

> 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 esquissa 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

gauche dans un accident de feux d'artifice qui s'est produit lorsqu'il était âgé d'une vingtaine d'années. Nous l'avons rencontré en 2008. Depuis longtemps, il percevait des sensations dans sa nouvelle main, ce qui indiquait que les nerfs sensoriels avaient achevé leur croissance. Il était capable de localiser un contact n'importe où sur sa main greffée, avec une précision inférieure de quelques millimètres seulement à celle de sa main intacte. Grâce aux examens d'IRMf, nous avons montré que chacun de ses doigts activait des zones distinctes dans l'aire du cortex sensoriel correspondant à la main.

Nous ne pouvons pas en conclure que l'organisation de son cortex sensoriel est identique à celle qu'il avait avant de perdre sa main. Nous ne disposons d'aucune information sur son cerveau d'alors et, même si tous les cerveaux présentent *grosso modo* la même organisation, il existe de légères différences. Certaines sont d'origine génétique. D'autres sont acquises au cours de la vie. Ce que nous pouvons affirmer, c'est que le cortex sensoriel de Matthew Scott est dans la norme, similaire à celui d'individus dotés de leurs deux mains. Néanmoins, neuf ans après la greffe, des traces de l'amputation persistaient dans son cerveau : chez lui aussi, la stimulation de la main droite intacte augmentait l'activité de la zone cérébrale de son ancienne main. Comment, alors, sa main greffée fonctionnait-elle aussi bien ? Nous supposons que d'autres régions du cerveau, situées en amont des zones de la main et non impliquées directement dans les fonctions sensorielles et motrices, contribuent à cette efficacité.

## DES AIRES CORTICALES PLUS EN AMONT IMPLIQUÉES ?

Au laboratoire, grâce à des tâches simples (bouger un doigt, effleurer une main...), nous explorons l'organisation des cortex moteurs et sensoriels. Mais, dans la vie réelle, nous devons saisir et manipuler des objets. Ce sont des actions bien plus complexes et entreprises dans un but précis. Elles impliquent des zones du cerveau dotées d'un niveau supérieur d'intégration d'informations, comme les aires pariétales et prémotrices. Ces aires utilisent des informations multisensorielles sur les propriétés de l'objet et le positionnement du corps humain pour planifier des mouvements visant un objectif spécifique, comme saisir une tasse et y boire.

Les expériences que Ken Valyear, de l'université de Bangor, dans le Pays de Galles, a menées à partir de 2014 dans notre laboratoire appuient cette hypothèse. À l'aide de techniques de capture de mouvement et d'IRMf, il a étudié comment un autre greffé, Donald Rickelman, parvenait à se saisir d'objets placés dans son champ de vision. Cet homme avait bénéficié d'une greffe en 2011, quatorze ans après avoir perdu sa main gauche dans un

accident. Nous nous sommes particulièrement intéressés au rôle du cortex intrapariétal antérieur, une petite région située juste derrière l'aire sensorielle de la main et impliquée dans la forme que la main adopte pour saisir un objet, en fonction de ce que le cerveau perçoit de cet objet (taille, forme, orientation...).

Comme les autres receveurs que nous avons étudiés, Donald Rickelman, vingt-six et quarante et un mois après la greffe, présentait des signes de réorganisation dans les zones corticales motrices et sensorielles de sa main. Sans surprise, il a lui aussi rencontré des obstacles pour recouvrer certains usages de sa main. En analysant ses mouvements tandis qu'il essayait de saisir un objet, nous avons étudié ses progrès au cours de cette période. Comment compensait-il ses déficiences motrices et sensorielles ? Pour le découvrir, nous avons construit un dispositif spécial qui, couplé à l'IRMf, nous permettait de répondre spécifiquement à cette question. Résultat : quand, vingt-six mois après son opération, Donald Rickelman attrapait des objets, l'activité de son cortex intrapariétal antérieur et de son cortex prémoteur était inférieure à celle de personnes dont les bras étaient intacts. En revanche, quarante et un mois après l'opération, elle avait augmenté, s'approchant de celle des sujets témoins. Cette amélioration de sa capacité à prendre des objets avec sa main transplantée pourrait être liée à ces régions cérébrales de niveau supérieur, qui compenseraient les performances amoindries des zones motrices et sensorielles réorganisées.

Aujourd'hui, de nombreuses années après la greffe, les fonctions sensorielles et motrices des nouvelles mains de Donald Rickelman et Matthew Scott continuent de progresser. Cela suggère que les modifications cérébrales liées à l'apprentissage perdurent et contribuent à la récupération fonctionnelle longtemps après que les nerfs périphériques ont été entièrement reconstitués. Nous cherchons désormais à établir le lien entre de tels réarrangements cérébraux et l'activité des mains dans la vie de tous les jours, que nous mesurons à l'aide de capteurs sans fil.

Si le superpouvoir de nerfs périphériques est leur capacité à se régénérer en cas de lésion, celui du cerveau est son aptitude à se reconfigurer en réponse aux sollicitations. Les deux tiennent des rôles complémentaires dans la récupération après une blessure. Bien que les recherches avec les personnes ayant bénéficié d'une greffe de main n'en soient qu'à leurs débuts, elles ont déjà montré que le cerveau humain est capable de répondre à une stimulation après en avoir été privé durant des années. Elles interrogent aussi les limites de la neuroplasticité chez l'adulte, apportant de l'espoir à ceux qui luttent pour surmonter les effets de l'amputation et d'autres blessures. ■

## BIBLIOGRAPHIE

K. F. Valyear *et al.*, **Grasping with a new hand : Improved performance and normalized grasp-selective brain responses despite persistent functional changes in primary motor cortex and low-level sensory and motor impairments**, *Neuroimage*, vol. 190, pp. 275-288, 2019.

S. Kikkert *et al.*, **Revealing the neural fingerprints of a missing hand**, *eLife*, vol. 5, article e15292, 2016.

B. A. Philip et S. H. Frey, **Compensatory changes accompanying chronic forced use of the nondominant hand by unilateral amputees**, *J. Neurosci.*, vol. 34(10), pp. 3622-3631, 2014.

S. H. Frey *et al.*, **Chronically deafferented sensory cortex recovers a grossly typical organization after allogenic hand transplantation**, *Current Biology*, vol. 18, pp. 1530-1534, 2008.