

Exploration de la fonction visuelle sensorielle chez l'animal.

Première partie : rappels anatomo-physiologiques

Exploration of the sensory visual function in animals.

Part one : physioanatomical background

Par Serge Georges ROSOLEN^{(1),(2)} et Florence RIGAUDIERE⁽²⁾
(mémoire présenté le 23 janvier 2003)

RÉSUMÉ

La lumière est un ensemble de radiations électromagnétiques "captées" par un récepteur : l'œil. L'œil est à la fois un instrument d'optique, un récepteur d'image et un transformateur de lumière grâce à la rétine. La rétine est constituée d'un tissu nerveux et d'un épithélium pigmentaire associés à deux systèmes vasculaires (rétinien et choroïdien). D'un point de vue fonctionnel, on distingue trois étages : l'étage pré-récepteur (épithélium pigmentaire) en relation étroite avec la chorio-capillaire, l'étage récepteur formé par les deux catégories de photorécepteurs (cônes et bâtonnets) et l'étage post-récepteur (cellules bipolaires, horizontales, amacrines et ganglionnaires). L'épithélium pigmentaire a de nombreuses fonctions : en tant que macrophage participant au catabolisme des photorécepteurs, cellule épithéliale participant à l'homéostasie de l'espace sous-rétinien et cellule gliale sensible aux variations de K⁺ de l'espace sous-rétinien. De plus il est très sensible aux variations de pH, de PO₂, de PCO₂ et de niveaux lumineux. Son fonctionnement peut être évalué par l'enregistrement de l'électro-oculogramme. L'étage récepteur, formé par les deux catégories de photorécepteurs (les cônes et les bâtonnets) dont le nombre, la densité, la localisation ainsi que les propriétés énergétiques et spectrales diffèrent, est le siège de la transduction, c'est à dire l'ensemble des événements électro-ioniques permettant la transformation de l'énergie lumineuse en un signal électrophysiologique. L'étage post-récepteur formé par les cellules bipolaires, horizontales, amacrines et ganglionnaires assure le codage du message visuel sous forme d'influx nerveux qui sera transmis vers les centres visuels. Le fonctionnement de ces différents étages peut être évalué de façon objective par l'électrorétinogramme (ERG) et les potentiels évoqués visuels corticaux (PEVs). Des opérations de codage complémentaire permettront la prise de conscience de la scène visuelle, c'est à dire l'étape cognitive.

Mots-clés : mammifères, rétine, fonction visuelle.

Notes

(1) Clinique vétérinaire Voltaire
119 boulevard Voltaire 92600 Asnières
tel : (33+1) 47 33 08 95 — fax : (33+1) 41 13 89 89 — e-mail : rosolen@club-internet.fr

(2) INSERM U-483-Université Paris 7
UFR-Lariboisière-Saint-Louis, Département Vision,
10 avenue de Verdun 75010 Paris
tel : (33+1) 44 89 77 28 — fax : (33+1) 44 89 78 23

SUMMARY

Light is made of electromagnetic radiation "caught" by a sensor, namely the eye. The eye works simultaneously as an optical instrument, an image receptor and, with the help of the retina, as a light transformer. The retina includes neural tissue and a pigmented epithelium (RPE) connected to two vascular systems (retinal and choroidal). It is divided into three functionally different layers: the prereceptor layer (RPE), intimately connected with the chorio-capillaris, the receptor layer which includes two distinct photoreceptors (cones and rods), and the post-receptor layer (bipolar cells, horizontal cells, amacrine cells and ganglionic cells). The RPE has numerous functions: phagocytic (macrophages) through its involvement in photoreceptor catabolism, ion transport between the blood and the subretinal space (epithelial cells), and subretinal K⁺ concentration (glial cells). Furthermore, the RPE is extremely sensitive to variations in pH, PO₂, PCO₂ and light intensity. Its function can be assessed by electrooculography. The receptor layer includes two categories of photoreceptor cells, cones and rods, which differ by their number, density and localisation as well as their spectral and energetic properties. The receptor layer is the site of phototransduction, a sum of electro-ionic events transforming light energy into an electrophysiological signal. Bipolar cells, horizontal cells, amacrine cells and ganglion cells form the post-receptor layer, which ultimately encodes the visual message into neuronal potentials. These potentials are then transmitted throughout visual pathways to reach the visual cortex where the visual scene is reconstructed. Electroretinograms (ERG) are used to assess the function of the retinal layers, while visual evoked potentials (VEPs) test the function of the visual cortex. Awareness of the visual scene is achieved by further neuronal processing, in what is called the cognitive stage.

Key words: *mammals, retina, visual function.*

L'œil est l'organe périphérique de la vision ; récepteur des phénomènes lumineux, l'œil les focalise pour projeter l'image sur la rétine qu'il renferme. Celle-ci, à son tour, analyse l'image, code les paramètres la constituant et, par l'intermédiaire du nerf optique puis des voies optiques intracrâniennes, adresse le message visuel aux aires visuelles corticales.

• LA LUMIÈRE ET L'ŒIL

La lumière est un ensemble de radiations électromagnétiques, avec ses deux aspects corpusculaire et ondulatoire. Elle est porteuse d'énergie par l'intermédiaire de photons. Si elle traverse un prisme et que son énergie est suffisante, elle est décomposée en radiations de différentes longueurs d'onde : c'est le phénomène de la décomposition spectrale de la lumière. Ces différentes radiations vues par l'œil humain procurent la sensation de vision en couleurs si et seulement si leur niveau lumineux est important.

L'œil est un instrument d'optique. Les variations de puissance du cristallin permettent la mise au point des images dans un plan qui doit être confondu avec le plan rétinien pour que la focalisation soit correcte. La commande de cette mise au point provient du tronc cérébral. Les images formées au centre de la rétine sont de bonne qualité bien que les surfaces des dioptries qui en assurent la formation ne soient pas rigoureusement sphériques, mais d'un point de vue optique, plutôt irrégulières et anisotropes.

L'œil est un récepteur d'images qui permet la vision. Il faut distinguer la zone centrale où se forment les images, de

la zone périphérique où se projettent le reste du champ visuel. Dans la zone centrale, les cônes, bien que peu nombreux en valeur absolue, présentent une grande densité ; ils sont à l'origine de la vision centrale qui possède une résolution spatiale élevée responsable, chez l'homme, de l'acuité visuelle. En zone périphérique, les cônes sont intercalés régulièrement entre des bâtonnets. Ces deux groupes de photorécepteurs sont à l'origine de la vision périphérique, qui présente une faible résolution spatiale et une bonne résolution temporelle, à l'origine de la sensibilité au mouvement.

L'œil est un transformateur de lumière. Le contenu énergétique et spectral de la lumière arrive sur la rétine sous forme d'image et est organisé dans l'espace et dans le temps. La lumière rencontre les deux types de photorécepteurs : les bâtonnets qui fonctionnent efficacement alors que son énergie est faible (niveau lumineux scotopique) et les cônes qui ne fonctionnent efficacement que lorsque l'énergie de la lumière est importante (niveau lumineux photopique) (BOWMAKER et DARTNALL, 1980). L'œil a ainsi une dualité de fonctionnement grâce à ces deux types de photorécepteurs et aux cellules sous leurs dépendances. Le système dit photopique est lié au fonctionnement initial des cônes, support de la vision diurne, de l'analyse des détails et, pour l'homme, de la vision des couleurs et le système dit scotopique est lié au fonctionnement initial des bâtonnets, support de la vision nocturne. Toutes les longueurs d'onde composant la lumière incidente n'ont pas les mêmes efficacités. Celles-ci dépendent de la probabilité d'absorption des photons incidents par les photopigments contenus dans l'article externe des photorécepteurs. Ces photopigments per-

mettent la transformation de la lumière en messages physiologiques. Ils sont le siège de la transduction (transformation de l'énergie lumineuse en énergie bio-ionique). Pour l'homme, la probabilité d'absorption de ces photopigments est nulle en dehors de la gamme de 400-700 nanomètres qui constitue donc la limite de la lumière visible. Cette gamme de lumière visible (c'est-à-dire à l'origine d'un effet transmis jusqu'aux centres visuels) peut être différente pour d'autres espèces (EKESTEN *et al.*, 2001) dont les photorécepteurs possèdent des photopigments de composition et de nature différentes. De même, l'efficacité des photons n'est pas la même non seulement selon leur longueur d'onde, mais aussi leur énergie incidente. Par exemple, l'efficacité des photons de faible énergie est maximale lorsque leur longueur d'onde est proche de 510 nm car ils sont préférentiellement absorbés par la rhodopsine. Par contre, l'efficacité de ces photons dont la longueur d'onde est la même (environ de 510 nm), mais dont l'énergie est forte sera, chez l'homme, deux fois moindre, car ils sont alors préférentiellement absorbés par l'ensemble des cônes. Le contenu énergétique, temporel, spatial et spectral de l'image arrivant sur la rétine est traité et transformé, dans une première étape, par la rétine. Leur transmission vers les centres visuels s'effectue sous forme d'influx nerveux qui, après des opérations de codages complémentaires, permettent la prise de conscience de la scène visuelle, c'est-à-dire l'étape cognitive.

• LA RÉTINE DES MAMMIFÈRES

La rétine est constituée d'un tissu nerveux (la neuro-rétine) et d'un épithélium (l'épithélium pigmentaire) associés à deux systèmes vasculaires (rétinien et choroïdien) : c'est la tunique sensorielle de l'œil. Elle est mince, transparente ou pigmentée ; elle tapisse la face interne du bulbe de l'œil depuis le bord pupillaire de l'iris jusqu'au disque du nerf optique. Elle comprend deux parties, l'une antérieure, sans cellules sensorielles, l'autre postérieure, avec cellules sensorielles permettant la prise de conscience de la scène visuelle. Ces deux parties sont séparées, en avant de l'équateur du bulbe, par une limite d'aspect festonné, l'ora serrata. La rétine sensorielle recouvre le fond d'œil entre l'ora serrata et le disque du nerf optique, point d'émergence du nerf optique. Elle se compose de deux parties : l'une, interne, est épaisse et transparente (neuro-rétine), l'autre, externe, est sombre et plus mince (épithélium pigmentaire). Chez l'homme et les primates non humains, la zone rétinienne centrale dite macula apparaît sous forme d'une tache jaune liée à la présence de pigments maculaires ; au centre de la macula, il existe une dépression avasculaire, dénommée fovéola chez l'homme, qui ne contient que des cônes sans aucun bâtonnet. Chez les mammifères autres que les primates, cette dépression centrale dépourvue de bâtonnets n'existe pas ; il existe une zone centrale avec prépondérance de cônes mais où persiste quelques bâtonnets, appelée area centralis (RAPAPORT et STONE, 1984).

D'un point de vue fonctionnel, il est possible de distinguer trois étages dans l'architecture de la rétine : un étage pré-réceptoral correspondant à l'épithélium pigmentaire, un étage réceptoral formé par les deux catégories de photorécepteurs (les cônes et les bâtonnets), siège de la transduction et de l'initiation du message visuel et un étage post-réceptoral qui assure le codage du message visuel par les cellules bipolaires et ganglionnaires. Chez les vertébrés, la lumière doit traverser l'étage post-réceptoral avant d'atteindre l'étage réceptoral et l'étage le plus externe, pré-réceptoral, celui de l'épithélium pigmentaire.

L'étage pré-réceptoral : l'épithélium pigmentaire

L'épithélium pigmentaire est formé, comme tous les épithéliums, d'une couche monocellulaire intimement adhérente à la choroïde par la membrane de Bruch à son pôle basal. Le pôle apical de l'épithélium pigmentaire est plus externe, en contact avec les photorécepteurs ; il présente des interdigitations cytoplasmiques entre les articles externes des cônes et des bâtonnets. Il est pigmenté car il contient de la mélanine et des produits de dégradations sous forme de fuscine. Il est avasculaire cependant nourri par la choriocapillaire de laquelle il transfère les éléments nutritifs vers les cellules sensorielles et vers laquelle il échange eau et ions.

L'épithélium pigmentaire a de nombreux rôles. Il phagocyte l'extrémité des articles externes des photorécepteurs au cours de leur constant renouvellement basal. Il participe à la régulation de l'homéostasie de l'espace sous-rétinien. Il est le siège du renouvellement de l'aldéhyde de la vitamine A au cours de la régénération des pigments visuels. Il est capable d'absorber les photons lumineux qui n'ont pas interagi avec les photorécepteurs grâce à son pigment, réalisant ainsi un véritable écran qui transforme l'œil en chambre noire (écran naturel dans les angiographies). Il est très sensible à toute variation de pH, de PO₂ ou de PCO₂ ainsi que de niveaux lumineux, qui en modifie les différences de potentiel observées de part et d'autre de son pôle apical et basal (différence de potentiel transépithéliale).

Cette dernière propriété est particulièrement intéressante pour en tester le fonctionnement en utilisant des variations contrôlées de niveaux lumineux et en enregistrant les variations de différences de potentiel qui en résultent. Ces variations de potentiel sont d'apparition lente au cours du temps d'adaptation à la lumière. Elles peuvent être enregistrées chez l'animal en utilisant des électrodes placées dans le vitré (STEINBERG, 1985), ce qui exclu ce type d'enregistrements dans le cadre d'exploration clinique. Ces différences de potentiel sont approchées de façon indirecte chez l'homme, à l'aide de l'enregistrement de l'électro-oculogramme (EOG) dont les différentes caractéristiques " Light peak " (LP) et " Dark trough " (DT) suivent, en particulier, les variations de conductance des canaux chlore situés au niveau de la membrane du pôle basal (JOSEPH et MILLER, 1991 ; QUINN et MILLER, 1992 ; BIALEK S *et al.*, 1995).

L'étage réceptoral : les photorécepteurs

La rétine de l'homme comporte environ 95 millions de bâtonnets pour 4.5 millions de cônes (CURCIO *et al.*, 1990a) qui se répartissent (voir infra) en environ 60 % de cônes L, 30 % de cônes M et 10 % de cônes S, ces derniers étant principalement répartis sur les 12 degrés centraux (CURCIO *et al.*, 1991). La densité des cônes varie selon les races et les individus. Chez les primates, les cônes sont situés sur toute la rétine avec une densité variable en fonction du degré d'excentricité. Si en valeur absolue, le nombre de cônes contenus dans la zone fovéale est faible (de l'ordre de 10 %), la densité surfacique y est élevée (200 000/mm²). Chez les animaux, le nombre relatif des cônes et des bâtonnets varie beaucoup en fonction de leur mode de vie avec cependant une prédominance des bâtonnets.

Les photorécepteurs (cônes et bâtonnets) sont le siège de la transduction visuelle, c'est-à-dire de l'ensemble des événements électro-ioniques qui permettent la transformation de l'énergie lumineuse en un signal électrophysiologique. La transduction s'effectue grâce aux photopigments contenus dans l'article externe des photorécepteurs. Il s'agit de la rhodopsine qui est contenue dans les bâtonnets (avec une composition très proche d'une espèce à l'autre) et de photopigments différents contenus dans les cônes. Par exemple, l'homme et les primates de l'Ancien Monde sont dits trichromates, car trois photopigments différents L, M et S, sont contenus chacun dans un groupe de cônes et caractérisent respectivement les cônes L, M et S. (BOWMAKER, 1991 ; JACOBS, 1993). Ils sont au nombre de deux chez la plupart des mammifères (carnivores, porcins, ovins, bovins, équins et primates du Nouveau Monde) qui sont dichromates (AHNELT et KOLB H, 2000). Selon la séquence des acides aminés qui composent les photopigments, il en existe de nombreuses variétés selon les espèces, et les propriétés des cônes dépendent de la composition des photopigments qu'ils portent (NAGY *et al.*, 1981).

Le mécanisme de la transduction est compris pour la rhodopsine dont les étapes sont rappelées succinctement. La membrane de l'article externe du bâtonnet possède un certain nombre de canaux sodium qui, à l'obscurité, sont maintenus ouverts grâce à la présence d'un taux élevé de GMP cyclique permettant une entrée d'ions sodium dans la cellule ; il en résulte, pour le photorécepteur, un état de dépolarisation, avec libération d'un neurotransmetteur, le glutamate, vers les cellules sous-jacentes avec lesquelles il fait synapse. Le photorécepteur est, d'un point de vue neurophysiologique, dans un état excité (MASSEY, 1990). A la lumière, les photons modifient la configuration du photopigment permettant une suite d'interactions avec la transducine puis la phosphodiesterase, qui va entraîner une diminution du taux intracellulaire de GMP cyclique et partant, la fermeture d'un certain nombre de canaux sodium. Le photorécepteur tend vers un état de dépolarisation moindre, il est donc moins excité et libère un taux moindre de neurotransmetteur. Tout se passe comme s'il était partielle-

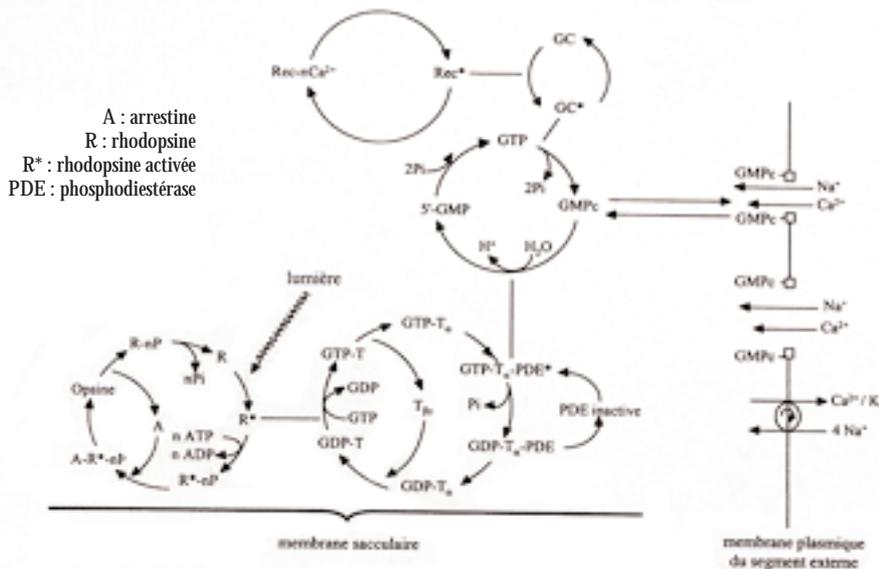
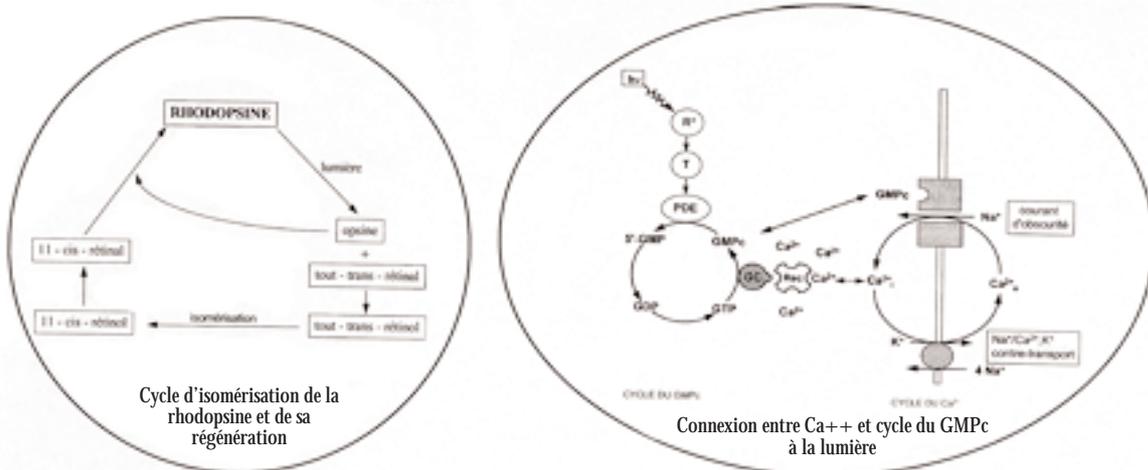
ment hyperpolarisé. Au cours d'un éclairage continu, il s'établit un équilibre entre le nombre de canaux sodium ouverts et fermés qui détermine un niveau d'hyperpolarisation relativement stable des photorécepteurs (figure 1). La grande différence entre le mode de fonctionnement des cônes et celui des bâtonnets réside dans le niveau lumineux nécessaire pour voir apparaître une variation de leur différence de potentiel (énergie seuil). Pour les bâtonnets, l'énergie nécessaire est très faible (niveau lumineux scotopique), alors que pour les cônes, elle est très supérieure (niveau lumineux photopique). Par contre, pour des niveaux lumineux importants et d'intensité croissante, l'hyperpolarisation des bâtonnets reste stable lorsque l'intensité de la stimulation augmente : leur fonctionnement est dit en mode saturation. Par contre, celle des cônes continue à croître, d'où leur fonctionnement dit en mode graduable.

Au cours de l'exploration fonctionnelle visuelle, lorsque les stimulations utilisées mettent en activité toute la surface de la rétine (stimulation dite "plein champ"), il faudra bien se rappeler que des bâtonnets et des cônes sont simultanément stimulés. Si l'on veut stimuler de façon indépendante l'une ou l'autre catégorie de photorécepteurs, il est nécessaire de s'appuyer sur les propriétés de leur réponse aux différentes modalités de la stimulation : lors d'une stimulation de niveau lumineux scotopique, seuls les bâtonnets vont répondre tandis que lors d'une stimulation de niveau lumineux photopique, les bâtonnets vont répondre en mode saturation et les cônes en mode graduable. Si l'amplitude d'un signal électrophysiologique est proportionnelle au nombre de photorécepteurs stimulés, comme c'est schématiquement le cas pour l'amplitude des ondes de l'électrorétinogramme, l'inégalité numérique des deux catégories de photorécepteurs implique que les signaux traduisant la réponse des bâtonnets et des cônes n'auront pas la même amplitude : ceux résultant de la mise en activité spécifique du système des cônes seront d'amplitude inférieure à ceux liés à la mise en activité spécifique des bâtonnets. L'amplitude du signal peut également dépendre de la densité d'une catégorie de photorécepteurs : c'est le cas des potentiels évoqués visuels corticaux (PEVs) qui rendent compte du fonctionnement de la foveola (chez l'homme) ou de l'area centralis (chez l'animal), zone rétinienne très restreinte où la densité des cônes est très élevée.

L'espace visuel est ainsi "échantillonné" par plus de 100 millions de cellules photoréceptrices et tout son contenu en information doit être traité et mis sous un format neuralemement adéquat pour pouvoir activer un peu plus d'un million de cellules ganglionnaires. La rétine compacte ainsi l'image de cet espace visuel.

L'étage post-réceptoral

Il se compose de cellules nerveuses : cellules bipolaires, cellules ganglionnaires et neurones d'association (cellules horizontales, amacrines, et interplexiformes) et de cellules de la névroglie : les cellules de Müller. Une représentation schématique anatomo-fonctionnelle de la rétine de mammifère est présentée dans la figure 2.



Les différentes étapes de la phototransduction

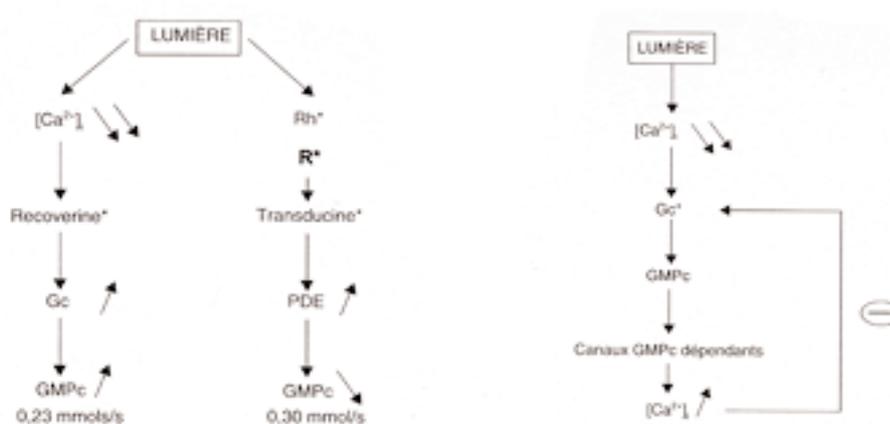


Figure 1 : La cascade biochimique et l'importance des ions Ca⁺⁺ dans la régulation de la concentration en GMPc

A l'obscurité, il existe un courant d'obscurité (dark current) représenté par un courant d'ions entrants [dont 20 % de Ca⁺⁺] et un contre-transport, insensible à la lumière, assurant notamment la sortie d'ions Ca⁺⁺. Le bâtonnet est riche en GMPc et sa concentration intracellulaire de Ca⁺⁺ est élevée : il est particulièrement sensible aux photons lumineux.

A la lumière, deux séries de réactions sont initiées:

- les photons photo-isomérisent la rhodopsine (R) en rhodopsine activée (R*) qui, via la transducine (T), active une phosphodiesterase (PDE) responsable de l'hydrolyse du GMPc : le taux de disparition estimé du GMPc est de 0,30 mM/s ;

- cette chute de GMPc a pour conséquence l'arrêt du courant d'obscurité entraînant la diminution de concentration intracellulaire de Ca⁺⁺ (fermeture des canaux membranaires, le contre-transport continuant d'expulser les Ca⁺⁺). Pour compenser cette chute, les ions Ca⁺⁺ se libèrent des protéines avec lesquelles ils sont liés (recoverine) en les rendant actives. Celles-ci activent à leur tour une guanylate-cyclase (Gc) responsable de la synthèse de GMPc : le taux d'apparition de GMPc est estimé à 0,23 mM/s.

A la lumière, la concentration en GMPc du bâtonnet est pratiquement stationnaire. Ce dernier conserve néanmoins une partie de la sensibilité à la lumière grâce à un équilibre entièrement modulé par les ions Ca⁺⁺.

Les cellules bipolaires sont munies de deux prolongements : l'un est dendritique et reçoit avec les cellules horizontales au niveau de la couche plexiforme externe, les influx provenant des photorécepteurs ; l'autre est axonal et fait synapse avec des expansions de cellules amacrines et les dendrites des cellules ganglionnaires, au niveau de la couche plexiforme interne. Leur corps cellulaire est situé dans la couche granulaire interne. Chez les primates, on décrit deux classes de cellules bipolaires : les bipolaires de cônes et les bipolaires de bâtonnets. Les bipolaires de cônes se divisent en deux groupes : les cellules bipolaires de cônes L et/ou M et les cellules bipolaires de cônes S.

1-Les cônes L et M distribuent leurs influx à deux sous-classes de bipolaires qui se distinguent principalement par leur mode de connexion aux deux types de cônes ainsi que par la taille de leur corps cellulaire et celle de leur champ récepteur : d'une part, les cellules bipolaires naines dont le corps cellulaire et le champ dendritique sont de petite taille et

d'autre part les cellules bipolaires diffuses dont le corps cellulaire et le champ dendritique sont de plus grande taille. Chaque cellule bipolaire naine ne recueille que les signaux issus d'un seul cône L ou M et conserve ainsi les signaux issus de chaque catégorie de cônes ; ces cellules reçoivent les informations d'un nombre restreint de cônes, voire d'un seul (cône) sur les dix degrés centraux et sont à l'origine de l'analyse spectrale de la stimulation lumineuse. Les cellules bipolaires diffuses recueillent les signaux issus conjointement de plusieurs cônes L et M sans en faire la distinction, mélangeant ainsi les signaux issus des deux catégories de cônes (HOPKINS et BOYCOTT, 1995) ; elles sont à l'origine du codage du niveau lumineux de la stimulation.

Les connexions synaptiques de ces cellules bipolaires (naines ou diffuses) se font de deux façons distinctes, soit par invagination de leurs dendrites dans le pédicule des cônes, leur axone se terminant sur la sous-couche b de la couche plexiforme interne, soit par contact superficiel de leurs den-

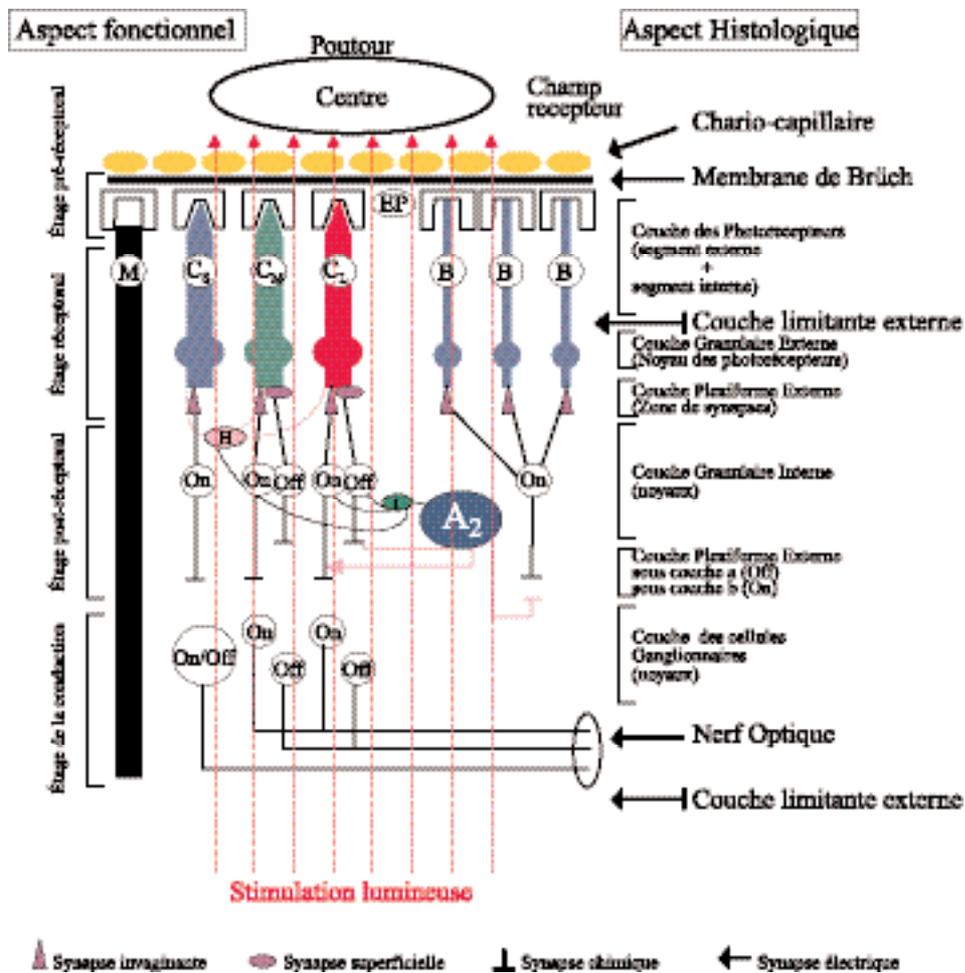


Figure 2 : représentation schématique anatomo-fonctionnelle de la rétine de mammifère
 La rétine de mammifère est " inversée " c'est à dire que les rayons lumineux [ici localisés à une portion d'espace (centre du champ récepteur)] traversent successivement la couche des cellules ganglionnaires (Gg On = cellule ganglionnaire ON ; Gg Off = cellule ganglionnaire OFF), puis la couche plexiforme interne, zone synaptique des cellules amacrines (amacrine A₂ = A₂), bipolaires ON (Bp on) et bipolaires OFF (Bp off), puis la couche des noyaux de ces cellules (couche granulaire interne), ensuite la couche plexiforme externe, zone synaptique entre cellules bipolaires et photorécepteurs où se trouvent les cellules horizontales (H), enfin la couche granulaire externe correspondant aux cellules photoréceptrices (cônes = C ; bâtonnets = B). Les segments externes des photorécepteurs s'enchevêtrent dans les microvillosités de l'épithélium pigmentaire (EP). Les cellules gliales de Müller (M) assurent la cohésion de toutes ces couches.

drites à la surface du pédicule des cônes, leur axone se terminant sur la sous-couche a de la couche plexiforme interne.

Ces dispositions anatomiques systématisées sont en rapport étroit avec leur mode fonctionnel. Les cellules bipolaires (naines ou diffuses) invaginant sont dites ON, celles (naines ou diffuses) faisant synapse par contacts superficiels sont dites OFF. En effet, les premières (cellules bipolaires dites ON) sont dépolarisées lorsque le ou les cônes sus-jacents avec le ou lesquels elles font synapse, sont stimulés. Les secondes (bipolaires dites OFF) sont hyperpolarisées lorsque le ou les cônes sus-jacents avec le ou lesquels elles font synapse, sont stimulés. Cette réponse de signe opposé entre les cellules bipolaires faisant synapse avec un même cône sus-jacent s'explique par la nature différente de leurs récepteurs au glutamate. Les cellules bipolaires invaginant (dites ON) possèdent des récepteurs au glutamate de type métabotrope (NAWY et JAHR, 1990) : lorsque le ou les cônes sus-jacents sont stimulés et que le taux de glutamate libéré par le cône diminue, ces bipolaires se dépolarisent. Les cellules bipolaires faisant synapse par contacts superficiels (dites OFF) ont des récepteurs au glutamate de type ionotropiques. Ainsi, lorsque le ou les cônes sus-jacents sont stimulés et que le taux de glutamate libéré diminue, elles s'hyperpolarisent (FAMIGLETTI et KOLB, 1976).

Ainsi alors que les cônes sus-jacents avec lesquels elles font synapse sont stimulés (c'est-à-dire qu'ils s'hyperpolarisent et que le taux de glutamate libéré au niveau synaptique diminue), les cellules bipolaires ON sont dépolarisées et les cellules bipolaires OFF sont hyperpolarisées. Chaque cône L ou M est ainsi connecté à quatre cellules bipolaires, une bipolaire naine ON et une bipolaire naine OFF, stade initial de la voie P ou Parvo (voir infra), une bipolaire diffuse ON et une bipolaire diffuse OFF, stade initial de la voie M ou Magno (voir infra). Ces bipolaires fonctionnent en "push-pull" et permettent le codage des incréments et décréments de lumière (SIEVING *et al.*, 1994).

2- Les bipolaires de cônes S sont spécifiques ; elles ont des corps cellulaires et des champs dendritiques de taille intermédiaire aux précédentes. Elles font synapse avec plusieurs cônes S uniquement par invagination et leur axone très fin se termine au niveau de la sous-couche b de la couche plexiforme interne. Ces cellules bipolaires sont dites ON ; en effet, lorsque les cônes S sus-jacents sont stimulés, elles sont dépolarisées. Le circuit, depuis les cônes S jusqu'au cortex, est spécifique ; c'est la voie appelée konio (voir infra).

3- Les bipolaires de bâtonnets font synapse avec une vingtaine à une quarantaine de bâtonnets uniquement par invagination et leur axone se termine au niveau de la sous-couche b de la couche plexiforme interne. Elles fonctionnent sur un mode ON (dépolarisées lorsque les bâtonnets sont stimulés).

Au niveau de la couche plexiforme interne, lorsqu'elles sont dépolarisées, les cellules bipolaires libèrent du glutamate vers les cellules sous-jacentes avec lesquelles elles font synapse.

Les cellules horizontales sont des neurones d'association entre les cellules de la couche plexiforme externe ; leurs deux pôles, dendritique et axonique, semblent fonctionner de façon indépendante. Chez le primate, deux grandes variétés de cellules horizontales sont identifiées (KOLB *et al.*, 1994) : les cellules de type HA et HB. Les cellules de type HB reçoivent par invagination de leurs dendrites, des signaux venant des cônes L et M. Leur axone unique s'étend latéralement dans la couche plexiforme externe pour se terminer par invagination dans les sphérules des bâtonnets. Les cellules de type HA n'interconnectent que des cônes probablement de différentes catégories. Ce sont des cellules inhibitrices. Lorsqu'elles reçoivent du glutamate (comme c'est le cas lorsque les photorécepteurs sont à l'obscurité), elles sont excitées et émettent leur neurotransmetteur inhibiteur : le GABA. Le signal émis est inhibiteur. Par contre, lorsque les photorécepteurs sont stimulés (donc en partie hyperpolarisés) et que le taux de glutamate libéré diminue fortement, elles sont moins excitées, donc le taux de neurotransmetteur qu'elles émettent diminue, entraînant une diminution de l'inhibition initiale. Tout se passe comme si la cellule horizontale "inversait" le signal reçu. Elles jouent un rôle important dans le codage des incréments et décréments de lumière, initié par les cellules bipolaires et la genèse de la périphérie du champ récepteur des cellules ganglionnaires.

Les cellules amacrines sont des cellules d'association qui se placent à l'intérieur de la couche granulaire interne. Leurs expansions s'étalent dans la couche plexiforme interne et jouent aussi bien le rôle de dendrites que d'axones. De nombreuses variétés ont été identifiées chez les primates (MORGAN, 1991), tant par leur morphologie que par la nature de leur neurotransmetteur (GABA, glycine, dopamine). Les cellules AII ont un rôle spécifique d'intermédiaire entre les cellules bipolaires de bâtonnets et les cellules ganglionnaires avec lesquelles les cellules bipolaires de bâtonnets ne font jamais directement synapse.

Lorsque ces cellules amacrines AII (qui libèrent de la glycine, neurotransmetteur inhibiteur) reçoivent du glutamate des cellules bipolaires de bâtonnets au niveau de la sous-couche b de la couche plexiforme interne (les bâtonnets étant stimulés), elles sont excitées. D'une part, leurs expansions font des synapses chimiques au niveau de la sous-couche a de la couche plexiforme interne avec des cellules bipolaires naines OFF et des cellules ganglionnaires naines OFF, libérant ainsi un message inhibiteur ; d'autre part, elles font des synapses électriques (jonction gap) avec des cellules bipolaires naines ON au niveau de la sous-couche b de la couche plexiforme interne, transmettant alors un message de même nature que celui reçu (excitateur).

Les cellules interplexiformes correspondent à une troisième variété de cellules d'association. Elles mettent en relation des cellules de la couche plexiforme interne avec des cellules de la couche plexiforme externe. Elles jouent probablement un rôle dans la modulation du niveau de fonctionnement de la rétine, rôle restant encore à préciser.

Les cellules ganglionnaires ont leur arborisation dendritique dans la couche plexiforme interne, leur corps cellulaire dans la couche ganglionnaire ; leurs axones forment les fibres du nerf optique. Elles se différencient principalement par la localisation de leurs projections axonales sur les différentes couches des corps géniculés latéraux ainsi que par le lieu de leur connexion synaptique avec les cellules sus-jacentes dans les deux sous-couches a et b de la couche plexiforme interne. Le nombre total moyen de cellules ganglionnaires chez le primate non humain est de l'ordre d'un million (CURCIO et ALLEN, 1990b) dont la moitié se trouvent dans la zone rétinienne centrale. Cette zone correspondant à environ 7 % de la surface rétinienne totale. La densité des cellules ganglionnaires est maximale sur un anneau péri-fovéolaire compris entre 1,5° et 10°.

D'un point de vue fonctionnel, les cellules ganglionnaires qui font synapse avec les cellules bipolaires ON (dans la sous-couche b de la couche plexiforme interne) sont dites cellules ganglionnaires ON. Leur réponse à une stimulation de photorécepteurs qui leur sont directement sus-jacents, se traduit par une augmentation de la fréquence des potentiels

d'action émis le long de leur axone, par rapport au rythme de base enregistré en l'absence de stimulation. Les cellules ganglionnaires qui font synapse avec les cellules bipolaires OFF (au niveau de la sous-couche a de la couche plexiforme interne) sont dites cellules ganglionnaires OFF. Leur réponse à une stimulation de photorécepteurs qui leur sont directement sus-jacents correspond à une diminution de leur rythme de base.

Par le jeu des cellules horizontales, chacune de ces cellules ganglionnaires (ON ou OFF) est en relation indirecte avec d'autres cellules sus-jacentes. L'ensemble des cellules de la rétine qui modifie l'activité d'une cellule ganglionnaire constitue son champ récepteur. Les cellules connectées directement à une cellule ganglionnaire forme le centre de son champ récepteur ; celles connectées indirectement par l'intermédiaire des cellules horizontales, forment la périphérie du son champ récepteur. Par exemple une cellule ganglionnaire ON a une réponse de type ON lorsque le centre de son champ est stimulé (stimulation directe) ; si c'est la périphérie de son champ qui est stimulée (stimulation indirecte), la cellule ganglionnaire ON précédente a une réponse de type OFF.

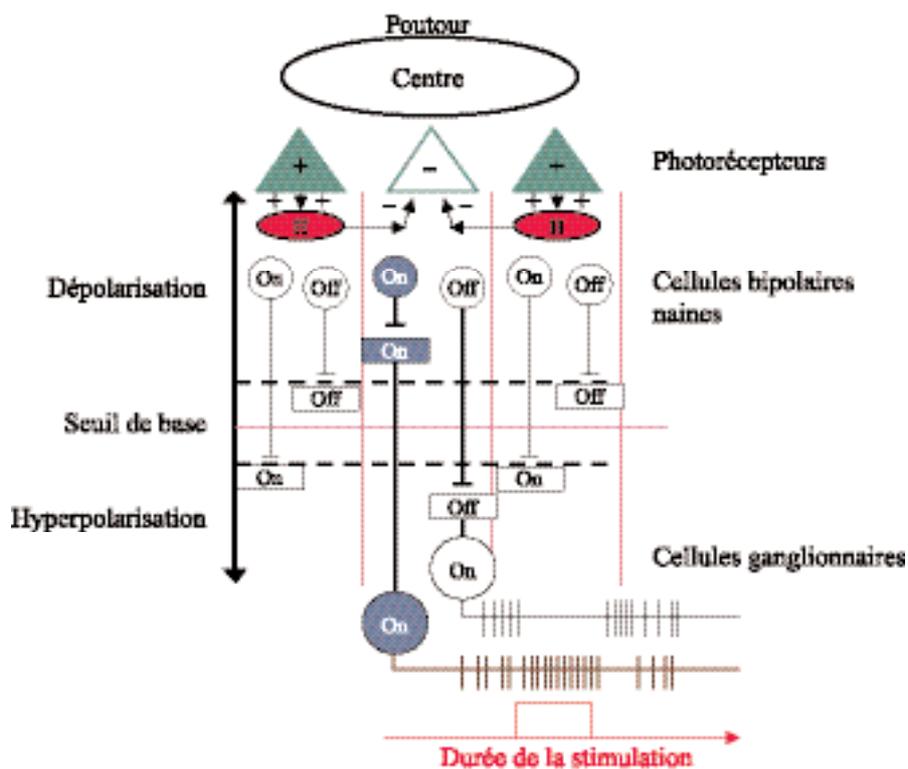


Figure 3 : Fonctionnement schématique du système des cônes : exemple du contraste positif codé par un couple de bipolaires naines ON et OFF.

Le contraste positif est défini par un centre clair (cône stimulé) sur un fond sombre (cônes adjacents à l'obscurité). Lorsque le cône sus-jacent avec lequel la cellule bipolaire ON fait synapse est stimulé, cette dernière se dépolairise tandis que la cellule bipolaire OFF qui fonctionne en opposition avec elle (ou en "push-pull" selon l'expression anglophone) s'hyperpolarise. Les cellules horizontales (H) qui font synapse avec cette cellule bipolaire ON, lui transmettent un influx (issu des cônes non stimulés) qui augmente le niveau de dépolairisation de cette cellule bipolaire ON. En conséquence, la réponse de la cellule ganglionnaire ON qui fait directement synapse avec cette cellule bipolaire ON, donc en rapport direct avec le cône initialement stimulé, se fait par une augmentation de la fréquence temporelle des potentiels d'action émis le long de leur axone par rapport au rythme de base (enregistré en l'absence de stimulation) et ce pendant toute la durée de la stimulation : c'est une réponse de type tonique ON. C'est une façon signifiante pour les aires visuelles de coder un centre clair sur un fond sombre projeté en un lieu précis de la surface rétinienne.

Dans l'exemple donné (figure 3), la cellule ganglionnaire est dite centre ON, périphérie OFF. Ce mode de fonctionnement permet, pour une seule et même cellule ganglionnaire, de signaler la position de la stimulation dans son champ récepteur et de faire ainsi une analyse de la répartition de l'énergie à la surface de la rétine.

Il existe trois groupes de cellules ganglionnaires selon leurs relations anatomiques.

1- les cellules ganglionnaires qui font synapse avec les cellules bipolaires naines de cônes ; elles ont des axones de petit calibre qui constituent environ 80 % des fibres du nerf optique et qui se projettent sur les couches parvocellulaires des corps géniculés latéraux (couches dorsales) ; d'un point de vue histologique, ce sont des cellules ganglionnaires naines, dénommées par facilité fonctionnelle cellules ganglionnaires P, participant à la voie P ou Parvo. Du point de vue fonctionnel, elles déchargent de façon tonique tant que dure la stimulation. Cette modalité de réponse permet de coder la durée d'une stimulation, les incréments et décréments lumineux statiques et le spectre des couleurs par le premier canal antagoniste rouge/vert. Les cellules ganglionnaires de ce type continuent la voie P ou Parvo qui prend son origine aux cônes L ou M et véhicule aussi, aux faibles niveaux lumineux alors que les cônes ne fonctionnent pas, les informations provenant des bâtonnets.

2- les cellules ganglionnaires qui font synapse avec les cellules bipolaires diffuses de cônes ; elles ont des axones de plus gros calibre qui constituent environ 10 % des fibres du nerf optique ; ces axones se projettent sur les couches magnocellulaires des corps géniculés latéraux (couches ventrales) ; d'un point de vue histologique, ce sont des cellules ganglionnaires parasols, dénommées par commodité fonctionnelle cellules ganglionnaires M, participant à la voie M ou Magno. Elles répondent de façon phasique à l'installation et à la disparition de la stimulation. Cette modalité permet de coder les changements rapides de la stimulation, les incréments et décréments de lumière y compris de faible contraste. Elles continuent la voie M ou Magno qui prend son origine conjointement aux cônes L et M et participent au canal dit de luminance.

3- les cellules ganglionnaires qui font synapse avec les cellules bipolaires de cônes S au niveau de la sous-couche b de la couche plexiforme interne ; elles ont des axones de très petit calibre qui constituent un très faible contingent des fibres du nerf optique ; ces cellules ganglionnaires font aussi synapse dans la sous-couche a de la couche plexiforme interne avec des cellules bipolaires diffuses de cônes L et M ; c'est pourquoi elles sont dites d'un point de vue histologique bistratifiées ; leurs axones se projettent sur les couches interlaminaires des corps géniculés latéraux ; par commodité fonctionnelle, elles sont dénommées cellules ganglionnaires K, continuant la voie K ou Konio qui reçoit ses influx directement des cônes S et indirectement des cônes L et M. Les cellules ganglionnaires bistratifiées ont des réponses de type tonique alternativement ON et OFF à la base du codage spectral par le deuxième canal chromatique par antagonisme

bleu/jaune. D'autres types de cellules ganglionnaires ont été identifiés. Leurs axones de différents calibres sont à destination extraganglionnaire formant la voie optique accessoire.

Les axones des cellules ganglionnaires se regroupent en un lieu nommé papille et forment la tête du nerf optique. La papille est exempte de cellules sensorielles. Sa vascularisation, indépendante des artères et des veines centrales de la rétine qui la traversent, est assurée par des capillaires particulièrement sensibles à l'équilibre entre pression oculaire et pression artérielle. Cette zone est importante en électrophysiologie car elle est le lieu de passage obligé de l'influx codant le message visuel. Les axones amyéliniques dans la rétine, se myélinisent après la papille et forment le nerf optique (environ 1,5 millions de fibres).

Ces trois voies distinctes tant d'un point de vue anatomique qu'électrophysiologique gardent leur deux modes de fonctionnement ON ou OFF séparés jusqu'au cortex.

Les cellules gliales de Müller forment un tissu nourricier et de soutien sur lequel repose l'ensemble de la rétine neuro-sensorielle. Leur pied interne se termine sur la couche limitante interne et leur partie externe sur la limitante externe. Lors du fonctionnement des cellules bipolaires ON, il se produit, dans l'espace sous-rétinien, des augmentations de concentration en ions potassium auxquelles les cellules de Müller sont particulièrement sensibles. Deux zones (ou puits) de haute sensibilité aux ions potassium, l'une proximale (au niveau de la couche plexiforme interne), l'autre distale (au niveau de la couche plexiforme externe), génèrent des courants ioniques circulant en intracellulaire et en extracellulaire ; ces courants sont à l'origine d'une dépolarisation des cellules de Müller dont la cinétique suit celle de l'onde b de l'ERG.

• AU DELÀ DE LA RÉTINE

Le faisceau maculaire s'enfouit progressivement pour devenir axial, il est entouré des fascicules des quatre hémirétines. L'ensemble subit une intorsion de 45°. Les fibres du nerf optique sont formées à 80 % d'axones provenant de la voie P ou Parvo et 10 % de la voie M ou Magno. Ces 90 % forment la voie rétino-géniculo-corticale dont les fibres se rejoignent au chiasma. Les 10 % restant forment les voies optiques accessoires ou voies rétino-hypothalamiques qui jouent un rôle dans l'équilibre, certaines régulations hormonales et le rythme circadien (chronobiologie).

Au chiasma, un certain nombre de fibres de la voie rétino-géniculo-corticale subit une décussation ([KUPFER *et al.*, 1967). Suivant les espèces concernées et le degré de latéralité des yeux, le pourcentage de fibres décussant, varie. Les fibres décussées, se regroupent pour former deux tractus optiques l'un droit et l'autre gauche ; elles y subissent une nouvelle intorsion et se terminent aux corps géniculés latéraux (CGL), qui sont les plus postérieurs des noyaux thalamiques, situés l'un dans l'hémisphère droit et l'autre dans la gauche. Ils sont formés de six couches, deux ventrales (avec grandes cellules ou magno-cellules) recevant les fibres de la voie M ou Magno et quatre dorsales (avec petites cellules ou

parvo-cellules), qui reçoivent les fibres de la voie P ou Parvo, les couches interlaminaires recevant les fibres de la voie K ou Konio. Les corps géniculés latéraux (CGL) réalisent le principal relais synaptique entre la rétine et le cortex cérébral, avec, pour l'homme une amplification importante des projections maculaires. Une des fonctions des CGL est d'assurer la ségrégation des neurones innervés par les cellules ganglionnaires en couches cellulaires et de mettre en registre les représentations de l'hémichamp visuel controlatéral pour chaque catégorie de cellules ganglionnaires. Outre les afférents rétiniens, les neurones des CGL reçoivent des afférents en provenance de la formation réticulée et du tronc cérébral qui modulent le niveau de transmission rétinien vers le cor-

tex, en fonction des états de vigilance. Les radiations optiques assurent la connexion entre les CGL et le cortex visuel. La partie dévolue à la vision occupe 15 % de la surface totale de l'écorce cérébrale. L'image rétinienne est agrandie trois fois avec une hétérogénéité puisque, chez l'homme, la macula qui ne représente que 0,01 % de la surface rétinienne est représentée de façon précise sur la moitié du cortex strié (ou aire visuelle primaire ou aire V1) : c'est la rétinotopie avec représentation de l'hémi-champ visuel. Deux changements s'y produisent : la réponse à la stimulation visuelle peut dépendre du fonctionnement conjoint des deux yeux (fonctionnement binoculaire) et de l'orientation précise du stimulus.

BIBLIOGRAPHIE

- AHNELT PK, KOLB H (2000) The mammalian photoreceptor mosaic-adaptive design. *Prog in Retinal and Eye Res.*, **19** (6), 711-777.
- BIALEK S, JOSEPH DP, MILLER SS (1995) The delayed basolateral membrane hyperpolarization of the bovine retinal pigment epithelium: mechanism of generation. *J. of Physiol.*, **484**, 53-67.
- BOWMAKER JK, DARTNALL HJA (1980) Visual pigment of rods and cones in human retina. *J. of Physiol.*, **298**, 501-511.
- BOWMAKER JK (1991) Visual pigments and color vision in primates. In: VALBERG AL, BB editors. *From pigments to perception*. New York and London Plenum, 1-10.
- CURCIO CA, SLOAN KR, KALINA RE, et al. (1990a) Human photoreceptor topography. *J. of Comp Neurol.*, **292**, 497-523.
- CURCIO CA, ALLEN KA (1990b) Topography of ganglion cells in human retina. *J. of Comp Neurol.*, **300**, 5-25.
- CURCIO CA, ALLEN KA, SLOAN KR, et al. (1991) Distribution and morphology of human cones stained anti-blue opsin. *J. of Comp Neurol.*, **312**, 610-624.
- EKESTEN B, GOURAS P, SALCHOW DJ (2001) Ultraviolet and middle wavelength sensitive cones responses in the electroretinogram (ERG) of normal and Rpe65^{-/-} mice. *Vis Res.*, **41**, 2425-2433.
- FAMIGLETTI EV, KOLB H (1976) Structural basis for ON and OFF center responses in retinal ganglion cells. *Science*, **194**, 193-195.
- HOPKINS JM, BOYCOTT BB (1995) Synapses between cones and diffuse bipolar cells of a primate retina. *J. of Neurocytol.*, **24** (2), 680-694.
- JACOBS GH (1993) The distribution and nature of colour vision among the mammals. *Biol Rev.*, **68**, 413-471.
- JOSEPH DP, MILLER SS (1991) Apical and basal membrane ion transport mechanism in bovine retinal pigment epithelium. *J. Physiol.*, **435**, 439-463.
- KOLB H, FERNANDEZ E, SCHOUTEN J, et al. (1994) Are they three types of horizontal cell in the human retina? *J. of Comp. Neurol.*, **343**, 370-386.
- KUPFER C, CHUMBLEY J, DOWNER J (1967) Quantitative histology of the optic nerve, optic tract and lateral geniculate nucleus of man. *J. of Anat.*, **101**, 393-401.
- MASSEY SC (1990) Cell types using glutamate as a neurotransmitter in the vertebrate retina. *Progress in Retinal Res.*, **9**, 399-425.
- MORGAN IG (1991) What do amacrine cells do? In Osborne NN, Chader GJ. *Prog in Retinal Res.*, **11**, 193-214.
- NAGY AL, McLEOD DIA, HEYNE-MAN NE, et al. (1981) Four cone pigments in women heterozygous for color deficiency. *J. Opt. Soc. Am.*, **71**(6), 719-722.
- NAWY S, JAHR CE (1990) Suppression by glutamate of cGMP activated conductance in retinal bipolar cells. *Nature*, **346**, 269-271.
- QUINN RH, MILLER SS (1992) Ion transport mechanism in native-human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, **33**, 3513-3527.
- RAPAPORT DH, STONE J (1984) The area centralis of the retina in the cat and other mammals: focal point for function and development of the visual system. *Neuroscience*. **2**, 289-301.
- SIEVING PA, MURAYAMA K, NAARENDORP F (1994) Push-pull model of primate electroretinogram: a role for hyperpolarizing neurons in shaping the b-wave. *Vis Neurosci.*, **11**, 519-32.
- STEINBERG RH (1985) Interactions between retinal pigment epithelium and the neural retina. *Doc Ophthalmol.*, **60**, 327-346.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Professeur Jean-Paul ROUSSEAU pour son aide dans la relecture du manuscrit