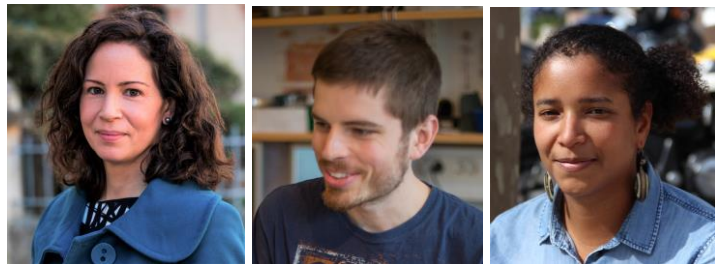


## Ressentir le toucher sans être touché

ROCHELLE ACKERLEY, ROGER WATKINS, MARIAMA DIONE

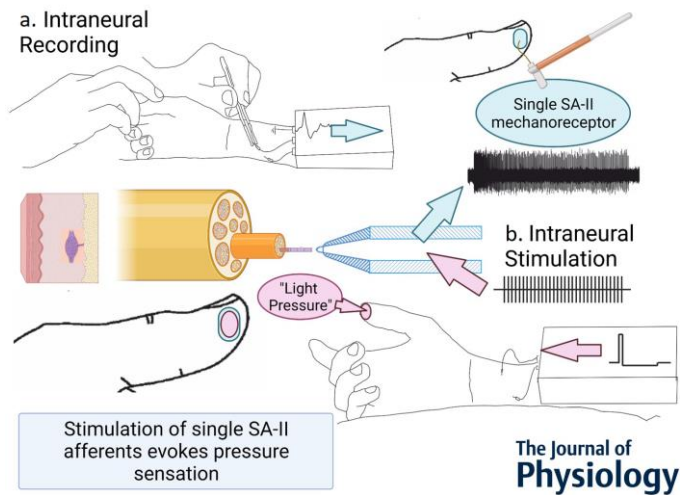
*Aix Marseille Univ, CNRS, LNC (Laboratoire de Neurosciences Cognitives – UMR 7291), Marseille, France*



La microstimulation électrique de nerfs périphériques va nous permettre de ressentir le toucher sans être touché directement sur la peau. Le système tactile est donc activé de manière artificielle, rendant possible son étude fondamentale, et ouvrant ainsi la voie de la réhabilitation clinique.

La peau est l'organe le plus étendu de notre corps. Elle recouvre le corps entier tout d'abord pour le protéger. Elle permet également d'interagir avec notre environnement, et cela via les centaines de milliers de récepteurs neuronaux qui viennent s'y loger. Ces récepteurs, une fois stimulés, vont traduire une information physique (ex. un contact, une pression, une température) en un message nerveux électrique, qui, traversant le corps via un réseau câblé complexe, va atteindre le cerveau pour donner lieu à une perception. L'importance du codage neuronal du toucher et de la température a été mise en avant récemment grâce à l'attribution du prix Nobel de physiologie ou médecine 2021 aux chercheurs Ardem Patapoutian et David Julius, pour avoir contribué à élucider les mécanismes initiant la cascade d'événements neuronaux amenant à percevoir ce que l'on touche. Ou autrement dit, pour avoir identifié et décrit les structures membranaires, les canaux ioniques, du récepteur permettant de traduire une information mécanique ou thermique, en un signal nerveux électrique. En comparaison aux travaux nobélisés, notre équipe de recherche étudie le

message nerveux lui-même, tel que généré après que le récepteur ait été stimulé, et capté lors de son passage au niveau des fibres nerveuses périphériques, donc avant d'atteindre les centres nerveux. Pour cela, nous utilisons les techniques de microneurographie et de microstimulation unitaire pour étudier le toucher chez l'être humain éveillé, par lesquelles une petite électrode est insérée délicatement dans un nerf périphérique, afin respectivement d'enregistrer le message nerveux sous la forme d'impulsions nerveuses (1) ou de stimuler le nerf avec de faibles courants électriques qui génèrent des sensations tactiles (2) (Figure 1). Contrairement à la neurophysiologie animale, bien plus répandue pour étudier le système tactile, la microneurographie va nous permettre d'associer directement stimulation tactile, message nerveux et ressenti. Elle constitue donc une voie royale pour étudier et mieux comprendre les mécanismes qui nous permettent de percevoir le monde via le toucher.



**Figure 1 - Résumé de l'article Watkins et al. publié dans « The Journal of Physiology »** qui présente les techniques de microneurographie (a) et microstimulation (b) d'une fibre dans un nerf périphérique chez l'humain (6). (a) L'expérimentateur déplace délicatement l'électrode dans le nerf médian à l'aide d'une pince tout en stimulant la peau afin d'induire mécaniquement l'activité nerveuse. Lorsqu'une fibre est isolée, une pression soutenue est appliquée sur le champ récepteur du neurone à l'aide de filaments de Von Frey, le seuil de sensibilité est défini, le champ récepteur est dessiné sur la peau et le type de récepteur est finalement caractérisé. Ici une fibre de type SA-II. (b) La fibre est ensuite stimulée électriquement, donc sans toucher direct sur la peau. L'intensité du courant est augmentée progressivement jusqu'à ce que le participant rapporte une sensation. Les sensations apparaissent à l'endroit même du champ récepteur initial. Les SA-II stimulés donnent une sensation de pression légère sur la peau.

### Le passé : la microneurographie en France, une tradition marseillaise

Aujourd'hui, il existe très peu de groupes de recherche pratiquant la microneurographie unitaire dans le monde, en raison du niveau d'exigence de l'approche. Entre autres, il s'agit d'une technique manuelle fine qui demande plusieurs années d'apprentissage. La technique permet d'obtenir des informations détaillées sur le fonctionnement du système nerveux périphérique chez l'humain. Les systèmes afférents tactile, thermique, proprioceptif et nociceptif, ainsi que le contrôle sympathique efférent peuvent être étudiés. La microneurographie a une longue histoire en Europe, notamment en France. La technique a été inventée à la fin des années 1960 en Suède par Åke Vallbo et Karl-Erik Hagbarth (1). Il y a plus de 40 ans, Jean-Pierre Roll et Jean-Pierre Vedel amènent la technique à Marseille (3). Au milieu des années 1980, Edith Ribot-Ciscar rejoint l'équipe de recherche. Ensemble, ils publient une série d'articles sur le codage des mouvements par les afférences proprioceptives, ils étudient les afférences mécanoréceptives et produisent également le seul article existant sur les décharges efférentes de fibres squelette-motrices et fusimotrices

humaines (4). Au début des années 2000, Jean-Marc Aimonetti rejoint l'équipe, contribuant à un corpus solide de publications. En 2015, Rochelle Ackerley, rejoint l'équipe. Formée à Göteborg, en Suède par Johan Wessberg, lui-même formé par Åke Vallbo, elle amène à l'équipe la technique de microstimulation intraneurale unitaire. Grâce au financement ERC Consolidator "ARTTOUCH" (Principal investigateur : R. Ackerley), deux chercheurs post-doctorants formés à la microneurographie et à la microstimulation à Göteborg, Mariama Dione et Roger Watkins, sont recrutés. La taille croissante du groupe de recherche de Marseille (<https://somatosense.fr>) permet aujourd'hui d'augmenter les connaissances spécialisées qui concernent les mécanismes qui gouvernent la somatosensation via les nerfs périphériques humains.

### Microstimulation intraneurale unitaire

La microstimulation, est une extension de la microneurographie, inventée dans les années 1980 (2). Une fibre unique est donc stimulée électriquement, ce qui donne lieu à des sensations tactiles focales. Les débuts de la microstimulation intraneurale unitaire étaient passionnants. En effet, les chercheurs se sont vite rendu compte que la stimulation d'une fibre unique (~17 000 fibres innervent la peau glabre de la main) génère bien une sensation tactile. Ces sensations ont été décrites comme 'quantiques' car générant des perceptions élémentaires sur la base de l'activation initiale d'un seul neurone. Le fait que ce type de stimulation soit possible a été vivement débattu (2, 5). En effet, on s'attendait à ce que les sensations émergent de l'intégration centrale de nombreux signaux afférents. Les sensations « quantiques » du toucher sont aujourd'hui documentées par une vingtaine d'articles scientifiques. La stimulation électrique d'un axone par des courants de faible intensité (~5  $\mu$ A) produit une sensation focale au niveau du champ récepteur, c'est-à-dire à l'endroit où le mécanorécepteur est localisé dans la peau. Ces sensations varient en fonction du type de mécanorécepteur stimulé. A noter qu'aujourd'hui, la technique de microstimulation unitaire peut être utilisée pour étudier les sensations évoquées par les fibres de gros diamètre (telles les fibres de type A $\beta$ , ~10  $\mu$ m), mais ne permet pas d'étudier les fibres individuelles de petit diamètre (comme les fibres de type C, ~1  $\mu$ m). Cette technique est bien moins utilisée dans le champ de la neurophysiologie humaine, mais pourrait prendre de l'importance dans les années à venir, notamment afin de contribuer aux recherches émergentes sur la possibilité de restaurer des sensations tactiles via la stimulation électrique pour les personnes manquant de

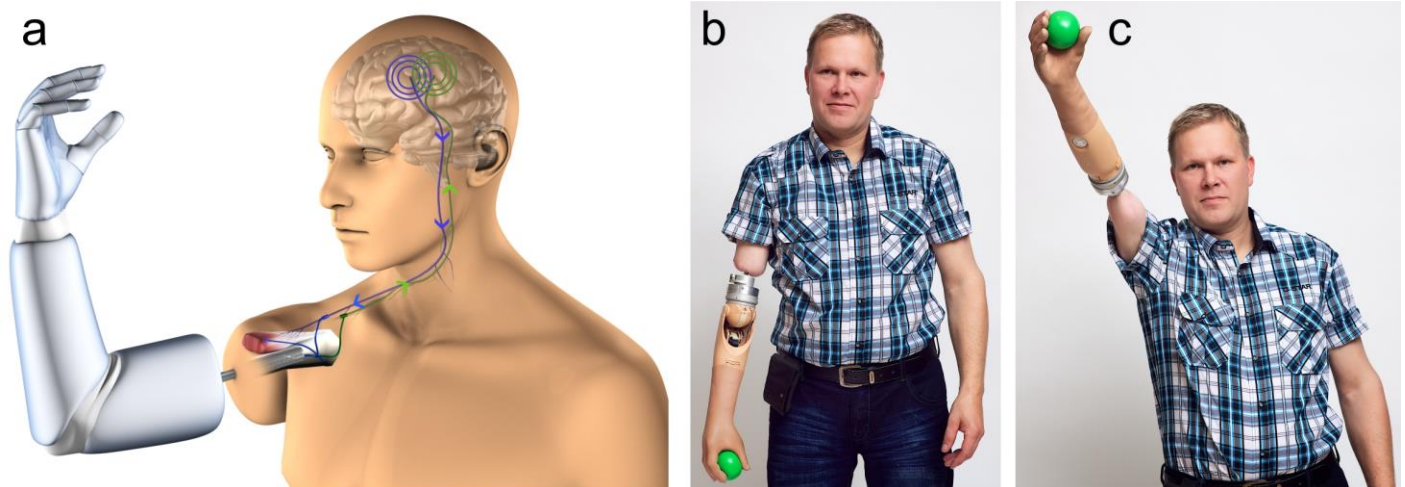
retour sensoriel (ex. pour les amputés utilisant des prothèses à retour sensoriel).

### Le présent : renforcer le savoir sur les sensations artificielles

Nos travaux actuels ont pour but de développer la technique de microstimulation afin d'approfondir les connaissances sur le système tactile chez l'humain. Notre conscience du toucher dépend d'afférences mécanoréceptives A $\beta$  myélinisées, à conduction rapide, qui sont présentes sur l'ensemble de la peau du corps. Dans la peau glabre de la main, ces fibres sont surreprésentées, rendant possible le toucher discriminatif et exploratif qui nous permet d'interagir avec notre environnement. Ces fibres se divisent en quatre types. Les afférences à adaptation rapide de type 1 (nommées FA-I, corpuscules de Meissner) ou 2 (FA-II, corpuscules de Pacini) répondent davantage aux aspects dynamiques du toucher, telles que les vibrations générées par le glissement d'un objet entre les doigts, tandis que les afférences à adaptation lente de type 1 (SA-I, disques de Merkel) ou 2 (SA-II, terminaisons de Ruffini) répondent plutôt à la pression sur la peau. La stimulation électrique unitaire de ces afférences produit des perceptions claires et spécifiques : une stimulation FA-I ou FA-II produit une zone de vibration plus ou moins large, tandis qu'une stimulation SA-I génère un point de pression (2). En revanche, le fait que la stimulation des SA-II puisse évoquer des sensations est sujet à débat.

Nos avancées techniques les plus récentes, nous ont permis d'observer que les fibres de type SA-II évoquent bien un percept tactile spécifique de manière systématique : une sensation de pression naturelle et diffuse dans la peau (6) (Figure 1). Ces travaux précisent donc le rôle de ces afférents, qui n'existent

pas dans la peau glabre chez le singe et ne sont donc pas toujours considérés dans les modèles computationnels qui simulent le toucher en se basant sur les données de la neurophysiologie animale. Dans nos études récentes (7, 8, 9), nous avons voulu explorer si la stimulation unitaire pouvait générer une activité cérébrale mesurable. La mise en place de ce genre d'études représente un véritable défi car l'électrode placée dans le nerf ne doit pas bouger, auquel cas le signal est perdu. En combinaison avec l'imagerie cérébrale, le risque de perdre le signal est augmenté. De plus, étant donné qu'une seule fibre périphérique est activée, on peut s'attendre à ce que l'activité cérébrale générée soit restreinte. Ceci rend l'utilisation de techniques d'imagerie à haute résolution nécessaire. Nous avons donc utilisé, en collaboration avec des médecins de l'université de Nottingham (Royaume-Uni), l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle 7T (7, 9) et la magnétoencéphalographie (8, 9). Nos résultats montrent, que la stimulation d'une seule fibre en périphérie, qui évoque donc une perception spécifique et focale, permet bien d'activer des zones cérébrales restreintes et focales dans le cortex somatosensoriel primaire (S1). Comparativement à une stimulation de la peau par un vibreur à une intensité jugée comme équivalente, mais qui active sans doute plus de neurones à la fois, la zone cérébrale activée par la microstimulation était de taille bien inférieure (7). Cependant, les activités générées électriquement ou par vibration arrivent bien au même endroit dans S1, permettant de confirmer la justesse des cartes corticales, et également d'en apprendre davantage sur la relation entre les sensations générées par ces deux types de stimulation. D'autres travaux du groupe sur cette même thématique sont à venir.



**Figure 2** – Prothèse de bras ostéo-intégrée utilisée par le participant testé dans les articles (10) et (11) (figure publiée dans l'article de revue de Ackerley et Kavounoudias (2015) (14)). (a) Diagramme du processus d'ostéo-intégration, où la fixation servant à attacher la prothèse (clipsable) est implantée directement dans l'os avec une extension sortant du moignon. (b) Un individu amputé portant la prothèse ostéo-intégrée, donc fixée directement au squelette et au système neuromusculaire. (c) Le patient dispose d'une amplitude de mouvement maximale et d'un contrôle prothétique robuste.

Actuellement, en collaboration avec le groupe de Göteborg, nous rassemblons plusieurs études en une pour analyser les réponses perçues pour plus de 250 stimulations unitaires. Dans cette étude, nous rapportons également les résultats d'évaluations psychophysiques des sensations évoquées par la microstimulation. Pour ce faire, nous avons comparé les sensations produites par des stimulations courtes (1.5 s) d'afférences mécanoréceptives individuelles à des fréquences variables (15-600 Hz). Le même protocole a aussi été testé en stimulant la peau à l'aide d'un vibreur. Les résultats encore en cours d'analyse et d'interprétation seront publiés prochainement. Dans une autre série d'expériences, nous avons modifié la durée du stimulus et identifié une interdépendance entre la durée et la fréquence dans la perception de l'intensité. Nous allons également poursuivre ces travaux afin d'étudier des stimulations électriques plus variables (ex. avec variations de fréquence au sein même d'une stimulation). L'ensemble de ces travaux parviendra, nous l'espérons, à renforcer les connaissances sur les mécanismes fondamentaux du traitement central du toucher.

### L'avenir : vers la génération de sensations tactiles pour l'innovation prothétique

Des avancées technologiques majeures ont été réalisées ces dernières années concernant l'innovation prothétique, c'est-à-dire la création de prothèses de bras ou de jambes pour remplacer les membres chez les personnes ayant subi une amputation. Les prothèses deviennent des robots intelligents connectés à la musculature restante voire aux nerfs par chirurgie (10, 11) (Figure 2). Les électrodes connectées aux muscles permettent de lire les intentions motrices des utilisateurs et d'exécuter des gestes intuitifs avec leur prothèse, par exemple d'ouvrir la pince de la main robotique pour saisir des objets. Le retour sensoriel, qui se base donc sur une stimulation électrique des nerfs restants, va permettre de ressentir les qualités des surfaces touchées (12) ou encore d'ajuster la force de saisie des objets pour une meilleure manipulation (13). Plusieurs membres de notre équipe ont eu l'opportunité de collaborer à des études ayant pour but de définir les paramètres de ces retours sensoriels afin de créer des sensations utiles pour l'utilisateur (11, 13) (Figure 2). Le champ est émergent et la microstimulation électrique a sa place pour contribuer à développer les connaissances qui concernent la création de nouvelles sensations via la stimulation électrique de nerfs périphériques. Dans une étude en cours, nous avons utilisé la microstimulation pour stimuler le nerf entier plutôt que les fibres individuelles

chez des participants non amputés afin de mimer ce que font les électrodes implantées chez les amputés. Le but de l'étude était de produire des sensations tactiles en manipulant les paramètres de la stimulation électrique (amplitude, fréquence, etc.) dans un groupe d'individus, là où les études actuelles se basent sur les résultats obtenus chez un nombre restreint d'individus amputés. En effet, seule une poignée d'amputés bénéficient aujourd'hui de ce genre de prothèse. Cela nous permettra d'obtenir une vision plus globale et statistiquement robuste de la nature des perceptions générées par la stimulation électrique en périphérie.

Pour le futur, nous souhaitons continuer à faire évoluer les techniques de microneurographie et de microstimulation. Par exemple, nous souhaitons développer nos électrodes pour pouvoir enregistrer ou stimuler plusieurs fibres à la fois. Stimuler plusieurs fibres simultanément et de manière structurée devrait nous permettre à terme de créer de nouveaux percepts tactiles plus intégrés. En parallèle de nos études utilisant la microstimulation, nous poursuivons nos travaux fondamentaux sur le codage du toucher en utilisant la microneurographie, afin de comprendre comment les afférences tactiles répondent à des stimulations naturelles chez l'humain (textures, liquides, etc.). Mieux comprendre le message nerveux tel qu'il est généré dans des situations écologiques nous servira également de base et de guide pour la création de stimulations innovantes pour l'innovation prothétique.

rochelle.ackerley@univ-amu.fr

roger.watkins@univ-amu.fr

mariaama.dione@univ-amu.fr

### Références

- (1) Vallbo ÅB, Hagbarth KE, Wallin G (2004) *J Appl Physiol* 96:1262-9
- (2) Torebjörk HE, Vallbo ÅB, Ochoa JL (1987) *Brain* 110: 1509-1529
- (3) Roll JP, Vedel JP (1982) *Exp Brain Res* 47:177-90
- (4) Ribot E, Roll JP, Vedel JP (1986) *J Physiol* 375:251-68
- (5) Wall PD, McMahon SB (1985) *Pain* 21:209-29
- (6) Watkins RH, Amante M, Backlund Wasling H, Wessberg J, Ackerley R (2022) *J Physiol* 600:2939-52
- (7) Sanchez Panchuelo RM, Ackerley R, Glover PM, Bowtell RW et al (2016) *Elife* 5:e12812
- (8) O'Neill GC, Watkins RH, Ackerley R, Barratt EL et al (2019) *Neuroimage* 189:329-40

(9) Glover PM, Watkins RH, O'Neill GC, Ackerley R et al (2017) *J Neurosci Meth* 290:69-78

(10) Ortiz-Catalan M, Håkansson B, Brånemark R (2014) *Sci Transl Med* 6:257re6

(11) Ackerley R, Backlund Wasling H, Ortiz-Catalan M, Brånemark R, Wessberg J (2018) *J Neurophysiol* 120:291-295

(12) Oddo CM, Raspopovic S, Artoni F, Mazzoni A et al (2016) *Elife* 5:e09148

(13) Mastinu E, Engels LF, Clemente F, Dione M et al (2020) *Sci Rep* 10:1-14

(14) Ackerley R, Kavounoudias A (2015) *Neuropsychologica* 79:192-205