

Œdème cornéen

V Borderie
M Baudrimont
O Touzeau
L Laroche

Résumé. – L'œdème cornéen est une situation clinique fréquente qui pose des problèmes diagnostiques et thérapeutiques parfois proches de ceux de l'œdème maculaire. La physiopathologie de l'œdème cornéen fait intervenir principalement l'endothélium cornéen (rupture de la barrière endothéliale, atteinte de la fonction de pompe endothéliale), mais aussi le stroma et l'épithélium. Le diagnostic étiologique est fondé sur des arguments anamnestiques, biomicroscopiques et sur la microscopie spéculaire. La plupart des œdèmes cornéens sont d'origine endothéliale, les causes les plus fréquentes étant la kératopathie bulleuse de l'aphake et du pseudophake et la dystrophie de Fuchs. L'examen attentif à la lampe à fente de l'endothélium et de la membrane de Descemet au fort grossissement en fente large (en condition de réflexion spéculaire sur l'endothélio-Descemet) et en rétro-illumination permet souvent un diagnostic précis des pathologies endothéliodescémétiques. Celles-ci se caractérisent par des lésions histologiques et ultrastructurales bien définies. Le traitement de l'œdème cornéen évolué est la kératoplastie transfixiante dont le pronostic varie en fonction de la cause de l'œdème.

© 1999, Elsevier, Paris.

Physiopathologie de l'œdème cornéen

Régulation de l'hydratation cornéenne

Hydratation du stroma cornéen

L'hydratation du stroma cornéen (H) représente le rapport entre le poids d'eau du stroma et le poids sec du stroma (en mg d'eau par mg de poids sec). Elle est linéairement liée à l'épaisseur cornéenne (e, en mm) selon la formule $H = 8e - 0,7$. Sa valeur normale est de 3,04 mg H₂O/mg de poids sec dans le stroma antérieur et 3,85 mg H₂O/mg de poids sec dans le stroma postérieur. À l'état normal, la cornée contient 78 % d'eau et a une épaisseur de 0,52 mm^[53].

La pression de gonflement du stroma cornéen (PG) correspond à la force nécessaire in vitro (cornée isolée) pour éviter un gonflement du stroma. Elle est due aux charges négatives des protéoglycanes qui entourent les fibrilles de collagène. Celles-ci tendent à éloigner les molécules les unes des autres et donc à augmenter l'épaisseur cornéenne et l'hydratation du stroma. Cette pression de gonflement est de l'ordre de 55 mmHg. Elle diminue exponentiellement lorsque l'hydratation cornéenne augmente.

La pression d'imbibition du stroma (PI) est égale à la pression négative qu'il faut maintenir dans des microcanules remplies de sérum salé et implantées dans le stroma cornéen in vivo pour éviter tout mouvement liquidien dans les canules. Ceci montre que le stroma est maintenu in vivo dans un état de déshydratation relative. En valeur absolue, la PI augmente avec la PG, qui tend à créer une rétention d'eau au niveau du stroma, et diminue avec la pression intraoculaire (PIO), qui tend à créer une sortie d'eau hors du stroma,

selon la formule : $PI = PIO - PG$. Pour une PIO égale à 15 mmHg et une PG égale à 55 mmHg, la PI est égale à -40 mmHg. Quand la PIO dépasse la PG, la PI devient positive (ce qui signifie un flux liquidien hors du stroma) et un œdème sous-épithélial apparaît. Cette situation est réalisée pour des valeurs élevées de la PIO (glaucome aigu) ou pour des valeurs basses de la PG (œdème cornéen).

L'endothélium et l'épithélium permettent de réguler l'hydratation du stroma et de lutter contre l'œdème stromal (fonction de déshydratation ou de déturgescence). Après désépithélialisation, on obtient une augmentation d'épaisseur de la cornée qui ne dépasse pas le double de l'épaisseur normale, l'œdème siège dans le stroma antérieur. En revanche, après destruction de l'endothélium et de la Descemet, l'œdème cornéen est beaucoup plus important et l'épaisseur cornéenne est multipliée par trois en 4 heures puis peut atteindre cinq fois l'épaisseur normale. La décompensation survient en dessous de 300 à 500 cellules/mm²^[53].

Fonctions de l'endothélium

Fonction de barrière endothéliale

Elle est assurée par les jonctions intercellulaires des parois latérales des cellules endothéliales : *tight junctions*, ou jonctions étanches, présentes à la partie apicale des parois latérales et *gap junctions* ou jonctions communicantes. Ces jonctions sont perméables à l'eau et aux petites molécules. La barrière endothéliale s'oppose au flux liquidien de la chambre antérieure vers le stroma cornéen en empêchant la diffusion des grosses molécules. Cette fonction de barrière est altérée par l'absence de calcium, l'exposition à la diamide et les variations de pH en dehors de l'intervalle 6,8-8,2. La perfusion de l'endothélium de lapin avec un milieu sans calcium désintègre les complexes de jonction et provoque un œdème stromal ; la diamide oxyde le glutathion intracellulaire. Elle peut être appréciée in vivo en étudiant la perméabilité de l'endothélium à la fluorescéine par fluorophotométrie.

Le diabète a des conséquences sur l'hydratation du stroma cornéen. Ainsi, l'augmentation d'épaisseur de la cornée et la fonction de barrière endothéliale après stress hypoxique sont diminuées chez le diabétique, alors que les capacités de récupération de l'œdème hypoxique ne sont pas altérées^[98].

Fonction de pompe endothéliale

Elle est essentielle au maintien d'un niveau relativement bas d'hydratation stromale compatible avec la transparence cornéenne. Cette fonction de pompe

Vincent Borderie : Praticien hospitalier, service d'ophtalmologie (Pr Laroche).
Marie Baudrimont : Maître de conférence des Universités, praticien hospitalier, service d'anatomie pathologique B.
Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France.
Olivier Touzeau : Assistant, service d'ophtalmologie (Pr Laroche).
Laurent Laroche : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service.
Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Borderie V, Baudrimont M, Touzeau O et Laroche L. Œdème cornéen. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 21-200-C-25, 1999, 15 p.

est un mécanisme actif nécessitant de l'énergie. Le transport d'eau à travers l'endothélium cornéen se fait en fonction du gradient d'ions bicarbonates et sodium entre le stroma et la chambre antérieure. Pour entraîner une déshydratation (déturgescence) du stroma, la cellule endothéliale augmente la concentration des ions bicarbonates et sodium dans l'humeur aqueuse. L'anhydrase carbonique des cellules endothéliales permet une libération d'ions bicarbonates dans la chambre antérieure en catalysant la production de ces ions à partir de dioxyde de carbone et d'eau. L'ATPase Na^+/K^+ présente sur la membrane latérale des cellules endothéliales a un rôle essentiel. Elle transporte le sodium hors de la cellule vers la chambre antérieure et le potassium à l'intérieur de la cellule (trois Na^+ contre deux K^+). L'augmentation de la concentration du sodium libre dans l'humeur aqueuse (143 mEq/L dans l'humeur aqueuse versus 134 mEq/L dans le stroma) crée un flux d'eau, via les espaces intercellulaires, du stroma vers la chambre antérieure. Le nombre de sites d'ATPase est d'environ 3×10^6 /cellule et modulable. Le fonctionnement de la pompe endothéliale nécessite la présence de glucose, d'oxygène et de certains ions (bicarbonates). Il est inhibé de manière réversible par le froid et chimiquement par l'iodoacétate (inhibiteur de la glycolyse), le cyanite, l'ouabaine, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

La fonction de pompe endothéliale peut être appréciée en étudiant la récupération de l'œdème induit par stress hypoxique de la cornée (lentille dure à faible perméabilité à l'oxygène). L'augmentation d'épaisseur cornéenne sous lentille de contact survient après 30 minutes de port et est maximale vers 3 heures. Elle est de l'ordre de 10 à 15 % en cas de port nocturne de lentilles souples hydrophiles, plus faible pour les lentilles rigides perméables aux gaz. La capacité de déturgescence après stress hypoxique diminue avec l'ancienneté du port des lentilles.

Il faut remarquer que les réserves cellulaires endothéliales sont très importantes. Ainsi, un modèle théorique basé sur le taux de perte cellulaire endothéliale annuel permet de prévoir une longévité de l'endothélium (temps au bout duquel surviendrait la décompensation) de 200 ans pour une perte de 0,5 % par an (taux physiologique chez l'adulte), de 100 ans pour une perte de 1,0 % par an, de 50 ans pour une perte de 2,0 % par an et de 33 ans pour une perte de 3,0 % par an [21].

Cicatrisation

Les mécanismes de cicatrisation de l'endothélium cornéen sont particuliers. L'endothélium humain est quasiment incapable de se multiplier par mitose. Ainsi, après destruction de cellules endothéliales, le recouvrement indispensable de la membrane de Descemet ne peut se faire que par extension des cellules voisines. Les cellules lésées desquament dans la chambre antérieure. Les cellules voisines intactes émettent des pseudopodes (dès la 30^e minute chez le lapin), rompent leurs jonctions intercellulaires (vers la 60^e heure chez le lapin) et migrent vers la zone pathologique (vitesse de migration : 0,5 à 1 mm par jour). Les mouvements cellulaires sont facilités par la polymérisation de l'actine f cytoplasmique. La morphologie cellulaire est modifiée avec un allongement des cellules et une perte de leur forme hexagonale. Lorsque les cellules se rencontrent au niveau de la zone dépourvue d'endothélium, l'inhibition de contact induit un arrêt de leur migration. Les jonctions intercellulaires se reforment et la barrière endothéliale se reconstitue. La récupération de la fonction de pompe est plus longue et demande plusieurs jours à plusieurs mois suivant l'importance du traumatisme initial. Les cellules recouvrent leur morphologie hexagonale en 2 à 3 mois [51].

Après un stress, les cellules endothéliales peuvent subir une métaplasie fibroblastique qui a pour conséquences la perte de la fonction de pompe et la production de collagène essentiellement de type IV. En cas de rupture de la membrane de Descemet, les cellules endothéliales sécrètent une nouvelle membrane basale sans résorber la membrane de Descemet lésée. Elle peuvent subir une métaplasie fibroblastique transitoire pendant cette phase de réparation, puis reprendre secondairement une morphologie endothéliale.

Fonctions de l'épithélium

La fonction de barrière épithéliale est assurée par les jonctions étanches entre les cellules épithéliales et la présence de glycocalix à la surface des cellules superficielles. Elle s'oppose au flux liquidien des larmes vers le stroma cornéen.

Un transport actif de sodium vers le stroma (ATPase Na^+/K^+ inhibée par l'ouabaine, potentialisée par l'amphotéricine B ou l'argent) est possible, mais le flux net de sodium se fait vers les larmes. Le transport actif de chlore vers les larmes est régulé par des récepteurs bêta-adrénergiques (adénylate-cyclase, acide monophosphorique cylique second messenger) stimulés par l'adrénaline et la théophylline. La densité en récepteurs est diminuée après administration locale d'adrénaline et augmentée après section du ganglion sympathique cervical supérieur. Le flux net de sodium et de chlore à travers l'épithélium vers les larmes contribue à la fonction de déturgescence du stroma.

Évaporation à la surface cornéenne

Elle joue un rôle relatif dans la fonction de déturgescence du stroma. L'épaisseur cornéenne est plus basse de 5 % le jour que la nuit. Le port de lentilles de contact augmente l'évaporation du film lacrymal, induit un larmolement réflexe, diminue le clignement palpébral, modifie l'osmolarité des larmes et entraîne une stagnation des larmes derrière la lentille.

Étiologie de l'œdème cornéen

L'œdème cornéen peut résulter d'une altération de la fonction de pompe endothéliale, d'une atteinte de la barrière endothéliale, d'une augmentation de la pression d'imbibition du stroma ou d'une atteinte de la barrière épithéliale. Ainsi, le primum movens de l'œdème cornéen peut intéresser l'endothélium, le stroma ou l'épithélium. Les atteintes fonctionnelles peuvent être secondaires à des processus intrinsèques (pathologies génétiques ou liées à l'âge) ou extrinsèques.

L'œdème cornéen entraîne une augmentation de l'épaisseur cornéenne, une diminution de la transparence cornéenne par augmentation du diamètre des fibrilles de collagène du stroma et modification de leur agencement spatial, et une irrégularité de la surface cornéenne. Tous ces effets retentissent sur la vision. Si une augmentation de l'épaisseur cornéenne allant jusqu'à 70 % de l'épaisseur normale peut permettre le maintien d'une acuité visuelle correcte, l'apparition de l'œdème épithélial entraîne une baisse de la vision profonde.

Symptomatologie

Signes de l'œdème cornéen débutant

Les signes fonctionnels comportent la sensation de brouillard prédominant le matin et s'estompant dans la journée et la perception de halos colorés autour des sources lumineuses. Au kératomètre de Javal, les mires sont irrégulières. À la lampe à fente, la surface épithéliale est irrégulière en lumière bleue après instillation de fluorescéine, la leur pupillaire est inhomogène en rétroillumination (pupille dilatée). La pachymétrie ultrasonore ou optique objective une augmentation de l'épaisseur cornéenne centrale (> 0,55 mm).

Signes de l'œdème cornéen constitué

Les signes fonctionnels comportent la baisse d'acuité visuelle, les douleurs, la photophobie et le larmolement lors de la rupture de bulles épithéliales. La gêne visuelle est d'abord maximale le matin avec une amélioration au cours de la journée, puis permanente. La symptomatologie douloureuse peut devenir très sévère lors de la formation des bulles sous-épithéliales et peut entraîner un blépharospasme. Elle diminue lorsque se forme une fibrose sous-épithéliale.

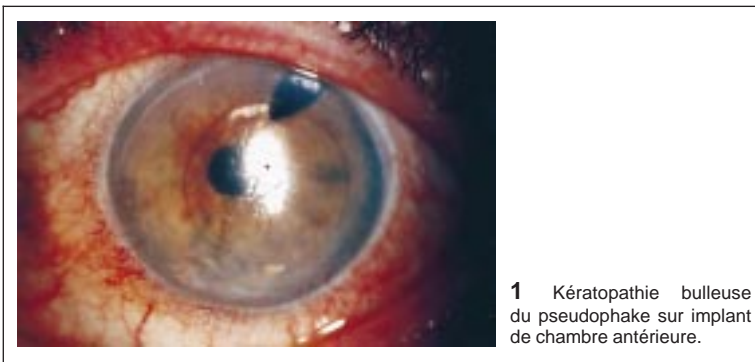
À la lampe à fente, on observe une irrégularité marquée de la surface épithéliale et un épaississement de l'épithélium, des bulles sous-épithéliales (œdème épithélial), un épaississement du stroma qui devient opalescent, des plis et une irrégularité de la membrane de Descemet sources d'astigmatisme postérieur. La pachymétrie objective une augmentation importante de l'épaisseur cornéenne centrale. L'œdème cornéen est sensible aux variations de la PIO et augmente avec celle-ci. On regroupe sous le terme de kératopathie bulleuse tout œdème cornéen s'accompagnant de la formation de bulles sous-épithéliales, quelle qu'en soit la cause. À un stade très évolué, se forme une fibrose sous-épithéliale visible en fente et entraînant souvent une diminution relative de l'épaisseur cornéenne. Par la suite, une néovascularisation cornéenne peut se former.

Lorsque l'œdème cornéen devient important, la visualisation des autres structures de l'œil devient difficile et il est souvent délicat d'apprécier la part respective de la cornée, du cristallin, de la macula et du nerf optique dans la baisse de la vision. Il est alors utile de s'aider du test de Maddox ou de Watzke, de l'échographie en mode B, du champ visuel au périmètre de Goldmann, voire de tests électrophysiologiques ou de tests de la fonction maculaire pour rechercher une cause extracornéenne de mauvaise vision.

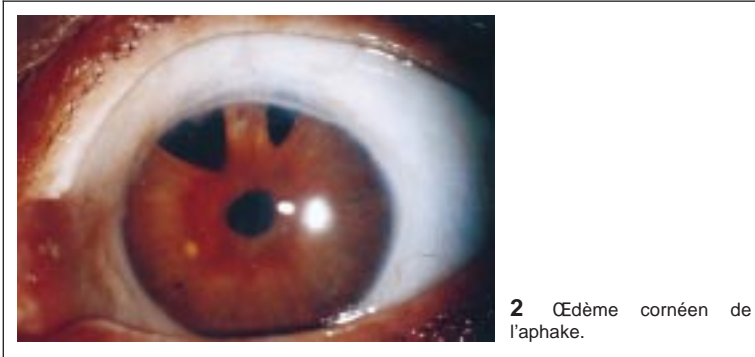
Étiologie

Causes endothéliales

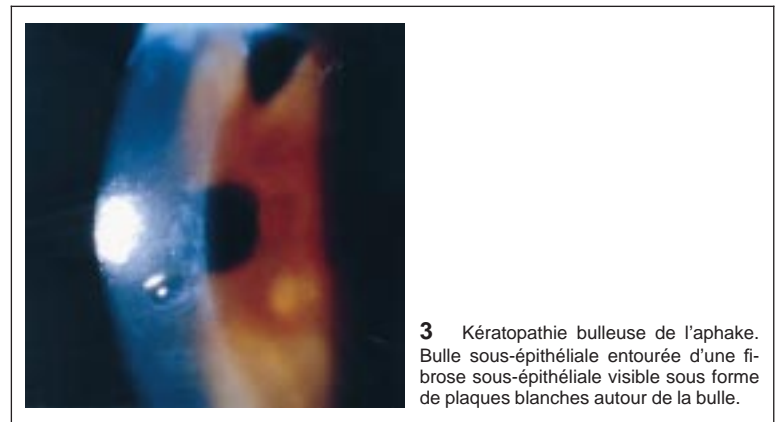
L'évaluation morphologique fine de l'endothélium fait appel à la lampe à fente avec un grossissement de x 40 et une fente de 30 à 45° permettant de se mettre en condition de réflexion spéculaire sur la membrane de Descemet, à l'utilisation du verre d'Eisner et à la microscopie spéculaire. L'observation de l'endothélium nécessite une cornée relativement claire. Elle devient donc difficile lorsque l'œdème cornéen est à un stade avancé.



1 Kératopathie bulleuse du pseudophake sur implant de chambre antérieure.



2 Œdème cornéen de l'aphaque.



3 Kératopathie bulleuse de l'aphaque. Bulle sous-épithéliale entourée d'une fibrose sous-épithéliale visible sous forme de plaques blanches autour de la bulle.



4 Kératopathie bulleuse de l'aphaque. Vastes bulles sous-épithéliales bien visibles en lumière bleue après instillation de fluorescéine.

Causes traumatiques

Kératopathie bulleuse de l'aphaque et du pseudophake

• Épidémiologie

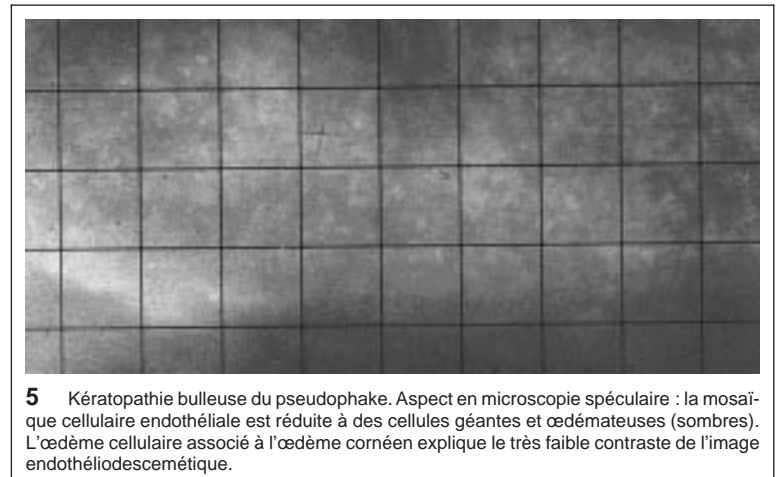
Bien que le pourcentage d'opérations de la cataracte qui se compliquent d'un œdème cornéen soit faible, le grand nombre d'opérations réalisées chaque année dans les pays industrialisés rend compte de la fréquence de la kératopathie bulleuse de l'aphaque et du pseudophake qui représente la première indication de la greffe de cornée dans le cadre des œdèmes cornéens. La constitution de l'œdème pouvant être très retardée par rapport à la chirurgie, le taux d'œdèmes cornéens postopératoires augmente avec le recul par rapport à l'intervention. Il a augmenté avec le temps pour atteindre un maximum à la fin des années 1980. Il a considérablement diminué avec les progrès de la chirurgie de la cataracte. Il était proche de 50 % avec les premiers implants de chambre antérieure puis inférieur à 10 % avec les modèles suivants, de 4 à 9 % avec les implants clippés à l'iris, de 1 % en cas d'extraction intracapsulaire sans implantation ni issue de vitré [16]. Parmi les implants de chambre antérieure, les implants à anses fermées sont ceux qui ont donné le plus d'œdèmes cornéens. Une étude récente [87] rapporte un taux d'œdèmes cornéens de 14 % après un suivi moyen de 10 ans après implantation en chambre antérieure. L'extraction extracapsulaire associée à une implantation en chambre postérieure a entraîné une diminution du taux à 0,1-0,3 % [22, 78]. Il est proche de 0,1 % en cas de phacoémulsification avec implantation dans le sac capsulaire.

• Clinique

L'œdème cornéen (fig 1, 2) peut être immédiat après l'intervention ou peut apparaître après un intervalle libre. Celui-ci est très variable et peut atteindre plusieurs années et même plusieurs décennies. Il est en moyenne de 5 ans pour les implants de chambre antérieure [56]. Les signes fonctionnels sont ceux présents dans tout œdème cornéen sans particularité liée à l'étiologie. L'œdème est souvent localisé à la partie supérieure et en périphérie de la cornée au début. Il intéresse progressivement la totalité de la périphérie cornéenne puis la cornée centrale. Il se manifeste au début par une irrégularité de la face postérieure de la cornée donnant souvent un aspect en argent battu de la membrane de Descemet. À un stade peu avancé, l'examen de la mosaïque endothéliale en réflexion spéculaire au grossissement $\times 40$ montre une visibilité anormalement bonne des cellules endothéliales liée à l'augmentation de leur taille. Les précipités rétrocornéens pigmentés sont fréquents, probablement liés aux dégâts iriens chroniques. L'épaisseur cornéenne augmente progressivement avec formation de plis de la membrane de Descemet. L'évolution se fait vers l'apparition des bulles sous-épithéliales (fig 3, 4) avec une symptomatologie douloureuse souvent sévère, puis vers la constitution d'une fibrose sous-épithéliale.

En *microscopie spéculaire*, lorsque l'endothélium est encore visible, on retrouve une diminution importante de la densité endothéliale avec un polymorphisme sévère, une dispersion pigmentaire et un œdème cellulaire, puis une disparition de l'endothélium (fig 5). Cet examen peut permettre de découvrir une dystrophie endothéliodescémétique associée [16].

Une forme particulière, le *syndrome de Brown-McLean*, associe un œdème cornéen périphérique débutant en inférieur à des dépôts rétrocornéens brun



5 Kératopathie bulleuse du pseudophake. Aspect en microscopie spéculaire : la mosaïque cellulaire endothéliale est réduite à des cellules géantes et œdémateuses (sombres). L'œdème cellulaire associé à l'œdème cornéen explique le très faible contraste de l'image endothéliodescémétique.

orangé de pigments. L'œdème est très tardif par rapport à la chirurgie et la cornée centrale reste en générale claire. Il est sensible aux corticoïdes locaux. La kératopathie bulleuse peut se compliquer d'*ulcères de cornée d'origine infectieuse* dans environ 5 % des cas [62]. Le germe le plus fréquent est le streptocoque. Cette complication est favorisée par l'utilisation de corticoïdes locaux, de lentilles pansements, par la formation de bulles et par la durée d'évolution de la pathologie.

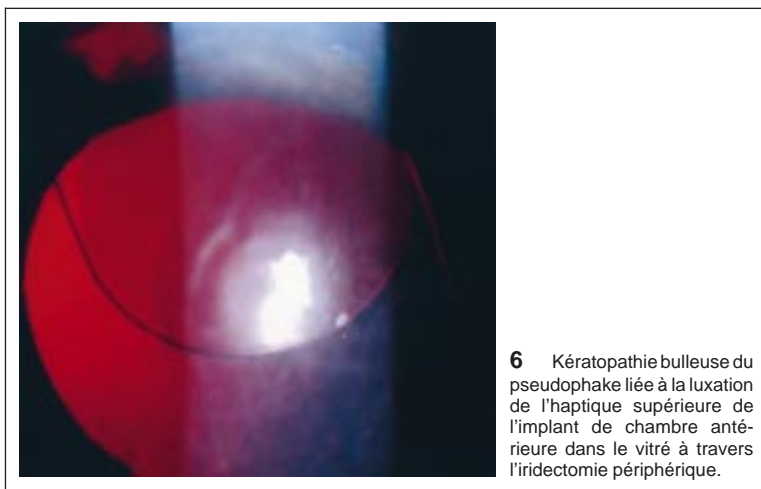
• Facteurs préopératoires

Les causes préopératoires des kératopathies bulleuses de l'aphaque et du pseudophake correspondent aux pathologies préexistantes de l'endothélium cornéen. Il s'agit essentiellement d'endothéliums primitivement pauvres (densité endothéliale faible) ou présentant un polymorphisme anormalement important (coefficient de variation de la surface cellulaire endothéliale élevé, diminution du pourcentage de cellules hexagonales), ou de patients ayant une cornée guttata ou une dystrophie de Fuchs [80]. La perte cellulaire endothéliale postopératoire est grossièrement proportionnelle au pléomorphisme endothélial préopératoire. Les dystrophies endothéliodescémétiques sont beaucoup plus fréquentes chez les patients ayant une kératopathie bulleuse sur implant de chambre postérieure (plus de 50 %) que chez ceux ayant une kératopathie bulleuse sur implant de chambre antérieure (environ 10 %) [63].

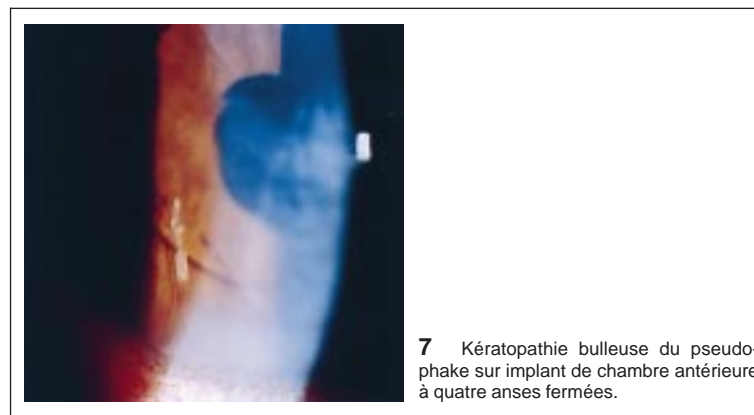
• Facteurs peropératoires

Les causes peropératoires comportent :

- la taille de l'incision (plus celle-ci est grande, plus la perte endothéliale est importante) et son site (les incisions supérieures sont plus nocives que les incisions temporales, les cornéennes plus nocives que les sclérales) ;
- les déformations de la cornée (aplatissement de la chambre antérieure) ;
- le contact de l'implant ou d'un instrument avec l'endothélium : les implants en PMMA ou en silicone peuvent adhérer aux cellules endothéliales et les détacher de l'endothélium lors de leur introduction dans l'œil ;



6 Kératopathie bulleuse du pseudophaque liée à la luxation de l'haptique supérieure de l'implant de chambre antérieure dans le vitré à travers l'iridectomie périphérique.



7 Kératopathie bulleuse du pseudophaque sur implant de chambre antérieure à quatre anses fermées.

- l'issue de vitré avec contact du vitré avec l'endothélium, le contact de l'iris, du noyau du cristallin ou de fragments de celui-ci avec l'endothélium ;
- l'irrigation de la chambre antérieure avec une solution inadaptée : le sérum physiologique est plus toxique pour l'endothélium que le Ringer lactate qui est lui-même plus toxique que le BSS®, lui-même plus toxique que le BSS® Plus ;
- l'injection de drogues dans la chambre antérieure : conservateurs contenus dans les solutions d'adrénaline, acétylcholine 1 %, mitomycine ;
- l'injection d'air dans la chambre antérieure ou la formation de bulles d'air au cours de la phacoémulsification ;
- les ultrasons à proximité de l'endothélium ;
- les décollements traumatiques peropératoires de la membrane de Descemet ;
- les brûlures cornéennes dues à l'augmentation de température de la sonde de phacoémulsification ;
- la formation de radicaux libres secondaire aux oscillations de la sonde de phacoémulsification ;
- les saignements en chambre antérieure.

L'utilisation de substances viscoélastiques pendant la chirurgie de la cataracte a un effet protecteur démontré vis-à-vis de la perte endothéliale. L'effet protecteur du hyaluronate de sodium est moins important que celui de la chondroïtine sulfate associée au hyaluronate de sodium, essentiellement en cas de chirurgie compliquée. Les substances viscoélastiques de haute viscosité ont un meilleur pouvoir protecteur. L'effet protecteur du méthylcellulose est inférieur à celui du hyaluronate de sodium [71].

• Facteurs postopératoires

Les causes postopératoires comportent le contact intermittent de l'haptique ou de l'optique (en cas d'athalémie) d'un implant de chambre antérieure avec l'endothélium qui est favorisée par le déplacement de l'implant (luxation d'une haptique dans le vitré à travers une iridectomie périphérique (fig 6), implant de diamètre insuffisant) ou sa dislocation, les implants pupillaires (sources d'uvéite chronique avec œdème maculaire cystoïde, hypertension et œdème cornéen), les implants à anses fermées (fig 7), le contact du vitré avec l'endothélium (aphakie avec rupture de la hyaloïde antérieure), le port d'une lentille d'aphakie (l'œdème étant définitif ou réversible après arrêt du port de la lentille), les synéchies antérieures périphériques, les uvéites chroniques, le glaucome secondaire, l'endophtalmie, voire l'invasion épithéliale de la chambre antérieure.

La perte cellulaire endothéliale moyenne après chirurgie de la cataracte, mesurée en microscopie spéculaire, se fait en plusieurs phases. La perte la plus importante a lieu au cours des 3 premiers mois. Elle est due aux lésions mécaniques et toxiques peropératoires de l'endothélium. Celles-ci entraînent une mort cellulaire localisée au niveau du site lésionnel (contact avec

l'implant, etc) avec desquamation des cellules mortes dans la chambre antérieure. La perte cellulaire varie suivant la technique chirurgicale. La chirurgie de la cataracte entraîne un polymorphisme endothélial : anisocytose objectivée par l'augmentation du coefficient de variation de la surface cellulaire endothéliale et pléomorphisme objectivé par la diminution du pourcentage de cellules hexagonales. Ces phénomènes correspondent à la cicatrisation de l'endothélium. La régularité de la mosaïque cellulaire endothéliale est restaurée au troisième mois en cas de chirurgie de la cataracte non compliquée. Après phacoémulsification avec implantation dans le sac capsulaire, le taux de perte cellulaire endothéliale a été évalué à 9 % à 1 an et 12 % à 3 ans. Le taux de perte endothéliale annuelle demeure par la suite plus important que le taux annuel de perte endothéliale d'un œil phaque, mais relativement faible et la morphologie cellulaire endothéliale reste normale. Si au contraire il persiste une cause postopératoire d'atteinte endothéliale (inflammation chronique, implant de chambre antérieure à anses fermées, implant à support irien, implant de chambre antérieure mobile, sources de rupture chronique de la barrière hématoaqueuse), le taux de perte cellulaire est anormalement élevé. Les dégâts endothéliaux peuvent être localisés (par exemple au niveau d'une zone de contact intermittent avec l'haptique d'un implant de chambre antérieure mobile) ou diffus. Dans les deux cas, il existe un processus cicatriciel chronique avec un polymorphisme endothélial chronique. L'évolution aboutit progressivement à l'œdème cornéen lorsque la densité endothéliale est trop basse pour que les fonctions de barrière et de pompe endothéliales soient maintenues.

• Histologie

Il existe une disparition complète de l'endothélium ou une perte cellulaire endothéliale importante, un épaississement de la membrane de Descemet, un œdème stromal, une diminution de la densité kératocytaire parallèle à l'importance de l'œdème stromal, une fibrose sous-épithéliale, une membrane fibreuse rétrocornéenne [56]. Des cellules inflammatoires et des macrophages peuvent être présents dans le stroma postérieur et à la face postérieure de la cornée, mais aussi sur l'implant ou dans les zones de fibrose angulaire ou au niveau du corps ciliaire (zones de contact avec les haptiques). Les haptiques des implants de chambre antérieure peuvent être entourées d'un granulome à corps étranger. L'activité cytochrome oxydase de l'endothélium est très faible [96].

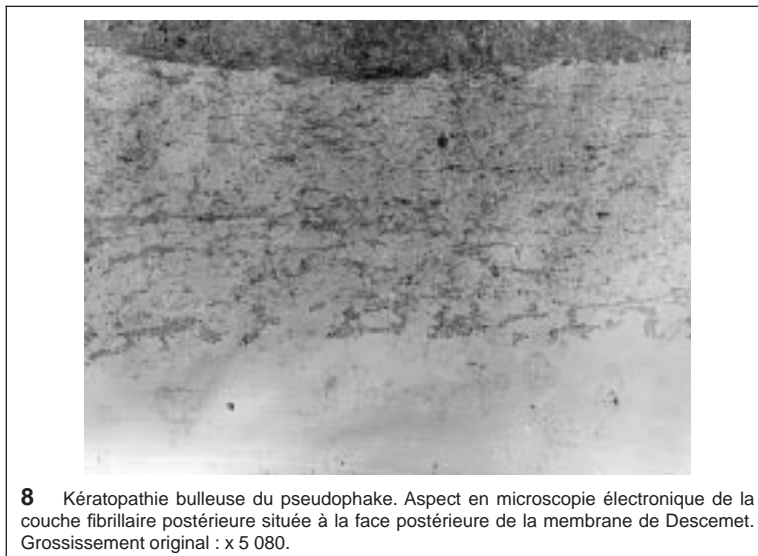
• Microscopie électronique à transmission (tableau I)

L'ultrastructure de la membrane de Descemet est altérée [44]. La couche fœtale de la Descemet (ABZ ou *anterior banded zone*), qui est sécrétée par l'endothélium entre le 4^e mois et la fin de la grossesse, est normale (périodicité 100-110 nm, épaisseur 3 µm). La membrane de Descemet postérieure (PNBZ ou *posterior non banded zone*) a une épaisseur correspondant habituellement à l'âge de survenue de l'atteinte endothéliale (son épaisseur normale est de 3 µm à 20 ans et 10 µm à 80 ans). Elle est recouverte en arrière par une couche postérieure de collagène fibrillaire moins dense, composée de fibrilles de collagène de 20 nm de diamètre et d'un matériel amorphe (fig 8). Son épaisseur varie de 0,5 à 8,5 µm. Dans certains cas, une couche postérieure de

Tableau I. – Diagnostic différentiel anatomopathologique.

	Kératopathie bulleuse du pseudophaque	Dystrophie de Fuchs	Dystrophie postérieure polymorphe	Dystrophie endothéliale congénitale héréditaire	Syndrome endothélial iridocornéen
Descemet fœtale (ABZ)	normale	normale	normale ou diminuée	normale	normale
Descemet néonatale (PNBZ)	normale pour l'âge de début de la pathologie	très fine ou absente	très fine ou absente	très fine ou absente	normale ou fine
Couches postérieures	couche périodique parfois présente couche fibrillaire	couche périodique (collagène VIII) couche fibrillaire	couches fibrillaire et périodique avec parfois des cellules fibroblastiques	couches fibrillaire et périodique	couche périodique (collagène VIII)
Endothélium	atrophique ou absent	cellules normales, cellules fibroblastiques	pluristratifié, cellules épithélioïdes CK+, cellules normales, cellules fibroblastiques	souvent atrophique, focalement pluristratifié, cellules fibroblastiques	pluristratifié, cellules épithélioïdes CK+, cellules normales, cellules fibroblastiques

ABZ : *anterior banded zone* ; PNBZ : *posterior non banded zone* ; CK+ : cytochromes.



8 Kératopathie bulleuse du pseudophrax. Aspect en microscopie électronique de la couche fibrillaire postérieure située à la face postérieure de la membrane de Descemet. Grossissement original : x 5 080.

collagène périodique (périodicité 100-110 nm) est retrouvée entre la couche fibrillaire et la PNBZ. Il faut alors discuter une dystrophie endothéliodescémétique associée à la kératopathie bulleuse et ayant favorisé sa survenue. Les cellules endothéliales ont une épaisseur diminuée [48]. Quand elle est présente, la fibrose sous-épithéliale peut dissocier la membrane basale épithéliale et la membrane de Bowman [46]. Des fibrilles de collagène à longue périodicité (110 nm) peuvent être présentes dans le stroma [46].

En microscopie électronique à balayage, il existe une perte cellulaire importante avec des cellules de grande taille, voire une absence complète de cellules endothéliales [48].

Ljubimov [57] a étudié les modifications de la matrice extracellulaire dans les kératopathies bulleuses de l'aphax et du pseudophrax et dans les échecs de greffe pour kératopathie bulleuse. La fibrose acellulaire entre l'épithélium et la membrane de Bowman est composée principalement de fibronectine, de ténascine, de perlecan, de décorine et de collagènes I, III, IV, V, VIII, XII et XIV, mais aussi de laminine 1, de laminine 5, d'entactine/nidogène et de bamacan (*basement membrane chondroitin sulfate proteoglycan*). La fibrose cellulaire sous-épithéliale comporte des cellules exprimant la vimentine et l'alpha-actine du muscle lisse (myofibroblastes), mais pas les cytokératines, dans une matrice extracellulaire de même composition que la fibrose acellulaire. La couche fibreuse postérieure rétrodescémétique est composée de collagènes I, III, IV, V, VI, VIII, XII et XIV, de ténascine, de fibronectine, de décorine, de bamacan, de perlecan, de laminine et d'entactine/nidogène. La quantité de collagène VIII retrouvé dans la membrane de Descemet (avec la couche fibreuse postérieure) est augmentée par rapport à la cornée normale [46]. Dans le stroma, des dépôts de ténascine peuvent se former. Leur présence dans le stroma moyen est corrélée à la profondeur de la baisse de vision. Ils sont constamment retrouvés en cas d'échec de kératoplastie. L'expression de la ténascine C, facteur modulateur de la migration et de l'adhésion cellulaire, est augmentée au cours de la kératopathie bulleuse avec une expression anormale de certaines isoformes spécifiques. Ceci pourrait jouer un rôle aggravant de la pathologie bulleuse [58]. Des dépôts de fibrilline-1 sont également retrouvés dans la couche postérieure fibrillaire, dans la membrane basale épithéliale et dans la fibrose sous-épithéliale [58]. Une accumulation de résidus β -galactose et B-D-galactose (1-3)-D-N-acétylgalactosamine a été mise en évidence dans la membrane de Descemet [46].

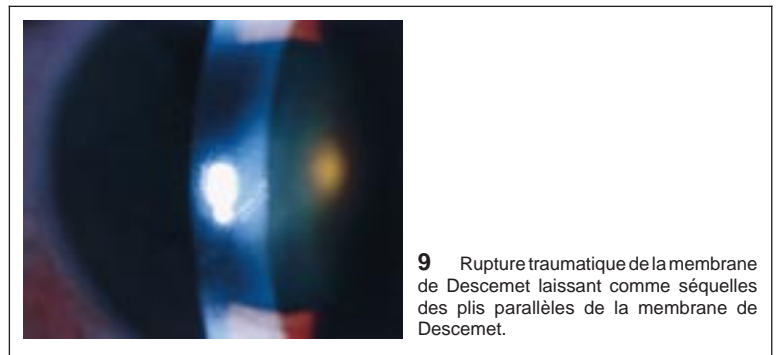
L'acide ribonucléique messager de l'interleukine-1 α et de l'interleukine-8 est présent dans les cornées présentant une kératopathie bulleuse [84], ce qui reflète le rôle de l'inflammation dans cette pathologie.

Autres œdèmes cornéens d'origine chirurgicale

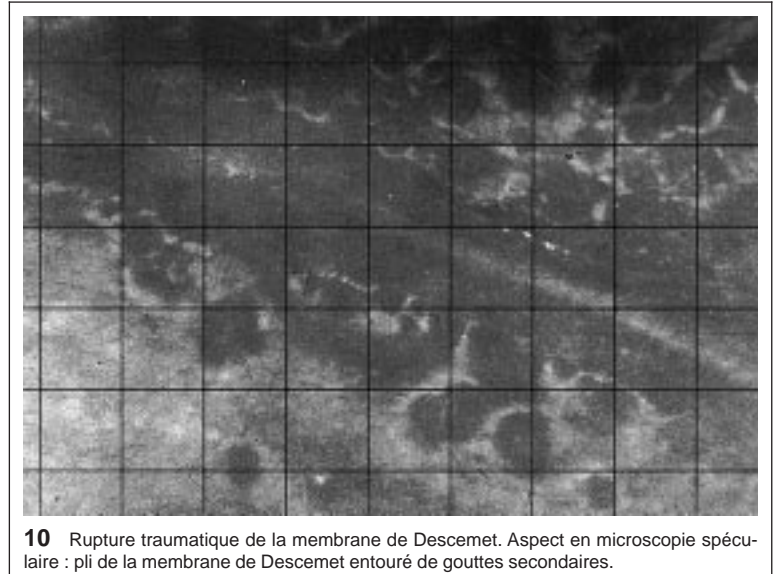
Une kératopathie bulleuse peut compliquer d'autres interventions chirurgicales intraoculaires : vitrectomie, notamment associée à un tamponnement par une huile de silicone ; chirurgie du décollement de rétine ; chirurgie réfractive de la myopie utilisant des implants de chambre antérieure ou précristalliniens ; chirurgie filtrante (rôle de l'athalémie) ; greffe de cornée ; iridotomie au laser argon (surtout sur une cornée ayant une dystrophie endothéliodescémétique préexistante) [99]. La fréquence de l'œdème cornéen après vitrectomie est proche de 3 %.

Traumatismes et brûlures

Les ruptures traumatiques de l'endothélio-Descemet peuvent être dues aux forceps (avec des lignes de rupture de la membrane de Descemet à la lampe à fente et des lignes de vergetures de la membrane de Descemet en microscopie électronique à balayage visibles sous forme de guttata secondaire en microscopie spéculaire) (fig 9, 10), à une contusion appuyée ou à un hydrops



9 Rupture traumatique de la membrane de Descemet laissant comme séquelles des plis parallèles de la membrane de Descemet.



10 Rupture traumatique de la membrane de Descemet. Aspect en microscopie spéculaire : pli de la membrane de Descemet entouré de gouttes secondaires.

compliquant l'évolution d'un kéraocône ou parfois d'une dégénérescence pellucide marginale. Les lésions dues aux forceps peuvent entraîner un œdème cornéen chez le nouveau-né, habituellement résolutif après quelques semaines ou quelques mois, laissant comme séquelles des plis parallèles de la membrane de Descemet, typiquement verticaux. Les bords de la membrane de Descemet sont enroulés en histologie. Une transformation épithélioïde des cellules endothéliales a été rapportée [94]. L'œdème est dû à une atteinte de la barrière endothéliale. Le processus de cicatrisation après rupture de l'endothélio-Descemet s'accompagne habituellement d'une résorption de l'œdème. Néanmoins, l'œdème peut être définitif ou peut se reconstituer par la suite.

Les contusions oculaires et plaies du globe peuvent entraîner un œdème cornéen. Les lésions dues aux *air bags* comportent un œdème cornéen avec des plis descémétiques marqués [31]. L'œdème peut s'accompagner d'un recul de l'angle et d'un hyphéma. Le mécanisme lésionnel dans les plaies du globe peut être direct (lésions mécaniques endothéliales) ou indirect par l'intermédiaire de l'inflammation, d'un glaucome secondaire, d'un hyphéma ou de synéchies antérieures.

Les *corps étrangers de l'angle* sont sources d'œdème cornéen chronique progressif, débutant souvent à la partie inférieure de la cornée.

Les *brûlures caustiques de la cornée*, notamment par une base, peuvent entraîner un œdème cornéen par nécrose cellulaire endothéliale toxique.

D'autres processus physiopathologiques plus rares ont été rapportés, notamment l'œdème de cornée induit par l'hypoxie en haute altitude, l'œdème induit par le froid chez des patients ayant des lésions du trijumeau ou par l'abus d'anesthésique de contact.

Atteintes endothéliales toxiques

Un grand nombre de drogues, ainsi que leur véhicule et leurs conservateurs, peuvent être toxiques pour l'endothélium. Elles sont beaucoup plus toxiques lorsqu'elles sont injectées dans la chambre antérieure qu'en utilisation externe topique, car la concentration du produit à laquelle l'endothélium est exposé est beaucoup plus importante. Compte tenu des capacités physiologiques d'excrétion de l'humeur aqueuse, il faut environ 4 heures pour éliminer une drogue laissée dans la chambre antérieure en fin de chirurgie. L'endothélium peut également être lésé par des variations du pH (< 6,8 ou > 8,2) ou de l'osmolarité (< 200 mOsm/L ou > 400 mOsm/L) des solutions d'irrigation ou de l'humeur aqueuse. Ces lésions toxiques participent à la genèse des kératopathies bulleuses postchirurgicales [21].

Globalement, les solutions d'irrigation de la chambre antérieure sont d'autant moins toxiques pour l'endothélium que leur composition se rapproche de celle de l'humeur aqueuse (tableau II). Expérimentalement, plus la

Tableau II. – Composition des solutions d'irrigation de la chambre antérieure et de l'humeur aqueuse.

Composition	BSS®	BSS® composé	Humeur aqueuse
Na (mmol/L)	155,7	160,0	162,9
NaHCO ₃ (mmol/L)		25,0	20,2
KCl (mmol/L)	10,1	5,0	2,2-3,9
NaH ₂ PO ₄ (dihydrate) (mmol/L)		3,0	0,6
MgCl ₂ (hexahydrate) (mmol/L)	1,5	1,0	1,1
CaCl ₂ (2H ₂ O) (mmol/L)	3,3	1,0	1,8
glucose (mmol/L)		5,0	2,7-3,7
glutathion (mmol/L)		0,3	0,0019
Na acétate (3H ₂ O) (mmol/L)	28,7		
Na citrate (2H ₂ O) (mmol/L)	5,8		0,1
PH	7,6	7,4	7,4
osmolarité (mosmol/L)	298	305	304

composition de ces solutions s'éloigne de celle de l'humeur aqueuse et plus les lésions cellulaires induites sont importantes. Il s'agit d'une ouverture des complexes jonctionnels et de lésions des mitochondries expliquant l'augmentation de l'épaisseur cornéenne. Ces solutions peuvent également, de manière accidentelle, être contaminées par des champignons ou des bactéries avec là aussi un pouvoir pathogène pour l'endothélium cornéen.

Des œdèmes cornéens ont été rapportés après utilisation peropératoire de collyres à l'adrénaline pour maintenir la mydriase en cours de vitrectomie. La toxicité endothéliale était due au chlorure de benzalkonium et au véhicule. L'utilisation d'adrénaline en solution à 1/1 000 (solution injectable utilisée pure) directement dans la chambre antérieure peut également entraîner un œdème de cornée. Si l'on dilue cette solution au millième dans la solution d'irrigation, le produit n'est plus toxique [21].

L'injection intracaméculaire de pilocarpine est toxique pour l'endothélium et peut entraîner un œdème cornéen.

Les drogues injectables destinées à une utilisation autre qu'intraoculaire contiennent souvent des conservateurs ou d'autres produits toxiques pour l'endothélium, notamment le bisulfite de sodium, le chlorure de benzalkonium, la chlorhexidine, le thiomersal et le cétylpyridinium. Le chlorure de benzalkonium est toxique à très faible concentration (0,0001 %). Les conservateurs créent expérimentalement un œdème cellulaire endothélial suivi d'une nécrose cellulaire. Il est donc impératif de n'utiliser en intraoculaire que des drogues sans conservateur.

La stérilisation de tubulures d'irrigation par l'oxyde d'éthylène peut entraîner un relargage de produits toxiques issus du plastique et être à l'origine d'un œdème cornéen postopératoire.

Causes dystrophiques

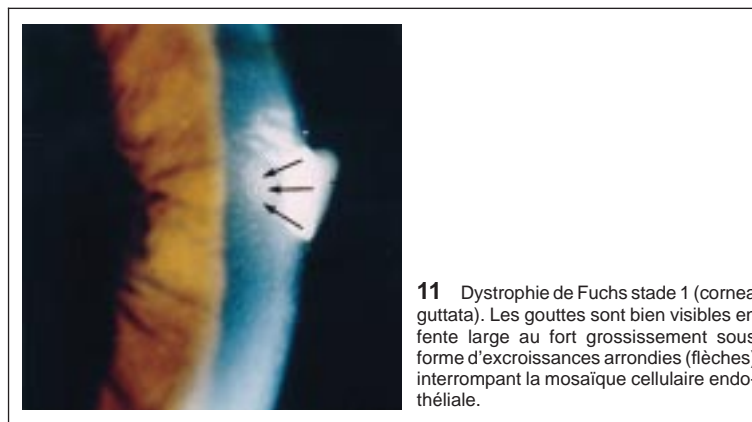
Les dystrophies endothéliodescémétiques se caractérisent par la production d'un matériel collagénique à la face postérieure de la membrane de Descemet visible à la lampe à fente sous forme de gouttes, d'irrégularités ou d'un aspect en « argent battu » de la membrane de Descemet, par l'interruption de la mosaïque cellulaire endothéliale en réflexion spéculaire et par un œdème cornéen localisé ou diffus. La dystrophie de loin la plus fréquente est la dystrophie de Fuchs.

Dystrophie de Fuchs

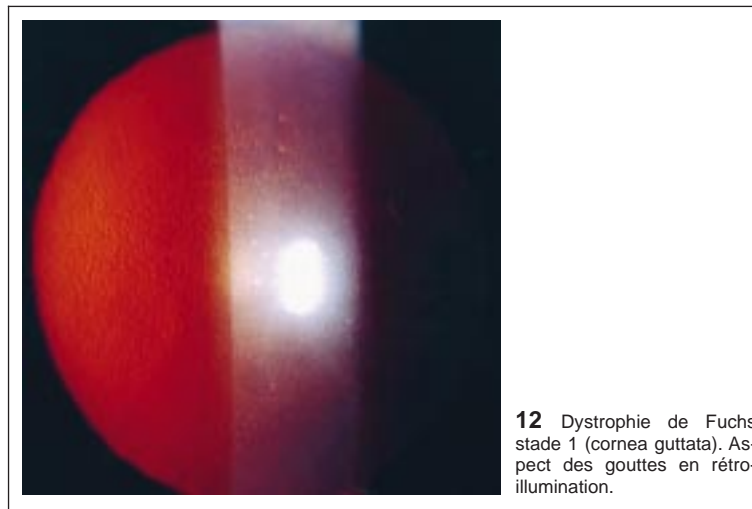
La dystrophie de Fuchs se caractérise par la formation de vergetures de la membrane de Descemet (gouttes) et évolue vers l'œdème cornéen [15, 53].

• Épidémiologie

Il s'agit d'une pathologie ubiquitaire. La prévalence des gouttes en microscopie spéculaire est élevée et va, suivant les études, de 5 à 70 % [35]. Elle augmente avec l'âge. Ainsi, Lorenzetti et al [61] retrouvent, dans une étude incluant plus de 2 000 patients, une prévalence de 31,5 % entre 10 et 39 ans et 70,4 % au-delà de 40 ans. Dans cette étude, la prévalence des gouttes confluentes est de 0,18 % entre 10 et 39 ans et 3,9 % au-delà de 40 ans. La plupart des cornea guttata sont non évolutives [51]. La dystrophie de Fuchs est une pathologie héréditaire à transmission autosomique dominante ayant un haut degré de pénétrance et une expressivité variable. Après l'examen de 228 membres de la famille de patients ayant des gouttes confluentes, Krachmer et al [51] ont retrouvé une prévalence des gouttes de 38 % chez les sujets de plus de 40 ans. La transmission héréditaire de la dystrophie sur un mode dominant a été rapportée par plusieurs auteurs dans la première moitié du XX^e siècle [35]. Magovern et al [64] ont décrit la transmission de la dystrophie dans une famille comportant quatre générations : 16 sujets sont atteints et 16 indemnes, ce qui correspond à une transmission dominante avec une pénétrance de 100 %. Le *sex-ratio* est de 1, en faveur du caractère autosomique de la maladie. Néanmoins, la dystrophie de Fuchs a une prédominance féminine pour de nombreux auteurs [15, 53] qui peut aller jusqu'à



11 Dystrophie de Fuchs stade 1 (cornea guttata). Les gouttes sont bien visibles en fente large au fort grossissement sous forme d'excroissances arrondies (flèches) interrompant la mosaïque cellulaire endothéliale.



12 Dystrophie de Fuchs stade 1 (cornea guttata). Aspect des gouttes en rétroillumination.

quatre femmes pour un homme. Généralement, le degré de sévérité de la maladie est plus important chez les femmes que chez les hommes. La raison de la prédominance féminine n'est pas encore élucidée. Il est possible qu'il s'agisse d'une pathologie polygénique ou bien que des facteurs environnementaux ou hormonaux interviennent. Le gène responsable de la dystrophie de Fuchs n'est pas encore connu ni localisé [14]. Des anomalies du caryotype des kératocytes ont été mises en évidence récemment [72].

• Aspects cliniques

La dystrophie de Fuchs se présente souvent comme une pathologie sporadique à prédominance féminine, aucun autre cas de dystrophie n'étant connu dans la famille du patient. Il faut noter que ce fait n'exclut pas une maladie héréditaire car l'expressivité est variable. Dans une série personnelle de 50 patients greffés pour une dystrophie de Fuchs confirmée en histologie et en microscopie électronique, le *sex-ratio* est de trois femmes pour un homme.

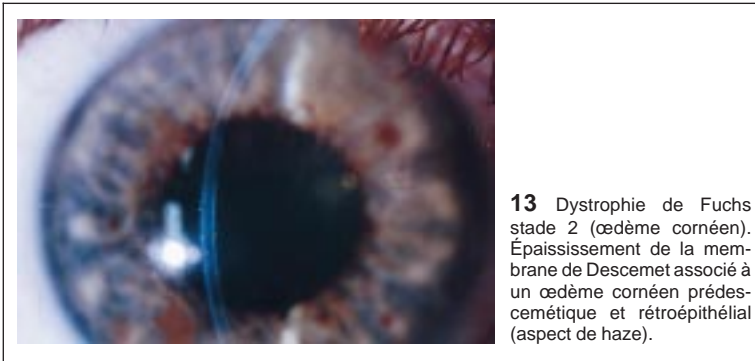
Devant un œdème cornéen, l'anamnèse et l'évolution des lésions cornéennes sont des éléments clés pour porter le diagnostic de dystrophie de Fuchs. Elle évolue lentement sur environ 10 à 20 ans. Elle est bilatérale et asymétrique. Parfois le caractère asymétrique de la pathologie est très marqué, en imposant pour une affection unilatérale. Globalement, elle évolue en passant par des stades de cornea guttata, puis d'œdème cornéen, suivi de kératopathie bulleuse et enfin de néovascularisation et d'opacification cornéenne.

• Classification

Wilson classe la dystrophie de Fuchs en trois stades évolutifs [100].

Au *stade 1*, il n'existe pas de symptomatologie fonctionnelle. Les premières lésions visibles à l'examen clinique apparaissent entre la troisième et la cinquième décennies. Les gouttes sont visibles à la lampe à fente en réflexion spéculaire et en rétro-illumination (pupille dilatée) sous forme d'excroissances arrondies postérieures de la membrane de Descemet (fig 11, 12). Les gouttes sont présentes au centre de la cornée, espacées puis progressivement confluentes. Elles s'accompagnent souvent de dépôts de pigments au niveau de l'endothélium qui peuvent être retrouvés souvent avant l'apparition de gouttes visibles au biomicroscope. Par la suite, la membrane de Descemet centrale prend un aspect gris, irrégulier et épaissi, visible en fente large tangentielle. Très peu de patients (environ 4 %) évoluent vers le stade 2. Il n'est pas possible de prédire pour un patient donné au stade 1 s'il va évoluer vers le stade 2 ou rester asymptomatique toute sa vie (éventualité de loin la plus fréquente). Le passage du stade 1 vers le stade 2 se fait habituellement vers 50-60 ans.

Au *stade 2*, apparaît un œdème de cornée qui se manifeste par l'apparition d'une symptomatologie fonctionnelle : flou visuel, éblouissement par les



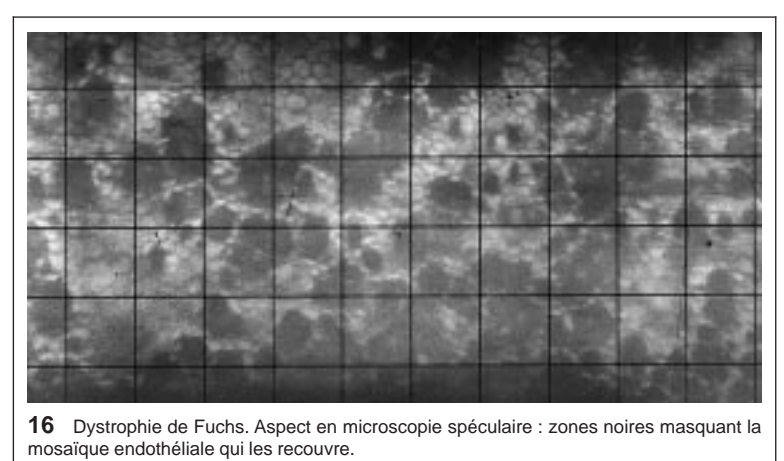
13 Dystrophie de Fuchs stade 2 (œdème cornéen). Épaississement de la membrane de Descemet associé à un œdème cornéen prédescemetique et rétroépithélial (aspect de haze).



14 Dystrophie de Fuchs stade 2. Œdème cornéen diffus.



15 Dystrophie de Fuchs stade 3. Œdème cornéen diffus avec des plaques de fibrose sous-épithéliale (flèches). L'aspect en argent battu de la membrane de Descemet est bien visible par rétro-illumination à droite de l'image en fente large (étoile).



16 Dystrophie de Fuchs. Aspect en microscopie spéculaire : zones noires masquant la mosaïque endothéliale qui les recouvre.

lumières vives, perception de halos colorés. Ces signes fonctionnels sont présents le matin au réveil, puis disparaissent. Avec la progression de la dystrophie, ils persistent de plus en plus longtemps pendant la journée, jusqu'à devenir permanents. Ils s'accompagnent ensuite d'une baisse d'acuité visuelle de loin et de près due à l'opacification stromale et à l'astigmatisme irrégulier cornéen postérieur. La vision de près est atteinte de manière précoce et importante au cours de la dystrophie de Fuchs. Les patients peuvent conserver longtemps une acuité visuelle de loin assez bonne, proche de 5/10, mais être très handicapés en vision de près. Avec l'installation de l'œdème épithélial apparaît une symptomatologie douloureuse. L'examen à la lampe à fente objective un œdème stromal central prédescemetique, ainsi qu'un œdème du stroma antérieur derrière la membrane de Bowman (fig 13, 14), avec une augmentation de l'épaisseur cornéenne centrale. La coalescence des gouttes et l'œdème cornéen prédescemetique se traduisent par le classique aspect en « argent battu » de la membrane de Descemet et une opacification stromale postérieure en fente fine. Il est alors souvent impossible de distinguer les gouttes à la lampe à fente, notamment lorsque celles-ci sont enfouies dans la couche fibreuse postérieure. L'œdème prédescemetique crée une diffraction de la lumière incidente. Progressivement l'œdème intéresse toute l'épaisseur du stroma puis s'étend en périphérie de la cornée. L'examen de la membrane de Descemet à la lampe à fente en réflexion spéculaire peut retrouver des plis descemetiques et une dispersion pigmentaire (phagocytose de grains de pigment mélanique par les cellules endothéliales). Au niveau de l'épithélium, on observe, lorsque la dystrophie évolue, un œdème épithélial sous forme d'une irrégularité de la surface épithéliale en lumière bleue après instillation de fluorescéine, puis de bulles intra- et sous-épithéliales, sources d'érosions douloureuses lors de leur rupture. La sensibilité cornéenne est diminuée. Paradoxalement, les kératites infectieuses sont moins fréquentes que ne le laisserait supposer l'état de l'épithélium. L'évolution de l'œdème cornéen crée une opacification en verre dépoli et un épaississement net de la cornée centrale avec une cornée périphérique plus claire et plus fine.

Au *stade 3*, apparaît une fibrose sous-épithéliale qui entraîne une diminution de l'œdème épithélial (fig 15). La baisse d'acuité visuelle est alors profonde et la vision est réduite à la perception des mouvements. Une néovascularisation cornéenne périphérique peut se développer.

• Microscopie spéculaire

En microscopie spéculaire, on retrouve des gouttes, sous forme de zones noires avec un centre clair, masquant totalement les cellules qui les recouvrent (fig 16), un pléomorphisme (diminution du pourcentage de cellules hexagonales), un polymégathisme (anisocytose) et une diminution de la densité cellulaire endothéliale [16]. Schnitzer et al [88] rapportent que les parents de patients ayant une dystrophie de Fuchs, présentant des gouttes en microscopie spéculaire, ont une anisocytose endothéliale. Laing et al [52] décrivent cinq stades progressifs de la dystrophie en microscopie spéculaire.

Au *stade 1*, les gouttes sont isolées, de taille inférieure à celle d'une cellule endothéliale et leur spot clair central est bien défini. La morphologie des cellules endothéliales voisines est normale.

Au *stade 2*, les gouttes sont isolées, de taille proche de celle d'une cellule endothéliale. La morphologie des cellules endothéliales voisines est

anormale : celles-ci sont allongées et forment une rosette, leur contour est estompé au contact de la goutte. La morphologie cellulaire autour de la rosette est normale.

Au *stade 3*, les gouttes commencent à confluer ; elles ont la taille de cinq à dix cellules endothéliales. La morphologie des cellules endothéliales voisines est anormale, alors que les cellules à distance restent normales. Deux types de gouttes peuvent être observés. Les gouttes régulières sont arrondies avec un spot central bien limité rond ou ovale. Les gouttes irrégulières ont un spot central aux limites mal définies et d'intensité variable.

Au *stade 4*, les gouttes sont confluentes et donnent une image multilobée comportant plusieurs spots clairs. Il existe en outre des gouttes isolées de distribution irrégulière. La morphologie des cellules endothéliales est anormale, même à distance des gouttes, avec une augmentation importante de la surface cellulaire. Les deux types de gouttes (régulières et irrégulières) peuvent être observés.

Au *stade 5*, aucune cellule ni contour cellulaire ne sont visibles. L'aspect du reflet endothéliodescemetique est inversé avec des contours clairs beaucoup plus brillants que la surface cellulaire normale entourant des zones noires qui résultent des dépôts de collagène.

• Associations pathologiques

La relation exacte entre dystrophie de Fuchs, cataracte, glaucome à angle ouvert, hypermétropie et fermeture de l'angle n'est pas encore déterminée avec précision. Pour Pitts et al [75], la longueur axiale de l'œil (22,1 mm versus 23,4 mm) et la profondeur de la chambre antérieure (2,2 mm versus 2,7 mm) sont significativement plus petites chez des patients ayant une dystrophie de Fuchs que chez des patients témoins. La réfraction montre une tendance nette à l'hypermétropie (+ 2,48 D versus -0,31 D). Dans cette étude, 12 % des patients ayant une dystrophie de Fuchs (3/24) avaient un glaucome à angle fermé et 38 % avaient une presbytie précoce avant l'âge de 30 ans. De même, Loewenstein et al [60] rapportent que les patients ayant une dystrophie de Fuchs ont une longueur axiale plus courte, une chambre antérieure plus étroite et sont plus souvent hypermétropes que des patients témoins normaux. À l'inverse, Brooks et al [18] ont démontré que la chambre antérieure est significativement plus étroite chez des patients ayant un glaucome à angle fermé que chez ceux ayant une cornea guttata ou une dystrophie de Fuchs, la cornea guttata et la dystrophie de Fuchs étant relativement rares chez les patients ayant un glaucome à angle étroit (2/88) dans cette étude. La cataracte est souvent présente, associée à la dystrophie de Fuchs. Il est difficile de savoir si cette association est directe ou si elle est due à un facteur confondant : l'âge. En effet, ces deux pathologies progressent significativement et leur fréquence augmente avec l'âge des patients. La dystrophie de Fuchs peut être associée au kératocône.

• Microscopie confocale

On retrouve des anomalies de la membrane de Bowman sous forme d'un reflet brillant diffus et de l'absence de nerfs cornéens visibles, du stroma antérieur (lacunes et augmentation du reflet dû à l'œdème) et du stroma postérieur

(lacunes, bandes sombres de 5 à 20 µm de large et augmentation du reflet dû à l'œdème). La membrane de Descemet est toujours épaissie avec des bandes sombres et des gouttes. La densité endothéliale moyenne est diminuée.

• Physiopathologie

La dystrophie de Fuchs est une pathologie qui intéresse primitivement la couche endothéliodescémétique de la cornée. Cette atteinte entraîne un œdème cornéen stromal puis épithélial. Ce dernier a pour conséquence la formation d'une fibrose sous-épithéliale. Les événements physiopathologiques qui caractérisent cette dystrophie sont la production d'un matériel anormal entraînant la formation d'une membrane de Descemet multilamellaire à partir de la naissance et le dysfonctionnement de la pompe endothéliale. Des études en autohistoradiographie et en immunohistochimie ont montré que la densité des sites ATPase Na⁺/K⁺ (pompe cellulaire sodium / potassium) diminue au cours de la dystrophie de Fuchs parallèlement à la progression de la maladie [67]. La perte des sites ATPase se traduit par une diminution de la capacité de récupération d'un œdème cornéen hypoxique induit par le port d'une lentille de contact, puis par une augmentation de l'épaisseur cornéenne. Ainsi, Mandell et al [65] ont trouvé que le pourcentage moyen de récupération de l'œdème cornéen hypoxique (PRPH [*Percent recovery per hour*]) était de 25,4 %/h dans un groupe de 22 patients ayant une dystrophie de Fuchs contre 34,2 %/h dans un groupe témoin de patients du même âge ayant une cornée normale. L'épaisseur cornéenne moyenne à l'état basal, paupières ouvertes, était de 562 µm dans le groupe pathologique et 537 µm dans le groupe témoin. La diminution du PRPH précède l'augmentation de l'épaisseur cornéenne à l'état basal. L'apparition de l'œdème cornéen évalué par l'augmentation de l'épaisseur cornéenne centrale est corrélée au caractère confluent des gouttes [100]. À l'inverse de l'altération de la pompe endothéliale, la barrière endothéliale évaluée par la diffusion de la fluorescéine dans la chambre antérieure mesurée en fluorophotométrie n'est pas altérée au cours de la dystrophie de Fuchs [100].

• Histologie

L'étiologie de la dystrophie de Fuchs est toujours inconnue. Cette pathologie est classée comme une anomalie de la différenciation finale des crêtes neurales [5]. Il faut noter que les lésions se développent après la naissance, comme en témoigne la normalité de la couche fœtale de la membrane de Descemet. Les premières lésions se formeraient avant l'âge de 20 ans.

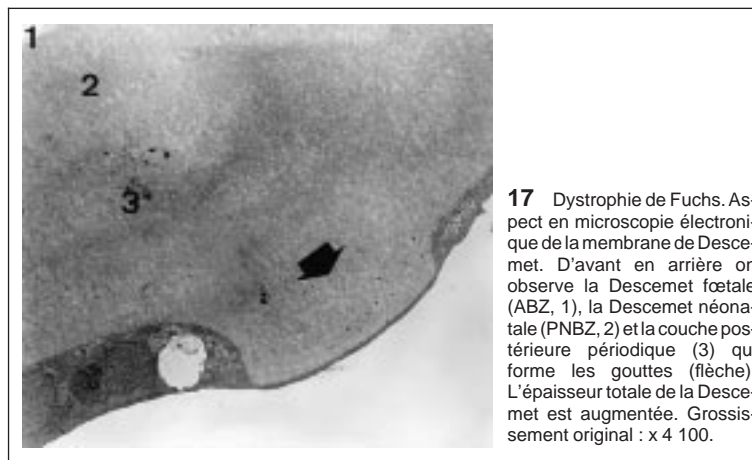
En histologie, le signe caractéristique est la présence d'excroissances postérieures de la membrane de Descemet [35, 40]. L'endothélium a une épaisseur diminuée avec des noyaux irrégulièrement espacés, des vacuoles et des granules de pigment [15]. La diminution de l'épaisseur des cellules endothéliales est maximale en regard des gouttes. À ce niveau, l'endothélium peut être absent. Le nombre de noyaux visibles en coupe histologique est diminué [35]. Le degré de coloration des noyaux par l'hématoxyline varie ; il est plus important pour les cellules d'allure fibroblastique que pour celles ayant gardé une morphologie normale. La membrane de Descemet est épaissie (14 à 40 µm, pour une épaisseur normale à l'âge de 50 ans d'environ 10 à 12 µm) et l'augmentation d'épaisseur est d'autant plus importante que la dystrophie est cliniquement évoluée [35]. Elle a une structure laminaire avec des densifications focales au PAS correspondant aux gouttes [15]. Les gouttes ont une forme ovale, sessile ou pédiculée. Elles peuvent être recouvertes voire enfouies dans une fibrose sous-endothéliale moins dense que la membrane de Descemet. Ceci peut aboutir à un aspect de gouttes dupliquées avec un plan antérieur dans lequel les gouttes sont en continuité avec la membrane de Descemet et un plan postérieur dans lequel elles se forment au sein du tissu conjonctif sous-endothélial [35]. La classification histologique de Hogan [35] distingue quatre formes :

- épaississement descémétique modéré avec des gouttes proéminentes régulièrement espacées ;
- épaississement descémétique marqué avec des gouttes peu proéminentes ;
- épaississement descémétique et délamination de la membrane de Descemet avec des gouttes dupliquées ou enfouies ;
- épaississement descémétique et délamination de la membrane de Descemet sans goutte.

Plusieurs formes histologiques différentes peuvent être retrouvées sur la même cornée. L'utilisation du microscope à contraste de phase peut permettre de visualiser des gouttes enfouies.

Le stroma est le siège d'un œdème avec un espacement irrégulier des lamelles de collagène. Cet œdème diminue lorsque la maladie arrive à un stade avancé avec une augmentation du nombre de kératocytes.

La membrane de Bowman peut être normale ou présenter des ruptures remplies d'un tissu fibreux. Sous l'épithélium, à un stade avancé de la maladie, se forme une fibrose avasculaire qui peut atteindre une épaisseur de 350 µm [41]. Cette fibrose peut pénétrer l'épithélium sus-jacent et parfois isoler des îlots épithéliaux. Au niveau de l'épithélium, on retrouve un œdème des cellules basales puis des bulles sous-épithéliales. L'épaisseur de l'épithélium peut être irrégulière et la base de l'épithélium peut être ondulée.



17 Dystrophie de Fuchs. Aspect en microscopie électronique de la membrane de Descemet. D'avant en arrière on observe la Descemet fœtale (ABZ, 1), la Descemet néonatale (PNBZ, 2) et la couche postérieure périodique (3) qui forme les gouttes (flèche). L'épaisseur totale de la Descemet est augmentée. Grossissement original : x 4 100.

Sur des préparations de la membrane de Descemet à plat, on observe une diminution de la densité cellulaire endothéliale et un polymorphisme endothélial. Les noyaux des cellules sont repoussés entre les gouttes.

• Immunohistochimie

En immunohistochimie, des dépôts de big-h3 sont retrouvés dans la membrane de Descemet et la couche postérieure de collagène, ainsi que dans la fibrose sous-épithéliale [33]. Ces dépôts s'accompagnent de dépôts de collagène VI. L'association de β ig-h3 et de collagène VI suggère que ces deux molécules pourraient jouer un rôle dans l'ancrage du tissu pathologique (fibrose sous-épithéliale et couche postérieure de collagène) sur le stroma sous-jacent. Kenney et al [47] retrouvent un marquage du fibrinogène et de la fibrine au sein de la couche postérieure de collagène des cornées présentant une dystrophie de Fuchs.

• Microscopie électronique à transmission (tableau I)

Les excroissances descémétiques sont retrouvées d'abord au centre de la cornée puis également en périphérie (fig 17). Elles s'accompagnent d'une augmentation d'épaisseur de la membrane de Descemet, d'une désorganisation des structures périodiques et d'une augmentation du collagène à longue périodicité [40]. Les gouttes sont parfois enfouies dans une couche de collagène postérieure. Elles peuvent être absentes [40].

Les cellules endothéliales ont un aspect souvent normal, mais on retrouve également de nombreuses cellules dégénérées avec de grandes vacuoles, des organites œdémateux et des ruptures de la membrane cytoplasmique. L'épaisseur des cellules endothéliales est diminuée. Les espaces intercellulaires peuvent être élargis avec une ouverture des complexes jonctionnels (zonula occludens) [40]. Des jonctions intercellulaires de type desmosomes (normalement absents dans l'endothélium) peuvent être trouvées. On observe des dilatations du réticulum endoplasmique remplies d'un matériel granulaire [35] et des granules de pigment. On observe une métaplasie fibroblastique des cellules endothéliales entraînant la présence de deux types cellulaires différents : cellules d'aspect normal mais ayant une fonction anormale et cellules d'aspect fibroblastique (prolongements cytoplasmiques, structures oméga proches de celles des kératocytes, augmentation des filaments du cytosquelette, du réticulum endoplasmique granuleux et des ribosomes) produisant la matrice extracellulaire fibrillaire. Iwamoto et al [40] rapportent également la présence de cellules ayant un réticulum endoplasmique granuleux allongé et un cytoplasme clair qui pourraient correspondre à une dégénérescence des cellules d'aspect fibroblastique. La richesse des cellules endothéliales en mitochondries est diminuée. Des prolongements cellulaires fins peuvent s'insinuer à l'intérieur de fissures dans les gouttes sous-jacentes [35]. Les noyaux sont repoussés dans les espaces séparant les gouttes. Avec la progression de la maladie, les lésions cellulaires endothéliales augmentent jusqu'à la mort cellulaire avec des noyaux pycnotiques. En cryofracture, la densité en particules intramembranaires est diminuée au niveau de la membrane cytoplasmique latérale (ce qui reflète probablement la perte des sites ATPase Na⁺/K⁺) et les complexes jonctionnels apicolatéraux sont altérés (ce qui serait en faveur d'une altération de la fonction de barrière endothéliale).

L'ultrastructure de la membrane de Descemet est profondément modifiée au cours de la dystrophie de Fuchs [15, 40] (fig 17). L'ABZ est normale (périodicité de 100 à 110 nm, épaisseur 3 µm). La PNBZ est très fine ou absente (son épaisseur normale est de 3 µm à 20 ans et 10 µm à 80 ans). La PNBZ est recouverte en arrière par une couche postérieure de collagène périodique (périodicité de 100 à 110 nm) en continuité avec les gouttes. Cette couche postérieure périodique, caractéristique de la dystrophie de Fuchs, est constamment retrouvée. Elle est composée de fibrilles de 10 à 20 nm de diamètre et d'une substance fondamentale amorphe. Son aspect ultrastructural est proche de celui de l'ABZ, mais l'arrangement des fibrilles de collagène est moins régulier du fait de la présence de la substance amorphe. Son épaisseur moyenne est de 16,6 µm dans l'étude de Bourne et al [15].

La structure de cette couche postérieure périodique est d'autant plus irrégulière que l'on est postérieur. Une quatrième couche postérieure de collagène fibrillaire moins dense, aspécifique et inconstante peut être présente en arrière de la couche postérieure périodique (sept cas sur 11 dans l'étude de Bourne et al [15]). Elle est composée de fibrilles de collagène (périodicité 64 nm) de 20 à 30 nm de diamètre, irrégulièrement espacées, de trousseaux de fibrilles périodiques (simples ou doubles bandes de périodicité de 100 à 150 nm, plus nombreux autour des gouttes qu'à leur face postérieure), de filaments de 10 nm de diamètre, et d'un matériel amorphe ; des amas de microfibrilles élastiques (oxytalan, diamètre de 10 à 16 nm, structure tubulaire en coupe transversale) sont retrouvés autour des gouttes. Son aspect est proche de celui de la couche postérieure de la kératopathie bulleuse de l'aphaque. Sa présence est liée à l'existence d'un œdème cornéen stromal et épithélial sévère et son épaisseur est corrélée à l'épaisseur cornéenne centrale in vivo [15]. Il faut noter que l'oxytalan est absent de la cornée normale, mais est retrouvé dans la cornée de patients ayant un kératocône, des cicatrices post-traumatiques ou un staphylome antérieur. La relation entre œdème cornéen et couche fibrillaire postérieure semble indiquer que celle-ci est sécrétée à partir de la période de décompensation endothéliale.

Les lamelles du stroma ont une épaisseur variable et une forme plus ondulée. L'espace interfibrillaire est augmenté. Cet œdème est plus marqué au centre de la cornée. Les kératocytes peuvent avoir un aspect activé et être entourés d'un matériel filamenteux et granulaire. La membrane de Bowman a souvent une ultrastructure normale, mais peut présenter des ruptures remplies par le tissu fibreux sous-épithélial.

Les lésions ultrastructurales de l'épithélium comportent l'œdème épithélial et la formation d'un tissu conjonctif sous-épithélial [41]. La fibrose sous-épithéliale avasculaire est composée de fibrilles de 10, 20 et 30 nm, d'un matériel amorphe et de fibroblastes activés. Elle peut pénétrer l'épithélium. Les cellules épithéliales basales sont le siège d'un œdème intracellulaire et intercellulaire. La membrane basale épithéliale a une ultrastructure habituellement normale, mais elle peut être épaissie. L'œdème intracellulaire entraîne une rupture de la membrane cytoplasmique, puis des kystes sous-épithéliaux [41]. Des inclusions tissulaires peuvent se former à l'intérieur de l'épithélium, entourées de matériel fibrillaire. Des cellules aplaties, correspondant soit à des fibroblastes, soit à des cellules de Schwann avec des fibres amyéliniques, peuvent être observées entre la couche basale épithéliale et la membrane de Bowman. La chromatine des noyaux des cellules basales peut être condensée [41]. Des dépôts d'oxytalan sont retrouvés sous l'épithélium et parfois sous la membrane de Bowman.

- Immunomicroscopie électronique

L'ABZ de cornées normales ou présentant une dystrophie de Fuchs et la couche postérieure périodique de la dystrophie de Fuchs sont composées de collagène VIII, alors que les marquages des principaux types de collagène retrouvés dans le stroma cornéen (I, III, V, VI) ainsi que la fibronectine, la laminine et la ténascine sont absents [54]. Ces fibrilles périodiques de collagène VIII sont également présentes dans la couche postérieure de collagène des syndromes endothéliaux iridocornéens.

- Microscopie électronique à balayage

On retrouve des cellules de morphologie fibroblastique (cellules fusiformes allongées avec des prolongements) à la surface postérieure de la Descemet, ainsi que des cellules de morphologie endothéliale (cellules plates polygonales). Certaines cellules endothéliales sont en cours de transformation fibroblastique. Le matériel fibrillaire présent à la face postérieure de la cornée entoure les gouttes. Les cellules de morphologie endothéliale peuvent être absentes.

Dystrophie postérieure polymorphe (DPP)

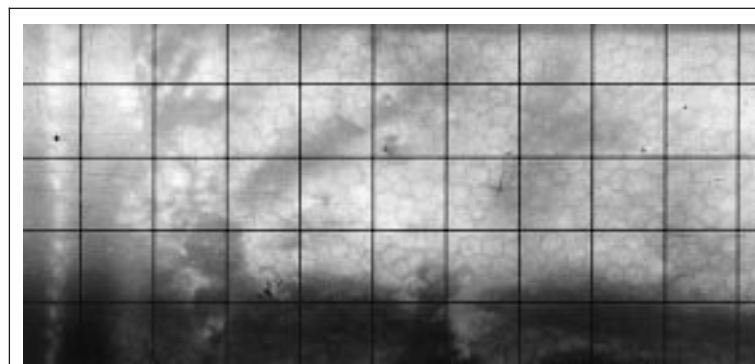
- Épidémiologie

Il s'agit d'une pathologie rare, congénitale, autosomique dominante, parfois rapportée comme récessive, à début précoce [23]. L'expressivité de la maladie ainsi que l'âge du début des signes sont très variables au sein d'une même famille [23]. Le gène de la dystrophie a été localisé sur le chromosome 20q11 [32]. Elle se rencontre plus fréquemment en Europe centrale. Elle est bilatérale et souvent asymétrique, d'évolution progressive ou bien (cas le plus fréquent) non évolutive (absence d'œdème cornéen). La DPP est classée comme une anomalie de la différenciation finale des cellules endothéliales.

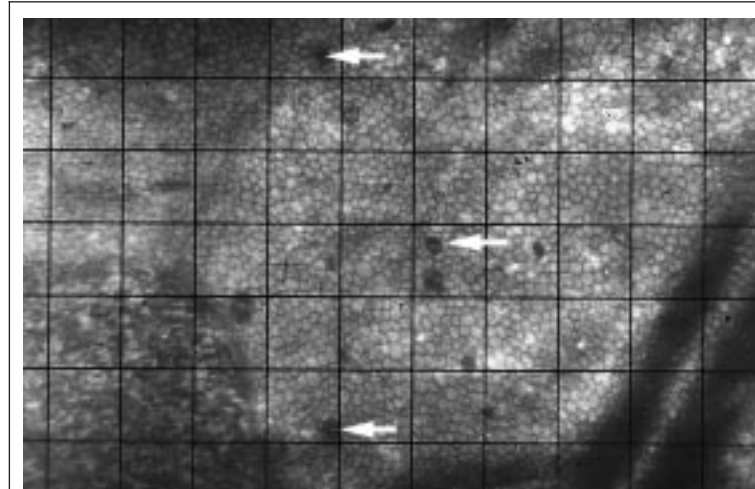
- Aspects cliniques

La pathologie se manifeste à partir de la deuxième ou de la troisième décennie. Elle peut être congénitale. Elle se présente parfois comme une pathologie sporadique. Le plus souvent, il n'existe pas de symptomatologie fonctionnelle et le diagnostic est porté lors d'un examen à la lampe à fente. Ailleurs, le patient consulte pour une symptomatologie d'œdème cornéen. En cas de forme précoce asymétrique, une amblyopie peut résulter d'un astigmatisme marqué, associé à la dystrophie.

L'examen à la lampe à fente en fente large et en rétro-illumination met en évidence des lésions nodulaires et vésiculaires, ou bien en bande, dans le plan



18 Dystrophie postérieure polymorphe. Aspect en microscopie spéculaire : lésions vésiculaires et en bandes.



19 Dystrophie postérieure polymorphe. Aspect en microscopie spéculaire : double population cellulaire avec des cellules d'aspect normal et des cellules d'aspect inversé (centre noir et contours clairs). La transition entre les deux populations cellulaires est abrupte et on retrouve des lésions vésiculaires au sein de la population cellulaire normale (flèches).

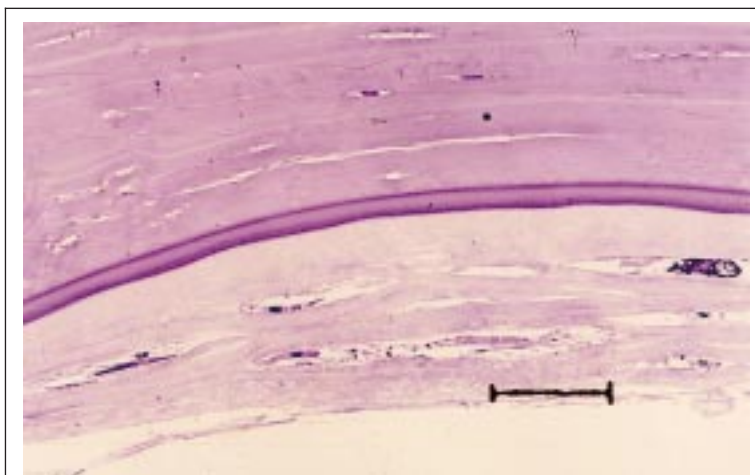
de la membrane de Descemet, donnant un aspect en surface de lune, avec un « haze » stromal postérieur autour de ces lésions. Les lésions peuvent être isolées, regroupées ou diffuses. Des dépressions localisées de la membrane de Descemet peuvent être visibles en fente fine. On distingue trois formes cliniques de la maladie : la forme vésiculaire, la forme en bandes et la forme diffuse. Dans la forme diffuse, l'épaississement de la membrane de Descemet peut être visible à la lampe à fente, avec un aspect en « argent battu » ou un aspect vitreux. La dystrophie s'accompagne volontiers de synéchies antérieures périphériques et parfois d'un glaucome, de zones d'atrophie irienne, d'une membrane recouvrant la face antérieure de l'iris et de corectopie [23]. Une dégénérescence calcaire ou lipidique de la cornée peut être observée [50].

- Microscopie spéculaire et confocale

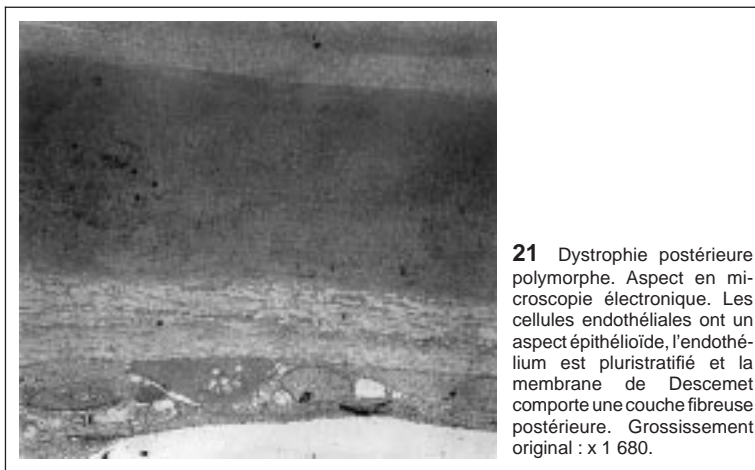
En microscopie spéculaire, on observe des aires pseudokystiques ou vésiculaires sous forme de zones noires arrondies (aspect en cratères) ou en bandes (traces d'escargot sinueuses, typiquement horizontales), bien limitées, avec des spots ou des lignes blanches en leur sein, entourées de cellules anormales de grande taille et polymorphes (fig 18) [17]. La taille des lésions va de 0,1 à 1,0 mm. Le reste de la mosaïque endothéliale est peu altéré. On peut observer une diminution de la densité endothéliale, un pléomorphisme et un polymégathisme modérés. Dans les formes diffuses, on peut observer une double population cellulaire : cellules endothéliales d'aspect normal et cellules noires de grande taille, polymorphes, avec des contours arrondis lumineux (aspect inversé de la mosaïque endothéliale) (fig 19) [34]. La transition entre ces deux populations cellulaires est abrupte. Des gouttes peuvent se rencontrer. Des images linéaires sont retrouvées en microscopie confocale.

- Associations pathologiques

La DPP peut être associée au kératocône, à une augmentation de la puissance réfractive de la cornée [42]. Elle se rencontre au cours du syndrome d'Alport. La transmission est alors liée à l'X et d'autres signes sont présents : lenticône antérieur, rétinopathie, insuffisance rénale et surdité. Il s'agit alors d'une atteinte du gène de la chaîne alpha 5 du collagène IV [26]. L'association entre DPP et syndrome d'Alport est suffisamment forte pour qu'il soit utile de rechercher systématiquement une atteinte rénale et une surdité chez tout patient présentant une DPP.



20 Dystrophie postérieure polymorphe. Aspect en coupe semi-fine colorée par le bleu de toluidine : épaissement majeure de la membrane de Descemet qui comporte une vaste couche fibreuse cellulaire.



21 Dystrophie postérieure polymorphe. Aspect en microscopie électronique. Les cellules endothéliales ont un aspect épithélioïde, l'endothélium est pluristratifié et la membrane de Descemet comporte une couche fibreuse postérieure. Grossissement original : x 1 680.

• Diagnostic différentiel

La présence de lésions en bandes peut faire discuter d'autres diagnostics : ruptures de la membrane de Descemet dues aux forceps, glaucome congénital, hydrops au cours d'un kératocône, kératite interstitielle.

• Histologie

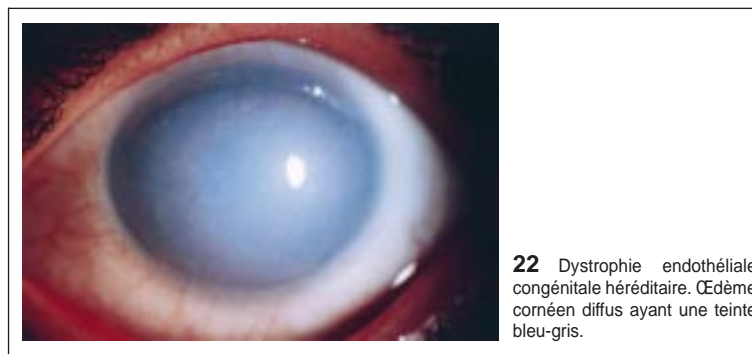
L'endothélium est caractérisé par son caractère pluristratifié et l'épaisseur de la membrane de Descemet est souvent augmentée (fig 20) [66]. Des lésions d'invagination de l'endothélium dans le stroma postérieur à travers des ruptures de la membrane de Descemet, formant des lésions en forme de cratères, ainsi que des excroissances de la membrane de Descemet (gouttes) ont été décrites [30]. L'épithélium peut être le siège d'un œdème, d'une fibrose sous-épithéliale et de dépôts calcaires (kératopathie en bandelettes).

• Immunohistochimie

L'endothélium exprime les cytokératines et des marqueurs des cellules endothéliales (2B4.14.1), le plus souvent de façon conjointe [85]. Des filaments d'actine sont présents [81]. On observe un marquage par les anticorps AE1 (cytokératine acide)/AE3 (cytokératine basique) et par un anticorps anti-endothélium humain réagissant également avec l'épithélium ciliaire clair et la zonule ; ce marquage varie d'une cellule à l'autre.

• Microscopie électronique (tableau I)

En *microscopie électronique à transmission*, on observe la présence de cellules épithélioïdes pluristratifiées à la face postérieure de la cornée (fig 21). Le phénomène d'endothélialisation de la chambre antérieure se rencontre comme au cours des *ICE syndromes* (syndrome endothélial iridocornéen) [51, 82, 83]. Les cellules présentes dans la DPP ont clairement les caractéristiques des cellules épithéliales : desmosomes, tonofilaments (10 nm), nombreuses microvillosités, absence de *tight junctions* [83]. On peut observer également des cellules endothéliales d'aspect normal et des cellules d'aspect fibroblastique [43]. L'ultrastructure de la membrane de Descemet est altérée (fig 21). L'ABZ est généralement normale et la PNBZ est absente ou très diminuée. Dans les formes congénitales, l'ABZ peut être diminuée, voire localement absente [90]. Une couche postérieure laminaire fibrillaire et périodique peut être présente entre la PNBZ et les cellules épithélioïdes : elle est composée de collagène à longue périodicité (100 nm), de petites fibrilles, de trousseaux de collagène périodique (périodicité : 50 et 100 nm) et d'un matériel amorphe de type membrane basale. Elle peut comporter des cellules



22 Dystrophie endothéliale congénitale héréditaire. Œdème cornéen diffus ayant une teinte bleu-gris.

fibroblastiques qui pourraient correspondre à des kératocytes ayant migré à travers des défauts de la membrane de Descemet (fig 20) [89, 90].

En *microscopie électronique à balayage*, on observe des lésions en forme de cratères ou de puits à la face postérieure de la cornée, ainsi qu'une dégénérescence (vacuolisation) des cellules endothéliales [77].

Dystrophie endothéliale héréditaire congénitale (CHED)

• Épidémiologie

Il s'agit d'une pathologie très rare, autosomique dominante ou récessive, découverte chez l'enfant ou l'adulte jeune, bilatérale et symétrique, due à une migration centrale incomplète des précurseurs des cellules endothéliales. Le gène de la dystrophie a été localisé sur le chromosome 20, dans la région du gène de la DPP. La fonction de barrière endothéliale est altérée, comme en témoignent l'augmentation de la perméabilité à la fluorescéine et la PG qui est proche de 0 [29].

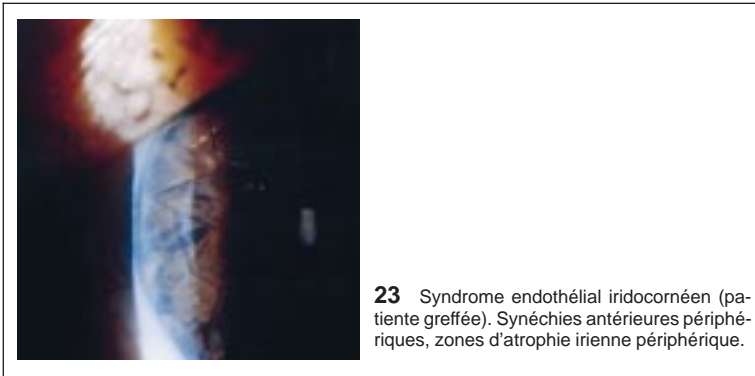
• Aspects cliniques

La pathologie est habituellement congénitale, mais elle peut se révéler plus tardivement au cours des premiers mois ou des 10 premières années de la vie. L'examen à la lampe à fente met en évidence un œdème cornéen congénital sans hypertension, ni buphtalmie, ni néovaisseau, allant du petit haze stromal à la cornée blanche laiteuse. La cornée opaque a volontiers une teinte bleu-gris avec un aspect en verre dépoli (fig 22). La totalité de la cornée est intéressée par l'œdème et l'épaisseur cornéenne est souvent très augmentée (x 2-3). Le diamètre cornéen est normal. L'épithélium est très irrégulier en lumière bleue après instillation de fluorescéine (œdème épithélial microkystique), mais les bulles sous-épithéliales sont peu fréquentes. L'opacification de la cornée rend habituellement impossible l'étude de la membrane de Descemet et de l'endothélium. L'évolution est lente. Dans la forme récessive, l'opacification cornéenne est présente dès la naissance, non évolutive et s'accompagne fréquemment d'une amblyopie et d'un nystagmus sans photophobie. Dans la forme dominante, le début est plus tardif, le retentissement visuel moins sévère, mais la pathologie est plus évolutive et s'accompagne d'une photophobie et d'un épiphora [45]. Cette différence d'expression clinique des deux formes génétiques n'est pas reconnue par tous les auteurs [25]. On peut observer également un strabisme, une dégénérescence lipidique ou calcaire. La dystrophie peut être associée à un glaucome congénital [68].

Les diagnostics différentiels comportent le glaucome congénital, les mucopolysaccharidoses, les lésions dues aux forceps et la dystrophie postérieure polymorphe à début précoce.

• Histologie et microscopie électronique (tableau I)

On observe une métaplasie fibroblastique des cellules endothéliales, avec des cellules souvent absentes ou en nombre très diminué, et une membrane de Descemet réduite à une couche fibrillaire ou parfois épaissie. Des zones avec un endothélium pluristratifié peuvent être observées, ainsi que des cellules polynucléées et une vacuolisation des cellules endothéliales [29, 92]. La densité endothéliale peut être conservée. L'ultrastructure de la membrane de Descemet est altérée. L'ABZ est généralement normale et la PNBZ est absente ou très diminuée. Une couche postérieure laminaire fibrillaire et périodique peut être présente entre la PNBZ et l'endothélium : elle est composée de collagène à longue périodicité (100 nm), de petites fibrilles, de trousseaux de collagène périodique (périodicité : 50 et 100 nm) et d'un matériel amorphe de type membrane basale. L'épithélium est le siège d'un œdème (œdème des cellules basales, dilatation des espaces intercellulaires, bulles sous-épithéliales, membrane basale irrégulière voire interrompue) et d'une fibrose sous-épithéliale, voire de dépôts calcaires. Son épaisseur peut être irrégulière [92]. La membrane de Bowman peut être atteinte : ruptures, amincissement, fragmentation, épaissement irrégulier, disparition. Le stroma présente des lésions d'œdème avec des lamelles ondulées et fragmentées, une augmentation de l'espace interfibrillaire, un matériel granulaire autour des fibrilles, une augmentation du diamètre des fibrilles. Ces lésions sont plus marquées dans le stroma postérieur. En immunomicroscopie électronique, la couche postérieure est composée de collagènes I, III, IV et V, ainsi que de laminine [91].



23 Syndrome endothélial iridocornéen (patiente greffée). Synéchies antérieures périphériques, zones d'atrophie irienne périphérique.

Syndrome endothélial iridocornéen

• Épidémiologie

Il s'agit d'une pathologie sporadique, acquise et rare, touchant habituellement la femme (*sex-ratio* : cinq femmes pour un homme) vers 30-50 ans, unilatérale. Elle n'appartient théoriquement pas au groupe des dystrophies cornéennes, mais présente des caractéristiques communes avec la dystrophie de Fuchs et la DPP. Son étiologie n'est pas connue, mais l'hypothèse d'une cause virale, notamment herpétique, est discutée (endothélite herpétique) : l'acide désoxyribonucléique du virus herpès simplex a été retrouvé en *polymerase chain reaction* dans l'endothélium de patients ayant un *ICE syndrome*. Il faut noter que certains auteurs ont proposé une transmission d'une prédisposition génétique sous forme de l'inactivation d'un allèle (premier événement) par elle-même silencieuse. L'inactivation du second allèle, par le jeu des mutations lors des mitoses ou déclenchée par un événement extérieur, serait à l'origine de la dystrophie. Ce mécanisme pourrait être commun avec la DPP [7]. La physiopathologie de l'*ICE syndrome* se caractérise par la formation d'une membrane endothéliale ectopique recouvrant un angle primitivement ouvert, suivie secondairement d'une contraction de cette membrane et d'un envahissement de la surface de l'iris [20]. L'*ICE syndrome* est classé comme une anomalie de la prolifération des cellules endothéliales [5].

• Aspects cliniques

Les signes fonctionnels sont essentiellement ceux liés à l'œdème cornéen : flou visuel matinal, halos colorés, baisse de la vision, voire douleurs. Cette symptomatologie peut être exacerbée par l'hypertonie. Parfois les anomalies cosmétiques de l'iris amènent le patient à consulter.

L'examen à la lampe à fente met en évidence des synéchies antérieures périphériques (fig 23), un aspect en « argent battu » de la membrane de Descemet, puis un œdème cornéen, un glaucome secondaire à une fermeture progressive de l'angle, volontiers précoce, et des anomalies iriennes (ectropion, ectropion uvéal, nodules iriens, atrophie irienne).

En fonction de la caractérisation de l'atteinte, on distingue trois formes cliniques. L'atrophie essentielle de l'iris se caractérise par une pupille étirée, décentrée dans la région opposée à celle où prédomine l'atrophie irienne, des perforations iriennes par atrophie secondaire à une ischémie irienne (pseudopolycorie), un ectropion de l'uvée, des goniosynéchies et une hypertonie. Dans le syndrome de Chandler (forme la plus fréquente de l'*ICE syndrome*), prédomine l'œdème cornéen précoce avec une atrophie irienne peu évoluée et une hypertonie. Le syndrome de Cogan-Reese (ou *iris-naevus syndrome*) se caractérise par une atteinte du stroma irien prédominante, une hétérochromie irienne et des nodules pigmentés de l'iris. Un cas de syndrome de Cogan-Reese unilatéral associé à un syndrome de Chandler dans l'œil controlatéral a été rapporté [37]. De rares cas familiaux ou bilatéraux ont été rapportés.

• Microscopie spéculaire

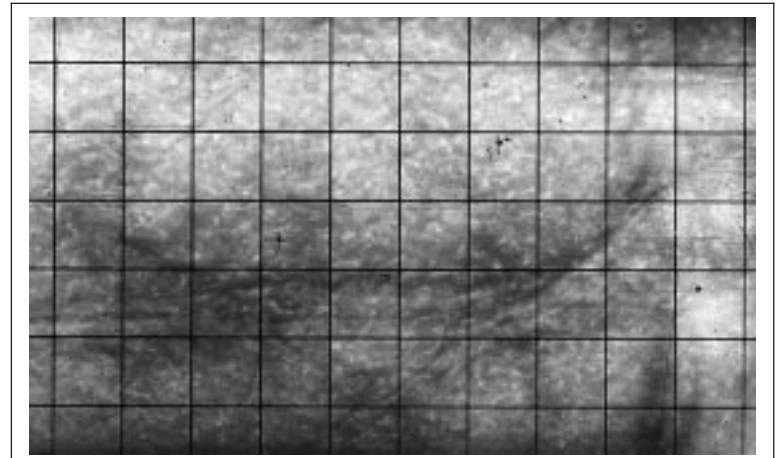
Deux populations différentes sont visualisées dans les cas typiques : cellules ICE qui sont des cellules arrondies sombres avec un centre lumineux et des bords clairs et flous, de grande surface et de taille très irrégulière, et cellules endothéliales normales. Au sein des cellules ICE, des corps clairs ou sombres correspondant au noyau ou à des *blebs* (bulles) sont parfois visibles (fig 24). La transition entre les deux populations cellulaires peut être brutale. La mosaïque endothéliale de l'œil controlatéral est normale ou peut montrer un polymorphisme.

• Histologie

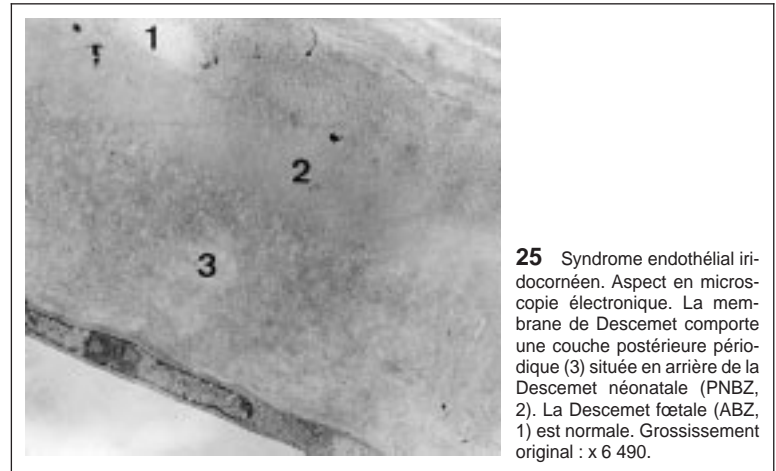
L'endothélium est caractérisé par une double population cellulaire (cellules endothéliales d'apparence normale et cellules ICE très irrégulières en métaplasie épithéliale) et par son caractère pluristratifié.

• Microscopie électronique à transmission et à balayage (tableau I)

On observe des cellules d'aspect épithélial avec des desmosomes, des tonofilaments, des microvillosités, un noyau irrégulier, une hétérochromatine dispersée, un nucléole proéminent et des *blebs*. Deux assises cellulaires sont



24 Syndrome endothélial iridocornéen. Aspect en microscopie spéculaire : cellules d'aspect inversé (centre noir et contours clairs).



25 Syndrome endothélial iridocornéen. Aspect en microscopie électronique. La membrane de Descemet comporte une couche postérieure périodique (3) située en arrière de la Descemet néonatale (PNBZ, 2). La Descemet foetale (ABZ, 1) est normale. Grossissement original : x 6 490.

souvent présentes. Les autres cellules retrouvées sont des cellules endothéliales normales, des cellules de morphologie fibroblastique et des cellules inflammatoires. La taille, la forme et la densité des cellules ICE sont anormales. Ces cellules présentent des filopodes et des interdigitations intercellulaires développées. Elles peuvent être soit métaboliquement actives, soit en mitose, soit nécrotiques [4]. Des signes d'inflammation chronique sont présents. Le caractère pluristratifié de l'endothélium témoigne de la perte de l'inhibition de contact des cellules ICE. L'atteinte endothéliale est segmentaire : des zones anormales jouxtent des zones saines. L'endothélium est globalement diminué d'épaisseur et par endroits absent [70].

L'ultrastructure de la membrane de Descemet est altérée (fig 25) avec la présence d'une couche de collagène périodique derrière la PNBZ comportant du collagène à longue périodicité (100 nm) et des fibrilles de 15 nm [28]. L'ABZ est normale et la PNBZ est soit normale, soit diminuée en fonction de l'âge du début de la pathologie. Ainsi on peut déduire que les *ICE syndromes* se constituent après la naissance, des années avant les premiers signes cliniques [3].

Les cellules ICE, ainsi que le matériel fibrillaire qu'elles sécrètent, envahissent également la surface du trabéculum et la face antérieure de l'iris [70]. Ce phénomène a été rapporté sous le terme d'endothélialisation de la chambre antérieure [82, 83]. Il précède et entraîne la formation des synéchies antérieures. Par ailleurs, le stroma irien est modérément atrophié et l'épithélium pigmentaire irien est normal.

Les *immunomarquages* en microscopies optique et électronique ont permis de caractériser les cellules présentes à la face postérieure de la cornée au cours des *ICE syndromes*. Les cellules ICE expriment les cytokératines K5 et K19 et l'EMA (*epithelial membrane antigen*) et sont négatives pour les cytokératines K8/18, ainsi que pour la vimentine. Il faut noter que la CK19 et l'EMA sont exprimés par l'épithélium limbique et la CK5 par les épithéliums limbique et cornéen. Il existe donc des points communs entre les cellules souches de l'épithélium limbiques et les cellules ICE. Par contraste, les cellules endothéliales de morphologie normale expriment la vimentine et sont négatives pour les cytokératines et l'EMA. Des études plus récentes [36] rapportent que les cellules ICE coexpriment des cytokératines (K1, K3) et des marqueurs des cellules endothéliales (vimentine, antigène spécifique reconnu par l'anticorps 2B4.14.1) ce qui apporte un argument en faveur de leur origine endothéliale et non épithéliale.

La couche de collagène périodique est composée de collagène I, III, V, VI et VIII, de fibronectine et laminine, de ténascine et d'oxytalan [53].

Causes dégénératives

Certains patients ont un endothélium cornéen primitivement pauvre ou polymorphe sans association avec une dystrophie cornéenne caractérisée, ni autre cause d'atteinte de l'endothélium cornéen. L'appauvrissement physiologique de l'endothélium avec l'âge et/ou la conjonction avec un facteur chirurgical peut aboutir à la constitution d'un œdème cornéen spontané ou postchirurgical. La microscopie spéculaire retrouve une densité endothéliale faible et/ou un polymorphisme (coefficient de variation de la surface cellulaire augmenté) et un pléomorphisme (diminution du pourcentage de cellules hexagonales) importants [19, 39].

Causes inflammatoires

Uvéites antérieures

Elles peuvent s'accompagner d'un œdème endothélial avec des bulles sous-endothéliales qui disparaissent lorsque cet œdème se résorbe [53]. Elles donnent un aspect de zones noires aux limites mal définies en microscopie spéculaire, avec souvent de la fibrine et des éléments cellulaires inflammatoires rétrocornéens visibles en mode relief dans le plan rétroendothélial et ayant tendance à former des amas (précipités rétrocornéens). Ces dépôts inflammatoires doivent eux-mêmes être distingués des précipités rétrocornéens pigmentaires qui sont plus petits, plus denses et plus réguliers. La taille des bulles sous-endothéliales varie d'une à plusieurs cellules endothéliales. Leur aspect, lorsqu'elles sont très nombreuses, voire confluentes, peut être très proche de celui des gouttes et c'est alors l'évolution qui permet de les distinguer d'une cornea guttata. Brooks et al [16] rapportent que ces bulles sous-endothéliales peuvent également se rencontrer au cours de kératites superficielles (dystrophies de la membrane basale épithéliale, syndrome sec, kératite ponctuée superficielle) ou interstitielles, des traumatismes contusifs et chez les porteurs de lentilles de contact. L'inflammation peut avoir un effet néfaste réversible sur les fonctions de barrière et de pompe endothéliales ou bien entraîner une mort cellulaire endothéliale. Les substances délétères pour l'endothélium libérées par les polynucléaires neutrophiles comprennent les prostaglandines, les enzymes hydrolytiques et les ions superoxydes.

Rejet endothélial de greffe de cornée

Il donne un œdème cornéen qui a la caractéristique d'être localisé au greffon et d'évoluer de manière centripète vers le centre du greffon avec souvent une ligne de précipités rétrocornéens (ligne de Khodadoust) [8]. Il survient plus de 10 jours après une première greffe sur un greffon clair. Ce délai peut être raccourci chez les receveurs ayant des antécédents de rejet. Les signes fonctionnels associent une baisse d'acuité visuelle, une photophobie, une irritation, un larmolement, des douleurs et une rougeur oculaire. L'examen retrouve une ligne de rejet endothéliale, d'évolution centripète, ou bien des précipités rétrocornéens diffus sur le greffon, avec un œdème stromal du greffon en regard, des plis descemetiques, des signes inflammatoires du segment antérieur (Tyndall, injection ciliaire), une néovascularisation du greffon. On distingue deux formes de rejet endothélial, l'une est progressive (ligne de Khodadoust), l'autre est d'emblée diffuse (précipités rétrocornéens diffus sur le greffon). L'œdème stromal peut être diagnostiqué précocement par une augmentation de l'épaisseur cornéenne centrale mesurée en pachymétrie ultrasonore, mais aussi en pachymétrie optique à la lampe à fente. Une augmentation de la PIO peut être un signe de rejet endothélial. En microscopie spéculaire, on retrouve des précipités rétrocornéens sombres de petite taille et une perte cellulaire endothéliale.

Endothélite « auto-immune »

L'endothélite « auto-immune » est une pathologie exceptionnelle réalisant un tableau de rejet endothélial sans greffon.

Modifications du tonus oculaire

La PIO peut être à l'origine d'un œdème cornéen par le biais de la pression d'imbibition du stroma ou par atteinte de l'endothélium. Expérimentalement, il existe une corrélation entre la PIO et le taux d'hydratation de la cornée [51].

Le *glaucome aigu* est à l'origine d'une perte cellulaire endothéliale qui augmente avec la durée de la crise et d'un polymégathisme majeur régressant lentement après la crise. La diminution du flux d'humeur aqueuse pendant la crise entraîne une ischémie endothéliale source d'œdème cornéen aigu. Cet œdème peut régresser après résolution de la crise ou bien persister en fonction de l'importance des lésions endothéliales.

Lorsque préexiste une atteinte endothéliale, une augmentation même faible de la PIO peut entraîner la formation d'un œdème cornéen.

Une *hypertonie chronique non corrigée* peut entraîner une perte cellulaire endothéliale qui va parfois jusqu'à la constitution d'un œdème cornéen.

Le *glaucome congénital* s'accompagne d'un œdème cornéen avec une buphtalmie, des ruptures de la membrane de Descemet, une fibrose sous-épithéliale, une densité endothéliale habituellement abaissée, un pléomorphisme et un polymégathisme modérés.

L'*hypotonie franche et prolongée* peut être à l'origine d'un œdème cornéen par deux mécanismes : les lésions traumatiques de l'endothélium dues à l'athalémie et le rôle lésionnel de l'hypotonie.

Causes stromales

Celles-ci comportent les kératites interstitielles herpétique, syphilitique et tuberculeuse, et la kératite disciforme herpétique, parfois zostérienne. L'œdème stromal peut être dû à l'atteinte du stroma cornéen par le processus inflammatoire, mais aussi à une endothélite virale herpétique ou zostérienne accompagnant l'atteinte stromale.

Causes épithéliales

L'œdème de cornée secondaire au *port de lentille de contact* est d'origine ischémique. Il résulte de l'accumulation de lactates et de la déplétion des cellules épithéliales en glycogène. Il se rencontre avec les lentilles à port permanent et celles à faible perméabilité à l'oxygène. Il se présente le plus souvent sous forme d'un œdème épithélial microkystique. Son siège est limbique et il est réversible après arrêt du port des lentilles. Cette réversibilité peut être compromise chez le diabétique. Si le port des lentilles n'est pas interrompu, l'évolution peut se faire vers l'œdème stromal avec des plis de la membrane de Descemet. Il existe alors une hypoxie endothéliale associée à l'hypoxie épithéliale. En microscopie spéculaire, on retrouve un polymorphisme endothélial, voire la formation de bulles endothéliales. La physiopathologie de cet œdème est complexe, associant une atteinte épithéliale (diminution du métabolisme cellulaire et des mitoses, atteinte des jonctions intercellulaires, déplétion des cellules en glycogène) à l'accumulation dans le stroma de lactate, de CO₂ (avec diminution du pH et œdème cellulaire endothélial) et de dérivés de l'acide arachidonique ayant une action inhibitrice de l'ATPase endothéliale [55].

Les *ulcérations épithéliales étendues chroniques* entraînent la formation d'un œdème cornéen par rupture de la barrière épithéliale.

Traitement

Traitement étiologique

À chaque fois qu'existe une cause curable, celle-ci doit être traitée : correction d'une hypertonie, traitement antiviral, traitement anti-inflammatoire, ablation d'un implant dangereux pour l'endothélium, etc.

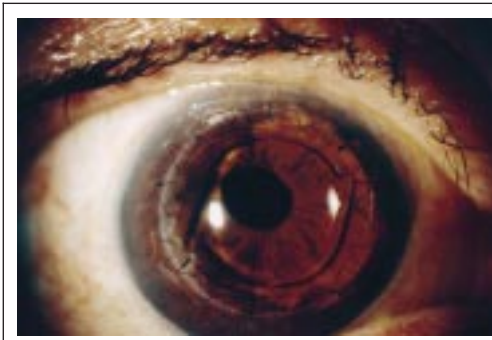
Il faut noter qu'une chirurgie intraoculaire, telle que l'ablation d'un implant de chambre antérieure, risque d'aggraver l'œdème si la densité endothéliale est inférieure à 1 000 cellules/mm². Dans ce cas, il est prudent d'attendre que la décompensation endothéliale soit complète pour envisager une kératoplastie avec ablation de l'implant, avec ou sans réimplantation [9]. Il paraît souhaitable de surveiller les patients porteurs d'implant de chambre antérieure en microscopie spéculaire afin de détecter précocement une perte cellulaire endothéliale anormalement élevée qui constitue l'indication à l'ablation de l'implant avant la constitution de dégâts endothéliaux trop importants. Le changement d'implant dans cette situation semble de bon pronostic tant anatomique (absence d'évolution vers l'œdème) que visuel (stabilité ou amélioration de l'acuité visuelle), alors qu'il est de mauvais pronostic si la densité endothéliale est basse ou s'il existe un œdème débutant [24].

Le bon contrôle de la PIO est important pour diminuer les lésions endothéliales, l'œdème et sa symptomatologie fonctionnelle. La prise de la PIO à l'aplanation peut être faussée par l'œdème cornéen.

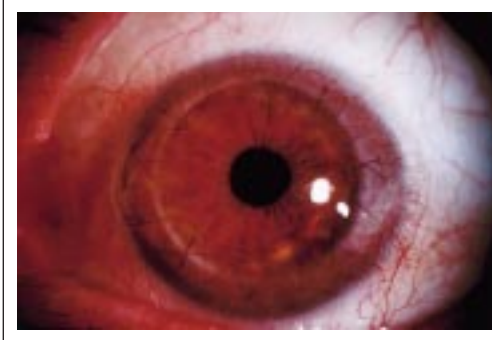
Les collyres corticoïdes sont très utiles lorsque l'œdème a une origine inflammatoire.

Traitement symptomatique de l'œdème cornéen peu évolué

Lorsqu'apparaît l'œdème matinal, un traitement symptomatique de celui-ci peut être prescrit. Il repose sur l'instillation de sérum salé hypertonique (chlorure de sodium à 5 %) ou d'Ophtasiloxane® qui aide à résorber cet œdème. On peut également proposer au patient de sécher prudemment ses cornées à l'aide d'un sèche-cheveux au réveil. Lorsque cet œdème résiste au traitement symptomatique et se prolonge dans la journée, le port de lentilles hydrophiles peut apporter un confort important en diminuant la symptomatologie douloureuse et en diminuant l'astigmatisme irrégulier antérieur, ce qui améliore la vision. Il faut théoriquement éviter le port nocturne et être vigilant vis-à-vis du risque d'abcès sous lentille.



26 Kératoplastie transfixiante associée à un changement d'implant de chambre antérieure pour une kératopathie bulleuse du pseudophake. Aspect postopératoire à 6 mois.



27 Kératoplastie transfixiante associée à une chirurgie de la cataracte en phacoémulsification (triple procédure) pour une dystrophie de Fuchs. Aspect postopératoire à 12 mois.

Traitement curatif de l'œdème cornéen évolué

Principes généraux

Lorsque la baisse de vision de loin ou de près devient handicapante et qu'apparaît une symptomatologie douloureuse, l'indication d'une kératoplastie transfixiante peut être posée.

Le premier objectif recherché est l'apport de cellules endothéliales saines afin de restituer les fonctions de barrière et de pompe endothéliales. Cette kératoplastie doit apporter un capital de cellules endothéliales suffisant pour pouvoir restaurer la fonction de déturgescence du stroma cornéen. Il n'est donc pas souhaitable de réaliser une greffe de petit diamètre (< 7 mm). Le diamètre de 8 mm semble être un bon compromis entre le nombre de cellules greffées (qui augmente avec la taille du greffon) et la prévention du rejet (qui nécessite une greffe de petit diamètre). On greffe alors environ 125 000 cellules (pour un greffon de densité 2 500/mm²) ce qui donne après greffe (répartition des cellules du donneur sur toute la surface cornéenne) une densité endothéliale centrale théorique de 950 cellules/mm².

Le but de la kératoplastie transfixiante au cours des œdèmes cornéens est double : améliorer la vision et faire disparaître la symptomatologie douloureuse. Le premier but ne peut être atteint que si la fonction maculaire n'est pas gravement compromise et s'il n'existe pas d'atteinte glaucomateuse majeure du champ visuel. Ces deux éléments doivent donc être évalués avec soin avant de poser l'indication opératoire.

Lorsqu'une kératoplastie transfixiante n'est pas réalisable du fait d'un mauvais état général, la mise en place d'une lentille pansement peut soulager la symptomatologie douloureuse. Les ponctions de la membrane de Bowman peuvent accélérer la constitution de la fibrose sous-épithéliale et donc diminuer la formation de bulles sous-épithéliales, ce qui diminue les douleurs [27]. Certains ont proposé une cautérisation transépithéliale de la membrane de Bowman, une photokératectomie thérapeutique, une tarsorrhaphie, voire un recouvrement conjonctival [21, 53]. Lorsque toute fonction visuelle est perdue (disparition de toute perception lumineuse), les injections rétrobulbaires d'alcool, ou l'éviscération peuvent soulager la symptomatologie douloureuse.

Particularités de la greffe de cornée dans la kératopathie bulleuse de l'aphake et du pseudophake

La kératopathie bulleuse de l'aphake et du pseudophake est la première des indications opératoires de la greffe de cornée (fig 26) [11]. Le problème de l'attitude vis-à-vis des implants de chambre antérieure a déjà été abordée dans cet ouvrage [9]. La probabilité de survie du greffon dans cette indication est proche de 80 % à moyen terme (2 à 5 ans) [11]. Néanmoins, elle diminue avec le délai postopératoire [93]. La récupération visuelle est de 5/10 ou plus dans moins de 50 % des cas, et inférieure à 2/10 dans un tiers des cas [38].

Particularités de la greffe de cornée dans la dystrophie de Fuchs

La dystrophie de Fuchs représente 10 à 15 % des indications de la greffe de cornée, voire 29 % dans certains centres (fig 27) [11, 53, 79]. Le problème de la chirurgie de la cataracte associée à la kératoplastie se pose souvent. Globalement, deux situations doivent être distinguées. Devant une

cornea guttata, même dense, sans œdème cornéen, avec une cataracte entraînant une baisse de la vision, il semble prudent de se contenter de n'opérer que la cataracte dans un premier temps [53]. Les risques opératoires et postopératoires d'une chirurgie simple de la cataracte sont en effet beaucoup moins importants que ceux d'une triple procédure. Le patient doit être informé du risque de décompensation endothéliale postopératoire. La kératoplastie sera réalisée dans un deuxième temps lorsque l'œdème cornéen sera installé. Il est toujours difficile de pouvoir affirmer qu'une cornea guttata sans œdème cornéen évoluera obligatoirement vers l'œdème cornéen et impossible de préciser le délai exact de cette évolution. La deuxième situation est celle d'une dystrophie de Fuchs avec œdème cornéen entraînant une baisse de la vision et associée à une cataracte, même modérée. Dans ce cas, il faut réaliser d'emblée une triple procédure (kératoplastie transfixiante, extraction du cristallin, mise en place d'un implant de chambre postérieure) [2]. Le taux de progression des opacités cristalliniennes après une kératoplastie simple est important dans la dystrophie de Fuchs. Plusieurs techniques opératoires ont été proposées pour ces triples procédures. On peut réaliser une chirurgie de la cataracte à ciel ouvert après trépanation de la cornée réceptrice. Cette chirurgie peut se faire par extraction extracapsulaire manuelle ou phacoémulsification du cristallin. Il faut s'efforcer d'implanter dans le sac capsulaire. Nous utilisons couramment une technique de phacoémulsification à ciel ouvert pour extraire des noyaux durs ou volumineux à travers un capsulorhexis qui ne peut être que relativement petit (celui-ci a une grande tendance à filer vers la périphérie à ciel ouvert) [10, 13].

Certains ont proposé de faire une chirurgie de la cataracte classique par phacoémulsification suivie d'une kératoplastie transfixiante dans le même temps opératoire. Ceci n'est possible que si l'opacification cornéenne n'est pas trop importante. De plus, on ne sait pas quelles sont les conséquences d'une incision même de petit diamètre sur la trépanation ultérieure et s'il existe un éventuel risque d'ovalisation de la trépanation. Enfin, il faut noter qu'une chirurgie de la cataracte après kératoplastie transfixiante pour dystrophie de Fuchs est toujours possible, même à distance de la greffe. Ceci est assez souvent nécessaire dans les années qui suivent une greffe pour dystrophie de Fuchs chez un patient phake.

Globalement, la dystrophie de Fuchs est une indication opératoire de la kératoplastie d'excellent pronostic [12]. Néanmoins le pronostic semble être moins bon en cas de forme très évoluée. Il est donc souhaitable de poser l'indication opératoire au stade 2, avant l'apparition de la fibrose sous-épithéliale du stade 3. Olsen et al [69] rapportent les résultats de 33 kératoplasties transfixiantes faites pour une dystrophie de Fuchs avec un suivi moyen postopératoire de 4 ans. Le pourcentage de greffons clairs est de 61 %. Les échecs sont dus à un rejet, un glaucome ou une décompensation endothéliale du greffon probablement liée à la dystrophie. Pineros et al [73, 74] rapportent les résultats de 130 kératoplasties transfixiantes faites chez des patients phakes ayant une dystrophie de Fuchs. Le pourcentage de greffons clairs est de 89 % avec un suivi moyen de 8 ans ; 64 % des patients ont récupéré une acuité visuelle d'au moins 5/10. Une chirurgie de la cataracte a été nécessaire dans 44 % des cas après un délai moyen de 3,5 ans après la greffe. Cette intervention était d'autant plus fréquente et d'autant plus précoce par rapport à la greffe que le patient était âgé. Deux études récentes rapportant les résultats des triples procédures faites au cours de la dystrophie de Fuchs font état d'une survie du greffon de 96 % et 100 % [73, 74]. Il semble que la probabilité de récurrence de la dystrophie sur le greffon soit faible, mais que le risque existe réellement [53].

Le traitement du futur de la dystrophie de Fuchs sera probablement une thérapie cellulaire (greffe de cellules endothéliales). Néanmoins, de nombreuses avancées dans le domaine de la recherche sont nécessaires avant de pouvoir envisager une utilisation thérapeutique des cultures de cellules endothéliales.

Particularités de la greffe de cornée dans la dystrophie postérieure polymorphe

Dans la plupart des cas, la dystrophie postérieure polymorphe ne requiert aucun traitement. Un œdème cornéen discret et non évolutif peut bénéficier d'un traitement symptomatique aspécifique (collyres hypertoniques, lentille thérapeutique). En cas d'œdème cornéen diffus, évolutif et invalidant, il faut avoir recours à la kératoplastie transfixiante. Le pronostic en est généralement assez bon, mais il est beaucoup moins favorable en cas de goniosynéchies et de glaucome [51]. La dystrophie peut récidiver après greffe, notamment sous forme de membrane rétrocornéenne (matériel fibrocellulaire) ou sous forme de colonisation de la face postérieure du greffon par les cellules épithélioïdes [89]. Les autres causes fréquentes d'échec de la greffe chez ces patients sont le glaucome et le rejet.

Particularités de la greffe de cornée dans la dystrophie endothéliale congénitale héréditaire

Le traitement du CHED syndrome repose exclusivement sur la kératoplastie transfixiante dont le pronostic est d'autant meilleur que le début de la maladie est retardé et que le donneur est jeune. Sur une série de 56 yeux, Al-Rajhi et

al^[1] rapportent un taux de survie du greffon de 92 % à 1 an et 56,5 % à 5 ans. La première cause d'échec est le rejet. L'acuité visuelle est inférieure ou égale à 2/10 dans 80 % des cas. Une autre étude rapporte 34 succès sur 37 yeux opérés^[86] avec un suivi moyen de 3 ans, les sutures étant enlevées entre 3 et 12 mois après l'intervention.

Particularités de la greffe de cornée dans les syndromes endothéliaux iridocornéens

Le pronostic anatomique et fonctionnel de la greffe est très bon dans cette indication. Le glaucome associé doit être traité médicalement, puis chirurgicalement. Les drogues augmentant l'excrétion de l'humeur aqueuse (pilocarpine, prostaglandines) sont théoriquement inactives. La trabéculéctomie a un taux de succès de 64 % à 1 an, sans différence entre les

trois formes cliniques^[49]. L'endothélialisation de la bulle de filtration peut compliquer son évolution^[51]. Une deuxième intervention est nécessaire dans plus de la moitié des cas.

•
•
•

Si l'œdème cornéen a très souvent pour cause une kératopathie bulleuse postchirurgicale, l'examen biomicroscopique attentif doit chercher à mettre en évidence les signes cliniques évocateurs d'une dystrophie endothéliodescemétique associée. Le traitement curatif repose actuellement sur la kératoplastie transfixiante afin de restaurer un capital de cellules endothéliales permettant une fonction de barrière et de pompe endothéliales correctes.

Références

- [1] Al-Rajhi AA, Wagoner MD. Penetrating keratoplasty in congenital hereditary endothelial dystrophy. *Ophthalmology* 1997 ; 104 : 956-961
- [2] Alldredge CD, Alldredge OD. Penetrating keratoplasty and cataract extraction. In : Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJeds. *Cornea. Surgery of the cornea and conjunctiva*. Saint-Louis : Mosby-Year Book, 1997 : 1593-1601
- [3] Alvarado JA, Murphy CG, Juster RP, Hetherington J. Pathogenesis of Chandler's syndrome, essential iris atrophy and the Cogan-Reese syndrome. II. Estimated age at disease onset. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986 ; 27 : 873-882
- [4] Alvarado JA, Murphy CG, Maglio M, Hetherington J. Pathogenesis of Chandler's syndrome, essential iris atrophy and the Cogan-Reese syndrome. I. Alterations of the corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986 ; 27 : 853-872
- [5] Bahn CF, Falls HF, Varley GA, Meyer RF, Edelhauser HF, Bourne WM. Classification of corneal endothelial disorders based on neural crest origin. *Ophthalmology* 1984 ; 91 : 558-563
- [6] Berkowitz P, Orton RB, Boyaner D, Brownstein S. Pseudophakic bullous keratopathy. A clinical-pathologic analysis. *Can J Ophthalmol* 1979 ; 14 : 3-9
- [7] Blair SD, Seabrooks D, Shields WJ, Pillai S, Cavanagh HD. Bilateral progressive essential iris atrophy and keratoconus with coincident features of posterior polymorphous dystrophy : a case report and proposed pathogenesis. *Cornea* 1992 ; 11 : 255-261
- [8] Borderie V, Delbosc B, Kantelip B, Laroche L. Le rejet d'allo-greffe de cornée. *J Fr Ophtalmol* 1998 ; 21 : 596-618
- [9] Borderie V, Delbosc B, Montard M, Laroche L. Kératoplastie transfixiante. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris) Ophtalmologie*, 21-206-A-10, 1999 : 1-11
- [10] Borderie V, Touzeau O, Laroche L. Intérêt de l'implantation dans le sac capsulaire au cours de l'intervention combinée kératoplastie transfixiante et chirurgie de la cataracte. *J Fr Ophtalmol* 1997 ; 3 : 200-206
- [11] Borderie VM, Scheer S, Touzeau O, Vedie F, Carvajal-Gonzalez S, Laroche L. Donor corneal tissue selection before penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 1998 ; 82 : 382-388
- [12] Borderie VM, Touzeau O, Allouch C, Scheer S, Carvajal-Gonzalez S, Laroche L. The results of successful penetrating keratoplasty using donor organ-cultured corneal tissue. *Transplantation* 1999 ; 67 : 1433-1438
- [13] Borderie VM, Touzeau O, Bourcier T, Carvajal-Gonzalez S, Laroche L. The triple procedure. In-the-bag placement versus ciliary sulcus placement of the intraocular lens. *Br J Ophthalmol* 1999 ; 83 : 458-462
- [14] Bourcier T, Borderie V, Laroche L. Nouvelles approches génétiques des dystrophies de cornée. *J Fr Ophtalmol* 1999 ; 22 : 234-240
- [15] Bourne WM, Johnson DH, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. III. Fuchs's dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1982 ; 100 : 1952-1955
- [16] Brooks AM, Grant G, Gillies WE. A comparison of corneal endothelial morphology in cornea guttata, Fuchs's dystrophy and bullous keratopathy. *Aust New Zealand J Ophthalmol* 1988 ; 16 : 93-100
- [17] Brooks AM, Grant G, Gillies WE. Differentiation of posterior polymorphous dystrophy from other posterior corneal opacities by specular microscopy. *Ophthalmology* 1989 ; 96 : 1639-1645
- [18] Brooks AM, Grant G, Gillies WE. The significance of anterior chamber depth in Fuchs's corneal dystrophy and cornea guttata. *Cornea* 1994 ; 13 : 131-135
- [19] Brooks AM, Grant GB, Gillies WE. Bullous keratopathy due to nonguttate corneal endothelial dystrophy. *Aust New Zealand J Ophthalmol* 1990 ; 18 : 335-341
- [20] Campbell DG, Shields MB, Smith TR. The corneal endothelium and the spectrum of essential iris atrophy. *Am J Ophthalmol* 1978 ; 86 : 317-324
- [21] Chandler JW, Sugar J, Edelhauser HF. External diseases : cornea, conjunctiva, sclera, eyelids, lacrimal system. London : Mosby, 1994
- [22] Chitkara DK, Smerdon DL. Risk factors, complications, and results in extracapsular cataract extraction. *J Cataract Refractive Surg* 1997 ; 23 : 570-574
- [23] Cibis GW, Krachmer JA, Phelps CD, Weingeist TA. The clinical spectrum of posterior polymorphous dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1977 ; 95 : 1529-1537
- [24] Coli AF, Price FWJR, Whitson WE. Intraocular lens exchange for anterior chamber intraocular lens-induced corneal endothelial damage. *Ophthalmology* 1993 ; 100 : 384-393
- [25] Collum LM, Lavin J, Mullaney J. Congenital hereditary endothelial dystrophy. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1984 ; 211 : 1-5
- [26] Colville DJ, Savage J. Alport syndrome. A review of the ocular manifestations. *Ophthalmic Genet* 1997 ; 18 : 161-173
- [27] Cormier G, Brunette I, Boisjoly HM, Lefrancois M, Shi ZH, Guertin MC. Anterior stromal punctures for bullous keratopathy. *Arch Ophthalmol* 1996 ; 114 : 654-658
- [28] Denis P, Baudrimont M, Nordmann JP, Laroche L, Saraux H. Immunohistochemical and ultrastructural study of the cornea in Chandler's syndrome. Report of a case. *Ophthalmologica* 1994 ; 208 : 289-293
- [29] Ehlers N, Modis L, Moller-Pedersen T. A morphological and functional study of congenital hereditary endothelial dystrophy. *Acta Ophthalmol Scand* 1998 ; 76 : 314-318
- [30] Feil SH, Barraquer J, Howell DN, Green WR. Extrusion of abnormal endothelium into the posterior corneal stroma in a patient with posterior polymorphous dystrophy. *Cornea* 1997 ; 16 : 439-446
- [31] Geggel HS, Griggs PB, Freeman MI. Irreversible bullous keratopathy after air bag trauma. *CLAO J* 1996 ; 22 : 148-150
- [32] Heon E, Mathers WD, Alward WL, Weisenthal RW, Sunden SL, Fishbaugh JA et al. Linkage of posterior polymorphous corneal dystrophy to 20q11. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 485-488
- [33] Hirano K, Klintworth GK, Zhan Q, Bennett K, Cintron C. Beta ig-h3 is synthesized by corneal epithelium and perhaps endothelium Fuchs's dystrophic corneas. *Curr Eye Res* 1996 ; 15 : 965-972
- [34] Hirst LW, Waring GO III. Clinical specular microscopy of posterior polymorphous endothelial dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1983 ; 95 : 143-155
- [35] Hogan JH, Wood I, Fine M. Fuchs's endothelial dystrophy of the cornea. *Am J Ophthalmol* 1974 ; 78 : 363-383
- [36] Howell DN, Damms T, Burchette JLJR, Green WR. Endothelial metaplasia in the iridocorneal endothelial syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997 ; 38 : 1896
- [37] Huna R, Barak A, Melamed S. Bilateral iridocorneal endothelial syndrome presented as Cogan-Reese and Chandler's syndrome. *J Glaucoma* 1996 ; 5 : 60-62
- [38] Inslar MS, Kook MS, Kaufman HE. Penetrating keratoplasty for pseudophakic bullous keratopathy associated with semi-flexible, closed-loop anterior chamber intraocular lenses. *Am J Ophthalmol* 1989 ; 107 : 252-256
- [39] Inslar MS, Robbins RG. Fellow eyes in aphakic and pseudophakic bullous keratopathy. *J Cataract Refractive Surg* 1990 ; 16 : 92-95
- [40] Iwamoto T, Devoe AG. Electron microscopic studies on Fuchs's combined dystrophy. I. Posterior portion of the cornea. *Invest Ophthalmol* 1971 ; 10 : 9-28
- [41] Iwamoto T, Devoe AG. Electron microscopic studies on Fuchs's combined dystrophy. II. Anterior portion of the cornea. *Invest Ophthalmol* 1971 ; 10 : 29-40
- [42] John GR. Videokeratographic abnormalities in a family with posterior polymorphous dystrophy. *Cornea* 1998 ; 17 : 380-383
- [43] Johnson BL, Brown SI. Posterior polymorphous dystrophy : a light and electron microscopic study. *Br J Ophthalmol* 1978 ; 62 : 89-96
- [44] Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. II. Aphakic bullous keratopathy. *Arch Ophthalmol* 1982 ; 100 : 1948-1951
- [45] Judisch GF, Maumenee IH. Clinical differentiation of recessive congenital hereditary endothelial dystrophy and dominant hereditary endothelial dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1978 ; 85 : 606-612
- [46] Kenney MC, Chwa M. Abnormal extracellular matrix in corneas with pseudophakic bullous keratopathy. *Cornea* 1990 ; 9 : 115-121
- [47] Kenney MC, Labermeier U, Hinds D, Waring GO III. Characterization of the Descemet's membrane/posterior collagenous layer isolated from Fuchs's endothelial dystrophy corneas. *Exp Eye Res* 1984 ; 39 : 267-277
- [48] Kenyon KR, VanHorn DL, Edelhauser HF. Endothelial degeneration and posterior collagenous proliferation in aphakic bullous keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1978 ; 85 : 329-336
- [49] Kidd M, Hetherington J, Magee S. Surgical results in iridocorneal endothelial syndrome. *Arch Ophthalmol* 1988 ; 106 : 199-201
- [50] Krachmer JH. Posterior polymorphous corneal dystrophy : a disease characterized by epithelial-like endothelial cells which influence management and prognosis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1985 ; 83 : 413-475
- [51] Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. *Cornea*. St. Louis : Mosby-Year Book, 1997
- [52] Laing RA, Leibowitz HM, Oak SS, Chang R, Berrospi AR, Theodore JA. Endothelial mosaic in Fuchs's dystrophy. A qualitative evaluation with the specular microscope. *Arch Ophthalmol* 1981 ; 99 : 80-83
- [53] Leibowitz HM, Waring GO III. *Corneal disorders. Clinical diagnosis and management*, 2nd ed. Philadelphia : W. B. Saunders Company, 1998
- [54] Levy SG, Moss J, Sawada H, Dopping-Hepenstal PJ, McCartney AC. The composition of wide-spaced collagen in normal and diseased Descemet's membrane. *Curr Eye Res* 1996 ; 15 : 45-52
- [55] Liesegang TJ. Contact-lens-related microbial keratitis : Part II : Pathophysiology. *Cornea*, 1997 ; 16 : 265-273
- [56] Liu GJ, Okisaka S, Mizukawa A, Momose A. Histopathological study of pseudophakic bullous keratopathy developing after anterior chamber of iris-supported intraocular lens implantation. *Jpn J Ophthalmol* 1993 ; 37 : 414-425
- [57] Ljubimov AV, Burgesson RE, Butkowsky RJ, Couchman JR, Wu RR, Ninomiya Y et al. Extracellular matrix alterations in human corneas with bullous keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996 ; 37 : 997-1007
- [58] Ljubimov AV, Saghizadeh M, Spirin KS, Khin HL, Lewin SL, Zardi L et al. Expression of tenascin-C splice variants in normal and bullous keratopathy human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998 ; 39 : 1135-1142
- [59] Ljubimov AV, Saghizadeh M, Spirin KS, Mecham RP, Sakai LY, Kenney MC. Increased expression of fibrillin-1 in human corneas with bullous keratopathy. *Cornea* 1998 ; 17 : 309-314
- [60] Loewenstein A, Hourvitz D, Goldstein M, Ashkenazi I, Avni I, Lazar M. Association of Fuchs's corneal dystrophy with angle-closure glaucoma. *J Glaucoma* 1994 ; 3 : 201
- [61] Lorenzetti DW, Uotila MH, Parikh N. Central cornea guttata. Incidence in the general population. *Am J Ophthalmol* 1967 ; 64 : 1155-1158
- [62] Luchs JI, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Ulcerative keratitis in bullous keratopathy. *Ophthalmology* 1997 ; 104 : 816-822
- [63] Lugo M, Cohen EJ, Eagle RCJR, Parker AV, Laibson PR, Arentsen JJ. The incidence of preoperative endothelial dystrophy in pseudophakic bullous keratopathy. *Ophthalmic Surg* 1988 ; 19 : 16-19

- [64] Magovern M, Beauchamp GR, McTigue JW, Fine BS, Baumiller RC. Inheritance of Fuchs'combined dystrophy. *Ophthalmology* 1979 ; 86 : 1897-1923
- [65] Mandell RB, Polse KA, Brand RJ, Vastine D, Demartini D, Flom R. Corneal hydration control in Fuchs'dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989 ; 30 : 845-852
- [66] McCartney AC, Kirkness CM. Comparison between posterior polymorphous dystrophy and congenital hereditary endothelial dystrophy of the cornea. *Eye* 1988 ; 2 : 63-70
- [67] Mc Cartney MD, Wood TO, McLaughlin BJ. Moderate Fuchs'endothelial dystrophy ATPase pump site density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989 ; 30 : 1560-1564
- [68] Mullaney PB, Risco JM, Teichmann K, Millar L. Congenital hereditary endothelial dystrophy associated with glaucoma. *Ophthalmology* 1995 ; 102 : 186-192
- [69] Olsen T, Ehlers N, Favini E. Long term results of corneal grafting in Fuchs'endothelial dystrophy. *Acta Ophthalmol* 1984 ; 62 : 445-452
- [70] Patel A, Kenyon KR, Hirst LW, Quigley HA, Stark WJ, Meyer RF et al. Clinicopathologic features of Chandler's syndrome. *Surv Ophthalmol* 1983 ; 27 : 327-344
- [71] Pedersen OO. Comparison of the protective effects of methylcellulose and sodium hyaluronate on corneal swelling following phacoemulsification of senile cataracts. *J Cataract Refractive Surg* 1990 ; 16 : 594-596
- [72] Pettenati MJ, Sweatt AJ, Lantz P, Stanton CA, Reynolds J, Rao PN et al. The human cornea has a high incidence of acquired chromosome abnormalities. *Hum Genet* 1997 ; 101 : 26-29
- [73] Pineros O, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Long-term results after penetrating keratoplasty for Fuchs'endothelial dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1996 ; 114 : 15-18
- [74] Pineros OE, Cohen EJ, Rapuano CJ et al. Triple vs nonsimultaneous procedures in Fuchs'dystrophy and cataract. *Arch Ophthalmol* 1996 ; 114 : 525-528
- [75] Pitts JF, Jay JL. The association of Fuchs's corneal endothelial dystrophy with axial hypermetropia, shallow anterior chamber, and angle closure glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1990 ; 74 : 601-604
- [76] Polack FM. The posterior corneal surface in Fuchs'dystrophy. Scanning electron microscope study. *Invest Ophthalmol* 1974 ; 13 : 913-922
- [77] Polack FM, Bourne WM, Forstot SL, Yamaguchi T. Scanning electron microscopy of posterior polymorphous corneal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1980 ; 89 : 575-584
- [78] Powe NR, Schein OD, Gieser SC, Tielsch JM, Luthra R, Javitt J et al. Synthesis of the literature on visual acuity and complications following cataract extraction with intraocular lens implantation. Cataract Patient Outcome Research Team. *Arch Ophthalmol* 1994 ; 112 : 239-252
- [79] Price FW, Whitson WE, Collins KS, Marks RG. Five-year corneal graft survival. A large, single-center patient cohort. *Arch Ophthalmol* 1993 ; 111 : 799-805
- [80] Rao GN, Aquavella JV, Goldberg SH, Berk SL. Pseudophakic bullous keratopathy. Relationship to preoperative corneal endothelial status. *Ophthalmology* 1984 ; 91 : 1135-1140
- [81] Rodrigues MM, Krachmer J, Rajagopalan S, Ben-Zvi A. Actin filament localization in developing and pathologic human corneas. *Cornea* 1987 ; 6 : 190-196
- [82] Rodrigues MM, Phelps CD, Krachmer JH, Cibis GW, Weingest TA. Glaucoma due to endothelialization of the anterior chamber angle. A comparison of posterior polymorphous dystrophy of the cornea and Chandler's syndrome. *Arch Ophthalmol* 1980 ; 98 : 688-696
- [83] Rodrigues MM, Sun TT, Krachmer J, Newsome D. Epithelialization of the corneal endothelium in posterior polymorphous dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980 ; 19 : 832-835
- [84] Rosenbaum JT, Planck ST, Huang XN, Rich L, Ansel JC. Detection of mRNA for the cytokines, interleukin-1 alpha and interleukin-8, in corneas from patients with pseudophakic bullous keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995 ; 36 : 2151-2155
- [85] Ross JR, Foulks GN, Sanfilippo FP, Howell DN. Immunohistochemical analysis of the pathogenesis of posterior polymorphous dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1995 ; 113 : 340-345
- [86] Sajjadi H, Javadi MA, Hemmati R, Mirdeghan A, Parvin M, Nassiri N. Results of penetrating keratoplasty in CHED. Congenital hereditary endothelial dystrophy. *Cornea* 1995 ; 14 : 18-25
- [87] Sawada T, Kimura W, Kimura T, Suga H, Ohte A, Yamanishi S et al. Long-term follow-up of primary anterior chamber intraocular lens implantation. *J Cataract Refractive Surg* 1998 ; 24 : 1515-1520
- [88] Schnitzer JI, Krachmer JH. A specular microscopic study of families with endothelial dystrophy. *Br J Ophthalmol* 1981 ; 65 : 396-400
- [89] Sekundo W, Lee WR, Aitken DA, Kirkness CM. Multirecurrence of corneal posterior polymorphous dystrophy. An ultrastructural study. *Cornea* 1994 ; 13 : 509-515
- [90] Sekundo W, Lee WR, Kirkness CM, Aitken DA, Fleck B. An ultrastructural investigation of an early manifestation of the posterior polymorphous dystrophy of the cornea. *Ophthalmology* 1994 ; 101 : 1422-1431
- [91] Sekundo W, Marshall GE, Lee WR, Kirkness CM. Immunoelectron labelling of matrix components in congenital hereditary endothelial dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994 ; 232 : 337-346
- [92] Stainer GA, Akers PH, Binder PS, Zavala EY. Correlative microscopy and tissue culture of congenital hereditary endothelial dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1982 ; 93 : 456-465
- [93] Sugar A. An analysis of corneal endothelial and graft survival in pseudophakic bullous keratopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1989 ; 87 : 762-801
- [94] Tetsumoto K, Kubota T, Rummelt V, Holbach LM, Naumann GO. Epithelial transformation of the corneal endothelium in forceps birth-injury-associated keratopathy. *Cornea* 1993 ; 12 : 65-71
- [95] Toma NM, Ebenezer ND, Inglehearn CF, Plant C, Ficker LA, Bhattacharya SS. Linkage of congenital hereditary endothelial dystrophy to chromosome 20. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 2395-2398
- [96] Tuberville AW, Wood TO, McLaughlin BJ. Cytochrome oxidase activity of postsurgical bullous keratopathy endothelium. *Curr Eye Res* 1987 ; 6 : 1057-1063
- [97] Weisenthal RW, Streeten BW. Posterior membrane dystrophies. In : Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJeds. *Cornea*. St. Louis : Mosby-Year Book, 1997 : 1063-1090
- [98] Weston BC, Bourne WM, Polse KA, Hodge DO. Corneal hydration control in diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995 ; 36 : 586-595
- [99] Wilhelmus KR. Corneal edema following argon laser iridotomy. *Ophthalmic Surg* 1992 ; 23 : 533-537
- [100] Wilson SE, Bourne WM. Fuchs'dystrophy. *Cornea* 1988 ; 7 : 2-18