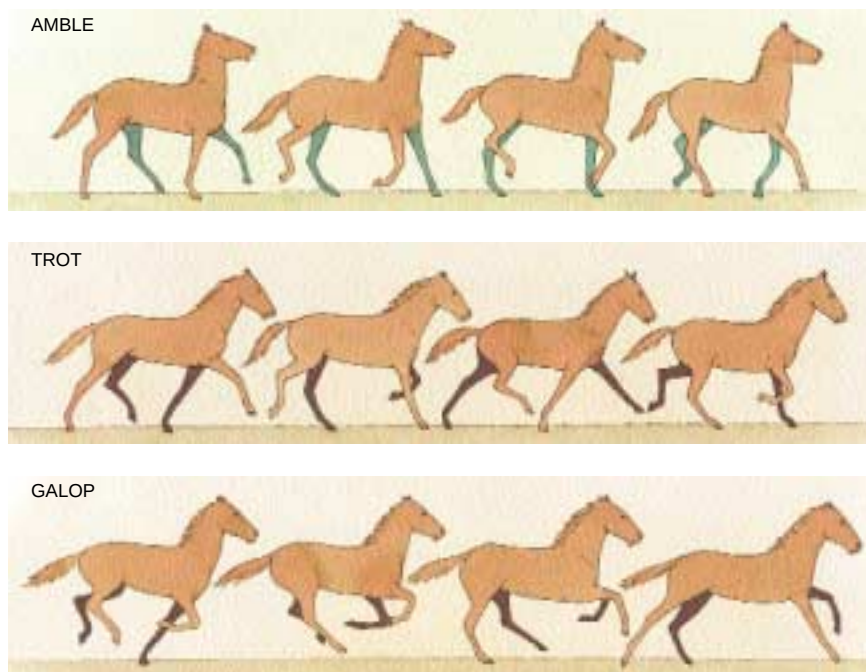


L'élucidation des circuits nerveux de la locomotion a pris des années. Des groupes de cellules du cerveau antérieur, nommés ganglions de la base, sont reliés (directement ou par l'intermédiaire de cellules-relais) à des neurones

cibles du tronc cérébral ; ces derniers commandent l'exécution de différents programmes moteurs. Au repos, les ganglions de la base inhibent les centres moteurs du cerveau, de sorte qu'aucun mouvement n'est produit. En revanche,

lorsque cette inhibition est supprimée, des mouvements coordonnés apparaissent. Les ganglions de la base contrôlent ainsi les programmes moteurs du système nerveux. Cet état d'inhibition contrôlée est capital : le déclenchement intempestif d'un programme moteur pourrait être désastreux.

Chez l'homme, certaines maladies des ganglions de la base provoquent des mouvements incontrôlables du visage ou des membres. Cet excès de mouvements, qui accompagne couramment la maladie de Huntington ou les cas de congestion cérébrale, est aussi produite par quelques traitements médicaux. D'autres maladies des ganglions de la base, telle la maladie de Parkinson, renforcent au contraire l'inhibition : les sujets atteints ont des difficultés à déclencher des mouvements.



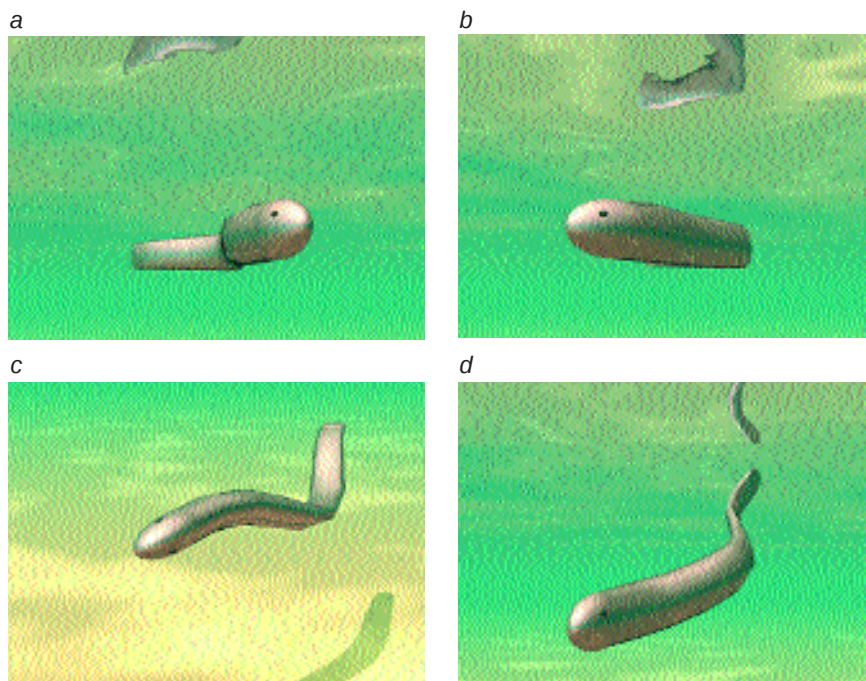
2. DES RÉSEAUX DE NEURONES qui commandent chaque membre interagissent de diverses manières pour produire les différentes allures d'un cheval telles que l'amble, le trot et le galop. À l'amble (*en haut*), le cheval déplace simultanément les membres antérieur et postérieur d'un même côté. Au trot (*au milieu*), les membres opposés diagonalement (avant droit et arrière gauche, ou avant gauche et arrière droit) sont sollicités simultanément. Au galop (*en bas*), les antérieurs, puis les postérieurs, interviennent ensemble.

La Ferrari et la 2CV

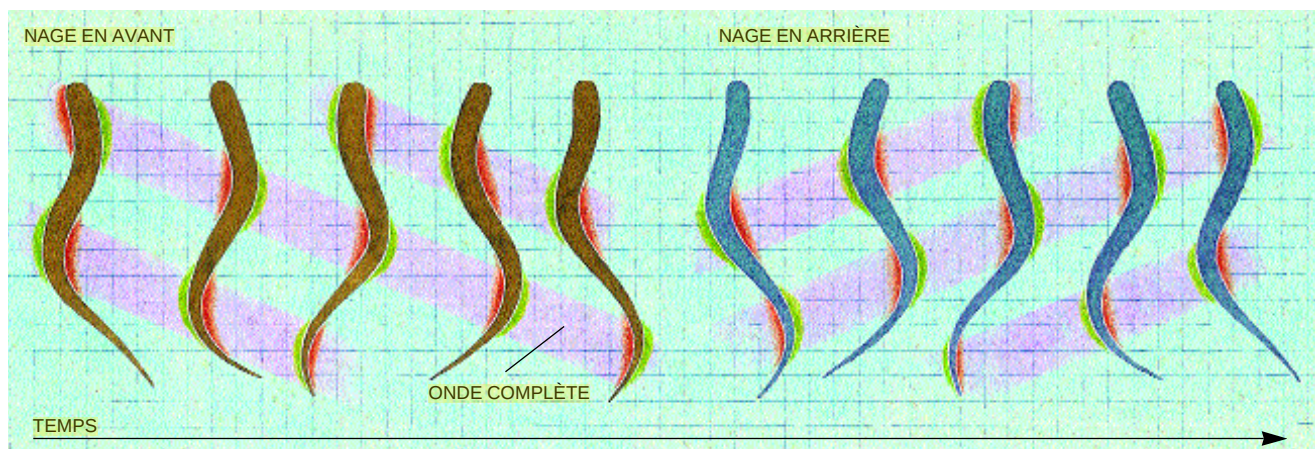
La médecine ne progresse que lentement dans la compréhension de ces maladies et dans la mise au point de thérapeutiques. Le système nerveux humain contient près de 1 000 milliards de neurones : comment espérer y retrouver des circuits ? Face à cette difficulté, mes collègues et moi-même avons étudié des vertébrés plus simples que l'homme, avec la même organisation de base, mais avec moins d'éléments.

Un extraterrestre qui voudrait comprendre comment fonctionnent les automobiles aurait intérêt à démonter d'abord une 2CV Citroën des années 1950 (s'il peut s'en procurer une...) : un tel véhicule contient tous les organes essentiels d'une voiture (moteur à combustion interne, transmission, freins, direction), mais fabriqués à partir d'une conception simple et disposés de façon que leur révision soit facile. Si l'extraterrestre commençait ses recherches en démontant une Ferrari à moteur turbo, il aurait sans doute plus de difficulté à en comprendre le fonctionnement. Nous avons adopté la même démarche pour étudier le système nerveux.

Après quelques études, nous avons choisi d'analyser la lamproie, un poisson de forme allongée. La lamproie est un vertébré primitif dont le système nerveux est composé d'un petit nombre de cellules (un millier seulement dans chaque segment de la moelle épinière). En outre, le sys-



3. LA SIMULATION PAR ORDINATEUR de la nage d'une lamproie a montré que les modèles neuronaux révélés par les études de neurophysiologie décrivent bien la locomotion de l'animal réel. Ces images synthétiques montrent une lamproie qui nage en ligne droite (a), qui tourne (b), qui se couche sur le côté (c), ou qui plonge (d).



4. LA NAGE ONDULATOIRE de la lamproie, un poisson filiforme, est une forme simple de locomotion. En réaction à des signaux émis par le cerveau, des ondes successives de contraction et d'extension musculaire (en rouge et en vert respectivement) se propagent le long

du corps du poisson, de la tête vers la queue, le propulsant ainsi vers l'avant (à gauche). Le cerveau peut aussi commander la propagation d'ondes similaires de la queue vers la tête ; la lamproie nage alors à reculons (à droite).

tème nerveux central de ce poisson peut être conservé *in vitro* et étudié plusieurs jours après son extraction de l'animal ; dans ces conditions, les réseaux moteurs restent actifs.

Dès le début de nos travaux sur la lamproie, à la fin des années 1970, Peter Wallen et moi-même avons essayé de comprendre les caractéristiques fondamentales de la nage de cet animal. Comme les autres poissons, la lamproie se propulse vers l'avant par une contraction des muscles qui la fait onduler de la tête vers la queue. Pour produire cette onde propulsive, l'animal contracte alternativement les muscles qui incurvent chaque section de sa colonne vertébrale d'un côté, puis de l'autre ; il coordonne aussi les contractions des segments consécutifs, afin que l'onde soit régulière. Les commandes nerveuses responsables de ces deux types de coordination sont répartis le long de la moelle épinière : quand on isole la moelle épinière d'une lamproie et qu'on la coupe en plusieurs morceaux, chacun conserve une activité alternée caractéristique, et les segments voisins d'une même section sont toujours coordonnés.

Le décalage qui sépare l'activation des segments adjacents reste constant pour une onde donnée, mais



5. LA LAMPROIE, *Petromyzon marinus*, qui atteint un mètre de long, est un animal idéal pour l'étude de la locomotion des vertébrés. Comme son système nerveux comprend un petit nombre de cellules, le tronc cérébral (triangle marron) et la moelle épinière (en beige) peuvent être prélevés et conservés en laboratoire (voir la photographie).

il dépend de la vitesse du poisson. Le temps nécessaire pour que l'onde parcoure toute la longueur du corps varie, de trois secondes environ pour une nage lente, à 0,1 seconde pour une nage rapide. Lorsque le poisson nage à reculons, on observe les mêmes contractions caractéristiques.

Nous avons identifié les neurones qui commandent la locomotion et nous avons établi leur schéma de câblage. Pour savoir quelles cellules étaient reliées, nous avons placé une micro-électrode (dont l'extrémité a un diamètre d'environ un micromètre) à l'intérieur d'une cellule du tronc céré-

bral et nous avons simultanément enregistré les réactions de cellules de la moelle épinière avec une autre micro-électrode. Cette recherche de paires de cellules nerveuses correspondantes a été extrêmement fastidieuse, mais elle a révélé l'organisation des centres de la locomotion.

De la lamproie à l'homme, des perspectives thérapeutiques ?

Les principes d'organisation des systèmes de commande de l'activité locomotrice sont voisins, chez tous les vertébrés, de ceux décrits par Sten Grillner chez la lamproie. Chez les mammifères quadrupèdes, les réseaux générateurs spinaux de marche, localisés dans les segments cervicaux et lombaires de la moelle épinière, commandent les contractions des muscles de chacun des membres. L'activité des quatre membres est coordonnée par des neurones qui connectent les quatre générateurs de marche. Le cerveau sélectionne différents programmes locomoteurs (marche, trot, galop) en activant différents circuits du tronc cérébral. Ces circuits activent les générateurs de marche par des fibres nerveuses descendantes qui libèrent des neuromédiateurs : noradrénaline, sérotonine et probablement glutamate.

Chez le rat, une section transverse de la moelle épinière thoracique entraîne des désordres sensoriels et moteurs semblables à ceux de la paraplégie humaine. La station érigée, le mouvement dirigé et les mouvements locomoteurs sont perdus dans les membres postérieurs. Dans la moelle située derrière la lésion, les fibres nerveuses qui proviennent du tronc cérébral dégénèrent. La noradrénaline et la sérotonine ne sont plus détectables sur des coupes histologiques de moelle épinière.

Toutefois les générateurs spinaux de marche ont un fonctionnement autonome s'ils sont excités par des substances pharmacologiques qui reproduisent l'action des neuromédiateurs. Les mouvements locomoteurs obtenus dans ces conditions sont voisins des mouvements de l'animal intact. Ce déclenchement artificiel de la locomotion est possible plusieurs mois après la section de la moelle épinière : les générateurs spinaux de marche restent donc longtemps fonctionnels, mais la dégénérescence des fibres nerveuses réduit leur excitabilité.

À Montpellier, Alain Privat, et ses collègues de l'INSERM, ont greffé des neurones dans la moelle épinière de rats paraplégiques. Ils ont prélevé des cellules nerveuses embryonnaires sécrétrices de sérotonine et de noradrénaline dans des régions précises du tronc cérébral, les ont mises en suspension dans un milieu de survie et ont injecté quelques millimètres cubes de cette suspension dans la moelle épinière. En un mois environ, les neurones embryonnaires s'intègrent dans le tissu nerveux du receveur : ils émettent des axones sur plusieurs segments de moelle et établissent des contacts synaptiques avec les neurones.

Nous étudions la récupération des capacités motrices de ces rats paraplégiques transplantés : les générateurs

spinaux de marche lombaires sont réactivés. La posture de ces animaux est plus propice à la marche que celle des animaux non transplantés, et une légère stimulation tactile déclenche, dans les membres postérieurs, une série de mouvements locomoteurs coordonnés. L'état clinique général des animaux transplantés est bien meilleur que celui des animaux de contrôle, et la fonte musculaire et les changements phénotypiques, importants chez les rats paraplégiques, sont réduits.

La transplantation de neurones guérira-t-elle les paraplégiques humains ? Bernard Russel, de l'Hôpital Raymond Poincaré, à Garches, rapporte le cas d'un patient dont les membres postérieurs furent animés de mouvements rythmiques après un traitement activant les récepteurs de la noradrénaline. Cette observation et quelques autres font penser que la moelle épinière lombaire de l'homme contient un générateur spinal de marche, comme chez les autres vertébrés. Plusieurs groupes testent, chez des sujets paraplégiques volontaires, la réactivité du générateur de marche lombaire à des injections, dans le liquide céphalo-rachidien baignant la moelle épinière, de substances qui imitent l'action des neuromédiateurs. Si ces essais sont concluants, on pourra envisager une substitution du traitement pharmacologique par une transplantation, dans la moelle épinière lombaire, de cellules émettrices de noradrénaline ou de sérotonine. Ce procédé présenterait l'avantage de délivrer le neuromédiateur de manière plus régulière et directement sur les cellules cibles.

Aujourd'hui, le clinicien qui veut redonner une autonomie ambulatoire à un paraplégique est confronté à deux difficultés majeures. Il doit assurer une station debout et il doit provoquer le mouvement. Le problème de la station debout est résolu par des appareillages externes qui, placés sur les membres, diminuent leurs degrés de liberté, et par l'usage de déambulateurs. Pour le mouvement, la voie étudiée est celle de la stimulation électrique rythmique des muscles ou des nerfs, selon un programme aussi proche que possible de la commande locomotrice naturelle. L'efficacité de ce procédé serait accrue si des cellules greffées stimulaient directement le générateur de marche en émettant des neuromédiateurs. La transplantation pourrait aussi augmenter la résistance des muscles à la fatigue en diminuant leur atrophie. Nous devons mener encore beaucoup d'expérimentations avant de faire marcher des paralytiques

Didier ORSAL
CNRS, Laboratoire de physiologie
et biologie de la motricité