

Mises au point interactives – Surface oculaire



**V. KOCABA¹,
J.-S. MEHTA¹⁻²**
¹ Tissue Engineering and Stem Cell Group, Singapore Eye Research Institute, SINGAPOUR,
² Department of Ophthalmology, Singapore National Eye Center, SINGAPOUR.

Les greffes endothéliales en 2019 : toujours d'actualité ?

Environ 79 000 greffes de cornée sont réalisées tous les ans aux États-Unis et 5 000 en France. Ce chiffre a augmenté de 30 % depuis les cinq dernières années, soulignant une augmentation majeure des besoins actuels en cornées. L'amélioration des techniques de greffes de cornée et le développement de nouvelles thérapies est devenu un enjeu de recherche majeur afin de faire face à la pénurie mondiale de greffons [1].

Les greffes de cornée sont indiquées devant une perte de la transparence et/ou des qualités optiques de la cornée, à l'origine d'une baisse de l'acuité visuelle conséquente pour le patient. Actuellement, il existe trois techniques de greffes de cornée selon la pathologie : la kératoplastie perforante, la kératoplastie lamellaire antérieure et la kératoplastie lamellaire postérieure.

Les pathologies de l'endothélium cornéen, telles que la dystrophie endothéliale de Fuchs, la décompensation bulleuse du pseudophaque et la dégénérescence endothéliale du greffon, représentent environ la moitié des indications de greffes de cornée (32 700 aux États-Unis et 2 500 en France). Les greffes cornéennes lamellaires postérieures permettent de traiter spécifiquement les pathologies de l'endothélium cornéen. Leur principe est de restaurer la transparence cornéenne par l'apport de nouvelles cellules endothéliales de donneur, qui vont ainsi assurer la déturgescence de la cornée œdémateuse tout en préservant l'architecture du reste de la cornée du patient receveur.

La greffe endothéliale, permettant de remplacer uniquement l'endothélio-

Descemet (ED) pathologique, a totalement révolutionné le monde de la greffe de cornée. Depuis une vingtaine d'années, les techniques de greffes endothéliales ont évolué pour devenir de plus en plus sélectives, le greffon devenant de plus en plus fin (**fig. 1**). Dans les années 1960, José Barraquer a le premier décrit une méthode de greffe endothéliale utilisant une approche antérieure grâce au Lasik (*Laser-Assisted In Situ Keratomileusis*).

Secondairement, en 1998, Gerrit Melles développa la DLEK (*Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty*) dont la technique consistait en une résection de l'ED et du stroma postérieur du patient, remplacés par un greffon endothélio-stromal via une approche antérieure par une incision limbique de 9 mm [2]. Il modifia peu à peu cette technique pour développer par la suite la DSEK (*Descemet's Stripping Endothelial Keratoplasty*) : l'approche est désormais postérieure, l'ablation endothélio-stromale est alors remplacée par un stripping postérieur de l'ED pathologique. Le stroma sain est préservé et la taille de l'incision réduite [3-5]. La DMEK (*Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*),

fruit de ces nombreuses années d'élaboration, a été introduite en 2006. Elle autorise le remplacement de l'ED pathologique par son homologue sain [6, 7].

La greffe endothéliale est devenue la technique de référence des traitements des dysfonctions et dystrophies endothéliales. Les patients peuvent désormais bénéficier d'une chirurgie autorisant une récupération visuelle plus rapide et de meilleurs résultats réfractifs (moins d'astigmatisme induit, moins d'aberrations optiques) en limitant le risque de rejet de greffe.

Néanmoins, dans le monde, environ 50 % des patients atteints d'une pathologie cornéenne n'a pas accès à la greffe de cornée [1]. C'est pourquoi de nombreuses recherches sont actuellement en cours, leurs buts étant d'augmenter l'accès mondial au traitement des pathologies endothéliales tout en s'affranchissant des aléas de la greffe de cornée. Des techniques telles que le *Descemet Stripping Only* (DSO ou DWEK, *Descemetorhexis Without Endothelial Keratoplasty*) ou bien l'injection de cellules endothéliales ont ainsi vu le jour.

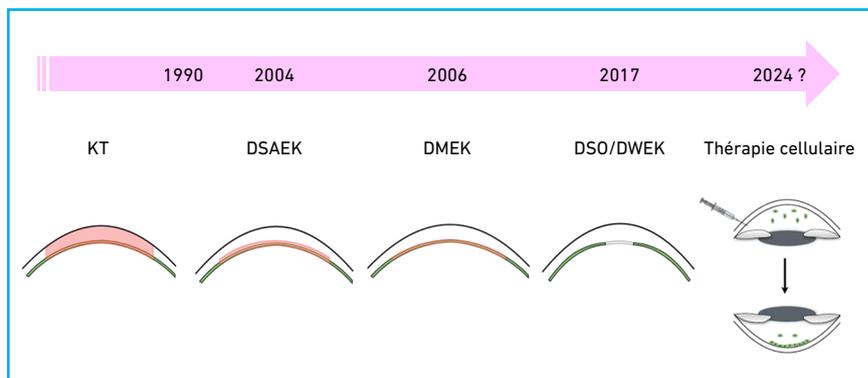


Fig. 1 : Évolution des traitements des dystrophies et dysfonctions endothéliales. KT : kératoplastie transfixiante) ; DSAEK : *Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty* ; DMEK : *Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty* ; DSO : *Descemet Stripping Only* ; DWEK : *Descemetorhexis Without Endothelial Keratoplasty*. La thérapie cellulaire est fixée arbitrairement à 2024.

Mises au point interactives – Surface oculaire

Dans cet article, nous détaillons les avancées technologiques des greffes endothéliales ainsi que les découvertes récentes susceptibles de changer l’horizon des patients porteurs de dystrophies et dysfonctions endothéliales.

Rappel sur l’endothélium cornéen

L’endothélium cornéen, couche la plus postérieure de la cornée, se situe entre le stroma et la chambre antérieure de l’œil. Il est constitué d’une monocouche de cellules aplaties de 5 µm d’épaisseur, de 20 µm de diamètre et de 250 à 350 µm² de surface. Elles reposent sur leur membrane basale, la membrane de Descemet.

Les cellules endothéliales cornéennes humaines (CECs), dérivant de la crête neurale, sont arrêtées en phase G1 du cycle cellulaire par un phénomène d’inhibition de contact. En effet, les CECs ont une capacité proliférative limitée dès la naissance. L’endothélium cornéen humain contient environ 6 000 cellules/mm² à la naissance, leur nombre diminuant progressivement tout au long de la vie à un taux de 0,36 à 0,6 % de perte cellulaire endothéliale par an. La cornée adulte possède environ 2 500 cellules/mm², soit environ 700 000 cellules.

La fonction première de l’endothélium est de maintenir constant le taux d’hydratation de la cornée et par conséquent sa transparence. Il permet la déturgescence stromale à la fois par un mécanisme passif (fonction de barrière) assuré par les jonctions serrées intercellulaires, et un mécanisme actif via une pompe indépendante Na⁺/K⁺-ATPase (sodium-potassium adénosine triphosphatase) permettant l’extraction aqueuse du stroma vers la chambre antérieure. Dans les conditions physiologiques de vieillissement, le taux de décroissance

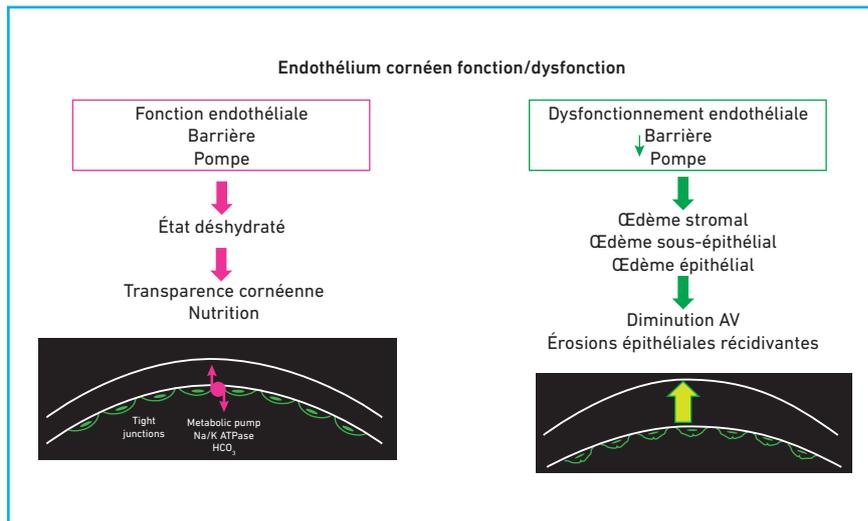


Fig. 2 : Illustration des mécanismes de pompe endothéliale. **À gauche**, endothélium cornéen en situation physiologique, le maintien de la transparence cornéenne est assuré par la fonction passive de barrière endothéliale (jonctions serrées intercellulaires – *tight junctions*) et par un mécanisme actif assuré par des pompes ioniques (Na⁺/K⁺ + ATPase, HCO₃⁻). **À droite**, lorsque les cellules endothéliales ne sont plus assez nombreuses pour assurer la fonction de pompe endothéliale, un œdème intrastromal apparaît, la vision décroît alors progressivement. Puis l’eau s’infiltré en sous-épithélial jusqu’à décoller l’épithélium cornéen et ainsi entraîner des ulcérations cornéennes.

endothéliale n’a aucune conséquence sur la transparence cornéenne.

Lors d’une diminution importante de la densité cellulaire endothéliale (DCE) (en dessous de 350 à 500 cellules/mm²), les cellules endothéliales ne sont plus assez nombreuses pour assurer la déturgescence de la cornée, les fonctions de barrière et de pompe aqueuses sont alors dépassées. Cela se traduit par une élévation du taux d’hydratation cornéenne, une perturbation de l’agencement des fibres de collagène et une perte de la transparence cornéenne. L’eau présente dans l’humeur aqueuse s’infiltré dans la cornée, provoquant un œdème stromal. L’œdème cornéen empêche alors la lumière d’être correctement transmise dans l’œil et compromet la vision (*fig. 2*).

Les greffes endothéliales et leurs avancées technologiques

Il existe deux types de greffes endothéliales couramment réalisés en France : la DSAEK et la DMEK.

>>> La DSAEK (Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty) consiste à greffer un endothélium sain, sa membrane de Descemet et une fine couche de stroma. L’avantage principal de cette technique est que le stroma présent sur le greffon rend plus rigide ce dernier et facilite ainsi sa manipulation en chambre antérieure. Son inconvénient est que la greffe d’une couche stromale crée la présence d’une interface au niveau du mur postérieur de la cornée, pouvant ainsi générer des aberrations optiques importantes et limiter la récupération visuelle. D’autre part, le stroma greffé est pourvoyeur de différents types cellulaires (kératocytes, cellules de Schwann, lymphocytes B et T, cellules mononucléées et cellules de Langerhans) pouvant induire des rejets.

Les dernières innovations en DSAEK consistent à réduire l’épaisseur de la couche stromale. L’*ultrathin*-DSAEK (UT-DSAEK) permet ainsi d’obtenir des greffons de moins de 100 µm [8], la *nanothin*-DSAEK (NT-DSAEK) permet quant à elle la découpe de greffons de moins de 50 µm [9].

>>> **La DMEK** (*Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*) autorise le remplacement de l'endothélio-Descemet pathologique par son homologue sain. Cette technique présente comme avantage principal de respecter parfaitement l'anatomie cornéenne. En effet, le greffon de DMEK, d'une épaisseur d'environ 20 μm , ne possède pas de stroma. Il ne crée donc pas d'interface au niveau du mur postérieur de la cornée. De plus, il ne véhicule qu'un seul type cellulaire (les cellules endothéliales), limitant ainsi grandement les risques de rejets. Ses résultats en termes de rapidité de récupération visuelle, qualité visuelle postopératoire et risque de rejet sont donc supérieurs à ceux de la DSAEK et de l'UT-DSAEK [10].

Néanmoins, cette technique de greffe présente de nombreuses difficultés. La dissection manuelle du greffon nécessite une courbe d'apprentissage relativement longue. Cette dernière étant réalisée en général juste avant le geste chirurgical, tout échec de dissection entraîne l'annulation de la procédure. De plus, elle n'autorise pas de contrôle de la DCE préopératoire. En effet, la préparation du greffon est pourvoyeuse de perte cellulaire endothéliale dont le pourcentage ne peut être déterminé lorsque le chirurgien effectue ce geste juste avant la greffe.

Dans de nombreux pays, les greffons de DMEK sont préparés en banque de cornée, permettant ainsi d'augmenter le niveau de sécurité du geste et également de déterminer la DCE préopératoire du greffon. En France, la banque de cornée de Lyon a été la première à avoir obtenu l'autorisation de l'ANSM en 2016 pour la préparation des greffons de DMEK, représentant une avancée importante dans la sécurisation de cette technique. L'autre avancée que nous espérons voir arriver en France est la délivrance de greffons disséqués et préchargés (disponibles aux USA), c'est-à-dire délivrés dans un injecteur, limitant ainsi tous les risques liés à la manipulation préopératoire du greffon (**fig. 3**).

Les thérapies en cours de développement

1. Descemetorhexis sans greffe pour le traitement de la dystrophie endothéliale de Fuchs

La dystrophie endothéliale de Fuchs, atteignant entre 3 à 9 % de la population, représente la première indication des greffes de cornée dans le monde [1]. Elle se caractérise par une diminution bilatérale et progressive de la DCE, un changement de taille et de forme des cellules endothéliales (augmentation de leur taille et perte de leur hexagonalité) et la présence de gouttes au niveau du mur postérieur cornéen, correspondant à des excroissances de la membrane de Descemet.

Dans nos travaux, nous avons pu montrer que ces gouttes étaient toxiques pour les cellules endothéliales environnantes, entraînant un stress, une sénescence et une mort des cellules à leur contact. Nous avons également pu prouver que plus la taille de ces gouttes était importante et plus elles devenaient toxiques. Les cellules rentrent ainsi dans un cercle vicieux, puisque ce sont elles qui synthétisent une matrice extracellulaire anormale à l'origine de la formation des gouttes, elles-mêmes à l'origine de leur mort [11-13].

Le descemetorhexis sans greffe (DSO, *Descemetorhexis Only* ou DWEK, *Descemetorhexis Without Endothelial Keratoplasty*) consiste à enlever l'endothélio-Descemet pathologique uniquement. L'exérèse des gouttes permettrait de "libérer" les cellules endothéliales de leur environnement toxique. L'ablation des cellules anormales permettrait quant à elle de lever le contact d'inhibition des cellules endothéliales et induirait la migration des cellules périphériques saines vers le centre de la cornée [14-18]. Cependant, bien que des cas de régression de l'œdème stromal eussent été rapportés, les résultats visuels se sont avérés hautement

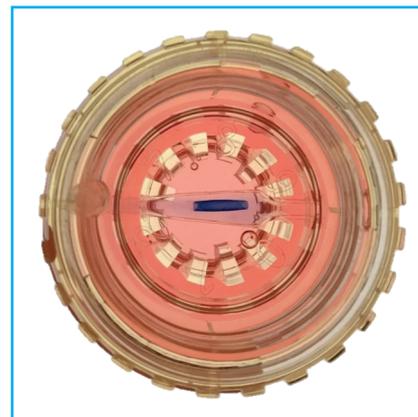


Fig. 3 : Greffon endothélial pour DMEK préchargé (banque de cornée américaine).

imprévisibles [14], avec parfois l'apparition d'un astigmatisme cornéen irrégulier [14, 19, 20] et d'opacités stromales postérieures autour des marges du descemetorhexis [14, 19].

Les résultats de cette technique sont influencés par l'âge des patients, le diamètre du descemetorhexis et le stade de la dystrophie. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer le profil des patients susceptibles de répondre positivement à cette thérapie.

2. Thérapie cellulaire endothéliale

La cornée humaine est un organe idéal pour la thérapie cellulaire. Grâce à ses caractéristiques d'organe à la fois avasculaire et immunitairement privilégié, les cellules transplantées sont ainsi bien mieux tolérées par rapport aux autres organes vascularisés.

Deux essais cliniques humains testent actuellement l'injection intra-caméculaire de cellules endothéliales saines (équipe du Pr Kinoshita au Japon et équipe du Pr Mehta à Singapour). Cette technique consiste à injecter des cellules endothéliales en chambre antérieure. Cette injection est suivie par une position en décubitus ventral pendant 4 h afin de faciliter l'adhésion des cellules au mur postérieur cornéen. Les premiers résultats japonais, extrêmement prometteurs,

Mises au point interactives – Surface oculaire

portant sur 11 patients, retrouvent une augmentation de la DCE et une diminution de l'œdème stromal à un an, pour l'ensemble les patients traités [21].

Conclusion

Les greffes endothéliales restent d'actualité en 2019 et probablement pour plusieurs années encore. Elles sont devenues le traitement de référence des dystrophies et dysfonctions endothéliales. Néanmoins, l'augmentation des besoins en cornées en France ainsi que la difficulté d'accès au traitement pour la moitié de la population mondiale poussent les chercheurs à développer des thérapies plus accessibles. Le futur semble plus que jamais prometteur grâce au développement de thérapies s'affranchissant de toute utilisation de greffons cornéens.

BIBLIOGRAPHIE

- GAIN P, JULLIENNE R, HE Z *et al.* Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol*, 2016;134:167-173.
- MELLES GR, EGGINK FA, LANDER F *et al.* A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea*, 1998;17:618-626.
- MELLES GR, LANDER F, NIEUWENDAAL C. Sutureless, posterior lamellar keratoplasty: a case report of a modified technique. *Cornea*, 2002;21:325-327.
- MELLES GR, LANDER F, RIETVELD FJ. Transplantation of Descemet's membrane carrying viable endothelium through a small scleral incision. *Cornea*, 2002;21:415-418.
- MELLES GR, KAMMINGA N. [Techniques for posterior lamellar keratoplasty through a scleral incision]. *Ophthalmologie*. 2003;100:689-695.
- MELLES GR. Posterior lamellar keratoplasty: DLEK to DSEK to DMEK. *Cornea*, 2006;25:879-881.
- MELLES GR, ONG TS, VERVERS B *et al.* Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea*, 2006;25: 987-990.
- DROUTSAS K, PETRELLI M, MILTSAKAKIS D *et al.* Visual outcomes of Ultrathin Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty versus Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty. *J Ophthalmol*, 2018;2018:5924058.
- KURJI KH, CHEUNG AY, ESLANI M *et al.* Comparison of visual acuity outcomes between Nanothin Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty and Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea*, 2018;37:1226-1231.
- CHAMBERLAIN W, LIN CC, AUSTIN A *et al.* Descemet endothelial thickness comparison trial: a randomized trial comparing Ultrathin Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty with Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology*, 2019;126:19-26.
- KOCABA V, GIPSON I, PRICE MO *et al.* Effect of the gutta-induced microenvironment on corneal endothelial cell behavior and demise in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *JAMA Ophthalmol*, 2018 [Epub ahead of print].
- WAHLIG S, KOCABA V, MEHTA JS. Cultured Cells and ROCK inhibitor for bullous keratopathy. *N Engl J Med*, 2018;379:1184.
- JURKUNAS UV. Fuchs endothelial corneal dystrophy through the prism of oxidative stress. *Cornea*, 2018;37:S50-S54.
- IOVIENO A, NERI A, SOLDANI AM *et al.* Descemetorhexis without graft placement for the treatment of fuchs endothelial dystrophy: preliminary results and review of the literature. *Cornea*, 2017;36:637-641.
- KOENIG SB. Planned descemetorhexis without endothelial keratoplasty in eyes with fuchs corneal endothelial dystrophy. *Cornea*, 2015;34:1149-1151.
- MOLONEY G, CHAN UT, HAMILTON A *et al.* Descemetorhexis for Fuchs' dystrophy. *Can J Ophthalmol*, 2015;50:68-72.
- SATUE PALACIAN M, SANCHEZ PEREZ A, IDOPE CORTA M *et al.* [Descemetorhexis and corneal clearing: a new perspective on the treatment of endothelial diseases]. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2014;89:1-3.
- MOLONEY G, PETSOGLOU C, BALL M *et al.* Descemetorhexis without grafting for fuchs endothelial dystrophy-supplementation with topical ripasudil. *Cornea*, 2017;36:642-648.
- ARBELAEZ JG, PRICE MO, PRICE FW JR. Long-term follow-up and complications of stripping descemet membrane without placement of graft in eyes with Fuchs endothelial dystrophy. *Cornea*, 2014;33:1295-1299.
- BLEYEN I, SAELENS IE, VAN DOOREN BT *et al.* Spontaneous corneal clearing after Descemet's stripping. *Ophthalmology*, 2013;120:215.
- KINOSHITA S, KOIZUMI N, UENO M *et al.* Injection of cultured cells with a ROCK inhibitor for bullous keratopathy. *N Engl J Med*, 2018;378:995-1003.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.