



L'implantation de rétine fœtale et de son épithélium pigmentaire

Par Yves Provost, étudiant École d'optométrie, Université de Montréal

Sommaire

Dix patients humains souffrant de dégénérescence rétinienne ont subi une transplantation de rétine fœtale dans un de leurs yeux. Le but était de confirmer la réussite et la sécurité de la greffe à long terme, mais aussi d'évaluer l'amélioration de l'acuité visuelle induite par la procédure chez le patient. Chez sept des dix patients, l'acuité visuelle de l'œil opéré était supérieure un an après la chirurgie, ce qui laisse présager un potentiel thérapeutique à cette technique.

La dégénérescence rétinienne se produit dans une myriade de problèmes de santé oculaire comme le glaucome, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), la rétinopathie diabétique (RD) ou encore la rétinite pigmentaire (RP)¹. À leur plus simple expression, ces maladies sont caractérisées par la destruction de certains constituants de la rétine, que ce soient les cellules ganglionnaires, les photorécepteurs, l'épithélium pigmenté rétinien, etc.². Néanmoins, contrairement à d'autres pathologies de la vision pour lesquelles il est possible de redonner au patient une bonne acuité visuelle, comme la cataracte, il n'y a pas encore de traitement ni de moyen pour freiner les effets destructeurs de la dégénérescence rétinienne¹.

La RP, qui touche une personne sur 4000³, est en fait un nom général donné à une kyrielle de conditions créées par des anomalies génétiques, principalement liées au gène de la rhodopsine, pigment essentiel à la vision scotopique². Les patients, habituellement, développent une cécité nocturne à l'adolescence, puis subissent une perte de champ de vision périphérique quelques années plus tard qui se transformera éventuellement en une perte de vision centrale. La plupart des patients sont légalement aveugles à l'âge de soixante ans⁴. Quant à la DMLA, qui atteint jusqu'à 12% de la population américaine de plus de 80 ans⁵, la perte de vision centrale vient avec l'âge et serait due à une augmentation de lipofuscine dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), à un épaissement de la membrane de Bruch, à une diminution de la circulation sanguine dans la choroïde et éventuellement, à la mort des photorécepteurs^{2,6}.

Avec une population qui voit son espérance de vie s'accroître de plus en plus mais qui souffrira aussi plus de diabète⁷, il convient de constater que le problème de la dégénérescence rétinienne ne fera qu'amplifier au cours des prochaines années, avec les conséquences sérieuses que ceci posera, tant pour l'individu que pour la société⁸.

Plusieurs études au cours des dernières décennies ont porté sur la possibilité de freiner la dégénérescence de la

rétine, la régénérer ou encore tout simplement la remplacer¹. Que ce soit la chirurgie vitréo-rétinienne⁹ ou encore la thérapie pharmaceutique¹⁰, les méthodes jusqu'ici proposées n'ont donné que des résultats plutôt mitigés qui sont loin de faire l'unanimité¹. En sachant que les photorécepteurs sont des cellules qui ne se renouvellent pas¹¹, plusieurs équipes se sont alors penchées sur la possibilité de tout simplement transplanter des cellules souches rétinienne dans les rétines affectées¹².

Plusieurs propriétés des cellules souches ont mené de nombreuses équipes à les utiliser : qu'elles puissent se différencier en plusieurs types de cellules, pouvant ainsi peut-être éventuellement recréer l'architecture de la rétine au complet; qu'elles puissent aussi produire des facteurs de croissance qui peuvent stimuler la prolifération des milieux adjacents; et que le risque de réaction adverse (rejet, etc.) du greffon soit aussi diminué ne sont que quelques-uns de leurs avantages¹³.

Une de ces équipes, l'équipe de Dr. Radtke, s'est basée sur les recherches de Dr. Aramant qui montraient qu'une transplantation de couches de cellules souches rétinienne (technique appelée « en feuillets », plutôt qu'en suspension cellulaire par exemple) avec leur EPR dans une rétine de rat adulte pouvait amener une croissance normale de cette partie greffée^{13,14} et son développement en rétine mature, donc avec photorécepteurs et ce, après six mois¹³. Dr. Radtke entreprit alors de vérifier s'il ne pouvait pas obtenir les mêmes résultats de survie des greffons sur une période plus longue mais en plus, chez des patients humains atteints de RP sévère (perception de la lumière seulement), ce qui fut confirmé, de même que la sécurité de la procédure pour le patient humain¹⁵.

En 2008, Radtke publia les résultats de la phase II de ces essais cliniques, cette fois avec deux fois plus de patients (dix au lieu de cinq) que lors de la phase I. Les patients avaient la RP ou la DMLA avec une acuité visuelle centrale de 20/200 ou moins dans l'œil qui allait être opéré. Le but de cette phase était principalement de voir s'il pouvait y avoir amélioration de l'acuité visuelle (AV) dans l'œil opéré un an après la greffe de rétine fœtale¹⁶.

Les dix patients ont donc subi une transplantation d'un petit morceau de rétine fœtale avec son EPR sous la macula, dans l'espace sous-rétinien. L'absence de réaction immunologique contre le tissu greffé, malgré des discordances entre les complexes HLA de certains donneurs et receveurs, est probablement expliqué par ou à tout le moins, relié au privilège immunitaire du milieu intraoculaire.

Après un an, il n'y avait aucun signe de destruction du tissu greffé, ni signe d'inflammation¹⁶. Les résultats trouvés sont positifs : sur dix patients, sept (trois souffrant de RP, quatre de DMLA) ont vu une amélioration de l'AV de l'œil opéré après un an; de ceux-ci, ceux qui ont été suivis plus d'un an ont réussi à garder cette même AV sur deux ou trois ans après l'opération. Des sept qui ont vu leur AV s'améliorer, seuls deux ont eu cet effet sur leurs deux yeux. Quant à l'âge et au sexe du patient et aux dimensions du morceau de rétine transplanté, ils ne semblent pas avoir eu d'effet particulier sur les résultats¹⁶. De vérifier l'utilité de la procédure en mesurant l'AV telle que perçue par les patients plutôt que l'amélioration du réflexe pupillaire, technique utilisée très souvent jusqu'à là mais jugée contestable par certains¹, est ainsi une grande amélioration.

Alors, que ce soit pour la DMLA ou la RP, l'implant de couches rétinienne a réussi à améliorer l'AV de la majorité des patients. Néanmoins, le mécanisme expliquant cette amélioration reste encore à déterminer. La première hypothèse est que la greffe pourrait créer un effet trophique sur les photorécepteurs déjà présents. En effet, des recherches ont déjà permis de constater que l'implantation de greffons rétinien peut mener à une augmentation de facteurs qui eux ont la propriété d'augmenter la chance de survie des photorécepteurs de la rétine du patient. Sachant que certains de ces facteurs seraient produits par les cellules implantées, il se pourrait donc que ce ne soit pas tant les nouvelles cellules implantées qui augmenteraient l'AV que l'effet des substances produites par celles-ci sur les cellules déjà en place¹⁷. De plus, il avait déjà été noté que les cellules souches rétinienne injectées ne devenaient pas nécessairement des photorécepteurs, mais en fait surtout des cellules gliales ou des cellules ganglionnaires, donc que les greffes n'augmentaient pas de beaucoup le nombre de photorécepteurs¹⁸.

Toutefois, en sachant qu'il peut y avoir création de connections synaptiques entre le tissu greffé et la rétine, de même qu'entre le tissu greffé et le colliculus supérieur¹⁹, il serait convenable de supposer que l'effet des facteurs trophiques ne soit peut-être pas le seul en cause et que les cellules du greffon puissent effectivement participer à la stimulation de la rétine. Mais encore là, il reste à savoir exactement quel(s) type(s) de cellules sont effectivement impliquées dans ces nouvelles connections et si ces connections peuvent réellement servir à une meilleure propagation de l'influx nerveux et de quelle façon elles le font. Ensuite, le fait qu'un patient souffrant de DMLA chez qui l'EPR implanté s'est détaché suite à l'opération n'a pas empêché celui-ci d'avoir une meilleure AV après un an, contrairement aux études antérieures qui démontrèrent le besoin d'avoir l'EPR pour que l'implant de feuillet de cellules souches rétinien soit fonctionnel, peu importe la pathologie en question^{1,13}. Ainsi, il se pourrait donc qu'une procédure d'implantation différente puisse être nécessaire pour chaque maladie.

En conclusion, il y a donc eu amélioration de l'acuité visuelle après la transplantation et ce, sur le long terme et sur la plupart des sujets humains qui ont participé à l'étude. Il reste néanmoins à comprendre le mécanisme cellu-

laire qui a permis cette amélioration de l'AV, ce qui permettrait éventuellement un traitement plus spécifique aux diverses maladies causant la dégénérescence rétinienne. De mieux connaître ces processus pourrait peut-être éventuellement aussi raviver l'intérêt des chercheurs pour une solution pharmacologique à la destruction des photorécepteurs¹⁷. De plus, de part la controverse que peut susciter une greffe de cellules de fœtus avorté¹, il convient de regarder les autres possibilités de traitement, comme la thérapie génique²⁰ ou encore, la xénogreffe²¹.

Bibliographie

1. Gaillard F, Sauve Y. Cell-based therapy for retina degeneration: the promise of a cure. *Vision Res.* 2007;47:2815–2824.
2. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA. Atlas of clinical ophthalmology third edition. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2006: 512-513, 548-549.
3. Hamel, C. Reinitis Pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 1: 40.
4. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet.* 2006; 368 (9549): 1795–809.
5. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122: 564-72.
6. de Jong PT. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006; 355 (14):1474–1485.
7. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004; 27 (5): 1047–53.
8. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Hirsch AG, Brandenburg NA. Lost productive time and costs due to diabetes and diabetic neuropathic pain in the US workforce. *J. Occup. Environ. Med.* 2007; 49 (6): 672–9.
9. Conti, SM., & Kertes, PJ. Surgical management of age related macular degeneration. *Canadian Journal Ophthalmology.* 2005; 40: 341–351.
10. Sieving, PA, Caruso, RC, Tao, W, Coleman, HR, Thompson, DJ, Fulmer, KR, et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration: Phase I trial of CNTF delivered by encapsulated cell intraocular implants. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2006; 103 : 3896–3901.
11. Bennett, J. Retinal Progenitor Cells -- Timing Is Everything. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1577-1579.
12. Limb GA, Daniels JT. Ocular regeneration by stem cells: present status and future prospects. *British Medical Bulletin.* 2008; 85: 47-61.
13. Aramant RB, Seiler MJ. Transplanted Sheets of Human Retina and Retinal Pigment Epithelium Develop Normally in Nude Rats. *Experimental Eye Research.* 2002; 75 (2): 115-125(11).
14. Aramant RB, Seiler MJ, Ball SL. Successful cotransplantation of intact sheets of fetal retina with retinal pigment epithelium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 1999; 40(7):1557-64.
15. Radtke ND, Seiler MJ, Aramant RB, Petry HM, Pidwell DJ. Transplantation of intact sheets of fetal neural retina with its retinal pigment epithelium in retinitis pigmentosa patients. *Am J Ophthalmol.* 2002;133: 544 –550.
16. Radtke ND, Aramant RB, Petry HM, Green PT, Pidwell DJ, Seiler MJ. Vision improvement in retinal degeneration patients by implantation of retina together with retinal pigment epithelium. *American Journal of Ophthalmology.* 2008; 146(2): 172-182.
17. Seiler MJ, Thomas BB, Chen Z et al. BDNF-treated retinal progenitor sheets transplanted to degenerate rats: improved restoration of visual function. *Experimental Eye Research.* 2008; 86(1):92-104.
18. Canola K, Angenieux B, Tekaya M et al.. Retinal stem cells transplanted into models of late stages of retinitis pigmentosa preferentially adopt a glial or a retinal ganglion cell fate. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2007; 48 (1): 446-54.
19. Seiler MJ, Thomas BB, Chen Z, Wu R, Sadda SR, Aramant RB. Retinal transplants restore visual responses: trans-synaptic tracing from visually responsive sites labels transplant neurons. *European Journal of Neuroscience.* 2008; 28(1): 208-20.
20. Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (21): 2231–9.
21. Ghosh F, Rauer O, Arner K. Neuroretinal xenotransplantation to immunocompetent hosts in a discordant species combination. *Neuroscience.* 2008; 152(2): 526-33.