

Cela fait plus de vingt ans que l'on sait greffer des mains et que les receveurs apprennent à s'en servir. Qu'est-ce que cela a changé dans notre compréhension de la plasticité cérébrale ?

On peut identifier trois phases différentes. Pendant longtemps, avant la greffe de main, les connaissances sur la plasticité cérébrale venaient de l'amputation. On pensait qu'à la suite d'une amputation de la main, une réorganisation s'opérait dans le cortex somatosensoriel (une région cérébrale qui reçoit les informations provenant de la surface du corps) et dans le cortex moteur (la région cérébrale qui contrôle les mouvements). De nombreuses études chez l'animal avaient renforcé cette idée qu'une forme de plasticité était possible, où différentes zones adjacentes pouvaient envahir le territoire laissé libre par la main amputée.

Quand a débuté cette première phase ?

Sans doute dans les années 1980, avec les travaux de Michael Merzenich, à l'université de Californie à San Francisco, et ses collègues sur des singes dont ils perturbaient l'innervation de la main, et avec ceux du neurophysiologiste américain Tim Pons, tant chez l'humain que chez l'animal. Ces différents travaux suggéraient qu'à la suite de l'amputation de la main, l'aire corticale sensorimotrice de la main devenait silencieuse, puis, peu après, redevenait activable, c'est-à-dire répondait à d'autres parties du corps, comme le toucher de parties du visage.

À partir des années 1990, les recherches du neuroscientifique indo-américain Vilayanur Ramachandran sur les sensations «référées» sont venues appuyer un rôle fonctionnel à cette plasticité. Son équipe a observé que si, chez des amputés, on touchait des zones particulières des moignons ou du visage, certaines personnes percevaient des sensations tactiles non seulement sur les zones touchées, mais aussi sur le membre fantôme, sensations qualifiées de «référées», car elles surviennent sur une autre partie du corps que celle qui a été stimulée.

L'explication avancée était la suivante: le visage envahissait la représentation de la main. En d'autres termes, le territoire cortical qui, auparavant, était entièrement dédié à la représentation de la main, ne l'était plus. Ces travaux suggéraient une capacité insoupçonnée de réorganisation à large échelle du cerveau humain, au-delà de la dizaine de millimètres. Ils ont donné lieu à une vision d'un cerveau extrêmement plastique. Ils ont aussi ouvert la voie à une meilleure compréhension de la douleur du membre fantôme, avec l'aide, notamment, des travaux de la neuropsychologue Herta Flor, en Allemagne. À partir du milieu des années 1990, cette dernière a en effet montré qu'il existe une corrélation entre la gravité

de la douleur du membre fantôme et le degré de réorganisation du cortex somatosensoriel et du cortex moteur. Par exemple, plus la représentation de la bouche (la zone cérébrale qui s'active lorsque l'on touche la bouche) empiète sur celle de la main amputée, plus la douleur est importante.

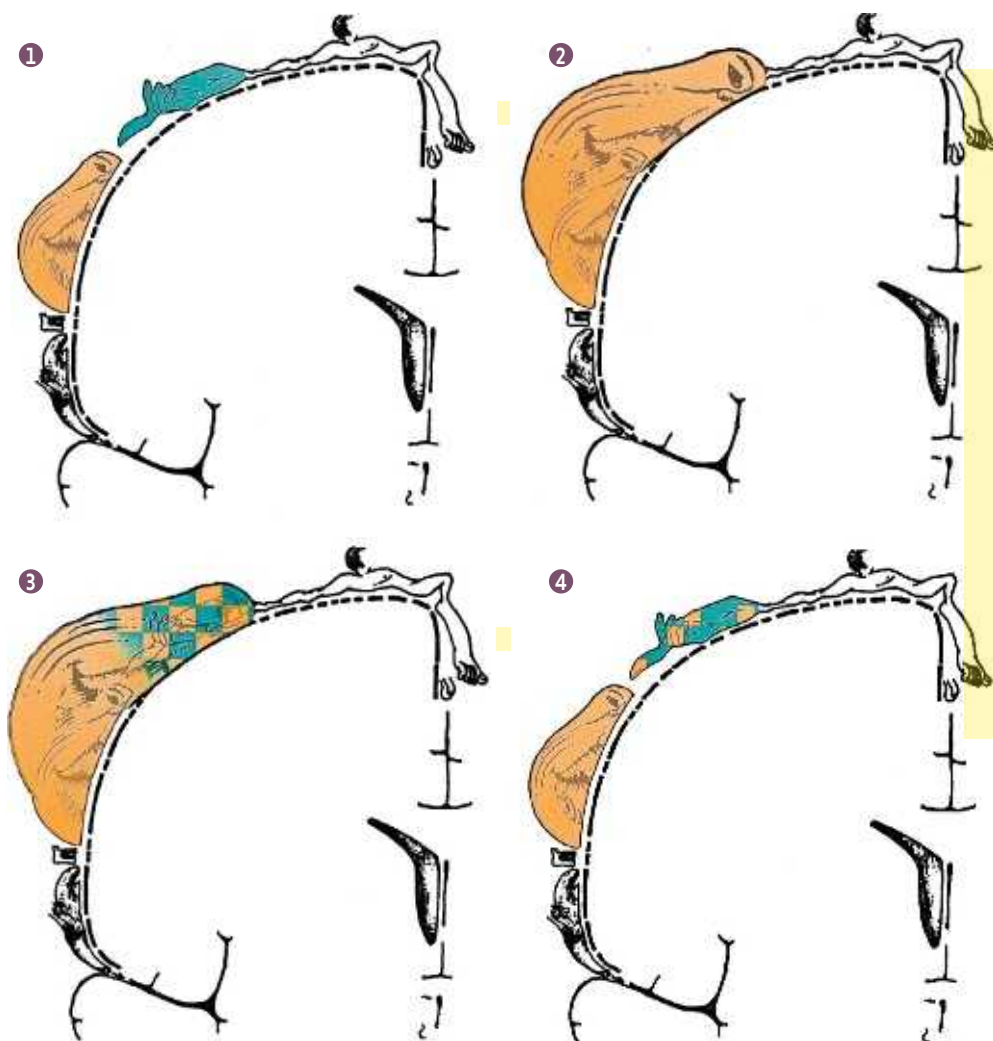
Qu'a changé la greffe de main dans cette vision de la plasticité cérébrale ?

Avant même la greffe de main, certains chercheurs s'interrogeaient: avec une telle plasticité cérébrale, la représentation de la main amputée finit-elle par disparaître? C'est à ce moment-là que les premières greffes durables de main ont eu lieu, à partir de 1998. On s'est aperçu que la perte de la main ne signifiait pas une disparition de sa représentation corticale. Cela a été le tournant.

En France, c'est Angela Sirigu, de l'Institut des sciences cognitives, à Bron, qui a mené ces travaux. Quelques mois après la première double greffe de mains en France, réalisée en 2000 par Jean-Michel Dubernard à l'hôpital Édouard-Herriot, à Lyon, nous avons eu la possibilité de suivre ensemble le patient greffé, Denis Chatelier, un homme de 33 ans qui avait perdu ses mains quatre ans plus tôt lors d'une explosion accidentelle de feux d'artifice. Nous avons montré qu'à la suite de la greffe, la sensation tactile est revenue assez vite – elle était déjà très bonne au bout de cinq mois. Cependant, le patient ne percevait plus la stimulation tactile de sa main droite quand on stimulait simultanément la partie droite de son visage: une seule perception était possible, celle du visage. À l'époque, nous avons interprété cela comme une conséquence de l'invasion de la représentation du visage dans l'aire corticale de la représentation de la main, mais au bout de quelques mois de suivi, nous nous sommes aperçus que Denis Chatelier était de nouveau capable de percevoir simultanément les deux stimulations (voir la figure page 42).

Cela remettait en question votre première interprétation...

Oui. Peut-être restait-il, après tout, des vestiges de représentation de la main dans cette région du cortex. C'est aussi à cette époque que plusieurs études par imagerie cérébrale de personnes amputées ont suggéré qu'une représentation du membre fantôme persistait dans le cerveau, dans une zone distincte de celle du moignon. Ce qu'a confirmé l'équipe d'Angela Sirigu en 2006 en stimulant par des techniques transcrâniennes, chez des amputés de la main, la zone qui était auparavant celle de la représentation de la main: cette stimulation a déclenché des mouvements du membre fantôme, dont certains que les patients n'arrivaient plus à produire volontairement. Tous ces travaux et ➤



L'amputation et la greffe de main produisent des changements dans le cortex somatosensoriel, ici schématisés en 2002 à l'aide de l'homunculus somatosensoriel, une carte qui associe aires cérébrales et fonctions sensorielles. Chez une personne non amputée, les aires du visage (en orange) et de la main (en vert) sont séparées (1). Lorsque la main est amputée, l'aire de la main se met à répondre aux stimulations du visage, ce qui donne l'impression que l'aire du visage envahit celle de la main (2). Après une greffe de la main, la main commence à regagner le territoire perdu et les deux aires se chevauchent (3). Peu à peu, la représentation de la main se rétablit, séparée de celle du visage (4). Aujourd'hui, les neuroscientifiques pensent que même chez les personnes non amputées, les aires somatosensorielles associées aux différentes parties du corps ne sont pas aussi séparées que suggéré auparavant.

> d'autres, comme ceux de Scott Frey sur les greffes aux États-Unis (voir l'article page 32), ont ouvert la possibilité de se dire que même s'il y a de la plasticité, il y a aussi un maintien. Tout ne change pas au niveau cortical.

Cela a eu des conséquences importantes sur l'approche à adopter pour redonner une fonctionnalité à la main greffée: si la représentation corticale a disparu, il faut faire un long chemin pour espérer qu'une plasticité se réinstalle dans le cerveau et crée une nouvelle fonctionnalité *ex nihilo*. Si la représentation de la main existe encore dans le cortex, peut-être n'est-il pas nécessaire de faire tout le chemin en partant de zéro pour qu'elle redevienne fonctionnelle. L'approche relève plutôt d'une réadaptation.

Comment peut-il y avoir à la fois maintien et plasticité ?

C'est toute la question, et c'est elle qui a conduit récemment certains chercheurs à s'interroger sur la signification des résultats obtenus. C'est l'équipe de Tamar Makin, à l'institut de neurosciences cognitives de l'University

College de Londres, qui, en 2016, a révélé comment, finalement, la représentation cérébrale de la main des amputés est préservée. En utilisant l'imagerie fonctionnelle à haut champ, Tamar Makin a observé que la représentation des doigts de la main manquante persiste dans le cortex somatosensoriel primaire même des décennies après l'amputation. Comment, alors, concilier une grande capacité cérébrale de plasticité et une grande capacité à préserver le *statu quo*? Comment redéfinir le phénomène de plasticité? D'où l'idée de troisième phase.

Des réponses se dessinent ?

Oui, notamment grâce à des études sur des personnes non amputées. Jusqu'à récemment, le modèle dominant pour étudier la réorganisation corticale était celui de l'amputation. Mais depuis quelques années, des approches plus fines permettent de mener des études auprès de sujets normaux. Par définition, ces personnes n'ont pas subi de changement cortical particulier, ce ne sont pas des cas spéciaux. Or on s'aperçoit que selon l'approche méthodologique que l'on

utilise, des remaniements de l'activité cérébrale peuvent être interprétés comme une réorganisation corticale ou un maintien.

Dans un article soumis pour publication, par exemple, les chercheurs de la même équipe ont anesthésié temporairement un doigt de la main et ont regardé comment, dans les quelques minutes qui ont suivi l'anesthésie, l'organisation corticale a évolué. Ils ont bien retrouvé une réorganisation locale du cortex somatosensoriel, comme attendu. Mais ils ont aussi montré, par une autre approche, que cette anesthésie locale diminuait la représentation corticale de tous les doigts de la main et non du seul doigt anesthésié. De plus, la représentation du doigt anesthésié persistait et était distincte de celle des autres doigts... En d'autres termes, par une approche, ils observaient une réorganisation, et par une autre, une organisation maintenue, même si plus ténue.

En quoi les deux approches différaient ?

Dans les études de neuro-imagerie fonctionnelle, le principe est souvent le même : on produit une activité sensorielle ou motrice – par exemple on touche ou on bouge un

Qu'en déduire concernant la plasticité cérébrale ?

Tamar Makin et Dollyane Muret, une chercheuse française en postdoctorat dans son laboratoire, viennent de publier un article très éclairant où elles font le point sur la situation. En substance, l'« homunculus », une carte associant des aires cérébrales à des fonctions motrices ou sensorielles et qui a été l'icône des neurosciences de ce siècle, ne représente pas simplement une façon de visualiser comment les entrées (stimulations) et les sorties motrices (actions) sont représentées dans le cerveau, mais plutôt des aspects fonctionnels. Par exemple, l'aire dite « de la main » répond à d'autres parties du corps qui peuvent aussi être des effecteurs de la saisie, mais non dominants, comme les pieds. Il arrive d'ailleurs que ces derniers deviennent des effecteurs dominants dans des cas très spécifiques où les patients n'ont jamais eu de mains et ont développé une capacité extrêmement fine de contrôle moteur du pied qui ressemble à celle de la main, tant dans la fonction que dans l'organisation de la représentation corticale. Certaines de ces personnes sont devenues des artistes qui peignent avec leurs pieds.

Pour Dollyane Muret et Tamar Makin, de plus en plus de travaux comme ceux-là suggèrent qu'au lieu de plasticité, il faudrait plutôt parler d'équilibre dynamique. La plasticité ne serait pas tant le remplacement d'une représentation d'une partie du corps disparue par une autre qu'une sorte de mécanisme stabilisant les fonctions de la partie disparue en représentant, dans l'aire corticale dédiée à cette partie, toutes les autres parties du corps qui peuvent effectuer ces fonctions. Cet équilibre dynamique permettrait à la fois de maintenir la forme de l'homunculus en stabilisant certaines fonctions et autoriserait une activité corticale latente beaucoup plus distribuée qu'on ne le pensait, avec des représentations motrices et somatosensorielles bien plus entremêlées.

Cette nouvelle vision ouvre-t-elle des horizons pour améliorer la vie des amputés ?

Elle pourrait aider à améliorer les prothèses. Du fait des traitements et des risques qui accompagnent l'allogreffe (la greffe d'un membre provenant d'une autre personne), celle-ci n'est pas indiquée pour tous les patients. L'autre solution est alors une prothèse, qu'elle soit « myoélectrique », c'est-à-dire contrôlée, au moyen d'électrodes, par les signaux électriques que génère la contraction musculaire, ou « sensible », munie d'un retour tactile. Toutefois, on s'aperçoit de plus en plus qu'obtenir un bon retour tactile est difficile, tout en étant essentiel pour avoir un bon ➤

L'aire dite « de la main » répond à d'autres parties du corps qui peuvent aussi être des effecteurs de la saisie, comme les pieds

doigt – et on regarde la région où cette activité produit une activité cérébrale. Mais si l'on attribue de façon sélective le maximum d'activité à un seul doigt (par exemple, celui qui a bougé), on risque de sous-estimer l'activité de cette même région évoquée par le mouvement d'autres doigts adjacents. A *contrario*, des méthodes dites « multivariées » permettent de vérifier si chaque doigt contribue à la représentation corticale des autres. Ainsi, selon la méthode d'analyse, on peut obtenir des résultats opposés, mais complémentaires, comme l'équipe de Tamar Makin l'a mis en évidence dans l'étude sur le doigt anesthésié.