

> 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^e 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 >

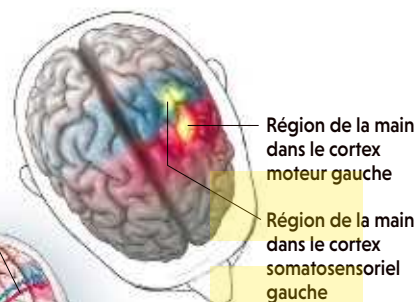
Environ 80% des receveurs conservent la main greffée pendant au moins cinq ans

UN DÉLICAT RECÂBLAGE

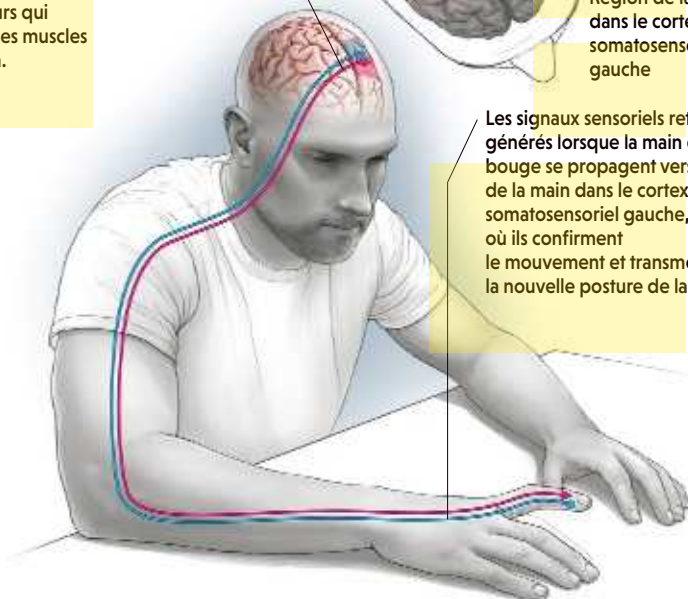
Il arrive que des lésions des nerfs périphériques remodelent le système cérébral de commande de la main qui permet de prendre une fourchette sans hésitation. Lors d'une greffe de main, le chirurgien doit tenir compte du recâblage susceptible de se produire après une amputation quand il rétablit les connexions neuronales. Pour comprendre ce qui peut mal tourner, regardez ce qui se passe lorsqu'une personne ayant ses deux mains bouge un doigt de sa main droite **A**. Puis comparez ce fonctionnement typique avec trois exemples de ce qui peut se produire en l'absence d'une main **B**. Les recherches suggèrent que le cerveau d'au moins certains amputés conserve une représentation de la main même après sa disparition. Mais pour beaucoup, l'organisation du cortex cérébral est profondément altérée lorsqu'il est privé d'activité du fait d'une lésion des nerfs périphériques.

A CHEMIN NEURONAL TYPIQUE

Pour bouger un doigt de la main droite, les neurones de la région du cortex moteur gauche correspondant à la main produisent des impulsions, lesquelles déclenchent les nerfs moteurs qui provoquent la contraction des muscles de l'avant-bras et de la main.



Les signaux sensoriels retours générés lorsque la main droite bouge se propagent vers l'aire de la main dans le cortex somatosensoriel gauche, où ils confirment le mouvement et transmettent la nouvelle posture de la main.



B CHEMIN NEURONAL CHEZ DES AMPUTÉS

SCÉNARIO 1

De nombreux amputés éprouvent des sensations de « membre fantôme ». Si on leur demande de « bouger » le doigt qui n'est plus là ou si l'ancienne zone motrice de la main est stimulée par stimulation magnétique transcrânienne, ils ont l'impression de sentir des mouvements de doigts fantômes.

La région de la main dans le cortex moteur gauche s'active.

Dans certains cas, la région de la main dans le cortex somatosensoriel gauche présente aussi une activité accrue.

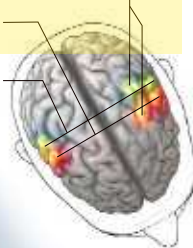


SCÉNARIO 2

Parfois, les signaux se brouillent. Chez certains amputés, la région du cortex correspondant à la main amputée s'active lorsqu'ils bougent les lèvres. L'activité augmente non seulement dans les aires sensorimotrices correspondant au visage, mais aussi dans d'autres qui contrôlaient le mouvement de la main avant l'amputation, du côté du cerveau opposé à la blessure.

Région de la main dans le cortex somatosensoriel gauche et dans le cortex moteur gauche

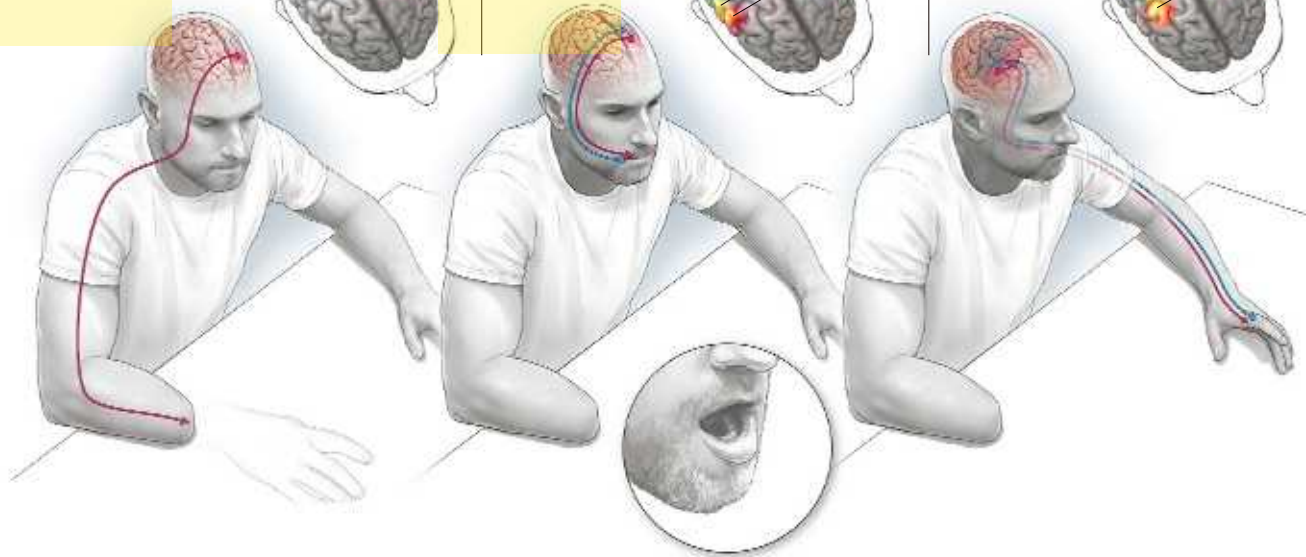
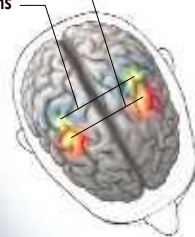
Régions de la bouche dans le cortex moteur
Régions de la bouche dans le cortex somatosensoriel



SCÉNARIO 3

Lorsque des personnes amputées d'une main effectuent des tâches qui impliquent leur main intacte, on observe une activité accrue dans les aires cérébrales correspondant à cette main, ainsi que dans celles précédemment consacrées à la main amputée, du côté du cerveau opposé à la blessure.

Régions des mains dans le cortex moteur
Régions des mains dans le cortex somatosensoriel





Quand des amputés remuent les lèvres, les aires cérébrales correspondant à la main disparue s'activent aussi

> locales de consommation d'oxygène des flux sanguins cérébraux, qui dépendent de l'activité neuronale.

Le principe de l'IRMf est le suivant. Imaginez que vous êtes volontaire pour une expérience classique d'IRMf durant laquelle vous devez taper du doigt par moments. Lorsque vous bougez un doigt de votre main droite, des neurones de la région dédiée au contrôle de la main dans votre cortex moteur gauche produisent des impulsions (chaque hémisphère du cerveau contrôle les mouvements et les sensations du côté opposé). Ces impulsions descendantes, nommées «potentiels d'action», traversent les structures sous-corticales et progressent le long de la moelle épinière avant d'atteindre les nerfs moteurs périphériques qui commandent la contraction des muscles adéquats de l'avant-bras et de la main. Le doigt bouge. Ses mouvements stimulent des récepteurs dans la peau, les tendons et les articulations, lesquels envoient alors des signaux de réponse (rétroaction) à la moelle épinière via des nerfs périphériques sensoriels. Des structures sous-corticales relayent ces impulsions ascendantes jusqu'à des neurones spécialisés dans la zone cérébrale dédiée à la main dans le cortex somatosensoriel gauche, qui traite les signaux sensoriels entrants.

Toute cette activité consomme de l'énergie. En une fraction de seconde, de minuscules capillaires se dilatent etaturent en sang riche en oxygène les zones cérébrales les plus actives. Cette augmentation de la concentration locale en hémoglobine oxygénée (oxyhémoglobine) diminue la concentration relative en hémoglobine désoxygénée (désoxyhémoglobine). Or quand l'hémoglobine est oxygénée, elle se trouve dans un état dit «diamagnétique» :

soumise au champ magnétique de l'IRM, elle devient très faiblement aimantée et crée un champ magnétique trop faible pour perturber celui de l'IRM. En revanche, la désoxyhémoglobine est dans un état fortement «paramagnétique» : soumise au champ magnétique de l'IRM, elle acquiert une aimantation suffisante pour perturber ce dernier. En d'autres termes, l'IRMf capte ces effets sous la forme d'un signal dépendant des variations en concentration relative entre oxy- et désoxyhémoglobine dans le sang, signal indirectement lié à l'activité neuronale. Ainsi, quand vous bougez un doigt de votre main droite, la région de la main dans votre cortex sensorimoteur gauche peut être visualisée par un code couleur sur l'écran d'un ordinateur.

De façon surprenante, il arrive que ces aires s'activent aussi chez des individus dont la main a été amputée. En effet, nombre d'entre eux ont l'impression que leur main est toujours présente : ils ont l'illusion d'avoir un «membre fantôme». Quand on leur demande de remuer leurs doigts fantômes, l'IRMf détecte une activité accrue dans les zones cérébrales dédiées à leur ancienne main, quand bien même elle a physiquement disparu depuis parfois plusieurs années. Ces résultats suggèrent qu'au moins chez certains individus le cerveau conserve une représentation de la main amputée. Cependant, tout n'est pas si simple.

D'après des décennies de recherches en neurosciences menées sur des animaux, nous savons que le cortex cérébral se réorganise lorsqu'il se trouve privé de l'activité habituelle d'un membre à cause d'une lésion des nerfs périphériques. En d'autres termes, les cartes des fonctions motrices et sensorielles dans le cortex dépendent de la stimulation. Il semble qu'il en aille de même, du moins en partie, chez les humains. Quand des amputés effectuent une tâche avec leur main valide, les aires sensorielles et motrices correspondant à cette main s'activent, comme attendu. Mais, plus surprenant, celles précédemment dédiées à leur main disparue s'activent également. Plus étonnant encore : quand on leur demande de remuer les lèvres, cela augmente aussi parfois l'activité de ces aires. Le cortex cérébral s'est donc réorganisé à la suite de l'amputation.

UNE RÉGÉNÉRATION ÉTONNAMMENT RAPIDE

C'est là que la greffe de main devient intéressante pour les neuroscientifiques. Un cerveau adulte conserve-t-il suffisamment de plasticité plusieurs années voire plusieurs dizaines d'années après l'amputation pour être capable de contrôler une main greffée ? Autrement dit, les aires cérébrales précédemment dédiées à la main amputée sont-elles capables de prendre en charge une nouvelle main ?

Grâce à sa main greffée, Donald Rickelman parvient à boutonner sa chemise sans effort.

> David Savage était l'individu idoine pour explorer les frontières de la récupération post-greffe. Nous l'avons rencontré début 2007, quatre mois après la greffe de sa main. Il l'avait perdue dans un accident survenu 35 ans auparavant. Pendant que nous parlions, il défit la bande Velcro de son attelle et libéra sa nouvelle main, qu'il se mit nonchalamment à ouvrir et fermer. Devant mon regard stupéfait, il esquaissa un sourire, se saisit de mon stylo et écrivit son nom sur un bloc-notes. Voilà de quoi il était capable quatre mois après la greffe.

Contrairement aux neurones du cerveau ou de la moelle épinière, les nerfs périphériques repoussent après une lésion, et ce à une vitesse étonnamment élevée – jusqu'à 2 millimètres par jour. Pour favoriser cette régénération, le micro-chirurgien sépare soigneusement les fascicules nerveux les uns des autres. Ces fascicules englobent un grand nombre d'axones (les fibres nerveuses que projettent les corps cellulaires des neurones), un peu comme des gaines rassemblant plusieurs fils électriques en des faisceaux multicolores. Puis il suture chaque fascicule de l'avant-bras amputé au fascicule correspondant de la main du donneur. Une fois raccordés, les fascicules guident les axones moteurs de l'avant-bras qui repoussent vers les muscles de la main greffée, où ils forment une jonction neuromusculaire. De façon similaire, les axones qui transportent des signaux sensoriels vers le cerveau repoussent aussi vers la peau, les tendons et les articulations de la main greffée. Ils y produisent alors des récepteurs sensoriels, sensibles aux changements de pression, de vibration ou de température. On appelle « réinnervation » le processus par lequel les nerfs périphériques repoussent et rejoignent le réseau sensoriel.

CONTOURNER LES ERREURS DE RÉINNÉVATION

Mais même le chirurgien le plus talentueux ne peut contrôler la position exacte où les axones des nerfs périphériques termineront leur course dans la main greffée. Il en résulte des erreurs de réinnervation, qui deviennent autant de défis pour que le patient récupère l'usage de sa main. Dans l'avant-bras de David Savage, au cours de la régénération, certains axones avaient ainsi dévié et innervé des parties de peau à la base de son pouce, y formant de nombreux récepteurs sensoriels. Nous l'avons découvert, car David Savage, à un stade assez précoce de sa convalescence, était capable de détecter un contact léger dans cette zone de son pouce et de le localiser, tandis que le reste de sa main demeurait insensible. En d'autres termes, son cerveau traitait des informations non seulement transportées par des nerfs périphériques qui n'avaient pas servi depuis trente-cinq ans, mais aussi issues de récepteurs qui venaient d'apparaître dans une main autre que la sienne.

Bien des années après une greffe, les fonctions sensorielles et motrices des nouvelles mains progressent encore

Les erreurs de réinnervation auraient pu constituer un problème pour David Savage. Un nerf sensoriel qui recevait autrefois les signaux issus, par exemple, de la base de son pouce de naissance transmettait à présent des signaux issus d'un autre endroit de sa paume transplantée. Mais son cerveau a trouvé comment les compenser. En peu de temps, il a appris à interpréter les nouveaux signaux qu'il recevait. Quand nous sondions sa paume, David Savage localisait correctement l'origine de ses sensations sur la paume, non sur les doigts. Elles étaient décalées de quelques millimètres seulement. Restait à comprendre comment le cerveau avait remis en place les pièces du puzzle. Notre hypothèse est la suivante : à force de coupler des signaux visuels et tactiles – voir et toucher en même temps avec la nouvelle main –, le cerveau apprend à corriger les erreurs de réinnervation.

Durant les examens d'IRMf, lorsque nous avons stimulé la paume de la main transplantée avec une petite brosse, la zone adéquate du cortex sensoriel de David Savage a aussitôt été activée. Mais cela ne signifiait pas pour autant que tout était redevenu normal. Comme avec d'autres amputés, quand nous avons stimulé la paume de sa main gauche intacte, cette même zone s'est aussi activée en plus du cortex sensoriel droit, signe que l'inhibition entre les deux hémisphères était moins forte qu'en temps normal. Peut-être ce défaut d'inhibition a-t-il contribué à maintenir les représentations cérébrales de la main manquante durant la période d'amputation ? Quoi qu'il en soit, David Savage a toujours su dire si nous stimulions sa main intacte ou sa main greffée.

Il a finalement succombé à un cancer, mais il arrive qu'une main greffée soit fonctionnelle durant des dizaines d'années. Matthew Scott, le premier patient greffé de main à Louisville, en 1999, vit avec une main greffée depuis plus longtemps que quiconque (vingt et un ans). Il a été opéré treize ans après avoir perdu sa main