

interne, essentiellement constituée de cellules ganglionnaires. De longs axones prolongent les cellules ganglionnaires formant le nerf optique qui véhicule l'information jusqu'au cerveau.

En 2000, nous avons montré que seules quelques cellules ganglionnaires sont sensibles à la lumière. Nous avons ensuite découvert que deux pour cent des cellules ganglionnaires de la rétine de souris contiennent de la mélanopsine, et que c'est aussi le cas chez l'homme. En 2002, des expériences réalisées par David Berson et ses collègues de l'Université Brown à Providence ont confirmé nos résultats. Ils ont

lésé chez des souris les cônes et les bâtonnets et injecté du colorant qui se fixe sur les cellules ganglionnaires contenant de la mélanopsine. Ensuite, ils ont prélevé les rétines de ces souris et ont montré que les cellules nerveuses colorées réagissaient quand elles étaient exposées à la lumière. Comme les cônes et les bâtonnets n'étaient plus fonctionnels, cette réaction signifiait que ces cellules ganglionnaires, en plus de transmettre les informations issues des cônes et des bâtonnets, étaient capables de détecter elles-mêmes la lumière.

L'hypothèse a été étayée par des données obtenues en 2002 par d'autres équi-

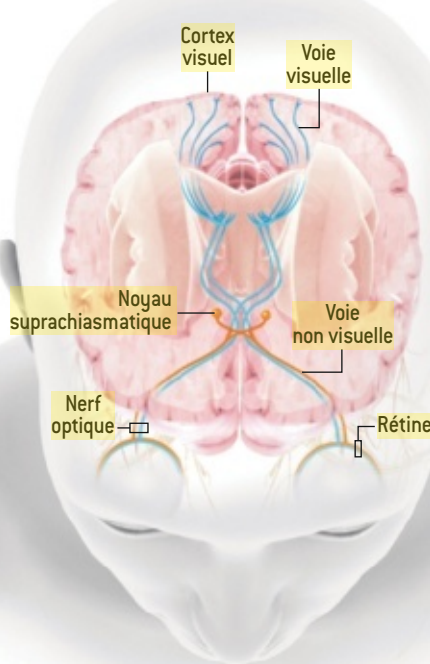
pes. Samer Hattar, de l'Université Johns Hopkins, et ses collègues ont montré que certains axones de la rétine de souris sont connectés au noyau suprachiasmatique – l'aire cérébrale qui régule l'horloge interne – tandis que d'autres interagissent avec les noyaux cérébraux qui contrôlent l'ouverture de la pupille. Et les cellules ganglionnaires reliées à ces aires sont précisément celles qui contiennent la mélanopsine. Toutes ces découvertes confirmaient que les cellules ganglionnaires photosensibles permettent aux souris dépourvues de cônes et de bâtonnets fonctionnels de rester synchronisées avec

COMMENT DISTINGUER LE JOUR ET LA NUIT ?

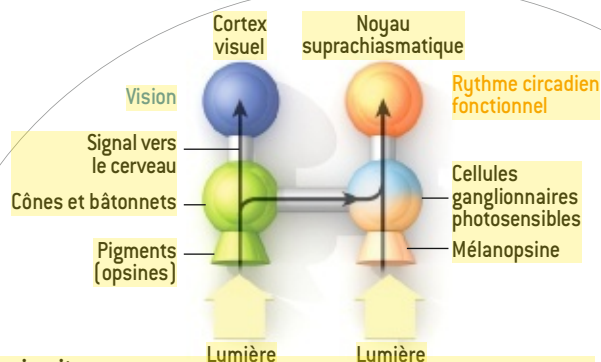
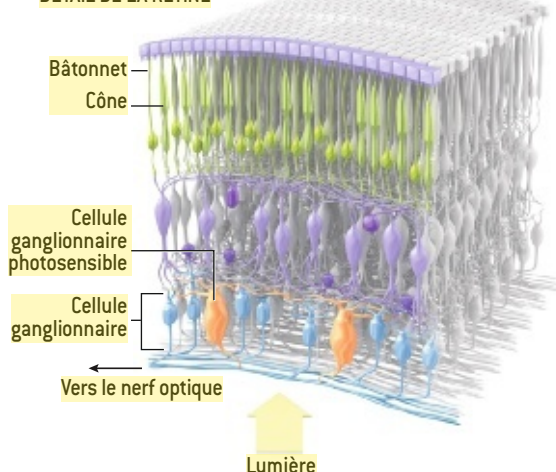
Les rythmes biologiques s'ajustent naturellement sur l'alternance du jour et de la nuit, et une réponse peut persister chez certaines personnes aveugles. Mais jusqu'à récemment, on ignorait comment le cerveau était informé du jour et de la nuit.

Un rôle nouveau pour des cellules familières

Lorsque les cônes et les bâtonnets de la rétine détectent de la lumière, ils envoient des signaux au cortex visuel situé à l'arrière du cerveau. Les cônes et les bâtonnets transmettent ces signaux au cerveau *via* des neurones appelés cellules ganglionnaires de la rétine, dont les prolongements – les axones – constituent le nerf optique (*en bleu, à droite*). Un sous-type, les cellules ganglionnaires photosensibles (*en orange ci-dessous*), produit un pigment, la mélanopsine, qui leur permet de détecter la lumière. Ces cellules envoient l'information sur la lumière du jour à l'horloge biologique centrale située dans le cerveau, le noyau suprachiasmatique (*en orange, à droite*). C'est comme si les yeux contenaient un organe pour voir et un autre pour contrôler les réponses non visuelles de la lumière.



DÉTAIL DE LA RÉTINE



Le circuit

Les cellules ganglionnaires qui contiennent la mélanopsine ne se contentent pas de collecter l'information sur la lumière destinée au noyau suprachiasmatique. Elles transmettent aussi l'information issue des cônes et des bâtonnets vers ce même noyau.

Bryan Christie

l'alternance du jour et de la nuit. En revanche, des souris dépourvues d'yeux et par conséquent de rétines, seraient totalement désynchronisées.

Il restait un dernier test à faire pour valider cette hypothèse : des souris normales, mais privées du gène codant la mélanopsine, ne devraient présenter aucune réponse non visuelle à la lumière. Mais nous avons alors découvert que l'horloge circadienne des souris sans mélanopsine fonctionnait tout de même !

Existait-il encore un photorécepteur non visuel dans la rétine ? C'était peu probable, car le génome de la souris, qui avait été séquencé à peu près à l'époque où nous avions réalisé nos études, ne contenait pas d'autres gènes codant des photopigments.

Les trois types de récepteurs – cônes, bâtonnets et cellules ganglionnaires – contrôlaient-ils conjointement les réponses non visuelles à la lumière ? Nous avons testé cette hypothèse avec des souris dépourvues de cônes, de bâtonnets et de mélanopsine : elles ne présentaient aucune réponse visuelle ou non visuelle à la lumière et se comportaient comme si elles n'avaient pas d'yeux. Nous avons fini par montrer que les cônes, les bâtonnets et les cellules ganglionnaires contenant de la mélanopsine coopèrent pour transmettre au cerveau l'information lumineuse non visuelle.

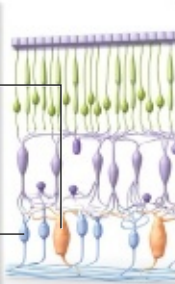
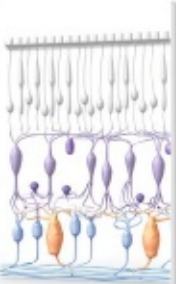
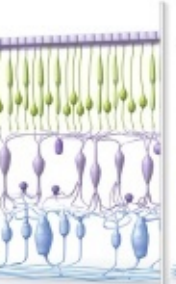
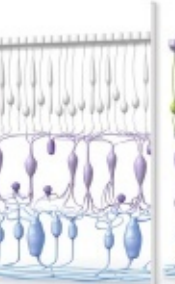
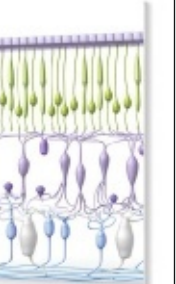
En fait, selon des données récentes, les cellules ganglionnaires photosensibles fonctionnent comme voie de transmission

de l'information lumineuse non visuelle des cônes et des bâtonnets vers le cerveau, tout comme les autres cellules ganglionnaires de la rétine transmettent l'information visuelle vers les aires visuelles du cerveau. En 2008, une méthode a été mise au point pour détruire sélectivement les cellules ganglionnaires photosensibles chez la souris, sans perturber le fonctionnement de l'organisme. Bien que les souris aient conservé leur vision, elles confondaient le jour et la nuit, et leurs pupilles ne se contractaient pas correctement (*voir l'encadré ci-dessous*). En d'autres termes, les cellules ganglionnaires photosensibles sont nécessaires pour produire des réponses non visuelles à la lumière, mais le système présente une certaine

LA DOUBLE VIE DE L'ŒIL

Pour comprendre comment le rythme circadien des mammifères se cale sur le jour et la nuit, les neurobiologistes ont observé ce qui se passe quand différentes parties de l'œil sont lésées. Ils ont ainsi découvert que les cônes et les bâtonnets ne sont pas essentiels pour cette fonction, mais que quelque chose dans l'œil l'est (deuxième et troisième colonnes). Lorsque la mélanopsine a été détectée dans certaines cellules ganglionnaires rétiniennes sensibles à la lumière, on a cru que ce pigment était la clef de l'énigme ; mais lui non plus n'est pas indispensable.

D'autres expériences (cinquième et sixième colonnes) ont montré que ce sous-ensemble de cellules ganglionnaires doit être présent, mais que le système est redondant. Si les cellules ganglionnaires qui contiennent normalement de la mélanopsine n'en produisent pas, des rythmes normaux persistent tant que les cônes et les bâtonnets fonctionnent. Lorsque les cônes et les bâtonnets ne sont pas fonctionnels, la mélanopsine des cellules ganglionnaires peut fournir les signaux suffisants pour caler l'horloge interne.

						
Cellule ganglionnaire photosensible (fabrique de la mélanopsine)						
Cellule ganglionnaire						
Expérience	Rétine normale	Cônes et bâtonnets non fonctionnels (par génie génétique chez la souris ou mutation génétique chez l'homme)	Pas d'yeux (ablation chirurgicale chez les souris)	Pas de mélanopsine (souris génétiquement modifiées)	Pas de cônes, pas de bâtonnets, pas de mélanopsine (souris génétiquement modifiées)	Pas de cellules fabriquant la mélanopsine (détruites chez la souris)
Vision ?						
Rythme circadien ?						
Conclusions						
	Fonctionnement normal	Cônes et bâtonnets pas indispensables pour se caler sur la lumière	Les yeux sont nécessaires pour s'ajuster	La mélanopsine n'est pas indispensable	Soit les cônes et les bâtonnets, soit la mélanopsine, sont nécessaires	Les cellules fabriquant la mélanopsine sont indispensables

Bryan Christie

SENSIBLES À LA LUMIÈRE, MAIS AVEUGLES

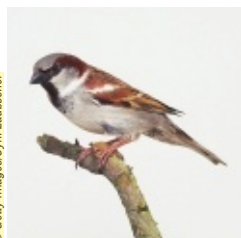
Chez la plupart des organismes, l'horloge biologique se cale sur la lumière du jour. Certains sont dotés d'organes photosensibles qui ne participent pas à la vision. Ces derniers sont aussi utilisés pour d'autres réponses non visuelles à la lumière, telles celles qui avertissent les animaux qu'ils doivent se cacher. Bien que chez l'homme et d'autres mammifères les récepteurs non visuels soient localisés dans l'œil, ce n'est pas toujours le cas.

© Getty Images/Kim Taylor and Jane Burton



Les têtards et d'autres amphibiens détectent la lumière à l'aide de cellules pigmentées de leur peau, de sorte qu'ils peuvent adapter leur camouflage à différents contextes.

© Getty Images/Cyril Laubscher



L'horloge circadienne fonctionne même lorsque les moineaux sont privés de leurs yeux. Des cellules spécialisées dans leur cerveau peuvent détecter la lumière qui traverse les plumes, la peau et le crâne.

© Getty Images



Les souris ont été les premiers mammifères dont il a été montré que leur horloge circadienne fonctionne même lorsqu'elles sont aveugles. Dans ce cas, les récepteurs non visuels de la lumière sont dans les yeux.

redondance. Ces cellules peuvent soit détecter la lumière de façon autonome, soit relayer les informations en provenance des cônes et des bâtonnets, ou les deux.

L'énigme était résolue – au moins pour les souris. Des données récentes suggèrent que les mêmes mécanismes existeraient chez l'homme. R. Foster et ses collègues ont publié en 2007 une étude concernant deux personnes aveugles n'ayant pas de cônes ni de bâtonnets fonctionnels, mais dont le rythme circadien restait correct à condition qu'elles soient périodiquement exposées à de la lumière bleue. La lumière bleue correspond précisément à la gamme des longueurs d'onde activant la mélanopsine.

L'énigme est résolue

Encore plus intéressant, nous avons montré que la mélanopsine déclenche une cascade de réactions biochimiques dans les cellules éclairées qui ressemble plus à ce qui se passe chez la mouche et le calmar que dans les cônes et les bâtonnets des mammifères. En fait, nous avons déjà remarqué que la séquence du gène de la mélanopsine ressemble plus à celles de gènes codant des photopigments d'invertébrés qu'à celles de gènes de vertébrés. Ainsi, chez les mammifères, la mélanop-

sine serait le photopigment d'un système photorécepteur non visuel primitif, encore présent aujourd'hui dans la rétine.

Au-delà de son intérêt scientifique, la découverte de cet « organe » caché aura peut-être des conséquences en clinique, car il suggère des liens entre santé de l'œil et santé mentale. Certaines études avancent qu'une exposition à la lumière bleue augmenterait la vigilance, limiterait le décalage horaire ou le manque de sommeil, et soulagerait la dépression saisonnière. Cette pathologie, plus fréquente sous les latitudes élevées, est due au manque de lumière et de soleil ; elle peut déclencher des dépressions graves, voire conduire au suicide. La luminothérapie est efficace parce qu'elle stimule les cellules ganglionnaires photosensibles.

D'autres études ont montré que les enfants aveugles chez qui les cellules ganglionnaires de la rétine sont endommagées présentent plus de troubles du sommeil que les enfants dont la cécité est due à d'autres causes. L'intégrité et le bon fonctionnement des cellules ganglionnaires photosensibles représentent aujourd'hui un nouvel enjeu pour la médecine. Une classe inédite de traitements visant une large gamme de pathologies résultera peut-être de ces recherches sur des souris aveugles. ■

✓ BIBLIOGRAPHIE

M. Tri Hoang Do et K.-W. Yau, **Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells**, *Physiological Reviews*, vol. 90, n° 4, pp. 1547-1581, 2010.

P. Bourgin et al., **Au rythme du jour et des saisons**, *Pour la Science*, n° 397, pp. 108-114, novembre 2010.

Le sens du temps, *Cerveau & Psycho*, n° 32, mars-avril 2009.

U. Kraft, **Coup de blues en hiver**, *Cerveau & Psycho*, n° 9, pp. 70-75, mars-mai 2005.

D. M. Berson et al., **Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock**, *Science*, vol. 295, pp. 1070-1073, 2002.

I. Provencio et al., **Melanopsin : an opsin in melanophores, brain and eye**, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 95, n° 1, pp. 340-345, 1998.