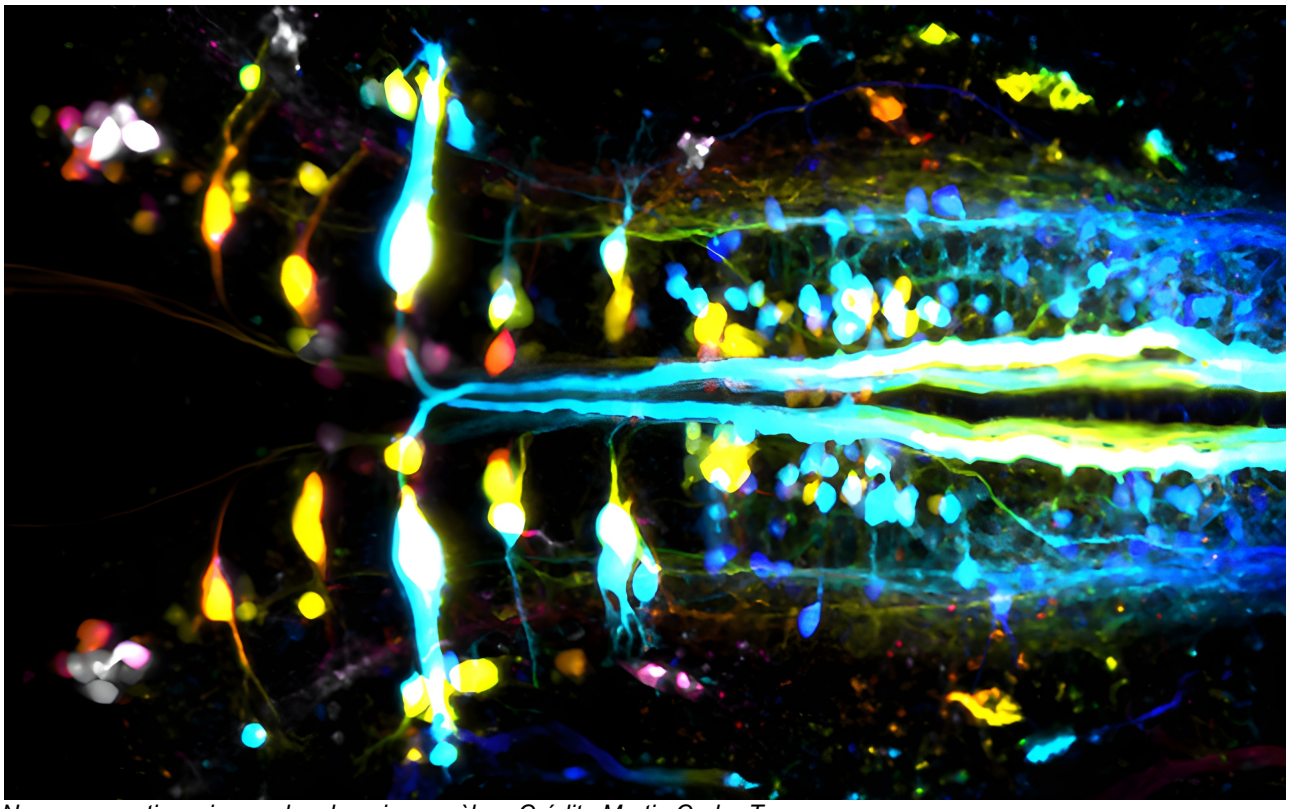
Communiqué de presse
Press release

De l'art de déambuler chez les vertébrés : nouvelle cartographie des neurones impliqués dans la locomotion



Neurones corticospinaux chez le poisson zèbre. Crédit : Martin Carbo-Tano.

***Paris, le 4 septembre 2023*. La marche est un mécanisme complexe qui implique à la fois des processus automatiques et le contrôle de la volonté. Ses dysfonctionnements peuvent avoir des causes multiples, parfois extrêmement subtiles, au sein du cortex moteur, du tronc cérébral, de la moelle épinière ou des muscles. A l'Institut du Cerveau, Martin Carbo-Tano, Mathilde Lapoix et leurs collègues de l'équipe « Signalisation sensorielle spinale » dirigée par Claire Wyart (Inserm), se sont intéressés à une composante bien particulière de la locomotion : la propulsion vers l'avant. Ils montrent, dans une étude publiée dans *Nature Neuroscience,* qu'elle est assurée par une région classiquement nommée « région locomotrice mésencéphalique » qui contrôle la vigueur et la rapidité du déplacement, et transmet le message nerveux à la moelle épinière via des neurones de commande situés dans le tronc cérébral. Cette nouvelle cartographie, réalisée chez le poisson-zèbre, corrobore des études réalisées chez la souris. Elle pourrait à terme être généralisée à l'humain et contribuer à la compréhension des circuits de commande du mouvement, déficitaires dans la maladie de Parkinson.**

Pour tous ceux qui, parmi nous, ont la chance de pouvoir marcher normalement, la déambulation est un comportement si habituel que l'on ne songe guère que sa réalisation repose sur des processus complexes, en partie involontaires. « *Les animaux se déplacent pour explorer leur*

environnement en quête de nourriture, d'interactions avec leurs congénères, ou simplement par curiosité. Mais la perception d'un danger ou un stimulus douloureux peuvent aussi activer un réflexe de fuite automatique », explique **Martin Carbo-Tano**, post-doctorant à l'Institut du Cerveau. Nous savons que, dans les deux cas, l'initiation du mouvement repose sur l'activation de neurones de commande dits réticulospinaux, qui forment un réseau entremêlé dans la partie la plus postérieure du cerveau – le tronc cérébral. Ces neurones servent de relais des signaux nerveux entre l'encéphale et la moelle épinière, et sont essentiels pour le contrôle moteur des membres et du tronc, ainsi que la coordination des mouvements.

En amont des neurones réticulospinaux, on trouve la région locomotrice mésencéphalique (en anglais « MLR »), elle aussi indispensable à la locomotion puisque chez l'animal, sa stimulation provoque la propulsion vers l'avant. On la retrouve chez de nombreux vertébrés, tels que les singes, les cochons d'Inde, les chats, les salamandres, ou même la lamproie. « *Parce que le rôle de la MLR est conservé chez de nombreuses espèces de vertébrés, on suppose qu'il s'agit d'une région très ancienne dans leur évolution… et essentielle pour initier la marche, la course, le vol, ou la nage*, poursuit le chercheur. *Mais jusqu'ici, nous ignorions comment cette région transmet des informations aux neurones réticulospinaux. Cela nous empêchait d'avoir une vision globale des mécanismes qui permettent aux vertébraux de se mettre en mouvement, et donc de pointer des anomalies possibles de cette fascinante machinerie.* »

La station de pilotage ouvre ses portes

Etudier l'initiation du mouvement est d'autant plus complexe que les neurones situés dans le tronc cérébral sont peu accessibles : il est difficile d'observer leur activité *in vivo*, chez un animal en mouvement. Pour résoudre ce problème, Martin Carbo-Tano a développé une nouvelle approche pour stimuler des zones minuscules dans le cerveau. Avec **Mathilde Lapoix**, doctorante dans l'équipe de Claire Wyart à l'Institut du Cerveau, les chercheurs ont mis à profit la transparence du cerveau des larves de poisson-zèbre afin de localiser très facilement, par imagerie, les structures en aval du MLR impliquées dans la locomotion et de suivre la propagation de l'influx nerveux. Cette méthode, inspirée par le travail de leur collaborateur Réjean Dubuc à l'Université de Montréal, leur a permis de faire plusieurs découvertes remarquables.

« *Nous avons observé que les neurones de la région locomotrice mésencéphalique sont stimulés quand l'animal se déplace spontanément, mais aussi en réaction à un stimulus visuel. Ils se projettent à travers le pont – la partie centrale du tronc cérébral – et le bulbe rachidien pour activer une sous-population de neurones réticulospinaux, que nous appelons les « V2a ». Ces derniers contrôlent ensuite les détails plus fins du mouvement, comme le démarrage, l'arrêt et les changements de direction. En quelque sorte, ils donnent des instructions de pilotage ! Des travaux antérieurs chez la souris avaient révélé que les neurones réticulospinaux assurent le contrôle des virages ; Martin et Mathilde, eux, ont découvert le circuit de commande qui déclenche l'élan vers l'avant »,* explique **Claire Wyart.**

Le mésencéphale, un concentré d'intensité

Pour mieux comprendre les effets de ce mécanisme sur les déplacements des larves de poisson-zèbre, les chercheurs l'ont déclenché de manière expérimentale en stimulant la région locomotrice mésencéphalique. Ils ont ainsi observé que la durée et la vigueur du mouvement vers l'avant étaient corrélés à l'intensité de la stimulation. « *Les quadrupèdes peuvent adopter différentes allures, comme le pas, le trot ou le galop. Mais les animaux aquatiques, eux aussi, marquent des transitions d'allure*, précise Martin Carbo-Tano. *Nous pensons que la MLR a un rôle à jouer dans cette intensification du mouvement, que nous avons observée chez le poisson-zèbre. »*

Ce travail aura permis de cartographier pour la première fois les circuits neuronaux impliqués dans l'initiation du mouvement vers l'avant – une fonction déficitaire chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Il s'agit d'une étape essentielle pour mettre en lumière les mécanismes du contrôle moteur qui interviennent en amont de la moelle épinière. Car un jour, il sera peut-être

possible d'identifier et de contrôler, un à un, tous les neurones réticulospinaux, afin de modéliser finement les rouages de la locomotion et réparer ceux qui ne fonctionnent pas correctement.

FINANCEMENT
Ce projet a notamment bénéficié du financement de l'European Research Council (ERC), de la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) et de la Fondation Bettencourt-Schueller (FBS), du programme European Training Network Marie Skłodowska-Curie, Action financée dans le cadre de l'Horizon 2020, de la New York Stem Cell Foundation (NYSCF) et du National Institute of Health (NIH).

Source

Carbo-Tano M. et al. The mesencephalic locomotor region recruits V2a reticulospinal neurons to drive forward locomotion. *Nature Neuroscience* (2023).
DOI : 10.1038/s41593-023-01418-0

A propos de l'Institut du Cerveau

Créé en 2010, l'Institut du Cerveau est un centre de recherche scientifique et médicale d'excellence situé à Paris au cœur du centre hospitalier de la Pitié Salpêtrière – plus grand pôle des maladies du système nerveux en Europe. Son modèle innovant réunit en un même lieu patients, médecins, chercheurs et entrepreneurs, avec un objectif commun : comprendre le cerveau et accélérer la découverte de nouveaux traitements pour les maladies du système nerveux. L'Institut comprend un réseau de plus de 800 experts internationaux au sein de 24 équipes de recherche, 10 plateformes technologiques de pointe, un centre d'investigation clinique, un organisme de formation et plus de 2000m² destinés à l'incubation de startups. Il repose sur l'association d'une unité mixte de recherche (Sorbonne Université, Inserm et CNRS) et d'une fondation privée, reconnue d'utilité publique, la Fondation ICM, en partenariat avec l'AP-HP. institutducerveau-icm.org

Contacts presse

presse@icm-institute.org