

CONNEXIONS INTER-HÉMISPHERIQUES ET STRABISME

C. MILLERET, J.-C. HOUZEL

Mots clés : *Strabisme, connexions inter-hémisphériques, corps calleux, cortex visuel, développement, chat, homme.*

Key words : *Strabismus, interhemispheric connections, corpus callosum, visual cortex, development, cat, human.*

RÉSUMÉ

Le corps calleux qui est la plus importante commissure du cerveau des mammifères, assure entre autres, le transfert de messages visuels d'un hémisphère à l'autre.

Des données anatomiques, obtenues chez le chat normal, avaient permis de montrer que le nombre d'axones qui constituent cette commissure est plus élevé chez le jeune que chez l'adulte. Corrélativement, leur zone de terminaison au niveau cortical se réduit avec l'âge pour se limiter progressivement à une région bien définie, la bordure entre les aires visuelles corticales 17 et 18. Cependant, nous avons montré à l'aide d'enregistrements électrophysiologiques unitaires que ces projections "exubérantes" n'établissaient pas de contacts synaptiques supraliminaires au niveau du cortex visuel, du moins en dehors de la bordure 17/18. En effet, dès le plus jeune âge, seules les bordures 17/18 de chaque hémisphère sont interconnectées (MILLERET et al., 1994).

Si un strabisme est induit chirurgicalement pendant la période postnatale, toujours chez le chat, le nombre de fibres callosales reste élevé même chez l'adulte. Corrélativement, les projections corticales de ces axones sont maintenues. Nos résultats récents montrent que cette stabilisation est non seulement anatomique mais également fonctionnelle. Dans de telles conditions, la zone corticale concernée par le transfert inter-hémisphérique n'est en effet plus limitée à la bordure 17/18, mais elle devient étendue aux aires 17 et 18 (MILLERET and HOUZEL, 1991).

En considérant les données obtenues chez l'Homme par ST JOHN et TIMNEY (1986), nous postulons qu'une stabilisation anatomique et fonctionnelle des projections exubérantes juvéniles pourrait également intervenir après un strabisme chez l'humain. L'existence d'un tel processus de stabilisation devrait nous aider à comprendre pourquoi il est si difficile de supprimer tous les déficits perceptifs résultant de ce trouble oculomoteur.

SUMMARY

Among other functions, the corpus callosum (which is the largest commissure of the brain in mammals) allows the transfer of visual information from one hemisphere to the other.

*Laboratoire de Physiologie de la Perception et de l'Action. C.R.N.S. U.M.R. 9950, Collège de France.
II, Place Marcelin Berthelot - 75005 PARIS*

Anatomical data obtained from normal cats have shown that the number of fibers present in this commissure is much higher in the young than in the adult. Correlatively, their terminals in the cortex shrink during development and become progressively restricted to a well-defined region, the border between visual cortical areas 17 and 18. These "exuberant" projections however do not achieve supralimbar synaptic contacts in the visual cortex since from the earliest age onwards, only the 17 / 18 border of each hemisphere is interconnected (MILLERET et al. 1994).

Surgically induced-strabismus during the postnatal period makes the number of callosal fibers to remain high even at adulthood. Cortical projections of these axons are maintained as well. Our recent results show that such a stabilization is not only anatomical, but also functional. In these conditions, the cortical region concerned in interhemispheric transfer is no longer limited to the 17/18 border, but becomes wider to areas 17 and 18 (MILLERET and HOUZEL, 1991).

By considering ST JOHN and TIMNEY results obtained in humans (1986), we postulate that an anatomical and a functional stabilization of juvenile exuberant projections might occur after strabismus in human as well. The existence of such a stabilization process might help us to understand why it is so difficult to suppress all the perceptual deficits consequent to such oculomotor trouble.

INTRODUCTION

Chez les Mammifères, la survenue d'un strabisme après la naissance, pendant la période critique, induit de nombreuses perturbations du développement anatomique et physiologique du système visuel. Il entraîne de ce fait un développement anormal des capacités perceptives. (MILLERET, 1991 ; MILLERET, 1994).

Si certains de ces déficits perceptifs peuvent être éliminés à condition de pratiquer l'intervention adéquate en temps voulu, d'autres persistent quel que soit le traitement. Le présent article propose précisément une explication à la persistance de certains de ces déficits après correction du strabisme. Nous nous fonderons pour cela sur certains de nos résultats récents portant sur l'analyse des caractéristiques du transfert inter-hémisphérique des messages visuels chez le chat normal ou strabique étudiées à l'aide d'une approche électrophysiologique.

Rappelons brièvement que le corps calleux est la plus importante commissure cérébrale des mammifères et qu'outre son implication dans

diverses fonctions cognitives, il participe à la perception visuelle dans la portion médiane verticale centrale du champ visuel et notamment, à la perception stéréoscopique dans cette même région du champ de vision.

I - DÉVELOPPEMENT NORMAL DU TRANSFERT INTER-HÉMISPHERIQUE VISUEL

Les données anatomiques maintenant classiques (EBNER and MYERS, 1965 ; SHATZ, 1977) ont permis d'établir clairement que, chez le chat adulte, le corps calleux relie les cortex visuels des deux hémisphères par des projections réciproques (Fig. 1). Les corps cellulaires des neurones qui envoient leur axone par le corps calleux sont localisés dans une région bien délimitée du cortex visuel qui correspond à la bordure entre les aires 17 et 18 (équivalentes aux aires V1 et V2 chez le singe ou l'Homme). Dans l'hémisphère contro-latéral, ces axones établissent des contacts synaptiques exclusivement dans la région homologue. Rappelons que c'est précisément au niveau de cette bordure 17/18 qu'est représenté le méridien vertical central du champ visuel

(BERLUCCHI et al., 1967 ; HUBEL and WIESEL, 1967 ; LEPORÉ and GUILLEMOT, 1982 ; MILLERET and BUSER, 1993).

Chez le chaton en revanche, la distribution des neurones envoyant un axone vers l'hémisphère opposé est beaucoup plus étendue. Comme cela est schématisé sur la Fig. 1, ils sont répartis non seulement à la bordure 17/18, mais également dans les aires visuelles corticales 17 et 18 elles-mêmes (INNOCENTI et al., 1977). En d'autres termes, la distribution des neurones à projection calleuse est "exubérante" ; ils sont transitoirement en surnombre, puis régressent progressivement au cours des trois premiers mois postnataux (INNOCENTI, 1981). *Notons plus généralement qu'il existe au cours du développement des projections exubérantes à de nombreux niveaux du SNC sinon tous (COWAN et al., 1984).*

En ce qui concerne la zone de terminaisons de ces axones dans l'autre hémisphère, il existe un profond désaccord entre les différentes données anatomiques : pour certains, les exubérances callosales juvéniles n'entreraient dans le cortex visuel qu'au niveau de la bordure 17/18, comme chez l'adulte (INNOCENTI ; 1981) ; pour d'autres, au contraire, ces exubérances envahiraient non seulement la bordure 17/18 mais également l'ensemble des aires 17 et 18 (DEHAY et al., 1988 ; ELBERGER, 1993). Aucune donnée ne permettait de savoir jusqu'à présent si ces terminaisons exubérantes établissaient des contacts synaptiques fonctionnels ou non. Pour résoudre ce problème, nous avons effectué une étude électrophysiologique chez les animaux d'âges variés préalablement chiasmotomisés afin de pouvoir activer sélectivement cette voie callosale (Fig. 2).

Ces expériences ont été menées chez des chatons élevés normalement âgés de 2 à 9 semaines ainsi que chez les adultes. L'exploration électrophysiologique des aires 17 et 18 était effectuée sous anesthésie et paralysie, trois jours après la section du chiasma optique (Fig. 3).

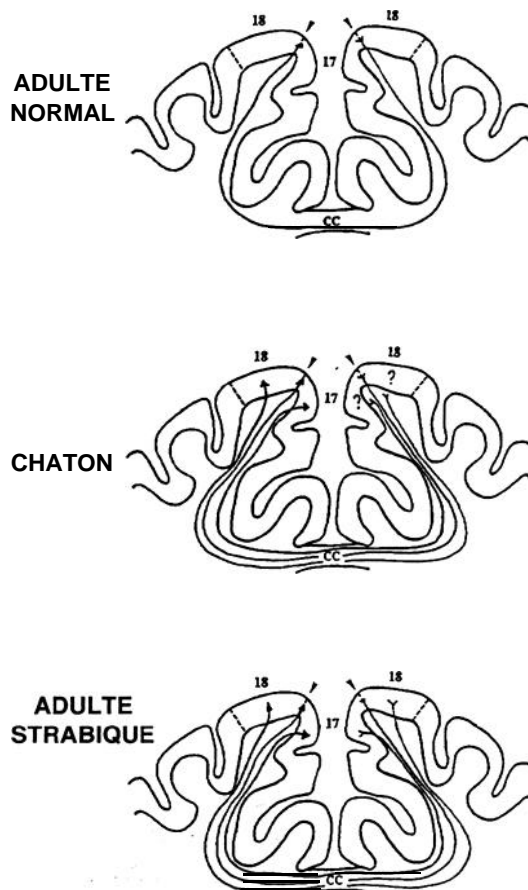


Figure 1

Schéma des connexions callosales visuelles chez le chat adulte normal, chez le jeune chaton élevé normalement et chez l'adulte soumis depuis la naissance à un strabisme.

Chez l'adulte normal, les corps cellulaires (à gauche, triangles pleins) des neurones qui envoient un axone à travers le corps calleux (CC) sont limités à la bordure entre les aires corticales visuelles 17 et 18 (flèche), de même que leurs terminaisons axonales (à droite).

Chez le jeune, la zone d'origine est étendue aux aires 17 et 18 (de part et d'autre de la bordure 17/18), et les données anatomiques ne permettent pas de conclure en ce qui concerne l'étendue de la zone de terminaison.

Après un strabisme convergent unilatéral précoce, la zone corticale interconnectée est élargie chez l'adulte.

CONNEXIONS INTER-HÉMISPHÉRIQUES ET STRABISME

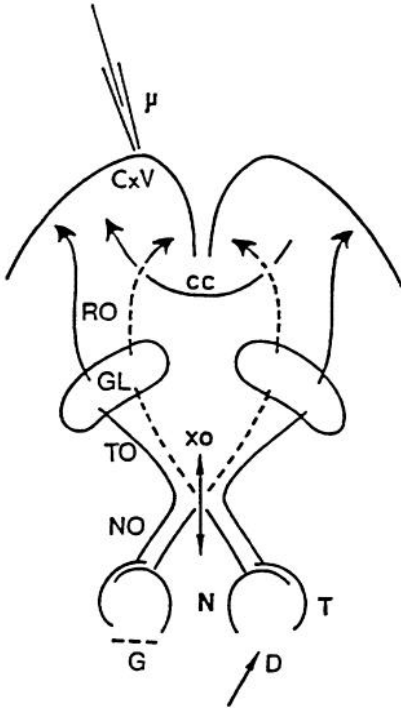


Figure 2

Schéma du système visuel montrant l'intérêt de la section du chiasma optique.

Hémi-rétines nasales (N) et temporales (T), nerf optique (NO), chiasma optique (XO), tractus optique (TO), corps genouillé latéral dorsal (GL), radiations optiques (RO), cortex visuel (CxV), corps calleux (CC).

Chez l'animal intact, chaque hémisphère reçoit des messages visuels en provenance des deux yeux (de la rétine temporale ipsilatérale et de la rétine nasale contra-latérale). Le transfert des messages visuels d'un hémisphère à l'autre peut donc se faire par deux voies : soit par XO, soit par CC.

La section sagittale du chiasma optique (double flèche) supprime les afférences rétiniennes croisées issues des rétines nasales (pointillés). Ainsi, en stimulant visuellement un œil (droit) et en enregistrant l'activité cellulaire dans l'hémisphère contra-latéral (gauche) à l'aide d'une microélectrode (μ), on peut étudier sélectivement le transfert calleux. Par ailleurs, l'on peut mettre en jeu la voie rétino-géniculocorticale "directe" en stimulant visuellement cette fois l'œil ipsilatéral au cortex exploré.

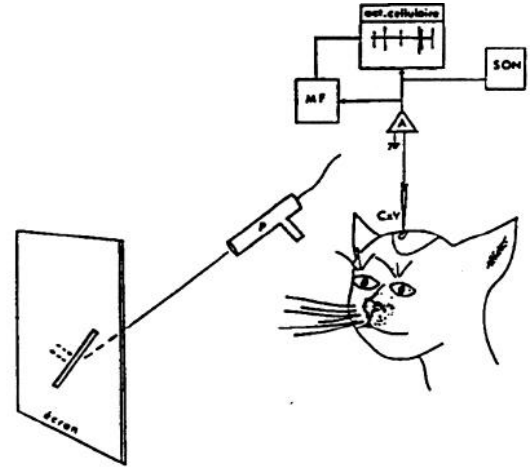


Figure 3

Schéma du dispositif expérimental.

Une microélectrode est introduite dans le cortex visuel (CxV) pour recueillir l'activité cellulaire unitaire. Celle-ci est amplifiée (A), écoutée (SON), digitalisée (MF) et visualisée sur un oscilloscope. L'animal est placé face à un écran sur lequel des stimulus lumineux (fente ou spot) sont projetés afin de déterminer le champ récepteur de chaque cellule enregistrée. Les caractéristiques fonctionnelles de chaque neurone sont alors étudiées en stimulant respectivement l'œil ipsilatéral (mise en jeu de la voie "directe", ou l'œil contra-latéral (mise en jeu du corps calleux).

Nous avons ainsi essayé de déterminer (1) l'âge à partir duquel le transfert calleux des messages visuels est fonctionnellement détectable chez le chaton et (2) si les projections exubérantes sont fonctionnelles chez le jeune. En d'autres termes, existe-t-il des réponses d'origine transcalleuse dans les aires 17 et 18 chez le jeune animal élevé normalement alors qu'elles sont absentes chez l'adulte ?

Nous avons enregistré 1036 cellules au total. Parmi elles, 185 ont pu être mises en jeu par le corps calleux (cellules C+), et nous en avons analysé les caractéristiques.

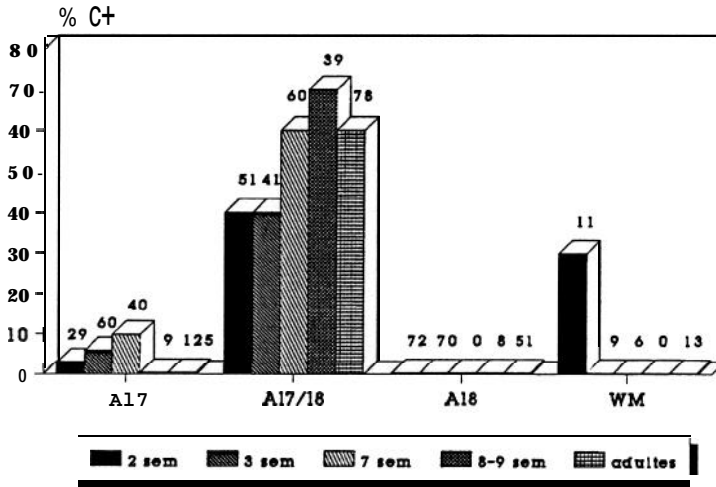


Figure 4

Évolution du pourcentage de cellules mises en jeu par le corps calleux (C+) enregistrées dans les différentes aires explorées (A17, aire 17 ; A17/18, bordure I7/18 ; A18, aire 18 ; WM, substance blanche sous-corticale) en fonction de l'âge (2, 3, 7, 8-9 semaines et adultes). Les nombres localisés au sommet de chaque barre correspondent aux nombres de cellules à partir desquels ont été calculés les pourcentages.

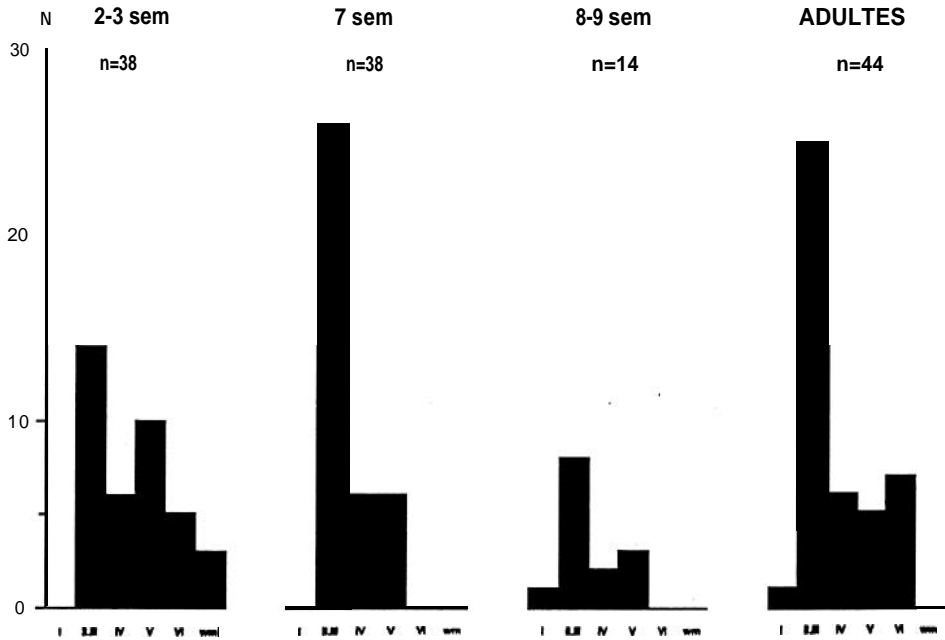


Figure 5

Distribution laminaire des cellules activables par le corps calleux au cours du développement normal. Les âges sont exprimés en semaines. Les couches corticales sont indiquées par des chiffres romains (I à VI) ; wm, substance blanche ; n, nombre total de cellules par groupe d'âge ; N, nombre de cellules par couche corticale.

La figure 4 décrit l'évolution du taux de cellules C+ au cours du développement dans chaque région explorée. Elle apporte immédiatement la réponse à la première question : il existe des cellules activables par transfert inter-hémisphérique dès la deuxième semaine postnatale, autrement dit dès l'ouverture des paupières chez le chaton. Il apparaît clairement par ailleurs que, quel que soit l'âge, la majorité des cellules C+ est localisée à la bordure 17/18. Très peu d'unités étaient enregistrées dans l'aire 17, aucune dans l'aire 18 et quelques unes dans la substance blanche sous-corticale chez les plus jeunes animaux. Nous avons ainsi la réponse à la seconde question.

L'analyse de la distribution laminaire de ces cellules C+ (Fig. 5) révèle que la plupart d'entre elles sont localisées dans les couches supragranulaires (WM) et ce quel que soit l'âge. Chez les plus jeunes, on notera toutefois que certaines de ces cellules C+ sont localisées plus profondément, dans les couches dites infragranulaires (c'est-à-dire sous la couche IV du cortex).

Ainsi, il apparaît clairement que, dès le plus jeune âge, les projections callosales n'établissent pas de contacts synaptiques fonctionnels (du moins supraliminaires) avec l'hémisphère controlatéral en dehors de la bordure 17/18. En d'autres termes, les exubérances callosales juvéniles n'établissent pas de contacts synaptiques supraliminaires en dehors de cette région. La présence d'un nombre non négligeable de cellules C+ dans les couches profondes du cortex chez les plus jeunes suggère toutefois l'existence d'exubérances fonctionnelles au niveau de la bordure 17/18 elle-même au moins jusqu'à 2 semaines.

II - TRANSFERT INTER-HÉMISPHERIQUE APRÈS UN STRABISME

Après avoir décrit l'évolution fonctionnelle de ce système de connexions au cours du développement normal, nous avons cherché à

analyser les conséquences d'un strabisme sur le développement de ces mêmes connexions callosales.

Comme cela est indiqué dans la Fig. 1, les études anatomiques avaient montré qu'un strabisme précoce induisait en quelques mois une stabilisation des exubérances callosales juvéniles. Ainsi, chez les adultes strabiques depuis la naissance, on trouve des neurones à projection calleuse non seulement à la bordure 17/18 mais également dans les aires 17 et 18. De plus, il a été clairement établi que les axones calleux pénètrent la substance grise dans l'hémisphère controlatéral dans la bordure 17/18 elle-même mais également de part et d'autre de celle-ci, c'est-à-dire dans les aires visuelles corticales 17 et 18.

Toutefois, là non plus, on ne savait pas si ces fibres callosales établissaient des contacts synaptiques fonctionnels. Nous avons donc entrepris l'étude fonctionnelle du transfert inter-hémisphérique des messages visuels chez les animaux strabiques.

Au sixième jour postnatal, un strabisme convergent unilatéral était induit chez les chatons par l'ablation du muscle *rectus lateralis* de l'œil droit. A l'âge de 6-8 mois, leur chiasma optique était sectionné et trois jours plus tard, le transfert inter-hémisphérique des messages visuels était exploré électrophysiologiquement en enregistrant les activités unitaires dans le cortex droit, en réponse à la stimulation visuelle de l'œil gauche (Fig. 6).

Il est alors apparu (Fig. 7) que si la majorité des cellules C+ restait localisée à la bordure 17/18, on trouvait en outre 19 % et 26 % de cellules C+ dans les aires 17 et 18, ainsi que 10 % d'unités activables par transfert inter-hémisphérique dans la substance blanche.

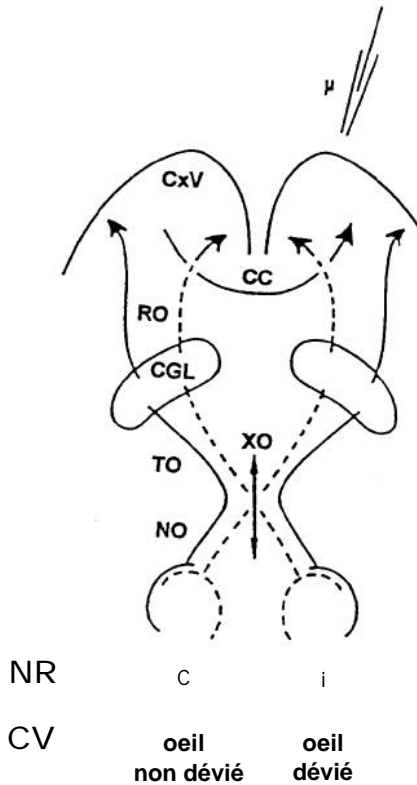


Figure 6

Protocole expérimental chez les strabiques.

NR, chats adultes élevés normalement dont on a coupé (double flèche) le chiasma 3 jours avant l'exploration électrophysiologique (groupe contrôle). Le transfert calleux des messages visuels était testé en stimulant sélectivement l'œil contra-latéral (c) au cortex exploré (μ).

CV, animaux adultes ayant subi l'ablation unilatérale du muscle rectus lateralis de l'œil droit au cours de la première semaine postnatale. Dans ce cas, l'œil dévié était ipsilatéral (i) au cortex exploré ; le transfert inter-hémisphérique était testé à partir de l'œil non dévié (c).

NO, TO, GL, RO, CxV, CC même signification que dans la Fig. 2.

NR	A17		A17/18		A18		WM		Non loc.		Nombre total
	c+	c-	c+	c-	c+	c-	c+	c-	c+	c-	
nombre	1	124	44	34	0	51	0	13	18	84	369
%	1		56		0		0				

CV	A17		A17/18		A18		WM		Nombre total
	c+	c-	c+	c-	c+	c-	c+	c-	
nombre	26	110	48	62	29	83	5	43	406
%	19		544		26		10		

Figure 7

Nombre de cellules activables (C+) et non activables (C-) par le corps calleux, et pourcentage de cellules activables par transfert inter-hémisphérique (%) chez des chats adultes élevés normalement (NR) ou après induction précoce d'un strabisme convergent unilatéral (CV), en fonction de la région corticale explorée (A17, aire 17 ; A17/18, bordure 17118 ; A18, aire 18 ; WM, substance blanche ; Non loc., cellules non localisées).

CONNEXIONS INTER-HÉMISPÉRIQUES ET STRABISME

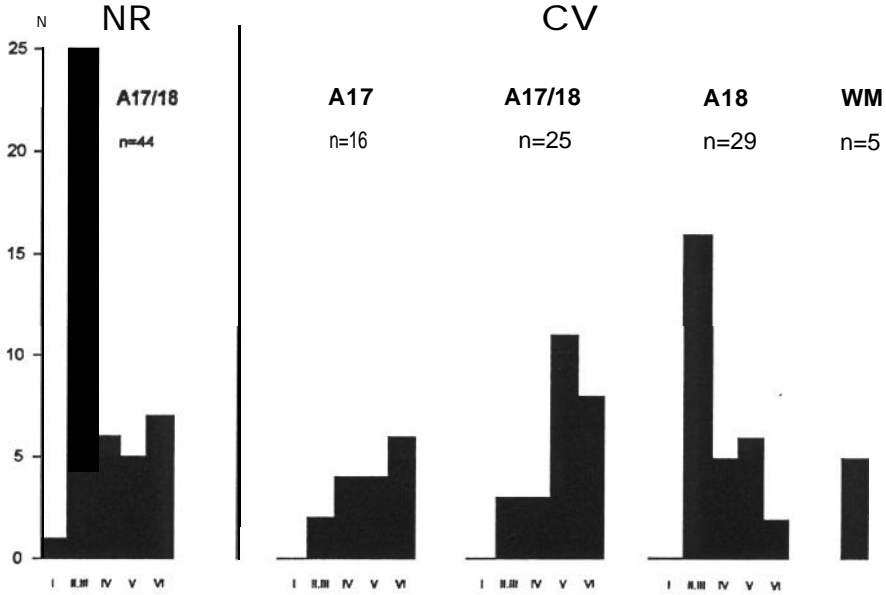


Figure 8

Distribution laminaire des cellules activables par transfert inter-hémisphérique chez les adultes normaux (NR) et chez les strabiques (CV). A17, aire 17 ; A17/18, bordure 17/18 ; A18, aire 18 ; WM, substance blanche). n, nombre de cellules ; I à VI, couches corticales.

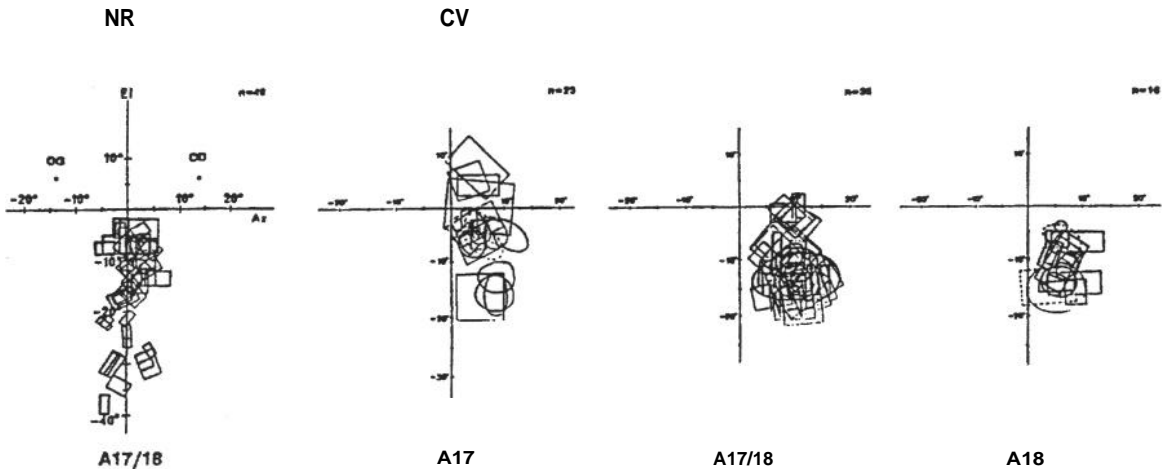


Figure 9

Distribution spatiale des champs récepteurs des cellules activables par transfert inter-hémisphérique chez les adultes normaux (NR), ou rendus strabiques après la naissance (CV). Sur chaque dessin, on a reporté les contours de n champs récepteurs tracés à partir de l'œil contra-latéral au cortex exploré. OG et OD, projections des disques optiques de l'œil gauche et droit. AZ, azimut, et EL, élévation exprimés en degrés. A17, aire 17 ; A17/18, bordure 17/18 ; A18, aire 18 ; n, nombre de champs récepteurs.

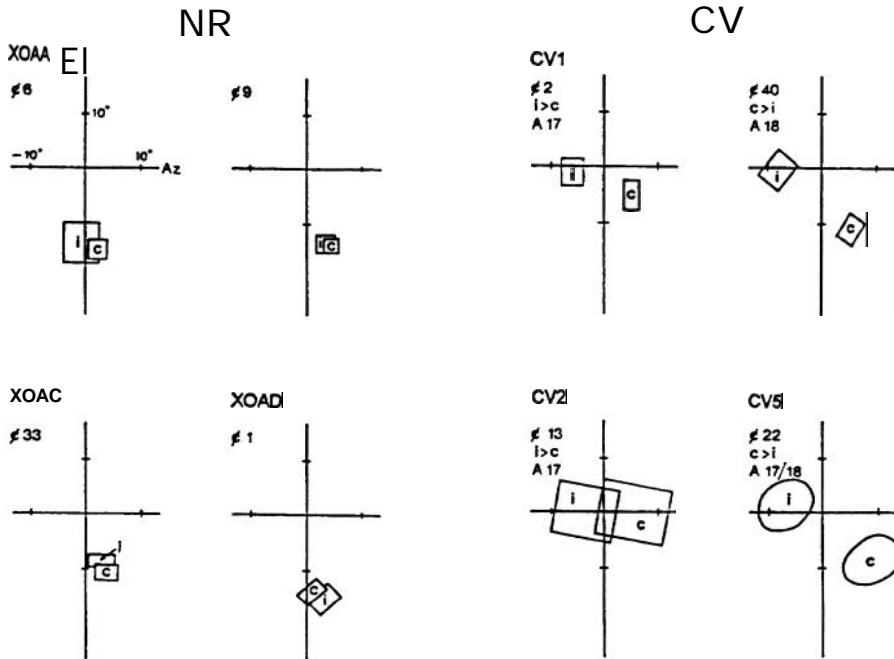


Figure 10

Distribution spatiale des champs récepteurs de quelques cellules binoculaires enregistrées chez des adultes normaux (NR) ou rendus strabiques à la naissance (CV). Sur chaque partie de la figure, on a tracé les contours des deux champs récepteurs d'une même cellule obtenus en stimulant successivement à l'oeil ipsilatéral (i) et l'oeil controlatéral (c) au cortex exploré. Pour le groupe NR, toutes les cellules étaient enregistrées à la bordure 17/18 ; pour le groupe CV, la localisation corticale de chaque unité est indiquée. On remarquera que, chez les animaux normaux, les champs récepteurs d'une même cellule sont le plus souvent superposés ou presque alors que, chez les strabiques, ces mêmes champs récepteurs sont éloignés de plusieurs degrés et, de ce fait, ne se superposent plus.

L'analyse de la distribution laminaire de ces mêmes cellules C+ (Fig. 8) a montré que celles-ci n'étaient plus concentrées dans les couches supragranulaires comme chez les normaux, mais qu'elles se répartissaient cette fois dans toutes les couches corticales sans biais systématique en faveur d'une couche ou d'une autre dans les différentes régions corticales explorées.

La comparaison des distributions spatiales des champs récepteurs de ces neurones C+ d'adultes élevés avec un strabisme depuis la naissance et d'adultes normaux (Fig. 9) a par ailleurs montré

que, chez les strabiques, les champs récepteurs n'étaient plus centrés sur le méridien vertical central du champ visuel comme chez les adultes normaux, mais qu'ils étaient nettement déplacés vers l'hémichamp ipsilatéral au cortex exploré.

Dans tous les groupes expérimentaux, certaines cellules ont pu être activées par la stimulation de chacun des deux yeux séparément. Pour chacune de ces cellules, dites "binoculaires", on pouvait ainsi tracer 2 champs récepteurs (soit un par oeil stimulé). La comparaison de la position spatiale de chaque paire de champs récepteurs (Fig. 10) a permis de mettre en évidence que la

disparité de position, en d'autres termes la distance angulaire séparant les 2 champs récepteurs, était significativement plus grande chez les animaux strabiques que chez les animaux normaux. La présence d'une telle disparité pour chacune des cellules binoculaires chez les strabiques est bien entendu à relier avec leur perte de la vision stéréoscopique.

Ainsi, il est maintenant clair qu'un strabisme précoce entraîne la stabilisation fonctionnelle de connexions callosales dans les régions corticales qui en sont normalement dépourvues.

Bien entendu, l'ensemble des données présentées a été obtenu chez le chat, et l'on peut se demander alors dans quelle mesure l'interprétation proposée est applicable à l'Homme. En fait, s'il n'existe pas d'évidence permettant de transposer directement ces résultats à l'Homme, un résultat expérimental au moins permet d'envisager raisonnablement une similitude entre ces deux espèces. En effet, St John et Timney (1986) ont clairement démontré que le transfert inter-hémisphérique est anormal chez l'homme atteint de strabisme, puisque le temps de transmission dans le corps calleux est allongé significativement.

Ainsi, il est probable que chez l'Homme aussi, la survenue du strabisme pendant la période critique induise la formation de connexions centrales anormales (callosales ou non), qui deviennent fonctionnellement stables avec l'âge et qui le restent même après une intervention adéquate. On comprend alors mieux pourquoi, même en agissant suffisamment tôt, il est tellement difficile de corriger complètement les conséquences d'un strabisme.

BIBLIOGRAPHIE

1 - **Berlucchi G., Gazzaniga M.-S., Rizzolatti G.** - *Microelectrode analysis of transfer of visual information by the corpus callosum.* Arch. Ital. Biol., 105, 583-596, 1967.

2 - **Cowan W.-M., Fancette J.-W., O'Leary D.D.M., Stanfield B.-B.** - *Regressive events in neurogenesis.* Science, 225, 1258-1265, 1984.

3 - **Dehay C., Kennedy H., Bullier J.** - *Characterization of transient cortical projections from auditory, somatosensory and motor cortices to visual areas 17, 18 and 19 in the kitten.* J. Comp. Neurol., 272, 68-69, 1988.

4 - **Ebner F.-F., Myers R.-E.** - *Distribution of corpus callosum and anterior commissure in cats and racoon.* J. Comp. Neurol., 124.353-365.

5 - **Elberger A.-J.** - *Distribution of transitory corpus callosum axons projecting to developing cat visual revealed by Dil.* J. Comp. Neurol. 333, 326-342. 1993.

6 - **Hubel D.-H., Wiesel T.-N.** - *Cortical and callosal connexions concerned with vertical meridian of visualfield in the cat.* J. Neurophysiol. 30, 1561-1573, 1967.

7 - **Innocenti G.-M., Fiore L., Caminiti R.** - *Exuberant projection into the corpus callosum from the visual cortex of newborn cats.* Neurosci. Lett., 4, 237-242, 1977.

8 - **Innocenti G.-M.** - *Growth and reshaping of axons in establishment of visual callosal connections.* Science, 212,824-827, 1981.

9 - **Lepore F., Guillemot J.-P.** - *Visual receptive field properties of cells innervated through the corpus callosum in the cat.* Exp. Brain Res., 46, 413-424, 1982.

10 - **Milleret C.** - *Fondements anatomo-fonctionnels de l'amblyopie strabique.* Agressol., 32, 165-168, 1991.

11 - **Milleret C.** - *Interhemispheric connections and strabismus.* Behav. Brain Res., sous presse 1994.

12 - **Milleret C., Buser P.** - *Reorganization processes in the visual cortex also depend on visual experience in the adult cat.* Prog. Brain Res., 95, 257-269, 1993.

13 - **Milleret C., Houzel J.-C.** - *Strabismus functionally stabilizes the early projections in the rat.* Third IBRO World Congress of Neuroscience, August 4-9, p. 47 : 2, 1991.

14 - **Milleret C., Houzel J.-C., Buser P.** - *Pattem of development of the callosal transfer of visual information to cortical areas 17 and 18 in the cat.* Europ. J. Neurosci., 6, 193-202, 1994.

15 - **Shatz C.-J.** - *Anatomy of interhemispheric connections in the visual system of Boston Siamese*

and ordinary cats. J. Comp. Neurol.. 173, 497-518, 1977.

16 - **St John R., Timney B.-N.** - *Interhemispheric transmission delays in human strabismics.* Hum. Neurobiol., 5(2), 1986.

REMERCIEMENTS : Jean-Christophe HOUZEL a bénéficié du soutien financier de la Fondation de France (bourse "Berthe Fouassier").