

plus facilement accessible aux expérimentateurs. Depuis Descartes, on sait que l'image que perçoit chaque individu traverse la cornée, puis le cristallin, qui, faisant tous les deux office de lentilles convergentes, focalisent les rayons lumineux sur la rétine, qui contient les neurones sensoriels visuels, les cônes et les bâtonnets. La lumière émise par deux points adjacents du champ visuel stimule deux neurones sensoriels rétinien adjacents. L'information est ensuite transmise à d'autres neurones rétinien, les cellules ganglionnaires, dont l'axone quitte la rétine via le nerf optique pour aller innervier les centres visuels secondaires, le thalamus et le cortex visuel chez les mammifères, le toit optique chez les poissons, oiseaux, amphibiens et reptiles.

Pour que la perception du monde extérieur soit correcte et que le champ visuel soit représenté de façon précise, les rapports de proximité doivent être conservés tout le long des voies visuelles, de la rétine aux centres visuels corticaux. Chez la grenouille, en injectant dans les neurones de la moitié antérieure de la rétine une molécule fluorescente capable d'être transportée dans les axones, on constate que ces axones se projettent sur la moitié postérieure du toit optique. Les neurones de la région postérieure de la rétine se projettent, pour leur part, dans la moitié antérieure du toit optique. Ainsi, la carte cérébrale de projection est la représentation en miroir de l'image du champ visuel formée sur la rétine. Par ailleurs, la projection est croisée, l'œil gauche innervant le toit optique droit, et l'œil droit le toit optique gauche.

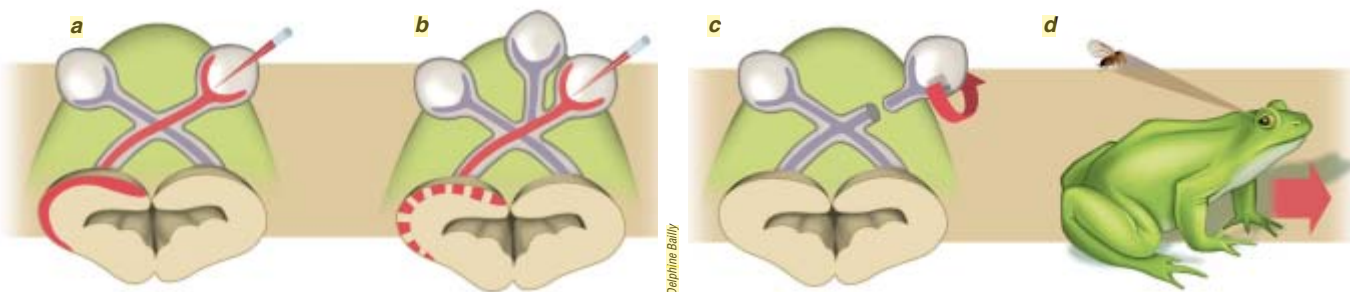
La formation des cartes de projection

Comment cette carte de projection se forme-t-elle pendant le développement ? En d'autres termes, comment les axones rétinien savent-ils où se projeter dans le toit optique ? Dans les années 1960, le neurophysiologiste américain Roger Sperry a partiellement répondu à cette question en tirant parti des remarquables capacités de régénération du système nerveux central des amphibiens. Après qu'on a coupé le nerf optique d'une grenouille, les axones des cellules ganglionnaires de la rétine lésée repoussent en quelques semaines et rétablissent des connexions avec leurs neurones cibles dans le toit optique, restaurant ainsi une vision normale. Dans son expérience la plus spectaculaire, R. Sperry a coupé le nerf optique d'un œil d'une grenouille – qui, comme les poissons, ont les yeux sur le côté –, a tourné l'œil de 180 degrés dans son orbite (voir la figure 4), puis a analysé la vision de la

grenouille une fois le nerf optique régénéré. Quand on place un leurre derrière une grenouille normale, elle se déplace vers l'arrière pour attraper sa proie ; quand R. Sperry faisait l'expérience avec la grenouille dont l'œil avait été tourné, elle se déplaçait vers l'avant. Cela signifie qu'en repoussant, les neurones rétinien s'étaient recablés exactement comme avant l'intervention : les informations provenant de l'avant sont projetées sur une zone donnée du cortex, qui avait été recolonisée par les fibres optiques sectionnées. Cette zone a été câblée au cours du développement pour correspondre à la vision «avant». Même si l'œil a été tourné vers l'arrière, l'animal «croit» toujours voir vers l'avant. Cela montre que l'expérience visuelle ne façonne pas la carte de projection des neurones rétinien, mais que ceux-ci se projettent toujours sur la même région du toit optique, quelle que soit l'information que reçoit l'œil. Les cartes de projection sont figées à la fin du développement.

À la suite de cette expérience, R. Sperry proposa la théorie de la chimioaffinité, selon laquelle un axone reconnaît son neurone cible grâce à la présence sur ce dernier de marqueurs moléculaires. Cette théorie a été validée par la suite. Plusieurs dizaines d'années de recherches ont été nécessaires pour que des preuves directes de l'existence de ces marqueurs de position soient apportées. Dans un premier temps, on a montré que les axones rétinien distinguent les membranes des neurones de la moitié postérieure et de la moitié antérieure du toit optique. On a placé des morceaux de rétine sur une alternance de fragments de membranes de neurones de la moitié antérieure du toit optique et de la moitié postérieure. Les axones qui proviennent de neurones de la rétine postérieure ne poussent que sur les membranes du toit optique antérieur et évitent les membranes du toit optique postérieur. Grâce à des méthodes de biochimie et de biologie moléculaire, on a identifié deux des molécules reconnues par les axones rétinien. Ces protéines appartiennent à la famille des éphrines : l'éphrine a_2 et l'éphrine a_5 . Elles sont ancrées dans la bicouche lipidique de la membrane des neurones du toit optique, et déclenchent l'arrêt de la croissance du cône des neurones rétinien en se fixant sur leurs récepteurs, nommés Eph. Un axone est d'autant plus sensible à l'action des éphrines qu'il porte plus de récepteurs Eph à sa surface.

L'arrêt du cône de croissance en un point de l'aire visuelle résulte de l'interaction des molécules exprimées sur les neurones du toit optique et de leurs récepteurs sur les axones rétinien. De l'avant du toit optique vers l'arrière, la



4. LE SYSTÈME VISUEL DE LA GRENOUILLE a servi à l'étude de la plasticité cérébrale. Dans la première expérience, on commence par visualiser l'aire cérébrale à laquelle sont connectés les neurones rétinien en injectant dans l'œil droit un colorant qui diffuse tout au long de l'axone des neurones rétinien jusqu'au toit optique gauche (a). Un troisième œil est ensuite greffé à la grenouille entre les deux yeux (b). On constate que, dans le toit optique gauche, les axones des neurones rétinien de l'œil supplémentaire s'appro-

prient une partie du territoire qu'innervait l'œil droit (les bandes sans colorant). Dans la seconde expérience, on fait tourner un des yeux de la grenouille, de sorte qu'il regarde désormais vers l'arrière (c). Quand on présente une proie à la grenouille dans son dos, la grenouille avance (d). Ce comportement signifie que l'œil retourné vers l'arrière «croit» voir l'avant, car les neurones rétinien ont repoussé selon le même plan de câblage que celui qui s'était élaboré lors du développement.

concentration en éphrine a_2 et en éphrine a_5 augmente. Or, les récepteurs de ces molécules sont plus exprimés sur les axones des neurones de la rétine postérieure que sur ceux de la rétine antérieure. Dès lors, plus un neurone rétinien est situé vers l'arrière de l'œil, plus il porte à sa surface de récepteurs Eph, et moins il faut d'éphrines pour bloquer sa croissance. Ainsi, un neurone projette son axone dans une aire visuelle d'autant plus éloignée que son corps cellulaire est situé à l'avant de la rétine (voir la figure 5).

Par ce mécanisme, l'axone d'un neurone rétinien «sait» où s'arrêter le long de l'axe antéro-postérieur du toit optique. Pour se repérer sur l'axe dorso-ventral du toit optique, l'axone met en œuvre un processus similaire où interviennent d'autres types d'éphrines et de récepteurs Eph, dont les concentra-

tions varient, cette fois, selon l'axe dorso-ventral de la rétine et du toit optique. La position d'un neurone dans le toit optique est ainsi définie par sa position selon les deux axes antéro-postérieur et dorso-ventral, à l'instar d'un point du globe, défini par sa longitude et par sa latitude.

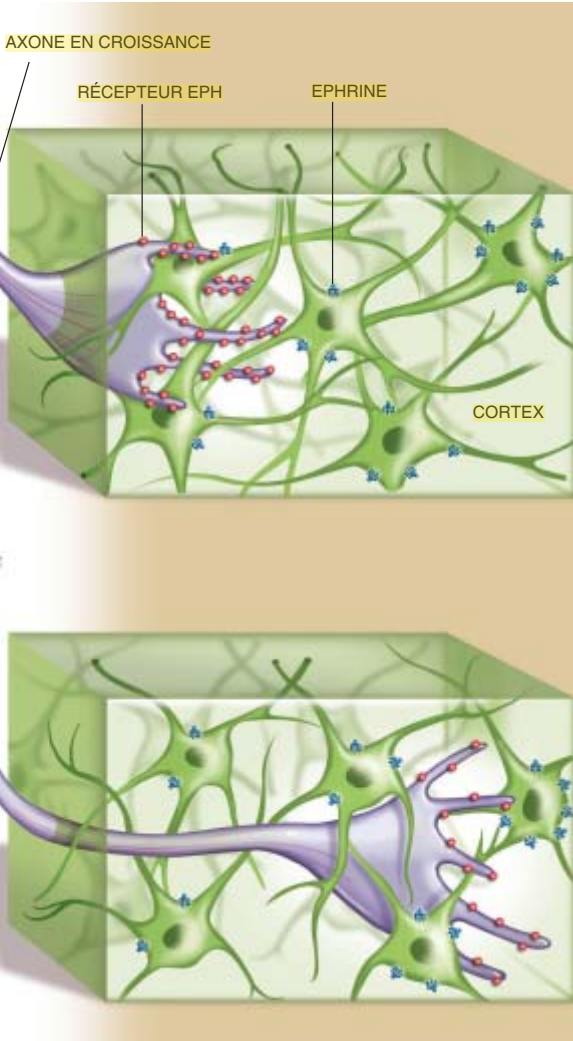
La plasticité cérébrale

Les molécules de guidage aident l'axone à atteindre son territoire cible et à y trouver son partenaire synaptique. Toutefois, on sait maintenant que les projections axonales qui sont formées initialement ne sont ni parfaites ni définitives. Les cartes établies à l'issue du développement embryonnaire sont floues, relativement grossières par comparaison à celles de l'animal adulte. Ainsi, la plupart des axones se projettent initialement sur trop de neurones au sein de leur territoire cible, voire en dehors de ce territoire dans certains cas. De nombreuses études ont établi que l'activité neuronale raffine les cartes, via l'élimination des connexions sur-numéraires ou erronées. Cependant, les réseaux d'axones ne sont sensibles à l'activité neuronale que pendant des périodes précises du développement : les périodes critiques.

Cette plasticité cérébrale a été plus particulièrement étudiée dans le système visuel et le système sensoriel, car on peut modifier l'activité des neurones concernés en agissant sur les stimulus sensoriels que reçoit l'animal. Le cas le plus classique de plasticité axonale se rapporte aux colonnes de dominance oculaire initialement découvertes par David Hubel et Torsten Wiesel dans les années 1960. En enregistrant, avec des électrodes, l'activité neuronale dans les aires du cortex visuel d'un chat, là où sont traitées les informations qui arrivent de la rétine, on a constaté que les neurones corticaux répondent préférentiellement à la stimulation lumineuse d'un seul œil. En plongeant l'électrode plus profondément dans le cortex, on constate que la préférence des neurones sous-jacents est identique. En revanche, quand on déplace l'électrode latéralement, on remarque que les neurones «préferent» l'autre œil, puis à nouveau le premier œil, puis le second, et ainsi de suite. Le cortex visuel est subdivisé en petites unités de neurones stimulés par le même œil, nommées colonnes de dominance oculaire.

Chez un chat dont on a maintenu close la paupière d'un œil dans les trois à six semaines qui suivent sa naissance, les enregistrements réalisés dans le cortex visuel à l'âge adulte montrent une forte augmentation du nombre de neurones qui répondent à l'œil resté ouvert au détriment des neurones répondant à la stimulation de l'œil clos. Toutefois, la fermeture de la paupière n'a pas de conséquence sur le système visuel quand elle intervient en dehors de cet intervalle de temps. La période critique chez le chat s'étend entre trois et six semaines, après la naissance. On peut également visualiser les colonnes de dominance oculaire chez le chat et chez les primates en injectant dans l'œil une molécule marquée qui permet de visualiser l'ensemble des voies visuelles, des cellules ganglionnaires de la rétine jusqu'au cortex visuel. L'oblitération d'un œil pendant la période critique se traduit par un fort élargissement des domaines innervés par l'œil resté ouvert.

On en déduit que, pendant la période critique, une compétition s'installe entre les stimulus visuels issus des deux yeux, et que si un œil est maintenu clos, les synapses qu'il avait établies sur les neurones corticaux sont perdues au profit de contacts formés par l'œil ouvert. Si les deux yeux



5. LA CROISSANCE DES AXONES cesse quand ces derniers rencontrent un «terrain» favorable. Le signal d'arrêt leur est donné par les molécules éphrine a_2 et l'éphrine a_5 présentes à la surface des neurones cibles. L'axone porte plus ou moins de récepteurs Eph de ces molécules. Quand il en porte beaucoup, il est très sensible à leur action et s'arrête rapidement (*en haut*). Quand il en porte peu (*en bas*), il continue sa route jusqu'à ce que la concentration en ces molécules soit suffisante. Or cette concentration augmente graduellement dans le cerveau (*ici, de gauche à droite*). Un axone qui porte peu de récepteurs se projette dans des aires corticales éloignées du corps cellulaire.

Delphine Bailly