium et la transparence de la cornée : un lien clair

L'endothélium, la couche la plus fine de la cornée, orientée vers l'arrière, est souvent considérée comme une évidence<sup>20</sup>. Cette simple couche joue un rôle essentiel dans le maintien de la transparence de la « fenêtre » de l'œil, permettant de visualiser non seulement les structures oculaires antérieures, mais aussi le segment postérieur. Cette structure fragile est constituée d'une monocouche de cellules à six faces, dépourvues de capacités de réplication et chargées de maintenir l'hydratation de la structure. Il est essentiel de comprendre la physiopathologie d'une fonction anormale pour que les cliniciens puissent élaborer un plan de traitement et de prise en charge affiné lorsqu'ils sont confrontés à une cornée trouble.

## La norme

Globalement, la barrière contre les envahisseurs externes est maintenue par l'épithélium cornéen; le maintien de l'épaisseur et de la forme pour la puissance de réfraction est assuré par le stroma, et l'hydratation et la nutrition relèvent de l'endothélium<sup>21</sup>. Les nutriments cornéens, à l'exception de l'oxygène, sont principalement obtenus à partir de l'humeur aqueuse par diffusion passive et transport actif sur les flancs apical et baso-latéral de l'endothélium<sup>22, 23</sup>. L'endothélium joue un double rôle dans le maintien de l'hydratation et de la nutrition, avec une composante active de « pompe » et une composante passive de « fuite »<sup>24</sup>. La pression hydrostatique résultante de l'humeur aqueuse et la pression oncotique de la cornée maintiennent la déturgescence des tissus<sup>25</sup>.

L'hexagonalité endothéliale est conforme à la loi de von Neumann-Mullins, qui indique que les cellules ayant plus de six côtés grandissent et que les cellules ayant moins de six côtés rétrécissent, ce qui permet aux cellules hexagonales de maintenir l'équilibre<sup>26</sup>. La croissance cellulaire chez les adultes présente un schéma linéaire classique avec une taille moyenne des cellules (MCS) qui augmente proportionnellement avec l'âge et une diminution correspondante de la densité des cellules endothéliales (ECD). De plus, il y a légèrement plus de cellules plus petites en périphérie qu'au centre, ce qui serait dû à l'espace limité de la cornée<sup>26</sup>.

L'hexagone classique que l'on observe lorsque l'on considère les cellules endothéliales (CE) de la cornée ne s'applique qu'à leur surface apicale, qui est en contact avec l'humeur aqueuse; la surface basale a été modélisée comme étant de nature irrégulière<sup>23</sup>. La forme hexagonale apicale est maintenue par des jonctions serrées et un réseau sous-membranaire d'actomyosine le long des bords latéraux où résident les pompes ioniques<sup>23</sup>.

## La sénescence

Le vieillissement affecte toutes les parties du système visuel. L'adulte moyen possède un DCE d'environ 2500 à 3000 cellules par mm<sup>2</sup>; cependant, la clarté de la cornée peut être maintenue à une masse critique de 400 à 700 cellules par mm<sup>2</sup> chez les personnes ayant une pression intraoculaire (PIO) moyenne<sup>27-28</sup>.

En raison de cette détérioration naturelle et continue du nombre de CE, les cellules restantes se transforment souvent par migration centripète et étirement afin de compenser la perte de leurs camarades<sup>29</sup>.

En l'absence de mitose *in vivo*, les changements de MCS (polymégétisme) et de forme cellulaire (pléomorphisme) sont des conséquences directes de la réduction de l'ECD, à savoir la perturbation du processus de fuite par pompage nécessaire au maintien de la transparence des tissus<sup>27,30</sup>. Le coefficient de variation (CV) de la surface moyenne des cellules, une mesure du polymégétisme, et la proportion de cellules hexagonales, une mesure du pléomorphisme, témoignent de ce changement d'uniformité. Avec le temps, le premier augmente de 0,22 à 0,29 et le second diminue de 75 % à 60 %<sup>31</sup>.

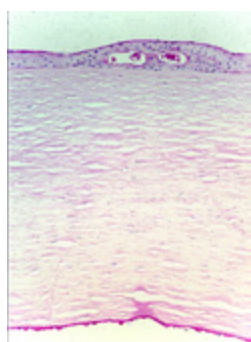
## Génétique

Les dystrophies cornéennes endothéliales les plus fréquemment rencontrées sont la dystrophie de Fuchs, la dystrophie polymorphe postérieure (PPD) et la dystrophie endothéliale héréditaire congénitale (CHED). Bien que ces trois affections aient des bases génétiques et des modes de transmission différents, elles entraînent toutes des erreurs de mutation au niveau des facteurs de transcription, des composants structurels du stroma et de la membrane de Descemet, ou des protéines de transport cellulaire<sup>12</sup>. Indépendamment de la cause génétique, chaque dystrophie peut interrompre le processus de fuite de l'endothélium cornéen, entraînant un œdème, une augmentation de la diffusion de la lumière, des cicatrices et une perte de la vision.

La dystrophie de Fuchs est la dystrophie endothéliale cornéenne la plus courante et comprend deux variantes génétiques distinctes : la dystrophie de Fuchs précoce et la dystrophie de Fuchs tardive, plus courante, toutes deux marquées par la présence de *guttæ* au centre<sup>13</sup>. La dystrophie de Fuchs précoce comprend une mutation du gène COL8A2, dont on pense qu'elle a une transmission autosomique dominante et qu'elle entraîne des modifications d'un composant de la membrane de Descemet<sup>12,14</sup>.

La maladie de Fuchs à apparition tardive révèle toutefois une grande hétérogénéité génétique et a été associée à plusieurs gènes, dont FECD2 (13pter-q12), FECD3, TCF4, FECD4, SLC4A11, FECD5 (5qdd-35), FECD6, ZEB1, FECD7 (9q24-22), FECD8, AGBL1, FECD, DMPK et la séquence intronique répétée de TCF4. Ce type de Fuchs présente des effets mixtes, comme des fonctions perturbées pour la membrane de Descemet, les facteurs de transcription, le transport ionique, la glutamate décarboxylase et la protéine kinase. Les zones entre les *guttæ* présentent une augmentation du CV et de la surface moyenne des cellules<sup>12</sup>. Contrairement à la sénescence, on constate que les CE hypertrophiées sécrètent un excès de membrane

basale sous forme de bandes de collagène, ce qui aggrave encore le dysfonctionnement de la fuite de la pompe<sup>15</sup>.



Dystrophie cornéenne de Fuchs. Aspect de la cornée au microscope optique montrant de nombreuses excroissances (*guttæ*) sur la face postérieure de la membrane de Descemet et la présence de kystes dans l'épithélium cornéen sous la membrane basale intraépithéliale placée de façon ectopique. Coloration périodique acide-Schiff<sup>32</sup>.

## Traumatisme

L'endothélium cornéen réagit aux lésions en trois étapes :

- 1) Migration des CE adjacentes pour combler la plaie;
- 2) Rétablissement des jonctions serrées;
- 3) Remodelage des CE en une forme hexagonale régulière<sup>4</sup>.

L'étape initiale est immédiate tandis que les deux dernières étapes peuvent prendre jusqu'à plusieurs mois<sup>4</sup>. L'endothélium cornéen est remarquablement résistant aux blessures, qu'il s'agisse d'un traumatisme ou d'une chirurgie oculaire. Sa ténacité est due à plusieurs facteurs, notamment l'augmentation du nombre de cellules endothéliales périphériques prêtes à migrer, la capacité des CE à former de nouvelles jonctions serrées pour maintenir leur fonction, l'augmentation des sites de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase endothéliale en cas de stress, la concentration homéostatique de Na<sup>+</sup> dans l'humeur aqueuse permettant le gradient osmotique et la capacité des CE à déplacer leur métabolisme du glucose vers la dérivation de l'hexose monophosphate pour le NADPH et la réparation de la membrane<sup>15</sup>.

L'impact de diverses chirurgies intraoculaires sur l'endothélium cornéen et la kératopathie bulleuse qui en résulte ont été étudiés afin d'établir les meilleures pratiques, l'extraction de la cataracte étant celle qui a fait l'objet du plus grand nombre de données. Il a été démontré que la chirurgie manuelle de la cataracte par petite incision avec implantation d'une lentille intraoculaire de chambre postérieure entraînait une perte de 15,8 % des cellules endothéliales<sup>16</sup>. Avec ou sans implantation de lentille intraoculaire, il a été démontré que la DCE continuait à diminuer à un taux annuel de 2,5 % pendant au moins 10 ans après le déclin initial<sup>17</sup>.

La perte de cellules endothéliales après une opération de la cataracte s'est révélée amplifiée chez les patients diabétiques par rapport aux personnes non affectées<sup>18</sup>. En outre, la phacoémulsification dans le contexte d'une distance réduite entre l'endothélium et l'iris a été associée à un taux accru de perte de cellules endothéliales<sup>19</sup>. Les chirurgiens évitent souvent de compromettre l'endothélium en restant attentifs à la profondeur de la chambre, à la densité de la cataracte, à la durée de la phaco, à la durée de l'opération, à la puissance des ultrasons, au contact avec la lentille intraoculaire, au traumatisme lié à l'instrument, à la taille et à l'emplacement de l'incision, à la turbulence de la solution d'irrigation, au type de lentille intraoculaire et à la substance viscoélastique<sup>18,20</sup>. En outre, l'hydrogène sous forme de H<sub>2</sub> dissous dans la solution d'irrigation oculaire permet de protéger les CE contre le stress oxydatif et les dommages induits par la phacoémulsification<sup>21</sup>.

La perte de DPE est évidente dans la chirurgie suprachoroïdienne micro-invasive du glaucome (MIGS), les dispositifs implantables dans le canal de Schlemm, les procédures dans le canal de Schlemm sans dispositifs implantables, la trabéculéctomie et la chirurgie de dérivation aqueuse<sup>22</sup>. Les MIGS combinées du glaucome impliquant des implants à long terme ne montrent pas plus de décompensation endothéliale que les chirurgies filtrantes du glaucome seules<sup>22</sup>.

Il a été prouvé que l'iridotomie au laser et le laser Nd:YAG entraînaient une décompensation de la cornée, les mécanismes proposés étant les suivants : lésions focales directes, lésions thermiques, ondes de choc mécaniques, dispersion du pigment irien, augmentation transitoire de la PIO, inflammation, écoulement aqueux turbulent, contrainte de cisaillement sur les CE en fonction du temps, dégradation chronique de la barrière hématoaqueuse et lésions dues aux bulles qui se déposent sur l'endothélium<sup>23</sup>. La nécessité d'une capsulotomie au laser Nd:YAG dans l'année qui suit l'extraction de la cataracte a été postulée comme étant le mécanisme de la baisse de la DPE postopératoire<sup>24</sup>. La santé endothéliale doit également être prise en compte dans les interventions sur le segment postérieur, car la DPE présente une diminution de la photocoagulation rétinienne avec une lentille de contact à ophtalmoscopie indirecte<sup>25</sup>.

## Lentilles de contact

Le stress hypoxique peut entraîner des changements endothéliaux dans la morphologie cellulaire, y compris le polymégétisme, le pléomorphisme et l'altération de la microanatomie qui peuvent être liés au port de lentilles de contact<sup>13, 26, 27</sup>. Bien que moins courantes, les lentilles dures et souples en polyméthacrylate de méthyle sont celles qui entraînent les changements les plus significatifs dans la DPE<sup>27</sup>.

Les modifications du pH intercellulaire endothélial dues à l'augmentation du CO<sub>2</sub> induite par l'hypoxie, l'accumulation de lactate, la réduction de la disponibilité de l'oxygène dans la chambre antérieure et la formation de blebs endothéliaux (petites taches noires apparaissant comme des perturbations sur l'endothélium) peuvent toutes être responsables de l'endothéliopathie chez les utilisateurs de lentilles de contact<sup>28</sup>. De plus, les patients ayant subi une greffe de cornée peuvent présenter un risque plus élevé de détérioration de l'endothélium, et ceux qui sont équipés de lentilles de contact spécialisées doivent être étroitement surveillés.

## Séquelles de la maladie

L'incidence du glaucome a été liée à des changements dans l'ECD en raison du mécanisme suggéré de l'augmentation de la PIO qui accélère la perte de cellules<sup>29</sup>. En examinant la densité cellulaire chez les patients présentant une pseudoexfoliation après une chirurgie de la cataracte, ceux qui présentaient des lésions glaucomateuses ont montré une diminution de l'ECD par rapport à ceux qui ne présentaient pas le syndrome<sup>30</sup>.

L'anhydrase carbonique a une fonction importante dans le processus de fuite de la pompe de l'endothélium. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) qui peuvent provoquer un dysfonctionnement de la pompe sont donc un coupable naturel à prendre en considération. Le ralentissement de la pompe endothéliale, l'acidification des CE et l'interférence avec la régulation du pH intercellulaire ont été observés lorsque les IAC sont appliqués directement aux CE *in vitro*<sup>31</sup>. Les IAC topiques et oraux, tels que le dorzolamide ou le brinzolamide, ont été associés de manière anecdotique à une augmentation de l'épaisseur de la cornée et à une diminution de la DPE; cependant, il n'a pas été prouvé que cela était cliniquement significatif dans les études sur les patients ayant une DPE de base normale<sup>32, 33</sup>.

Chez les personnes présentant un dysfonctionnement endothélial préexistant, l'utilisation du dorzolamide a été associée à une augmentation de l'épaisseur de 12 µm<sup>34</sup>. On a émis l'hypothèse que la toxicité endothéliale du chlorure de benzalkonium ou d'autres conservateurs, plutôt que le médicament actif, pouvait entraîner une dégradation du fonctionnement de la barrière apicale, mais on pense que les changements dépendent de la dose et du temps<sup>35, 36</sup>. Enfin, il semblerait que les analogues de la prostaglandine, les bêtabloquants, les agonistes alpha, les CAI et les miotiques utilisés pour le traitement du glaucome puissent affecter la fonction endothéliale physiologique par le biais de changements dans la mobilité du Ca<sup>2+</sup><sup>37</sup>.

Des modifications de la MCS, de la forme des cellules, de l'augmentation du taux de mort des cellules endothéliales et de l'œdème cornéen, semblables à ceux observés dans le syndrome de Fuchs, ont toutes été démontrées chez les patients atteints de diabète sucré (DM)<sup>38</sup>. Une étude a révélé une réduction de 11% de la DPE dans le DM de type 1 par rapport à une réduction de 5% dans le DM de type 2, tout en montrant un déclin progressif de la DPE avec la durée de la maladie et une HbA<sub>1c</sub> plus élevée<sup>37, 39, 40</sup>. Des preuves de gonflement des mitochondries cellulaires, de dysfonctionnement métabolique, de diminution de la fonction Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, de mauvaise formation de la jonction serrée et de modifications de la matrice extracellulaire ont été associées à des causes potentielles<sup>37</sup>.

Bien qu'il y ait des documents qui prêtent à confusion, la plupart des études suggèrent que le diabète accélère l'abandon des cellules endothéliales et est associé à une diminution du DPE central et à une augmentation de la CV, probablement en raison de changements métaboliques provoquant une instabilité endothéliale<sup>41</sup>. De plus, la maladie rénale chronique chez les patients avec ou sans diabète peut être liée à la vulnérabilité dans la décompensation en raison du polymégatisme et du pléomorphisme<sup>42</sup>.

L'inflammation secondaire de l'endothélium, appelée endothéliite, a été associée à des virus de la famille de l'herpès. Elle se caractérise par des précipités kératiques, une inflammation de la chambre antérieure, un dysfonctionnement endothélial et l'œdème cornéen qui en résulte. L'inflammation est classée en quatre types distincts : linéaire, sectorielle, disciforme et diffuse<sup>43</sup>. Il a été postulé qu'il s'agissait probablement d'une maladie de déviation immunitaire associée à la chambre antérieure et modulée par des antigènes viraux<sup>44</sup>. Cela donne de la crédibilité à l'idée que les pathogènes viraux systémiques peuvent provoquer une réponse inflammatoire dans les structures oculaires; en fait, des preuves récentes concernant des patients testés positifs à la COVID-19 suggèrent que les changements endothéliaux pendant une infection active pourraient aider à comprendre les effets systémiques de la maladie<sup>45</sup>.

## À retenir

L'endothélium mérite plus d'attention que son épaisseur de 5 µm ne le laisse supposer, car il joue un rôle clé dans la clarté de la cornée. Les considérations vont bien au-delà de la compréhension initiale et nécessitent une réévaluation continue. Les optométristes avisés doivent évaluer la structure avec soin afin de déceler les changements subtils qui peuvent ultérieurement entraîner des effets délétères.

En outre, l'établissement d'un lien entre la pathologie oculaire et les considérations systémiques est vital pour la prise en charge holistique de nos patients.

## Reconnaître et traiter la maladie endothéliale cornéenne

### Signes précoces de la maladie endothéliale

L'endothélium, avec la membrane basale de Descemet qui l'accompagne, sert principalement de pompe à fluide pour maintenir la déturgescence stromale, essentielle au maintien de la clarté de la cornée. Le dysfonctionnement de l'endothélium, quelle qu'en soit l'étiologie, entraîne un gonflement stromal et épithélial qui, à son tour, réduit la vision. Un gonflement important peut entraîner des bulles douloureuses. Les premiers symptômes de l'œdème cornéen sont généralement remarqués par les patients au réveil, en raison de la réduction de l'évaporation lors de la fermeture des paupières. D'où l'option de traitement précoce consistant à utiliser un sèche-cheveux ou une solution saline hypertonique pour extraire littéralement le liquide de la cornée à partir de la surface<sup>46</sup>.

Contrairement aux autres couches cellulaires de la cornée, l'endothélium monocouche a peu ou pas d'activité mitotique cliniquement significative, ce qui fait que son mécanisme de réparation est un mécanisme d'élargissement et de migration cellulaire pour couvrir les zones dénudées de la membrane de Descemet laissées à nu par la diminution des cellules.

La photographie spéculaire de l'endothélium permet de documenter à la fois le nombre et la morphologie des cellules. Alors que le nombre de cellules endothéliales diminue normalement de façon minime avec l'âge (la normale se situe entre 2500 et 3000), leur réaction à toute agression (génétique, traumatisme, chirurgie, inflammation, infection, forte augmentation aiguë de la PIO) est une perte aiguë et accélérée de cellules. Ce phénomène peut être suivi en série dans les conditions chroniques pour aider à évaluer le risque des procédures intraoculaires antérieures électives, qui réduisent invariablement le nombre de cellules.

Un nombre minimum de cellules normales, environ 500, est nécessaire pour prévenir l'œdème. Contrairement aux nombres relativement stables de cellules natives, le nombre de cellules chez les patients ayant subi une greffe de cornée n'est pas statique et est sévèrement réduit dans presque tous les cas pour atteindre une moyenne aussi basse que 775 chez les patients PKP au cours de la cinquième année!

Paradoxalement, alors que la grande majorité des maladies cliniques de l'endothélium (dystrophie de Fuchs, kératopathie bulleuse pseudophaque, kératopathie bulleuse aphaque, échec d'une greffe antérieure) est liée à son incapacité à répliquer les cellules endothéliales et se traduit par un œdème, il existe plusieurs maladies de la cornée qui présentent le même œdème, mais dont le mécanisme cellulaire est exactement opposé. Ces maladies ne sont pas caractérisées par l'absence de mitose endothéliale, mais par une mitose excessive et anormale. Ces entités comprennent le syndrome de l'endothélium iridocornéen (ICE) et la dystrophie polymorphe postérieure. Commençons par les plus courantes.

Le syndrome toxique du segment antérieur (TASS) est également une perte aiguë et sévère de l'endothélium que l'on pense être secondaire aux liquides chirurgicaux de la chambre antérieure qui sont mortels au niveau cellulaire. Ainsi, un œdème cornéen sévère, une atrophie de l'iris et de la fibrine sont observés dès le premier jour postopératoire. Plusieurs sources de TASS ont été mises en cause, notamment les endotoxines bactériennes, le pH inapproprié des liquides d'irrigation et l'injection d'eau stérile plutôt que de sel équilibré. De fortes doses de stéroïdes peuvent améliorer les dommages, mais ces yeux nécessitent souvent une greffe de cornée.

### Kératopathie bulleuse aphaque

La kératopathie bulleuse aphaque est mieux décrite comme une décompensation cornéenne dans des yeux dépourvus de lentilles intraoculaires. Cette affection se développe classiquement des années après l'opération de la cataracte intracapsulaire initiale sous la forme du syndrome de Brown-McLean. Ce syndrome décrit un modèle d'œdème cornéen périphérique qui finit par atteindre la cornée centrale. Le nombre de cellules est fortement diminué et un œdème cornéen franc nécessite une transplantation. La théorie qui sous-tend cet œdème est la mobilité accrue de l'iris périphérique sans support pseudophaque. L'implantation d'une LIO secondaire semble être une solution intuitive, mais cela n'a pas été l'expérience des auteurs.

### Greffes défectueuses

L'échec des greffes est la troisième source la plus fréquente de défaillance endothéliale conduisant à une nouvelle transplantation. L'endothélium du greffon subit un déclin inexorable, même en l'absence d'épisodes de rejet. L'étude sur les donneurs de cornée, toujours en cours, fait état d'un nombre moyen de cellules sur cinq ans de 775. N'oubliez pas qu'une numération cellulaire de 500 cellules est généralement le minimum pour éviter l'œdème. Ces faibles numérations peuvent durer de nombreuses années, mais toute atteinte entraînera une défaillance franche et un œdème. Des gouttes chroniques de stéroïdes à long terme peuvent être utiles pour maintenir une numération cellulaire adéquate. Le diagnostic concomitant de glaucome, en particulier dans les yeux shuntés, accélère cette perte de cellules, tout comme la présence de LIO de chambre antérieure.

### Le syndrome de l'ICE

Le syndrome ICE est souvent unilatéral, accompagné d'un glaucome et survient généralement chez les jeunes patients. Il peut se présenter avec une distorsion évidente de l'iris (atrophie essentielle de l'iris), un œdème prédominant de la cornée (Chandlers) ou des nodules iriens (Cogan-Reese). Les synéchies périphériques sont généralement présentes dans toutes les formes et expliquent donc l'incidence très élevée du glaucome.

La pathologie est une transformation anormale des cellules endothéliales, avec une prolifération et non une perte de cellules, presque comme une image de croissance descendante. Ces nappes de cellules anormales sont progressives et destructrices. La décompensation cornéenne et le glaucome en sont le résultat final typique. L'étiologie de cette affection est inconnue, mais un lien viral possible a été théorisé.

Dans le même ordre d'idées, la dystrophie polymorphe postérieure est génétique, asymétrique ou unilatérale et, d'après l'expérience des auteurs, elle ne provoque que rarement des symptômes. Elle résulte elle aussi d'une prolifération anormale des cellules endothéliales, mais à la manière d'un épithélium. Typiquement, des lésions en forme de train sont observées à la lampe à fente. Elles sont beaucoup moins agressives que l'ICE et constituent une cause très rare de décompensation cornéenne.

La CHED (dystrophie endothéliale héréditaire congénitale) est une maladie rare, d'origine génétique (récessive à la naissance/dominante à l'adolescence), caractérisée par un œdème bilatéral de la cornée qui nécessite une transplantation à haut risque.

### Perte de cellules et nouveaux traitements

Toute atteinte à l'endothélium entraîne une perte de cellules et un œdème. Cela inclut l'endothélialite virale, typiquement sous la forme du virus de l'herpès simplex, du virus de l'herpès zoster ou du cytomégalovirus. L'iritis chronique, quelle qu'en soit l'origine, peut épuiser le nombre de cellules endothéliales au point de provoquer un œdème franc. Un traumatisme contondant provoque généralement une zone circonscrite d'œdème, qui disparaît habituellement avec une réserve endothéliale normale. Toute procédure chirurgicale, même l'iridotomie au laser, peut être suffisamment destructrice pour provoquer une décompensation cornéenne. En fait, l'iridotomie au laser est la deuxième cause de décompensation cornéenne en Extrême-Orient, après la chirurgie de la cataracte.


L'adoption récente et rapide de la chirurgie lamellaire ciblée (c'est-à-dire la réparation ou le remplacement des seules couches cornéennes malades ou endommagées) a récemment révolutionné le domaine de la transplantation cornéenne. Si la kératoplastie pénétrante (PKP) est toujours indiquée pour de nombreuses affections cornéennes impliquant plusieurs couches, la kératoplastie endothéliale automatisée par stripping de Descemet (DSAEK) a rapidement remplacé la PKP dans le traitement des maladies endothéliales nécessitant une intervention chirurgicale.

En retirant les couches malades de Descemet/endothélium et en les remplaçant par une couche donneuse composée d'un stroma porteur de Descemet/endothélium sain en pratiquant une petite incision de la cornée claire, la DSAEK permet une récupération visuelle plus prévisible, plus rapide et de meilleure qualité. Ces résultats sont rendus possibles par l'élimination des tréphinations de pleine épaisseur et des sutures à long terme nécessaires dans la chirurgie PKP, même lorsque la PKP est réalisée avec le laser femtoseconde.

Les traumatismes de déhiscence tardive, les abcès de suture, les kératites neurotrophiques de surface et les désastres chirurgicaux à ciel ouvert sont désormais des événements rares plutôt que des occurrences et des inquiétudes banales. De nouveaux perfectionnements, allant jusqu'à l'élimination du support stromal dans une procédure appelée DMEK (Descemet's membrane endothelial keratoplasty), peuvent encore améliorer la qualité et la rapidité de la récupération visuelle.

La courbe d'apprentissage du chirurgien est clairement liée à l'augmentation initiale des luxations du donneur, de l'échec primaire et de la perte endothéliale. Heureusement, les études endothéliales DSAEK à long terme révèlent une stabilisation de la perte cellulaire accélérée et, à partir de la troisième année postopératoire, la perte cellulaire est en fait moins importante qu'avec la PKP.

### Perspectives d'avenir

On s'attend à ce que le traitement futur du dysfonctionnement endothélial et de la perte de cellules soit biologique plutôt que chirurgical. Les cultures de cellules endothéliales et les facteurs de croissance cellulaire sont deux voies prometteuses pour reconstituer la population normale de cellules endothéliales non proliférantes. 

.....

## RÉFÉRENCES

1. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Cornée>
2. Jeang LJ, Margo CE, Espana EM. Diseases of the corneal endothelium. *Exp Eye Res.* 2021 Apr;205:108495. doi: 10.1016/j.exer.2021.108495. *Epub* 2021 Feb 14. PMID: 33596440; PMCID: PMC8044020.
3. Edelhauser HF. The balance between corneal transparency and edema: the Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 May;47 (5):1754-67. doi: 10.1167/iovs.05-1139. PMID: 16638979.
4. Mishima S. Clinical investigations on the corneal endothelium. *Ophthalmology.* 1982 Jun;89(6):525-30. doi: 10.1016/s0161-6420(82)34755-7. PMID: 6750487.
5. De Oliveira RC, Wilson SE. Fibrocytes, Wound Healing, and Corneal Fibrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 Feb 7;61(2):28. doi: 10.1167/iovs.61.2.28. PMID: 32084275; PMCID: PMC7326569.
6. Klyce SD. 12. Endothelial pump and barrier function. *Exp Eye Res.* 2020 Sep;198:108068. doi: 10.1016/j.exer.2020.108068. *Epub* 2020 Jul 11. PMID: 32663497.
7. Nguyen TT, Bonanno JA. Bicarbonate, NBCe1, NHE, and carbonic anhydrase activity enhance lactate-H<sup>+</sup> transport in bovine corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Oct 17;52 (11):8086-93. doi: 10.1167/iovs.11-8086. PMID: 21896839; PMCID: PMC3208007.
8. Bonanno JA. Identity and regulation of ion transport mechanisms in the corneal endothelium. *Prog Retin Eye Res.* 2003 Jan;22 (1):69-94. doi: 10.1016/s1350-9462(02)00059-9. PMID: 12597924.
9. Jalimarada SS, Ogando DG, Bonanno JA. Loss of ion transporters and increased unfolded protein response in Fuchs' dystrophy. *Mol Vis.* 2014 Dec 12;20:1668-79. PMID: 25548511; PMCID: PMC4265779.

10. Joyce NC, Harris DL, Mello DM. Mechanisms of mitotic inhibition in corneal endothelium: contact inhibition and TGF-beta2. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 Jul;43(7):2152-9. PMID: 12091410.
11. Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology.* 2011 Jan;118 (1):209-18. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.11.002. PMID: 21199711.
12. Ple-plakon PA, Shtein RM, Musch DC, Blachley T, Saponara F, Woodward MA. Tissue Characteristics and Reported Adverse Events After Corneal Transplantation. *Cornea.* 2013 Oct;32 (10):1339-43. doi: 10.1097/ICO.0b013e3182a0d154. PMID: 23974898.
13. Sarnicola C, Farooq AV, Colby K. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy: Update on Pathogenesis and Future Directions. *Eye Contact Lens.* 2019 Jan;45 (1):1-10. doi: 10.1097/ICL.0000000000000469. PMID: 30005051.
14. Sarnicola E, Sarnicola C, Cheung AY, Holland EJ, Sarnicola V. Surgical Corneal Anatomy in Deep Anterior Lamellar Keratoplasty: Suggestion of New Acronyms. *Cornea.* 2019 Apr;38(4):515-522. doi: 10.1097/ICO.0000000000001845. PMID: 30681518.
15. Eghrari AO, Daoud YJ, Gottsch JD. Cataract surgery in Fuchs corneal dystrophy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010 Jan;21 (1):15-9. doi: 10.1097/ICU.0b013e31828333e9d6. PMID: 19910792.
16. Siu GD, Young AL, Jhanji V. Alternatives to corneal transplantation for the management of bullous keratopathy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014 Jul;25(4):347-52. doi: 10.1097/ICU.0000000000000062. PMID: 24807064.
17. Adamis AP, Filatov V, Tripathi BJ, Tripathi RC. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. *Surv Ophthalmol.* 1993 Sep-Oct;38 (2):149-68. doi: 10.1016/0039-6257 (93) 90099-s. PMID: 8235998.
18. Chung DD, Zhang W, Jatavallabhula K, Barrington A, Jung J, Aldave AJ. Alterations in GRHL2-OVOL2-ZEB1 axis and aberrant activation of Wnt signaling lead to altered gene transcription in posterior polymorphous corneal dystrophy. *Exp Eye Res.* 2019 Nov;188:107696. doi: 10.1016/j.exer.2019.107696. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31233731.
19. Elhalis H, Azizi B, Jurkunas UV. Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Ocul Surf.* 2010 Oct;8 (4):173-84. doi: 10.1016/s1542-0124 (12) 70232-x. PMID: 20964980; PMCID: PMC3061348.
20. <https://www.reviewofcontactlenses.com/article/the-endothelium-and-corneal-transparency-a-clear-connection>
21. Rosado-Adames N, Afshari NA. "Corneal endothelium." Yannoff M. *Ophthalmology*, 4<sup>th</sup> edition. Saunders. 2013;264-8.
22. Bonanno JA. Molecular mechanisms underlying the corneal endothelial pump. *Exp Eye Res.* 2012;95 (1):2-7.
23. He Z, Forest F, Gain P, et al. 3D map of the human corneal endothelial cell. *Sci Rep.* 2016;6(29047).
24. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(3):588-98.
25. Abib FC, Hida RY, dos Santos RM. Corneal endothelium: histology, physiology and in-vivo examination with specular microscope. *JSM Ophthalmol.* 2017;5(4):1063.
26. Wörner CH, Olguin A, Ruiz-García JL, Garzón-Jiménez N. Cell pattern in adult human corneal endothelium. *PLoS One.* 2011;6(5):e19483.
27. Connor CG, Zagrod ME. Contact lens-induced corneal endothelial polymegathism: functional significance and possible mechanisms. *Am J Optom Physiol Opt.* 1986 Jul;63(7):539-44. doi: 10.1097/00006324-198607000-00007. PMID: 3090886.
28. Bonanno JA. Effects of contact lens-induced hypoxia on the physiology of the corneal endothelium. *Optom Vis Sci.* 2001;78(11):783-90.
29. Janson BJ, Alward WL, Kwon YH, et al. Glaucoma-associated corneal endothelial cell damage: a review. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(4):500-6.
30. Kristianslund O, Pathak M, Østern AE, Drolsum L. Corneal endothelial cell loss following cataract surgery in patients with pseudoexfoliation syndrome: a 2-year prospective comparative study. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(4):337-42.
31. Riley MV, Winkler BS, Czajkowski CA, Peters MI. The roles of bicarbonate and CO2 in transendothelial fluid movement and control of corneal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(1):103-12.
32. [https://en.wikipedia.org/wiki/Fuchs%27\\_dystrophy](https://en.wikipedia.org/wiki/Fuchs%27_dystrophy)
33. Nakano T, Inoue R, Kimura T, et al. Effects of brinzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor, on corneal endothelial cells. *Adv Ther.* 2016;33(8):1452-9.
34. Wirtitsch mg, Findl O, Kiss B, et al. Short-term effect of dorzolamide hydrochloride on central corneal thickness in humans with cornea guttata. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(5):621-5.
35. Kwon J, Heo JH, Kim HM, Song JS. Comparison of cytotoxic effects on rabbit corneal endothelium between preservative-free and preservative-containing dorzolamide/timolol. *Korean J Ophthalmol.* 2015;29(5):344-50.
36. Chen W, Li Z, Hu J, et al. Corneal alternations induced by topical application of benzalkonium chloride in rabbit. *PLoS One.* 2011;6(10):e26103.
37. Wu KY, Hong SJ, Wang HZ. Effects of antiglaucoma drugs on calcium mobility in cultured corneal endothelial cells. *Kaohsiung J MedSci.* 2006;22(2):60-7.
38. Goldstein AS, Janson BJ, Skeie JM, Ling JJ, Greiner MA. The effects of diabetes mellitus on the corneal endothelium: a review. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(4):438-50.
39. Roszkowska AM, Tringali CG, Colosi P, Squeri CA, Ferreri G. Corneal endothelium evaluation in type I and type II diabetes mellitus. *Ophthalmologica.* 1999;213(4):258-61.
40. Kim YJ, Kim TG. The effects of type 2 diabetes mellitus on the corneal endothelium and central corneal thickness. *Sci Rep.* 2021;11(1):8324.
41. Zhang K, Zhao L, Zhu C, et al. The effect of diabetes on corneal endothelium: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2021;21(1):78.
42. Kanawa S, Jain K, Sagar V, Yadav DK. Evaluation of changes in corneal endothelium in chronic kidney disease. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(5):1080-3.
43. Alfawaz A. Cytomegalovirus-related corneal endotheliitis: a review article. *Saudi J Ophthalmol.* 2013;27(1):47-9.
44. Zheng X, Yamaguchi M, Goto T, Okamoto S, Ohashi Y. Experimental corneal endotheliitis in rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(2):377-85.
45. Erdem S, Karahan M, Ava S, et al. Examination of the effects of COVID 19 on corneal endothelium. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(8):2295-2300.
46. <https://www.ophtalmologymangement.com/issues/2010/june-2010/recognizing-and-treating-corneal-endothelial-disea>