

Chapitre I : Introduction

« Ne vois-tu pas que l'œil embrasse la beauté de l'univers ? » (Léonard de Vinci).

L'œil a toujours été source de mystère, et pour bon nombre de personnes, c'est le plus important et le plus complexe des organes sensoriels. Il traite l'information lumineuse provenant de l'environnement et l'analyse. Sa forme est sphérique, mais il est légèrement aplati à l'avant, avec un diamètre antéro-postérieur de 22-25 mm chez l'adulte. L'œil est constitué de trois couches ou tuniques (fibreuse, uvéale et nerveuse) et de trois chambres remplies de fluide (antérieure, postérieure et vitrée).

1.1 Les tuniques fibreuse et uvéale

La tunique fibreuse est la couche la plus externe de l'œil et est composée de la sclère (ou sclérotique) et de la cornée (Figure 1.1). Les stromas de ces dernières sont des tissus conjonctifs denses composés de fibrilles de collagènes incorporées dans un réseau fibrillaire riche en protéoglycanes (PG). Ces fibrilles assurent une résistance mécanique permettant de contrebalancer la pression intraoculaire (PIO) et de résister aux forces exercées par les muscles extra-oculaires lorsque l'œil bouge (Watson et Young 2004, Meek 2008). La tunique fibreuse protège également les structures internes de l'œil.

La cornée se trouve en position antérieure du globe oculaire et est responsable des deux-tiers du pouvoir réfractif de l'œil. À l'exception du limbe, la partie transparente de la cornée est avasculaire ce qui permet également une transmission optimale de la lumière (Remington 2012), une autre fonction optique très importante de la cornée. Cette transparence est due à l'architecture particulière et précise des macromolécules de la matrice extracellulaire (MEC) cornéenne, notamment des fibres de collagène (Boote et al. 2003, DelMonte et Kim 2011). Le limbe, zone de transition entre la cornée et la sclère, contient quant à lui beaucoup de vaisseaux sanguins nourrissant la cornée, contribue à la guérison des plaies cornéennes en tant que réservoir de cellules souches, joue un rôle dans la surveillance immunitaire (présence de vaisseaux lymphatiques) et participe à la régulation de la pression intraoculaire avec plusieurs voies de drainage de l'humeur aqueuse localisées à son niveau (Forrester et al. 2016).

La sclère entoure le globe oculaire sauf au niveau de la cornée. Elle est blanche d'où son appellation courante de « blanc de l'œil ». Elle est opaque et recouverte dans sa partie bulbaire d'une fine membrane muqueuse transparente appelée conjonctive. La sclère est un tissu pratiquement acellulaire qui ne contient que des fibroblastes dispersés çà et là et traversé de quelques vaisseaux sanguins (Forrester et al. 2016). Contrairement à la cornée, la distribution des fibrilles de collagènes de la sclère est irrégulière et leur diamètre variable. La lumière est alors dispersée d'où l'opacité de la sclère.

L'uvée ou tunique uvéale est la couche moyenne pigmentée de l'œil. Elle est composée de trois régions distinctes toutefois reliées entre elles : l'iris, le corps ciliaire et la choroïde (de l'avant à l'arrière; Figure 1.1).

L'iris est une mince structure circulaire et contractile constituant la partie colorée de l'œil et qui est visible à travers la cornée. C'est un disque percé en son centre d'une ouverture, la pupille, dont le réflexe de contraction et de dilatation grâce aux muscles lisses du stroma permet la régulation de l'entrée de la lumière en fonction de son intensité. Les différences de coloration de l'œil dépendent principalement de la quantité et du type de granules de mélanine contenus dans les nombreux mélanocytes iriens. L'arrangement des composantes du tissu conjonctif et les propriétés de transmission, d'absorption et de diffusion de la MEC vont également jouer un rôle dans la détermination de la couleur des yeux (Remington 2012).

Le corps ciliaire quant à lui est un anneau, lorsque vu de face, de tissu épais entourant le cristallin. Par l'intermédiaire de ligaments suspenseurs, ses muscles lisses maintiennent et permettent la déformation du cristallin qui est l'autre lentille convergente de l'œil en plus de la cornée. Il contient de nombreuses projections appelées procès ciliaires qui vont sécréter l'humeur aqueuse. Ces derniers se composent d'une bicouche épithéliale autour d'un stroma et sont richement vascularisés. La couche interne épithéliale non pigmentée est une extension de la rétine neurosensorielle tandis que la couche externe pigmentée est en

continu avec l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et se prolonge en avant par la couche antérieure de l'épithélium irien (Coujard et al. 1980, Riordan-Eva 2011).

Enfin, l'uvée (tractus uvéal) est parfois appelée la tunique vasculaire car la choroïde, sa plus large structure, est une couche vasculaire qui recouvre l'intérieur du globe et qui nourrit la rétine externe (Remington 2012). La choroïde est mon principal tissu d'intérêt et sera décrite à la section 1.2.

La chambre antérieure est délimitée à l'avant par la cornée et à l'arrière par l'iris et la surface antérieure du cristallin tandis que la chambre postérieure est située entre le cristallin et l'iris (Remington 2012). L'humeur aqueuse sécrétée par les procès ciliaires remplit ces deux chambres qui sont connectées grâce à la pupille. Ce liquide limpide produit à partir des constituants contenus dans les capillaires des procès ciliaires nourrit les structures antérieures, particulièrement la cornée et le cristallin qui sont avasculaires (Delamere 2005, Purves et al. 2012). Afin d'assurer une PIO constante, il existe un équilibre complexe entre la vitesse à laquelle l'humeur aqueuse est produite et sa vitesse de drainage par les cellules du limbe (Remington 2012).

L'humeur vitrée (ou corps vitré) contenue dans la chambre vitrénne est une masse gélatineuse elle aussi transparente occupant environ 80% du globe et remplissant l'espace entre l'arrière du cristallin et la rétine. Contrairement à l'humeur aqueuse, c'est un fluide virtuellement stagnant (Maurice 1980) et très hydraté (99% d'eau), présent dès la naissance et non remplacé (Bhatnagar 2002). Elle doit sa structure et sa consistance en gel à un réseau très dilué de collagènes et d'acide hyaluronique, un glycosaminoglycane (GAG), c'est-à-dire une macromolécule glucidique de la MEC qui attire l'eau (Goff et Bishop 2008, Riordan-Eva 2011). L'humeur vitrée contribue à maintenir la forme de l'œil et contient des cellules phagocytaires jouant un rôle dans la disparition de certains débris pouvant affecter la transmission de la lumière (Purves et al. 2012).

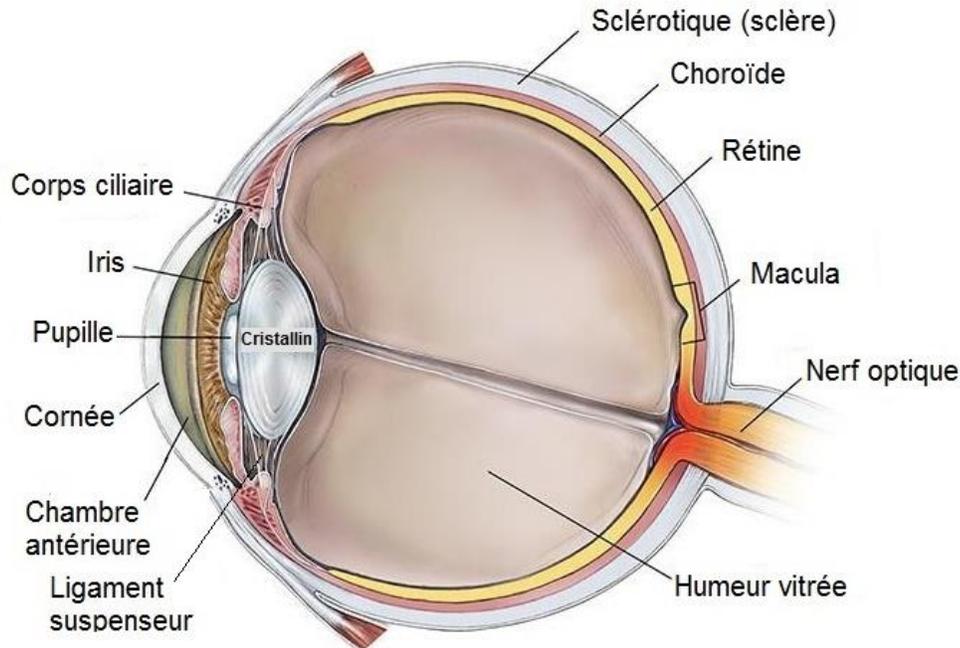


Illustration by Bob Morreale, provided courtesy of the BrightFocus Foundation

Figure 1.1 Structure interne de l'œil humain (coupe sagittale). Adaptée de BrightFocus Foundation.

1.2 La tunique nerveuse ou rétine

La tunique nerveuse est la plus interne de l'œil. Il s'agit de la rétine, un tissu très fin faisant partie du système nerveux central et qui est organisé en deux feuillets très différents sur le plan physiologique : l'EPR et la rétine neurosensorielle. La rétine tapisse l'intérieur de la partie postérieure du globe et s'étend antérieurement jusqu'au corps ciliaire où elle se termine à une zone dentelée appelée *ora serrata*. La partie neurosensorielle de la rétine est structurée en trois couches de corps cellulaires neuronaux verticaux entre lesquelles on retrouve leurs prolongements neuronaux et leurs synapses ainsi que des interneurons ; ces trois couches sont les photorécepteurs, les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires (Remington 2012).

1.2.1 Les photorécepteurs

Les photorécepteurs sont des cellules nerveuses spécialisées dans la détection des variations d'intensité lumineuse. Il en existe deux types dans l'œil de mammifère : les cônes et les bâtonnets. Ils sont composés de plusieurs parties : un segment externe, un segment interne

contenant l'appareil métabolique, un cil connecteur reliant ces deux segments, une fibre externe, un corps cellulaire et finalement une fibre interne (l'axone) s'élargissant en terminaison synaptique (Remington 2012) (Figure 1.2). Les deux types de photorécepteurs se distinguent de par leur structure et leur sensibilité à la lumière.

Les segments externes des bâtonnets contiennent une série de disques membranaires empilés les uns sur les autres et indépendants entre eux tandis que les segments externes des cônes sont des repliements de la membrane cellulaire (Rodieck 2003). Ce sont sur ces segments externes que l'on retrouve les pigments visuels transmembranaires. Ces derniers comprennent une partie protéique membranaire, l'opsine, et une partie qui absorbe certaines radiations du spectre appelée chromophore et qui, quel que soit le type de photorécepteurs, est le rétinal, un dérivé de la vitamine A (Remington 2012). La vision est initiée par l'absorption de photons lumineux. Elle va conduire à une isomérisation du rétinal qui passe de la forme *11-cis* à la forme *tout-trans*. Une séquence biochimique (cascade phototransductrice) va s'ensuivre et entraîner la fermeture des canaux sodiques de la membrane plasmique des photorécepteurs qui sont ouverts en l'absence de stimuli. Cela va alors modifier le potentiel membranaire du photorécepteur (qui, contrairement aux autres cellules nerveuses, va s'hyperpolariser) et donc changer la quantité de neurotransmetteurs que les synapses relâchent sur les récepteurs des autres cellules rétiniennes (Purves et al. 2012). Ce signal va par la suite être acheminé au cerveau afin d'être interprété.

Aussi, les bâtonnets sont extrêmement sensibles à la lumière et permettent la vision dans des conditions de faible luminosité, c'est-à-dire la vision nocturne, en plus de la perception des contrastes et des mouvements. Les cônes sont plutôt adaptés pour fonctionner à la pleine lumière du jour et permettent l'acuité visuelle (AV) et la perception des couleurs (Slijkerman et al. 2015), bien que les bâtonnets soient environ 20 fois plus nombreux que les cônes (Purves et al. 2012). La densité des bâtonnets est donc supérieure à celle des cônes de façon générale dans la rétine, à l'exception d'une zone appelée macula lutea ou tache jaune dans laquelle la concentration de cônes est maximale. La macula contient en son centre une petite dépression appelée fovéa. Les autres cellules rétiniennes sont

déplacées vers les côtés ; on ne retrouve ainsi que des photorécepteurs dans la fovéa (Remington 2012).

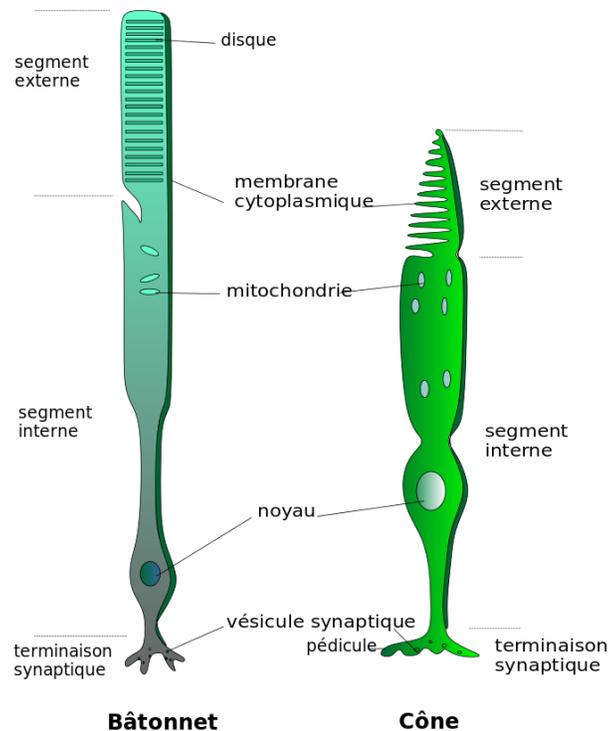


Figure 1.2 Structure des photorécepteurs : un bâtonnet (à gauche) et un cône (à droite). Tirée de Wikimedia Commons.

1.2.2 Les autres cellules de la rétine neurosensorielle

Les photorécepteurs convertissent donc le signal lumineux en signal nerveux. Les cellules bipolaires reçoivent des connexions synaptiques de plusieurs photorécepteurs (à l'exception de la fovéola, voir 1.4.1) et vont transmettre le signal nerveux aux cellules ganglionnaires. Contrairement aux autres types cellulaires de la rétine neurosensorielle, ces dernières vont acheminer leurs messages hors de l'œil et non aux cellules rétiniennes (Rodieck 2003). Leurs axones vont en effet converger vers le disque optique et former le nerf optique, ce qui va permettre d'envoyer le signal au cerveau, et plus précisément au niveau des cortex visuels où il va être traité.

Les cellules horizontales établissent des synapses entre elles et sont également connectées latéralement aux photorécepteurs ainsi qu'aux cellules bipolaires. Elles vont moduler le message que ces dernières vont émettre (Rodieck 2003, Remington 2012).

Les cellules amacrines quant à elles vont relier les cellules ganglionnaires et les cellules bipolaires. Leurs fonctions exactes sont encore mal connues, mais elles jouent aussi un rôle dans l'intégration du signal visuel.

Outre les cellules nerveuses qui garantissent la transmission des signaux nerveux, on retrouve dans la rétine des cellules gliales qui assurent un rôle de structure et de maintien de l'homéostasie, notamment par l'élimination des déchets, la régulation des concentrations en ions et neurotransmetteurs, et les réactions du tissu neural en cas de blessure ou d'infection. Ce sont principalement les cellules de Müller (qui s'étendent sur pratiquement toute l'épaisseur de la rétine), les cellules microgliales et les astrocytes (Remington 2012). Les cellules de Müller sont très allongées et leur cytoplasme entoure les corps cellulaires et les prolongements des neurones (Coujard et al. 1980).

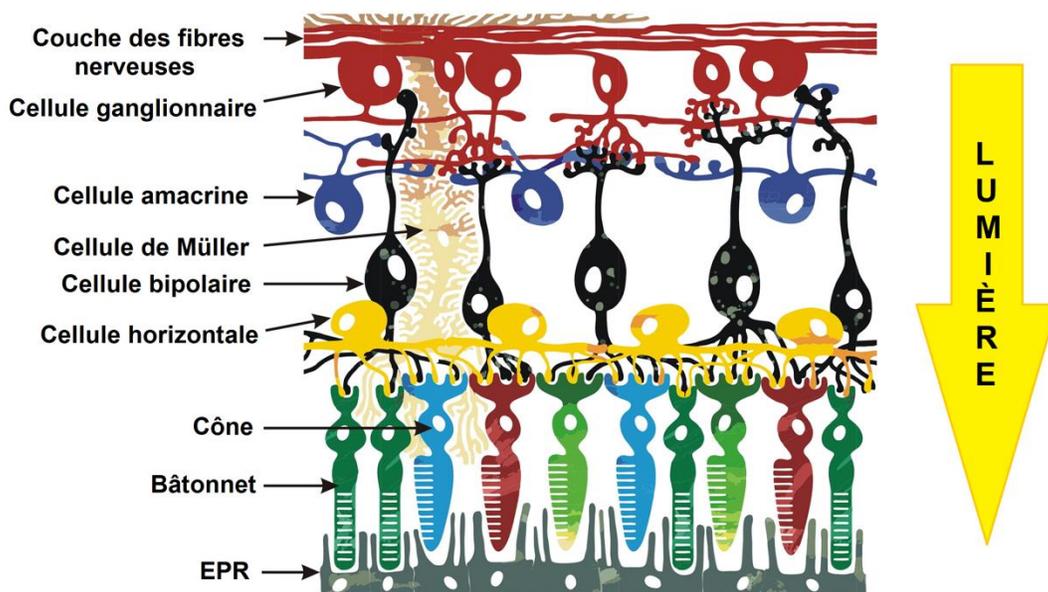


Figure 1.3 Structure en couches de la rétine. Adaptée avec la permission de (Slijkerman et al. 2015), Elsevier.

La lumière que laisse passer la cornée doit traverser toutes les autres couches cellulaires rétiniennes (Figure 1.3), le système vasculaire rétinien dans la moitié plus interne de la rétine, ainsi que les photorécepteurs sur quasiment toute leur longueur avant d'atteindre les segments externes. Le signal nerveux emprunte le chemin inverse. Cette organisation

structurale rétinienne paraît pour le moins étrange et paradoxale, mais elle permet l'intime contact entre les segments externes des photorécepteurs et l'EPR. Cette interaction va être, comme nous allons le voir, cruciale à la vision.

1.2.3 L'épithélium pigmentaire rétinien (EPR)

L'EPR est la plus externe des couches rétiniennes. C'est une monocouche de cellules pigmentées et hexagonales (lorsque vues de face) localisée entre la rétine neurosensorielle et la choroïde vasculaire. Il s'étend du nerf optique à l'*ora serrata* où il devient l'épithélium du corps ciliaire. La rétine neurosensorielle et l'EPR sont séparés par un « espace virtuel » (*potential space*) appelé espace sous-rétinien (Ghazi et Green 2002, Thumann et al. 2013) et rempli d'une MEC appelée matrice interphotoréceptrice. En effet, au stade embryonnaire, la vésicule optique se développe à partir du diencephale ce qui explique par ailleurs que la rétine fasse partie du système nerveux central. Elle s'invagine et adopte une forme de cupule à deux feuillets qui vont se différencier et donner l'EPR et la rétine neurosensorielle ; l'espace sous-rétinien est donc un vestige de l'interstice qui existait entre ces deux structures (Coujard et al. 1980, Remington 2012). Il n'y a pas de jonctions anatomiques proprement dites entre les cellules de l'EPR et les photorécepteurs (Ghazi et Green 2002, Remington 2012). La rétine épouse la forme de l'EPR et de la sclère sous-adjacente ; cependant, lors d'une dissection, la rétine neurosensorielle se détache facilement de la paroi sauf au niveau de l'*ora serrata* et de la papille optique. L'EPR par contre reste adhérent à la choroïde (Coujard et al. 1980, Thumann et al. 2013) sur laquelle il repose via la membrane de Bruch (MBr ; section 1.3.1.1)

Les cellules de l'EPR sont polarisées : les domaines apical et basolatéral se distinguent d'un point de vue structurel et fonctionnel (Thumann et al. 2013). Le côté apical fait face aux photorécepteurs et se caractérise par de nombreuses microvillosités qui se projettent dans la matrice interphotoréceptrice et enveloppent les segments externes. Le côté basal fait face à la choroïde et les pôles basaux des cellules présentent des replis très complexes caractéristiques de cellules jouant un rôle dans le transport (Sparrow et al. 2010). Comme tout épithélium simple, les cellules de l'EPR expriment le couple de cytokératines 8 et 18.

1.2.3.2 Phagocytose des segments externes

Grâce à leurs microvillosités qui augmentent la surface d'échange avec les photorécepteurs, les cellules de l'EPR vont jouer un rôle essentiel dans la phagocytose des segments externes des photorécepteurs. En effet, la production de radicaux par le rétinale de même que l'importante quantité de lumière à laquelle les photorécepteurs sont soumis endommagent leurs lipides et protéines (Strauss 2005). Les photorécepteurs ont donc besoin d'un mécanisme de réparation ou de renouvellement. Par conséquent, de nouvelles membranes sont continuellement synthétisées à la base du photorécepteur au niveau du cil connecteur, tandis qu'à son extrémité, les plus anciennes se détachent et sont rejetées (Purves et al. 2012). Les segments externes d'un photorécepteur peuvent ainsi se régénérer entièrement en une dizaine de jours (Cai et al. 2000). C'est l'EPR qui va les phagocyter. Une fois les disques internalisés dans les phagosomes (vésicules contenant les particules absorbées), ils sont déplacés au côté basal et progressivement dégradés sous l'action des lysosomes. Des composantes indispensables aux photorécepteurs vont être recyclés à partir des produits de dégradation, ce qui rend possible la reconstitution des segments externes (Strauss 2005). Les déchets vont être excrétés vers la choroïde. Étant donné que les cellules de l'EPR ne se divisent pas et qu'une même cellule prend en charge plusieurs photorécepteurs, elles sont les cellules phagocytaires les plus actives du corps au cours de la vie d'un individu (Mazzoni et al. 2014).

1.2.3.3 Protection contre la lumière et le stress oxydatif

L'EPR doit sa pigmentation (couleur brunâtre) aux granules de mélanine qu'il contient. Ces derniers sont synthétisés dans les mélanosomes, un organite de la famille des lysosomes. Ils permettent l'absorption de la lumière que les photorécepteurs laissent passer, ce qui réduit la réflexion parasite de lumière qui détériorerait notre vision et explique que l'on retrouve les mélanosomes du côté apical de la cellule (Sparrow et al. 2010). La mélanine aurait également un rôle potentiellement antioxydant qui reste à élucider (Zareba et al. 2014). Il faut mentionner que la pigmentation de l'EPR est dense peu importe la couleur de l'œil et l'origine ethnique (Hu et al. 2008).

L'EPR et la rétine sont de fait continuellement exposés à la lumière et se trouvent dans une région très oxygénée, ce qui les rend vulnérables à la photooxydation et donc susceptibles d'encourir des dommages liés au stress oxydant (Strauss 2005). En outre, les membranes

libérées par les photorécepteurs sont très enrichies en acides gras polyinsaturés – plus que tout autre tissu humain (Cai et al. 2000) - et leur peroxydation peut être nocive aux cellules de l'EPR dans lesquelles elles aboutissent après la phagocytose (Strauss 2005). Enfin, l'EPR étant très métaboliquement actif, la phosphorylation oxydative dans les mitochondries est très intense et génère beaucoup d'espèces réactives de l'oxygène (ou ROS, *reactive oxygen species*) (Plafker et al. 2012). Pour se protéger des ROS, l'EPR contient des antioxydants, enzymatiques ou non, comme les superoxydes dismutases, la catalase et les enzymes métabolisant le glutathion, des caroténoïdes, des vitamines, etc. (Cai et al. 2000, Plafker et al. 2012).

1.2.3.4 Barrière hémato-rétinienne

La rétine est desservie par des structures vasculaires spéciales lui permettant de recevoir les nutriments dont elle a besoin sans pour autant interférer avec la détection lumineuse, ce qui serait le cas par exemple avec les composantes sanguines qui entraveraient l'entrée de la lumière (Runkle et Antonetti 2011, Remington 2012). Le sang n'est évidemment pas transparent et le plasma sanguin lui-même est si enrichi en protéines de grande taille que toute lumière la traversant se disperserait (Delamere 2005). La barrière hémato-rétinienne permet donc le maintien de la transparence rétinienne et empêche la libre circulation des fluides, des solutés, des constituants du plasma et des molécules toxiques à travers elle, grâce notamment aux jonctions serrées entre les cellules (Simo et al. 2010, Runkle et Antonetti 2011). La barrière dite interne est formée par les cellules endothéliales des capillaires qui nourrissent la rétine interne. Contrairement à la majorité des capillaires de l'organisme, ceux de la rétine ne sont donc pas perméables (Rodieck 2003). La barrière dite externe est maintenue par les cellules de l'EPR, étant donné que les capillaires choroïdiens (CC) - qui nourrissent la rétine externe - sont fenêtrés, ce qui favorise les échanges via le mur des capillaires (Rodieck 2003). L'EPR est donc essentiel à l'intégrité de la rétine.

1.2.3.5 Transport épithélial

Les jonctions serrées laissent passer les petits solutés (Rizzolo et al. 2011). Cependant, ce transport paracellulaire est très limité et ce sont les cellules de l'EPR qui vont être responsables du contrôle sélectif des substances entre la rétine externe et la circulation choroïdienne. Ce sont principalement des ions, de l'eau et des catabolites (comme l'acide lactique) qui vont être transportés de la rétine aux CC tandis que pour le chemin inverse, ce

sont surtout du glucose (pour le métabolisme énergétique), du rétinol (pour le cycle visuel, voir 1.2.3.6) et de l'acide docosahexaénoïque, un des constituants essentiels des membranes des photorécepteurs que les tissus neuronaux sont incapables de synthétiser (Bazan et al. 1992, Strauss 2005, Strauss 2011, Thumann et al. 2013). Le glucose va être transporté par diffusion facilitée grâce aux transporteurs GLUT1 et GLUT3 (Strauss 2005, Rizzolo et al. 2011). Quant au transport actif, c'est la pompe Na⁺/K⁺-ATPase localisée du côté apical de la cellule de l'EPR (et non du côté basal comme pour les autres cellules épithéliales) qui fournit l'énergie nécessaire et qui maintient le gradient électrochimique de part et d'autre de la membrane plasmique (Thumann et al. 2013). Par exemple, de l'eau est générée par le biais du métabolisme très actif des photorécepteurs, neurones et cellules gliales, ainsi que par la PIO qui entraîne un flux de l'eau du corps vitré à la rétine. Son déplacement dépend du transport actif des ions Cl⁻ et K⁺, lui-même actionné par la pompe Na⁺/K⁺-ATPase (Strauss 2011).

1.2.3.6 Cycle visuel

Comme mentionné plus haut, l'absorption de la lumière va entraîner l'isomérisation du 11-cis rétinol en tout-trans rétinol. Pour pouvoir être de nouveau activée par un photon, la rhodopsine relâche le tout-trans rétinol et lie le 11-cis rétinol. Elle est cependant incapable d'effectuer elle-même la conversion du tout-trans en 11-cis rétinol puisque ne possédant pas la réisomérase nécessaire (Strauss 2011). Le tout-trans rétinol est réduit en tout-trans rétinol dans le photorécepteur puis est transporté par l'IRBP (*interphotoreceptor retinoid-binding protein*), une glycoprotéine de la matrice interphotoréceptrice lui permettant d'atteindre la membrane de microvillosités de l'EPR. La CRBP (*cellular retinol-binding protein*) remet à son tour le tout-trans rétinol à un complexe protéique de plusieurs enzymes : LRAT (*lecithin-retinol transferase*), RPE65 (*RPE protein, 65 kDa*), RDH5 (*retinol dehydrogenase 5*) et CRALBP (*cellular retinylaldehyde-binding protein*). Le 11-cis rétinol réisomérisé est relâché de CRALBP, transféré à la matrice interphotoréceptrice où il se lie à l'IRBP, et transloqué aux photorécepteurs dans lesquels il va se lier à nouveau à l'opsine. Le cycle peut alors recommencer (Strauss 2011, Saari 2012, Thumann et al. 2013). Un cycle visuel alternatif pour les cônes et impliquant les cellules de Müller a été proposé, mais sa pertinence et sa contribution dans des rétines qui contiennent principalement des bâtonnets comme la nôtre sont contestées (Kanan et al. 2008, Saari 2012).

1.2.3.6 Sécrétion de molécules

L'EPR est, comme nous venons de le voir, en interaction très étroite avec les photorécepteurs d'un côté, mais doit également interagir avec les cellules retrouvées du côté basal comme les cellules endothéliales vasculaires (CEV) choroïdiennes ou les cellules immunitaires (Strauss 2011). Il sécrète des facteurs de croissance et des molécules de signalisation qui permettent la communication avec les cellules voisines et interviennent dans les voies cellulaires nécessaires à la fonction, la survie, la réponse en cas de blessure, et le privilège immun (Thumann et al. 2013). Les plus connues sont le VEGF (facteur de croissance endothéliale vasculaire) et le PEDF (*pigment epithelial-derived factor*). Le PEDF est majoritairement sécrété du côté apical - et donc rétinale - et sert de facteur neurotrophique pour les photorécepteurs ainsi que d'inhibiteur de l'angiogenèse (Sonoda et al. 2010). Le VEGF quant à lui est sécrété du côté basolatéral des cellules de l'EPR et joue un rôle dans la survie des CEV choroïdiennes ainsi que dans le maintien des perforations des capillaires fenêtrés de la choroïde (Blaauwgeers et al. 1999, Witmer et al. 2003).

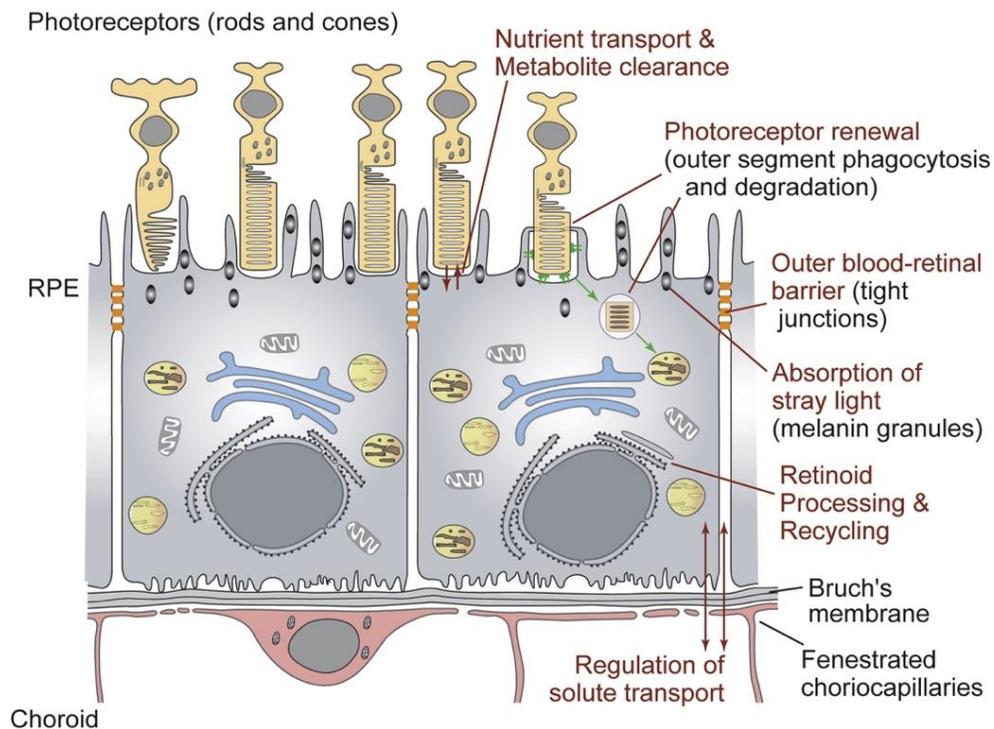


Figure 1.4 Les fonctions de l'EPR. Reproduit avec la permission de (Lehmann et al. 2014), Elsevier.

Contrairement à ce que sa simple structure en monocouche pourrait laisser penser, l'EPR remplit donc plusieurs fonctions essentielles (Figure 1.4) à la vision grâce à l'interface qu'elle constitue entre la rétine neurosensorielle - et plus particulièrement les photorécepteurs - et la choroïde.

1.3 La choroïde

La choroïde est la partie postérieure de l'uvée. Elle est située entre la sclère et la rétine et s'étend de l'*ora serrata* au nerf optique. C'est un tissu conjonctif très pigmenté et vascularisé assurant justement l'apport vasculaire de la rétine externe. L'épaisseur peut ainsi varier de 80 à 500 μm environ selon la localisation anatomique (nasal, temporal, etc.), le fait d'avoir une forte myopie, l'âge, certaines maladies comme le glaucome et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et même le moment de la journée (Ramrattan et al. 1994, Brown et al. 2009, Fujiwara et al. 2009, Margolis et Spaide 2009, Nickla et Wallman 2010, Switzer et al. 2012, Ozdogan Erkul et al. 2014, Wakatsuki et al. 2015). La choroïde humaine est organisée histologiquement en plusieurs couches. De la partie rattachée à l'EPR à la sclère on distingue : la MBr, les CC, le stroma avec ses nombreux vaisseaux sanguins et la suprachoroïde (Figure 1.5).

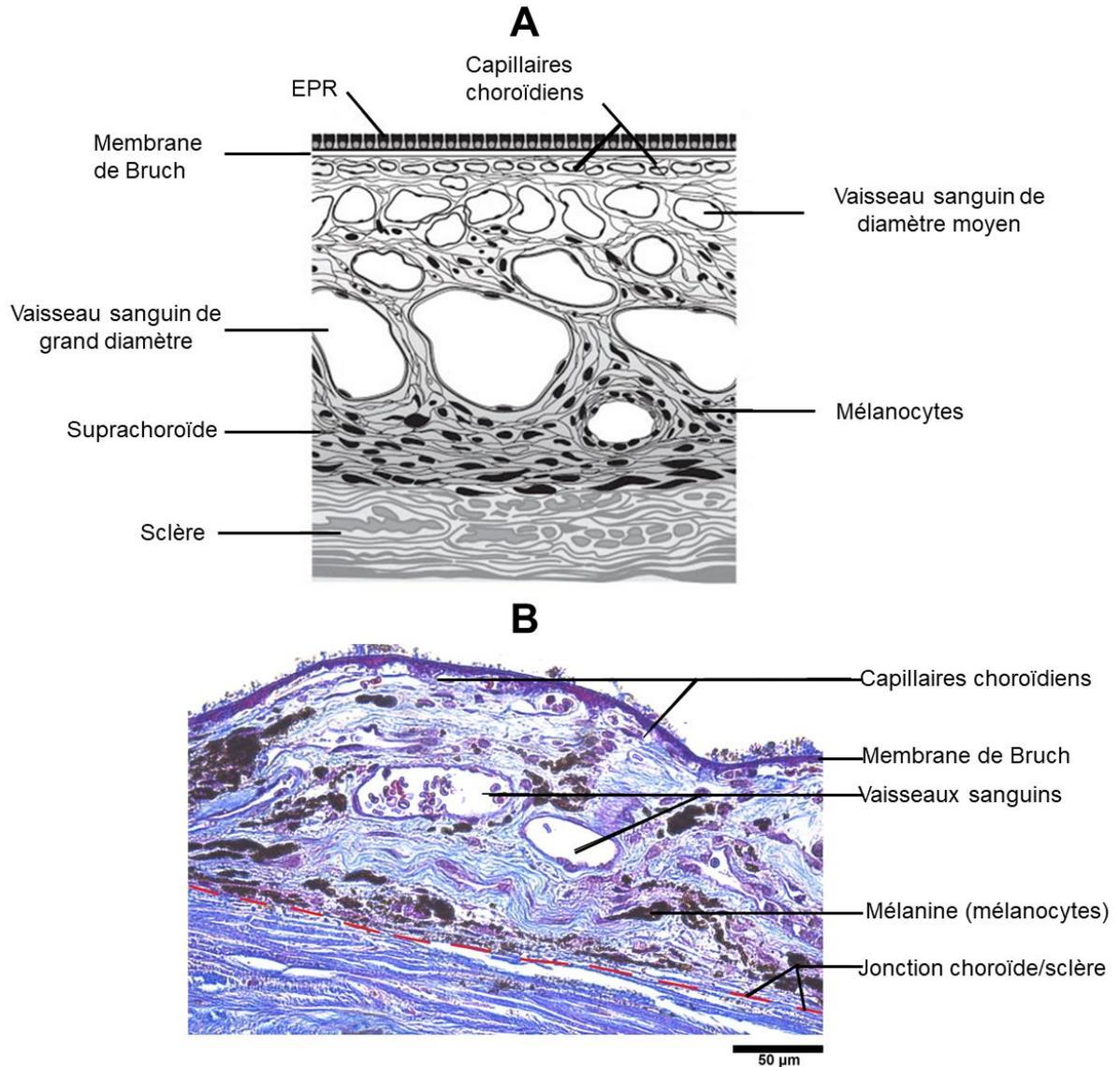


Figure 1.5 Schéma et coupe histologique de la choroïde. A) Schématisation de la choroïde. Adaptée de (Riordan-Eva 2011). B) Coupe histologique d'une choroïde humaine d'un donneur âgé de 77 ans (©Djigo, 2017). Coloration au trichrome de Masson : les noyaux sont en violet et le tissu conjonctif en bleu. Une ligne en pointillé (rouge) a été ajoutée afin de délimiter la jonction entre la choroïde et la sclère.

1.3.1 La membrane de Bruch (MBr)

La MBr est la couche la plus interne de la choroïde. C'est une structure acellulaire de 2-4 µm d'épaisseur. Elle est divisée en 5 couches: la membrane basale continue des cellules de l'EPR, une zone collagénique interne, une couche intermédiaire élastique, une zone collagénique externe qui est unie au stroma et retrouvé entre les CC, et finalement la

membrane basale non continue des CC (Forrester et al. 2016). Les deux zones collagéniques contiennent des collagènes de type I, III et V et sont organisées en multicouches et en forme de quadrillage. Elles sont associées à des GAG. Les membranes basales de l'EPR et des CC sont composées, comme toutes membranes basales, de collagène de type IV, de laminine et de GAG. Celle des CC comporte en outre du collagène de type VI. Finalement, la zone élastique est principalement constituée de plusieurs couches superposées de fibres d'élastine (revues de (Booij et al. 2010, Curcio et Johnson 2013)).

La MBr est localisée entre les CC et l'EPR et va servir de tamis semi-perméable pour les biomolécules devant être échangées entre ces deux structures. Puisque c'est une structure acellulaire, le transport s'effectue surtout par diffusion passive et dépend de la structure et de la composition moléculaire de la membrane. La pression oncotique que la perméabilité aux protéines crée va également avoir un effet sur le transport (Booij et al. 2010). Le rétinol, par exemple, traverse la membrane de Bruch lié à sa protéine de transport la RBP (*retinol binding protein*) qui elle-même circule dans le plasma en étant associée à la transthyrétine. Ce complexe a un poids moléculaire combiné d'environ 75 kDa (Bok 1985, Monaco 2000) et est essentiel à une bonne vision. D'autres protéines sériques excédant un poids moléculaire de 200 kDa sont capables de traverser la MBr, même si avec l'âge, le transport devient entravé (Moore et Clover 2001). Outre ce rôle de tamis, la MBr offre également un support physique aux cellules de l'EPR pour leur adhésion et leur migration (Del Priore et Tezel 1998). Avec l'EPR, elle sert de barrière physique et biochimique pour restreindre l'entrée de macromolécules, de cellules immunitaires et la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins.

1.3.2 Les capillaires choroïdiens

Les CC forment un réseau en monocouche adjacent à la MBr. De façon générale, les capillaires relient les artères et les veines, et leur paroi est composée d'une monocouche de CEV entourées d'une membrane basale elle-même bordée par des péricytes, des cellules musculaires spécialisées qui stabilisent la paroi des capillaires et aident à assurer leur perméabilité (Marieb et Hoehn 2010). Les CC ont un lumen relativement large d'environ 7-26 μm (Chan-Ling et al. 2011) et ne sont pas interconnectés par des jonctions serrées contrairement aux capillaires rétiniens (Rodieck 2003) qui en sont entièrement entourés et

qui forme la barrière hémato-rétinienne dite interne. Les cellules des CC et des autres vaisseaux sanguins choroïdiens forment toutefois un revêtement ininterrompu (quoiqu'avec des « fissures » entre les cellules) et expriment des protéines associées aux jonctions intercellulaires régulant l'adhésion et la communication intercellulaires. Les protéines transmembranaires *Vascular Endothelial* (VE)-cadherin (spécifiques aux cellules endothéliales) et CD31 (*cluster of differentiation* 31, aussi exprimées par des leucocytes et les plaquettes) sont ainsi des constituants majeurs des jonctions des CEV choroïdiennes. D'autres différences d'avec les capillaires rétiens sont le fait que les CC comportent également de nombreuses perforations qui sont plus abondantes du côté donnant sur la MBr et qui permettent le passage de protéines et de fluides (Nickla et Wallman 2010), et qu'ils ne sont recouverts que de quelques péricytes (Chan-Ling et al. 2011). Ces derniers n'expriment pas certaines protéines caractéristiques de la contractilité, à savoir la desmine, une protéine de filament intermédiaire, et l' α -SMA (*alpha-smooth muscle actin*), une isoforme de l'actine. Cela suggère que les péricytes choroïdiens sont moins contractiles que les autres. Les pores des CC qui sont fenêtrés sont particulièrement larges et sont alors hautement perméables au glucose et à des molécules hydrosolubles de poids moléculaire pouvant atteindre au moins 200 kDa (Bill 1975, Moore et Clover 2001, Nickla et Wallman 2010).

Les CEV des capillaires sont responsables de l'approvisionnement des cellules de la rétine externe en oxygène et en nutriments grâce à leurs parois extrêmement fines et au faible débit sanguin, de l'évacuation des déchets, de la régulation de la coagulation et de la fonction des plaquettes. Elles participent également aux réactions inflammatoires, notamment la migration des leucocytes (grâce à l'interaction CD31 – CD31 notamment) et l'angiogenèse lorsqu'il y a lésion tissulaire (revue de (Michiels 2003)). En plus de ces rôles conventionnels plutôt « passifs », de nouvelles recherches révèlent un rôle des CEV des petits vaisseaux dans la morphogenèse, la régénération et la modulation du métabolisme des tissus dans lesquels elles résident grâce à la sécrétion de facteurs nommés « angiocrines » (Butler et al. 2010, Ramasamy et al. 2015, Rafii et al. 2016). Partant de cette idée, une très récente étude a ainsi découvert que les CEV choroïdiennes de souris expriment des gènes codant pour des protéines de la MEC et des facteurs angiocrines qui

vont réorganiser la membrane basale de l'EPR (Benedicto et al. 2017). Des récepteurs transmembranaires communiquent ce signal, qui à terme, module la fonction et la composition des jonctions serrées de l'EPR fœtal humain, et donc améliore la fonction de barrière de celui-ci.

1.3.3 Le stroma choroïdien

Les très nombreux vaisseaux sanguins sont organisés en étages dans le stroma choroïdien. Le tissu extravasculaire contient des fibroblastes, du collagène, des fibres élastiques, des cellules musculaires lisses non vasculaires ou CML-NV et des cellules immunitaires. La pigmentation de la choroïde est due aux nombreux mélanocytes qu'elle contient. Chez les humains, on retrouve également des neurones intrinsèques choroïdiens (NIC) (May et al. 2004).

1.3.3.1 Vaisseaux sanguins de la choroïde

La couche externe dite de Haller renferme des vaisseaux de grand diamètre se ramifiant, puis fait place à la couche interne dite de Sattler qui contient des vaisseaux de diamètre moyen qui eux-mêmes vont continuer à se subdiviser pour déboucher sur le lit des CC (Remington 2012). Les artères, veines, artérioles et veinules sont toutes composées de CEV qui bordent la lumière du vaisseau et se complètent avec des couches supplémentaires composées de tissu élastique, de cellules musculaires lisses vasculaires (CML-V) et de tissu fibreux (collagène) en proportions différentes (Marieb et Hoehn 2010).

Pour la même masse de tissu, les besoins métaboliques de la rétine sont les plus élevés de tous les tissus du corps, le cerveau compris (Ames 1992, Rodieck 2003). Cela est particulièrement vrai pour les photorécepteurs qui consomment 90% de l'oxygène que reçoit la rétine (Nickla et Wallman 2010). Leur activité métabolique est notablement élevée en conditions de noirceur durant lesquelles des canaux ioniques de sodium sont continuellement ouverts afin de dépolariser la membrane plasmique. Le transport actif d'ions est donc la principale raison de la demande énergétique très élevée des photorécepteurs (revues de (Yu et Cringle 2001, Nickla et Wallman 2010, Wong-Riley 2010)). C'est la circulation choroïdienne qui va assurer l'apport d'oxygène et de nutriments ainsi que l'élimination des déchets de la rétine externe qui est avasculaire (Figure 1.6). Elle constitue environ 85% de la circulation oculaire (Forrester et al. 2016).

Le débit sanguin choroïdien est l'un des plus importants de tout le corps ce qui garantit le maintien d'une haute tension en oxygène. Le gradient de diffusion d'oxygène sera conséquemment élevé ce qui permet à la rétine externe de soutirer l'oxygène dont elle a besoin malgré les barrières que représentent son épaisseur de même que la MBr et l'EPR. Cependant, puisque le débit sanguin est si important, la différence du contenu artérioveineux n'est que de 5% environ (Bill et al. 1983, Rodieck 2003, Nickla et Wallman 2010, Forrester et al. 2016). Mais bien que le niveau d'extraction d'oxygène soit très bas, la choroïde suffit à l'approvisionnement de la rétine externe. Son débit peut malgré tout sembler superflu ce qui suggère que la circulation choroïdienne remplit des rôles autres que d'approvisionnement (Delaey et van de Voorde 2000).

Une autre fonction du flux choroïdien est en effet la thermorégulation. Il protège la rétine en agissant comme source de chaleur ou en la dissipant (Bill et al. 1983, Parver et al. 1983, Forrester et al. 2016).

La choroïde intervient également de façon importante dans le drainage de l'humeur aqueuse de la chambre antérieure via la voie uvéosclérale et donc dans la régulation de la PIO (Bill et Phillips 1971, Forrester et al. 2016). C'est une voie secondaire d'évacuation de l'humeur aqueuse qui diffuse à travers l'humeur vitrée et traverse la suprachoroïde pour être éliminée hors de l'œil. Les vaisseaux choroïdiens peuvent également l'absorber (Toris 2014).

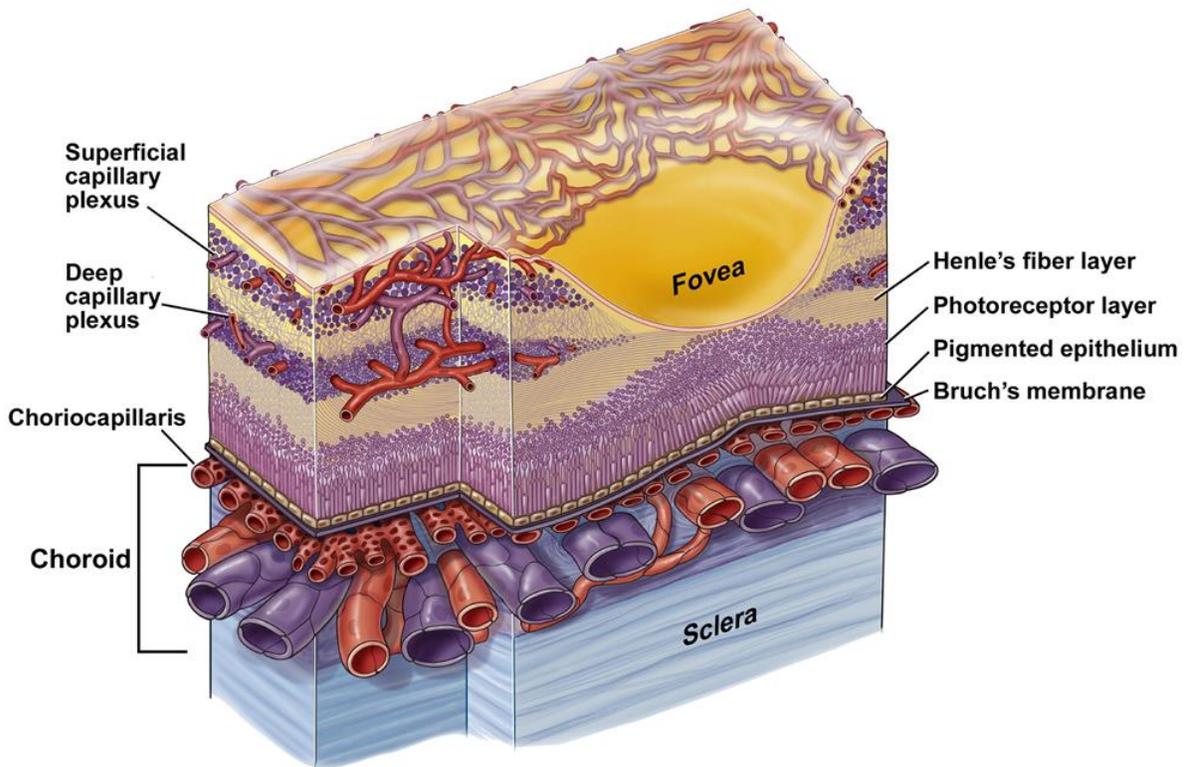


Figure 1.6 Système vasculaire de la partie postérieure de l'œil. On remarque que la rétine externe et la fovéa sont dépourvues de vaisseaux sanguins. Si la rétine externe est nourrie par la choroïde, la rétine interne quant à elle, est approvisionnée par les capillaires issus de la ramification des artères et veines de la circulation rétinienne. Adaptée d'une image reproduite avec la permission de The Cleveland Clinic Center. Dessin de Dave Schumick. Tous droits réservés.

1.3.3.2 Fibroblastes du stroma choroïdien (FSC)

Les fibroblastes sont des cellules d'origine mésenchymateuse que l'on retrouve dans le tissu conjonctif. Ils ne sont pas associés à une membrane basale mais plutôt incorporés dans la MEC (Duval 1879, Kalluri 2016). Le mot « fibroblaste » est en fait un terme générique englobant toute cellule du stroma, non épithéliale, non immunitaire et n'exprimant pas un marqueur plus spécifique des autres cellules mésenchymateuses (Tracy et al. 2016). On les identifie généralement par leur morphologie fusiforme combinée à leur marquage positif pour la vimentine - un filament intermédiaire typiquement exprimé par les cellules d'origine mésenchymateuse - et à l'absence de marquage de molécules spécifiques aux autres cellules du tissu considéré (Chang et al. 2002). Cependant, de plus en plus, des études mettent au jour le fait que les fibroblastes ne sont pas de banales cellules mais représentent au contraire une lignée extrêmement hétérogène, de surcroît plastique et

dynamique. Ainsi, selon le tissu et parfois même la localisation dans celui-ci, les fibroblastes vont avoir des morphologies distinctes et exprimer toute une gamme de protéines de la MEC et de cytokines (Chang et al. 2002, Sorrell et al. 2004, Tracy et al. 2016). La choroïde est un tissu dont la composition a été peu caractérisée et les fibroblastes choroïdiens le sont encore moins. Leur description reste donc générale et s'appuie sur ce qui est connu des fibroblastes.

L'une des principales fonctions des fibroblastes est la production et le maintien de la MEC. Ils synthétisent et sécrètent la plupart de ses composantes, notamment le collagène, les PG, la fibronectine, des enzymes protéolytiques (métalloprotéases matricielles, MMP) capables de dégrader la MEC et des inhibiteurs des MMP, les TIMP (*tissue inhibitors of matrix metalloproteinases*). Une fois le développement du tissu terminé, les fibroblastes deviennent généralement quiescents mais ils sont capables d'être activés et de se transformer en myofibroblastes lors des processus de cicatrisation notamment. Les myofibroblastes ont un phénotype intermédiaire entre les CML (cytosquelette) et le fibroblaste (synthèse des composantes de la MEC). Ainsi, on note entre autres la présence de l' α -SMA dans les fibres de stress, ce qui explique pourquoi les myofibroblastes sont hautement contractiles. Les myofibroblastes sécrètent aussi des MMP et des TIMP. Cela permet le remodelage de la MEC du tissu lésé et sa contraction, donc la cicatrisation (Hinz et al. 2012).

1.3.3.3 Matrice extracellulaire (MEC) choroïdienne

Chaque tissu conjonctif a sa propre composition et arrangement de la MEC. L'arrangement supramoléculaire des protéines fibreuses structurales (collagènes, élastine, fibronectine et laminine) et la composition des PG, des protéines solubles et des glycoprotéines vont définir les caractéristiques biophysiques du tissu (Alberts et al. 2002, Gelse et al. 2003). Par exemple, l'arrangement régulier des fibrilles de collagène est important pour la transparence et la résistance mécanique de la cornée.

La stabilité de la choroïde dépend en grande partie de sa nature spongieuse et de son élasticité. Le stroma choroïdien est lâche (disposition des fibres de collagènes), comporte des fibres élastiques (stroma et MBr) et des CML-NV (section 1.3.3.6). Cela garantit une

certaine extensibilité – ainsi que la capacité à retrouver son épaisseur normale - de la choroïde qui est nécessaire si on veut éviter des détachements ou déchirures suivant l'augmentation de la PIO, la dilatation des nombreux vaisseaux sanguins et l'accommodation (voir 1.3.3.6) (Ugarte et al. 2006, May 2013). Cependant, lors d'un traumatisme contondant, c'est la choroïde qui souvent se déchire. Ce phénomène a été attribué au fait que le globe est mécaniquement comprimé puis rapidement en hyperextension ; la choroïde qui a une plus faible élasticité que la rétine et une moindre résistance à la traction que la sclère se rompt (Aguilar et Green 1984, Onofrey et al. 2005). Cela a été confirmé par des études biomécaniques avec des morceaux de tissus (Friberg et Lace 1988, Ugarte et al. 2006, Chen et al. 2014). Les valeurs du module d'élasticité (qui renseigne sur la rigidité d'un tissu) de la choroïde varient beaucoup selon le montage et la technique utilisés mais sont inférieures à 20 MPa, ce qui est typique des tissus mous. L'âge influe peu ou pas sur l'augmentation de la rigidité.

Il est connu que la MEC choroïdienne est particulièrement riche en collagène III, caractéristique des tissus spongieux et expansifs (Forrester et al. 2016). Par contre, la composition en collagènes du stroma choroïdien n'a pas entièrement été caractérisée contrairement aux autres structures de l'œil telles que la cornée ou la sclère. Quelques études ont permis d'identifier par immunohistochimie la présence des collagènes de type I, III, V (Marshall et al. 1993) et VII (Tamura et al. 1991)) dans le stroma choroïdien, et des collagènes IV, VI (Marshall et al. 1993) et XVIII (Bhutto et al. 2004) autour des vaisseaux sanguins. Le collagène XVIII a aussi été détecté dans la choroïde toute entière (Keenan et al. 2012). Keenan et son équipe ont de plus examiné la distribution des PG dans cette dernière (Tableau 1.1). Les PG sont des protéines liées de façon covalente à des GAG qui sont chargés négativement, ce qui entraîne un mouvement d'eau vers la MEC. Ils jouent aussi un rôle dans la signalisation cellulaire (Alberts et al. 2002).

Tableau 1.1 La composition en PG de l'EPR, de la choroïde et de la sclère. Basé sur des données tirées de (Keenan et al. 2012). ✓= présence et X= absence de la PG.

Couche de tissu Protéoglycanes	Épithélium pigmentaire rétinien	Membrane de Bruch	Stroma choroïdien	Paroi des Vaisseaux sanguins	Sclère
Agrécane	✓	✓	✓	✓	✓
Agrine	✓	✓	✓	✓	✓
Biglycane	X	✓	✓	✓	✓
Brévicane	✓	✓	✓	✓	✓
Décorine	✓	✓	✓	✓	✓
Fibromoduline	✓	✓	✓	✓	✓
Lumicane	X	✓	✓	✓	✓
Mimécane	X	✓	✓	✓	✓
Opticine	✓	✓	✓	✓	✓
Perlécane	✓	✓	✓	✓	✓
Prolargine	X	✓	✓	✓	✓
Versicane	✓	✓	X	✓	✓

1.3.3.4 Mélanocytes choroïdiens (MCN)

Contrairement aux cellules épithéliales pigmentaires de la rétine, de l'iris et du corps ciliaires qui dérivent de la cupule optique, les MCN, tout comme les autres mélanocytes du tractus uvéal, résultent de la différenciation de cellules non pigmentées appelées mélanoblastes. Les mélanoblastes dérivent eux-mêmes des cellules des crêtes neurales ayant migré dans l'uvée. Les mélanocytes uvéaux ont une forme dendritique avec deux ou plusieurs prolongements et un grand noyau ovale (Hu et McCormick 2003, Hu et al. 2008). Ils contiennent également beaucoup de mélanosomes. Les MCN sont particulièrement contigus aux vaisseaux sanguins dans le stroma choroïdien (Hu et McCormick 2003, Nickla et Wallman 2010). Ils ne sont pas métaboliquement actifs et arrêtent leur production de mélanine peu après la naissance, contrairement aux mélanocytes de la peau qui synthétisent continuellement de la mélanine (Boissy 1988). Certains MCN adultes expriment cependant la TYRP1 (*tyrosinase-related protein 1*) *ex vivo*, une enzyme impliquée dans la synthèse de la mélanine (Smith-Thomas et al. 1996). Les MCN cultivés *in vitro* produisent de la mélanine, ont une activité tyrosinase (Hu et al. 2002) et synthétisent d'autres protéines enzymatiques impliquées dans la mélanogenèse telles que la glycoprotéine 100 qui intervient dans la maturation des mélanosomes. L'anticorps HMB-45 dirigé contre cette glycoprotéine est d'ailleurs utilisé comme marqueur de pureté des mélanocytes (Clarkson et al. 2001, Weidmann et al. 2017).

Les fonctions des MCN sont pour le moment méconnues. Cependant, puisqu'ils contiennent de la mélanine ils pourraient, comme l'EPR, avoir un rôle protecteur contre le stress oxydant, notamment en éliminant les ROS (Hong et al. 2006, Peters et al. 2006, Hu et al. 2008). Une autre fonction serait d'empêcher la diffusion de la lumière transmise à travers la sclère. En absorbant cette lumière avant qu'elle n'atteigne les photorécepteurs, les MCN feraient de la choroïde une chambre noire rendant l'œil opaque (Bhatnagar 2002).

1.3.3.5 Cellules immunitaires

La choroïde contient des macrophages, des mastocytes et des cellules dendritiques (Smelser et Silver 1963, Forrester et al. 2005, McLeod et al. 2016). Les macrophages sont de grosses cellules jouant un rôle d'entretien. Ils phagocytent des débris, des cellules mortes et des bactéries et sont aussi capables de se comporter en cellules présentatrices d'antigènes (Marieb et Hoehn 2010). Les macrophages M1 sont pro-inflammatoires et expriment des cytokines et des médiateurs inflammatoires tandis que les macrophages M2 sont pro-angiogéniques, relâchent des cytokines angiogéniques ainsi que des médiateurs anti-inflammatoires et promeuvent le remodelage tissulaire (Ambati et al. 2013, Italiani et Boraschi 2014). Les mastocytes sont retrouvés le long des vaisseaux sanguins et sont des sentinelles détectant les agents infectieux et les substances étrangères. Ils produisent également des médiateurs physiologiques tels que l'histamine, une substance inflammatoire puissante. Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes ; elles digèrent les antigènes étrangers et migrent pour aller les présenter aux cellules des tissus lymphoïdes secondaires (Marieb et Hoehn 2010).

1.3.3.6 Neurones intrinsèques choroïdiens (NIC) et cellules musculaires lisses non vasculaires (CML-NV) choroïdiennes

La choroïde reçoit des innervations du système nerveux autonome (parasymphatique et sympathique) se rendant aux CML-V et régulant la vasoconstriction et la vasodilatation des vaisseaux sanguins (Nickla et Wallman 2010). Une particularité de la choroïde humaine est la présence de nombreux NIC (Schrodl et al. 2003). Ces derniers sont des neurones dont les projections (axones et dendrites) se limitent à un tissu.

Les CML-NV choroïdiennes sont des cellules fusiformes ou étoilées localisées dans la suprachoroïde (et dans la sclère également) et entre les grands vaisseaux de la couche de

Haller. Dans la région fovéale, elles forment des plaques denses chez certains individus mais pas chez d'autres. Elles sont positives pour l' α -SMA et étaient autrefois considérées comme étant des myofibroblastes. Cependant, elles ont un marquage positif pour des protéines du cytosquelette qui ne sont généralement pas exprimées par les myofibroblastes (la smootheline, la caldesmone et la calponine). Les CML-NV sont donc des CML « normales » et non des myofibroblastes activés par un stress (May 2005).

Le rôle des NIC et des CML-NV reste à élucider. Certaines hypothèses penchent pour un contrôle du diamètre des vaisseaux sanguins et du flux choroïdien par les NIC qui innervent les parois des vaisseaux et sont en contact étroit avec les CML-NV. Celles-ci, quant à elles, joueraient un rôle dans la régulation du flux sanguin ou l'ajustement de l'épaisseur de la choroïde (May et al. 2004, Nickla et Wallman 2010, Stübinger et al. 2010, Forrester et al. 2016). En effet, des chercheurs ont découvert ces dernières années que la choroïde a un rôle dans la correction des erreurs de réfraction comme la myopie ou l'hypermétropie. Elle assure cette fonction en modulant son épaisseur dans le but de déplacer la rétine en avant ou en arrière - et ce afin que les photorécepteurs soient sur le plan de focalisation - et en relâchant des facteurs de croissance qui pourraient réguler la synthèse des PG de la sclère. La plupart de ces études ont été menées chez des oiseaux mais leurs conclusions pourraient être également transposées à l'humain (revues de (Nickla et Wallman 2010, Summers 2013)). Ainsi, la choroïde humaine s'amincit lorsqu'il y a accommodation. Les CML-NV et les NIC sont particulièrement nombreux chez les espèces ayant une fovéa bien définie et il est possible que la contraction des CML-NV serve à maintenir la fovéa en place lorsqu'il y a accommodation de sorte que l'image reste nette (Flügel-Koch et al. 1994, May 2003, May et al. 2004, May 2005, Chakraborty et al. 2013, Woodman-Pieterse et al. 2015).

1.3.4 La suprachoroïde

La suprachoroïde est une zone de transition entre la sclère et la choroïde. On y retrouve des éléments des deux tissus, à savoir des fibroblastes, des MCN, des fibres de tissus conjonctifs comme du collagène et, dans la suprachoroïde humaine, des CML-NV (May 2005). À l'exception des vaisseaux la traversant pour entrer ou sortir de la choroïde, c'est une couche avasculaire (Forrester et al. 2016). Lorsque la choroïde est détachée de la sclère, une partie de la suprachoroïde reste attachée à la sclère.

En résumé, la choroïde, en plus de son rôle nourricier de la rétine externe (système vasculaire), intervient dans l'élongation oculaire et dans l'accommodation et potentiellement dans la correction des erreurs réfractives (CML-NV et NIC). Elle aurait aussi possiblement un rôle sécrétoire (facteurs angiocrines, facteurs de croissance régulant la MEC de la sclère). Le système vasculaire intervient également dans la dissipation de la chaleur de l'œil et la voie uvéosclérale. On note de plus une interaction particulièrement intime entre la membrane de Bruch, l'EPR et le reste de la choroïde, interaction essentielle à une bonne vision. Il n'est alors pas étonnant que tout dysfonctionnement de l'une de ces structures ait un effet sur les autres et puisse conduire à une perte de perception visuelle.

1.4 La macula et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

1.4.1 La macula

La rétine est souvent divisée en deux parties : les zones périphérique et centrale. La rétine périphérique est dominée par les bâtonnets qui saturent très vite dans des conditions très lumineuses et donnent une impression générale des mouvements et des formes, tandis que la région centrale est spécialisée pour la vision à haute résolution et en couleurs.

La macula lutea est une aire ovale et brunâtre dont le diamètre est d'environ 5,5 mm. Elle constitue la région centrale où l'AV est la plus élevée. La proportion des cônes/bâtonnets s'inverse et la densité des cônes augmente de façon drastique en se rapprochant de son centre, la fovéa, d'un diamètre d'environ 1,5 mm. Le diamètre des segments externes des cônes se réduit et leur forme devient plus allongée, de sorte qu'ils ressemblent ainsi à des bâtonnets. Aussi, les couches de corps cellulaires et de prolongements retrouvées dans la rétine périphérique sont déplacées de façon radiaire ce qui produit la dépression qu'est la fovéa et réduit au minimum la dispersion de la lumière. Les axones déplacés des photorécepteurs forment ce que l'on appelle la couche de fibres de Henlé. De surcroît, à l'inverse des bâtonnets, il y a moins de convergence entre les cônes et les cellules ganglionnaires ; dans la fovéa plus particulièrement, un cône établit une synapse avec une seule cellule bipolaire, qui elle-même est reliée à une cellule ganglionnaire unique. Finalement, le centre même de la fovéa est totalement dépourvue de bâtonnets. On l'appelle

la fovéola ; c'est une aire d'environ 300 μm de diamètre également exempte de capillaires ce qui, là encore, élimine de possibles obstacles à la lumière (Rodieck 2003, Purves et al. 2012, Remington 2012). En conséquent, tous ces facteurs font de la macula le siège de la vision des détails. Lorsque nous regardons un objet, nos yeux sont dirigés de façon à ce que son image tombe dans cette région, ce qui explique nos mouvements incessants des yeux pour y amener l'image d'intérêt.

La macula doit son nom (tache jaune en latin) à sa teinte jaunâtre, elle-même principalement attribuable à deux caroténoïdes, la lutéine et la zéaxanthine. Cette couleur est visible sur une rétine prélevée ou sur un œil vivant avec l'utilisation d'une lumière bleue ou de laquelle le rouge est absent (Rodieck 2003, Schalch et al. 2009). Ces pigments maculaires sont concentrés dans la couche de fibres de Henlé, absorbent la lumière bleue et sont des antioxydants. Il est donc possible qu'ils filtrent la lumière bleue connue pour générer du stress oxydant avant qu'elle n'atteigne les photorécepteurs. Une autre fonction proposée serait la neutralisation des ROS dans la rétine qui est très encline au stress oxydant (Krinsky et al. 2003, Whitehead et al. 2006, Koushan et al. 2013).

Assortis à cette hétérogénéité histologique et neuronale, la choroïde et l'EPR vont également présenter des différences dans la macula. Les CC y sont plus denses, et les cellules de l'EPR plus allongées et minces (Remington 2012). La concentration en mélanine est supérieure dans la rétine périphérique (Schmidt et Peisch 1986, Durairaj et al. 2012), mais sa densité est plus élevée dans la macula ce qui explique sans doute son aspect plus sombre (Boulton et Dayhaw-Barker 2001). La zone élastique de la MBr est moins épaisse et plus poreuse (Chong et al. 2005) ce qui faciliterait la diffusion de biomolécules.

L'importance de la macula peut se faire sentir par un simple test : il suffit de fixer un mot de ce mémoire et d'essayer de lire les autres l'entourant sans bouger les yeux. Seuls quelques-uns peuvent être déchiffrés avec exactitude. En raison du rôle de premier plan qu'occupe la macula malgré sa petite superficie, toute maladie l'affectant réduit considérablement la vision centrale et les activités lui étant associées comme la lecture, la conduite, la reconnaissance des visages, etc.