

**NEUROPHYSIOLOGIE**  
**de la**  
**RETINE et des voies visuelles**

La perception visuelle débute dans la rétine et s'accomplit en deux étapes. La lumière qui traverse la cornée atteint le fond de l'œil où elle est convertie en signal électrique par un organe sensoriel spécialisé, la rétine. Les signaux sont ensuite envoyés via le nerf optique vers les centres supérieurs pour y subir les traitements nécessaires à la perception.

La rétine n'est pas un organe périphérique, mais fait partie du système nerveux central et son organisation synaptique est semblable à celle des autres structures nerveuses centrales.

**La rétine renferme la couche des photorécepteurs**

L'œil est conçu de manière à focaliser l'image visuelle sur la rétine avec un minimum de déformation optique. La lumière est focalisée par la cornée et le cristallin, traverse l'humeur vitrée qui remplit la cavité de l'œil, avant d'atteindre les photorécepteurs dans la rétine [figure 1].

La rétine est accolée à l'épithélium pigmentaire dont les cellules sont remplies d'un pigment noir, la mélanine. Celui-ci absorbe tous les photons qui n'ont pas été captés par les photorécepteurs. La lumière doit traverser toutes les couches de neurones rétiniens avant d'atteindre celle des photorécepteurs. Dans la région de la rétine appelée fovéa les corps cellulaires des neurones des couches superficielles de la rétine sont inclinés et la lumière vient directement frapper les photorécepteurs avec le minimum de distorsion. Ceci est particulièrement vrai à la fovéola au centre de la fovéa. Au niveau du disque optique la rétine ne comporte pas de photorécepteurs, c'est le point de départ des fibres du nerf optique qui quittent la rétine. Cette région est donc responsable d'une tache aveugle dans le champ visuel de l'œil.

## **Il existe deux types de photorécepteurs : les bâtonnets et les cônes**

Chez l'homme la rétine comporte deux types de photorécepteurs, les bâtonnets et les cônes. Les cônes sont responsables de la vision diurne. Les bâtonnets, très sensibles à la lumière, assurent la vision nocturne ou en lumière atténuée. La performance des cônes est supérieure à celle des bâtonnets dans toutes les tâches visuelles sauf pour la détection des stimuli peu lumineux. La vision via les cônes est de meilleure acuité et apporte une meilleure résolution dans les changements rapides de la scène visuelle. Les cônes sont également sensibles aux couleurs, alors que le système des bâtonnets est achromatique.

Les deux types de photorécepteurs, cônes et bâtonnets, ont des structures semblables [figure 2]. Les cellules des bâtonnets et cônes possèdent des segments externes et internes reliés par le cilium. Le segment interne comprend le noyau cellulaire. Le segment externe comprend l'appareil de transduction de la lumière. Le segment externe consiste en un empilement de disques membraneux qui renferment les photopigments qui absorbent la lumière. Dans les deux types de cellules, les disques sont formés par des replis de la membrane plasmique. Cependant dans les bâtonnets les disques flottent librement dans le segment externe [figure 3].

## **La phototransduction**

C'est la transformation de l'information lumineuse en signal électrique. La phototransduction résulte d'une cascade d'événements biochimiques dans les photorécepteurs déclenchée par l'arrivée des photons. L'activation des photopigments réduit la concentration cytoplasmique d'un nucléotide, le Guanosine 3'-5' monophosphate cyclique (cGMP). Sa concentration est au contraire élevée à l'obscurité. Le segment externe des photorécepteurs comporte des canaux spécifiques pour le Na<sup>+</sup> sensibles à la concentration cytoplasmique en (cGMP).

A l'obscurité il existe principalement deux flux ioniques trans membranaires. Un flux de Na<sup>+</sup> entrant activé par le cGMP et un flux permanent de K<sup>+</sup> sortant de la cellule (figure 4). Le courant K<sup>+</sup> tend à hyperpolariser le photorécepteur vers le potentiel d'équilibre du K<sup>+</sup> (-70 mV) alors que le courant entrant de Na<sup>+</sup> tend à le dépolariser. Il en résulte à l'obscurité une dépolarisation avec un potentiel de membrane intermédiaire autour de -40 mV. A la lumière, la concentration en cGMP diminue, les canaux Na<sup>+</sup> cGMP dépendants se ferment et le courant Na<sup>+</sup> entrant au travers de la membrane du segment externe s'atténue ou s'annule. Le potentiel de membrane tend vers le potentiel d'équilibre du K<sup>+</sup> et s'hyperpolarise jusqu'à -70 mV. Un transport actif par pompe Na/K située au niveau du segment interne contribue à maintenir l'équilibre ionique du photorécepteur.

## **Les signaux de sortie de la rétine sont véhiculés par les neurones ganglionnaires**

La rétine opère des modifications du signal induit dans les photorécepteurs avant de l'envoyer vers les centres supérieurs. La sortie se fait via les cellules ganglionnaires. A la différence des photorécepteurs qui répondent à la lumière par un changement graduel du potentiel de membrane, les cellules ganglionnaires transmettent l'information sous forme de trains de potentiels d'action. Les axones de ces cellules nerveuses forment le nerf optique qui projette principalement sur le Corps Genouillé Latéral (CGL) du Thalamus.

Entre les photorécepteurs et les neurones ganglionnaires s'interposent trois types d'interneurones : les cellules bipolaires, horizontales et amacrines. Ces cellules ne font pas que transmettre le signal des photorécepteurs aux cellules ganglionnaires, elles combinent les signaux de plusieurs photorécepteurs de manière à ce que les réponses électriques des cellules ganglionnaires dépendent de manière précise des propriétés spatiales et temporelles de la lumière qui frappe la rétine.

### **Les champs récepteurs des cellules ganglionnaires présentent un antagonisme centre périphérie**

Une cellule ganglionnaire n'est jamais silencieuse, même à l'obscurité, mais son activité spontanée est modulée par les signaux d'entrée (afférences) provenant des neurones rétiniens. Les afférences d'une cellule ganglionnaire sont originaires des photorécepteurs de voisinage dans une aire circonscrite de la rétine, le **champ récepteur** de cette cellule. Les champs récepteurs des cellules ganglionnaires possèdent deux importantes propriétés. En premier, l'exploration de la rétine à l'aide d'un stimulus en forme de petite tache lumineuse montre que les champs récepteurs sont globalement circulaires. Deuxièmement, pour la plupart des cellules ganglionnaires le champ récepteur est divisé en deux parties : une zone circulaire au centre appelée le centre du champ récepteur, et la partie restante, appelée périphérie du champ récepteur. Les cellules ganglionnaires répondent surtout à l'illumination différentielle des parties centrale et périphérique de leurs champs récepteurs. On distingue deux types de cellules ganglionnaires selon leur réponse à un petit point lumineux appliqué au centre du champ récepteur. Les **cellules centre-on** sont excitées lorsque la lumière est dirigée sur le centre de leur champ récepteur. La lumière appliquée sur la périphérie inhibe la cellule. Le stimulus le plus inhibiteur étant un anneau de lumière sur l'ensemble de la périphérie. Les **cellules centre-off** sont inhibées par la lumière appliquée sur le centre du champ récepteur. Cependant leurs décharges augmentent pendant une courte période qui suit l'extinction de la lumière. La lumière excite une cellule ganglionnaire centre-off lorsqu'elle est dirigée sur la périphérie de son champ récepteur. Pour les deux types de cellules, une illumination diffuse de leurs champs récepteurs n'évoque qu'une faible réponse (Figure 5).

Les cellules ganglionnaires centre-on et centre-off sont présentes en quantités égales et tous les photorécepteurs projettent sur les deux types. Les cellules ganglionnaires offrent ainsi deux voies parallèles pour le traitement de l'information visuelle.

### **Les cellules ganglionnaires sont spécialisées dans la détection de contrastes et les changements rapides de l'image visuelle**

Si les cellules ganglionnaires ne répondent que faiblement à une illumination diffuse c'est en raison de l'organisation centre-périphérie de leur champ récepteur. Elles répondent d'autant plus que les intensités lumineuses du centre et de la périphérie sont très différentes. De sorte qu'elles rendent compte principalement du contraste lumineux plutôt que de l'intensité absolue. La plupart de l'information utile d'une scène lumineuse est contenue dans l'arrangement des contrastes. La quantité absolue de lumière renvoyée par un objet apporte peu d'information car elle dépend largement de l'intensité de la source lumineuse. La perception de la brillance ou de la couleur des objets repose essentiellement sur l'information de contraste plutôt que sur la quantité absolue de lumière et peut donc être influencée par le contraste entre un objet et son environnement. Par exemple, un même anneau gris paraît plus pâle sur un fond noir que sur un fond blanc (figure 8).

Les voies parallèle centre-On et centre-Off améliorent aussi les performance du système visuel car chaque type de cellule ganglionnaire répond mieux à une augmentation ou une diminution rapide de l'illumination. Les cellules ganglionnaires centre-On déchargent peu en lumière faible et signalent une augmentation rapide de l'intensité lumineuse au centre de leur champ récepteur par une augmentation rapide des potentiels d'action. Les cellules ganglionnaires centre-Off déchargent peu à la lumière et signalent donc une baisse rapide de l'intensité lumineuse au centre de leur champ récepteur par une augmentation rapide des décharges.

## **Les signaux des photorécepteurs sont relayés vers les cellules ganglionnaires par un réseau d'interneurones**

Chaque type d'interneurones rétiniens (cellules horizontale, bipolaire, amacrine) joue un rôle spécifique dans la mise en forme du signal des photorécepteurs transmis à travers la rétine. Nous nous limiterons à la description du circuit des cônes qui véhicule l'information visuelle en lumière du jour. Le circuit le plus simple est celui qui relie les photorécepteurs aux cellules ganglionnaires via les interneurones bipolaires. L'information visuelle est transférée des cônes aux cellules ganglionnaires par deux types de circuits dans la rétine. Les cônes au **centre** du champ récepteur d'une cellule ganglionnaire font des contacts synaptiques directs avec des cellules bipolaires qui à leur tour se connectent directement aux cellules ganglionnaires. Ces connexions sont appelées voies directes ou verticales. Les signaux des cônes de la **périphérie** du champ récepteur d'une cellule ganglionnaire sont également véhiculés vers la cellule ganglionnaire via une cellule bipolaire mais uniquement de manière indirecte par l'intermédiaire d'une cellule horizontale ou amacrine. Ces connexions indirectes sont appelées voies latérales.

Les cellules horizontales et bipolaires, comme les photorécepteurs, répondent à la lumière par un changement du potentiel de membrane et non par des potentiels d'action. Ceci est dû à l'absence de canaux  $\text{Na}^+$  voltage dépendants capables d'engendrer des potentiels d'action. Au lieu de cela ces interneurones transmettent les signaux de façon passive. Au contraire, lorsqu'elles sont dépolarisées, les cellules ganglionnaires émettent des potentiels d'action qui se propagent à distance le long du nerf optique jusqu'au premier relais thalamique (figure 6).

Les cônes au centre d'un champ récepteur d'une cellule bipolaire font directement synapse avec les cellules bipolaires. Chaque cône fait synapse avec les deux types de cellules centre-on et centre-off. Le cône libère un seul type de neurotransmetteur, le glutamate, qui inhibe (hyperpolarise) les cellules bipolaires centre-on et excite (dépolarise) les cellules bipolaires centre-off. À l'obscurité, les cônes sont dépolarisés (par le courant d'obscurité) ce qui entretient la libération de glutamate au niveau des synapses. Le glutamate maintient la cellule bipolaire centre-on hyperpolarisée pendant l'obscurité. Lors de l'illumination, les cônes s'hyperpolarisent, annulant la libération de glutamate ce qui entraîne une dépolarisation de la cellule bipolaire centre-on. C'est l'inverse qui se produit pour les cellules bipolaires centre-off.

## **Les champs récepteurs des cellules bipolaires ont une organisation Centre-Périphérie**

Comme les cellules ganglionnaires, les cellules bipolaires ont des champs récepteurs avec des propriétés antagonistes centre-périphérie et ces cellules sont soit centre-on soit centre-off. Lorsque les cônes au centre du champ récepteur sont illuminés, les cellules bipolaires centre-on sont dépolarisées, tandis que les cellules bipolaires centre-off sont hyperpolarisées. Lorsque les cônes à la périphérie du champ récepteur sont illuminés, les réponses respectives des cellules bipolaires sont à l'inverse de celles provoquées par l'illumination du centre du champ récepteur de la cellule ganglionnaire (figure 7).

## Les Voies et Centres Visuels

### La rétine projette vers les régions sous corticales du cerveau

Les axones des neurones ganglionnaires rétiniens convergent vers les disques optiques où ils se myélinisent et forment le nerf optique (1 million d'axones). Les deux nerfs optiques se rejoignent au niveau du chiasma où les fibres à destination de l'un ou l'autre hémisphère sont triées en fonction de leur origine et se rassemblent pour former les voies optiques qui projettent sur trois cibles sous corticales dont la principale est le noyau Corps Genouillé Latéral du Thalamus [figure 10]. Du thalamus, les voies visuelles de chaque hémisphère gagnent le cortex visuel primaire via les radiations optiques [figure 9].

### Le Corps Genouillé Latéral (CGL)

Le CGL reçoit quatre vingt dix pour cent des terminaisons axonales des neurones rétiniens. Les afférences en provenance de la rétine sont arrangées de manière **rétinotopique**. Des neurones côte à côte du CGL reçoivent des projections de régions qui sont proches les unes des autres dans la rétine.

Le CGL comporte six couches de corps cellulaires séparées par des couches d'axones et de dendrites. Dans les deux couches ventrales se trouvent des neurones dont le corps cellulaire est de taille relativement grande, d'où le nom de couches **magnocellulaires**. Leurs afférences proviennent d'un sous ensemble de cellules rétiniennes appelées cellules ganglionnaires **M**. Les quatre couches dorsales, nommées **parvocellulaires** ont des neurones de petite taille qui reçoivent leurs afférences de cellules ganglionnaires de type **P** [figure 10].

Les deux ensembles magno et parvocellulaires comportent des neurones dont les champs récepteurs ont des propriétés concentriques centre-on et centre-off, comme les cellules rétiniennes [figure 11]. Une couche donnée du CGL reçoit ses afférences uniquement de la rétine ipsilatérale (champ rétinien temporal) ou contralatérale (champ rétinien nasal). Ceci est la conséquence de la bifurcation des axones au niveau du chiasma. De ce fait le CGL d'un hémisphère reçoit les informations de la moitié opposée du champ visuel : hémichamp visuel droit pour le CGL gauche et respectivement hémichamp visuel gauche pour le CGL droit [figure 10].

### Les voies Parvocellulaire et Magnocellulaire relaient des informations spécifiques vers le cortex visuel

Les deux types de neurones possèdent des propriétés différentes. La principale différence réside dans la sensibilité au contraste de couleur. Les neurones P répondent aux **changements de couleurs** (rouge/vert et bleu/jaune) et peu aux changements de luminance des couleurs. Les neurones M répondent faiblement aux changements de couleur, mais sont très sensibles aux **contrastes de luminance** entre la partie sombre et la partie brillante du stimulus.

### Le cortex visuel primaire est organisé en modules de traitement de l'information

Le cortex visuel primaire (aire V1 ou aire 17 de Brodmann) est situé dans la partie postérieure du cerveau, de part et d'autre de la scissure Calcarine. L'aire V1 de chaque hémisphère reçoit exclusivement les informations du champ visuel contralatéral. La moitié de sa surface correspond aux projections en provenance de la fovéa.

Le cortex primaire est épais de 2 mm chez l'Homme et comporte six couches de neurones (substance grise) entre la surface et la substance blanche sous jacente (composée des axones myélinisés). Les afférences du CGL se projettent principalement dans la couche 4 qui se sous divise en 4 sous couches. Les axones des neurones M et P se terminent dans des sous couches différentes.

Le cortex comporte deux principaux types de neurones : les grandes **cellules pyramidales** (neurones excitateurs de projection vers d'autres régions cérébrales) et les **cellules étoilées** lisses (interneurones locaux inhibiteurs) ou à épines (interneurones excitateurs).

Les informations visuelles en provenance du CGL parviennent en premier aux interneurones étoilés à épines dans la couche 4 et sont ensuite distribuées verticalement aux autres couches corticales. Au niveau de la couche 4, les champs récepteurs des neurones sont semblables à ceux du CGL [figure 11]. Les cellules des autres couches répondent mieux à des stimulations ayant des propriétés linéaires, comme une ligne ou une barre. Les **neurones simples** répondent préférentiellement à une barre de lumière qui possède une orientation spécifique. Par exemple, une cellule qui répond le mieux à une barre verticale, ne répondra pas à une barre horizontale ou même oblique [figure 12]. Les champs récepteurs des cellules simples possèdent des régions excitatrices et des régions inhibitrices. On a pu démontrer que les régions '**on**', excitatrices, des champs récepteurs reçoivent leurs afférences de cellules **centre-on** du CGL et les régions '**off**' reçoivent les projections de cellules **centre-off** du CGL.

Certains neurones du cortex V1 ont des champs récepteurs plus larges que ceux des neurones simples. Ce sont les **neurones complexes**. Ils possèdent également des orientations préférentielles, mais la position précise du stimulus à l'intérieur du champ récepteur est moins cruciale, car il n'existe pas de zones 'on' et 'off' bien délimitées. De ce fait, un mouvement du stimulus au travers du champ récepteur représente un stimulus efficace pour certains neurones complexes [figure 13]. Les propriétés des neurones complexes sont telles qu'elles paraissent utiles à la détection des contours des objets. En fait l'information contour peut-être suffisante pour reconnaître un objet.

### **Le cortex visuel primaire est organisé en modules fonctionnels**

Les neurones ayant des champs récepteurs semblables sont organisés en colonnes. Chaque colonne est large de 30 à 100  $\mu\text{m}$ , profonde de 2 mm et comporte des cellules à champs récepteurs concentriques dans la couche 4. Au-dessus et au-dessous se trouvent des neurones à champ récepteurs simples qui reçoivent des informations en provenance de la même région rétinienne et répondent aux mêmes axe et orientation de stimulation. Pour cette raison, ces ensembles sont appelés **colonnes d'orientation**. Chaque colonne d'orientation comporte également des neurones complexes. En explorant avec précision des régions adjacentes du cortex de proche en proche il a été montré un décalage progressif des colonnes d'orientation de 10 en 10 degrés correspondant à une même région du champ visuel. Le cycle complet de changement d'orientation se répète tous les trois quarts de millimètres.

Mis en évidence grâce à des expériences électrophysiologiques couplées à des colorations histologiques, l'arrangement anatomique des colonnes d'orientation a pu être visualisé grâce à une méthode de marquage radioactive au 2-deoxyglucose. Plus récemment, on a visualisé directement les colonnes d'orientation sur cortex vivant avec un colorant réactif au potentiel ou avec la lumière réfléchi en fonction de l'activité des neurones et une caméra ultra sensible [figure 14].

Le décalage systématique des axes des colonnes d'orientation est interrompu en différents endroits par des **amas** de neurones ('blobs'), présents dans les couches corticales 2 et 3. Ceux-ci sont visibles sous formes de taches sombres sur une coupe de 40  $\mu\text{m}$  d'épaisseur (l'histochemie révèle la densité en cytochrome oxydase, une enzyme mitochondriale qui dénote une forte activité métabolique). Les amas sont associés à la vision des couleurs car ils comportent des neurones qui sont sensibles aux contrastes de couleurs.

Il existe un troisième système d'alternance de colonnes en plus des deux précédents, qui correspond à la séparation des afférences en provenance des deux yeux. Ce sont les **colonnes de dominance oculaire** qui sont importantes pour les interactions binoculaires et la vision de la profondeur (relief). Les colonnes de dominance oculaire ont été visualisées par transport d'un acide aminé radioactif injecté dans un œil et transporté par voie trans synaptique [figure 15].

Hubel et Wiesel, prix Nobel de médecine et physiologie en 1981, ont proposé le terme **d'hypercolonnes** pour dénommer un ensemble qui regroupe toutes les colonnes d'orientations d'une région particulière de l'espace visuel. Une séquence complète de colonnes de dominance oculaire et de colonnes d'orientation se répète régulièrement et précisément sur toute la surface du cortex visuel primaire, chacune occupant une région d'environ  $1\text{mm}^2$ . Cette disposition répétitive illustre remarquablement l'organisation modulaire caractéristique du cortex cérébral. Chaque module agit comme une fenêtre sur le champ visuel et chaque fenêtre ne représente qu'une petite portion du champ visuel, mais le champ complet est couvert par de nombreuses fenêtres. A l'intérieur de chaque module de traitement toute l'information sur cette partie du monde visuel est traitée : orientation, interaction binoculaire (profondeur, donnant la sensation de relief), couleurs et mouvement.

### **La vision des couleurs**

La perception des couleurs enrichit grandement l'expérience visuelle. Bien que la couleur dépende des paramètres physiques de la lumière, sa perception constitue une abstraction élaborée par les neurones à partir de la lumière réfléchie par les objets. Ceci s'accomplit en plusieurs étapes à partir du contraste entre la longueur d'onde de la lumière réfléchie par un objet et celle réfléchie par l'arrière plan.

L'œil est sensible à la lumière dont la longueur d'onde est comprise entre 400 et 700 nm. A l'intérieur de cette gamme la sensation de couleur change graduellement du bleu au vert puis au rouge [figure 16]. Chaque cône de la rétine ne comporte qu'un parmi **trois types de pigments** : un pigment sensible aux courtes longueurs d'ondes (S) qui contribue à la perception du bleu, un pigment sensible aux longueurs d'ondes moyennes (M) qui contribue à la perception du vert et un pigment sensible aux grandes longueurs d'ondes (L) qui contribue à la perception du rouge.

A l'étape des photorécepteurs (cônes) la perception des couleurs est donc **trichromatique**, sauf chez certains sujets porteurs d'une anomalie ou d'une absence d'un ou plusieurs photopigments, par exemple L, responsable d'un daltonisme avec impossibilité de distinguer le rouge du vert. Il a été montré qu'à l'étape suivante, les cellules horizontales de la rétine, mais aussi les neurones P du CGL répondaient de manière opposée à la stimulation des cônes par une lumière bleu ou jaune ou bien par un couple de couleur rouge ou verte. Cette double opposition bleu/jaune et rouge/vert avait été prédite par la théorie et des expériences de psychophysique.

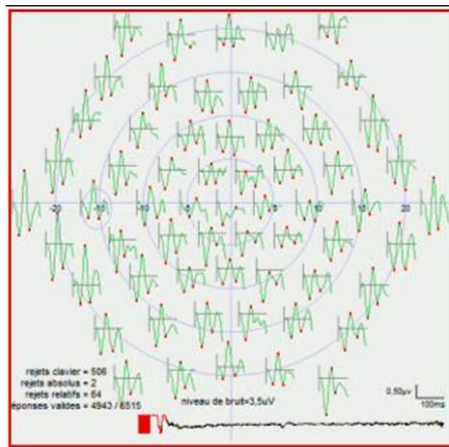
## Explorations électrophysiologique de la rétine

- Principe : stimulation lumineuse – enregistrement du potentiel rétinocornéen.
- Enregistrement moyenné du signal : l'Electro-Rétino-Gramme (ERG)
- Matériel : stimulation au flash ou multifocale – enregistrement à l'aide d'électrodes de contact posées sur la rétine.

### Electro Rétino Graphie multifocale (ERG mf)

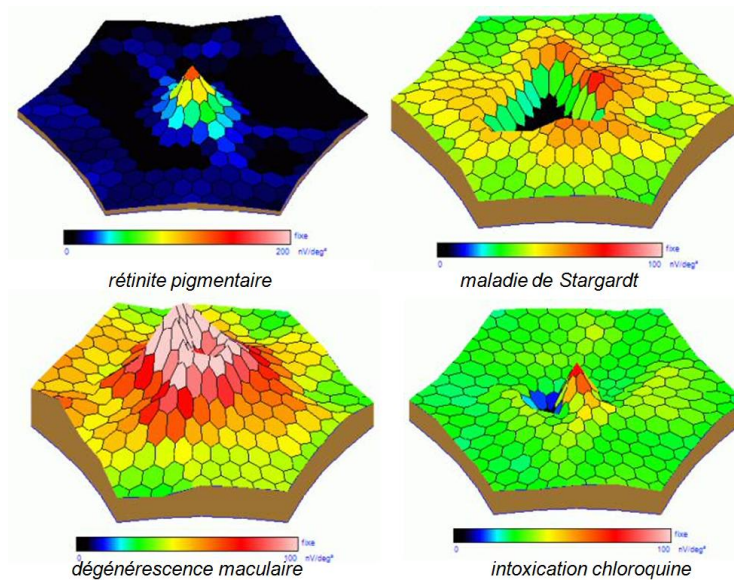
Cet examen permet de réaliser une carte des réponses Electro Rétino Graphiques locales (multifocal ERG, mfERG). Le stimulateur visuel génère une matrice de 16 à 217 zones qui sont stimulées indépendamment par des flashes. La réponse ERG globale est enregistrée avec une seule électrode. Les réponses locales sont calculées au moyen de la corrélation inverse entre cette réponse ERG globale et la séquence de stimulation.

### Cartographie 2D des réponses ERG locales





## Cartographie 3D ERG mf



Les **rétinites pigmentaires** sont un ensemble de maladies génétiques de l'œil. Cet ensemble est génétiquement hétérogène impliquant les photorécepteurs (cônes et bâtonnets) et l'épithélium pigmentaire. Elles se manifestent d'abord par une perte de la vision nocturne suivie d'un rétrécissement du champ visuel. La perte de la vision centrale est tardive. Elle est provoquée par une mutation génétique dans les cellules de la rétine : les bâtonnets.

**La maladie de Stargardt** (ou **syndrome de Stargardt**) est une pathologie associant une baisse d'acuité visuelle bilatérale à des lésions rétinienne particulières. Il s'agit de la plus fréquente des dystrophies maculaires héréditaires.

La **dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)** est une maladie de la rétine provoquée par une dégénérescence progressive de la macula, partie centrale de la rétine, qui peut apparaître à partir de l'âge de 50 ans.

**L'intoxication rétinienne aux antipaludéens de synthèse (APS)** que sont la Nivaquine® (chloroquine) et le Plaquénil® (hydroxychloroquine) a été décrite pour la 1<sup>re</sup> fois dans les années 50. La toxicité rétinienne est estimée à 4 % des patients sous APS au long cours. Tous les auteurs insistent sur la nécessité d'une surveillance ophtalmologique clinique et para-clinique afin de dépister les premiers signes d'altération de la fonction rétinienne à un stade encore réversible. En effet, à un stade plus sévère d'intoxication rétinienne, l'altération de la fonction visuelle demeure irréversible et peut conduire à la cécité légale.