

# Organisation et fonction des réseaux neuronaux pour le contrôle du mouvement

Silvia Arber

Biozentrum, Universität Basel, et Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Basel

L'induction des mouvements est l'une des missions essentielles et également l'une des plus spectaculaires du système nerveux. Il n'y a pratiquement aucune activité du système nerveux qui n'ait pour résultat final un mouvement, qu'il s'agisse de marcher lorsque le feu passe au vert, de porter de la nourriture à la bouche, de la mâcher, puis de l'avaler ou encore de respirer. La lecture du présent manuscrit nécessite également un contrôle précis de la musculature oculomotrice. Le rôle absolument central du contrôle du mouvement est particulièrement frappant lorsqu'on considère les importantes problèmes liés à l'exécution des mouvements observés lors des nombreuses maladies ou de lésions traumatiques de la moelle épinière ainsi que du cerveau.

Et pourtant, malgré ce rôle capital de la motricité, on ne sait que remarquablement peu de choses sur la connectique des réseaux neuronaux qui déclenchent, contrôlent et ajustent les mouvements. Grâce à la conservation évolutionnaire de nombreux éléments de contrôle, il est possible aujourd'hui d'examiner les bases de la structure, des connexions et de la fonction des réseaux neuronaux en utilisant différents modèles animaux. Les rongeurs et en particulier les souris sont aujourd'hui incontournables dans la recherche biomédicale, parce qu'ils sont facilement soumis à des manipulations génétiques combinées avec une caractérisation cellulaire et des méthodes virales dernier cri. Cette recherche a ainsi permis d'étendre significativement les connaissances dans le domaine des réseaux neuronaux moteurs [1]. Ce bref article résume les travaux de mon propre groupe de recherche des dernières années et place nos résultats dans le vaste contexte de la recherche consacrée au contrôle du mouvement.

## La moelle épinière, un exécutant de mouvements antagonistes

L'exécution des mouvements dépend en définitive de l'ordre ultime de contracter un ou plusieurs muscles. Cet ordre passe par les terminaisons axonales des motoneurons de la moelle. Mais pour que les motoneurons puissent transmettre le signal «go» à la musculature, ils doivent attendre des signaux qui leur sont adressés entre autres par des interneurons sous-jacents. C'est ainsi que sont générées, lors de la marche, les contractions alternées bien connues des muscles fléchisseurs et extenseurs, qui permettent de lever et poser les pieds au rythme requis lors de cette activité essentielle. Cependant, jusqu'à récemment on ignorait de quelle manière les interneuro-

nes agissent au sein du réseau complexe de la moelle épinière. Une étude publiée récemment a montré que différents groupes d'interneurons sont chargés de cette tâche [2]. À l'aide de nouvelles méthodes virales permettant la visualisation des connexions synaptiques dans les réseaux neuronaux, les auteurs ont réussi à localiser les interneurons fléchisseurs et extenseurs dans l'espace tridimensionnel. Il est intéressant de noter que les deux groupes fonctionnels distincts de ces interneurons connaissent une distribution significativement différente (fig. 1A ). L'origine de ces différences remonte à la période du développement. Cette étude a montré que les interneurons faisant partie des réseaux de flexion ou d'extension parviennent à maturation à des moments différents du développement [2]. La phase de développement et la disposition spatiale de ces neurones déterminent par conséquent leurs fonctions ultérieures dans l'exécution du mouvement.

## Organisation modulaire dans le tronc cérébral: l'exemple du centre de la préhension

Les réseaux médullaires ne sont pas capables d'exécuter des mouvements de manière spontanée. Les patients ayant subi une section de la moelle illustrent parfaitement ce phénomène. Bien que les centres médullaires soient encore intacts, l'appareil locomoteur situé au-dessous du niveau de la lésion est paralysé. La cause de cette paralysie réside dans la section des connexions entre le tronc cérébral et les réseaux médullaires. Cette observation montre l'importance d'une bonne connaissance des voies descendantes et de leurs modalités de connexion avec les réseaux neuronaux locaux de la moelle épinière. Il est vrai que cette architecture de base est connue depuis un certain temps déjà, mais on ne sait toujours que peu de choses sur les connexions entre les noyaux du tronc cérébral et la moelle épinière, ainsi que sur leurs fonctions.

On a très récemment pu montrer chez la souris que le tronc cérébral peut être subdivisé en de nombreux secteurs, qui contrôlent les mouvements par l'intermédiaire de voies médullaires hautement spécialisées (fig. 1B ) [3]. Des méthodes semblables à celles décrites ont permis de mettre en évidence la trame tridimensionnelle des liaisons entre le tronc cérébral et les motoneurons de la moelle épinière. Il est particulièrement remarquable que les neurones du tronc cérébral connectés par la moelle épinière aux motoneurons des membres antérieures (correspondant au bras chez l'homme) sont dans certains cas localisés dans d'autres régions du

tronc cérébral que ceux des pattes postérieures. La région MdV du tronc cérébral a ainsi été identifiée comme le siège d'une innervation particulièrement marquée des membres antérieurs (fig. 1B).

Les neurones de la région MdV ont été analysés de près pour tester le rôle de cette trame dans l'exécution des mouvements [3]. On a constaté pour commencer que les neurones MdV interviennent dans la motricité fine, mais pas dans les mouvements grossiers. Lors de la décomposition séquentielle d'un mouvement relevant de la motricité fine (porter à la bouche une croquette de nourriture), on a pu montrer que les neurones MdV ne contrôlent que la saisie proprement dite de la croquette, mais pas l'extension de la patte en direction de la croquette, ni le mouvement de retrait de celle-ci pour porter la nourriture à la bouche.

On peut dès lors poser l'hypothèse que le tronc cérébral est capable de contrôler des mouvements extrêmement divers par l'intermédiaire de son système de connexions avec de nombreux réseaux fonctionnels de la moelle épinière. Les noyaux du tronc jouent dans ce contexte différents rôles, et le noyau MdV du tronc est en l'occurrence spécifiquement requis pour la préhension.

## Voies de communication entre la moelle épinière et l'encéphale

Le flux permanent d'informations au cerveau sur les mouvements exécutés et planifiés joue un rôle presque aussi important que la transmission d'informations du cerveau vers la moelle. Il permet de procéder à d'éventuels ajustements dans le déroulement des mouvements. Dans le modèle de la souris, on a maintenant pu établir que de nombreuses informations ne sont pas seulement transmises par la moelle aux muscles concernés par l'intermédiaire des motoneurones, mais qu'une copie de celles-ci est simultanément adressée à l'encéphale

(fig. 1C) [4]. L'ordre d'exécution d'un mouvement musculaire est ainsi envoyé dans deux directions, la première vers le muscle pour l'exécution proprement dite de la contraction et l'autre pour informer le cerveau que l'ordre a bien été transmis à la musculature. C'est donc un peu comme dans la messagerie e-mail où l'information est non seulement envoyée au destinataire, mais aussi à son auteur.

Alors que se passe-t-il dans le tronc cérébral avec l'information circulant dans les interneurones médullaires? Les informations relatives à l'exécution d'un mouvement sont décomposées selon la fonction dans le noyau LRN du tronc avant d'être rassemblées dans les motoneurones (fig. 1C). Les informations d'interneurones de divers types fonctionnels circulent par régions différentes de ce noyau, ce qui conduit à une séparation fonctionnelle dans le cerveau. Il est intéressant de noter que ce type de flux d'informations vers l'encéphale n'a pu être établi que pour le contrôle des membres supérieurs, mais pas pour celui des membres inférieurs, ce qui suggère que cette voie de transmission est très probablement spécifiquement dédiée à la motricité fine.

## Conclusions et perspectives

Certaines études réalisées sur des modèles d'animaux ont d'ores et déjà apporté une série d'informations essentielles sur l'organisation des réseaux neuronaux contrôlant et régulant la motricité [1]. Grâce à la conservation évolutive de nombreux mécanismes, on peut estimer que des principes fonctionnels et structurels du même type prévalent également chez l'homme. De telles études ne sont donc pas seulement importantes à long terme du point de vue de la recherche fondamentale, mais peuvent aussi fournir des informations essentielles sur les fonctions propres aux différentes sous-populations de neurones potentiellement atteintes en cas de maladies ou de traumatismes.

### Remerciements

Je tiens à remercier le Fonds National Suisse, l'European Research Council Advanced Grant, le canton de Bâle-Ville et la firme Novartis pour leur généreux soutien durant de nombreuses années lors de la réalisation des projets évoqués ici. J'aimerais aussi exprimer ma reconnaissance à Sandra Ziegler et Heike Sacher pour leur participation constructive à la rédaction du présent article.

### Correspondance:

Prof. Silvia Arber  
Biozentrum, Universität Basel  
Klingelbergstrasse 70  
CH-4056 Basel  
[silvia.arber\[at\]unibas.ch](mailto:silvia.arber[at]unibas.ch)

### Références

- Arber S. Motor circuits in action: Specification, connectivity and function. *Neuron*. 2012;74:975–89.
- Tripodi M, Stepien AE, Arber S. Motor antagonism exposed by spatial segregation and timing of neurogenesis. *Nature*. 2011;479: 61–6.
- Esposito MS, Capelli P, Arber S. Brainstem nucleus MdV mediates skilled forelimb motor tasks. *Nature*. 2014; published online Feb 2, 2014. <http://dx.doi.org/10.1038/nature13023>.
- Pivetta C, Esposito MS, Sigrist M, Arber S. Motor-circuit communication matrix from spinal cord to brainstem neurons revealed by developmental origin. *Cell*. 2014;156:537–48.

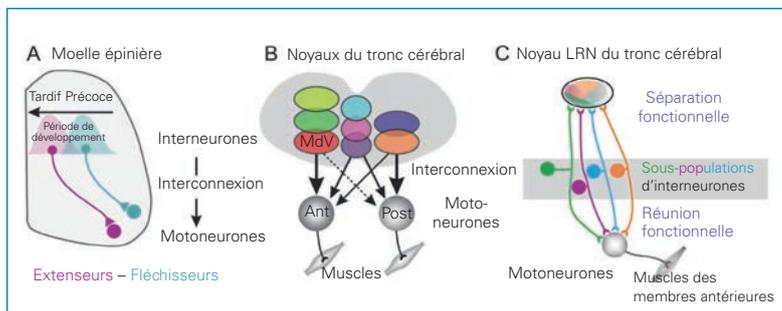


Figure 1

- A** Les interneurones connectés aux motoneurones fléchisseurs et extenseurs se trouvent en différents endroits de la moelle épinière. Leur distribution trouve son origine dans la maturation échelonnée dans le temps au cours du développement de ces deux populations.
- B** Les noyaux du tronc cérébral de la souris (différentes couleurs) présentent un mode de connexion différent avec les motoneurones selon qu'ils contrôlent les muscles des pattes antérieures ou ceux des pattes postérieures. Le noyau MdV intervient plus particulièrement dans le contrôle des mouvements des pattes antérieures.
- C** Les interneurones ayant différentes fonctions dans la moelle (différentes couleurs) présentent des connexions ramifiées. Leurs terminaisons axonales sont rassemblées sur les motoneurones, alors qu'elles sont séparées selon leur fonction au niveau du LRN (*Lateral Reticular Nucleus*) dans le tronc cérébral.