

Paris, le 1<sup>er</sup> juillet 2000

## **Des neurones embryonnaires pour réactiver le « générateur de marche » de rats paraplégiques**

**L'équipe d'Alain Privat (unité 336 Inserm, Montpellier), en collaboration avec des chercheurs québécois et parisiens, est parvenue à restaurer une locomotion normale chez des rats dont la moelle épinière était entièrement sectionnée, en greffant des neurones embryonnaires particuliers au dessous de la lésion. Les neurones greffés ont ré-activé un réseau de neurones médullaires capable, indépendamment du cerveau, de commander la locomotion : le "générateur de marche". Chez l'homme, ce générateur de marche existe probablement aussi. Sa stimulation pourrait permettre, chez des paraplégiques, de restaurer en partie la locomotion perdue. Ces travaux sont publiés dans « Journal of neuroscience » du 1<sup>er</sup> juillet.**

Les lésions traumatiques de la moelle épinière provoquent une perte de l'activité motrice volontaire. De nombreux travaux cherchent à restaurer la locomotion en reconnectant les deux extrémités de la moelle épinière lésée. Par ailleurs, diverses recherches suggèrent l'existence, dans la moelle épinière de plusieurs espèces animales, d'un centre capable de générer une activité locomotrice rythmique, c'est-à-dire coordonnée (flexions/extensions) et alternée (entre les membres droits et gauches). L'existence de ce centre, nommé "générateur de marche", a été formellement localisée chez le rat nouveau-né. Il se situe à un niveau lombaire. Ce centre serait contrôlé et modulé par des influx nerveux en provenance directe du cerveau, ainsi que par des stimuli périphériques issus des nerfs sensitifs. La perte du contrôle en provenance du cerveau, à cause de la lésion, rend ce centre inactif. L'activation du générateur de marche pourrait-elle permettre de restaurer, au moins partiellement, cette locomotion perdue ? C'est cette voie de recherche originale qu'a choisie l'équipe Inserm d'Alain Privat chez le rat adulte.

L'activation du « générateur de marche » est envisageable par augmentation des stimuli issus des nerfs périphériques, grâce à un entraînement physique, ou par la restauration des doses de neurotransmetteurs - principalement, la sérotonine - que le cerveau envoie normalement au générateur de marche, pour contrôler la locomotion.

Les chercheurs ont transplanté chez des rats, dont la moelle épinière est entièrement sectionnée, des neurones embryonnaires du tronc cérébral - nommés "cellules du raphé" - spécialisés dans la production de sérotonine. Cette greffe a été réalisée au dessous de la lésion de la moelle, au niveau de la 9<sup>ème</sup> vertèbre thoracique (T9) pour la moitié des rats et au niveau de la 11<sup>ème</sup> vertèbre thoracique (T11) pour l'autre moitié.

Deux mois après cette greffe, les chercheurs ont analysé les performances locomotrices des animaux en détaillant la cinématique de la locomotion et en enregistrant l'activité électrique des muscles des pattes postérieures.

Résultats : les rats greffés au niveau T11 ont récupéré une locomotion presque normale, avec des mouvements rythmiques coordonnés et alternés, semblables à ceux des animaux témoins (avec une moelle intacte). En revanche, les animaux greffés au niveau T9 ne présentent que des

mouvements limités et désordonnés de leurs pattes postérieures, semblables à ceux des animaux lésés non greffés. Cette différence de comportement est corrélée à la présence de fibres à différents niveaux de la moelle épinière. En effet, les rats qui ont récupéré une locomotion normale présentent des fibres nerveuses productrices de sérotonine au niveau lombaire de leur moelle épinière, tandis que les autres en présentent à un niveau thoracique.

L'étude prouve donc l'existence du "générateur de marche" chez le rat adulte et le localise avec précision, à un niveau lombaire de la moelle épinière. La ré-innervation de ce générateur, par des neurones producteurs de sérotonine, est essentielle pour restaurer une activité locomotrice harmonieuse, après lésion médullaire. Chez l'homme, plusieurs études laissent penser que ce générateur de marche existe aussi, probablement à un niveau lombaire. Ces travaux offrent une perspective d'étude de la restauration partielle d'une activité locomotrice, chez des paraplégiques, en stimulant le générateur de marche, par diverses stratégies mettant en œuvre la sérotonine. Une des voies envisagées est la greffe de cellules prélevées chez le malade lui-même (astrocytes, fibroblastes...) et transfectées avec un gène gouvernant la synthèse de la sérotonine.

## > Pour en savoir plus

### • Source

***Activation of Locomotion in Adult Chronic Spinal Rats Is Achieved by Transplantation of Embryonic Raphe Cells Reinnervating a Precise Lumbar Level.***

Minerva Giménez y Ribotta (1), Jeanine Provencher (2), Delphine Feraboli-Lohnherr (3), Serge Rossignol (2), Alain Privat (1) and Didier Orsal (3).

(1) Unité 336 Inserm, Montpellier.

(2) Université de Montréal, Québec.

(3) CNRS EP 1848, Université René Descartes, Paris.

**Journal of Neuroscience, 2000, 20 (13), pp 5144 - 5152**

### • Contact chercheur

***Minerva Giménez y Ribotta ou Alain Privat***

Unité 336 Inserm « Développement, plasticité et vieillissement du système nerveux »

Tél : 04 67 14 33 86/85

Fax : 04 67 14 33 18

Mél : [mgyr@univ-montp2.fr](mailto:mgyr@univ-montp2.fr)  
[privat@univ-montp2.fr](mailto:privat@univ-montp2.fr)