

Greffe de rétine dans le cerveau de rat nouveau-né : récupération du réflexe pupillaire

L'équipe de R.D. Lund vient de faire aboutir une recherche commencée il y a plus de 8 ans en démontrant que des greffes de rétine foetale pratiquées dans le cerveau de rats nouveau-nés permettent la récupération du réflexe de constriction pupillaire à la lumière [1]. Le protocole expérimental utilisé depuis le début de ces expériences inclut l'énucléation unilatérale de l'hôte nouveau-né et la greffe, dans le même temps chirurgical, d'une rétine embryonnaire à la surface du cerveau postérieur, c'est-à-dire à proximité de divers centres visuels situés dans le mésencéphale et dans le thalamus. Dans un premier temps, Lund et son équipe ont montré qu'une rétine greffée dans ces conditions se développe

et présente des caractéristiques morphologiques comparables à la normale [2, 3]. Il existe en particulier une lamination correcte des cellules rétinienne et les connexions synaptiques entre ces divers éléments sont apparemment identiques à celles observées dans la rétine adulte. Les cellules ganglionnaires, qui projettent normalement vers les centres visuels cérébraux, se répartissent en quatre classes suivant un histogramme de tailles parfaitement préservé [4]. Dans un second temps, la même équipe a démontré que les cellules ganglionnaires de cette rétine aberrante envoient des axones vers les structures visuelles de l'hôte où ils forment des contacts synaptiques de morphologie normale [5]. Enfin, lors-

que l'on éclaire la rétine greffée, on observe une activation de neurones de l'hôte situés dans les structures-cibles visuelles [5].

La question à laquelle R. Lund a tenté de répondre ensuite était toute naturelle : la rétine greffée étant bien développée, établissant des connexions avec l'hôte et ces connexions étant « fonctionnelles » du point de vue électrophysiologique, était-il possible de faire fonctionner le circuit physiologiquement ? Pour le démontrer, R. Lund a utilisé le modèle du réflexe de constriction pupillaire à la lumière. Ce réflexe est lié normalement à l'activation des voies visuelles par la lumière (*figure 1, page 191*) : à partir de la rétine, le message est relayé dans le prétectum puis dans le noyau d'Edinger-Westphal, situé dans le mésencéphale, qui contrôle directement le diamètre pupillaire. Chez un rat adulte énucléé d'un côté et greffé à la naissance, Lund a coupé le nerf optique partant de l'œil sain et a ainsi supprimé tout réflexe pupillaire à la lumière, l'œil restant en mydriase permanente. Il a, dans le même temps, découvert la greffe rétinienne à l'arrière du cerveau et l'a éclairée, ce qui a provoqué une constriction de la pupille dans l'œil de l'hôte. De la même façon, la pupille répondait par une dilatation à la mise dans l'obscurité de la rétine greffée.

De très nombreuses études ont démontré que des transplants de neurones embryonnaires sont capables, chez les mammifères, d'induire des récupérations fonctionnelles dans des déficits neuro-

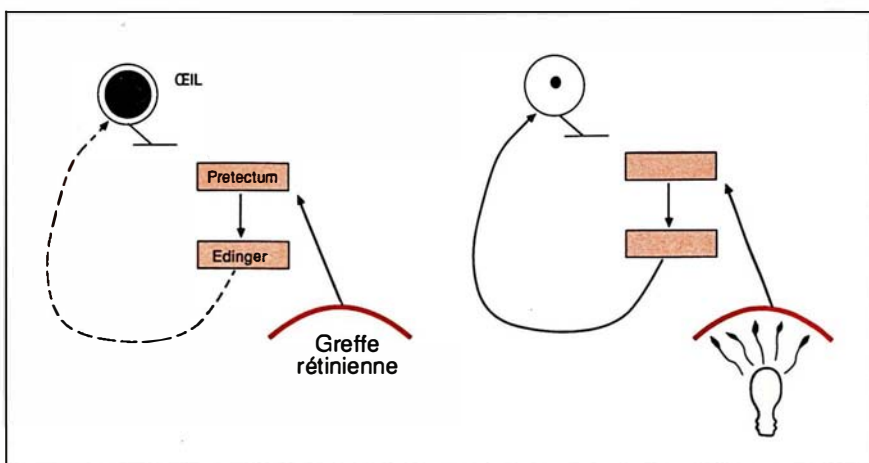


Figure 1. Schémas indiquant les circuits impliqués dans le réflexe pupillaire à partir de la greffe de rétine.

logiques liés à des lésions ou à des désordres génétiques [6]. Jusqu'à présent, cependant, la fonction essentielle des transplants semblait être la production, à proximité d'une structure-cible, de substances chimiques manquantes du fait de la lésion. Il n'était pas indispensable, de ce fait, que les connexions entre le greffon et l'hôte fussent normales pour qu'un effet apparaisse. L'étude de R. Lund est la première démonstration d'une récupération fonctionnelle par greffe de cellules nerveuses dans un système spécifique, c'est-à-dire dans un système où les re-connexions suivant un modèle bien établi sont une condition essentielle pour qu'existe une quelconque fonction.

Ces résultats permettent-ils d'envisager une récupération de la vision elle-même? Du point de

vue anatomique, le greffon n'est connecté avec l'hôte que par un nombre très faible d'axones (9 200 au lieu de 117 à 130 000 pour la rétine normale) [5]. Il est donc *a priori* exclu que la richesse de la vision, fondée sur cet ensemble de connexions, puisse être récupérée. Il faut également rappeler qu'il s'agit de greffes réalisées chez un hôte nouveau-né (et non chez l'adulte), c'est-à-dire dans une période où le système nerveux central est encore très plastique. Il n'est pas impossible, cependant, que ces connexions greffe rétinienne → hôte qui permettent le réflexe pupillaire à la lumière permettent aussi la récupération d'une certaine vision, même limitée et déformée, du monde extérieur. Il est à présent impossible de dire ce que « voit » le rat de R. Lund au travers de sa rétine greffée, mais il s'agit sans doute

de la prochaine étape d'une recherche dont la démarche systématique est aussi intéressante que les résultats.

M.P.

1. Klassen H, Lund RD. Retinal transplants can drive a pupillary reflex in host rat brains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 54: 6958-60.
2. McLoon SC, Lund RD. Identification of cells in retinal transplants which project to host visual centers: a horseradish peroxidase study in rats. *Brain Res* 1980; 197: 491-5.
3. McLoon SC, Lund RD. Specific projections of retina transplanted to rat brain. *Exp Brain Res* 1980; 40: 273-82.
4. Perry VH, McLoon RD, Lund SC. Ganglion cells in retinae transplanted to newborn rats. *J Comp Neurol* 1985; 231: 353-63.
5. Lund RD, Simons DJ. Retinal transplants: structural and functional interrelations with the host brain. In: Björklund A, Stenevi U, eds. *Neural Grafting in the Mammalian CNS*. Amsterdam: Elsevier, 1985: 345-54.
6. Björklund A, et al. Mechanisms of action of intracerebral neural implants: studies on nigral and striatal grafts to the lesioned striatum, *Trends Neurosci* 1987; 10: 509-16.

■ ■ ■ **BRÈVES** ■ ■ ■

■ ■ ■ **Le GM-CSF semble vraiment très efficace dans le traitement des insuffisances médullaires.** Il a été administré en perfusions quotidiennes à huit malades atteints d'anémie réfractaire avec troubles de la maturation des précurseurs hématopoïétiques. Dans tous les cas, le traitement a entraîné une très importante augmentation des cellules granulocytaires et des monocytes, et aussi, ce qui était moins attendu, des lymphocytes. Chez trois malades, les lignées érythroïde et plaquettaire étaient également stimulées. La cellularité médullaire était augmentée dans tous les cas, avec diminution de la proportion de cellules jeunes (blastiques). Le seul effet secondaire notable a été l'apparition de douleurs osseuses en cas de réponse intense au GM-CSF. Même si des études ultérieures sont indispensables pour apprécier l'efficacité à long terme de ce traitement, son extraordinaire

efficacité à court terme et l'amélioration observée de la maturation des cellules médullaires sont des indices extrêmement prometteurs.

[Vadhan-Raj S, et al. *N Engl J Med* 1987; 317: 1545-52.]

■ ■ ■ **Les animaux sont-ils capables de synthétiser la morphine?**

Les opioïdes se divisent en deux catégories: les peptides, provenant de précurseurs dont le type est la POMC (pro-opiomélanocortine) et des composés non peptidiques tirés de plantes comme le pavot, et dont le chef de file est la morphine. On considère généralement que seule la première catégorie est endogène chez les mammifères. La découverte de faibles quantités de dérivés de la morphine chez le crapaud, le rat et le bœuf ne mettait pas ce dogme en cause car il pouvait s'agir de l'ingestion de substances exogènes. Deux types d'expériences, dus aux

groupes de Spector et de Goldstein, font penser que les animaux, y compris probablement l'homme, peuvent produire de la morphine. Le foie de rat, in vivo comme in vitro, est capable de synthétiser le noyau de la morphine, tétracyclique azoté, sous la forme de son précurseur, la salutaridine [1, 2], alors que le cerveau en est incapable. D'autre part [3] l'injection intraveineuse de salutaridine à des rats donne naissance à de la morphine, libre et surtout sulfoconjuguée. Il semble donc démontré que l'organisme animal peut synthétiser de la morphine et des dérivés voisins; en revanche, on ne sait pas encore si la quantité produite est susceptible de jouer un rôle physiologique.

[1. Weitz CJ, et al. *Nature* 1987; 330: 674-7.]

[2. Kosterlitz HW. *Nature* 1987; 330: 606.]

[3. Donnerer J, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4566-70.]