

l'administration d'anticorps contre la protéine Nogo-A a entraîné en quelques semaines la formation de nouvelles fibres nerveuses dans les zones lésées. Et les animaux ont partiellement retrouvé leur mobilité. «Les fibres et les connexions nouvellement formées créent des circuits fonctionnels, de sorte que le cerveau retrouve un certain contrôle sur la moelle épinière», explique Martin Schwab. Autre aspect rassurant, le processus de croissance déclenché de l'extérieur n'a pas causé un désordre néfaste dans le système nerveux central.

Pour Martin Schwab, les nouvelles voies nerveuses s'interconnectent au départ de manière relativement imprécise, puis les connexions inutiles régressent après la fin du traitement, tandis que celles qui sont nécessaires se renforcent. C'est d'ailleurs ce qui se produit lors du développement du système nerveux: les nourrissons et les jeunes enfants commencent par former un grand nombre de connexions et le système s'affine ensuite, ne laissant que celles qui sont utiles. Par conséquent, on estime que lors d'un traitement avec des anticorps contre la protéine Nogo-A consécutif à une blessure, les patients devront entraîner activement les fonctions qu'ils souhaitent récupérer.

## DES ESSAIS CLINIQUES AVEC UN ANTICORPS CONTRE LA PROTÉINE NOGO-A

Les expériences sur les animaux étaient si prometteuses qu'une première étude clinique, menée de 2006 à 2012, a testé si un médicament à base d'anticorps contre la protéine Nogo-A était bien toléré. Les 52 participants, accidentés au cours des 4 à 28 derniers jours, avaient été si gravement blessés à la moelle épinière qu'ils étaient devenus paraplégiques ou tétraplégiques. Pendant un mois, on leur a injecté le médicament dans le liquide céphalorachidien, à l'extrémité inférieure de la moelle épinière. Résultat: tout le monde l'a bien toléré et, pour près de la moitié des patients, l'évolution de la blessure a été plus favorable que chez ceux qui n'avaient pas reçu le médicament (certains ont vu leurs symptômes moteurs s'améliorer).

Un nouvel essai clinique, qui a débuté à l'automne 2019 dans 14 centres à travers l'Europe, doit maintenant déterminer si le médicament améliore la mobilité des bras et des mains plus qu'un placebo. L'étude est ouverte aux tétraplégiques, dont les quatre membres sont paralysés. En outre, la lésion de la moelle épinière ne doit pas remonter à plus de quatre semaines. Les résultats des expérimentations animales indiquent en effet que les chances de succès sont meilleures dans la phase aiguë, probablement parce que le tissu n'est pas encore cicatrisé. Même s'il n'y a bien sûr aucune

garantie, tempère Martin Schwab: d'autres molécules pourraient se substituer à la protéine Nogo-A après sa neutralisation et entraver le mécanisme de croissance.

Frank Bradke, chercheur au Centre allemand pour les maladies neurodégénératives et professeur à l'université de Bonn, travaille donc sur une approche alternative. L'idée est basée sur ce qu'on appelle les «microtubules». Ces filaments protéiques, qui ressemblent à de longs tubes, procurent leur forme et leur sta-



# Traités avec un anticorps contre la protéine Nogo-A, des rats paraplégiques ont partiellement retrouvé leur mobilité



bilité aux prolongements cellulaires. Certains médicaments anticancéreux les «gèlent», ce qui empêche les cellules tumorales de se multiplier. Mais l'équipe de Frank Bradke a découvert qu'à petite dose ces mêmes substances stimulent au contraire la croissance des microtubules. Des tests chez la souris ont alors révélé qu'elles permettaient aux prolongements nerveux endommagés de se régénérer.

Grâce à des méthodes spécifiques de microscopie, les chercheurs ont observé le développement des fibres neuronales: «Les cellules germent comme des plantes bien fertilisées», décrit Frank Bradke. En outre, ces substances sont capables de réduire la cicatrisation des tissus environnants, ce qui favorise la régénération des voies nerveuses abîmées – notamment car le tissu cicatriciel contient de nombreuses protéines Nogo.

Là encore, le neurobiologiste reste prudent: «Il est trop tôt pour parler d'applications thérapeutiques potentielles.» Frank Bradke se réjouit néanmoins que tant de voies soient explorées pour réparer le tissu nerveux. Et Magdalena Götz de souligner: «Nous avons besoin de ces nombreuses approches différentes, et chacune d'elles apprend et bénéficie de l'autre.» Peut-être parviendrons-nous un jour, grâce à ces recherches, à régénérer nos tissus cérébraux aussi facilement que le poisson-zèbre... ■

## BIBLIOGRAPHIE

J. Kjell et al., **Defining the adult neural stem cell niche proteome identifies key regulators of adult neurogenesis**, *Cell Stem Cell*, vol. 26(2), pp. 277-293e8, 2020.

S. Silvestro et al., **Stem cells therapy for spinal cord injury: An overview of clinical trials**, *International Journal of Molecular Science*, vol. 21(2), 659, 2020.

R. A. Barker et al., **New approaches for brain repair – from rescue to reprogramming**, *Nature*, vol. 557, pp. 329-334, 2018.

O. Lindvall, **Clinical translation of stem cell transplantation in Parkinson's disease**, *Journal of Internal Medicine*, vol. 279(1), pp. 30-40, 2015.

## L'ESSENTIEL

> Le nombre de greffes de main pourrait augmenter tant les risques de rejet ont diminué. Ces opérations – une centaine à ce jour – restent controversées, car la vie du greffé n'est pas en jeu.

> À la suite de l'amputation d'une main, le cortex cérébral se réorganise, mais conserve, des dizaines d'années plus tard, une représentation de la main manquante.

> Les aires cérébrales précédemment dédiées à la main amputée sont capables de prendre en charge une nouvelle main, même après en avoir été privées durant des années.

> Les aires motrices et sensorielles se réarrangent à mesure que le greffé utilise de mieux en mieux sa main et retrouve ses sensations. D'autres zones du cerveau interviendraient dans cette réorganisation.

## L'AUTEUR



SCOTT H. FREY  
professeur de neurosciences  
cognitives à l'université  
du Missouri, à Columbia,  
aux États-Unis

# Ce que les greffes de main révèlent du cerveau

On commence à avoir assez de recul sur la greffe de main pour en déduire, par imagerie cérébrale, comment le cerveau se réorganise à mesure que la personne greffée apprend à se servir de sa nouvelle main.

**F**évrier 1964. Roberto Gilbert Elizalde, un chirurgien de Guayaquil, en Équateur, formé à la clinique Mayo, aux États-Unis, s'apprête à réaliser une opération chirurgicale inédite.

Inspiré par la greffe réussie aux États-Unis d'un rein issu d'une personne décédée, il compte remplacer la main droite de Julio Luna, un marin de 28 ans, par celle d'un donneur. Le jeune homme a perdu sa main dans l'explosion d'une grenade.

Pendant neuf longues heures, Gilbert Elizalde et son équipe préparent minutieusement l'avant-bras de Julio Luna. Ensuite, ils connectent, avec une extrême précision, ses os, ses tendons, ses vaisseaux sanguins, ses muscles et sa peau avec ceux de la main d'un ouvrier, mort d'un ulcère à l'estomac. En

exploitant les techniques de microchirurgie les plus récentes, ils suturent la délicate gaine des fascicules, les groupes de fibres nerveuses qui constituent chaque nerf. Avec l'espoir que ces fascicules, semblables à des tubes, canaliseront les nerfs sensoriels et moteurs de l'avant-bras quand, au cours des mois suivants, ces derniers bourgeonneront et pousseront jusqu'à innover à nouveau la main greffée.

Enfin, au moment où les pinces chirurgicales sont enlevées, Gilbert Elizalde et son équipe, épuisés, scrutent avec anxiété la main incolore qu'ils viennent de greffer. Et sont immensément soulagés de voir le sang de Julio Luna affluer et l'irriguer. Des messages de félicitations arrivent de toutes parts. La nouvelle fait la une du *New York Times*: «La main d'un homme mort greffée». Après le rein et la cornée, la main devient ainsi la troisième partie du >

Donald Rickelman, greffé en 2011, utilise la main d'un autre pour tenir et toucher.



> corps humain à être transplantée. Toutefois, la réussite de la greffe n'est pas assurée. «De nombreux spécialistes s'accordent à dire que les chances de succès sont minimales», tempère le journal américain.

Lors de la première semaine, tout laisse penser que les sceptiques ont tort. Quand Julio Luna contracte les muscles de son avant-bras, les tendons de sa nouvelle main font déjà légèrement plier ses doigts. Les médecins administrent au jeune opéré un traitement immunosuppresseur, l'azathioprine, pour bloquer la réaction de son système immunitaire et empêcher le rejet de la main. Mais, au cours de la deuxième semaine, il devient évident que l'immunosuppresseur ne suffit pas. La gangrène apparaît et Julio Luna est transporté en avion à Boston, où, malgré d'ultimes tentatives pour sauver sa main, il doit être amputé, vingt-trois jours après la greffe.

La communauté médicale a tout à la fois salué et condamné Gilbert Elizalde pour cette opération à hauts risques. Ses détracteurs l'ont jugée contraire à l'éthique, dangereuse et inutile, car la vie de Julio Luna n'était pas en jeu. Il faudra trente ans pour qu'une greffe de main soit de nouveau tentée.

## LES PREMIÈRES GREFFES DURABLES DE MAIN

Durant ces trente années, les techniques chirurgicales ont évolué et des immunosuppresseurs plus efficaces ont été mis au point (la ciclosporine, puis la rapamycine et le tacrolimus). De sorte que les greffes de certains organes – rein, foie, cœur – sont presque devenues des opérations de routine. Dans les années 1990, le succès de ces immunosuppresseurs a ouvert le champ des allogreffes, dans lesquelles le transplant est composé de différents tissus (muscle, peau, os, nerfs et vaisseaux). En septembre 1998, l'équipe de Jean-Michel Dubernard, à l'hôpital Édouard Herriot, à Lyon, a réalisé la deuxième greffe de main de l'histoire. Quelques mois plus tard, en janvier 1999, l'équipe de Warren Breidenbach a mené la troisième au Jewish Hospital de Louisville, dans le Kentucky. Le receveur, Matthew Scott, vient de fêter le 22<sup>e</sup> anniversaire de cette transplantation réussie.

Depuis, une centaine d'opérations seulement ont été réalisées à travers le monde. La greffe de main reste une procédure expérimentale et controversée. D'une part, elle ne sauve pas de vies, contrairement à d'autres greffes. D'autre part, les receveurs subissent une opération chirurgicale lourde, suivie d'une longue convalescence et d'une rééducation intensive. De plus, ils doivent prendre un traitement immunosuppresseur à vie, qui a des effets secondaires et augmente les risques de cancer et d'infections. Douze ans après sa greffe, David

Savage, dont nous reparlerons, est mort d'un cancer qui pourrait être lié à son traitement immunosuppresseur.

Pourquoi ne pas se contenter d'une prothèse? De nombreux greffés de la main que nous avons interrogés ont exprimé leur insatisfaction: leurs prothèses les empêchaient de percevoir des sensations tactiles, comme la température d'une tasse de café. Et ils rêvaient, grâce à une greffe, de se sentir à nouveau «entiers». Neuf ans après son opération, l'un d'eux, Erik Hondusky, a développé un staphylocoque qui a conduit à l'amputation de la main greffée. Il utilise de nouveau une prothèse, à contrecœur, et uniquement lorsqu'il conduit sa moto.

De fait, en dépit d'avancées technologiques majeures, nombre d'amputés abandonnent les prothèses des membres supérieurs. En revanche, selon notre collaboratrice Christina Kaufman, de l'institut Christine M. Klienert pour la main et la microchirurgie, à Louisville, environ 80 % des receveurs conservent la main greffée pendant au moins cinq ans. Une proportion qui devrait augmenter, de même que le nombre de receveurs, les techniques s'améliorant pour rendre compatibles le donneur et le receveur. Aussi, il ne suffit plus que le greffon soit accepté pour qu'une greffe soit considérée comme réussie. De plus en plus, on évalue le succès d'une transplantation à l'utilisation fonctionnelle que le receveur fait de ses nouvelles mains. C'est là que la science du cerveau entre en jeu.

## L'ILLUSION D'UN MEMBRE FANTÔME

Depuis plus de vingt ans, mes collègues et moi-même cherchons à comprendre comment le cerveau planifie et contrôle les actions des mains. Nous explorons les mécanismes neuronaux du mouvement des mains à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), une technique qui permet d'avoir accès de façon non invasive aux fonctions cérébrales en suivant les fluctuations >



**Environ 80% des receveurs conservent la main greffée pendant au moins cinq ans**

