La dystrophie de Fuchs : une pathologie dont la compréhension et le traitement sont en plein essor

Première partie : reconnaître et évaluer la pathologie

Vincent Borderie, Cristina Georgeon

La dystrophie de Fuchs, autrefois dénommée cornea guttata, fait l'objet d'une prise en charge thérapeutique de plus en plus précoce. Le développement de la greffe endothéliale, dont les résultats visuels sont très bons, explique que la décision d'intervenir soit prise actuellement à un stade relativement précoce de la pathologie.

L'étiologie en cours de décryptage

La dystrophie de Fuchs est avant tout une pathologie secondaire au vieillissement de l'endothélium cornéen. Elle se présente le plus souvent sous une forme sporadique, avec une prédominance féminine nette. Néanmoins les formes familiales existent, ce qui a permis de considérer cette pathologie comme une maladie génétique de la cornée.

En 1910, l'ophtalmologiste autrichien Ernst Fuchs a décrit une pathologie cornéenne endothéliale et épithéliale. Ce n'est que secondairement que le *primum movens* a été rapporté au dysfonctionnement de la cellule endothéliale. La lésion élémentaire histologique est la formation de verrucosités de la membrane de Descemet, la *cornea guttata*. Un élément important de la physiopathologie de la maladie est la mort cellulaire endothéliale accélérée par apoptose [1]. Il est encore difficile de savoir si les cellules endothéliales entrent en apoptose à cause de la présence des gouttes ou si elles se mettent à produire le collagène VIII qui constitue les gouttes du fait de leur mort cellulaire accélérée.

Sur le plan génétique, la majorité des patients avec une dystrophie de Fuchs présente des anomalies du gène du facteur de transcription TCF4 [2]. Il s'agit d'une expansion d'un triplet répété CTG de ce gène (plus de 50 triplets). Cette anomalie génétique est associée à la forme tardive habituelle et à la sévérité accrue de la maladie. Elle est connue pour être associée à des pathologies neurodégénératives. D'autres anomalies génétiques ont été identifiées dans les formes tardives de la maladie. Elles peuvent toucher le gène d'une protéine membranaire de la cellule endothéliale, *SLC4A11*, participant à la fonction de pompe de l'endothélium, le facteur de transcription *TCF8* ou d'autres protéines. La forme précoce de la maladie est due à des mutations du gène de la chaîne α2 du collagène VIII.

Ces anomalies génétiques peuvent aboutir à une accumulation de protéines dans la cellule endothéliale, avec une structure tertiaire anormale non plissée, et à un stress du réticulum endoplasmique [2].

Le stress oxydatif généré par les radiations ultraviolettes sur une cellule endothéliale bloquée en phase G1 du cycle cellulaire peut entraîner une sénescence accélérée. Enfin, le statut hormonal joue probablement un rôle dans la physiopathologie de la maladie car les trois quarts des patients opérés sont des femmes après l'âge de la ménopause.

Outre l'apoptose, la cellule endothéliale dans la dystrophie de Fuchs peut entrer en métaplasie fibroblastique ou épithéliale. Ses fonctions de pompe et de barrière sont altérées.

Toutes ces anomalies de la cellule endothéliale s'accompagnent d'anomalies de la structure de sa membrane basale, la membrane de Descemet [3]. Celle-ci est formée par 2 couches, une couche antérieure périodique sécrétée pendant la vie embryonnaire (*Anterior Banded Zone*) et une couche postérieure non périodique sécrétée après la naissance et tout au long de la vie (*Posterior Non Banded Zone*). Dans la forme précoce de la maladie, la première est anormalement épaisse et la seconde, absente. D'autres couches de collagène se forment en arrière de la Descemet embryonnaire comportant du

Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris

collagène strié ou non strié. Dans la forme tardive, la couche antérieure est normale et la couche postérieure anormalement fine. En arrière de la couche postérieure, se dépose une couche périodique de collagène VIII qui forme les gouttes. Celles-ci peuvent être recouvertes par une couche fibreuse. La *figure 1* résume les principaux éléments de la physiopathologie de la forme tardive habituelle de la dystrophie.

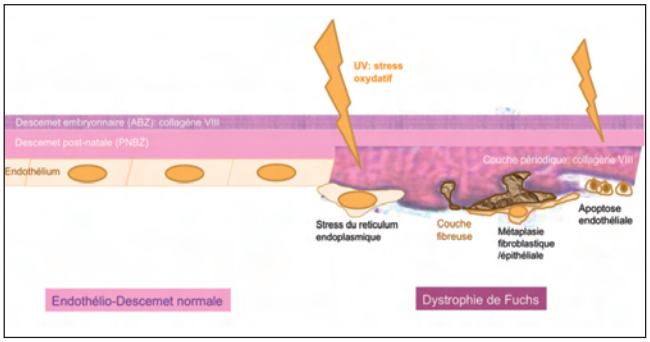

Figure 1. *Schéma de la physiopathologie de la forme tardive (habituelle) de la dystrophie de Fuchs.*

Un diagnostic qui bénéficie des progrès de l'imagerie

Il est important de distinguer la *cornea guttata* isolée de la dystrophie de Fuchs. En effet, la première est une lésion banale de la membrane de Descemet sans conséquences fonctionnelles. C'est un simple vieillissement de l'endothélium qui ne requiert aucune intervention. Elle est très fréquente, la majorité des patients de plus de 50 ans a des gouttes. La seconde est une *cornea guttata* évolutive qui retentit sur les autres couches de la cornée.

Le diagnostic de *cornea guttata* est réalisé à la lampe à fente au grossissement 40 en condition de réflexion spéculaire sur l'endothélium cornéen. La largeur de la fente est moyenne. L'éclairage en fente et le biomicroscope doivent être orientés par rapport à la surface de l'endothélium, de manière à ce que l'angle de la lumière incidente soit égal à celui de la lumière réfléchie. On voit alors aisément la mosaïque des cellules endothéliales et les gouttes qui l'interrompent. Il faut apprécier la densité des gouttes et leur caractère confluent ou non (*figure 2*). S'il n'y a pas d'autres anomalies associées et si les gouttes ne sont pas confluentes, on retient le diagnostic de *cornea guttata* isolée.

Lorsque les gouttes prédominent au centre, s'accompagnent d'une dispersion pigmentaire (phagocytose du pigment irien par les cellules endothéliales) et ont un caractère confluent, on entre dans le cadre de la dystrophie de Fuchs. Les gouttes sont bien visibles au centre de la cornée en rétro-illumination après la dilatation pupillaire. À ce stade, il n'y a pas de signes fonctionnels. L'OCT haute résolution est l'examen de référence pour affiner le diagnostic. La carte pachymétrique peut permettre de détecter une augmentation de l'épaisseur cornéenne centrale, par comparaison avec l'épaisseur périphérique, alors qu'aucun œdème cornéen n'est évident à la lampe à fente. Les coupes montrent une hyperréflectivité du complexe endothélium-membrane de Descemet (*figure 3*). Ce complexe a une surface postérieure irrégulière et il est épaissi. Au stade plus avancé de la maladie, la membrane de Descemet devient très épaisse et elle peut prendre un aspect multilamellaire reflétant l'accumulation des couches successives de collagène.

La forme tardive de la dystrophie évolue progressivement sur 20 à 30 ans. Les premiers signes fonctionnels sont une sensation de brouillard matinal qui s'estompe très vite, puis va durer plus longtemps avec l'évolution de la dystrophie. Cet œdème cornéen matinal est lié à la fermeture des paupières pendant la nuit qui empêche l'évaporation des larmes. L'acuité visuelle va ensuite s'altérer, notamment en vision de près, et la sensibilité

Figure 2. *Cornea guttata confluente observée à la lampe à fente en conditions de réflexion spéculaire sur l'endothélium.*

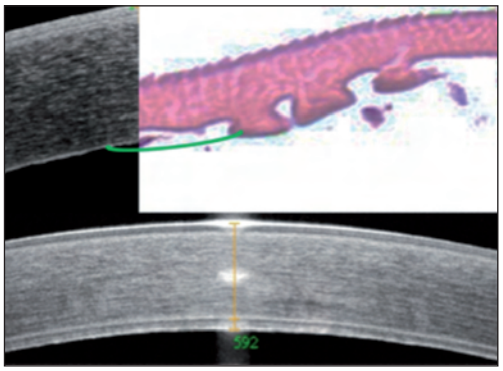

Figure 3. *Aspects de la dystrophie de Fuchs au stade d'œdème stromal. La membrane de Descemet est épaissie et hyperréflective en OCT Spectral Domain. L'histologie de la Descemet prélevée lors de la greffe endothéliale en haut montre les gouttes. À ce stade, une greffe endothéliale permettra une bonne récupération visuelle. L'image du bas montre une membrane de Descemet très épaissie (69 µm contre 10-15 µm en temps normal) et multilamellaire.*

au contraste sera dégradée. Des douleurs peuvent apparaître lorsqu'un œdème épithélial devient important. L'examen à la lampe à fente objective l'existence d'un œdème cornéen, d'abord stromal puis stromal et épithélial. La membrane de Descemet présente classiquement un aspect en argent battu. L'utilisation de la fluorescéine permet de détecter l'atteinte épithéliale par le caractère inhomogène du film lacrymal ainsi coloré. À ce stade, l'OCT montre l'œdème stromal sous la forme d'un épaississement stromal central. Lorsque survient un œdème épithélial, l'épaisseur épithéliale est augmentée et des bulles d'œdème hyperréflectives sous- ou intraépithéliales sont visibles (*figure 4*). Globalement, l'épaisseur cornéenne centrale est corrélée à la sévérité de la pathologie.

L'évolution avancée de la dystrophie se traduit par une fibrose, d'abord sous-épithéliale puis panstromale (*figures 5 et 6*). La fibrose sous-épithéliale est visible à la lampe à fente sous la forme de plages blanchâtres superficielles. Lorsque la fibrose devient panstromale, la cornée devient franchement opaque. En OCT, la fibrose est hyperréflective. Cette hyperréflectivité correspond à une rétrodiffusion de la lumière infrarouge. Cette rétrodiffusion de la lumière est corrélée au degré d'atteinte fonctionnelle ressentie par le patient.

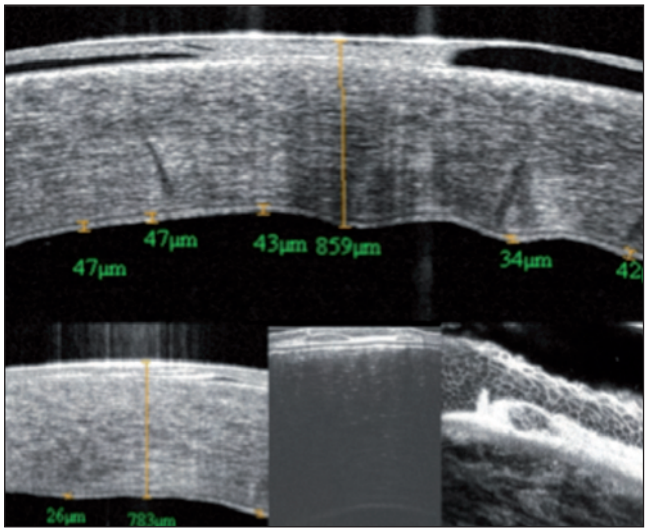

Figure 4. *Aspects de la dystrophie de Fuchs au stade d'œdème stromal et épithélial. L'épaisseur cornéenne centrale est très augmentée en OCT Spectral Domain (coupe supérieure) à 859 µm, avec des bulles d'œdème sous-épithélial hyporéflectives. L'épaisseur de la membrane de Descemet est augmentée. Le stroma est hyperréflectif. À ce stade, une greffe endothéliale reste possible mais la récupération fonctionnelle sera longue et probablement incomplète. L'atteinte épithéliale peut comporter des anomalies de la membrane basale qui est hyperréflective, dupliquée et s'insinue dans l'épaisseur de l'épithélium comme le montrent les images en OCT Spectral Domain (en bas à gauche), en OCT plein champ (en bas au milieu) et en microscopie confocale (en bas à droite).*

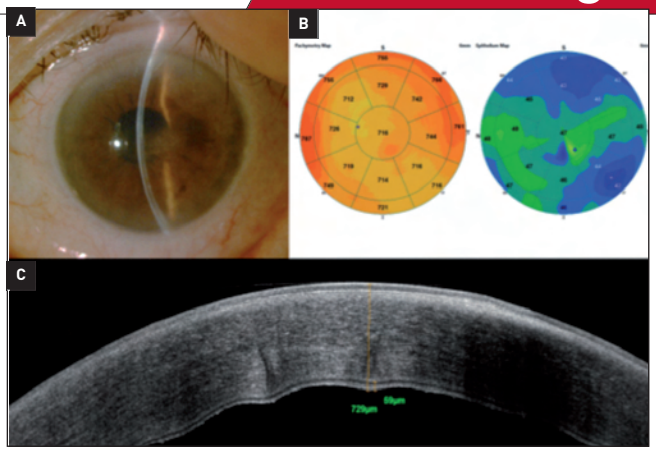

Figure 5*. Aspects de la dystrophie de Fuchs au stade de fibrose sous-épithéliale. Une plage de fibrose sous-épithéliale est visible à la lampe à fente dans l'aire pupillaire à droite de la fente (**A**). Le mapping (**B**) montre une augmentation de l'épaisseur cornéenne centrale. L'épaisseur au centre est la même qu'en moyenne périphérie de la cornée, ce qui montre que l'atteinte endothéliale prédomine au centre. La coupe OCT (**C**) montre un épaississement descemétique et une hyperréflectivité sous-épithéliale marquée. À ce stade, une récupération visuelle de bonne qualité ne sera possible qu'avec une greffe transfixiante.*

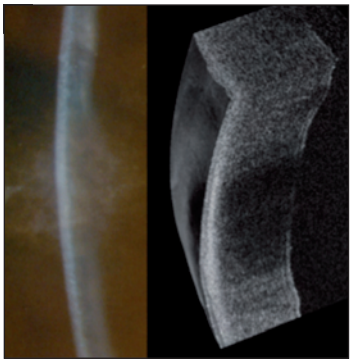

Figure 6. *Aspects de la dystrophie de Fuchs au stade de fibrose sous-épithéliale. La fibrose se traduit par des plages blanchâtres superficielles à la lampe à fente (**A**) et par une hyperréflectivité dense sous-épithéliale en OCT spectral domain (**B**).*

Est-ce la cataracte ou la dystrophie de Fuchs qui altère la vision ?

Comme la dystrophie de Fuchs est une pathologie liée à l'âge, elle est très souvent associée à la cataracte. Avant de prendre une décision thérapeutique, il est important de déterminer l'origine de la baisse de la vision. En faveur de la dystrophie, on retient les fluctuations diurnes de la vision avec un brouillard matinal, la baisse de la vision de près, l'augmentation de l'épaisseur cornéenne centrale et l'hyperréflectivité du stroma en OCT. La mesure de la rétrodiffusion de la lumière dans le stroma postérieur à l'aide du Pentacam (caméra Scheimpflug) peut également être un argument en faveur de la dystrophie [4]. Les autres signes fournis par le Pentacam en faveur de la dystrophie sont la déformation des lignes d'iso-épaisseur, le déplacement du point le plus fin et la présence de dépressions focales sur la face postérieure [5]. Dans ce cas, la prise en charge thérapeutique devra associer la chirurgie de la cataracte à la greffe. En revanche, lorsqu'il n'existe pas

de brouillard matinal, que la vision de loin est la plus touchée et que l'épaisseur cornéenne centrale reste normale sans hyperréflectivité du stroma, une chirurgie de la cataracte peut permettre de recouvrer une vision normale sans avoir recours à la greffe. La technique chirurgicale doit être adaptée pour minimiser la perte cellulaire endothéliale. La densité endothéliale mesurée en microscopie spéculaire n'est pas une indication à réaliser une greffe. En revanche, lorsqu'il existe un œdème cornéen patent, la chirurgie de la cataracte sans greffe associée entraîne habituellement une dégradation de l'état cornéen et de la vision. L'élément décisif est la fonction de pompe des cellules endothéliales restantes. Cette fonction ne peut pas être mesurée directement et il faut donc se fier aux signes fonctionnels et objectifs d'un œdème cornéen débutant.

La décompensation endothéliale postopératoire, dans le cas d'une chirurgie de la cataracte derrière une dystrophie de Fuchs sans œdème cornéen, est un événement possible mais peu fréquent lorsque les règles de sécurité sont respectées. Celles-ci comportent un abord scléral, l'utilisation d'un visqueux dispersif et une phacoémulsification à distance de l'endothélium cornéen (phacoémulsification des quartiers dans le sac capsulaire). Il faut également utiliser un implant hydrophobe. Les implants hydrophiles sont à bannir dans la dystrophie de Fuchs car ils sont associés à un risque important de dépôts calciques après la greffe endothéliale. La réfraction postopératoire visée doit être légèrement négative (environ -1 D) car la greffe endothéliale entraînera un *shift* hypermétropique d'environ 1 D. Avant d'opérer la cataracte, il faut expliquer au patient que la décompensation endothéliale surviendra après un délai postopératoire plus ou moins long. Comme aucune technique de greffe ne peut actuellement permettre une survie à très long terme du greffon, il est toujours préférable pour le patient de ne faire la greffe que lorsqu'elle devient réellement utile. En d'autres termes, il n'y a pas de raison de procéder d'emblée à une greffe simplement parce que l'on pense que la décompensation endothéliale postopératoire est possible (par exemple dans le cas d'une densité endothéliale très basse).

Références bibliographiques

[1] Borderie VM, Baudrimont M, Vallee A *et al.* Corneal endothelial cell apoptosis in patients with Fuchs' dystrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41(9):2501-5. **[2]** Matthaei M, Hribek A, Clahsen T *et al.* Fuchs endothelial corneal dystrophy: clinical, genetic, pathophysiologic, and therapeutic aspects. Annu Rev Vis Sci. 2019;5:151-75. **[3]** Borderie V, Baudrimont M, Bourcier T *et al.* Cornea guttata et dystrophie de Fuchs. J Fr Ophtalmol. 1999;22(9):987-1002. **[4]** Wacker K, Grewing V, Fritz M *et al.* Morphological and optical determinants of visual disability in Fuchs endothelial corneal dystrophy. Cornea 2019;Dec 20;doi:10.1097. **[5]** Patel SV, Hodge DO, Treichel EJ *et al.* Predicting the prognosis of Fuchs endothelial corneal dystrophy by using Scheimpflug tomography. Ophthalmology. 2020;127(3):315-23.