

Les cellules souches limbiques

Prof. Thanh HOANG-XUAN
Fondation Ophtalmologique A.
de Rothschild & Hôpital Bichat
(Paris)

Derrière la transparence cornéenne qui nous permet de voir le monde qui nous entoure se cache une machinerie complexe associant des cellules en renouvellement constant à une "charpente" de collagène. Dans certaines maladies, les cellules épithéliales constituant la surface cornéenne disparaissent et sont remplacées par les cellules conjonctivales, c'est-à-dire celles recouvrant "le blanc de l'œil" qui jouxte la cornée. La cornée perd alors sa transparence, la vision chute, et des douleurs peuvent apparaître en rapport avec des ulcérations de la surface oculaire remaniée.

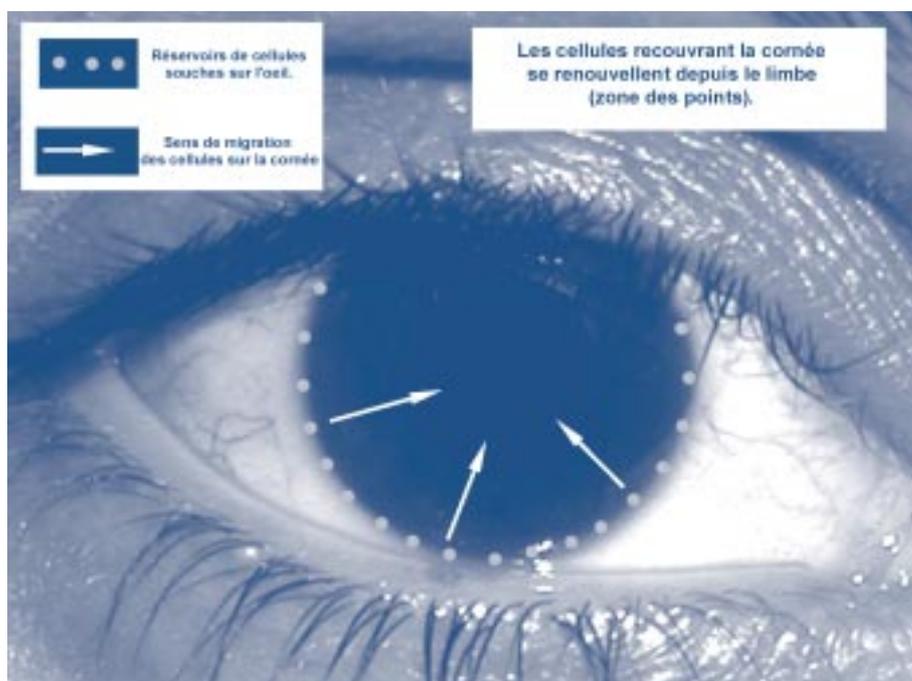
Rappel anatomique

La surface oculaire est une zone de contact entre l'intérieur de l'œil et le milieu extérieur. Deux épithéliums s'associent dans cette fonction de barrière, l'épithélium conjonctival qui possède des cellules à mucus participant à l'élaboration du film lacrymal, et l'épithélium cornéen transparent dont les jonctions intercellulaires assurent étanchéité, cohérence et qualité réfractive à la cornée. Le limbe est le point de contact entre ces deux épithéliums (points sur la *figure 1*). C'est dans cette région anatomique que se trouvent des cellules particulières, nommées cellules souches, qui sont responsables du renouvellement de la cornée tout au long de la vie d'un individu. Sans ces cellules, le renouvelle-

ment cellulaire cornéen est impossible. Dans les cas où les cellules souches du limbe sont absentes, la cornée perd sa transparence.

Théorie des cellules souches limbiques

Le limbe est fonctionnellement important puisqu'il contient au niveau de sa couche basale (la plus profonde) les cellules souches qui vont donner naissance à l'épithélium cornéen. Contrairement aux cellules souches hématopoïétiques (à l'origine des cellules sanguines), il n'existe à ce jour aucun marqueur spécifique (molécule comme un anticorps immunofluorescent permettant de la reconnaître) des cellules souches limbiques. Néanmoins,



►
*Figure 1 :
localisation
des cellules souches
limbiques.*

Les cellules souches limbiques (suite)

les résultats de travaux expérimentaux sur la transformation cellulaire du limbe vers la cornée (différenciation cellulaire) sont très en faveur de l'existence de cellules souches limbiques à durée de vie quasiment illimitée. Sous l'influence de facteurs variés comme une ulcération cornéenne traumatique, elles se transforment en cellules amplificatrices transitoires douées d'une forte activité mitotique (de multiplication), migrent vers la cornée le long de la couche basale, puis se déplacent vers la surface cornéenne en perdant leur capacité de se multiplier. Parallèlement elles se différencient, c'est-à-dire qu'elles acquièrent des caractéristiques reconnaissables par des marqueurs spécifiques.

Conséquences du déficit en cellules souches limbiques

Cette théorie des cellules souches limbiques est confortée par l'observation que l'épithélium cornéen disparaît après destruction du limbe et régénère à partir d'une greffe de limbe. L'absence ou le dysfonctionnement des cellules souches limbiques entraîne un envahissement progressif de la surface cornéenne par un épithélium de type conjonctival. La cornée devient alors le siège

d'une inflammation chronique et d'érosions récidivantes à l'origine de douleurs oculaires et de gêne à la lumière (photophobie). Plus grave, l'induction d'une néovascularisation par l'épithélium conjonctival et l'apparition de cicatrices cornéennes réduisent l'acuité visuelle, et peuvent au maximum conduire à la cécité. Enfin, la greffe de cornée est parfois la seule possibilité de rendre au malade une vision utile, mais les risques de rejet sont considérablement majorés par l'inflammation de la surface oculaire.

La cause la plus fréquente est représentée par les brûlures thermiques ou chimiques de la surface oculaire. Les maladies inflammatoires prolongées immunitaires ou infectieuses (comme le trachome par exemple), les destructions directes ou indirectes de la région du limbe (chirurgie, port de lentilles de contact prolongé) et certaines maladies congénitales (aniridie par exemple) sont d'autres causes possibles.

Greffe de limbe

La mise en évidence des cellules souches limbiques a permis de mettre au point différentes techniques de greffes de cellules souches limbiques saines, qui seront capables de proliférer et de régénérer un épithélium cornéen normal et stable. Kenyon et

Tseng ont publié en 1989 la première série d'autogreffes limbiques réalisées chez des patients souffrant d'une atteinte unilatérale. La technique consiste à prélever sur l'oeil sain deux greffons limbiques sur environ 2/3 de la circonférence et de les suturer au niveau de la région limbique de l'oeil receveur auquel l'épithélium malade aura été excisé.

En cas d'atteinte bilatérale, seule une allogreffe limbique (greffon limbique provenant d'un donneur) est réalisable, mais ses chances de succès sont limitées par les risques de rejet du greffon. Cette greffe est en général prélevée sous anesthésie locale sur un proche parent qui ne gardera aucune séquelle du prélèvement. L'adjonction de traitements immunosuppresseurs (ciclosporine orale) semble limiter les risques de rejet.

Greffe d'épithélium cornéen cultivé in vitro

Il a été récemment démontré que les cellules souches limbiques humaines, isolées à partir d'une petite biopsie limbique, peuvent être cultivées en laboratoire (in vitro) sur des milieux cellulaires spéciaux. L'épithélium nouvellement formé est de phénotype

cornéen, c'est-à-dire qu'il est reconnu par ses marqueurs (kératine K3). Il est suffisamment cohérent pour être greffé.

Une équipe italienne (Pelligrini et coll.) a publié pour la première fois en 1997 les résultats probants d'une greffe d'épithélium cornéen cultivé in vitro à partir de cellules souches limbiques chez deux patients qui présentaient une destruction limbique unilatérale secondaire à une brûlure

chimique ancienne. Un greffon épithélial cornéen a pu être synthétisé in vitro à partir d'une biopsie limbique d'environ 1mm² prélevé sur l'œil sain. L'épithélium cultivé a été simplement apposé sur la cornée et maintenu en place par une lentille souple pendant quelques jours. Le résultat semble comparable à celui d'une autogreffe de limbe.

Cette nouvelle procédure est très séduisante. L'allogreffe de limbe

s'accompagne d'un risque non seulement de rejet du greffon, mais également de transmission infectieuse, et nécessite souvent le recours à un traitement immunosuppresseur. La possibilité de greffer un épithélium cornéen sain synthétisé in vitro à partir de cellules souches autologues représente une alternative thérapeutique particulièrement intéressante. ■