

**ORGANISATION DES AFFÉRENCES NERVEUSES
AU CORTEX (AIRE MSTI), IMPLIQUÉE
DANS LES MOUVEMENTS DE POURSUITE OCULAIRE
PAR TRANSFERT TRANSNEURONAL RÉTROGRADE
DU VIRUS RABIQUE :
ÉTUDE CHEZ DEUX MACAQUES (*Macaca fascicularis*)**

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2006
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Fabrice, Eric LOUMEAU
Né, le 10 mai 1978 à BAGNOLET (Seine-Saint-Denis)

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean SAUTET

JURY

PRESIDENT :
Mme Isabelle BERRY

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
M. Jean SAUTET
Mme Nathalie BOURGES-ABELLA

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

| | | |
|------------------------|------|-------------------------|
| Directeur | : M. | A. MILON |
| Directeurs honoraires | M. | G. VAN HAVERBEKE |
| | M. | J. FERNEY |
| | M. | P. DESNOYERS |
| Professeurs honoraires | M. | L. FALIU |
| | M. | C. LABIE |
| | M. | C. PAVAU |
| | M. | F. LESCURE |
| | M. | A. RICO |
| | M. | D. GRIESS |
| | M. | A. CAZIEUX |
| | Mme | V. BURGAT |
| | M. | J. CHANTAL |
| | M. | J.-F. GUELF |
| | M. | M. EECKHOUTTE |

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **DARRE Roland**, *Productions animales*
- M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **HENROTEAUX Marc**, *Médecine des carnivores*
- M. **MARTINEAU Guy-Pierre**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

PROFESSEURS 2^e CLASSE

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **DUCOS de LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **KOLF-CLAUW Martine**, *Pharmacie - Toxicologie*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

INGENIEUR DE RECHERCHES

- M. **TAMZALI Youssef**, *Responsable Clinique équine*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAÎTRE DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. JOUGLAR Jean-Yves, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

MAÎTRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*
M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la Reproduction*
M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
Mme BOUCRAUT-BARALON Corine, *Pathologie infectieuse*
Mlle BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*
Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme BRET-BENNIS Lydie, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mlle CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie*
Mme CAMUS-BOUCLAINVILLE Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme COLLARD-MEYNAUD Patricia, *Pathologie chirurgicale*
Mlle DIQUELOU Armelle, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. DOSSIN Olivier, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie du bétail*
Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. GUERIN Jean-Luc, *Elevage et Santé Avicoles et Cunicoles*
Mme HAGEN-PICARD Nicole, *Pathologie de la Reproduction*
M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*
M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants*
Mme MEYNADIER-TROEGELER Annabelle, *Alimentation*
M. MONNEREAU Laurent, *Anatomie, Embryologie*
Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*
Mme RAYMOND-LETRON Isabelle, *Anatomie pathologique*
M. SANS Pierre, *Productions animales*
Mlle TRUMEL Catherine, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. VERWAERDE Patrick, *Anesthésie, Réanimation*

MAÎTRES DE CONFERENCES CONTRACTUELS

Mlle BIBBAL Delphine, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. CASSARD Hervé, *Pathologie du bétail*
M. DESMAIZIERES Louis-Marie, *Clinique équine*
Mlle LE MINOR Odile, *Epidémiologie*
M. NOUVEL Laurent-Xavier, *Pathologie de la reproduction*
M. REYNOLDS Brice, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. VOLMER Romain, *Infectiologie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie médicale*
M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des ruminants*
Mlle LACROUX Caroline, *Anatomie pathologique des animaux de rente*
M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mlle PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*

REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse,

Madame Isabelle BERRY

Professeur des Universités

Biophysique

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

Hommage respectueux.

Monsieur le Professeur Jean SAUTET

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anatomie

Qui m'a fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et sympathie.

Madame la Professeur Nathalie BOURGES-ABELLA

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Histologie - Anatomie pathologique

Qui m'a fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

Madame la Professeur Gabriella UGOLINI

du CNRS de Gif-sur-Yvette

Qui m'a fait l'honneur de participer à mon jury de thèse en tant que membre invité.

Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements pour sa disponibilité et sa gentillesse.

A mes parents,

Merci d'avoir toujours été là.

A ma sœur,

Merci pour cette complicité qui nous unit.

A mes grands-parents,

Merci pour vos constants encouragements.

A Maïté et Paul,

Merci de m'avoir accueilli à Toulouse de manière aussi naturelle et généreuse.

Au reste de la famille,

Merci pour tous les bons moments que nous continuerons à partager.

A la famille Nguyen, Mesnard et Cordier,

Merci pour tous ces moments de fous rires passés et à venir.

A tous mes amis de Toulouse,

Merci pour toutes ces années de vie commune.

Que l'on reste ensemble le plus longtemps possible.

SOMMAIRE

| | |
|---|-----|
| Table des illustrations | 4 |
| Liste des principales abréviations utilisées | 6 |
| Introduction | 8 |
| | |
| <u>1. Bases théoriques du système oculomoteur</u> | 10 |
| 1.1. <u>Les différents mouvements oculaires</u> | 10 |
| 1.2. <u>Anatomie fonctionnelle de l'organisation des mouvements oculaires</u> | 22 |
| 1.3. <u>Les muscles oculaires ainsi que leur innervation</u> | 29 |
| | |
| <u>2. Matériels et méthodes</u> | 34 |
| 2.1. <u>Utilisation du virus de la Rage</u> | 34 |
| 2.2. <u>Utilisation d'une espèce animale : le singe</u> | 40 |
| 2.3. <u>Réalisation et traitement des coupes</u> | 44 |
| 2.4. <u>Analyse des coupes grâce au logiciel NeuroLucida</u> | 48 |
| | |
| <u>3. Résultats et discussion</u> | 51 |
| 3.1. <u>Aires du cortex temporal et voies de traitement de l'information visuelle</u> | 51 |
| 3.2. <u>Résultats</u> | 58 |
| 3.3. <u>Discussion</u> | 74 |
| | |
| Conclusion | 92 |
| | |
| Références bibliographiques | 93 |
| | |
| Références internet | 106 |
| | |
| Table des matières | 107 |

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Représentation en coupe au niveau de la crête ampullaire d'un canal semi-circulaire.

Figure 2 : Réponses des cellules ciliées de la macula au basculement de la tête en arrière et en avant.

Figure 3 : Connexions vestibulaires contrôlant les mouvements horizontaux des yeux lors du réflexe vestibulo-oculaire (RVO).

Figure 4 : La voie finale commune du mouvement horizontal.

Figure 5 : Activité des neurones de la FRPP durant une saccade horizontale.

Figure 6 : Action individuelle des muscles déterminée d'après leur anatomie.

Figure 7 : Innervation des muscles du globe oculaire.

Figure 8 : Ultrastructure du virus rabique en coupe longitudinale et coupe transversale.

Figure 9 : Illustration du cycle d'infection et de réplication du virus rabique.

Figure 10 : Exemple de vecteur potentiel du virus rabique : le raton laveur.

Figure 11 : Photo de *Macaca fascicularis*.

Figure 12 : Illustration de la réaction pour la formation du complexe PAP.

Figure 13 : Exemple de contre-coloration au violet de Crésyl d'une coupe de cerveau de macaque infecté par le virus de la Rage suite à l'injection dans MSTl.

Figure 14 : Installation du système d'analyse NeuroLucida.

Figure 15 : Exemples de neurones marqués de classe 3 (gauche) et 2 (droite).

Figure 16 : Voies dorsale et ventrale de traitement de l'information visuelle.

Figure 17 : Principales aires corticales sensibles au mouvement dans la voie corticale visuelle dorsale chez le primate sur une vue latérale de l'hémisphère cérébral.

Figure 18 : Neurolocalisation de MST parmi les autres aires visuelles.

Figure 19 : Site d'injection dans MSTI-1.

Figure 20 : Expérience MSTI-1, coupe 84.

Figure 21 : Expérience MSTI-1, coupe 110.

Figure 22 : Expérience MSTI-1, coupe 30.

Figure 23 : Expérience MSTI-1, coupe 42.

Figure 24 : Expérience MSTI-1, coupe 70.

Figure 25 : Site d'injection dans l'expérience MSTI-2.

Figure 26 : Expérience MSTI-2, coupe 118.

Figure 27 : Expérience MSTI-2, coupe 126.

Figure 28 : Expérience MSTI-2, coupe 130.

Figure 29 : Exemples de neurones marqués dans les aires 8A et 45B du lobe frontal (champ oculomoteur frontal, FEF).

Figure 30 : Résumé des connexions de FEF avec les aires corticales visuelles.

LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS

UTILISEES

| | |
|------|--|
| 1 | area 1 of cortex (somatosensory) |
| 2 | area 2 of cortex (somatosensory) |
| 3b | area 3b of cortex (somatosensory) |
| 4 | area 4 (primary motor cortex) (F1) |
| 6 | area 6 |
| 6D | area 6 dorsal (dorsocaudal part, F2) |
| 6M | area 6 medial (supplementary motor) |
| 6V | area 6 ventral |
| 8A | area 8A |
| 23 | area 23 |
| 24 | area 24 |
| 31 | area 31 |
| 44 | area 44 |
| 45B | area 45B |
| A | amygdala |
| ac | anterior commissure |
| arsp | arcuate spur |
| B | Basal nucleus of Meynert |
| Cal | calcarine fissure |
| CA3 | field CA3 of hippocampus |
| Cd | caudate nucleus |
| CG | central grey |
| Cl | claustrum |
| DI | dysgranular insular cortex |
| Cs | central sulcus |
| EGP | globus pallidus, external segment |
| EI | entorhinal cortex, intermediate |
| FST | fundus of the superior temporal sulcus |
| GI | granular insular cortex |
| iar | inferior arcuate ramus |
| ic | internal capsule |
| IGP | globus pallidus, internal segment |
| Ins | insular cortex |
| ios | inferior occipital sulcus |
| ips | intraparietal sulcus |
| IPul | inferior pulvinar |
| IPa | ips associated area in sts |
| lf | lateral fissure |
| LH | lateral hypothalamus |
| LIP | lateral intraparietal area |
| LPul | lateral pulvinar |
| Lu | lunate sulcus |

| | |
|------|--|
| MIP | medial intraparietal area |
| MPul | medial pulvinar |
| MSTl | medial superior temporal area, lateral (FST) |
| MT | middle temporal area |
| opt | optic tract |
| ots | occipitotemporal sulcus |
| PaAC | paraauditory area, caudal |
| PaAL | paraauditory area, lateral |
| PE | parietal area PE |
| PECg | parietal area PE, cingulate |
| PFG | parietal area PFG |
| PGa | PG associated area of the superior temporal sulcus |
| PGOp | parietal area PG, opercular part |
| Pro | prokoniocortex |
| Pu | putamen |
| rf | rhinal fissure |
| Rel | retroinsular area |
| S2 | secondary somatosensory cortex |
| Sar | superior arcuate ramus |
| sts | superior temporal sulcus |
| TEa | temporal area TEa |
| TE1 | temporal area TE1 |
| TEM | temporal area TE, medial part |
| TE3 | temporal area TE3 |
| TEO | temporal area TE, occipital part |
| TEOM | temporal area TE, occipitomedial part |
| TFL | temporal area TF, lateral part |
| TFM | area TF, medial part |
| TL | area TL (area 36) |
| TLR | area TL, rostral part |
| TH | temporal area TH |
| TPO | temporal parietooccipital associated area in sts |
| VIP | ventral intraparietal area |
| V1 | visual area 1 (primary visual cortex) |
| V2 | visual area 2 |
| V3A | visual area 3A |
| V3D | visual area 3, dorsal part |
| V3V | visual area 3, ventral part |
| V4D | visual area 4, dorsal part |
| V4T | visual area 4, transitional part |
| V4V | visual area 4, ventral part |

INTRODUCTION

C'est Alcmeon de Crotona qui fut au sixième siècle avant notre ère, le premier auteur occidental à affirmer que « ce qui gouverne siège dans le cerveau ». Son œuvre fut très tôt perdue, mais exerça une forte influence. Ses conceptions furent reprises par Hippocrate, au siècle suivant et partagées par Platon. Elles furent contestées par Aristote, pour qui le principe des sensations était localisé dans le cœur, la citadelle au centre du corps humain.

Quelques siècles plus tard, Galien mit en évidence le parcours de l'influx nerveux depuis le cerveau et étudia l'influence des nerfs sur le mouvement des muscles.

Philosophes et théologiens, anatomistes et médecins, se sont interrogés et disputés pendant des siècles, à qui aurait le dernier mot pour expliquer la pensée et les émotions humaines, ces « passions » qui posaient tant de problèmes scientifiques et moraux.

La révolution anatomique du seizième siècle s'accompagne d'une grande activité de représentations et d'illustrations du corps humain.

Au dix-septième siècle, Descartes introduisit une séparation entre extension et pensée, corps et âme, qui ouvrit la voie à des recherches anatomiques et philosophiques. Par ailleurs, l'attention portée sur les sensations comme lieu de connaissances fit du cerveau, ce lieu où aboutissent les sensations, le nœud de raccord entre les états physiques du corps et ses dispositions morales, intellectuelles et émotives. Une métaphore employée par Diderot représente ainsi le cerveau comme une araignée au centre de la toile constituée par les réseaux des nerfs. De grands anatomistes accompagnèrent ces investigations philosophiques de descriptions de plus en plus systématiques sur les nerfs et le cerveau.

Le succès spectaculaire de la phrénologie, pendant les premières décennies du dix-neuvième siècle, amena à considérer le cerveau comme centre actif de toute connaissance et de toute émotion. Leur projet de recherche inspira les premières localisations de certaines fonctions au niveau du cortex. On peut citer en premier lieu les recherches de Broca sur les aires cérébrales responsables du langage.

Dès la fin du dix-neuvième siècle, presque toutes les grandes révolutions scientifiques et techniques avaient trouvé leur application dans l'étude du système nerveux central. Le

développement des recherches sur l'électricité, la chimie organique et la microscopie, permirent d'aborder l'étude du cerveau avec de nouveaux instruments et de renouveler des traditions de recherche jusqu'alors fondées exclusivement sur une anatomie descriptive du cerveau.

La découverte des cellules du système nerveux (que l'on appellera « neurones ») et notamment les travaux de Golgi et Cajal, grâce à une nouvelle technique de coloration, furent fondamentaux pour les études successives sur la forme, les propriétés, les fonctions, et les connexions des neurones.

Le vingtième siècle voit une entreprise de naturalisation des objets de la philosophie de l'esprit (perception, langage, émotions, intelligence) grâce à l'intervention des neurosciences, capable de donner lieu à une science unifiée, les sciences cognitives. On dit avec raison, que le cerveau humain continue à attirer les savoir-faire théoriques et instrumentaux les plus divers, tout en restant l'un des objets les plus difficiles à appréhender [E2].

Notre étude rentre dans le cadre du projet « Virus » pour lequel le laboratoire de M. GRAF Werner au CNRS de Paris V et celui de Mlle UGOLINI Gabriella au CNRS de Gif-sur-Yvette coopèrent. Le but de ces travaux est de réaliser une cartographie des réseaux neuronaux impliqués dans la génération et le contrôle des mouvements oculaires chez les primates à l'aide d'un marqueur transneuronal, le virus de la Rage. Dans ce projet, nous avons examiné chez deux primates un certain nombre de réseaux neuronaux afférents à une partie de MST (aire temporale supérieure mésiale, située dans le sillon temporal supérieur), qui est impliquée dans les mouvements de poursuite oculaire.

1. Bases théoriques du système oculomoteur

1.1. Les différents mouvements oculaires

1.1.1. Les saccades

La saccade oculaire est un déplacement rapide et conjugué des deux yeux d'un point de l'espace à un autre. Ce sont des mouvements de faible amplitude, de très courte durée (0,01 à 0,05 s) et de fréquence variant entre 0,1 et 1 hertz. Leur vitesse peut atteindre 500°/s de telle sorte que la vision n'est pas altérée par ce déplacement [74].

En ce qui concerne l'amplitude, une saccade de 5° est assez typique notamment lors de la lecture de ce texte. Souvent pour de grandes amplitudes, une deuxième saccade se produit au minimum 120 ms après la première. Ceci peut s'observer pour les saccades de 15°, 20° et 30°. Ces mouvements secondaires sont appelés saccades de correction, car elles se produisent souvent même lorsque la saccade originale a amené l'œil sur la cible. Mais les saccades sont généralement petites (moyenne de 7,6°).

Le signal d'entrée du système saccadique est la distance angulaire entre la position actuelle du regard dans l'espace et la position d'une cible visuelle susceptible de retenir l'attention et de faire l'objet d'analyse (saccade réflexe ou intervenant dans les stratégies d'exploration du champ visuel). Le signal de commande saccadique peut néanmoins être purement interne : saccade volontaire réalisée dans l'obscurité ou en réponse à des cibles mémorisées ou imaginées. Notons également que des saccades peuvent être évoquées par des modalités sensorielles autres que la vision, comme des stimuli auditifs ou tactiles. Dans le cas de stimuli visuels, la position de l'image d'une cible par rapport à la fovéa constitue un vecteur d'erreur devant être annulé par les processus de commande saccadique (à la fin du mouvement, l'image de la cible se projette sur la fovéa). Le temps de réaction (délai séparant la modification instantanée de la position de la cible et le début de la saccade oculaire) est de l'ordre de 0,2 seconde. Sa valeur est fonction de plusieurs facteurs : apprentissage, prévisibilité des déplacements de la cible, délai optimal entre l'extinction d'une cible de fixation et l'allumage d'une cible périphérique, excentricité et luminance des cibles...

Trois structures possèdent des neurones dont l'activité peut être reliée aux saccades oculaires :

- une structure sous corticale (colliculus rostraux),
- deux régions corticale frontale (champ oculaire frontal) et pariétale (aire latérale intrapariétale).

Les colliculus rostraux possèdent plusieurs couches de cellules :

- des dorsales qui contiennent principalement des neurones répondant à l'apparition de stimuli visuels dans certaines parties de l'espace. C'est le champ de réception du neurone c'est-à-dire une zone de l'espace dans laquelle une stimulation sensorielle doit être présentée ou produite pour provoquer la réponse du neurone. Les couches dorsales pourraient intégrer l'information venant de la réalisation de saccades pour assurer une constance des représentations et de la perception de notre espace environnant,
- des ventrales qui contiennent des cellules devenant actives juste avant la réalisation d'une saccade vers une région précise de l'espace. Cette région est le champ de mouvement. Ces couches dites motrices sont directement reliées à la région du tronc cérébral contenant les groupes de neurones codant pour les dernières étapes de la commande des muscles de l'œil.

Les saccades réflexes sont activées par le colliculus rostral à la réception de l'information visuelle provenant de la rétine par la racine médiale du tractus optique.

L'exactitude des saccades (c'est-à-dire direction et amplitude) sont contrôlées par la région médiane du cervelet (vermis), qui reçoit des afférences venant des collicules rostraux et qui se projettent sur les noyaux vestibulaires [13].

Dans le cortex frontal, le champ oculaire frontal (frontal eye field, FEF) possède des cellules visuelles, des cellules de mouvement et des cellules visuomotrices. Les premières, sensorielles, répondent à l'apparition d'un stimulus visuel dans leur champ récepteur. Les secondes, plutôt motrices, s'activent avant la réalisation d'une saccade ; elles n'ont pas de réponse purement visuelle (la saccade peut avoir lieu dans le noir). Les troisièmes possèdent les deux types de caractéristiques. La stimulation des cellules de mouvement et des cellules visuomotrices provoque une saccade vers l'emplacement du champ de mouvement de la cellule. D'autres aires frontales jouent un rôle dans les saccades oculaires : le champ oculaire supplémentaire (supplementary eye field, SEF) et le cortex préfrontal dorsolatéral. Le supplementary eye field participerait à l'émergence de saccades vers une position particulière

de l'espace, indépendamment du point de départ de l'œil, ainsi qu'au codage de l'information motrice pour des tâches faisant l'objet d'un entraînement. Le cortex préfrontal dorsolatéral serait impliqué dans la mémorisation spatiale de cibles vers lesquelles une saccade va être réalisée.

Les mouvements volontaires sont déclenchés dans le frontal eye field (FEF) localisé à la jonction du cortex moteur et du cortex prémoteur de chaque hémisphère cérébral. Des patients chez qui l'aire oculomotrice frontale est détruite sont incapables de programmer des saccades volontaires orientées dans une direction opposée à celle de la cible ; ces mêmes patients présentent des troubles dans les stratégies d'exploration du regard.

Dans le cortex pariétal, les neurones de l'aire latérale intrapariétale (Lateral Intraparietal Area, LIP) ont des propriétés visuelles (ils répondent à l'apparition d'un objet dans le champ récepteur) et des propriétés saccadiques (ils répondent avant et/ou pendant la réalisation d'une saccade vers une position particulière). L'aire latérale intrapariétale possède une représentation de l'espace contralatéral topographique mais avec une surreprésentation de l'espace central. Cette aire reçoit des informations provenant des différentes aires du traitement visuel et projette à son tour des informations vers le frontal eye field et le colliculus rostral. La lésion de cette région pariétale ne donne pas de déficits saccadiques très nets : faible augmentation de la latence des saccades sans déficit de perception visuelle. Ces observations suggèrent que l'aire latérale intrapariétale n'est pas indispensable à la réalisation correcte des saccades oculaires.

En revanche, en ce qui concerne la contribution du cortex pariétal, l'observation de patients souffrant du syndrome de Balint (lésion bilatérale du cortex pariétal postérieur) peut apporter des indications précieuses. Ce syndrome est notamment caractérisé par une incapacité à exécuter des saccades oculaires vers une cible localisée spatialement, alors que d'autres types de saccades peuvent être réalisés, comme par exemple des saccades volontaires exécutées sur simple commande verbale. D'autre part, les patients souffrant de la syndrome de Balint présentent des déficits dans le guidage visuel de mouvements d'orientation ou de préhension d'objets dans l'espace extrapersonnel ; ils prêtent difficilement attention à l'espace visuel dans son ensemble, leur perception semblant être réduite à ce qui est actuellement fixé [15].

Dans le tronc cérébral, quatre centres du regard distincts choisissent les neurones moteurs appropriés à la direction du mouvement : vers la gauche, la droite, le haut ou le bas. Ces centres sont localisés dans la formation réticulaire.

Les centres appariés (droite et gauche) pour les saccades horizontales sont dans la formation réticulée pontine paramédiane (FRPP) (en anglais : paramedian pontine reticular formation, PPRF). Ils sont impliqués dans la génération des saccades et chacun d'eux tire les yeux vers son propre côté.

Le mésencéphale contient un centre bilatéral pour les saccades vers le haut localisé à l'extrémité rostrale du faisceau longitudinal médial (FLM) au niveau du noyau prétectal (noyau interstitiel rostral FLMir) (en anglais : rostral interstitial nucleus of the MLF). Au même niveau plus ventralement se situe un centre bilatéral pour le regard vers le bas [13, 52].

Les saccades volontaires sont déclenchées dans les champs oculomoteurs frontaux localisés à la jonction du cortex moteur et du cortex prémoteur de chaque hémisphère cérébral, par leurs connections aux générateurs de saccades du tronc cérébral, qui innervent directement les motoneurones des muscles extraoculaires.

1.1.2. La poursuite

Elle correspond au déplacement lent et conjugué des deux yeux pour suivre une cible ponctuelle ou large en déplacement. On distingue la poursuite saccadée et la poursuite continue ou poursuite douce dans laquelle l'œil glisse à une vitesse voisine de celle de la cible [74].

Le stimulus nécessaire à l'apparition du mouvement de poursuite est la cible mobile, saisie en vision centrale : en l'absence d'une cible à poursuivre, chez un sujet qui imagine par exemple un objet en mouvement, il n'existe pas de poursuite, la totalité du déplacement étant assurée par des saccades. C'est la vitesse de la dérive de l'image sur la fovéa qui provoque le mouvement de poursuite et assure sa précision.

Ce mouvement apparaît avec une latence de 125 à 150 ms. Le retard ainsi pris sur la cible est immédiatement compensé par une courte saccade initiale. A la suite de celle-ci, le déplacement de l'œil suit très précisément celui de la cible. Cette adhérence est totale pour des vitesses moyennes, lorsque le mouvement est régulier et a fortiori répétitif. Le mouvement de poursuite atteint ses limites autour de 50°/s : au-delà de cette vitesse, la poursuite ne se fait plus avec un mouvement de rampe, mais par suite de saccades [13].

Dans le cortex frontal, le frontal eye field (FEF) participe à la formation du signal de poursuite [31, 32, 7, 59, 28, 64]. Les régions du FEF impliquées dans les saccades et poursuite sont seulement partiellement séparées, une grande partie des neurones étant superposés dans la même région.

Dans le cortex pariétal, deux aires extrastriées sont concernées : l'aire temporale médiane (middle temporal area, MT) et l'aire temporale supérieure mésiale (medial superior temporal area, MST), situées à la limite du cortex pariétal postérieur. Les neurones de ces deux aires répondent à des stimuli visuels en mouvement et sont donc actifs lors de tâches de poursuite. Ces régions font partie des aires de traitement de l'information visuelle. Elles projettent vers le FEF et vers le tronc cérébral. Des lésions chimiques (injection d'acide iboténique) dans les aires temporale médiane et temporelle supérieure mésiale n'affectent pas la détection et la réalisation de saccade vers des cibles stationnaires (fixes dans l'espace et le temps). En revanche, la discrimination d'un stimulus en mouvement, et par conséquent le déclenchement de la poursuite oculaire ou d'une saccade vers un objet qui se déplace, sont fortement touchées.

Les mécanismes nerveux de la poursuite oculaire sont nécessairement complexes en raison des besoins de base suivants : des voies visuelles intactes afin de contrôler la position de l'objet durant le mouvement, des neurones pour signaler la vitesse du mouvement de l'objet, des neurones pour coordonner les mouvements des yeux et de la tête et un système pour contrôler l'exécution continue, sans à-coups, du mouvement de poursuite oculaire.

Des expérimentations sur le singe et sur le chat indiquent ce qui suit :

- l'information sur la position de l'objet transite du cortex visuel au cortex pariétal postérieur, et de ce dernier à la formation réticulaire du pont (une lésion pariéto-occipitale d'un côté entraîne en général l'incapacité à suivre un objet qui se déplace vers ce côté) ;
- des détecteurs de vitesse sont présents à la partie supérieure du pont, recevant apparemment l'information directement de la rétine par la racine médiale du tractus optique ;
- le mouvement de la tête est signalé par le labyrinthe dynamique, ensemble de structures spécialisées appartenant au système vestibulaire, et il est intégré avec l'information spatiale et celle de vitesse dans le noyau prepositus hypoglossi (l'intégrateur vitesse-position, un noyau en fait plus proche du noyau du nerf abducens

que du noyau du nerf hypoglosse). Ce noyau se projette sur le FRPP, qui contrôle les mouvements oculaires conjugués ;

- l'exécution continue, sans à-coup, des mouvements de poursuite oculaire est contrôlée par le flocculus du cervelet, qui a des connexions à deux sens avec le noyau vestibulaire et la formation réticulaire pontine.

1.1.3. Le nystagmus optocinétique (NOC)

Lorsque le stimulus à poursuivre est constitué non plus d'une image ponctuelle, mais de la succession de tests qui défilent devant le patient, le mouvement oculaire de poursuite est régulièrement interrompu par des saccades de sens inverse. La répétition du phénomène constitue le NOC.

Le NOC comporte deux phases : une phase lente et une phase rapide. La phase lente est un mouvement de poursuite authentique, dirigé dans le sens de déplacement du panorama. Sa vitesse dépend directement de ce déplacement et peut atteindre 180°/s, ce qui est très supérieur à la vitesse maximale d'un mouvement de poursuite simple. La phase rapide est une saccade de sens inverse, durant laquelle la vision est suspendue. La saccade définit arbitrairement le sens du NOC, qui est dit battre du côté de la phase rapide.

La stimulation susceptible de provoquer un NOC peut être de nature diverse : initialement, le phénomène a été décrit chez des spectateurs de défilés militaires. Plus tard, il a été retrouvé chez des passagers de chemins de fer. Dans tous les cas, il s'agit d'un mouvement de balayage d'images sur la rétine [13, 52].

1.1.4. Le mouvement de vergence

C'est un mouvement disjoint des yeux dont les axes se rapprochent (convergence) ou s'éloignent (divergence) par opposition aux mouvements conjugués. Il permet de fixer un point à une distance proche du corps en évitant une diplopie, signe fonctionnel traduisant une vision double, qui serait préjudiciable à une vision nette de cet objet.

Dans le tronc de l'encéphale, la structure responsable de la génération de la vergence oculaire est l'aire supraoculomotrice (Supraoculomotor area, Soa) [60, 61] qui est située en position dorsale par rapport au noyau oculomoteur.

Au niveau du cortex cérébral, des aires impliquées dans la vergence oculaire sont le frontal eye field et supplementary eye field [30, 50, 29].

Contrairement aux mouvements oculaires analysés précédemment, lesquels s'effectuent de façon conjuguée, les mouvements de vergence sont, par définition, toujours disconjugués ; ils sont essentiellement associés à l'accommodation, bien qu'une partie des circuits responsables soient séparés (vergence seulement ou vergence plus accommodation : aire supraoculomotrice ; accommodation : noyau du Edinger-Westphal, EW, ou noyau parasymphatique du III) [44]. Le principal stimulus qui contrôle les mouvements oculaires de vergence est la disparité entre les deux images rétiniennes : l'image d'une cible située dans un plan frontal différent de celui contenant le point de fixation actuel tombe en des points non homologues ou disparates sur les deux rétines. Les mouvements de vergence (lorsque la cible est plus proche que le point de fixation actuel) et de divergence (lorsqu'elle est plus éloignée) assurent la fusion des deux images rétiniennes : à la fin du mouvement, elles se projettent sur les deux fovéas. Cette fusion assure une seule sensation : en l'absence d'un contrôle correct des mouvements de vergence, le sujet souffre de diplopie (impression de deux images distinctes).

Outre la disparité binoculaire et la commande purement volontaire des mouvements de vergence chez certains sujets, d'autres stimuli (même s'ils sont présentés en conditions monoculaires) peuvent également déclencher ces mouvements : il s'agit principalement du flou rétinien (vergence d'accommodation), d'indices cognitifs relatifs à la proximité des cibles basés sur la perspective, ou encore des changements de dimension de l'image rétinienne. Dans des conditions normales de prise d'informations visuelles, ces divers types de stimuli interagissent, assurant non seulement l'ajustement de la vergence mais encore la mise au point de l'image par modification de sphéricité du cristallin ainsi que le réglage du diamètre pupillaire. Ce sont également ces stimuli qui permettent une bonne estimation de la distance relative des objets dans un environnement structuré.

Lorsque la cible change instantanément de position à la fois en direction et en distance, le système saccadique et le système de vergence sont sollicités conjointement. Dans des conditions expérimentales se rapprochant de situations naturelles la composante de vergence, fortement accélérée, agit de manière synchrone au déplacement saccadique.

1.1.5. Le réflexe vestibulooculaire (RVO)

Ce réflexe est une fonction particulièrement importante du système vestibulaire central.

Une vision correcte nécessite une image stable sur la rétine, et cela, en dépit des mouvements de la tête. Chaque œil est commandé par un groupe de 6 muscles extraoculaires. Le RVO détecte les rotations de la tête et déclenche aussitôt un mouvement compensatoire des yeux dans la direction opposée. Le mouvement sert ainsi à maintenir le regard dans la direction de la cible qui est fixée [13, 52].

Ce mouvement compensatoire est régulièrement interrompu par des mouvements rapides anticompensatoires (c'est-à-dire dans la même direction que le mouvement de la tête) recentrant l'œil dans l'orbite. L'alternance de phases lentes compensatoires et de phases rapides anticompensatoires est le nystagmus vestibulaire.

L'efficacité du RVO dépend des relations existant entre les canaux semi-circulaires et les noyaux vestibulaires et, de là, vers les noyaux moteurs des nerfs crâniens qui commandent les muscles extraoculaires.

Le système vestibulaire informe sur la position et les déplacements de la tête, nous donne le sens de l'équilibre et contribue à la coordination des mouvements de la tête et des yeux et aux ajustements de la posture du corps. Il utilise des cellules ciliées comme transducteur. Chez les mammifères toutes les cellules ciliées sont confinées dans un ensemble de chambres interconnectées que l'on nomme le labyrinthe vestibulaire. Il est formé de deux types de structures aux fonctions différentes : les organes à otolithes, qui détectent la force de gravité et les inclinaisons de la tête, et les canaux semi-circulaires, qui sont sensibles aux rotations de la tête. Le rôle ultime de ces structures spécialisées est de transmettre des informations d'origine mécanique générées par les mouvements de la tête aux cellules ciliées.

Chacune de ces structures est sensible à différents types de mouvements, non seulement parce que leurs cellules ciliées sont différentes, mais surtout parce qu'elles appartiennent à des structures spécialisées pour détecter ces différents types de mouvements.

Les canaux semi-circulaires sont sensibles à l'accélération angulaire de la tête (contrairement aux organes à otolithes sensibles à l'accélération linéaire). Ils sont les trois structures en arceau du labyrinthe. Ils occupent une position relative à peu près orthogonale les uns par rapport aux autres, c'est-à-dire qu'ils forment entre eux des angles d'environ 90° [4].

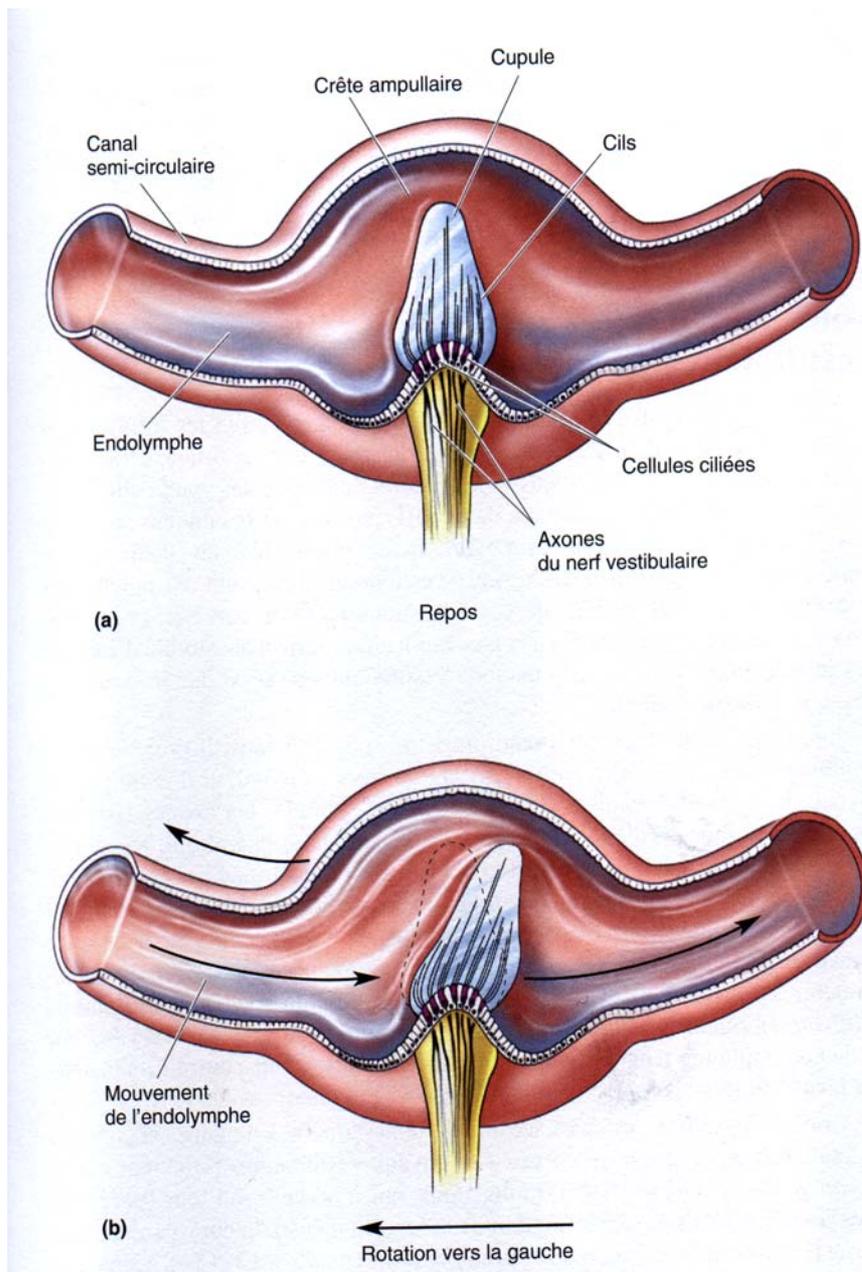


Figure 1 : Représentation en coupe au niveau de la crête ampullaire d'un canal semi-circulaire.
 (a) Les cils des cellules ciliées se trouvent au niveau de la cupule, formée de fibres gélatineuses, elle-même entourée de l'endolymphe qui remplit le canal. (b) Quand le canal pivote vers la gauche, l'endolymphe ne se déplace qu'avec un certain retard du fait de sa viscosité, ce qui applique des forces sur la cupule et la déforme, ainsi que les cils qui y sont enchâssés.

Les cellules ciliées des canaux semi-circulaires sont disposées dans une lame de cellules située sur une protubérance du canal dénommée crête ampullaire. Les cils sont enchâssés dans une sorte de capsule formée de fibres gélatineuses, la cupule. Toutes les cellules ciliées de cette crête ont leurs kinocils orientés dans la même direction, ce qui signifie qu'ils sont tous inhibés ou excités ensemble. Les canaux semi-circulaires contiennent de l'endolymphe. Le déplacement des cils intervient lorsque le canal tourne autour de son axe, à la manière d'une roue, et tandis que les parois du canal et de la cupule commencent à pivoter, l'endolymphe tend au contraire à rester immobile compte tenu de son inertie. L'endolymphe exerce alors une force sur la cupule. Cela courbe la cupule et, secondairement les cils, ce qui, en fonction de la direction du mouvement, excite ou inhibe les cellules ciliées et agit sur la libération de leur neurotransmetteur au niveau du nerf vestibulaire.

Si la rotation de la tête est maintenue à vitesse constante, la friction de l'endolymphe avec les parois du canal va diminuer, l'endolymphe se déplacera, et ainsi la cupule va retrouver sa position normale après environ 15 à 30 secondes. Néanmoins ce type de rotation à vitesse constante est quelque chose d'assez peu courant dans la vie de tous les jours. Ainsi, normalement, quand la rotation de la tête et de ses canaux semi-circulaires s'arrête, l'inertie de l'endolymphe entraîne un mouvement dans la direction opposée et une sensation transitoire de mouvement de contre-rotation.

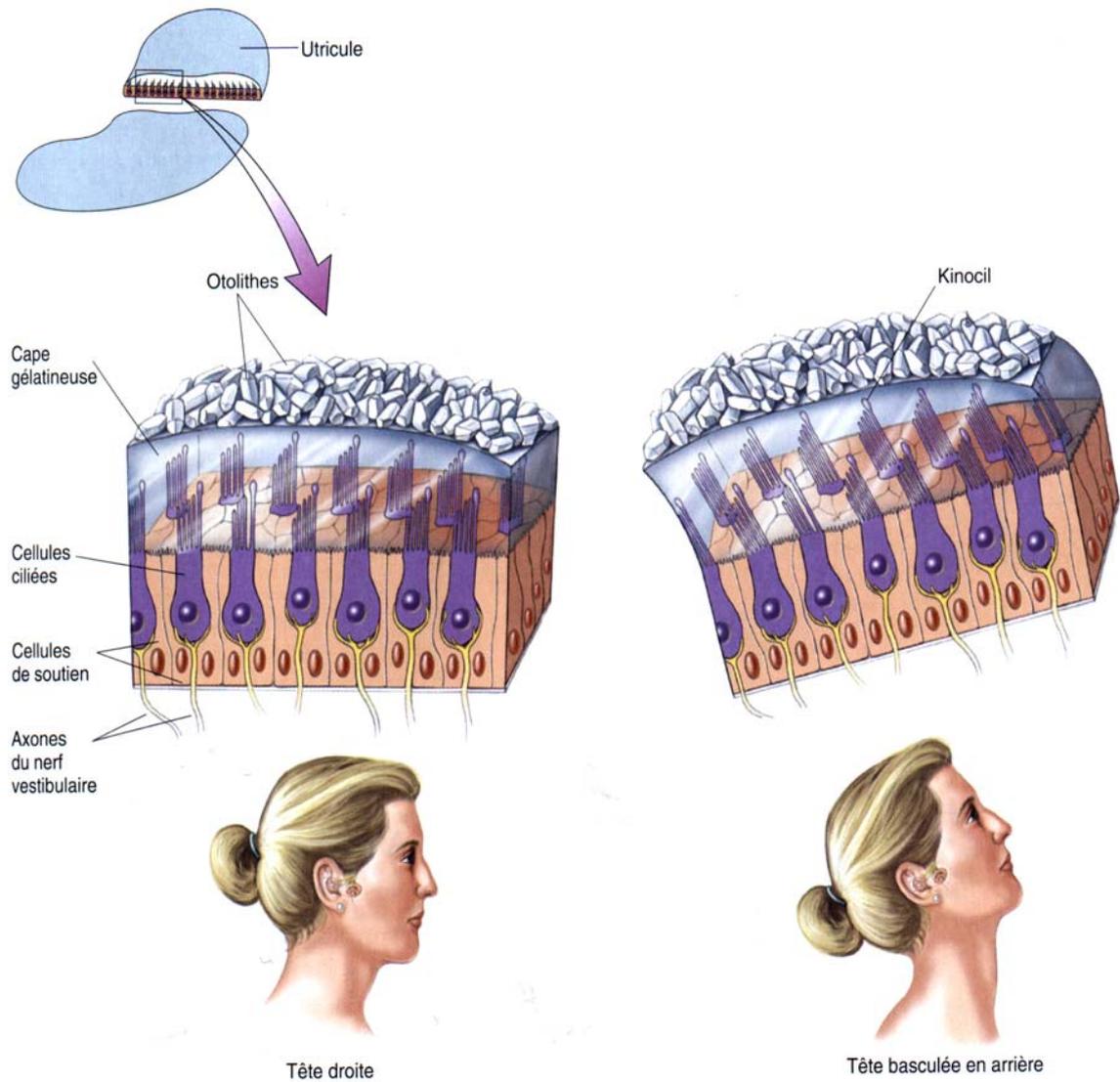


Figure 2 : Réponses des cellules ciliées de la macula au basculement de la tête en arrière et en avant. Quand la tête est droite, en position normale, les cellules ciliées de l'utricule sont également en position droite. Le fait de basculer la tête en arrière a pour conséquence de provoquer un mouvement des otolithes, du fait de la force de gravité, ce qui déforme la cape gélatineuse qui enrobe les cils, et provoque, par conséquent, un déplacement des cils.

Ensemble, les trois canaux semi-circulaires situés d'un côté de la tête, en synergie avec ceux de l'autre côté, sont à même de capter les rotations intervenant dans n'importe quelle direction. Chaque canal est disposé dans le même plan que son homologue et répond aux déplacements dans la même orientation, l'activation des cellules ciliées de l'un des canaux correspondant à l'inhibition de celles de l'autre.

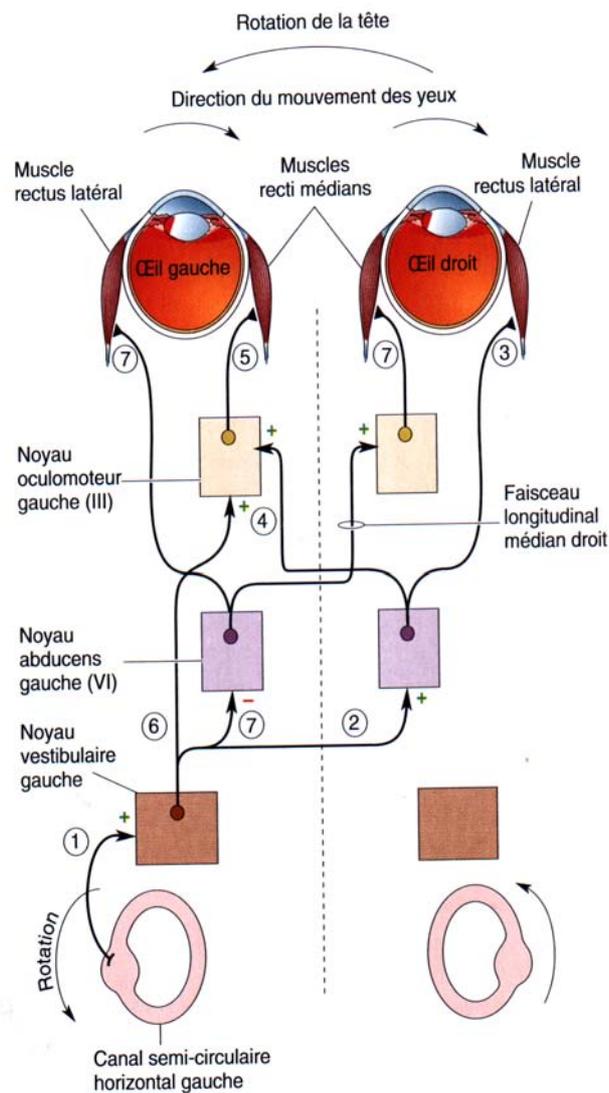


Figure 3 : Connexions vestibulaires contrôlant les mouvements horizontaux des yeux lors du réflexe vestibulo-oculaire (RVO). Ces voies neuronales sont activées lorsque la tête tourne brusquement vers la gauche, entraînant un mouvement des yeux vers la droite. Les connexions excitatrices sont en vert ; les inhibitrices en rouge.

La figure illustre le circuit entre les canaux, les noyaux vestibulaires et les noyaux des nerfs crâniens qui commandent les muscles moteurs du bulbe de l'oeil. L'information provenant des canaux semi-circulaires est reliée aux noyaux vestibulaires par le ganglion vestibulaire de Scarpa.

Ici, la tête tourne vers la gauche et le RVO induit un mouvement des yeux vers la droite. Les axones du canal horizontal gauche innervent le noyau vestibulaire gauche qui innerve à son tour le noyau crânien du nerf VI (noyau abducens) controlatéral (à droite) qui se trouve ainsi excité. Les axones des neurones moteurs du noyau abducens commandent en retour le muscle droit latéral de l'œil droit. Une autre projection excitatrice à partir du noyau abducens (la voie abducens internucleaire) croise la ligne médiane vers le côté gauche et emprunte le faisceau longitudinal médial pour aller commander les motoneurons du noyau du nerf crânien du nerf III (noyau oculomoteur), qui activent à leur tour le muscle droit médial de l'œil gauche : les deux yeux tournent bien à droite. Pour plus de rapidité encore, le muscle droit médial de l'œil gauche est également excité par une projection directe du noyau vestibulaire vers le noyau oculomoteur gauche (le tractus ascendant de Deiters). La vitesse est enfin optimisée par l'activation de connexions inhibitrices des muscles qui s'opposent naturellement, dans ce cas le droit latéral de l'œil gauche et le droit médial de l'œil droit. Pour pouvoir intervenir pour des mouvements de la tête dans n'importe quelle direction, le RVO comporte des connexions similaires à partir du canal semi-circulaire horizontal droit, ainsi qu'à partir des autres couples de canaux semi-circulaires, qui affectent sélectivement les muscles moteurs du bulbe de l'oeil et produisent les mouvements des yeux appropriés dans les trois dimensions [4].

1.2. Anatomie fonctionnelle de l'organisation des mouvements oculaires

On envisage une organisation à plusieurs étages :

- La voie finale commune, lieu de passage des influx destinés aux noyaux oculomoteurs.
- Le générateur, producteur d'impulsions de nature différente, nécessaires aux mouvements.
- Des structures « gâchette », dont le rôle est de provoquer la mise en marche du générateur.
- Un ensemble de structure de coordination qui préparent et contrôlent le mouvement.

1.2.1. La voie finale commune

Elle est constituée d'un faisceau d'association, le faisceau longitudinal médial (FLM) et des centres du regard.

a) Le faisceau longitudinal médial (FLM)

Il s'agit d'un important faisceau, dont la fonction est de mettre en relation l'ensemble des nerfs crâniens intervenant dans la motricité de la tête et des yeux. Il est situé, de part et d'autre de la ligne médiane, à la partie postérieure du tronc cérébral et s'étend du mésencéphale, au voisinage des noyaux du III, jusqu'au bulbe, au contact du noyau du XI. Parmi les contingents qui le composent, les plus importants sont les efférences vestibulaires, et les interneurons unissant les noyaux du III et du VI, de part et d'autre de la ligne médiane [52].

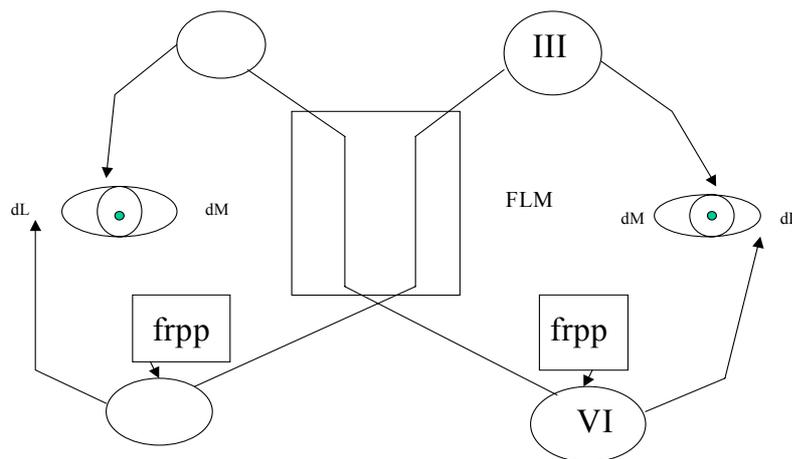


Figure 4 : La voie finale commune du mouvement horizontal.

b) Les centres du regard horizontal

On situe le centre du regard latéral au sein même du noyau du VI. Du noyau du VI partent deux types de motoneurones : les premiers sont des interneurones empruntant le FLM, et destinés au noyau du muscle droit médial, controlatéral ; les seconds constituent les troncs du nerf abducens et se dirigent vers le muscle droit latéral du même côté. De ce fait, la lésion du noyau du VI provoque une paralysie complète du regard latéral dirigé de ce côté, paralysie affectant les deux yeux et touchant tous les types de mouvements.

c) Les centres du regard vertical

On sait que les lésions mésencéphaliques altèrent les mouvements conjugués verticaux. On n'admet pas actuellement l'existence de centres du regard, vers le haut et le bas, qui seraient, au même titre que le noyau du VI pour l'horizontalité, le lieu de passage obligé de toutes les impulsions destinées à la verticalité. Une structure, toutefois, paraît jouer un rôle majeur : le Noyau Interstitiel Rostral (NIR) du FLM. Il intervient à coup sûr dans les saccades verticales vers le bas, et sans doute vers le haut. Le contrôle exercé sur les saccades est bilatéral mais, du fait de la topographie des efférences du NIR, s'il faut une lésion bilatérale pour affecter les saccades d'abaissement, une lésion unilatérale suffit pour perturber les saccades d'élévation. Il se pourrait que le NIR contrôle également les mouvements verticaux de poursuite mais ce fait n'est pas démontré.

Enfin, pour ce qui est des mouvements vestibulaires, leur commande chemine directement des noyaux vestibulaires aux noyaux oculomoteurs, sans relayer à l'étage mésencéphalique.

d) Le centre de la convergence

Seule la convergence horizontale a donné lieu à de rares études, qui restent toutefois extrêmement imprécises. Toutefois, on sait que cette activité met en jeu les deux muscles droits médiaux et que la structure responsable de la génération de la vergence oculaire est l'aire supraoculomotrice (Supraoculomotor area, Soa) [60, 61] en position dorsale par rapport au noyau oculomoteur.

Des résultats récents, obtenus par traçage transneuronal par le virus de la Rage, ont montré que la région supraoculomotrice envoie des projections bilatérales aux motoneurones du

muscle droit médial [33]. Ces connections sont le substrat de la transmission des signaux de vergence aux muscles droit médian des deux yeux.

Au niveau du cortex cérébral, des aires impliquées dans la vergence oculaire sont le frontal eye field et supplementary eye field [30, 50, 29]. La région supraoculomotrice est probablement impliquée dans la transmission aux motoneurons du muscle droit médial des signaux de vergence dérivés du frontal eye field et supplementary eye field, car elle reçoit des projections par ces deux aires corticales [77, 72].

1.2.2. Le générateur des mouvements oculaires

Il s'agit pour l'essentiel de la formation réticulaire, pontique et mésencéphalique.

a) La formation réticulaire pontique (FRPP)

Il s'agit d'amas de neurones réticulaires, localisés dans la calotte bulbo-pontique, à cheval sur la ligne médiane, en avant du FLM, et au voisinage du noyau VI. Cette structure est essentielle pour l'oculomotricité et sa destruction provoque une paralysie des regards horizontaux et une atteinte du regard vertical.

Au sein de la FRPP, on distingue trois populations essentielles, très différentes, de neurones et un très grand nombre de sous-populations.

Les neurones phasiques : leur activité de repos est faible. Elle se renforce de manière explosive 10 ms avant l'apparition d'une saccade, et ce renforcement persiste durant le mouvement. La saccade en cause est indifféremment un mouvement volontaire, ou la phase rapide d'un nystagmus. Chacun de ces neurones a une direction spécifique de décharge, qui correspond, quasiment toujours, à un mouvement homolatéral, horizontal le plus souvent, parfois oblique.

Les neurones toniques : ils ont une activité étroitement corrélée à la position de l'œil dans l'espace ; leur niveau de décharge se renforce donc progressivement lors du mouvement effectué dans une direction, et diminue dans le sens inverse. La direction du renforcement est essentiellement homolatérale.

Les neurones pause : leur niveau d'activité spontanée est élevée, et renforcée par l'attention et la stimulation du colliculus. Cette activité s'effondre quelques millisecondes avant l'apparition des saccades, et l'on a démontré que l'interruption des neurones pause était indispensable au déclenchement des neurones phasiques, vis-à-vis desquels ils ont un rôle inhibiteur.

Les neurones pause sont groupés sur la ligne médiane dans le noyau interpositus du raphé, à la hauteur de la FRPP, et ils semblent intervenir sur l'ensemble des neurones phasiques, sans préférence de direction ou de sens.

Le rôle de la FRPP comme générateur des saccades horizontales est certain, de même que son action dans la statique oculaire. Pour ce qui est des mouvements de poursuite, l'influence de la FRPP est très vraisemblable. Les mouvements vestibulaires, par contre, lui sont étrangers [52].

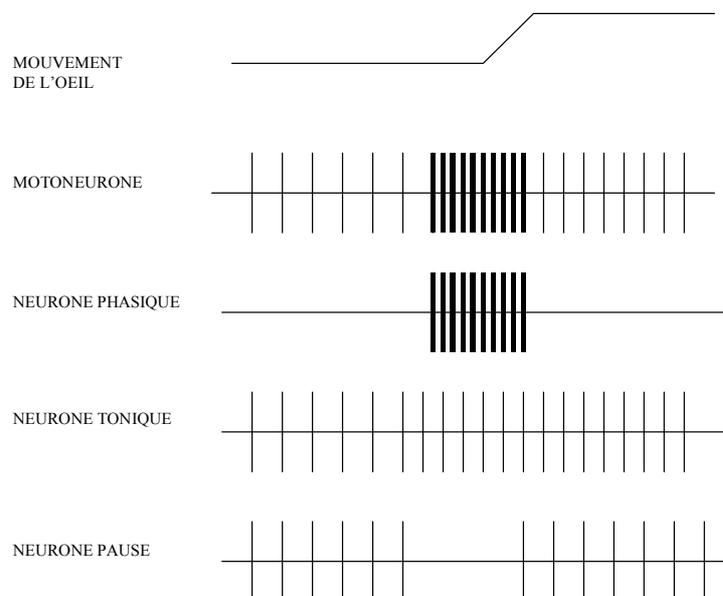


Figure 5 : Activité des neurones de la FRPP durant une saccade horizontale.

b) La formation réticulaire mésencéphalique centrale (FRM)

Elle est située à la jonction méso-diencephalique, en avant et au-dessus du noyau du III.

La FRM contient comme la FRPP, des cellules phasiques à moyenne latence, des cellules toniques et des cellules phasico-toniques. Elle ne contient, par contre, ni cellules phasiques à longue latence, ni surtout cellules pause.

L'activité des neurones de la FRM est corrélée principalement aux saccades. Les mouvements vestibulaires lui sont indifférents, et l'on connaît mal son influence sur les mouvements de poursuite.

Il existe une topographie particulière à l'intérieur de la FRM, sa partie caudale étant impliquée dans les mouvements oculaires horizontaux et sa partie rostrale dans les mouvements oculaires verticaux [89, 90]. De plus, l'amplitude des saccades est codifiée dans des parties différentes de la FRM : petites saccades dans la partie dorsale et larges saccades dans la partie ventrale de la FRM [19, 20] et ces régions différentes reçoivent des projections des régions correspondantes des petites et larges saccades du colliculus rostral [18, 20]. Des résultats de traçages transneuronaux par le virus de la Rage ont montré que la FRM innerve par voie monosynaptiques les motoneurones du muscle droit médial [33], comme la FRPP. De plus, la FRM reçoit des projections du frontal eye field et supplementary eye field [37, 38].

D'autres structures jouent également un rôle de générateur, telles que les noyaux vestibulaires ou le noyau prepositus de l'hypoglosse.

1.2.3. Les structures « gâchette »

Il s'agit pour l'essentiel de structures considérées comme étant à l'origine des trois voies classiques : le cortex frontal, le cortex pariéto-occipital et les noyaux vestibulaires. Ces régions à qui l'on attribuait, avec le qualificatif de « centres », l'initiative dans le déclenchement des mouvements, paraissent aujourd'hui jouer plutôt un rôle de relais, à partir d'informations sensorielles spécifiques. En outre, d'autres structures, comme le colliculus, méritent d'être mises sur le même plan.

a) L'aire oculomotrice frontale

De nombreuses régions du cortex cérébral réagissent à la stimulation électrique par une saccade oculaire, en particulier la plus grande partie des lobes frontaux, occipitaux et de manière partielle pariétaux. Ceci étant, deux régions seulement, dans chaque hémisphère, sont considérées comme aire oculomotrice, l'une frontale, l'autre pariéto-occipitale. L'aire oculomotrice frontale est constituée principalement par l'aire 8 de Broadmann. On lui attribue un rôle de gâchette vis-à-vis des mouvements volontaires, et peut-être des saccades d'attraction, ainsi que dans la poursuite et dans la convergence oculaire [4, 52].

b) L'aire oculomotrice postérieure

Sa définition anatomique est moins précise, pour deux raisons au moins : du point de vue purement anatomique, les corrélations entre les régions pariétales de l'homme et de l'animal sont imparfaites, d'autant plus que l'organisation fonctionnelle des mouvements gérés par ces régions est, elle aussi, assez différente ; inférer dans ces conditions de l'organisation fonctionnelle à partir de la synthèse de travaux expérimentaux et cliniques est de ce fait difficile. Du point de vue physiologique, plusieurs types de mouvements oculaires sont régis par ces régions, ce qui complique l'appréciation du rôle des aires pariétales, d'autant que ces mêmes régions interviennent par ailleurs dans la perception visuelle élaborée, et dans l'attention. L'interprétation de la conséquence des lésions pariétales est de ce fait très complexe.

c) Les noyaux vestibulaires

Ils constituent dans les espèces inférieures la première ébauche de contrôle de l'oculomotricité. Chez l'homme, ce contrôle reste essentiel, vis-à-vis des mouvements oculaires d'adaptation, les noyaux vestibulaires intervenant par ailleurs dans l'ensemble des processus d'adaptation posturale et d'équilibration.

Ces noyaux jouent un double rôle : rôle gâchette à partir des informations provenant de l'oreille interne, mais aussi rôle de générateur, puisque l'impulsion responsable du mouvement des yeux provient des noyaux vestibulaires eux-mêmes [52].

d) Le colliculus rostralis

Cette structure paire, située en arrière du mésencéphale, joue chez l'animal un rôle majeur dans l'oculomotricité : elle constitue, en effet, le lieu de la coordination visuo-motrice, expliquant, par exemple, la faible répercussion des ablations bilatérales du cortex occipital chez le mammifère inférieur.

Chez l'homme et les primates non-humains, le cortex a quelque peu dépossédé le colliculus de son influence. Cet organe conserve toutefois un rôle neuro-ophtalmologique certain.

1.3. Les muscles oculaires ainsi que leur innervation

L'œil des vertébrés pivote au moyen de six muscles oculaires. Chacun d'entre eux relie l'œil à l'arrière de l'orbite osseuse du crâne par des tendons.

Les trajectoires des muscles droits (du latin *rectus* = direct) se dirigent droit sur l'œil alors que celles des muscles obliques sont obliques.

La contraction du muscle droit médial fait tourner l'œil vers le plan médian de la tête, de sorte que l'œil gauche tourne sur la droite. Le muscle droit latéral fait tourner l'œil dans la direction opposée. Ensemble, ces deux muscles forment une paire complémentaire. Chacun des membres de la paire fait tourner l'œil par rapport au même axe, vertical dans ce cas. La tension ou l'étirement généré par chaque muscle oculaire dépend du taux global de décharge des fibres nerveuses qui naissent dans le cerveau, passent par les nerfs et innervent le muscle. Au repos, chaque muscle d'une paire reçoit un taux constant d'activation. L'activation nerveuse d'une paire complémentaire de muscles est toujours réciproque, ce qui signifie que lorsqu'il y a augmentation du taux d'activation d'un muscle, il y a toujours diminution de l'activation de l'autre muscle. Par exemple, une augmentation de la stimulation du droit médial est couplée à une diminution de la stimulation du droit latéral, ce qui provoque la rotation de l'œil gauche sur la droite.

La situation pour les quatre muscles restants est plus compliquée, principalement parce que nos yeux sont dirigés vers l'avant. Les premiers vertébrés avaient des yeux dirigés latéralement. Pour mieux comprendre cette situation, il est utile de revenir en arrière et de s'intéresser à la géométrie des mouvements des yeux chez un animal dont les yeux sont dirigés latéralement, comme le lapin (cas des herbivores en général).

Lorsque les yeux sont dirigés latéralement, le droit dorsal et le droit ventral, innervés réciproquement, forment une paire complémentaire qui mobilise l'œil verticalement. De même, l'oblique dorsal et l'oblique ventral forment une paire complémentaire, également innervée de façon réciproque, qui dévie l'œil de sa direction primaire. Chaque axe de rotation est ainsi perpendiculaire à chacun des autres axes et, de ce fait, indépendant d'eux (à gauche). Lorsqu'un lapin hoche la tête de haut en bas, l'axe de rotation est latéral, et donc, parallèle aux axes optiques des deux yeux. Par conséquent, les yeux pivotent par rapport à leurs axes optiques. La paire complémentaire oblique peut produire une contre-rotation de façon à stabiliser l'image du monde visuel sur la rétine. Ainsi, une rotation de la tête vers le bas peut être compensée par une rotation anti-horaire de l'œil gauche et une rotation horaire de l'œil droit.

Cependant, lorsque l'évolution a modifié le crâne de nos ancêtres de façon à diriger les yeux vers l'avant, les yeux ont décrit une rotation verticale de 90° , altérant, de ce fait, la géométrie du regard. Quand nous hochons la tête, le mouvement de compensation à une rotation de la tête vers le bas est une rotation des deux yeux vers le haut. Chez les humains et les autres espèces dont les yeux sont dirigés vers l'avant, cette modification de la géométrie a engendré des modifications des attaches musculaires et des directions d'étirement. Tout ceci confond les contributions mécaniques des paires de droits supérieur et inférieur et des muscles obliques qui, de ce fait, perdent leur indépendance [4, 67].

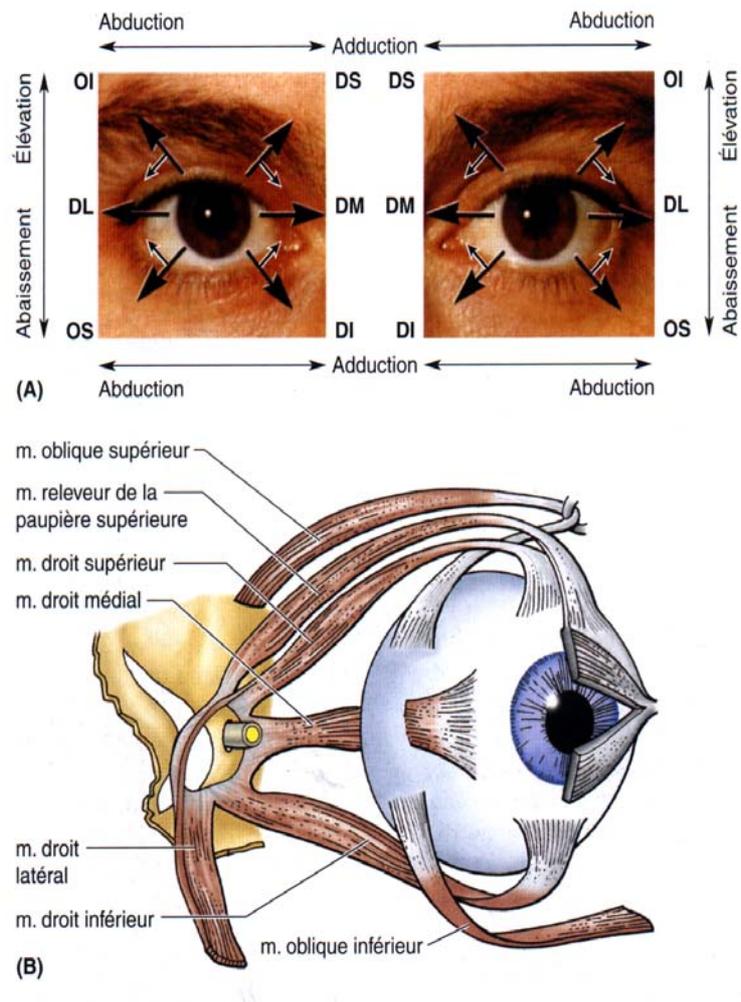


Figure 6 : Action individuelle des muscles déterminée d'après leur anatomie. Il est important de se rendre compte que tous les muscles sont continuellement impliqués dans les mouvements de l'œil ; leurs actions individuelles ne sont donc généralement pas explorées en clinique. DV, droit ventral (anciennement nommé DI, droit inférieur comme sur la figure) (NC III) ; DL, droit latéral (NC VI) ; DM, droit médial (NC III) ; DD, droit dorsal (anciennement DS, droit supérieur) (NC III) ; OV, oblique ventral (anciennement OI, oblique inférieur) (NC III) ; OD, oblique dorsal (anciennement OS, oblique supérieur) (NC IV).

Ces muscles oculomoteurs sont innervés par trois paires de nerfs crâniens :

- paire III, le nerf oculomoteur,

- paire IV, le nerf trochléaire,
- paire VI, le nerf abducens.

Le nerf III contient les axones de deux groupes supplémentaires de neurones : l'un pour innerver le muscle élévateur de la paupière supérieure, l'autre pour contrôler le muscle sphincter de la pupille et le muscle ciliaire. Son noyau est au niveau du colliculus rostral. Il est en partie enchassé dans la substance grise périaqueducatale. Il est fait de cinq noyaux individuels destinés à des muscles striés, et d'un noyau parasymphatique (le noyau d'Edinger-Wetsphal, impliqué dans l'accommodation). La branche supérieure innerve le droit dorsal et l'élévateur de la paupière supérieure ; la branche inférieure innerve les droits ventral et médial ainsi que l'oblique ventral (ou petit oblique).

Le noyau du quatrième nerf crânien est au niveau du colliculus caudal. Le nerf lui-même a deux particularités : il est le seul nerf à émerger à la face dorsale du tronc cérébral et il décusse avec son homologue controlatéral. Il innerve le muscle oblique dorsal ou grand oblique.

Le noyau du sixième nerf crânien, situé dans le plancher du quatrième ventricule, est au niveau du colliculus facial, à la hauteur du milieu du pont. Il innerve le muscle droit latéral.

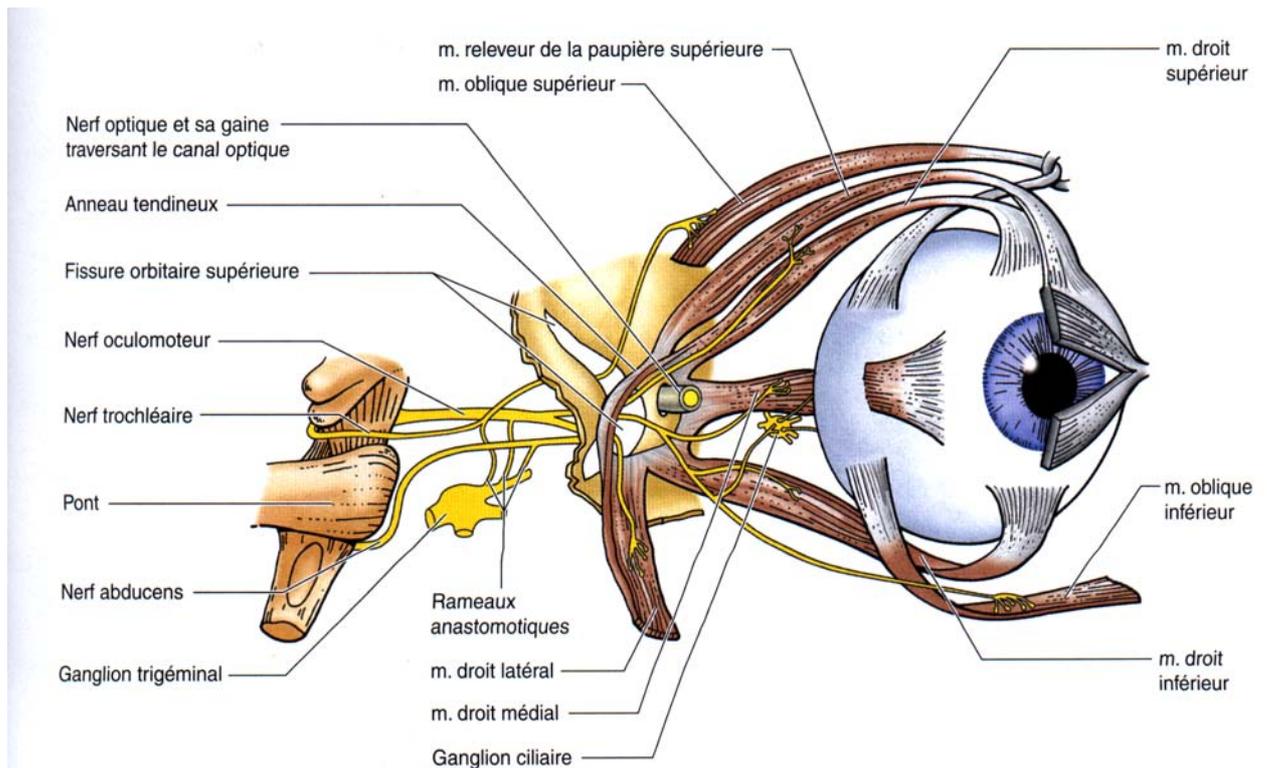


Figure 7 : Innervation des muscles du globe oculaire. La figure illustre la distribution des nerfs oculomoteur (n. oculomoteur commun, NC III), trochléaire (n. pathétique, NC IV) et abducens (n. oculomoteur externe, NC VI) aux muscles du globe oculaire. Les nerfs pénètrent dans la cavité orbitaire par la fissure orbitaire supérieure (fente sphénoïdale). Remarquez que le NC IV innerve le muscle oblique dorsal (anciennement nommé muscle oblique supérieur comme sur la figure ou muscle grand oblique) et que le NC VI innerve le muscle droit latéral, les cinq autres muscles étant innervés par le NC III.

Après avoir étudié les afférences aux muscles oculomoteurs mêmes, on met en évidence les afférences d'une aire corticale par une injection du virus rabique au sein même de celle-ci dont les modalités suivent.

2. MATERIELS ET METHODES

La partie qui suit va expliquer les différentes modalités du projet « Virus ».

2.1. Utilisation du virus de la Rage

2.1.1. Généralités

La rage est une maladie très ancienne. La première description de la maladie remonte au XXIII^e siècle avant J.-C. dans le code Eshuma à Babylone. Dès l'Antiquité, le lien est fait entre la rage humaine et la rage due à des morsures d'animaux (et spécialement des chiens).

Au cours du 19^e siècle, la rage canine ou la rage des rues sont partout un véritable fléau, et particulièrement en Europe. La peur de la rage, à cause de son mode de contamination, et de l'absence de traitement efficace, était devenue irrationnelle. Les gens, mordus par un chien suspecté de rage, se suicidaient ou étaient tués.

Dans ce monde de peur, le premier traitement post-exposition réalisé en 1885 par Louis Pasteur a donné à ce grand savant une aura internationale que n'avaient suscitée jusqu'alors ses autres travaux scientifiques.

Aujourd'hui, la rage animale est présente sur tous les continents. L'Organisation Mondiale de la Santé indique qu'en 1992, plus de 36 000 personnes sont mortes de rage dans le monde. En France, il n'y a pas eu de cas humain depuis 1924, et le nombre de cas de rage animale a diminué de façon significative grâce à la vaccination orale des renards.

Le principal vecteur et réservoir dans le monde est le chien. Les animaux sauvages peuvent agresser directement l'homme ou de façon indirecte en contaminant des animaux domestiques. Dans toute l'Amérique Latine, à côté du chien qui reste le principal vecteur, la chauve-souris hématophage est très souvent à l'origine de la maladie [E3].

2.1.2. Pathogénie

Le virus rabique appartient à la famille des Rhabdoviridae, et au genre des Lyssavirus. Il existe des souches de rage des rues ou rage sauvage et des souches dites de virus fixe.

Le virus a une morphologie cylindrique en microscopie électronique avec une forme de balle de fusil. Il est constitué d'une double enveloppe phospholipidique, d'un acide ribonucléique enroulé en spirale, et de 5 protéines majeures [E1].

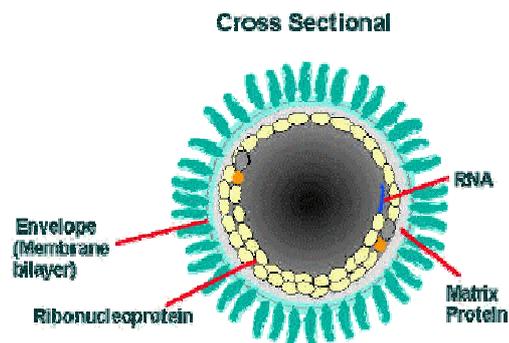
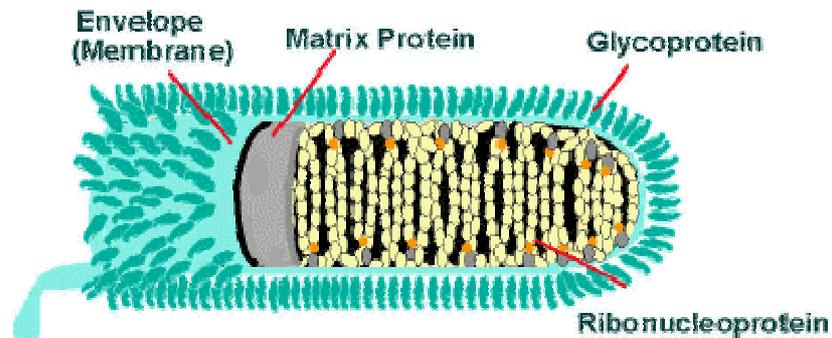


Figure 8 : Ultrastructure du virus rabique en coupe longitudinale et coupe transversale.

La fusion de l'enveloppe du virus rabique avec la membrane de la cellule hôte (adsorption) correspond à l'initiation du processus infectieux. Puis le virus pénètre dans la cellule hôte et entre dans le cytoplasme par pinocytose.

Commence alors sa multiplication dans les cellules du système nerveux, les neurones, silencieuse : c'est la période d'incubation cérébrale précédant la phase clinique.

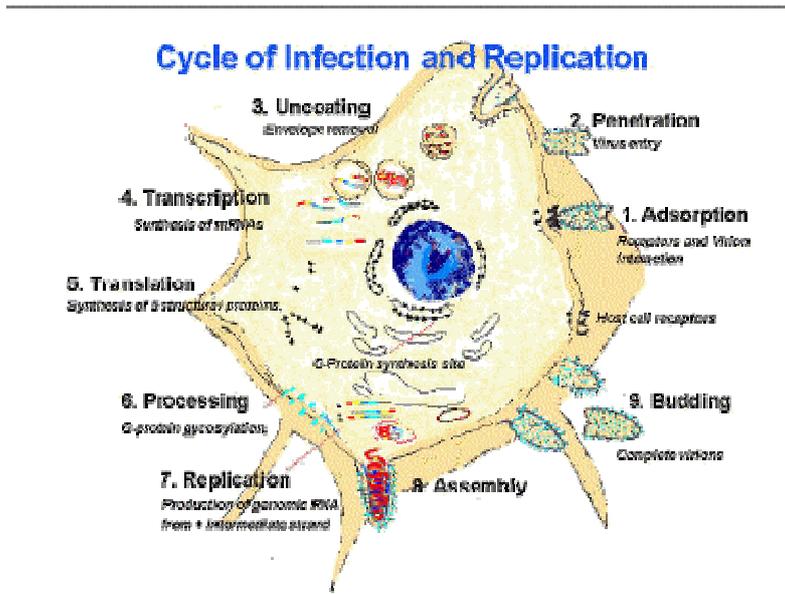


Figure 9 : Illustration du cycle d'infection et de répliation du virus rabique.

2.1.3. Modalités de la contagion

Après sa multiplication, le virus parvient aux glandes salivaires par les nerfs, s'y multiplie ainsi que dans certaines parties de la cavité buccale (épithélium lingual).



Figure 10 : Exemple de vecteur potentiel du virus rabique : le raton laveur.

Un chien, ou un autre animal, peut donc transmettre, par morsure, le virus rabique qu'il excrète dans sa salive, de quelques heures à quelques jours avant de montrer les premiers signes de la rage : un animal apparemment en bonne santé (mais en incubation de rage) peut donc contaminer un autre animal, ou une personne, alors qu'il paraît tout à fait normal. Le seul moyen de savoir si un animal mordeur pouvait être excréteur de virus rabique dans sa salive, au moment de la morsure, est donc de le mettre en observation et de vérifier s'il reste sain dans les jours suivants.

L'efficacité de la morsure (ou le degré du danger de transmission) est fonction :

- d'une protection locale : les vêtements chez l'homme et les phanères chez les animaux ;
- de la région mordue : les morsures faites en région fortement innervée (mains, organes génitaux) ou en région proche des centres nerveux (face, cou) sont plus dangereuses ;
- de l'animal mordeur : morsures graves infligées par certains carnivores comme le chat qui « tient » la morsure. Par ailleurs la salive des carnivores contient de la hyaluronidase qui favorise la diffusion du virus.

D'autres modes de contagion peuvent être soulignés :

- le contact avec la peau ou avec une muqueuse : de simples excoriations suffisent pour assurer la pénétration du virus ;
- blessure par objet souillé : vue la fragilité du virus dans le milieu extérieur, ce type de contamination est rare mais il peut survenir notamment lorsque la salive a été déposée depuis peu de temps ;
- inhalation : l'entomologiste G. Menzies a contracté la rage en l'absence de toute morsure, au cours d'un séjour dans la grotte de Frio Cave (Texas) peuplée de milliers de chauve-souris. Différentes expériences ont permis de confirmer la réalité de la transmission par voie aérienne ;
- ingestion : ce mode peut être reproduit en laboratoire. Dans les conditions naturelles il survient rarement chez l'homme car la cuisson détruit le virus. Cependant le renard est une des espèces qui se contamine le plus facilement par voie orale : cette particularité est mise à profit pour le vacciner en lui offrant des appâts contenant du virus rabique ;
- transmission in utero : elle a été constatée, dans les conditions naturelles, chez le chien, le lapin, le cobaye et la souris. La transmission est d'autant plus fréquente que le temps qui sépare la mise-bas des premiers symptômes, chez la femelle est plus court ;
- transmission par arthropodes : il est vraisemblable que, quel que soit l'arthropode hématophage piquant des animaux enrégés, aucun rôle dans la transmission de la maladie n'existe [E3].

2.1.4. Symptômes chez le chien et chez l'homme

Chez le chien, l'incubation dure en moyenne 15 à 60 jours. On a pu constater des incubations de plusieurs mois à années. On distingue classiquement une rage furieuse et une rage paralytique ; ce qui reste relatif, les deux types se succédant chez un même animal avec la paralysie en terminaison constante dans toutes les formes.

La rage de l'homme, quant à elle, se présente comme une méningoencéphalite aiguë. La durée de l'incubation est fonction du siège de la morsure. Elle est de 35 à 90 jours dans 85 % des cas. Les prodromes de la maladie s'étalent sur 2 à 4 jours avec des troubles essentiellement d'ordre sensoriel et du caractère : douleurs dans la région mordue, fourmillements, profonde tristesse, crises de larmes sans raison, recherche de l'isolement.

Au cours de la période d'état, les troubles du caractère s'accroissent. Le malade angoissé est en proie à des hallucinations, à des douleurs irradiées. On distingue :

- une forme spastique, caractérisée par de violentes contractures et des tremblements. Les excitations lumineuses, auditives ou tactiles déclenchent des spasmes très douloureux, en particulier du larynx, modifiant la voix et rendant la déglutition douloureuse. L'hydrophobie est un symptôme très caractéristique de la rage chez l'homme. La mort survient en 2 à 10 jours ;
- une forme paralytique peut débuter par une monoplégie, une paraplégie ou revêtir l'aspect d'une paralysie ascendante. La mort survient tardivement après paralysie respiratoire ;
- on également décrit une forme démentielle caractérisée par une agressivité exacerbée avec des crises de folie furieuse, qui évolue rapidement vers le coma et la mort [E3].

2.1.5. Utilisation du virus de la Rage dans le projet « Virus »

Le virus de la Rage est utilisé en tant que traceur viral transneuronal [84, 79, 33, 62, 14, 34, 64]. Les caractéristiques de sa pathogénie sont exploitées afin de posséder un marqueur entièrement spécifique.

La souche virale utilisée est la souche fixe challenge virus standard (CVS). Cette souche a une pathogénicité réduite mais reste infectieuse pour tous les primates.

Son intérêt est dû à son tropisme exclusif pour les neurones, sa propagation par transfert neuronal (transsynaptique) entre neurones connectés, qui s'effectue uniquement en direction rétrograde, et à la capacité du virus rabique de ne pas induire la dégénérescence des neurones infectés, permettent ainsi la caractérisation de leurs neurotransmetteurs [84, 79, 14, 64].

D'autres propriétés uniques au virus rabique (son tropisme exclusif pour les motoneurones et l'absence de pénétration périphérique dans les neurones sensoriels et sympathiques chez les rongeurs et les primates) font du virus rabique l'outil de traçage viral le plus performant pour l'étude des réseaux moteurs [33, 62].

Le marquage transneuronal (détecté par immunohistochimie) est très intense : le virus est essentiellement un marqueur auto-amplifiant, qui se multiplie dans chacun des neurones connectés après transfert. Cet avantage permet de limiter le nombre d'animaux requis pour les études en raison du grand nombre de données fournies par chaque expérience. Il permet aussi de limiter les études à la période présymptomatique puisque les animaux sont sacrifiés entre 2 et 5 jours après inoculation du virus et cette courte durée est suffisante pour étudier la

propagation virale dans les réseaux neuronaux à travers 6-7 synapses. Les animaux inoculés ont alors un comportement normal et ne montrent aucun symptôme pendant toute la durée de l'expérience. Ces deux avantages sont primordiaux pour des raisons éthiques.

Avant le virus rabique les virus utilisés comme traceurs étaient le virus herpès (l'Herpès Simplex humain et un autre virus apparenté, le virus herpès du porc ou virus de la Pseudorage) [82, 83, 85, 86, 51]. Mais les virus herpès disposent d'un tropisme supérieur pour les neurones sensoriels (de petite et moyenne taille) et sympathique par rapport aux motoneurones [82, 83]. Ils provoquent aussi une dégénérescence des cellules infectées, qui peut être accompagnée par un transfert local (non spécifique) du virus, entraînant ainsi une perte de spécificité [83, 51].

Le virus rabique, grâce à ses propriétés, reste le meilleur marqueur transneuronal.

2.2. Utilisation d'une espèce animale : le singe

2.2.1. Pourquoi le singe ?

La plupart des études ne peut pas se pratiquer sur l'homme, sauf cas exceptionnel. En effet même le domaine très évolué de l'imagerie cérébrale (qui est parmi les méthodes les plus sophistiquées d'exploration fonctionnelle chez l'homme) ne permet pas à l'heure actuelle d'apporter une solution à des questions d'importance fondamentale, telle la définition précise des connections des composantes des réseaux neuronaux intervenant dans le contrôle d'une fonction cognitive déterminée.

Les singes, primates non humains, dont certaines espèces de l'Ancien Monde (*Macaca mulata*, *Macaca fascicularis*) et du Nouveau Monde (*Saimiri sciureus*) sont les seules espèces expérimentales permettant une liaison directe avec l'homme.



Figure 11 : Photo de Macaca fascicularis.

En effet parmi les différentes espèces de mammifères, seuls les primates non humains disposent d'une vision frontale comme l'homme et donc d'une organisation du contrôle des mouvements oculaires comparable ainsi que d'une organisation suffisamment comparable du contrôle d'autres types de mouvements propres ; espèce de choix pour les études du comportement.

Les macaques sont également parmi les primates non humains ceux qui disposent d'une organisation corticale suffisamment comparable à celle de l'homme en ce qui concerne la surface totale du cortex, la présence de circonvolutions et la spécialisation des aires du cortex. On n'utilise ces espèces que si les expériences conduites sur d'autres espèces de mammifères ne peuvent pas apporter des résultats de même niveau. Conformément à la réglementation française et européenne (86/609/ECC), le nombre de macaques soumis aux expérimentations est restreint, de plus le respect des lois sur l'éthique et le bien-être animal est garanti (personnel formé et autorisé à effectuer des expérimentations sur les animaux, certificat de capacité). De plus, toutes les méthodologies et nouveaux protocoles expérimentaux sont développés d'abord chez les rongeurs (rats et cobayes) avant d'être appliqués aux primates, afin de limiter le nombre de primates utilisés.

2.2.2. Inoculation du virus rabique dans la zone choisie du cortex

La souche de virus rabique utilisée présente une pathogénicité réduite par rapport aux « souches de rue », mais elle reste infectieuse pour tous les mammifères, sa manipulation exige donc des précautions, et un confinement de niveau de sécurité biologique L3.

Des solutions de virus concentrées (10^9 PFU/ml) sont préparées à partir du surnageant de cultures de cellules infectées depuis 72 heures. [33, 62, 81] Le virus est conservé à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ jusqu'au dernier moment avant l'injection afin de préserver intact son pouvoir infectieux.

La partie choisie dans cette expérience est la division latérale de l'aire temporale supérieure mésiale (MSTl), dans la partie postérieure du banc inférieur du sillon temporal supérieur. Elle a pour fonction l'analyse du mouvement visuel et en grande partie celle de la poursuite oculaire.

Le choix et la délimitation de la zone à étudier sont effectués après de nombreuses expériences d'électrophysiologie où l'on a pu prouver une activité électrique de cette zone pendant l'exercice de la poursuite oculaire lors de stimuli visuels [42, 43].

Cette injection constitue réellement une opération chirurgicale, avec toutes les règles d'asepsie, d'anesthésie, d'analgésie qui en découlent.

La pré-anesthésie est réalisée par une injection en intramusculaire de diazépam, suivie par l'administration de kétamine et d'un neuroleptique (acepromazine) et d'atropine. Un accès veineux est aménagé et l'anesthésie générale profonde est induite par l'administration d'une dose initiale de 10 mg/kg de propofol puis entretenue par des doses supplémentaires d'anesthésique pendant l'opération si nécessaire. L'animal est intubé et est surveillé avec un électrocardiogramme.

Après l'opération, le singe est remis en cage individuelle, dans un compartiment de l'animalerie réservé aux singes infectés, de sécurité biologique maximale (niveau L3). L'état de santé de l'animal est surveillé régulièrement, ceci permettant notamment de vérifier qu'il reste en phase asymptomatique ; ce temps d'incubation du traceur viral pouvant durer jusqu'à 5-6 jours. Les deux singes étudiés lors de notre étude ont été soumis à des temps d'incubation de 2 jours et 2,5 jours, qui correspondent au transport rétrograde du virus aux neurones afférents au site injecté (2 jours) et le passage à travers une synapse supplémentaire (2,5 jours).

2.2.3. Sacrifice du singe et récupération de l'encéphale

Le singe est anesthésié à nouveau selon la procédure décrite ci-dessus, puis il est euthanasié à l'aide d'un barbiturique, le pentobarbital par une injection en intramusculaire à la dose létale de 30 mg/kg IV.

Ensuite, le singe est perfusé par voie transcardiaque, après avoir ouvert le sternum, à l'aide d'une canule clampée introduite dans le ventricule gauche. L'oreillette droite est incisée pour permettre la sortie du sang et des effluents de perfusion. Les solutions de perfusion contiennent :

- 1) une solution de lavage : de la solution saline physiologique tamponnée au phosphate : PBS (Phosphate Buffered Saline) pour laver le sang, suivie par
- 2) du paraformaldéhyde à 4 % qui permet la fixation des structures des tissus, l'inactivation du virus et l'immobilisation *in situ* des antigènes rabiques, ainsi que l'inactivation du virus dans les tissus (grâce à une baisse de fonction de la protéine G) sans perturbation de la réaction immunologique par la suite. Et enfin
- 3) une solution de sucrose à 10 % tamponnée. Cette solution est hyperosmolaire et permet la déshydratation des cellules empêchant ainsi leur éclatement lors de la congélation, éclatement qui serait dû à la formation de cristaux de glace.

Après perfusion-fixation, la récupération du cerveau est envisagée. Après décapitation, on monte la tête fixée sur les barres d'oreille d'un appareil stéréotaxique et on enlève le scalp. La calotte osseuse est découpée avec une scie sauteuse, puis le cerveau est dégagé lentement de l'os l'aide d'une pince osseuse (« bone rongeurs »).

Ensuite, on ouvre et on dégage lentement la dure mère à la pince. Puis on coupe le cerveau en deux dans le sens de la largeur sur le plan stéréotaxique de manière à obtenir deux demi-blocs (rostral et caudal) garantissant le respect de nos mesures et des coordonnées de référence applicables à tous les cerveaux.

Enfin on place le cerveau à 4° dans le sucrose 10 %, solution hyperosmolaire déshydratant les cellules et empêchant donc l'éclatement des cellules causé par la formation de cristaux de glace.

Avant la réalisation des coupes, l'encéphale est inclus en gélatine 10 % elle-même ensuite fixée avec le paraformaldéhyde 4 % (rôle de fixateur) pendant 1-2 heures. Le cerveau est ensuite conservé après enrobage dans du tampon PBS avec du sucrose 15 %.

2.3. Réalisation et traitement des coupes

2.3.1. Réalisation des coupes à l'aide d'un microtome à congélation

L'encéphale est congelé à -20 °C et est donc suffisamment dur pour être coupé finement (des tranches de 50 micromètres).

L'ensemble des coupes est réparti en huit séries parallèles de six puits chacune, soit un total de 48 puits chacune, pour 1 500 coupes environ par cerveau.

Ensuite les coupes vont subir un traitement immunocytochimique à l'aide d'une méthode utilisant trois séries d'anticorps et une réaction d'oxydoréduction finale permettant la visualisation du virus rabique.

2.3.2. Révélation du virus rabique

Pour l'immunohistochimie, les coupes sont préalablement traitées :

- perméabilisation des membranes cellulaires avec un détergent dont les plus utilisés en immunocytochimie sont le Triton X100 et la saponine n'interférant peu ou pas avec la réaction antigène-anticorps ;
- blocage des sites d'adsorption des anticorps et des sites immunoréactifs non spécifiques par des protéines qui sont ajoutées dans les tampons d'incubation (PBS ou TBS) telles que BSA 0,2 % ou avec 10 % de sérum normal, ou encore avec de la gélatine 0,2 %. L'albumine BSA est présente dans les tampons pour réactions immunocytochimiques car elle évite une adsorption non spécifique des anticorps sur les coupes, bloque les sites réactifs éventuellement présents dans les tissus (fixateur, milieu d'inclusion incomplètement polymérisé, etc.) et enfin bloque les anticorps anti-albumine présents dans de nombreux anti-sérums car l'immunisation est très souvent réalisée avec un antigène couplé à de l'albumine pour en augmenter l'antigénicité.

On peut alors procéder à la réaction immunocytochimique en tant que telle.

Dans un premier temps, le tissu est incubé dans l'anticorps primaire (ici un anticorps de souris anti-rage) pendant une nuit à 4 °C.

Cette étape est ensuite suivie par une incubation de 2 heures à température ambiante avec un anticorps secondaire dirigé contre l'espèce animale qui a généré l'anticorps spécifique (ici des anticorps d'âne anti-souris).

Puis un troisième anticorps de souris anti-peroxidase intervient lors d'une incubation de 2 heures à température ambiante. Cet anticorps est dirigé contre la peroxidase et complexé avec son antigène, formant ainsi un complexe peroxidase-anti-peroxidase, le fameux complexe PAP (fig.10).

Entre chaque incubation ont lieu des rinçages au PBS.

La pénétration des anticorps au sein des coupes de tissus est améliorée si l'on exerce une agitation douce et continue pendant l'incubation.

Lors de la technique PAP, le deuxième anticorps est donc pris en sandwich entre l'anticorps primaire et le complexe PAP, qui est utilisé comme révélateur.

Ce système révélateur utilise donc la peroxidase, enzyme à action oxydante qui a comme substrat l'eau oxygénée H₂O₂. Ainsi en présence de son substrat et d'un réactif la DAB diaminobenzidine, une réaction d'oxydoréduction s'effectue et la DAB oxydée donne un produit brun en microscopie optique.

DAB incolore + H₂O₂ → DAB couleur marron.

Les produits de réaction sont sensibles à la lumière ; on réalisera donc les révélations à l'abri de toute lumière vive et l'on conservera les préparations révélées à l'obscurité.

La DAB étant un produit cancérigène, la manipulation a lieu sous sorbonne et avec des gants.

Etapes de réaction immunoperoxidase (PAP)

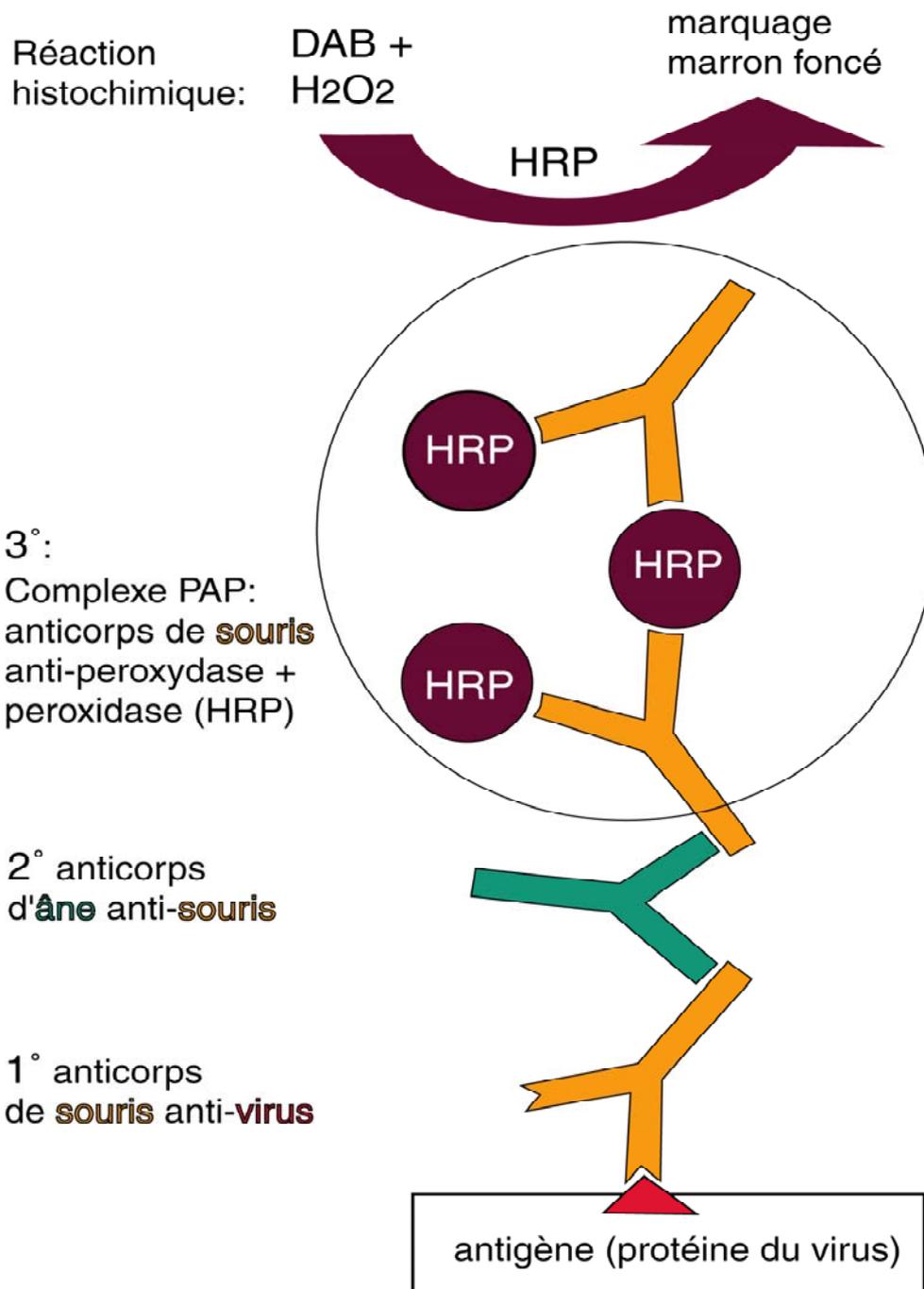


Figure 12 : Illustration de la réaction pour la formation du complexe PAP.

2.3.3. Montage des coupes et contre-coloration au violet de Crésyl (fig.13)

Afin de pouvoir être observées au microscope, les coupes obtenues sont montées sur des lames de gélatine pour en assurer l'adhérence, puis sont séchées.

La préparation avant coloration nécessite le montage, puis un séchage de 3 jours et enfin une déshydratation lente par des bains d'alcool successifs (50°, 70°, 100°).

On termine par un bain d'alcool à 70 °C dans une étuve à 41 °C toute une nuit.

On peut alors entamer le processus de contre-coloration. Le Crésyl violet est un colorant du groupe des oxazines. Il s'avère très intéressant à cause de ses remarquables qualités métachromatiques. En cytologie, il colore le cytoplasme en bleu et la chromatine des noyaux en rouge violet. On peut le laisser agir de 15 minutes à 12 heures, sans crainte de surcoloration.

La coloration au violet de Crésyl permet de différencier les structures comme la substance blanche et la substance grise grâce à leurs différentes réactivités vis-à-vis du colorant (car la substance blanche n'est pas colorée). Ceci permet donc l'obtention d'une image nuancée en microscopie optique. On parle de contre coloration car elle a lieu après la coloration permettant le marquage des tissus atteint par le virus rabique.

La veille au soir, il faut s'assurer que le pH du colorant mesuré à température ambiante et non agité est compris entre 3,68 et 3,71. Puis on le met à chauffer à l'étuve à 41 °C pendant 14 h.

Le lendemain, on revérifie le pH du colorant et on procède à la coloration qui consiste à la succession de nombreux bains : éthanol 50° pendant 60 secondes, eau distillée pendant 30 secondes, Crésyl violet pendant 2 heures à 41 °C, rapide passage dans l'eau distillée, 350 ml d'eau distillée + 1,5 ml d'acide acétique glacial pendant 30 secondes, éthanol 70° 95° 100° à chaque fois 60 secondes, Xylène I pendant 5 min et enfin Xylène II pendant 4 minutes.

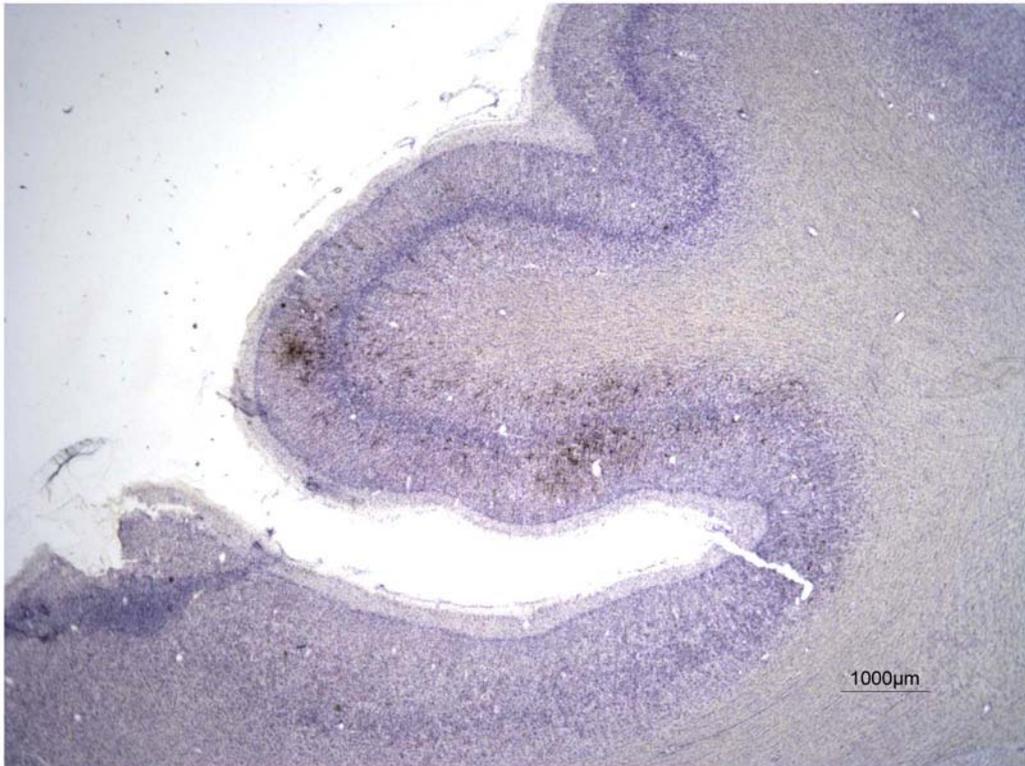


Figure 13 : Exemple de contre-coloration au violet de Crésyl d'une coupe de cerveau de macaque infecté par le virus de la Rage suite à l'injection dans MSTl.

2.4. Analyse des coupes grâce au logiciel Neurolucida (fig. 14)

L'objectif est d'obtenir une cartographie des réseaux neuronaux infectés. Ce logiciel permet de visualiser et d'analyser les coupes marquées et colorées.

Le logiciel Neurolucida nécessite l'utilisation de plusieurs éléments :

- un microscope optique dont la platine est motorisée et mobilisée par un « joystick » relié à l'ordinateur ;
- une caméra transférant les images microscopiques de la coupe vers l'écran du PC ;
- un module Lucivid qui permet la numérisation des images de l'écran du PC et leur transfert aux oculaires du microscope ;
- un ordinateur pour traiter et enregistrer les données transmises.

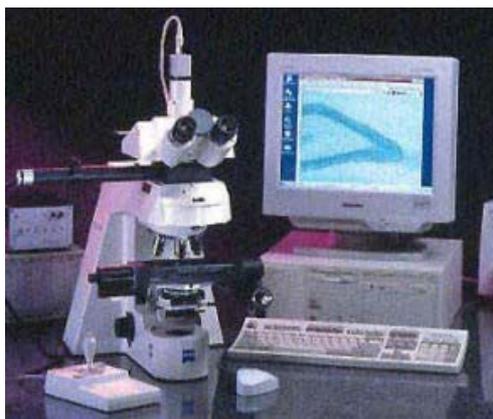


Figure 14 : Installation du système d'analyse NeuroLucida.

Le logiciel NeuroLucida et le Lucivid (caméra Lucida digitale) permettent de reporter sur l'ordinateur ce que l'on voit à travers le microscope et inversement. En regardant dans les oculaires, on obtient une image combinée de la coupe en microscope optique et de la fenêtre Windows de l'écran de l'ordinateur.

On effectue tout d'abord une schématisation d'une coupe d'encéphale en délimitant les contours visibles grâce à la contre coloration au Crésyl violet puis la limite entre la couche VI du cortex et la substance blanche. Enfin d'autres structures facilement reconnaissables sont délimitées (cervelet, tronc cérébral).

Ensuite les corps neuronaux coupés transversalement sont cartographié (et peuvent être comptés) et classés par ordre croissant d'intensité de marquage : neurones de classe 1, 2 ou 3 (fig. 15).

Les neurones de classe 1 sont ceux dont le corps cellulaire est très pâle, on ne voit pas ou presque pas les dendrites ou l'axone.

Le neurone de classe 2 sont ceux dont le corps cellulaire est plus visible ; on commence à apercevoir les terminaisons dendritiques proximales.

Les neurones de classe 3 sont caractérisés par un marquage très intense également des dendrites distales (l'ensemble de l'arborisation dendritiques est visualisé).

Cette distinction est basée sur l'observation [84] que lors de la réplication du virus de la Rage, le marquage initial est limité au corps cellulaire (qui est le site de la réplication virale) (neurone de classe 1), puis il diffuse progressivement aux dendrites distales des neurones (classes 2 et 3). Cette distinction est donc utilisée comme hypothèse de travail afin de la comparer à la cinétique du transfert du virus (les neurones de classe 1 étant théoriquement ceux qui ont reçu le virus en dernier). Néanmoins, la véritable distinction de l'ordre de connexions nerveuses marquées est faite sur la base de la cinétique du virus, soit l'étude de la propagation du virus à des intervalles successifs.

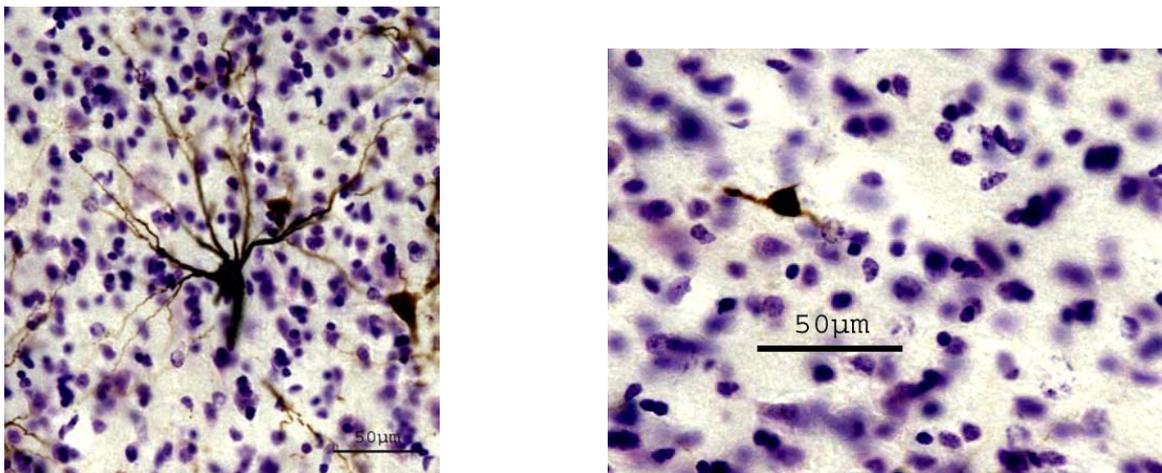


Figure 15 : Exemples de neurones marqués de classe 3 (gauche) et 2 (droite).

L'ordinateur garde en mémoire tous les contours et les neurones marqués, en établissant leurs coordonnées par rapport à un point de référence déterminé. On obtient finalement une schématisation de la coupe qui respecte les distances réelles entre les différents objets pointés et dans laquelle on peut effectuer des comptages de neurones marqués dans les différentes régions du cerveau.

Le logiciel Neuroexplorer nous permet, quant à lui, d'éditer ce schéma tiré de Neurolucida. Les neurones marqués répondent au code de couleur suivant : bleu pour les neurones de classe 1, vert pour la classe 2, et rouge de classe 3.

En superposant toutes les coupes d'un même cerveau, on peut également reconstituer des réseaux neuronaux en trois dimensions grâce aux logiciels Neurolucida edit et solid model. Cette technique, appliquée à l'analyse de la propagation transneuronaire du virus, permet de clarifier l'organisation des connexions entre les différentes aires corticales étudiées et permettre une meilleure visualisation de l'ensemble de ces connexions dans un cerveau virtuellement reconstruit.

Tous ces schémas obtenus après l'exploitation des coupes des deux singes sacrifiés pour cette expérience, on peut alors identifier les zones marquées après injection du virus rabique dans l'aire MSTl et les comparer par rapport à ce qui est écrit dans la littérature.

3. RESULTATS ET DISCUSSION

3.1. Aires du cortex temporal et voies de traitement de l'information visuelle (fig. 16)

Le flux de l'information visuelle est transmis au cortex cérébral par deux voies principales, la *voie dorsale*, impliquée principalement dans la localisation et le traitement du mouvement visuel dans l'espace, et la *voie ventrale* qui est impliquée dans la reconnaissance des objets [87].

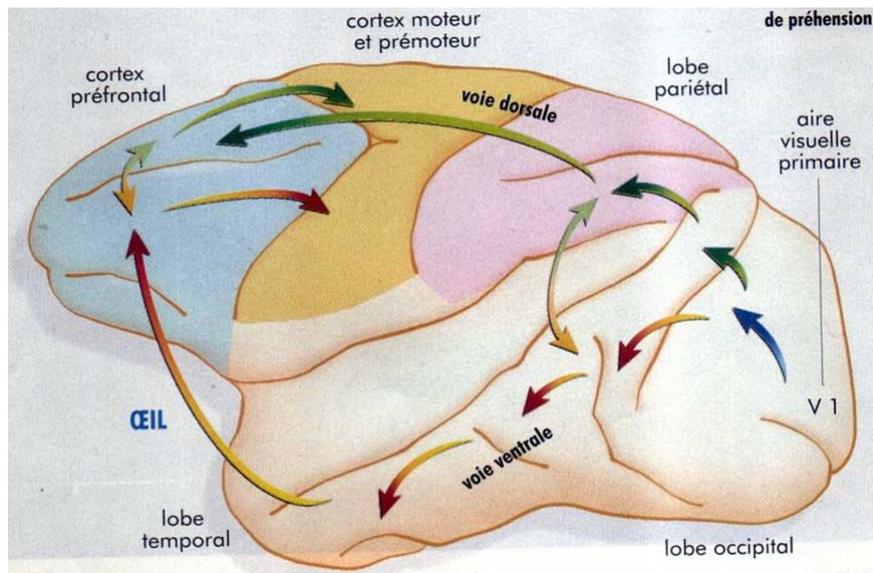


Figure 16 : Voies dorsale et ventrale de traitement de l'information visuelle. Les informations visuelles sont transformées par la rétine (non représentée ici) en influx nerveux. Les informations partent de l'aire visuelle primaire suivent deux voies, une voie dorsale et une voie ventrale. La voie ventrale semble spécialisée pour reconnaître l'objet, la voie dorsale pour agir sur cet objet. Les deux voies doivent interagir et être coordonnées, le problème est de savoir comment.

Le réseau de la **voie dorsale** impliqué dans l'analyse du mouvement comporte la transmission de l'information visuelle dérivée de la rétine au thalamus (noyau genouillé latéral dorsal), et du thalamus au cortex visuel primaire (V1, cortex strié dans le lobe occipital) (fig. 17). L'aire V1 projette directement à l'aire visuelle V2 ainsi que à l'**aire médio-temporale (MT, V5 chez l'homme)**, qui est située sur la partie postérieure du sillon temporal supérieur [87]. L'aire MT projette à la fois à l'aire médio-temporale supérieure (MST), également située dans le cortex temporelle, ainsi que à l'aire intrapariétale ventrale (VIP) du cortex pariétal. Ces deux aires projettent à leurs tours à certaines autres aires du cortex pariétal (aire 7a) et à l'aire prémotrice (PM), impliqué dans la programmation du mouvement. Dans chacun des relais neuronaux de la voie dorsale, le champs récepteurs des aires impliquées deviennent de plus en plus larges et complexes, ainsi que pluri-modales en raison de la convergence de modalités

sensorielles additionnelles, particulièrement au niveau des aires pariétales comme VIP (vestibulaire, somatosensorielle).

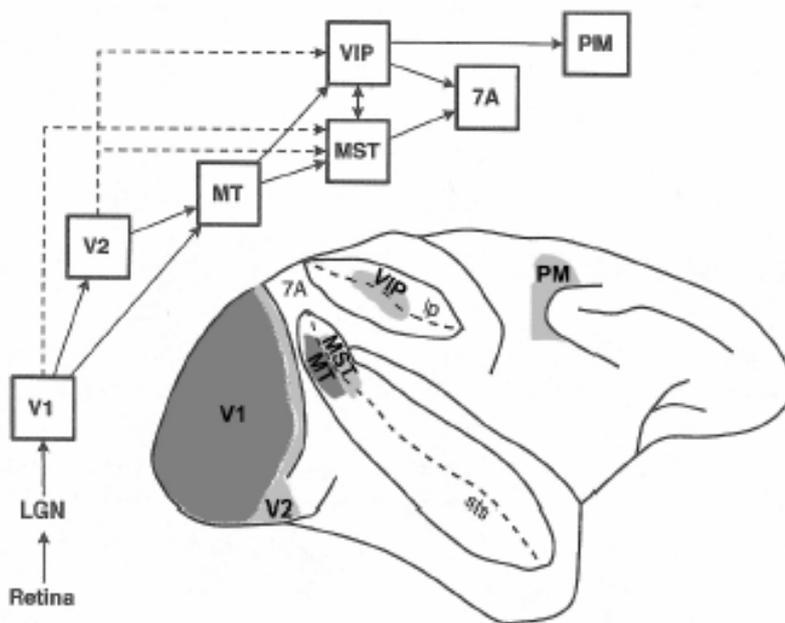


Figure 17 : Principales aires corticales sensibles au mouvement dans la voie corticale visuelle dorsale chez le primate sur une vue latérale de l'hémisphère cérébral. Le sillon temporel supérieur (sts) et le sillon intrapariétal (IP) sont ouverts pour montrer les aires qu'ils contiennent. La figure résume les connexions visuelles dérivées de la rétine et les interconnexions entre les différentes aires (connexion forte : ligne pleine; connexion faible : ligne pointillée). LGN : noyau géniculé latéral. V1 : cortex strié. V2 : aire visuelle secondaire. MT : aire médio-temporale. MST : aire médio-temporale supérieure. VIP : aire intrapariétale ventrale. PM : aire prémotrice [12].

3.1.1. Propriétés des différentes aires visuelles du lobe temporal

a) L'aire médio-temporale (MT)

L'aire MT, qui reçoit des afférences directes par V1 ainsi que par V2, se distingue de l'aire visuelle striée par la taille de champs récepteurs de ces neurones, qui sont beaucoup plus larges que ceux des neurones des aires striées, et par leur sensibilité au mouvement complexe. En effet, les neurones de l'aire MT répondent à la vitesse et à la direction d'un stimulus visuel, ainsi qu'à son orientation, bien que d'une façon transitoire, contrairement à V1.

A l'intérieur de l'aire MT, une distinction a été faite entre deux parties sur la base des différences des champs récepteurs visuels [23]. On a identifié donc la partie dite **centrale** de MT (**MTc**), fortement myélinisée, qui contient une représentation de la partie centrale (fovéale) du champ visuel rétinien controlatéral, et une division dite **périphérique** (**MTp**), qui contient exclusivement une représentation de la périphérie du champs visuel. Ces différences des champs récepteurs visuels sont dues au fait que MT et MTp reçoivent les signaux visuels par différentes parties du cortex strié, qui à leur tour reçoivent les afférences visuelles dérivées de différentes parties de la rétine [88].

L'implication de l'aire MT dans la perception du mouvement a été mise en évidence par des expériences comportementales chez le primate. L'inactivation chimique de l'aire MT entraîne une élévation du seuil de perception du mouvement visuel [26]. De plus, des lésions focales de MT entraînent l'impossibilité d'analyser le mouvement visuel (dans la région rétinienne représentée dans MT) pour maintenir la poursuite oculaire. Sur la base de ces résultats il a été proposé que MT est impliqué dans l'analyse du mouvement visuel pour toute activité qui dépend de celui-ci, que ce soit la génération ou la perception du mouvement.

b) L'aire médio-temporale supérieure (MST)

Les neurones de MST ont des champs récepteurs de plus grande taille que ceux de MT [23], qui répondent à la direction et à la vitesse d'un stimulus visuel. De plus, certains neurones sont sensibles à la disparité binoculaire. Enfin, certains neurones de MST sont sensibles aux mouvements oculaires et ils sont aussi modulés lorsque l'animal subit une rotation du corps dans l'obscurité (stimulation vestibulaire pure) ou une translation du corps [11].

Comme MT, l'aire MST est divisée en plusieurs parties, sur la base des leurs propriétés et particulièrement de la représentations de la rétine. La partie **dorsale de MST (MSTd)**, qui est située sur le banc dorsal du sillon temporal supérieur (sts) en position dorsomédiale par rapport à MT, répond préférentiellement à des stimuli visuels de grande taille et de ce fait est plus susceptible d'être impliquée dans la perception du mouvement propre [47]. A noter que l'aire MSTd est encore divisée en deux parties, une partie dite **périphérique (MSTp)**, qui contient une représentation de la périphérie du champ visuel et une partie dite **centrale (MSTc)** qui contient une représentation de la partie centrale du champ visuel [8, figure 18]. A l'intérieur de MSTd, seulement sa partie dite centrale est impliquée dans la poursuite oculaire [47].

Il existe encore une autre représentation visuelle dans le cortex temporal situé sur le banc ventral du sillon temporal supérieur (sts) en position latérale par rapport à MT. Cette partie a été définie par certains auteurs comme la portion **latéro-ventrale de MST (MST latéral, MSTl)** [47]. Cette même aire est appelé FST par d'autres auteurs [8, 23], car elle fait partie du fundus du sillon temporal supérieur (FST), mais elle ne forme qu'une partie du cortex appelée FST. Cette aire MSTl (qui fait partie de FST) reçoit des projections directes de MT et contient des représentations centrales et périphériques du champ visuel (fig. 18). La portion de MSTl qui contient une représentation centrale (fovéale) rétinienne est spécialisée dans la poursuite oculaire [47].

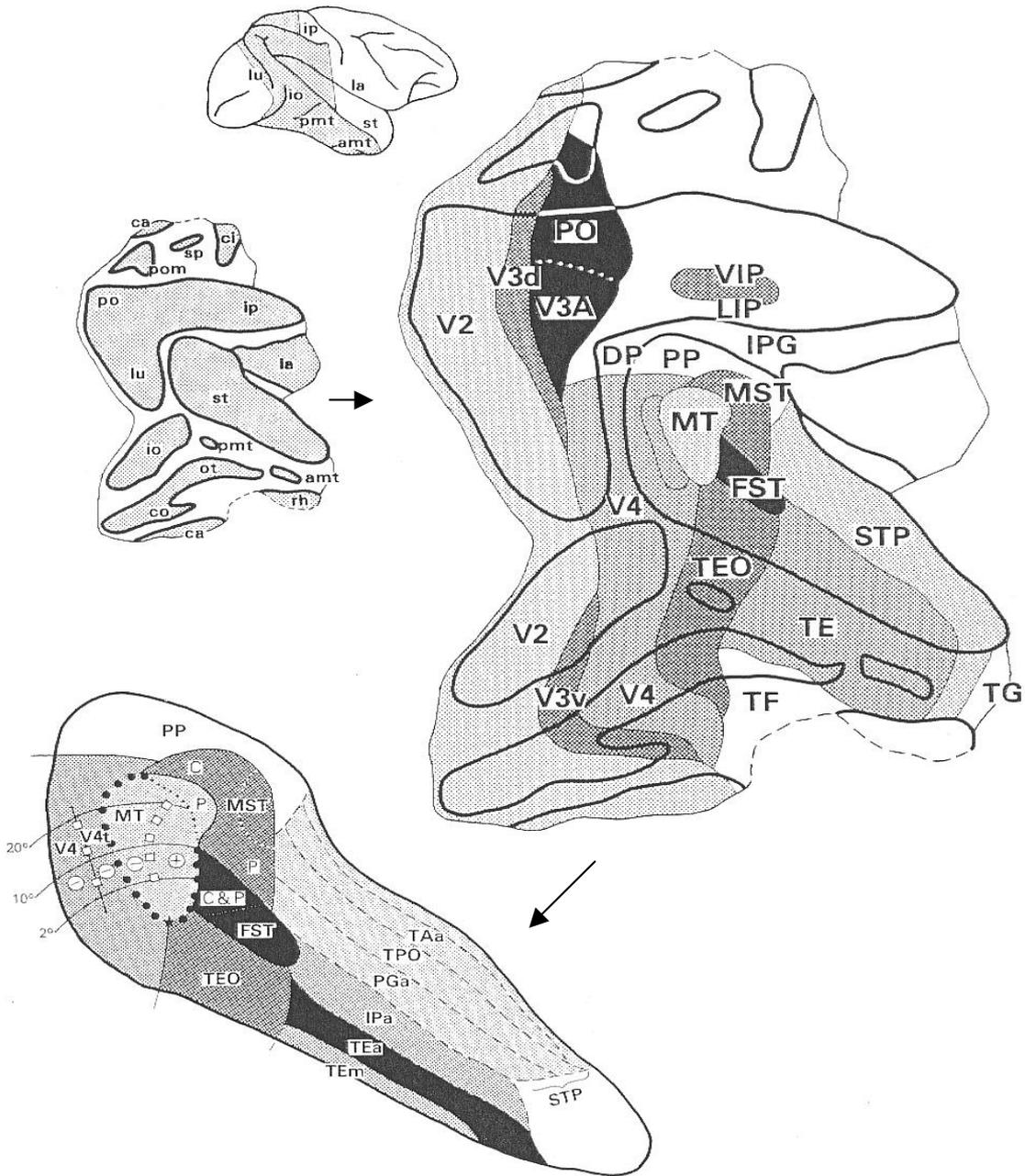


Figure 18 : Neurolocalisation de MST parmi les autres aires visuelles.

Cette dernière région (MSTl) a fait l'objet de notre étude.

3.1.2. Différences fonctionnelles entre MST et MT en ce qui concerne les mouvements de poursuite.

Notons que l'activité de poursuite de neurones de MT est déclenchée uniquement par le déplacement visible d'objets sur la rétine (elle dépend de l'arrivée à MT d'afférences visuelles relatives au mouvement d'objets). En revanche, certains neurones de MST continuent à répondre au mouvement d'objets selon une trajectoire préalablement définie même lorsque ces objets ont été masqués par un écran, donc *en l'absence de déplacement visible de ces objets*. Ces neurones de MST déchargent également lors de la poursuite d'une cible *imaginaire* [41]. En définitive, certains neurones de MST sont capables de répondre à la perception du mouvement d'objets *indépendamment de la présence d'afférences visuelles* (rétiniennes) relatives au déplacement d'objets sur la rétine. De plus, *leur décharge persiste également quand le déplacement d'objet sur la rétine est réduit par un mouvement des yeux ou de la tête* [43]. Autrement dit, l'objet d'intérêt, qui est en mouvement, est correctement perçu comme étant en mouvement bien que son image soit stable sur la rétine en raison des mouvements de la tête ou des yeux. Au contraire, le fond, bien qu'il soit en mouvement sur la rétine en raison du mouvement des yeux ou de la tête, est correctement perçu comme stationnaire. Ces réponses de certaines neurones de l'aire MST implique que cette aire est impliquée dans la construction de représentations de l'espace extra-personnel par l'intégration de multiples afférences, pas seulement visuelles (rétiniennes, par l'intermédiaire de MT) mais aussi concernant les mouvements de la tête et des yeux, dont l'origine et le nombre de synapses impliquées restent encore élusives.

L'objectif de cette étude est de clarifier l'origine d'afférences polysensorielles et polysynaptiques à MSTl par transfert transneuronal rétrograde du virus de la Rage.

L'étude comporte des expériences chez deux macaques, dans lesquels une petite quantité du virus de la Rage a été injectée dans l'aire MSTl. Le site d'injection dans MSTl a été préalablement identifié par des enregistrements chez le macaque vigile exécutant des tâches visuelles de poursuite. La stimulation de ce site induit des modifications de poursuite selon la

direction préférée, alors que l'inactivation du site (par le muscimol) induit des déficits des mouvements de poursuite ainsi que des effets sur les mouvements de la main. Ces expériences d'électrophysiologie confirment que l'aire MSTl joue un rôle dans l'initiation et le maintien du mouvement de poursuite. Réaliser une cartographie des réseaux neuronaux afférents à MSTl permet de révéler ces interactions avec d'autres structures cérébrales corticales et sous corticales.

3.2. Résultats

L'injection du traceur viral a été suivie par un temps de transport de 2 jours après injection (expérience MSTl-1) et 2 jours et demi (expérience MSTl-2), afin d'étudier la cinétique de propagation du virus dans les circuits afférents à l'aire corticale injectée.

L'analyse effectuée montre que les résultats obtenus à 2 jours (expérience MSTl-1) mettent en évidence les afférences directes à MSTl. A 2 jours et demi (expérience MSTl-2), le virus a traversé une synapse de plus.

3.2.1. Expérience MSTl-1

a) Site d'injection dans MSTl-1

Dans toutes les expériences, la délimitation entre MT et MSTl est faite sur la base du marquage de fibres au chlorure d'or (MT étant caractérisée par une myélinisation beaucoup plus dense que les aires environnantes).

Les résultats (fig. 19) montrent que l'injection du virus dans MSTl a impliqué également une petite partie de MT. Notons que l'injection est limitée aux couches plus profondes (infragranulaires) du cortex. Le marquage obtenu dans cette expérience est illustré dans une série de coupes (voir figures), qui sont numérotées en direction caudo-rostrale.

MSTI-1: 62
site d'injection

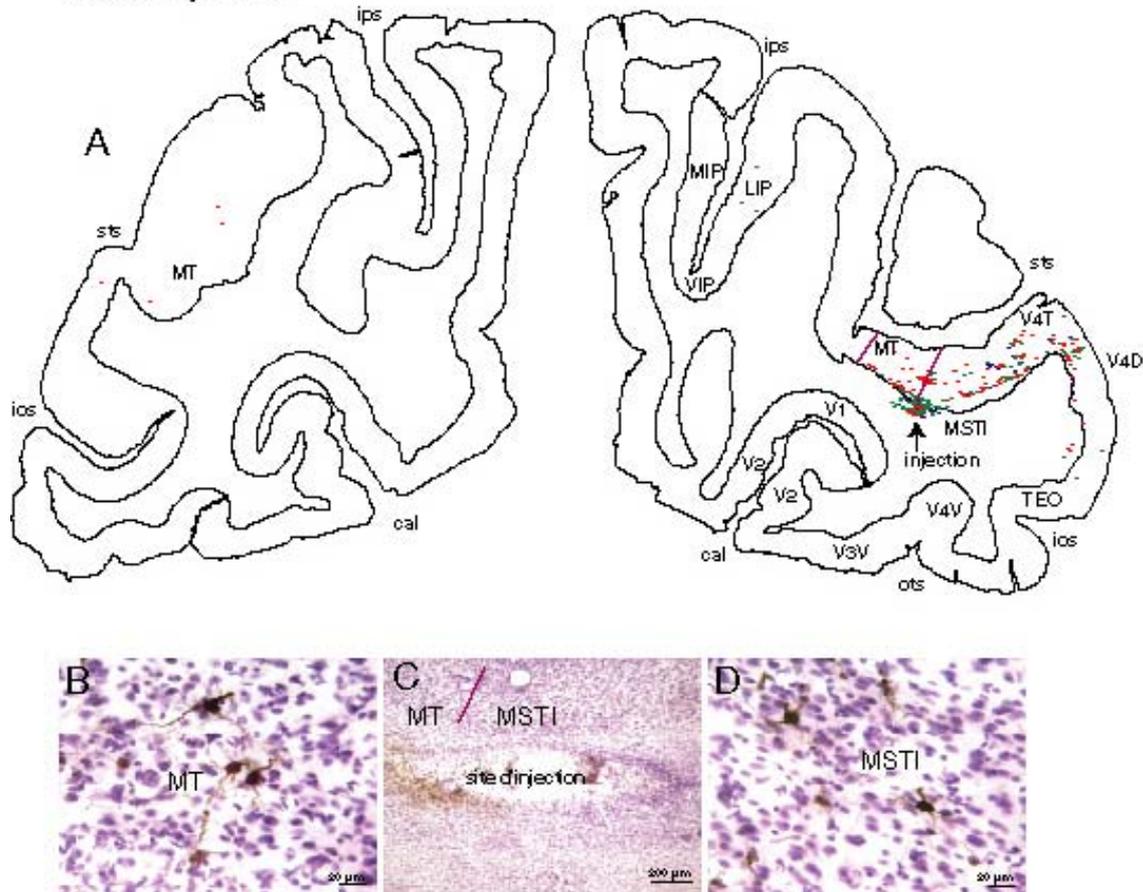


Figure 19 : Site d'injection dans MSTI-1, coupe 62.

A : l'injection du virus dans MSTI implique également une petite partie de MT. Traits rouges : bords de MT définis par le marquage de fibres au chlorure d'or. Notons que l'injection est limitée aux couches plus profondes (infragranulaires) du cortex.

B : exemple de marquage rétrograde dans MT.

C : site d'injection.

D : exemple de marquage dans MSTI.

b) Aires sous corticales marquées dans le cas de MSTl-1

On identifie du marquage dans le thalamus (pulvinar), dans le claustrum et dans le noyau basal de Meynert (B).

Le pulvinar est classiquement subdivisé en 4 noyaux : le médial (MPul), le latéral (LPul), l'inférieur (IPul) et l'oral (OPul).

MPul est connu pour être un centre d'intégration et LPul et IPul sont engagés dans des fonctions visuelles.

Dans le thalamus, le marquage est limité à la partie caudale du pulvinar, et il implique uniquement la partie ventrale du noyau pulvinar latéral (LPul) (fig. 20), qui innerve MSTl [9].

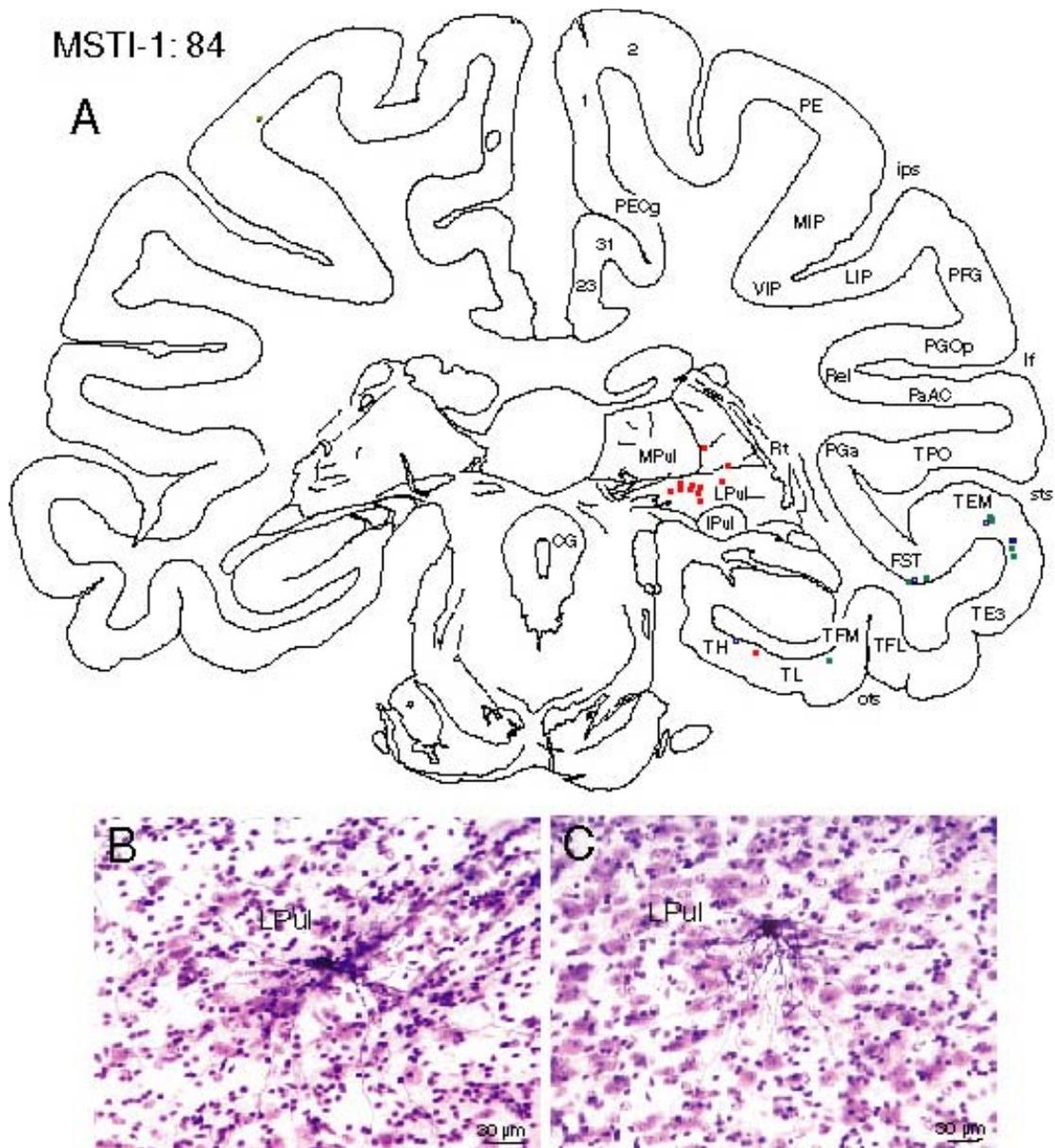


Figure 20 : Expérience MSTI-1, coupe 84.

A : marquage rétrograde dans le thalamus : les neurones marqués sont situés dans la partie ventrale du pulvinar latéral (LPul) du côté ipsilatéral au site d'injection. Notons également dans A la présence de neurones marqués dans certaines aires du cortex temporal ipsilatéral au site d'injection, et rostral au site d'injection (FST, TEM, TFM, TH)

B et C : exemples de neurones marqués dans LPul.

Du côté ipsilatéral au site d'injection, des neurones marqués sont trouvés également dans le noyau basale de Meynert (B) et dans le claustrum (Cl) (fig. 21). Dans le claustrum, les neurones marqués sont concentrés dans la partie ventrale du claustrum. Comme la partie ventrale du Pulvinar latéral, la partie ventrale du Claustrum et le noyau basal de Meynert ont des projections directes à MSTl (et MT) [9].

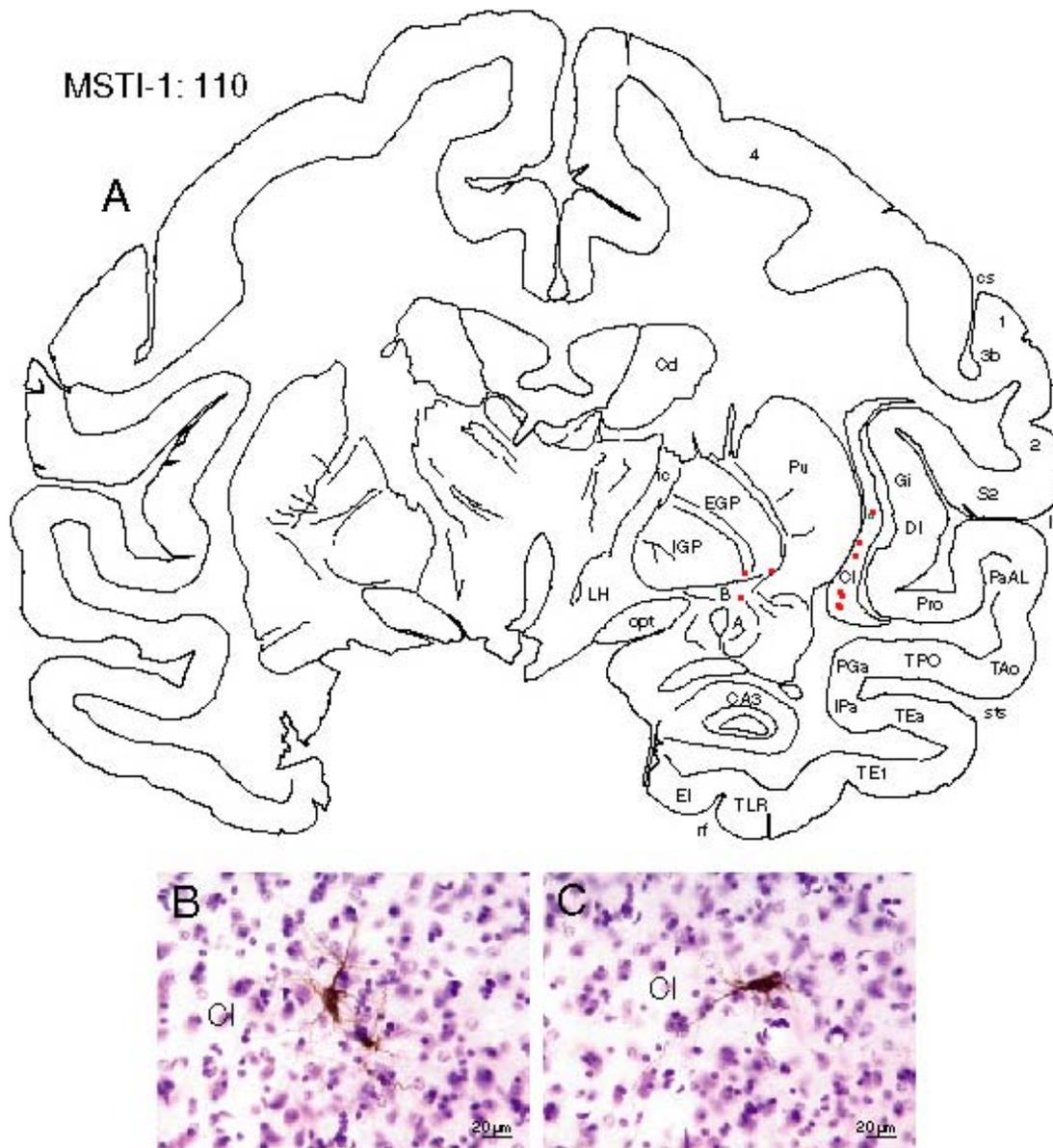


Figure 21 : Expérience MSTI-1, coupe 110.

A : distribution de neurones marqués dans le noyau basal de Meynert (B) et dans la partie ventrale du Claustrum (Cl) du côté ipsilatéral au site d'injection.

B et C : exemples de neurones marqués dans le claustrum.

Notons que les seules structures subcorticales marquées sont celles qui ont des projections directes au site d'injection. Des structures subcorticales qui reçoivent des projections dérivées du site d'injection, mais qui ne projettent pas au site d'injection, comme le noyau du pons, ne sont pas marquées. Cela confirme que le transport du virus de la Rage s'effectue uniquement en direction rétrograde (du site d'injection aux neurones qui l'innervent).

c) Aires corticales marquées dans le cas de l'expérience MSTI-1

Aires striées postérieures

Les zones adjacentes au sillon inférieur occipital sont marquées du côté ipsilatéral au site d'injection ; un marquage certes faible mais présent dans certaines coupes.

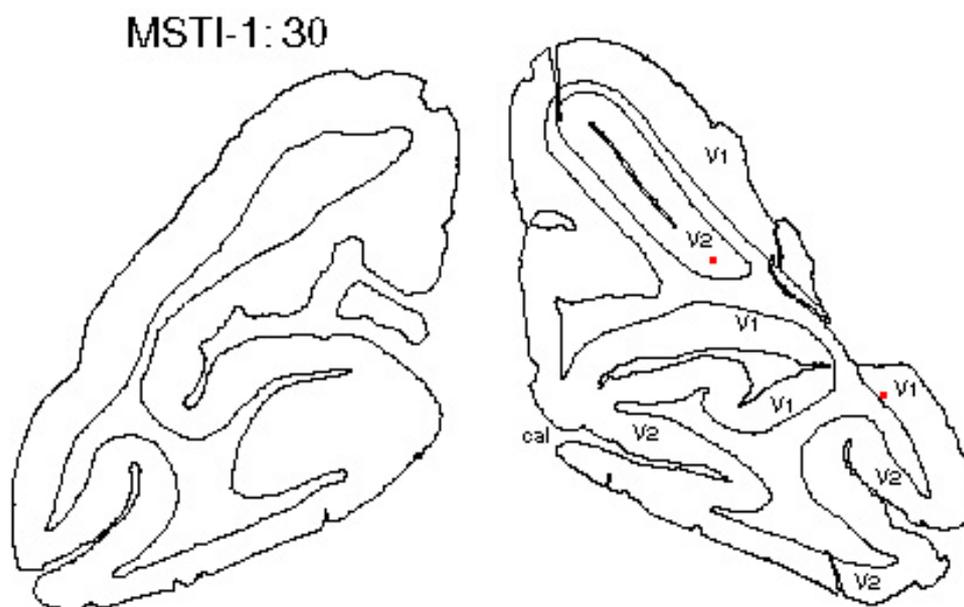


Figure 22 : Expérience MSTI-1, coupe 30. Partie caudale du lobe occipital, montrant la présence de deux neurones marqués dans les aires V1 et V2 du côté ipsilatéral au site d'injection (qui innervent MT).

En particulier, un très faible nombre de cellules marquées est trouvé dans l'aire visuelle primaire (V1) et un plus grand nombre de neurones marqués est retrouvé dans V2. Ces deux aires visuelles ne projettent pas directement à MSTl, mais elles innervent directement MT (également impliquée dans l'injection du virus dans MSTl-1).

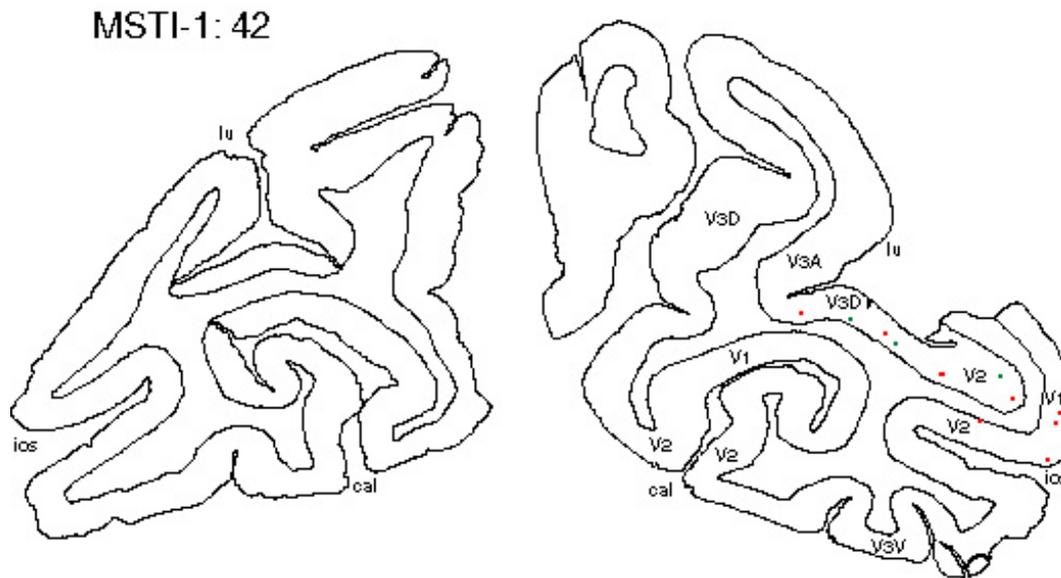


Figure 23 : Expérience MSTI-1, coupe 42, lobe occipital. Notons la présence de neurones marqués dans la partie latéral des aires V1, V2 et V3D V2 du côté ipsilatéral au site d'injection. Aucun marquage est observé de l'autre côté.

Les aires V3D, et V4 sont aussi marquées (voir fig. 23).

Ces aires sont les aires visuelles les plus postérieures.

Aires caudales du sts au niveau du site d'injection

Au niveau du site d'injection, il existe un marquage très important dans le cortex du côté ipsilatéral dans des aires situées dans le banc inférieur du sillon temporal supérieur (sts), et dans certaines aires visuelles sur la convexité adjacente au sts (voir fig. 19). Les neurones marqués sont très nombreux à l'intérieur de MSTl, comme dans MT, dans l'aire V4T (partie transitionnelle de V4 vers MSTl), et V4D, principalement dans sa partie dorsale.

Aires rostrales du sts et d'autres parties du cortex temporal

Dans le cortex du côté ipsilatéral au site d'injection, les neurones marqués sont nombreux dans des portions plus rostrales du banc inférieur du sillon temporal supérieur (sts), comparées aux aires MT, FST et TEOM. Des neurones marqués sont présents aussi dans le cortex de la convexité du lobe tempore (aires TEO, VEV et V4V) (fig. 24).

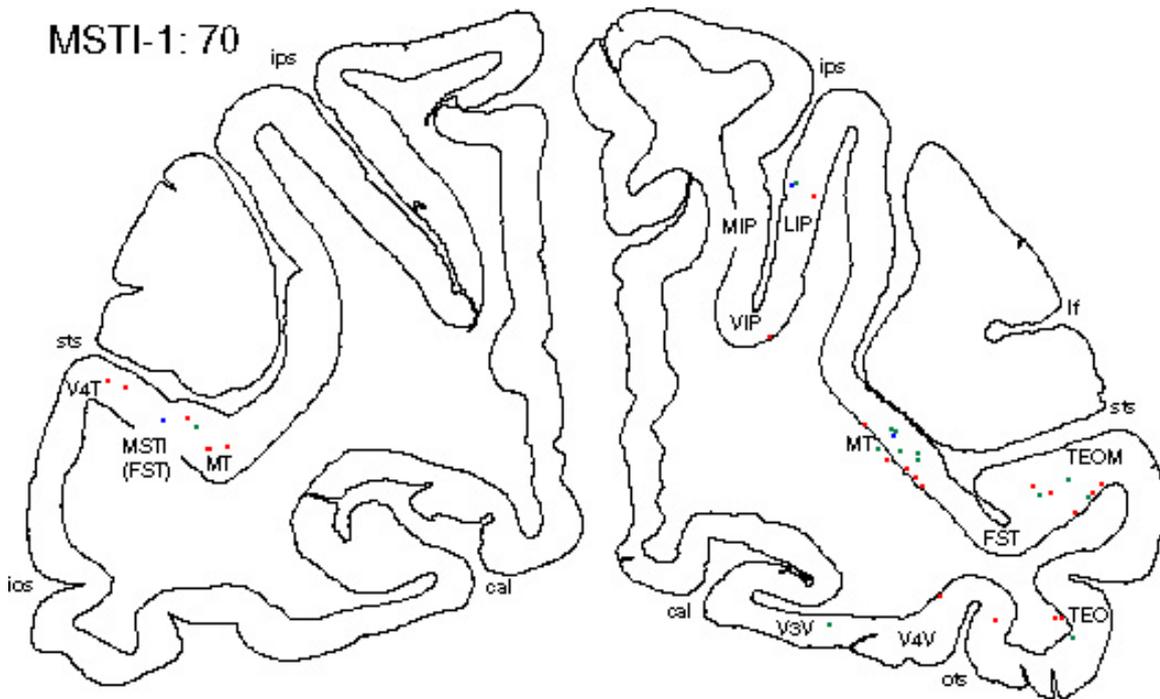


Figure 24 : Expérience MSTI-1, coupe 70, niveau rostral au site d'injection. Notons la présence de neurones marqués dans le cortex ipsilatéral au site d'injection dans l'aire MT, dans la partie avoisinante de FST, et TEOM au niveau du banc inférieur du sts, ainsi que dans les aires TEOM, TEO, V4V et V3V de la convexité. Du côté ipsilatéral au site d'injection, des neurones marqués sont présents également à l'intérieur du sillon intrapariétal, dans les aires VIP et LIP. Notons également des neurones marqués dans le cortex contralatéral (gauche), aires MT, MSTI et V4T.

A des niveaux encore plus rostrales du sillon temporal supérieur (voir fig. 20), un certain nombre de neurones marqués est trouvé dans des portions plus rostrales du banc inférieur du sts, dans FST et TEM, ainsi que dans plusieurs aires du cortex temporal ventral (TFM, TH) (fig. 20) ainsi que TFO, TE3 et TLO.

Aucun marquage n'est trouvé dans la partie plus rostrale du cortex temporal (voir fig. 21).

Aires pariétales

Dans le cortex pariétal du coté ipsilatéral au site d'injection, il existe un marquage faible dans le sillon intrapariétal (ips) au niveau de l'aire intrapariétale ventrale (VIP) et particulièrement dans l'aire intrapariétale latérale (LIP) (voir fig. 19 et 24). En revanche, aucun marquage n'est présent dans l'aire intrapariétale médiane (MIP).

Cortex frontal

Des études précédentes ont montré que une région du cortex frontal, le champs oculomoteur frontal (FEF) innerve MSTl, ainsi que d'autres aires su sillon temporal supérieur comme MT). Cependant, aucun marquage n'a été observé dans FEF dans l'expérience MSTl-1.

Aires corticales contralatérales au site d'injection

Dans le cortex contralatéral au site d'injection, des neurones marqués sont trouvés uniquement dans le banc inférieur du sts dans des régions correspondantes au site d'injections (MT, MSTl) et dans certaines portions du cortex du lobe temporal adjacent au sts (FST, V4T et V4D) (voir fig. 19 et 24). Les neurones marquées ont des connexions dite callosales, au site cortical contralatéral injecté.

3.2.2. Expérience MSTI-2

a) Site d'injection dans MSTI-2

Dans cette expérience, l'injection du virus est limitée à l'aire MSTI qui avait été visée par l'injection, sans aucune invasion des aires corticales adjacentes à MSTI. Notamment, l'absence d'invasion de l'aire MT a été vérifiée et documentée dans une série de coupes adjacentes par le marquage de fibres au chlorure d'or, qui permet de distinguer clairement MT de MSTI (sur la base de la forte myélinisation de l'aire MT).

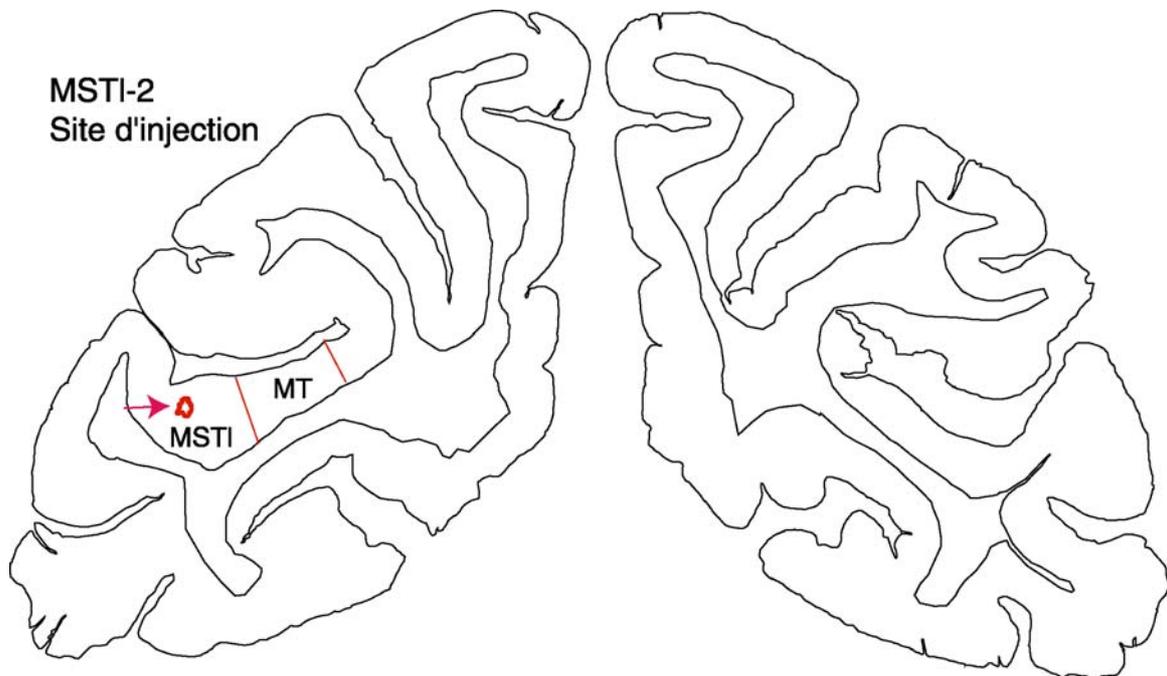


Figure 25 : Site d'injection dans l'expérience MSTI-2. Dans cette expérience l'injection du virus est limitée à l'aire MSTI. Traits rouges : bords de MT définis par le marquage de fibres au chlorure d'or.

Dans cette expérience, la migration du virus de la Rage a été étudiée à 2,5 jours après l'injection dans MSTl. Sur ces coupes, le marquage est beaucoup plus important vu les 12 heures supplémentaires de migration. A ce temps, dans les aires subcorticales marquées à 2 jours (comme le pulvinar et le claustrum), les neurones marqués deviennent beaucoup plus nombreux suite au transfert du virus à travers une synapse supplémentaire (voir par exemple le claustrum dans la fig. 26, qui illustre le claustrum dans l'expérience MSTl-2, comparer avec la fig. 21, qui montre le claustrum à 2 jours après injection).

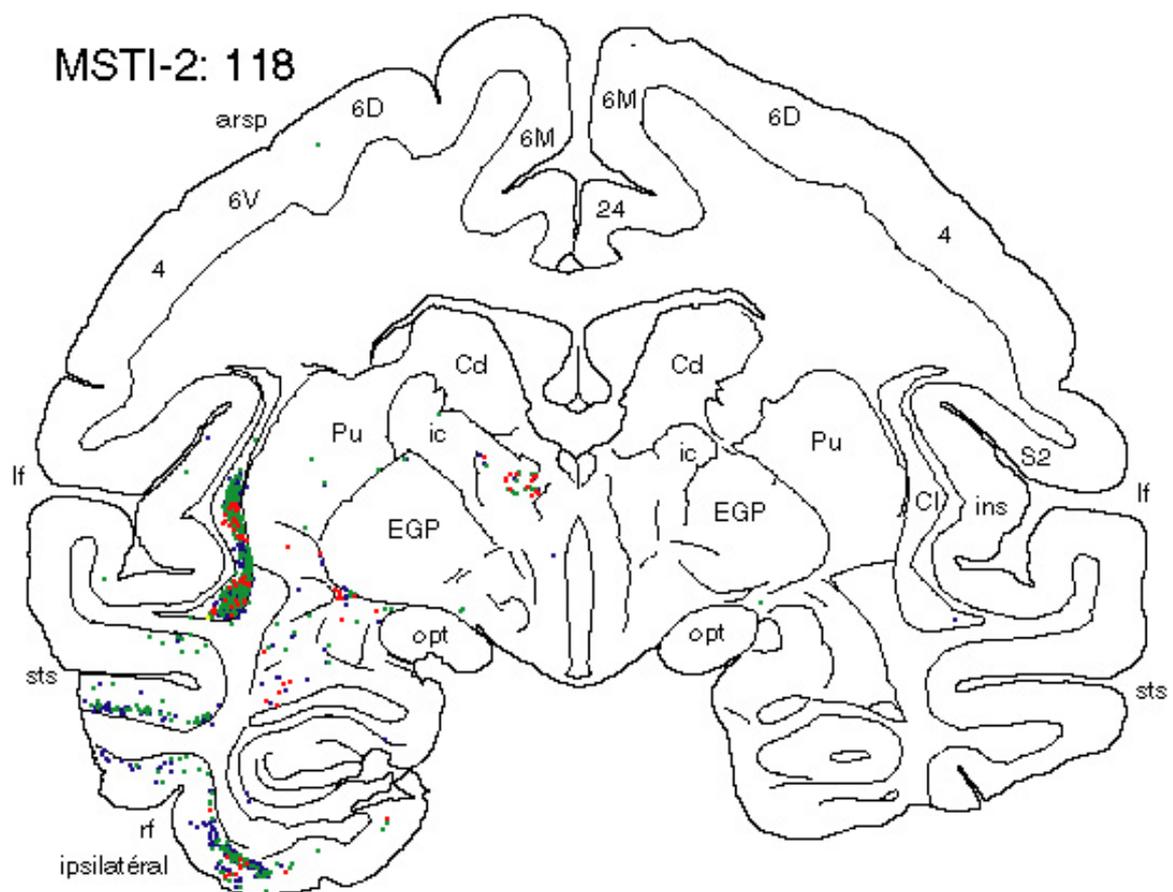


Figure 26 : Expérience MSTl-2, coupe 118. Notons la forte densité de neurones marquées à ce temps (2.5 jours) dans le claustrum (Cl) ipsilatéral au site d'injection (gauche). Les neurones marqués restent concentrés principalement dans la partie ventrale du claustrum, qui innerve MSTl et également d'autres aires du sillon temporele supérieur.

Le passage d'une synapse de plus est documenté à ce temps par un grand nombre d'observations. Un exemple est l'apparition du marquage à 2,5 jours (expérience MSTl-2) dans le noyau réticulaire du thalamus, qui n'était pas marqué à 2 jours après injection (voir MSTl-1, fig. 20). En effet, le noyau réticulaire du thalamus n'innervait pas directement le cortex injecté (ce qui explique l'absence de son marquage à 2 jours, quand seulement les connexions directes sont visualisées), mais il projette au cortex injecté par l'intermédiaire du noyau pulvinar latéral (marqué à 2 jours).

Le passage d'une synapse supplémentaire dans l'expérience MSTl-2 a été documenté également au niveau du cortex. Nous nous limiterons ici à décrire la distribution du marquage obtenu dans une région particulière du cortex frontal, le champ oculomoteur frontal.

b) Champ oculomoteur frontal (FEF) dans le cas de MSTl-2

Le cortex frontal contient deux aires visuelles : l'une située dorsomédialement (le champ oculomoteur supplémentaire, SEF) dont les lésions affectent l'exécution des saccades mais pas du mouvement de poursuite, et l'autre située dorsolatéralement appelée communément champ oculomoteur frontal (frontal eye field, FEF) dont les lésions engendrent des anomalies pendant les saccades et la poursuite.

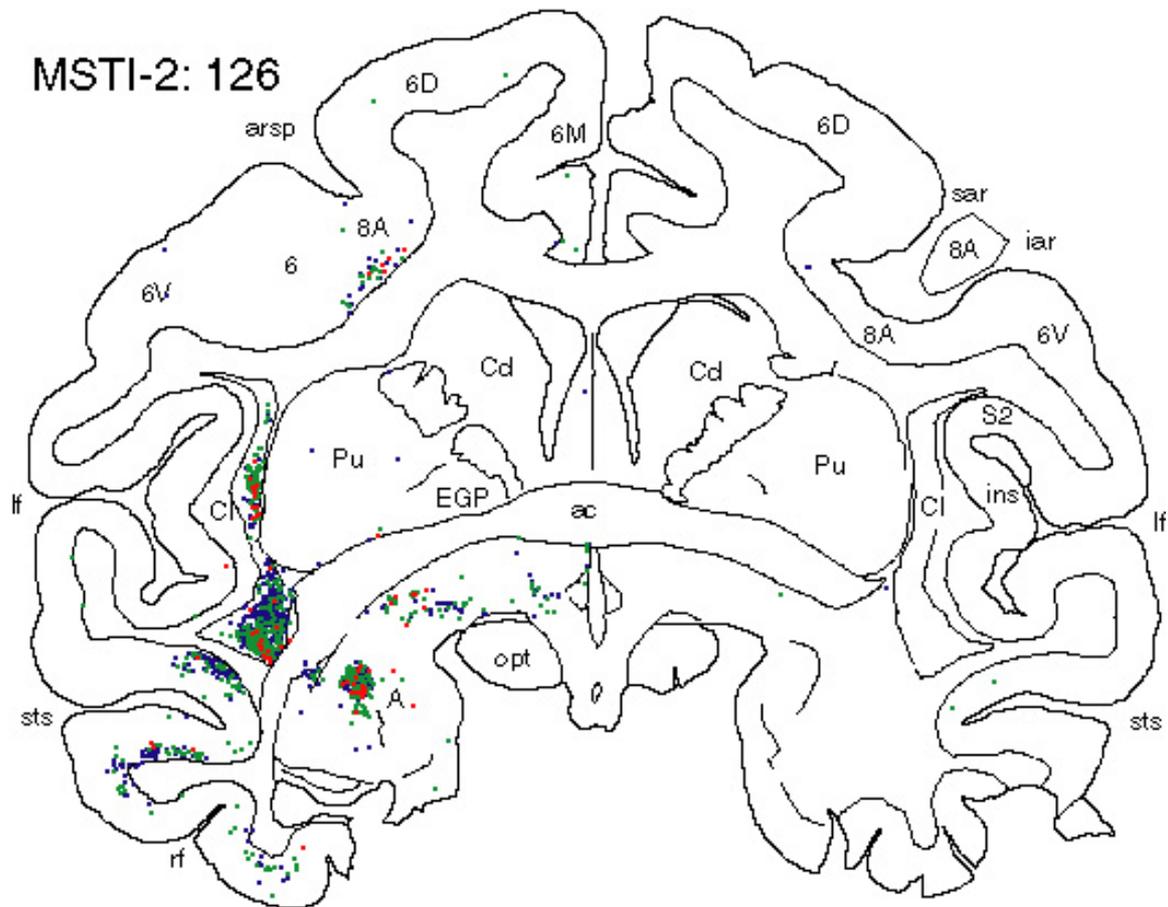


Figure 27 : Expérience MSTI-2, coupe 126. Notons particulièrement la forte densité de neurones marquées à ce temps (2,5 jours) dans le claustrum (Cl) ipsilatéral au site d'injection (gauche) et dans l'aire 8A, qui fait partie du champ oculomoteur frontal (FEF) ipsilatéral.

La zone du frontal eye field (FEF) est abondamment marquée du côté ipsilatéral au site d'injection ; notamment, des neurones marqués sont présents dans l'aire 8A au niveau du 'spur' et de la partie caudale du sillon arcué (fig. 27).

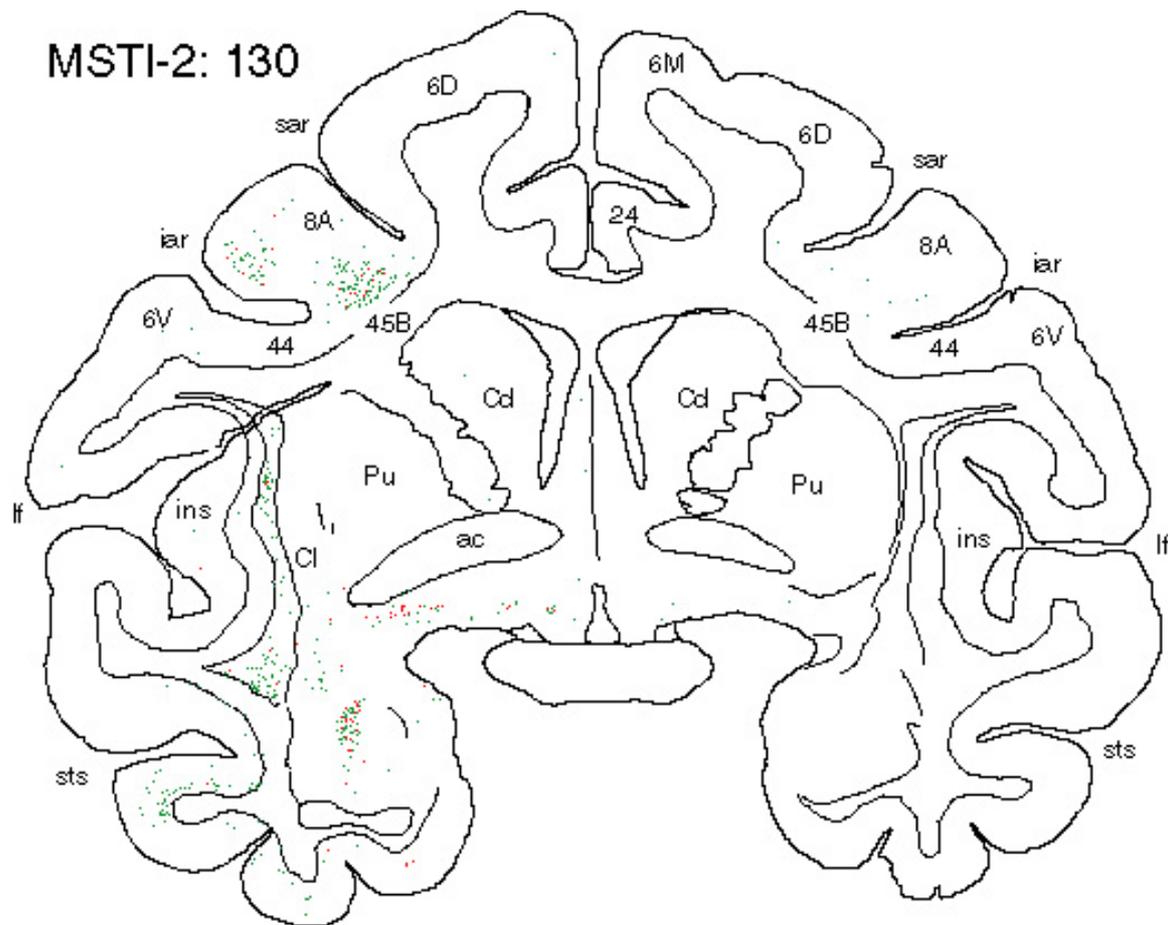


Figure 28 : Expérience MSTI-2, coupe 130. Notons particulièrement la forte densité de neurones marquées à ce temps (2,5 jours) dans le claustrum (Cl) ipsilatéral au site d'injection (gauche) et dans les aires 8A et 45B du lobe frontal, qui font partie du champ oculomoteur frontal (FEF). Le marquage des aires 8A et 45 est bilatéral, mais beaucoup plus important du côté ipsilatéral au site d'injection (gauche). Des deux côtés, les neurones marqués sont présents particulièrement dans la partie latérale de FEF.

Aux niveaux plus rostraux de FEF (fig. 28 et 29), un marquage très important est présent dans les aires 8A et 45B du FEF ipsilatéral, mais d'une façon non homogène. En particulier, les neurones marqués sont très nombreux au niveau de la partie latérale de l'aire 8A de FEF, adjacente au iar, et très peu nombreux dans la partie médiale (supérieure) de l'aire 8A du FEF. Dans FEF comme dans les autres aires corticales marquées, les neurones marqués sont situés dans les couches supra- et infragranulaires.

Un marquage moins important est présent également dans FEF du côté controlatéral, où les neurones marqués sont situés principalement dans la partie latérale de FEF, comme dans FEF du côté opposé.

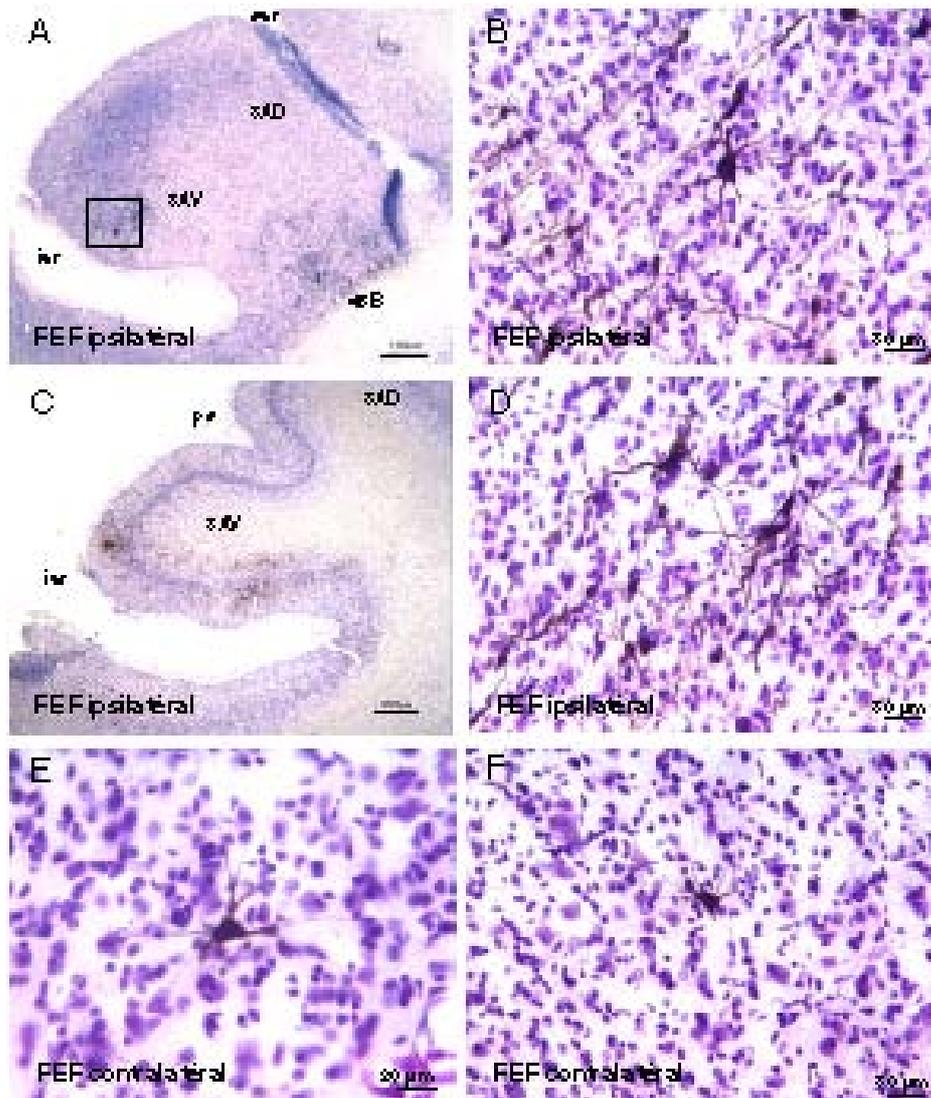


Figure 29 : Expérience MSTI-2 (*planche de photos*). Exemples de neurones marqués dans les aires 8A et 45B du lobe frontal (champ oculomoteur frontal, FEF). Les neurones marqués sont particulièrement nombreux dans la partie latérale de FEF. Immunomarquage pour le virus de la Rage plus contre-coloration des coupes au violet de Crésyl.

3.2.3. Reconstruction 3D

Grâce à toutes les coupes marquées grâce au logiciel NeuroLucida, une reconstruction en 3D peut être envisagée. En classant celles-ci dans le sens rostro-caudal, les logiciels NeuroLucida edit et solid model ont permis de reconstituer le cerveau avec le marquage. Tout ceci nous permet d'avoir une vision d'ensemble des neurones marqués qui sont impliqués dans des afférences mono- et polysynaptiques à l'aire corticale MSTl, impliquée dans le mouvement de poursuite.

Un autre avantage est la confirmation de la localisation du point d'injection.

Pour faciliter l'exploitation de cette reconstruction, ces logiciels permettent des rotations de cette image et ainsi avoir accès à toutes les vues existantes.

3.3. Discussion

3.3.1. Propagation du virus de la Rage après injection intracorticale : propriétés mises en évidence dans cette étude

Dans les études précédentes de transfert transneuronal du virus rabique, il a été montré que celui-ci, après injection périphérique (dans un nerf ou muscle), se propage uniquement en direction rétrograde entre neurones connectés, que le transport rétrograde du virus aux neurones de premier ordre est obtenu à 2 jours après injection, et que la cinétique du transfert transneuronal du virus implique la visualisation successive de neurones connectés (premier, deuxième, troisième ordre) à des intervalles d'environ 12 heures par synapse.

Dans cette étude, le virus a été injecté directement dans le système nerveux central (cortex cérébral, aire MSTl dans le banc inférieur du sillon temporal supérieur). Nos résultats montrent que le virus de la Rage possède les mêmes propriétés après injection centrale qu'après injection périphérique : il se propage avec la même spécificité, dans la même direction rétrograde exclusive et selon la même cinétique (la même vitesse de transfert entre les neurones connectés).

Après injection du virus dans l'aire MSTl, nous avons étudié la propagation du virus à 2 jours (expérience MSTl-1) et à 2,5 jours (expérience MSTl-2). Nos résultats montrent qu'à 2 jours après injection, le virus a été transporté uniquement en direction rétrograde. Il visualise uniquement les afférences directes au site d'injection. Le passage d'une synapse supplémentaire est obtenu 12 heures plus tard, à 2,5 jours après injection (expérience MSTl-2). Cela est démontré par les contrôles internes suivants, qui impliquent la comparaison de nos résultats avec la littérature concernant les connexions des aires étudiées.

a) Direction du transport

L'aire MSTl, comme les autres aires du sillon temporal supérieur, envoie des projections non-réciproques aux noyaux du pons et au striatum. Nous n'avons observé aucun marquage dans ces structures. Cela confirme qu'il n'y a pas de transport et de transfert transneuronal du virus rabique en direction antérograde. Donc, le marquage des structures qui ont des connexions réciproques avec MSTl est uniquement le résultat de la propagation rétrograde du virus.

Le transport du virus en direction rétrograde est confirmé par la présence de neurones marqués dans les structures corticales et subcorticales qui projettent aux aires corticales injectées.

b) Nombre de synapses impliquées

L'étude du thalamus montre que le marquage viral à 2 jours (première expérience, MSTl-1) est limité à certaines parties des noyaux du pulvinar, qui innervent directement le cortex injecté. L'absence de passage de virus par une synapse supplémentaire à ce temps d'incubation est démontrée par l'absence de neurones marqués dans le noyau réticulé du thalamus, qui innerve le cortex, injecté indirectement, par ces projections aux noyaux du pulvinar. En revanche, le passage d'une synapse supplémentaire 12 heures plus tard, à 2,5 jours après injection (expérience MSTl-2) est démontré par l'apparition de neurones marqués dans le noyau réticulé du thalamus.

3.3.2. Site d'injection dans les expériences MSTl-1 et MSTl-2

Dans nos expériences, la vérification du site d'injection, et particulièrement la délimitation entre MT et MSTl, sont basées sur la coloration de fibres au chlorure d'or d'une série de

coupes adjacentes à celles dans lesquelles le marquage viral a été visualisé par immunohistochimie. En effet, MT est caractérisée par une myélinisation beaucoup plus dense que les autres aires corticales environnantes. Grâce à cette coloration, nous pouvons donc visualiser facilement le bord entre MT et MSTl.

Les résultats de l'analyse des coupes colorées au chlorure d'or dans l'expérience MSTl-1 (fig. 19) montrent que l'injection du virus dans cette expérience a impliqué l'aire MSTl (visée par l'injection), plus également une petite partie de l'aire MT adjacente (qui, par ailleurs, contient une représentation du champ visuel central comme l'aire MSTl injectée). L'implication d'une partie de MT dans le site d'injection a été confirmée par le marquage rétrograde obtenu dans cette expérience (voir ci-dessous).

En revanche, la coloration des fibres au chlorure d'or dans l'expérience MSTl-2 nous a montré que dans cette expérience l'injection a impliqué seulement MSTl, sans aucune invasion de MT (fig. 25). Les résultats obtenus dans cette expérience visualisent donc spécifiquement les connexions directes à MSTl. Au temps d'incubation choisi (2,5 jours), le transfert de virus visualise les neurones qui innervent directement le site d'injection (neurones de premier ordre) plus les afférences monosynaptiques à MSTl (neurones de deuxième ordre).

Une autre différence entre les deux expériences réalisées consiste en l'extension de l'injection du virus aux différentes couches du cortex injecté.

Il faut savoir que le cortex est formé de 6 couches, de la plus externe à la plus interne :

- I = moléculaire
- II = granulaire externe
- III = pyramidale externe
- IV = granulaire interne
- V = pyramidale interne
- VI = fusiforme polymorphe.

On considère plutôt la couche IV comme granulaire et on nomme les couches I, II et III couches supragranulaires et les V et VI infragranulaires.

Dans l'expérience MSTl-2, le site d'injection a concerné l'ensemble des couches du cortex. En revanche, dans l'expérience MSTl-1, le site d'injection concernait uniquement les couches

infragranulaires du cortex (en dessous de la couche IV). Certaines observations suggèrent que le transport du virus a visualisé spécifiquement les afférences aux couches corticales injectées (voir ci-dessous).

3.3.3. Afférences directes à MSTl (expérience MST-1, 2 jours): comparaison avec la littérature

Pour l'analyse des résultats, nous avons comparé la distribution des neurones marqués par le virus de la Rage avec la distribution du marquage obtenu par transport rétrograde de traceurs classiques après une injection limitée à l'aire MSTl (FST) [8] ou à l'aire MT [88]. Cette comparaison montre que dans la première expérience (MSTl-1) la captation et le transport rétrograde du virus s'effectuent à partir de MSTl et d'une petite partie de l'aire MT (et plus particulièrement d'une portion de l'aire MTc, qui contient une représentation du champ visuel central comme MSTl). Néanmoins, nos résultats montrent que la captation du virus s'effectue majoritairement à partir de l'aire MSTl (l'aire visée par l'injection). Les évidences expérimentales sont résumées ci-dessous.

a) Contribution de l'aire MT au marquage dans l'expérience MSTl-1

Dans l'expérience MSTl-1, la participation de l'aire MT au transport rétrograde du virus a été signalée par la présence d'un petit nombre de neurones marqués dans les aires visuelles V1 (aire visuelle primaire) et V2 (voir fig. 22-23). Ce marquage n'est pas compatible avec un transport du virus à partir de MSTl car cette aire de cortex ne reçoit pas de projections directes par V1 et V2 [8]. En revanche, les aires V1 et V2 projettent à MT [88]. Donc, leur marquage semble être le résultat de l'implication d'une partie de l'aire MT dans le site d'injection. Une hypothèse alternative impliquerait que le marquage de V1 et V2 est le résultat du transfert transneuronal du virus à travers une synapse supplémentaire, car l'aire MT, qui reçoit les projections de V1 et V2, projette directement à MSTl injecté. Donc le marquage de V1 et V2 pourrait être de deuxième ordre, par l'intermédiaire de MT (par transport rétrograde du virus de MSTl à MT, puis transfert transneuronal rétrograde de MT à V1 et V2). Néanmoins, nous pouvons exclure cette hypothèse, car l'absence du marquage dans le noyau réticulé du thalamus dans la même expérience montre qu'il n'y a pas de passage du virus aux neurones du deuxième ordre à 2 jours après injection (voir ci-dessus).

Nos résultats suggèrent que la contribution de l'aire MT à la captation du virus après injection (et donc au marquage obtenu dans l'expérience MSTI-1) n'est pas majoritaire. En effet, les aires V1 et V2 ont des projections importantes à MT [91, 88]. Au contraire, nous avons trouvé seulement un petit nombre de neurones marqués dans V1 et V2 dans l'expérience MSTI-1. Cela est en accord avec l'observation que seulement une petite partie de MT a été impliquée dans le site d'injection (comme il a été révélé par la détection immunohistochimique du site d'injection et par la coloration des coupes au chlorure d'or).

Sur la base de ces considérations, il est probable que la contribution de MT au marquage soit faible et que la majorité du marquage obtenu dans la première expérience visualise donc les afférences directes à MSTI. Cette hypothèse semble confirmée par le fait que la majorité de la distribution des neurones marqués au niveau cortical et subcortical est en accord avec les résultats obtenus par transport rétrograde de traceurs classiques après injection dans MST-I [8, 9 où l'aire MSTI est appelée FST]. Néanmoins, nous avons également observé des différences importantes par rapport aux résultats obtenus par Boussaoud et al. (1990), en ce qui concerne les afférences dérivées du champ oculomoteur frontal (FEF) et du banc supérieur du sillon temporal supérieur (voir ci-dessous).

b) Afférences subcorticales directes et monosynaptiques à MSTI visualisées par cette étude (expériences MSTI-1 et MSTI-2)

L'aire MSTI (appelée FST par certains auteurs) est connue pour recevoir des afférences directes par plusieurs structures subcorticales : le pulvinar, le claustrum et le noyau basal de Meynert [9]. Les résultats obtenus dans l'expérience MSTI-1 montrent que le virus a mis en évidence l'ensemble de ces afférences. En effet, des neurones marqués par le virus sont présents dans le pulvinar (Pul, fig. 20), le claustrum (Cl) et le noyau basal de Meynert (B) (fig. 21). La spécificité de la captation du virus est montrée par la topographie des neurones marqués dans certaines de ces structures (Pulvinar et Claustrum).

En ce qui concerne les afférences subcorticales indirectes à MSTI-1, aucune information n'est disponible dans la littérature, car l'origine de ces afférences n'a pas pu être clarifiée avec des techniques de traçage classiques. Le traçage transneuronal rétrograde du virus les met donc en évidence pour la première fois.

Dans le pulvinar, quatre noyaux ont été distingués sur la base de différences de cytoarchitecture : le pulvinar médial (MPul), latéral (LPul), inférieur (IPul) et oral (OPul). Cependant, la subdivision fonctionnelle du pulvinar ne respecte pas les limites de ces noyaux. Dans le pulvinar, il existe une séparation topographique et fonctionnelle des neurones qui projettent au cortex temporo-occipital et pariétal, qui reçoivent des afférences par les voies visuelles et qui projettent aux couches superficielles ('visuelles') ou profondes ('motrices') du colliculus rostral. Concernant les projections du pulvinar au cortex, il a été montré que les parties *ventrale et caudale* des noyaux du pulvinar sont connectées avec plusieurs aires visuelles du cortex occipital comme V1, V2, V4, ainsi que avec plusieurs aires visuelles du sillon intrapariétal supérieur (MSTl, MT, MST) [2, 9] et de la convexité du cortex du lobe temporal (comme TEO et TE) [2, 3]. Notons que les aires du cortex temporal sont également impliquées dans le traitement de signaux visuels et font partie de la voie visuelle ventrale. De plus, les parties caudales et ventrale du pulvinar contiennent des représentations du champ visuel contralatéral et reçoivent des afférences des couches superficielles (visuelles) du colliculus rostral. En revanche, les parties *dorsales et rostrales* des noyaux du pulvinar envoient des afférences aux aires du sillon intrapariétal (comme LIP, VIP) et aux aires de la convexité du lobe pariétal [3, 35, 2] ainsi que au champ oculomoteur frontal et au cortex préfrontal [35]. De plus, une partie intermédiaire du pulvinar reçoit des afférences par les couches intermédiaires et profondes (motrices) du colliculus rostral et contient des neurones dont l'activité est liée à l'attention visuo-spatiale.

A 2 jours après injection du virus (expérience MSTl-1), les neurones marqués dans le pulvinar sont localisés exclusivement dans la partie *ventrale et caudale* des noyaux du pulvinar (et principalement dans le pulvinar latéral, LPul, au niveau illustré dans la fig. 20), soit dans les portions du pulvinar qui projettent à MSTl et aux autres aires du sillon temporo-occipital supérieur et du cortex temporal, dont certaines envoient des afférences directes à MSTl (voir résultats et discussion). En revanche, il n'y a pas des neurones marqués dans les parties dorsales et rostrales du pulvinar (fig. 20) qui innervent le cortex pariétal et les aires du sillon intrapariétal LIP et VIP. Notons que dans l'expérience MSTl-1 des neurones marqués sont présents dans les aires LIP et VIP (par les projections de ces aires à MSTl). Donc, l'absence de neurones marqués dans la partie dorsale et rostrale du pulvinar, qui projettent à LIP et VIP [3, 35, 2] et leur présence dans la partie ventrale et caudale du pulvinar qui innervent MSTl et MT [9] confirment que le virus, à 2 jours après injections (expérience MSTl-1), visualise seulement les neurones (de premier ordre) qui innervent directement l'aire corticale injectée

(MSTl et une petite portion de MT). De même, l'absence de marquage dans le noyau réticulé du thalamus est une autre évidence que seulement les afférences directes au site d'injection sont visualisées à 2 jours après injection.

A 2,5 jours après injection (expérience MSTl-2), les neurones marqués dans la partie ventrale et caudale des noyaux du pulvinar deviennent beaucoup plus nombreux. De plus, des neurones marqués apparaissent également dans les parties dorsales et rostrales du pulvinar, qui sont connectés au cortex pariétal et frontal (voir ci-dessus). Cette augmentation du marquage est due à la visualisation de connexions d'ordre supérieur (de deuxième ordre) à MSTl, suite au transfert du virus à travers une synapse additionnelle. En particulier, l'apparition du marquage dans la partie dorsale et rostrale du pulvinar est obtenue probablement par l'intermédiaire des projections de ces portions du pulvinar aux aires LIP et VIP, qui à leur tour projettent à MSTl (et qui sont marquées à 2 jours). De la même façon, l'augmentation du nombre de neurones marqués dans la partie ventrale et caudale du pulvinar est le résultat de leurs projections aux aires du sillon temporal supérieur et du cortex temporal qui innervent directement MSTl (et qui ont reçu le virus à 2 jours, soit 12 heures plus tôt).

Le claustrum reçoit également des afférences visuelles. Comme dans le pulvinar, dans le claustrum il existe une certaine séparation topographique et fonctionnelle des neurones qui projettent à différentes parties du cortex. En particulier, environ le tiers ventral du claustrum innerve les aires visuelles du cortex lobe temporal et du sillon temporal supérieur (y compris MSTl) [2, 9]. En revanche, les projections aux aires du sillon intrapariétal et du cortex pariétal postérieur sont dérivées en majorité de portions plus dorsales du claustrum (le tiers au milieu du claustrum, allant du dorsal au ventral) [2].

Dans l'expérience MSTl-1 (2 jours), le marquage est limité à environ la moitié ventrale du claustrum avec la plus forte densité dans le tiers ventral (fig. 21), en accord avec cette topographie. Cela confirme que la partie ventrale du claustrum est la source de projections à MSTl (ainsi que à MT et MST).

Dans l'expérience MST-2 (2,5 jours), le nombre de neurones marqués dans les deux tiers ventraux du claustrum augmente considérablement et un plus faible nombre de neurones marqués apparaissent également dans le tiers dorsal du claustrum (voir fig. 26, comparer avec fig. 21). Cela montre qu'une grande partie du claustrum a des connexions de deuxième ordre à MSTl, par son influence sur les autres aires corticales connectées directement à MSTl.

Nous avons observé seulement un petit nombre de neurones marqués dans le noyau basal de Meynert (B, fig. 21). Ce noyau est connu pour envoyer des afférences cholinergiques à l'ensemble du néocortex, sans topographie particulière [2]. Le nombre de neurones marqués augmente à 2,5 jours, ce qui n'est pas surprenant aux vues de ses connexions diffusées à l'ensemble du cortex.

A deux jours, le passage d'une synapse supplémentaire est également caractérisé par l'apparition d'un grand nombre de neurones marqués dans d'autres structures subcorticales (et corticales). Un exemple est l'amygdale (fig. 25, A). L'amygdale, qui fait partie du système limbique, n'a pas de projections directes à MSTl, mais a des connexions avec des aires du cortex temporal qui innervent MSTl, par exemple TE [2] (marqué à 2 jours). Nos résultats montrent donc qu'elle a des afférences indirectes à MSTl. L'amygdale a été impliquée dans l'apprentissage visuel et la mémoire, le comportement affectif et la formation d'associations entre objets et récompense [2]. Ses connexions à MSTl, démontrées ici pour la première fois, pourraient être impliquées, par exemple, dans la poursuite oculaire d'une cible avec une signification affective.

c) Afférences corticales directes à MSTl

Le site injecté dans MSTl contient une représentation centrale de la rétine [23] et est impliqué dans la poursuite [41, 43]. Les champs récepteurs des neurones au site injecté sont centraux : 15 degrés, incluant la fovéa dans la plupart des neurones enregistrés.

Nos résultats montrent que les afférences directes à MSTl, visualisées à 2 jours après injection du virus, sont dérivées, en majorité, du cortex temporo-occipital du même côté, principalement par certaines aires impliquées dans les différents niveaux de traitement de l'information visuelle (voie visuelle ventrale). Les afférences à MSTl par l'hémisphère cérébral du côté opposé (contralatéral) sont beaucoup plus limitées, et dérivées principalement par l'aire MSTl elle-même (connexions réciproques entre les aires MSTl des deux côtés) ainsi que des aires MT et V4t, soit les deux aires qui envoient les projections les plus denses à MSTl dans le même hémisphère. Ces connexions entre les deux hémisphères (dites callosales, car elle sont transmises à travers le corps calleux) sont probablement impliquées dans la coordination de l'activité des deux hémisphères pour l'analyse visuelle et la poursuite.

En ce qui concerne les afférences à MSTl du même hémisphère cérébral, nos résultats confirment que des projections importantes au site d'injection sont dérivées par d'autres portions de MSTl (FST), et de la portion de MT qui contient la représentation centrale du champ visuel (MTc) (fig. 19) [23, 87, 8]. L'aire MT transmet à MSTl l'information visuelle, qu'elle reçoit des aires visuelles V1 et V2 et qu'elle élabore ultérieurement, concernant la vitesse et la direction d'un stimulus visuel, ainsi que son orientation.

Concernant d'autres afférences visuelles à MSTl dérivées du même hémisphère, nos résultats confirment que des projections importantes à MSTl sont dérivées également de V4t (la partie transitionnelle de V4, située dans le banc inférieur du sts en position latérale par rapport à MSTl, fig. 4), et qui contient une représentation de la partie inférieure du champ visuel (Desimone et Ungerleider, 1986). Nous avons également mis en évidence des projections plus faibles à MSTl, dérivées par certaines autres portions des aires visuelles V4 et V3 (voir V3d dans la fig. 23, et V3v et V4v dans la fig. 24), qui contiennent des représentations de la partie inférieure (aires dorsales) ou supérieure (aires ventrales) du champ visuel.

Une autre correspondance entre nos résultats et ceux obtenus par Boussaoud et al. (1990) par le transport de traceurs classiques, est la mise en évidence dans l'étude actuelle de projections à MSTl par des portions plus rostrales du sts. Elles sont dérivées du fundus du sts (FST, voir fig. 20), ainsi que de certaines aires du cortex temporal (TE, TF, TH et TL) dans le banc inférieur du sts (fig. 24, TEOM; fig. 20, TEM) et au niveau de la surface latérale et ventrale du lobe temporal (fig. 24, marquage dans TEO ; fig. 20, marquage dans TE3, TFM, TH, TL). Les aires du banc inférieur du sts et du cortex temporal qui projettent à MSTl font partie de la **voie ventrale** de traitement de l'information visuelle, qui est impliquée dans la reconnaissance de la forme des objets. L'aire TEO contient une large représentation de la partie centrale du champ visuel et semblerait impliquée dans le traitement de l'information concernant la forme ainsi que la couleur des objets [8].

En définitive, nos résultats confirment que MSTl reçoit des afférences visuelles multiples par les différents relais corticaux impliqués dans le traitement et la transmission de l'information concernant la vitesse, la direction, l'orientation, ainsi que la forme et la couleur des objets. Naturellement, cette information est essentielle pour la fonction de poursuite oculaire exercée par l'aire MSTl.

Nos résultats montrent que MSTl reçoit seulement un petit nombre d'afférences directes par certaines aires du cortex pariétal postérieur qui font partie de la **voie dorsale**, qui est impliquée dans la localisation et le traitement du mouvement visuel dans l'espace, ainsi que dans la programmation du mouvement par les projections du cortex pariétal postérieur au cortex prémoteur du lobe frontal. Rappelons que la voie dorsale implique principalement les projections de l'aire MT à l'aire médio-temporale supérieure (MST) du banc supérieur du sts, et à l'aire intrapariétale ventrale (VIP) dans le fundus du sillon intrapariétal, qui projettent à leurs tours à certaines autres aires du cortex pariétal (7a) et à l'aire prémotrice (PM), impliquées dans la programmation du mouvement. Contrairement à la voie ventrale, qui traite essentiellement l'information visuelle, la voie dorsale est impliquée dans le traitement d'afférences polysensorielles multiples (visuelles, somatosensorielles, vestibulaires) et leur transmission au cortex prémoteur pour la programmation et l'exécution du mouvement.

Nos résultats révèlent que les afférences à MSTl par le cortex pariétal ne sont pas majeures. Aucune projection à MSTl est dérivé par le cortex de la convexité (surface) du cortex pariétal, ou de l'aire MIP (dans le banc médial du sillon intrapariétal). Notons que l'aire MIP reçoit des afférences polymodales comme les autres aires du sillon intrapariétal (VIP et LIP) et contient des représentations de l'espace extrapersonnel 'proche' (surtout le bras). Elle est impliquée dans la programmation du mouvement (« parietal reach area »). En raison de ses propriétés, l'absence de connexions de MIP à MSTl n'est pas surprenante, car elle n'est pas impliquée dans le mouvements oculaires.

Nos résultats montrent que les afférences à MST du cortex pariétal postérieur sont dérivées uniquement des aires VIP et particulièrement LIP.

L'aire VIP est impliquée dans la construction de représentations de l'espace extra-personnel ultra-proche et contient une représentation sensorielle du visage [10, 11, 12]. Elle est connectée aux aires visuelles du sillon temporal supérieur et au champ oculomoteur frontal (qui est impliqué dans la génération de mouvements oculaires de saccade et poursuite, voir introduction) [54]. De plus certains neurones dans VIP montrent une activité lors de mouvements oculaires de poursuite [70].

L'aire LIP reçoit un grand nombre d'afférences visuelles [5, 6]. Elle est connectée aux aires visuelles du sillon temporal rostral (dont elle reçoit l'information visuelle) et au champ

oculomoteur frontal [6]. LIP est impliquée dans la programmation de saccades oculaires ; sa lésion provoque des troubles des mouvement oculaires vers une cible mémorisée [6, 91]. Elle semblerait être aussi impliquée dans la poursuite [48].

Les projections de VIP et plus particulièrement de LIP à MSTl, mises en évidence dans nos résultats, pourraient être impliquées dans la transmission à MSTl d'informations concernant la représentation interne de l'espace extrapersonnel élaborées par le cortex pariétal postérieur et la programmation des mouvements oculaires (saccades et poursuite). Les connexions entre LIP/VIP et MSTl pourraient être impliquées dans les réponses des neurones de MSTl lors de l'exécution de la poursuite oculaire vers une cible mémorisée.

Une différence de relief entre nos résultats et ceux obtenus par Boussaoud et al. (1990) par transport de traceurs classiques est l'absence dans notre étude de neurones marqués dans le champ oculomoteur frontal qui, selon les résultats de Boussaoud et al. (1990), possède des afférences directes avec MST. Comment expliquer l'absence de marquage de FEF dans le cas de MST-1 ? Dans l'étude de Boussaoud et al (1990), le site d'injection concernait l'ensemble des couches corticales. En revanche, dans l'expérience MSTl-1, l'injection du virus rabique était limitée uniquement aux couches infragranulaires du cortex (en dessous de la couche IV) (voir fig. 19). Or, une étude de marquage antérograde classique (injection d'un traceur antérograde dans FEF et mise en évidence des projections de FEF aux aires du sillon temporal supérieur) a montré que les terminaisons de FEF sont absentes dans certaines parties du banc inférieur du sts [78], dont peut-être la partie de MSTl injectée. De plus, il a été montré que les projections de FEF terminent presque exclusivement dans les couches I et V/VI du sillon temporal supérieur, avec la plus grande densité dans la couche I (la couche plus superficielle) [78]. Notre site d'injection serait donc trop profond, dans le cas de MSTl-1 et n'aurait pas (ou pas suffisamment) impliqué les terminaisons de FEF, ce qui expliquerait pourquoi les projections de FEF à MSTl ne sont pas visualisées dans l'expérience MSTl-1.

d) Afférences corticales d'ordre supérieur à MSTl : les projections dérivées du champ oculomoteur central (frontal eye field, FEF)

Les résultats obtenus dans l'expérience MSTl-2, où l'injection est limitée à l'aire MSTl, mettent en évidence l'existence de projections très importantes (directes et indirectes) à MSTl dérivées du champ oculomoteur frontal (FEF) (aires 8A et 45). Pour interpréter ces résultats, il est nécessaire de rappeler les fonctions de FEF et l'état des connaissances sur ses connexions réciproques avec les aires du lobe temporal et pariétal.

Le FEF est impliqué dans la génération de saccades oculaires [48, 64, 80, 91] et des mouvements oculaires de poursuite [28, 29, 48].

Les saccades sont des mouvements conjugués rapides des yeux, qui ont pour fonction de placer l'image rétinienne de l'objet d'intérêt le plus près possible de la fovéa (la portion centrale de la rétine qui dispose de la plus grande acuité visuelle). La vitesse des saccades peut atteindre jusqu'à 500 m par seconde, de façon à ne pas altérer la perception visuelle. On distingue des saccades réflexes (en réponse à une stimulation visuelle, somesthésique ou auditive dans le champ visuel périphérique) et des saccades volontaires, quand le sujet décide d'amener l'image d'un objet près de la fovéa (pour l'observer). Le FEF est le site des saccades volontaires. La stimulation électrique du FEF déclenche des saccades. Les études de stimulation ont mis en évidence deux effets : guider les mouvements des yeux dans une direction fixe, du côté ipsilatéral, et attribuer une vitesse. Le FEF intervient aussi dans la prévision du mouvement. Les neurones du FEF s'activent avant la réalisation de saccades, et leurs réponses ne sont pas purement visuelles (les saccades peuvent avoir lieu également dans le noir). Au niveau cortical, FEF est le site principal des saccades volontaires. D'autres aires corticales impliquées dans les saccades sont le champ oculomoteur supplémentaire (SEF) du cortex préfrontal et l'aire LIP du sillon intrapariétal dans le cortex pariétal postérieur, mais leur fonction est différente de FEF. En effet, LIP n'est pas indispensable à l'exécution des saccades, mais est impliquée dans le codage de l'intention de réaliser une saccade vers un endroit particulier et l'attention (voir ci-dessous).

Les mouvements oculaires de poursuite (mouvements conjugués des yeux comme les saccades) ont pour fonction de permettre de suivre avec le regard des objets en mouvement, afin de garder leur image près de la fovéa (pour continuer à les observer). Pendant la

poursuite, les mouvements des yeux sont à la même vitesse que l'objet en mouvement qu'ils suivent. Donc, selon la vitesse de celui-ci, les mouvements de poursuite peuvent être lents ou rapides (mais pas aussi rapides que les saccades).

Des stimulations électriques de la partie caudale de FEF impliquée dans la poursuite ont permis de mettre en évidence que l'amplitude de la poursuite varie en fonction de l'intensité de la stimulation et sa direction en fonction de la localisation du site excité. Une lésion unilatérale de la zone de poursuite de FEF affecte d'une façon dramatique la poursuite du même côté. Cet effet est observé également après lésion de MT et MST, mais la récupération est beaucoup plus lente après lésion de FEF qu'après lésion de MT et MST. Au niveau cortical, la fonction de poursuite est plus distribuée que les saccades. Les aires impliquées dans la poursuite, sont, en plus de FEF, SEF, les aires LIP et VIP du sillon intrapariétal et les portions des aires MT et MST qui contiennent une représentation fovéale du champ visuel. L'ensemble de ces aires est connecté à FEF.

Les aires MT et MST ont des propriétés différentes de FEF en ce qui concerne la poursuite. L'aire MT (qui est la seule parmi les aires du sillon temporal supérieur à recevoir des afférences visuelles directes par les aires V1 et V2), semblerait avoir essentiellement une fonction perceptive, car ses neurones répondent seulement s'il y a mouvement d'objets sur la rétine. Elle est impliquée dans l'initiation de la poursuite (car sa lésion provoque des déficits d'initiation de la poursuite). En revanche, l'aire MST semble être plus impliquée dans la maintenance et la direction de la poursuite (car les lésions de MST provoquent des déficits de ce type). Contrairement à MT, les neurones de MST continuent à répondre au mouvement d'objets selon une trajectoire préalablement définie même en l'absence de déplacement visible de ces objets [41], et donc indépendamment d'afférences visuelles. De plus, la décharge des neurones de MST persiste également quand le déplacement d'objet sur la rétine est réduit par un mouvement des yeux ou de la tête [43]. Ces neurones sont donc capables de compenser les mouvements d'images sur la rétine provoqués par le mouvement des yeux et de la tête. L'objet est alors perçu comme en mouvement bien que son image ne se déplace pas sur la rétine, en raison des mouvements de la tête ou des yeux.

Il existe certaines différences entre la partie dorsale (MSTd) et latérale (MSTl) de l'aire MST. En particulier, MSTd contient des neurones qui répondent préférentiellement à des stimuli visuels de grande taille, et de ce fait est plus susceptible d'être impliquée dans la perception du mouvement propre [47] et la construction de représentations de l'espace extra-personnel (qui sont les fonctions caractéristiques de la voie dorsale) par l'intégration de

multiples afférences. La partie latérale de MST (MSTl) a aussi ces propriétés, mais sur la base des effets de microstimulations et de lésion, elle semblerait être la partie de MST la plus impliquée dans la modification de la direction de la poursuite.

Parmi les aires du sillon intrapariétal, qui font partie de la voie visuelle dorsale, les aires LIP et une partie de VIP projettent également à FEF [6]. L'aire LIP reçoit des afférences visuelles par MT et MST et contient une représentation de l'espace visuel contralatéral avec une surreprésentation du champ visuel central. Elle est impliquée dans les activités de saccades et poursuite, mais d'une manière différente par rapport à FEF, MT et MST. Contrairement à FEF, la lésion de LIP n'engendre pas de déficits saccadiques très nets, mais seulement une faible augmentation de la latence et des déficits mineurs de précision des saccades. Contrairement à MT, la lésion de LIP n'entraîne pas de déficit de perception visuelle. LIP n'est donc pas indispensable pour l'exécution de saccades. Cependant, elle semble avoir un rôle dans le codage de l'intention de réaliser une saccade vers un endroit particulier. Sa lésion provoque des troubles des mouvements oculaires vers une cible mémorisée [6, 91]. Plusieurs résultats expérimentaux suggèrent que LIP a un rôle dans le mécanisme attentionnel, car l'activité de ses neurones est modifiée lorsque l'attention est dirigée vers une cible que le sujet ne regarde pas (sans mouvements des yeux). L'activité de poursuite de LIP est fortement modulée par la position des yeux [10]. L'aire VIP, qui reçoit une variété de modalités sensorielles (visuelle, vestibulaires, somatosensorielles) et contient une représentation de l'espaces extra-personnel ultra-proche (particulièrement du visage) a été récemment impliquée dans la poursuite [71], mais son activité semble être plus liée à des signaux extrarétiniens que aux afférences visuelles. Ses neurones répondent à des vitesses élevées de poursuite. Elle pourrait guider et coordonner les mouvements de la tête et des yeux (poursuite) dans l'espace extrapersonnel très proche.

A l'intérieur de FEF, il existe une certaine ségrégation topographique entre les régions impliquées dans la poursuite et les saccades, qui se situent respectivement dans la partie caudale et rostrale de FEF [28, 29, 80]. Néanmoins, cette ségrégation topographique n'est pas complète, car dans la partie caudale de FEF les neurones qui déchargent lors de la poursuite sont en partie superposés avec les neurones impliqués dans les saccades.

De plus, on distingue deux parties de FEF sur la base de l'amplitude des saccades codées. La partie médiale (et dorsale) de FEF est impliquée dans les saccades de large amplitude (zone des larges saccades, lFEF pour 'large'); la partie latérale (et ventrale) de FEF est impliquée dans l'exécution de saccades de faible amplitude (zone des petites (small) saccades, sFEF pour 'small'). Ces deux parties de FEF ont des connexions réciproques différentes avec les aires de la voie dorsale et ventrale.

L'information visuelle, qui est essentielle pour l'exécution des saccades et de la poursuite, est transmise à l'aire FEF par les voies visuelles ventrale et dorsale. Les afférences (de type *feedforward*) de ces deux voies ne sont pas distribuées de façon homogène à l'ensemble de FEF [69]. En effet, la partie médiale (dorsale) de FEF (zone des *larges saccades*) reçoit des afférences par des aires du cortex pariétal, du sillon temporal supérieur et du cortex occipital qui font partie de la voie dorsale, et qui contiennent des représentations du champ visuel périphérique. En revanche, la partie latérale (ventrale) de FEF (zone des *petites saccades*) reçoit des afférences par la voie visuelle ventrale (par des aires qui contiennent une représentation centrale du champ visuel). De plus, la partie latérale de FEF reçoit aussi des projections par la voie dorsale. Elle est donc le site de convergence des afférences de la voie ventrale et dorsale.

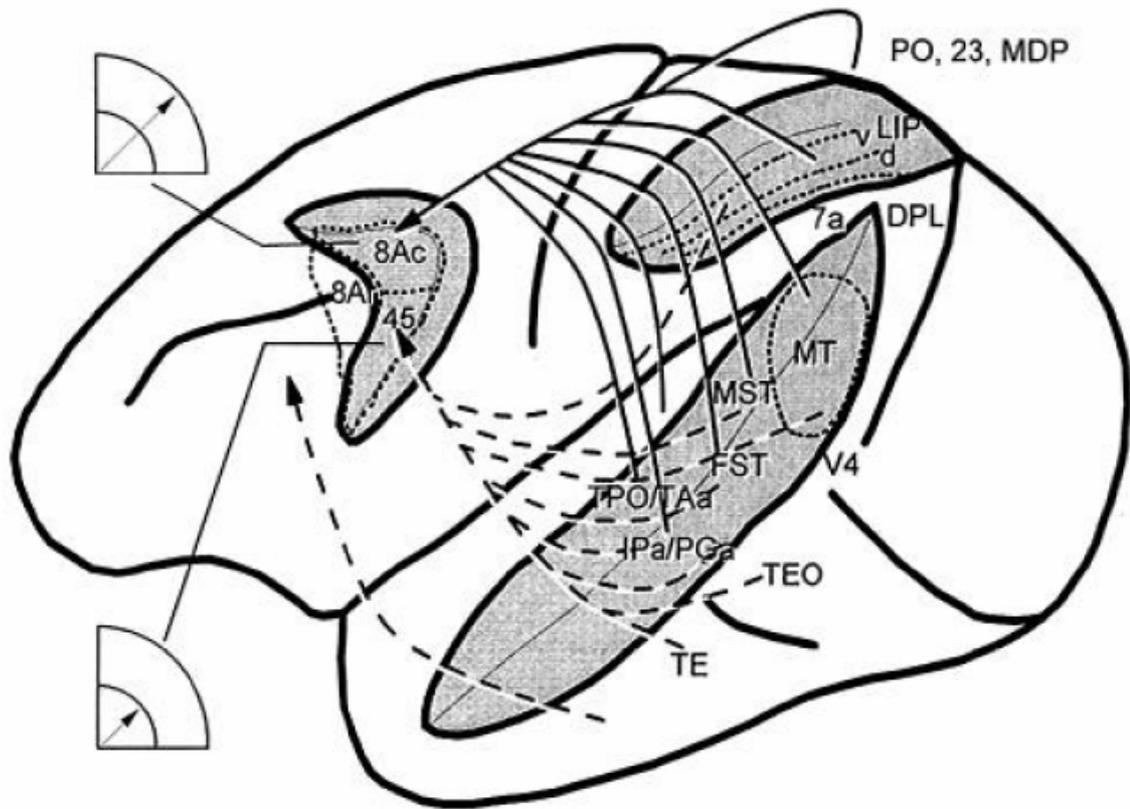


Figure 30 : Résumé des connexions de FEF avec les aires corticales visuelles. Les lignes solides indiquent les projections à la partie médiale (dorsale) de FEF (zone des *larges saccades*). Les lignes pointillées indiquent les projections à la partie latérale (ventrale) de FEF (zone des *petites saccades*) [69].

A son tour, FEF projette aux aires visuelles du lobe temporal et pariétal. Les projections directes de FEF à ces aires ont été étudiées par transport rétrograde de traceurs après injection du cortex temporal et pariétal, et/ou par transport antérograde de traceurs classiques après injection de FEF. L'ensemble des résultats suggère que les projections de *feedback* de FEF aux aires visuelles du lobe temporal et du cortex pariétal postérieur sont en général réciproques aux projections de *feedforward* par ces mêmes aires visuelles à FEF.

En effet, il existe une ségrégation des projections des différentes parties de FEF aux aires de la voie visuelle dorsale et ventrale. La partie dorsale de FEF (zone des larges saccades) projette aux aires de la voie dorsale qui lui transmettent des afférences rétiniennes périphériques et/ou polymodales. En revanche, la partie ventrale de FEF (zone des petites saccades) projette aux aires de la voie ventrale qui lui transmettent des afférences rétiniennes centrale. La partie latérale de FEF est aussi le site de convergence de la voie ventrale et dorsale, car elle est connectée réciproquement à VIP et LIP (appartenant à la voie dorsale).

En ce qui concerne MSTl, la littérature suggère que les projections directes de FEF à MSTl sont dérivées uniquement de la partie latérale de FEF [8]. Aucune information n'est disponible à ce jour sur les connexions d'ordre supérieur (mono- au polysynaptiques) entre FEF et MSTl. Notre étude est la première à fournir des informations sur ces connexions indirectes à MSTl.

La distribution des neurones marqués dans FEF du côté ipsilatéral dans l'expérience MSTl-2 montre que les projections (directes et monosynaptiques) à MSTl sont dérivées principalement de la partie caudale de FEF (zone de poursuite) et de la partie latérale de FEF (zone de petites saccades). Un plus faible nombre de projections à MSTl est dérivé de la partie dorsale de FEF (zone des larges saccades). Des projections (indirectes) à MSTl sont dérivées également de FEF de l'hémisphère opposé (des régions de poursuite et des petites saccades de FEF).

Dans l'expérience MSTl (2,5 jours), le transfert transneuronal rétrograde du virus visualise l'ensemble des afférences directes à MSTl (dérivée exclusivement de la partie latérale de

FEF), plus les afférences indirectes (monosynaptiques, à travers une synapse additionnelle), qui sont dirigée à MSTl à travers les projections de FEF à d'autres aires corticales, qui à leur tours projettent directement à MSTl (et qui sont marquées à 2 jours).

Les résultats obtenus à 2 jours (expérience MSTl-1) ont montré que les projections directes à MSTl par les autres aires corticales sont bilatérales avec une forte dominance du côté ipsilatérale. Elles sont dérivées en majorité des aires du fundus et du banc inférieur du sillon temporal supérieur et de la convexité du cortex temporal, qui font partie de la voie ventrale. Notons que ces aires reçoivent des projections de la partie latérale de FEF [6, 8, 56, 69, 78]. Donc, la présence d'un très grand nombre de neurones marqués dans la partie latérale de FEF est expliquée par le transfert du virus de MSTl à travers ces aires.

En revanche, les résultats de l'expérience MSTl-1 ont montré que seulement un petit nombre de projections directes à MSTl sont dérivées de certaines aires de la voie dorsale (LIP et VIP du sillon intrapariétal) qui reçoivent les projections de la partie médiale (et aussi de la partie latérale) de FEF [2, 16, 56, 69, 78]. Le marquage de la partie médiale de FEF est donc expliqué par ses projections indirectes à MSTl par l'intermédiaire de ces aires. L'observation des connexions indirectes à MSTl de la partie médiale de FEF qui ne sont pas nombreuses dans MSTl-2 est en accord avec l'observation que LIP et VIP ont seulement un petit nombre de projections à MSTl-1 (voir résultats de l'expérience MSTl-1). De même, l'absence de marquage dans la partie médiale de FEF de l'hémisphère opposé est en accord avec l'absence de projections de LIP et VIP à MSTl du côté opposé.

CONCLUSION

Nos résultats montrent que l'aire MSTl, impliquée dans la poursuite, est le site de convergence des projections de feedback (directes et indirectes) par les différentes parties de FEF impliquées dans l'exécution de la poursuite (partie caudale de FEF) et des saccades (parties plus rostrales). La région du FEF qui envoie le plus grand nombre de projections directes et indirectes à MSTl est la partie latérale de FEF, qui est impliquée dans le codage de saccades volontaires de faible amplitude. Elle contient une représentation centrale de la rétine incluant la fovéa, comme la portion de l'aire MSTl dans laquelle le traceur rabique a été injecté, et à laquelle elle est connectée. Cette correspondance du champ récepteur est très intéressante d'un point de vue fonctionnel.

Nos résultats soulignent la puissance de la technique de traçage transneuronal rétrograde par le virus de la Rage comme le seul outil neuroanatomique existant qui permet de révéler l'organisation des réseaux polysynaptiques impliqués dans un contexte fonctionnel bien précis. Sur le plan fonctionnel, nos résultats montrent que les projections de feedback de FEF à MSTl sont en général réciproques aux projections feedforward de la voie visuelle ventrale à FEF. Les projections 'feedforward' de la voie visuelle sont impliquées dans la transformation séquentielle de l'information visuelle à travers les différentes aires visuelles du lobe occipital, temporal et pariétal, et dans sa transmission aux aires du lobe frontal pour la génération de réponses motrices (dans le cas de FEF : saccades et poursuite volontaires). Les projections de feedback du lobe frontal (ici FEF) aux aires visuelles ont certainement pour fonction d'informer ces mêmes aires (ici, MSTl, impliquée dans la poursuite) de l'activité motrice exercée par le lobe frontal. L'information concernant l'exécution volontaire de saccades et de poursuite par FEF est donc re-transmise par feedback à MSTl (peut-être comme copie afférente), vraisemblablement pour informer MSTl de l'activité en cours dans FEF et ainsi moduler son activité.

Des études ultérieures seront nécessaires pour clarifier la nature (excitatrice ou inhibitrice) de ces connexions de feedback entre FEF et MSTl.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ANDREASEN, N., BASBAUM, A., BUCKNER, R., et al.
Heading in the right direction.
Nature Neuroscience, 2002, **3**, 913-919.
2. BAIZER, J.S., DESIMONE, R., UNGERLEIDER, L.G.
Comparison of subcortical connections of inferior temporal and posterior parietal cortex in monkeys.
Visual Neuroscience, 1993, **10**, 59-72.
3. BALEYDIER, C., MOREL, A.
Segregated thalamocortical pathways to inferior parietal and inferotemporal cortex in macaque monkey.
Visual Neuroscience, 1992, **8**, 391-405.
4. BEAR, M.F., CONNORS, B. W. PARADISO, M.A.
Neurosciences. A la découverte du cerveau.
Ed Pradel, 2001, 897 p.
5. BEN HAMED, S., DUHAMEL, J.R., BREMMER, F., GRAF., W.
Representation of the visual field in the lateral intraparietal area of macaque monkeys : a quantitative receptive field analysis.
Exp. Brain Research, 2001, **140**, 127-144.
6. BLATT, G.J., ANDERSEN, R.A., STONER, G.R.
Visual receptive field organization and corticocortical connections of the lateral intraparietal area (area LIP) in the macaque.
J. Comp. Neurol., 1990, **299**, 421-445.

7. BRUCE, C.J., GOLDBERG, M.E, STANTON, G.B, BUSHNELL, M.C.
Primate frontal eye fields. II. Physiological and anatomical correlates of electrically evoked eye movements.
J. Neurophysiol., 1985, **54**, 714-734.

8. BOUSSAOU, D., UNGERLEIDER, L.G., DESIMONE, R.
Pathways for motion analysis: cortical connections of the medial superior temporal and fundus of the superior temporal visual areas in the macaque.
The Journal of Comparative Neurology, 1990, **296**, 462-495.

9. . BOUSSAOU, D., UNGERLEIDER, L.G., DESIMONE, R.
Subcortical connections of visual areas MST and FST in macaques.
Visual Neuroscience, 1992, **9**, 291-302.

- . BREMMER, F., DISTLER, C., HOFFMANN, K.P.
Eye effects in monkey cortex. II. Pursuit and fixation-related activity in posterior parietal areas LIP and 7A.
J. Neurophysiol., 1997, **77**, 962-977.

10. BREMMER, F., DUHAMEL, J.R., BEN HAMED, S., GRAF, W.
Heading encoding in the macaque ventral intraparietal area (VIP).
Eur. J. Neuroscience, 2002, **16**, 1554-1568.

11. BREMMER, F., GRAF, W., BEN HAMED, S., DUHAMEL, J.R.
Eye position encoding in the macaque ventral intraparietal area (VIP).
Neuroreport, 1999, **10**, 873-878.

12. BREMMER, F., SCHLACK, A., DUHAMEL, J.-R., GRAF, W., et al.
Space coding in primate posterior parietal cortex.
NeuroImage, 2001, **14**, 46-51.

13. BÜTTNER, U., BÜTTNER-ENNEVER, J.A.
Present concept of oculomotor organization.
In : BÜTTNER-ENNEVER, J.A.
Neuroanatomy of The Oculomotor System.
Elsevier Science Publishers BV (Biomedical Division), 1998.
Chap. 1, 3-32.

14. BÜTTNER-ENNEVER, J.A., HORN, A.K., GRAF, W., UGOLINI, G.
Modern concepts of brainstem anatomy: from extraocular motoneurons to proprioceptive pathways.
Ann. NY Acad. Sci., 2002, **956**, 75-84.

15. CAVADA, C.
The visual parietal areas in the macaque monkey: current structural knowledge and ignorance.
NeuroImage, 2001, **14**, 21-26.

16. CAVADA, C., GOLDMAN-RAKIC, P.S.
Multiple visual areas in the posterior parietal cortex of primates.
Progress in Brain Research, 1993, **95**, 123-138.

17. CHURAN, J., ILG, U. J.
Flicker in the visual background impairs the ability to process a moving visual stimulus.
European Journal of Neuroscience, 2002, **16**, 1151-1162.

18. COHEN, B., BÜTTNER-ENNEVER, J.A.
Projections from the superior colliculus to a region of the central mesencephalic reticular formation (cMRF) associated with horizontal saccadic eye movements.
Exp. Brain Res., 1984, **57**, 167-176.

19. COHEN, B., MATSUO, V., FRADIN, J., RAPHAN, T.
Horizontal saccades induced by stimulation of the central mesencephalic reticular formation.
Exp. Brain Res., 1985, **57**, 605-616.
20. COHEN, B., WAITZMANN, D.M, BÜTTNER-ENNEVER, J.A, MATSUO, V.
Horizontal saccades and the central mesencephalic reticular formation.
Prog. Brain Res., 1986, **64**, 243-256.
21. COHEN, Y. E., ANDERSEN, R. A.
A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex.
Nature Neuroscience, 2002, **3**, 553-562.
22. CORBETTA, M., SHULMAN, G. L.
Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain.
Nature Neuroscience, 2002, **3**, 201-215.
23. DESIMONE, R., UNGERLEIDER, L.G.
Multiple visual areas in the caudal superior temporal sulcus of the macaque.
The Journal of Comparative Neurology, 1986, **248**, 164-189.
24. DISTLER, C., BOUSSAOUD D., DESIMONE, R., et al.
Cortical connections of inferior temporal area TEO in macaque monkeys.
The Journal of Comparative Neurology, 1993, **334**, 125-150.
25. DISTLER, C., HOFFMANN, K.-P.
Cortical input to the nucleus of the optic tract and dorsal terminal nucleus (NOT-DTN) in macaques : a retrograde tracing study.
Cerebral Cortex, 2001, **11**, 572-580.
26. DRIVER, J., MATTINGLEY J.B.
Parietal neglect and visual awareness.
Nature Neuroscience, 1998, **1**, 1, 17-22.

27. FUKUSHIMA, K.
Frontal cortical control of smooth-pursuit.
Current Opinion in Neurobiology, 2003, **13**, 647-654.
28. FUKUSHIMA, K., YAMANOBÉ, T., SHINMEI, Y., FUKUSHIMA, J., et al.
Coding of smooth eye movements in three-dimensional space by frontal cortex.
Nature, 2002, **419**, 157-162.
29. FUKUSHIMA, K., YAMANOBÉ, T., SHINMEI, Y., et al.
Role of the frontal eye field in smooth-gaze pursuit.
Progress in Brain Research, 2004, **143**, 391-401.
30. GAMLIN, P.D, YOON, K. 2000.
An area for vergence eye movement in primate frontal cortex.
Nature, 2000, **407**, 1003-1007.
31. GOTTLIEB, J.P., BRUCE, C.J., MACAVOY, M.G.
Smooth eye movements elicited by microstimulation in the primate frontal eye field.
J. Neurophysiol., 1993, **69**, 3, 786-799.
32. GOTTLIEB, J.P., MACAVOY, M.G., BRUCE, C.J.,
Neural responses related to smooth-pursuit eye movements and their correspondence with electrically elicited smooth eye movements in the primate frontal eye field.
J. Neurophysiol., 1994, **72**, 4, 1634-1653.
33. GRAF, W., GERRITS, N., YATIM-DHIBA, N., UGOLINI, G.,
Mapping the oculomotor system: the power of transneuronal labelling with rabies virus.
European Journal of Neuroscience, 2002, **15**, 1557-1562.
34. GRANTYN, A., BRANDI, A.M., DUBAYLE, D., GRAF, W., UGOLINI, G., et al.
Density gradients of trans-synaptically labeled collicular neurons after injection of rabies virus in the lateral rectus in the rhesus monkey.
J. Comp. Neurol., 2002, 451(4), 346-361.

35. HARDY, S.G.P., LYNCH, J.C.
The spatial distribution of pulvinar neurons that project to two subregions of the inferior parietal lobule in the macaque.
Cerebral Cortex, 1992, **2**, 217-230.
36. HOFFMANN, K.-P., BREMMER, A., THIELE, A.
Directional asymmetry of neurons in cortical areas MT and MST projecting to the NOT-DTN in macaques.
J. Neurophysiol., 2002, **87**, 2113-2123.
37. HUERTA, M.F., KAAS, J.H.
Supplementary eye field as defined by intracortical microstimulation: connections in macaques monkey.
J. Comp. Neurol., 1990, **293**, 299-330.
38. HUERTA, M.F., KRUBITZER, L.A., KAAS, J.H.
Frontal eye field as defined by intracortical microstimulation in squirrel monkeys, owl monkeys, and macaque monkey. I. Subcortical connections.
J. Comp. Neurol., 1986, **253**, 415-439.
39. HUERTA, M.F., KRUBITZER, L.A., KAAS, J.H.
Frontal eye field as defined by intracortical microstimulation in squirrel monkeys, owl monkeys, and macaque monkeys II. Cortical connections.
The Journal of Comparative Neurology, 1987, **265**, 332-361.
40. ILG, U. J., HOFFMANN, K.-P.
Functional grouping of the cortico-pretectal projection.
J. Neurophysiol., 1993, **70**, 2, 867-870.
41. ILG, U. J., THIER, P.,
Visual tracking neurons in primate area MST are activated by smooth-pursuit eye movements of an “imaginary” target.
J. Neurophysiol., 2003, **90**, 1489-1502.

42. ILG, U.J.
Smooth pursuit eye movements: from low-level to high-level vision.
Progress in Brain Research, 2002, **140**, 279-298.
43. ILG, U.J., SCHUMANN, S., THIER, P.
Posterior parietal cortex neurons encode target motion in world-centered coordinates.
Neuron., 2004, **43(1)**, 145-51.
44. JUDGE, S.J., CUMMING, B.G.
Neurons in the monkey midbrain with activity related to vergence eye movement and accommodation.
J. Neurophysiol., 1986, **55**, 915-930.
45. KARNATH, H.-O.
New insights into the functions of the superior temporal cortex.
Nature Neuroscience, 2001, **2**, 568-575.
46. KELLER, E.L., HEINEN, S.J.
Generation of smooth pursuit eye movements: neuronal mechanisms and pathways.
Neuroscience Research, 1991, **11**, 79-107.
47. KOMATSU, H., WURTZ, R. H.,
Relation of cortical areas MT and MST to pursuit eye movements. I. Localization and visual properties of neurons.
J. Neurophysiol., 1988, **60**, 2, 580-604.
48. KRAUZLIS, R. J.,
Recasting the smooth pursuit eye movement system.
J. Neurophysiol., 2004, **91**, 591-603.

49. KUNZLE, H., AKERT, K.
Efferent connections of cortical area 8 (frontal eye field) in macaca fascicularis. A reinvestigation using the autoradiographic technique.
J. Comp. Neur., 1977, **173**, 147-164.
50. KURKIN, S., TACKEICHI, N., AKAO, T., SATO, F., et al.
Neurons in the caudal frontal eye fields of monkeys signal three-dimensional tracking.
Ann. NY Acad. Sci., 2003, **1004**, 262-270.
51. KUYPERS, H. G. J. M., UGOLINI, G.
Viruses as transneuronal tracers.
Trends in Neurosciences, 1990, **13**, 2, 71-75.
52. LARMANDE, P., LARMANDE, A.
Neurophthalmologie.
Ed. Masson, 1989, 137-163.
53. LEICHNETZ, G.R.
Inferior frontal eye field projections to the pursuit-related dorsolateral onine nucleus and middle temporal area (MT) in the monkey.
Visual Neuroscience, 1989, **3**, 171-180.
54. LEICHNETZ, G.R.
Preoccipital cortex receives a differential input from the frontal eye field and projects to the pretectal olivary nucleus and other visuomotor-related structures in the rhesus monkey.
Visual Neuroscience, 1990, **5**, 123-133.
55. LEWIS, J.W., VAN ESSEN, D.C.,
Corticocortical connections of visual, sensorimotor, and multimodal processing areas in the parietal lobe of the macaque monkey.
The Journal of Comparative Neurology, 2000, **428**, 112-137.

56. LEWIS, J.W., VAN ESSEN, D.C.
Mapping of architectonic subdivisions in the macaque monkey, with emphasis on parieto-occipital cortex.
The Journal of Comparative Neurology, 2000, **428**, 79-111.
57. MAIOLI, M.G., SQUATRITO, S., SAMOLSKY-DEKEL, B.G., et al.
Corticocortical connections between frontal periarculate regions and visual areas of the superior temporal sulcus and the adjoining inferior parietal lobule in the macaque monkey.
Brain Research, 1998, **798**, 118-125.
58. MATELLI, M., LUPPINO, G.
Parietofrontal circuits for action and space perception in the macaque monkey.
NeuroImage, 2001, **14**, 27-32.
59. MACAVOY, M.G., GOTTLEIB, J.P., BRUCE, C.J.
Smooth-pursuit eye movement representation in the primate frontal eye field.
Cerebr. Cortex, 1991, **1**, 95-102.
60. MAYS, L.E.
Neural control of vergence eye movements: convergence and divergence neurons in midbrain.
J. Neurophysiol., 1984, **51**, 1091-1108.
61. MAYS, L.E., GAMLIN, P.D.
Neuronal circuitry controlling the near response.
Curr. Opin. Neurobiol, 1995, **5**, 763-768.
62. MORCUENDE, S., DELGADO-GARCIA, J.M., UGOLINI, G.
Neuronal premotor networks involved in eyelid responses: retrograde transneuronal Tracing with rabies virus from the orbicularis oculi muscle in the rat.
J. Neuroscience, 2002, **22**, 8808-8818.

63. MOREL, A., BULLIER, J.
Anatomical segregation of two cortical visual pathways in the macaque monkey.
Visual Neuroscience, 1990, **4**, 555-578.
64. MOSCHOVAKIS, A.K., GREGORIOU, G.G., UGOLINI, G., DOLDAN, M., GRAF, W.
Oculomotor areas of the primate frontal lobes: a transneuronal transfer of rabies virus and [14C]-2-deoxyglucose functional imaging study.
J. Neuroscience, 2004, **24**, 5726-5740.
65. OLSON, C.R.
Object-based vision and attention in primates.
Current Opinion in Neurobiology, 2001, **11**, 171-179.
66. POUGET, A., DRIVER, J.
Relating unilateral neglect to the neural coding of space.
Current Opinion in Neurobiology, 2000, **10**, 242-249.
67. PURVES, A., FITZ, P., DEBOECK, U.
Neurosciences
Ed. Masson, 1999, 350-420.
68. RIZZOLATTI, G., LUPPINO, G.
The cortical motor system.
Neuron, 2001, **31**, 889-901.
69. SCHALL, J.D., MOREL, A., KING, D.J., et al.
Topography of visual cortex connections with frontal eye field in macaque: convergence and segregation of processing streams.
The Journal of Neuroscience, 1995, **15**, 6, 4464-4487.
70. SCHILLER, P. H., TEHOVNIK, E.J.
Look and see: how the brain moves your eyes about.
Progress in Brain Research, 2001, **134**, 1-16.

71. SCHLACK, A., HOFFMANN, K.P., BREMMER, F.
Selectivity of macaque ventral intraparietal area (area VIP) for smooth pursuit eye movements.
J. Physiol., 2003, **551**, 551-561.
72. SHOOK, B.L., SCHLAG-REY, M., SCHLAG, J.
Primate supplementary eye field: I. Comparative aspects of mesencephalic and pontine connections.
J. Comp. Neurol., 1990, **301**, 618-642.
73. SORENSON, K.M., RODMAN, H.R.
A transient geniculoparietal pathway in macaques? Implications for “blindsight”.
NeuroReport, **10**, 3295-3299.
74. SPARKS, D.L.
The brainstem control of saccadic eye movements.
Nature reviews Neuroscience, 2002, **3**, 952-964.
75. SPATZ, W.B.
Thalamic and other subcortical projections to area MT (visual area of superior temporal sulcus) in the marmoset *Callithrix jacchus*.
Brain Research, 1975, **99**, 129-134.
76. STANDAGE, G.P., BENEVENTO, L.A.
The organization of connections between the pulvinar and visual area MT in the macaque monkey.
Brain Research, 1983, **262**, 288-294.
77. STANTON, G.B., GOLDBERG, M.E., BRUCE, C.J.
Frontal eye field efferents in the macaque monkey: I. Subcortical pathways and topography of striatal and thalamic terminal fields.
J. Comp. Neurol., 1988, **271**, 473-92.

78. STANTON, G.B., BRUCE, C.J., GOLDBERG, M.E.
Topography of projections to posterior cortical areas from the macaque frontal eye fields.
The Journal of Comparative Neurology, 1995, **353**, 291-305.
79. TANG, Y., RAMPIN, O., GIULIANO, F., UGOLINI, G.
Spinal and brain circuits to motoneurons of the bulbospongiosus muscle: retrograde transneuronal tracing with rabies virus.
The Journal of Comparative Neurology, 1999, **414**, 167-192.
80. TEHOVNIK, E.J., SOMMER, M.A., CHOU, I.-H., et al.
Eye fields in the frontal lobes of primates.
Brain Research Reviews, 2000, **32**, 413-448.
81. UGOLINI, G.,
Conditions de travail, protocoles et normes de sécurité concernant l'utilisation expérimentale de traceurs transneuronaux viraux (souches « fixes » du virus rabique) à l'Animalerie Centrale et à l'INAF du Campus de Gif-sur-Yvette.
2003, 1-42.
82. UGOLINI, G.
Transneuronal transfer of Herpes Simplex virus type 1 (HSV 1) from mixed limb nerves to the CNS. I. Sequence of transfer from sensory, motor and sympathetic nerve fibres to the spinal cord.
J. Comp. Neurol., 1992, **326**, 527-548.
83. UGOLINI, G.
Transneuronal tracing with alpha-herpesviruses: a review of the methodology. In M. Keplitt and A.D. Loewy (eds.) : *Viral Vectors : Gene Therapy and Neuroscience Applications*.
New York Academic Press, 1995, 17, 293-317.

84. UGOLINI, G.
Specificity of rabies virus as a transneuronal tracer of motor networks : transfer from hypoglossal motoneurons to connected second-order and higher order central nervous system cell groups.
The Journal of Comparative Neurology, 1995**b**, **356**, 457-480.
85. UGOLINI, G., KUYPERS, H.G.J.M., SIMMONS, A.
Retrograde transneuronal transfer of Herpes Simplex Virus type 1 (HSV 1) from motoneurons.
Brain Research, 1987, **422**, 242-256.
86. UGOLINI, G., KUYPERS, H.G.J.M., STRICK, P.L.
Transneuronal transfer of Herpes Virus from peripheral nerves to cortex and brainstem.
Science, 1989, **243**, 89-91.
87. UNGERLEIDER, L.G., DESIMONE, R.
Cortical connections of visual area MT in the macaque.
The Journal of Comparative Neurology, 1986, **248**, 190-222.
88. UNGERLEIDER, L.G., DESIMONE, R.
Projections to the superior temporal sulcus from the central and peripheral field representations of V1 and V2.
The Journal of Comparative Neurology, 1986, **248**, 147-163.
89. WAITZMAN, D.M., SILAKOV, V.L., DEPALMA-BOWLES, S., AYERS, A.S.
Effects of reversible inactivation of the primate mesencephalic reticular formation. I. Hypermetric goal-directed saccades.
J. Neurophysiol., 2000, **83**, 2260-2284.
90. WAITZMAN, D.M., SILAKOV, V.L., DEPALMA-BOWLES, S., AYERS, A.S.
Effects of reversible inactivation of the primate mesencephalic reticular formation. II. Hypometric vertical saccades.
J. Neurophysiol., 2000, **83**, 2285-2299.

91. WARDAK, C., DUHAMEL, J.-R.
Contrôle du mouvement du regard.
Medecine/Sciences, 2004, **20**, 89-97.
92. WELLER, R.E., KAAS, J.H.
Retinotopic patterns of connections of area 17 with visual areas VII and MT in macaque monkeys.
J. Comp. Neurol., 1983, **220**, 253-279.
93. YETERIAN, E.H., PANDYA, D.N.
Thalamic connections of the cortex of the superior temporal sulcus in the rhesus monkey.
The Journal of Comparative Neurology, 1989, **282**, 80-97.

RÉFÉRENCES INTERNET

E1. www.cdc.gov

E2. www.cite-des-sciences.fr

E3. www.pasteur.fr

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|----|
| Remerciements | 1 |
| Sommaire | 3 |
| Table des illustrations | 4 |
| Liste des principales abréviations utilisées | 6 |
| Introduction | 8 |
| <u>1. Bases théoriques du système oculomoteur</u> | 10 |
| <u>1.1. Les différents mouvements oculaires</u> | 10 |
| <u>1.1.1. Les saccades</u> | 10 |
| <u>1.1.2. La poursuite</u> | 13 |
| <u>1.1.3. Le nystagmus optocinétique</u> | 15 |
| <u>1.1.4. Le mouvement de vergence</u> | 15 |
| <u>1.1.5. Le réflexe vestibulooculaire</u> | 17 |
| <u>1.2. Anatomie fonctionnelle de l'organisation des mouvements oculaires</u> | 22 |
| <u>1.2.1. La voie finale commune</u> | 23 |
| <i>a) Le faisceau longitudinal médial</i> | 23 |
| <i>b) Les centres du regard horizontal</i> | 24 |
| <i>c) Les centres du regard vertical</i> | 24 |
| <i>d) Les centres de la convergence</i> | 24 |
| <u>1.2.2. Le générateur des mouvements oculaires</u> | 25 |
| <i>a) La formation réticulaire pontique</i> | 25 |
| <i>b) La formation réticulaire mésencéphalique</i> | 27 |
| <u>1.2.3. Les structures « gâchette »</u> | 27 |
| <i>a) L'aire oculomotrice frontale</i> | 28 |
| <i>b) L'aire oculomotrice postérieure</i> | 28 |
| <i>c) Les noyaux vestibulaires</i> | 28 |
| <i>d) Le colliculus rostralis</i> | 29 |

| | |
|---|----|
| <u>1.3. Les muscles oculaires ainsi que leur innervation</u> | 29 |
| <u>2. Matériels et méthodes</u> | 34 |
| <u>2.1. Utilisation du virus de la Rage</u> | 34 |
| <u>2.1.1. Généralités</u> | 34 |
| <u>2.1.2. Pathogénie</u> | 34 |
| <u>2.1.3. Modalités de la contagion</u> | 37 |
| <u>2.1.4. Symptômes chez le chien et chez l'homme</u> | 38 |
| <u>2.1.5. Utilisation du virus de la Rage dans le projet « Virus »</u> | 39 |
| <u>2.2. Utilisation d'une espèce animale : le singe</u> | 40 |
| <u>2.2.1. Pourquoi le singe ?</u> | 40 |
| <u>2.2.2. Inoculation du virus rabique dans la zone choisie du cortex</u> | 41 |
| <u>2.2.3. Sacrifice du singe et récupération de l'encéphale</u> | 43 |
| <u>2.3. Réalisation et traitement des coupes</u> | 44 |
| <u>2.3.1. Réalisation des coupes à l'aide d'un microtome à congélation</u> | 44 |
| <u>2.3.2. Révélation du virus rabique</u> | 44 |
| <u>2.3.3. Montage des coupes et contre coloration au violet de Crésyl</u> | 47 |
| <u>2.4. Analyse des coupes grâce au logiciel Neurolucida</u> | 48 |
| <u>3. Résultats et discussion</u> | 51 |
| <u>3.1. Aires du cortex temporal et voies de traitement de l'information visuelle</u> | 51 |
| <u>3.1.1. Propriétés des différentes aires visuelles du lobe temporal</u> | 54 |
| a) <i>L'aire médio-temporale (MT)</i> | 54 |
| b) <i>L'aire médio-temporale supérieure (MST)</i> | 54 |
| <u>3.1.2. Différences fonctionnelles entre MST et MT en ce qui concerne les mouvements de poursuite</u> | 57 |

| | |
|---|-----|
| <u>3.2. Résultats</u> | 58 |
| <u>3.2.1. Expérience MSTI-1</u> | 58 |
| <i>a) Site d'injection dans MSTI-1</i> | 58 |
| <i>b) Aires sous corticales dans le cas de MSTI-1</i> | 60 |
| <i>c) Aires corticales marquées dans le cas de MSTI-1</i> | 63 |
| <u>3.2.2. Expérience MSTI-2</u> | 67 |
| <i>a) Site d'injection dans MSTI-2</i> | 67 |
| <i>b) Champ oculomoteur frontal (FEF) dans le cas de MSTI-2</i> | 69 |
| <u>3.2.3. Reconstruction 3D</u> | 74 |
| <u>3.3 Discussion</u> | 74 |
| <u>3.3.1. Propagation du virus de la Rage après injection intracorticale : propriétés mises en évidence dans cette étude</u> | 74 |
| <i>a) Direction du transport</i> | 75 |
| <i>b) Nombre de synapses impliquées</i> | 75 |
| <u>3.3.2. Site d'injection dans les expériences MSTI-1 et MSTI-2</u> | 75 |
| <u>3.3.3. Afférences directes à MSTI (expérience MST-1, 2 jours) : comparaison avec la littérature</u> | 77 |
| <i>a) Contribution de l'aire MT au marquage dans l'expérience MSTI-1</i> | 77 |
| <i>b) Afférences subcorticales directes et monosynaptiques à MSTI visualisées par cette étude (expériences MSTI-1 et MSTI-2)</i> | 78 |
| <i>c) Afférences corticales directes à MSTI</i> | 81 |
| <i>d) Afférences corticales d'ordre supérieur à MSTI : les projections dérivées du champ oculomoteur frontal (Frontal Eye Field, FEF)</i> | 85 |
| Conclusion | 92 |
| Références bibliographiques | 93 |
| Références internet | 106 |

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

M. LOUMEAU Fabrice, Eric

a été admis(e) sur concours en : 1999

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 11 mars 2004

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, J. SAUTET, Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

autorise la soutenance de la thèse de :

M. LOUMEAU Fabrice, Eric

intitulée :

« **Organisation des afférences nerveuses au cortex (aire MSTl), impliquée dans les mouvements de poursuite oculaire par transfert transneuronal rétrograde du virus rabique : étude chez deux macaques (*Macaca fascicularis*)** ».

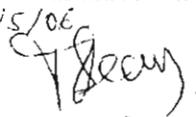
**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Jean SAUTET**



**Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON**



**Vu : Auif Paraché
Le Président de la thèse :
Professeur Isabelle BERRY**

18/5/06


**Vu le : 22 MAI 2006
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Jean-François SAUTEREAU**



Toulouse 2006

NOM : LOUMEAU

PRENOM : FABRICE

TITRE : Organisation des afférences nerveuses au cortex (aire MSTl), impliquée dans les mouvements de poursuite oculaire par transfert transneuronal rétrograde du virus rabique : étude chez deux macaques (*Macaca fascicularis*).

RESUME : Nous avons étudié l'organisation des afférences polysynaptiques à la partie latérale de l'aire temporale supérieure médiale (MSTl), impliquée dans les mouvements de poursuite oculaire, par transfert transneuronal rétrograde d'une souche virale rabique atténuée (souche fixe CVS). Chez deux macaques, le transfert du virus a été étudié à 2 et 2.5 jours après injection. A 2 jours, le transport du virus met en évidence les afférences **directes** (corticales et sous-corticales) à MSTl. Les afférences **indirectes** à MSTl sont visualisées à 2.5 jours. Les résultats montrent qu'un grand nombre d'afférences à MSTl est dérivé du champ oculomoteur frontal (*Frontal Eye Field*, FEF), impliqué dans les mouvements oculaires de saccades et de poursuite. La majorité est dérivée de la partie latérale de FEF (zone de petites saccades), en correspondance topique avec le champ récepteur visuel au site d'injection. Ces données soulignent la puissance du virus rabique, traceur transneuronal, utilisé comme outil permettant d'identifier les réseaux impliqués dans un contexte fonctionnel défini.

MOTS CLES : FIBRES NERVEUSES AFFERENTES - AFFERENCES POLYSYNAPTIQUES - POURSUITE OCULAIRE - TRANSFERT TRANSNEURONAL RETROGRADE - VIRUS RABIQUE - MACACA FASCICULARIS

TITLE : Organization of nervous afferents to the cortex (MSTl area) involved in smooth pursuit by transneuronal retrograde transfer of rabies virus : experimental study in two macaques (*Macaca fascicularis*).

ABSTRACT: We have studied the organization of polysynaptic afferents to the lateral part of the medial superior temporal area (MSTl), involved in smooth pursuit, by retrograde transneuronal transfer of rabies virus (fixed CVS strain). In two rhesus monkeys, viral propagation has been studied at 2 and 2.5 days after injection. At 2 days, virus transport visualizes **direct** (cortical and subcortical) afferents to MSTl. **Indirect** afferents are revealed at 2.5 days. Results show that a great number of afferents to MSTl is derived from the Frontal Eye Field (FEF), involved in saccades and pursuit. The majority is derived from the lateral part of FEF (small saccade area), showing a functional correspondence with the visual receptive field at the injection site. Our results exemplify the power of the rabies transneuronal tracing technique as a tool to reveal the organization of neuronal networks involved in specific functional contexts.

KEY WORDS : AFFERENT NERVOUS FIBRES - POLYSYNAPTIC AFFERENTS - SMOOTH PURSUIT - RETROGRADE TRANSNEURONAL TRANSFER - RABIES VIRUS - MACACA FASCICULARIS