

Traitements de l'œdème cornéen

Mise au point sur les nouveautés

Dr Gaëlle Ho Wang Yin*, Pr Louis Hoffart*

INTRODUCTION

L'œdème de cornée est une situation fréquente en pratique clinique. Les étiologies peuvent être d'origine endothéliale, stromale ou encore épithéliale. La baisse d'acuité visuelle induite est variable en fonction de la localisation et du degré d'œdème. Le traitement des stades avancés est actuellement uniquement chirurgical. De nouveaux traitements médicaux pourraient permettre de retarder la chirurgie.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ŒDÈME CORNÉEN ET PRINCIPALES CAUSES

La régulation de l'hydratation cornéenne dépend de nombreux facteurs : de l'intégrité de la barrière épithéliale, de l'évaporation des larmes, de la pression d'imbibition du stroma cornéen, de la pompe et de la barrière endothéliale ainsi que de la pression intraoculaire.

Le taux d'hydratation physiologique du tissu cornéen est de 78 %. Pour maintenir la transparence cornéenne, le stroma est maintenu dans un état de déshydratation relative. Lorsque l'épithélium est sain, les transferts de fluides pouvant être responsables d'une augmentation de l'épaisseur stromale

se font essentiellement à partir de l'humeur aqueuse. Les transferts d'eau entre stroma et humeur aqueuse sont fonction du gradient d'osmolarité entre les deux compartiments. Le gradient d'activité ionique entraîne une pression hydrostatique permettant une diffusion d'eau du stroma vers la chambre antérieure, la répulsion des glycosaminoglycanes chargés négativement crée un appel d'eau vers le stroma : c'est la pression de gonflement du stroma cornéen. En situation physiologique, cette dernière est supérieure à la pression intraoculaire. Le flux d'eau vers le stroma est contrebalancé par pompe endothéliale. Lors d'une dysfonction de la pompe endothéliale (< 300 à 500 cellules/mm²), les fluides s'accumulent dans les espaces extracellulaires entre les fibres et les lamelles de collagène, entraînant une diminution de la transparence cornéenne et

ainsi une perte d'acuité visuelle. Si l'œdème persiste, les fluides s'infiltrant dans l'épithélium et peuvent créer des bulles épithéliales douloureuses.

L'hydratation stromale est reliée linéairement à l'épaisseur cornéenne, ce qui fait de la pachymétrie la principale méthode d'étude de l'hydratation cornéenne.

Les principales causes d'œdème cornéen sont résumées dans le **tableau 1**.

TRAITEMENTS ACTUELS (1)

Le premier traitement de l'œdème de cornée est étiologique et associera en fonction : antiviraux, anti-inflammatoires ou hypotonisants. Toutes les atteintes toxiques seront évitées.

L'osmothérapie permet d'accroître les échanges ioniques et hydriques avec le tissu cornéen en augmentant l'osmolarité du film lacrymal. La solution glucosée à 40 % fut le premier soluté hypertonique utilisé dans les années 40. Luxemberg (2), dans les années 1970, a démontré l'effet du chlorure de sodium à 5 %, avec une plus grande efficacité de la préparation en pommade, du fait de son

*Service d'Ophthalmologie, Hôpital de la Timone, Marseille
louis.hoffart@ap-hm.fr

Tableau 1 - Principales causes d'œdème cornéen.

Causes mécaniques	Dystrophies	Causes toxiques	Causes inflammatoires
<ul style="list-style-type: none"> • Traumatisme • Glaucome aigu • Chirurgie (Fig. 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome endothélial irido-cornéen • Dystrophie de Fuchs • Dystrophie postérieure polymorphe • CHED • Dystrophies cornéennes liées à l'X 	<ul style="list-style-type: none"> • Anesthésiques topiques • Solutions d'irrigation • Visco-élastiques • Mydriatiques • Myotiques • Conservateurs (BAC) • Huile de silicone 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxic Anterior Segment Syndrom (TASS) • Toxic endothelial cell destruction syndrom • Endothélite • Uvéite • Kératite stromale virale • Trabéculite

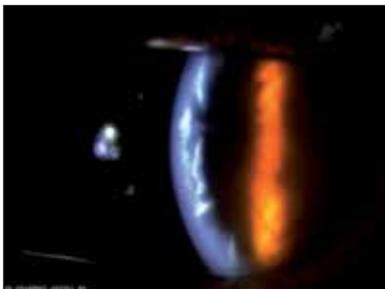


Figure 1 - Œdème de cornée après chirurgie de la cataracte.

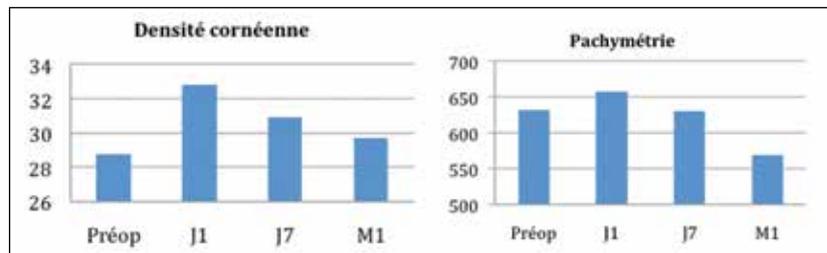


Figure 2 - Densité cornéenne et pachymétrie en préopératoire, à 1 jour, 7 jours et 1 mois après chirurgie et instillation de chlorure de sodium à 5 % associé à du hyaluronate de sodium à 0,15 %.

contact prolongé avec la cornée. L'application matinale semble justifiée en raison de la moindre évaporation lacrymale pendant la nuit, majorant l'œdème cornéen. Le diméticone associant du polyoxyéthylène (0,40 %) à de l'huile de silicone, initialement utilisé en prévention des symblépharons, peut servir au traitement de l'œdème de cornée.

Les lentilles thérapeutiques sont utiles en cas de kératopathie bulleuse, afin de diminuer les douleurs. Des lentilles hydrophiles en association avec une solution saline hypertonique peuvent être utilisées comme réservoir et permettre d'améliorer l'acuité visuelle en diminuant l'œdème stromal et épithélial. L'évaporation lacrymale joue également un rôle dans l'œdème de cornée. Toutes les méthodes d'augmentation de l'évaporation permettent donc d'améliorer les symptômes. Ainsi, le séchage cornéen prudent le matin ou encore une ambiance en

air sec semblent être des moyens de lutter contre l'œdème cornéen.

NOUVEAUX TRAITEMENTS MÉDICAUX DE L'ŒDÈME CORNÉEN

CHLORURE DE SODIUM À 5%

Comme l'ont démontré Luxenberg (2) puis Knezović (3), les solutions hypertoniques peuvent avoir un effet non négligeable sur l'état d'hydratation de la cornée. Il s'agit généralement d'une solution hyperosmolaire au chlorure de sodium à 5 %, qui permet par son effet osmotique d'augmenter le transfert d'eau du stroma vers les larmes et ainsi d'améliorer transitoirement l'état d'hydratation normale de la cornée. Des améliorations fonctionnelle et pachymétrique peuvent alors être observées. Des résultats préliminaires (étude personnelle sur l'effet du chlorure de sodium à 5 % associé à du hyaluronate de sodium à

0,15 %) montrent l'effet de ce soluté sur la pachymétrie et la densité cornéenne (Fig. 2). Ce traitement topique est bien toléré mais des sensations de brûlure sont parfois ressenties.

CROSS-LINKING

Le *cross-linking* permet d'augmenter la stabilité biomécanique de la cornée en créant des liaisons covalentes intra- et inter-fibrillaires grâce à l'association de l'effet oxydatif des UV-A à l'effet photosensibilisant de la riboflavine (vitamine B2) (4). Histologiquement, il existe une augmentation significative du diamètre des fibres de collagène après *cross-linking*. Cette méthode a prouvé son efficacité et sa sécurité dans le traitement des kératocônes et des ectasies cornéennes post-LASIK (5).

Le *cross-linking* a également démontré son efficacité sur le degré d'hydratation des tissus. Wollensak (6) a démontré dans des cornées porcines, que les cornées

Tableau 2 - Séries de cas évaluant le *cross-linking* dans l'œdème de cornée.

Auteur	Nombre d'yeux	Traitement	Suivi (mois)	Résultats
Wollensak (7) et al. (2008)	3	Déshydratation par glycérine 40 % 1 jour puis CXL conventionnel	8	Diminution de l'ECC, amélioration des symptômes, amélioration MAVC
Krueger (8) et al. (2008)	1	2 CXL consécutifs après administration intra-stromale de riboflavine et laser femtoseconde	6	Diminution des douleurs, amélioration MAVC, amélioration du score de transparence cornéenne, diminution de l'ECC
Ehlers (10) et al. (2008)	11	CXL conventionnel	> 3	Diminution de l'ECC, amélioration MAVC
Cordeiro Barbosa (11) (2010)	25	Riboflavine 0,1 % et dextran 20 % pendant 30 minutes puis CXL conventionnel	6	Diminution de l'ECC à 1 et 3 mois, récurrence à 6 mois, 56 % de récurrence des bulles à 3 mois. Une complication : kératopathie cristalline
Bottos (12) et al. (2010)	14	Riboflavine 0,1 % et dextran 20 % pendant 30 minutes puis CXL conventionnel	NA	Réorganisation des fibres de collagène dans le stroma antérieur, effet réversible au bout de 3 mois
Hafezi (13) et al. (2010)	2	Glycérol 70 % pour les cornées > 450 µm jusqu'à une ECC de 370 à 430 µm puis CXL conventionnel	3	Réduction de l'œdème de cornée et de la fluctuation d'acuité visuelle dans les dystrophies de Fuchs débutante

CXL = cross-linking, ECC = épaisseur centrale cornéenne, MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée

traitées étaient plus transparentes après *cross-linking* par réduction de la capacité de gonflement du stroma. Wollensak et al. (7) ont rapporté les mêmes effets dans les kératopathies bulleuses (8). Une diminution de l'épaisseur cornéenne centrale ainsi qu'une amélioration de la meilleure acuité visuelle étaient observées dans les trois premiers mois après traitement. Une récurrence survenait ensuite 3 à 8 mois après le *cross-linking*. Le *cross-linking* apparaît alors comme un traitement uniquement symptomatique qui n'agit pas sur la dysfonction de la pompe endothéliale. Un résumé des principales études sur le *cross-linking* dans l'œdème de cornée est présenté dans le [tableau 2](#).

INHIBITEUR DE LA RHO-ASSOCIATED KINASE (ROCK)

Koizumi (14) a évoqué la possibilité d'utiliser un inhibiteur enzymatique (ROCK pour *Rho-associated kinase*) dans le traitement

de la dystrophie cornéenne de Fuchs. Cette protéine a démontré son efficacité *in vitro* et *in vivo* (15) dans la guérison de l'endothélium cornéen. En effet, les cellules endothéliales humaines ne rentrent pas en mitose *in vivo* et une agression endothéliale entraîne une migration ainsi qu'une augmentation de la taille cellulaire. En cas de déficit trop important, la fonction de pompe endothéliale n'est plus efficace et l'œdème de cornée apparaît. Le traitement actuel d'une dysfonction endothéliale est uniquement chirurgical par le biais d'une kératoplastie. Koizumi évoque ainsi la possibilité d'un traitement pharmacologique.

La voie ROCK est impliquée dans la migration cellulaire, l'apoptose et la prolifération cellulaire. Un inhibiteur spécifique du ROCK, Y-27632, appliqué en collyre, a démontré son efficacité *in vitro* et sur l'endothélium de lapin (15). Une amélioration de la migration et la

prolifération endothéliale a été observée. Un patient avec une dystrophie de Fuchs initialement prévue pour une DSAEK a bénéficié d'un traitement par collyre d'inhibiteur du ROCK six fois par jour, après cryodestruction des cellules endothéliales lésées (application transcornéenne de nitrogène liquide pendant 15 secondes). Deux semaines après le traitement, Koizumi observa une disparition complète de l'œdème cornéen avec une acuité visuelle à 20/20. À 6 mois, l'acuité visuelle était de 20/16, avec une épaisseur centrale de 568 µm, persistant jusqu'à 2 ans après le traitement. Cette technique semble prometteuse en tant qu'alternative à la greffe endothéliale.

KÉRATOPLASTIE ENDOTHÉLIALE

La greffe endothéliale est actuellement le seul traitement étiologique de la dysfonction de la pompe endothéliale. Diverses techniques ont été décrites. La

kératoplastie lamellaire postérieure consiste à greffer du stroma postérieur avec la membrane de descemet et l'endothélium et plusieurs techniques se sont succédées au cours des 10 dernières années. Dans la DLEK (*Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty*), une partie du stroma postérieur du receveur est enlevée, alors que dans la DSAEK (*Descemet Stripping And Automated Endothelial Keratoplasty*), seul l'endothéliodescemet est enlevé. La DMEK (*Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*) est une technique de greffe endothéliale pure. Il a ré-

cemment été démontré par Jacobi (17) la possibilité d'une migration des cellules endothéliales du donneur chez 5 patients ayant subi une DMEK sans accolement du greffon. En effet, il a observé en microscopie confocale *in vivo*, une couche de cellules endothéliales repeuplant le stroma du receveur, avec le même phénotype endothélial que le donneur.

CONCLUSION

Des traitements médicaux tels que le chlorure de sodium à 5 % ou le *cross-linking*, permettent

d'améliorer transitoirement les symptômes de l'œdème cornéen. De nouvelles voies de recherche comme le traitement pharmacologique du déficit en cellules endothéliales pourraient dans l'avenir se substituer au traitement chirurgical, qui reste à ce jour le seul traitement étiologique de la dysfonction de la pompe endothéliale. ■

Mots-clés :

Œdème cornéen, Traitement, Chlorure de sodium à 5 %, *Cross-linking*, Inhibiteur de la Rho-associated kinase (ROCK), Kératoplastie endothéliale

► BIBLIOGRAPHIE

1. Costagliola C, Romano V, Forbice E et al. Corneal oedema and its medical treatment. *Clin Exp Optom* 2013 ; 96 : 529-35.
2. Luxenberg MN, Green K. Reduction of corneal edema with topical hypertonic agents. *Am J Ophthalmol* 1971 ; 71 : 847-53.
3. Knezovi I, Dekaris I, Gabri N et al. Therapeutic efficacy of 5% NaCl hypertonic solution in patients with bullous keratopathy. *Coll Antropol* 2006 ; 30 : 405-8.
4. Poli M, Cornut P-L, Balmitgere T et al. Prospective study of corneal collagen cross-linking efficacy and tolerance in the treatment of keratoconus and corneal ectasia: 3-year results. *Cornea* 2013 ; 32 : 583-90.
5. Srinivas K Rao. Collagen cross linking: Current perspectives. *Indian J Ophthalmol* 2013 ; 61 : 420-1.
6. Wollensak G, Aurich H, Pham DT et al. Hydration behavior of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A. *J Cataract Refract Surg* 2007 ; 33 : 516-21.
7. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C et al. Potential use of riboflavin/UVA cross-linking in bullous keratopathy. *Ophthalmic Res* 2009 ; 41 : 114e17.
8. Bettis DI, Hsu M, Moshirfar M. Corneal collagen cross-linking for non-ectatic disorders: a systematic review. *J Refract Surg* 2012 ; 28 : 798-807.
9. Krueger R, Kanellopoulos AJ, Ramos-Esteban JC. Staged intrastromal delivery of riboflavin with UVA cross-linking in advanced bullous keratopathy: laboratory investigation and first clinical case. *J Refract Surg* 2008 ; 24 : S730-6.
10. Ehlers N, Hjortdal J. Riboflavin-ultraviolet light induced cross-linking in endothelial decompensation. *Acta Ophthalmologica* 2008 ; 86 : 549-51.
11. Cordeiro Barbosa MM, Barbosa JB Jr, Hirai FE, Hofling-Lima AL. Effect of cross-linking on corneal thickness in patients with corneal edema. *Cornea* 2010 ; 29 : 613-7.
12. Bottós KM, Hofling-Lima AL, Barbosa MC et al. Effect of collagen cross-linking in stromal fibril organization in edematous human corneas. *Cornea* 2010 ; 29 : 789-93.
13. Hafezi F, Dejica P, Majo F. Modified corneal collagen crosslinking reduces corneal oedema and diurnal visual fluctuations in Fuchs dystrophy. *Br J Ophthalmol* 2010 ; 94 : 660-1.
14. Koizumi N, Okumura N, Ueno M et al. Rho-associated kinase inhibitor eye drop treatment as a possible medical treatment for Fuchs corneal dystrophy. *Cornea* 2013 ; 32 : 1167-70.
15. Okumura N, Koizumi N, Ueno M et al. Enhancement of corneal endothelium wound healing by Rho-associated kinase (ROCK) inhibitor eye drops. *Br J Ophthalmol* 2011 ; 95 : 1006-9.
16. Melles GR, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea* 2006 ; 25 : 987-90.
17. Jacobi C, Zhivov A, Korbmacher J et al. Evidence of endothelial cell migration after descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2011 ; 152 : 537-42.