

# Le chercheur et le paralytique



**Jean-Claude Horvat**

Professeur honoraire  
de l'Université Paris Descartes

## Publications les plus significatives

- Emery E., Rhrich-Haddout F., Kassar-Duchossoy L., Lyoussi B., Tadié M., Horvat J.-C.  
*Motoneurons of the adult marmoset can grow axons and reform motor endplates through a peripheral nerve bridge joining the locally injured cervical spinal cord to the denervated biceps brachii muscle.*  
*J Neurosci Res.* 2000 ; 62:821-9.
- Duchossoy Y., Kassar-Duchossoy L., Orsal D., Stettler O., Horvat J.-C.  
*Reinnervation of the biceps brachii muscle following cotransplantation of fetal spinal cord and autologous peripheral nerve into the injured spinal cord of the adult rat.*  
*Exper Neurol.* 2001 ; 167:329-40.
- Rhrich-Haddout F., Kassar-Duchossoy L., Bauchet L., Destombes J., Thiesson D., Butler-Browne G., Lyoussi B., Baillet-Derbin C., Horvat J.-C.  
*Alpha-motoneurons of the injured cervical spinal cord of the adult rat can reinnervate the biceps brachii muscle by regenerating axons through peripheral nerve bridges: combined ultrastructural and retrograde axonal tracing study.*  
*J Neurosci Res.* 2001 ; 64:476-86.
- Duchossoy Y., Horvat J.-C., Stettler O.  
*MMP-related gelatinase activity is strongly induced in scar tissue of injured adult spinal cord and form pathways for ingrowing neurons.*  
*Molec Cell Neurosci.* 2001 ; 17:945-56.



## le nouveau livre du professeur Jean-Claude Horvat

**En visant préférentiellement les professionnels de ce domaine particulier de la santé publique que sont les atteintes traumatiques de la moelle épinière, j'avais, il y a quelques années, conçu et rédigé un ouvrage publié par les éditions Lavoisier en 2010 avec pour titre *Paraplégie. Espoirs et réalités de la recherche fondamentale et clinique* (Horvat 2010). Ce livre avait fait l'objet d'une analyse détaillée du professeur François Clarac dans *La lettre de l'IRME* n° 35, de décembre 2010.**

Au fil du temps, il m'est apparu que ce manuel était probablement trop technique pour convenir à un très large public, celui-ci n'ayant pas nécessairement de connaissances particulières dans le domaine de la biologie en général et de la neurobiologie en particulier.

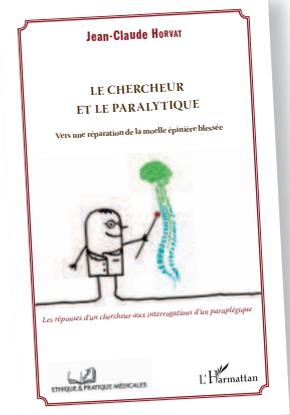
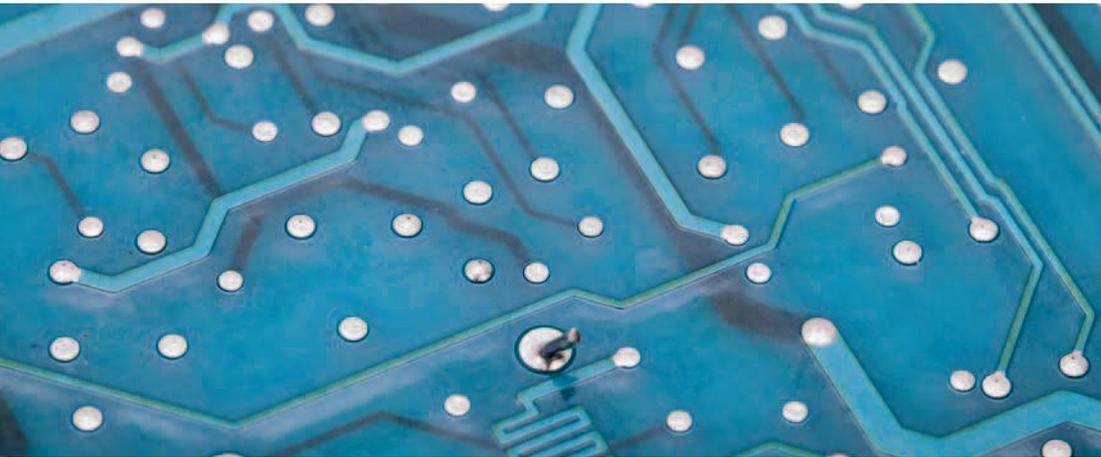
Le second ouvrage que je viens d'écrire, et qui est édité par les éditions l'Harmattan, tente de combler cette lacune et surtout d'établir une véritable passerelle d'informations entre les handicapés et les chercheurs, pratiquement inexistante à ce jour. Quant à la forme, afin de donner plus de vie au récit, j'ai opté pour un dialogue entre un paraplégique et un chercheur fondamentaliste spécialiste des traumatismes aigus de la moelle épinière.

Marc, sympathique jeune homme de 21 ans, est devenu paraplégique à la suite d'un accident de la route. Il ne peut plus marcher. Ses deux jambes sont en effet totalement paralysées, sans mentionner bien d'autres déficiences fonctionnelles. La cause de cette paralysie se situe au niveau de sa moelle épinière, très gravement endommagée par la fracture d'une vertèbre thoracique au moment précis de l'accident. À première vue, étant paraplégique complet, ses chances de récupération motrice sont très faibles. Devra-t-il rester cloué à vie dans son fauteuil roulant ? Ou les progrès de la recherche lui permettront-ils un jour de remarcher ?

Lui qui ignore les bases mêmes de la neurobiologie, ce sont ces questions qu'il pose à un chercheur fondamentaliste, spécialiste des lésions médullaires traumatiques, à l'occasion d'une série de visites à son laboratoire. Dans un souci constant de pédagogie, le chercheur explique à ce patient, en termes simples mais non simplistes, les avancées récentes, décisives et très prometteuses des recherches dans ce domaine.

Les lésions traumatiques sévères de la moelle épinière suppriment toute communication entre le cerveau et la partie sous-lésionnelle du corps. En ce qui concerne la seule motricité, la gravité de l'atteinte traumatique dépend étroitement de son niveau. Les lésions de la moelle épinière thoracique ou lombaire provoquent une paralysie des jambes mais non des bras (paraplégie), les lésions de la moelle épinière cervicale, surtout haute, déterminent une paralysie des quatre membres (tétraplégie), à laquelle peut se surajouter un très grave dysfonctionnement de la fonction respiratoire.

Pour la seule population française, on estime actuellement le nombre total de para-/tétraplégiques (prévalence) à environ 40/45 000 (soit l'équivalent de la population d'une ville comme Nevers), le nombre annuel de nouveaux cas (incidence) à 1 200/1 500. Les estimations varient cependant quelque peu selon les sources. Les plus touchés statistiquement



sont des hommes, jeunes, sportifs, très actifs, usagers assidus du réseau routier, en excellente santé au moment de l'accident.

À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, l'espérance de vie d'un paraplégique était très courte, les tétraplégiques mouraient presque tous très rapidement. Aujourd'hui, la durée de vie des paraplégiques avoisine celle de la population générale, principalement grâce à la grande qualité des soins qui leur sont prodigués par un personnel de plus en plus compétent, performant et organisé. Grâce aussi au grand courage de ces patients et à leur farouche volonté de vivre le plus normalement possible.

En neurobiologie, de nombreux dogmes à la vie dure sont tombés l'un après l'autre au cours des dernières décennies. On a en effet longtemps estimé que de nouveaux neurones ne pouvaient être produits après la naissance, que les réseaux neuronaux étaient totalement rigides, que la repousse des fibres nerveuses, lésées dans le système nerveux central, n'était qu'abortive, infructueuse, vouée de toute façon à l'échec. Depuis, en revanche, une très large expérimentation chez l'animal a clairement mis en évidence de larges possibilités de récupération anatomique et fonctionnelle des réseaux de neurones, après une atteinte traumatique ou infectieuse. Ces expériences ont ainsi mis en relief une réelle plasticité du système nerveux central des mammifères adultes, insoupçonnée jusqu'alors.

Dans le domaine particulier de la traumatologie de la moelle épinière, des avancées récentes, importantes et prometteuses, obtenues chez l'animal, autorisent à présent leur transfert à des essais cliniques. Les résultats les plus marquants ont été obtenus par des stratégies très diverses: neutralisation des inhibiteurs de la régénération neuronale, transplantation de cellules embryonnaires, de cellules souches,

de cellules olfactives, réactivation de la moelle épinière sous-lésionnelle, stimulation locomotrice, multi-thérapies, développement de la robotique et de la bionique, notamment au niveau de l'interface cerveau-machine.

Ces recherches de très haut niveau, pour certaines menées depuis plusieurs décennies déjà par quelques milliers de chercheurs de par le monde, restent en général fort mal connues et/ou fort mal comprises des handicapés médullaires, de leurs familles et de leurs amis, en dépit d'éclats médiatiques qui font paraître la nuit encore plus noire après qu'ils se soient éteints dans le flux continu et brutal de l'information.

Marc est en fait le représentant, le porte-parole, de tous les handicapés médullaires. Il porte leurs interrogations et leurs espoirs. ■

Jean-Claude Horvat

## Interview

pour *La lettre de l'IRME* n° 35 de décembre 2010

**La lettre de l'IRME: D'où vous vient votre intérêt pour la recherche?**

**Jean-Claude Horvat:** De très loin, sans nul doute! Dès l'enfance je me sentais plus heureux à la campagne qu'à la ville. Je me trouvais en pleine harmonie avec la nature, fasciné par la biodiversité et particulièrement par le monde des insectes. Dès l'adolescence, mon choix professionnel devenait de plus en plus clair: je ferai de la recherche en biologie. En 1959, j'entreprends un premier travail en vue de l'obtention d'un DES, dans le laboratoire (à Paris, rue Cuvier, en face du Jardin des Plantes) du professeur

**Le chercheur et le paralytique, vers une réparation de la moelle épinière blessée: les réponses d'un chercheur aux interrogations d'un paraplégique**, par Jean-Claude Horvat, éditions L'Harmattan, collection « Éthique et pratique médicale », mars 2016, 260 pages.

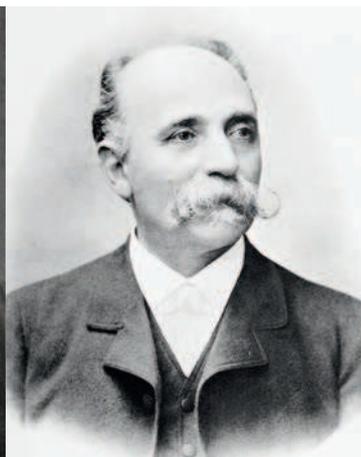
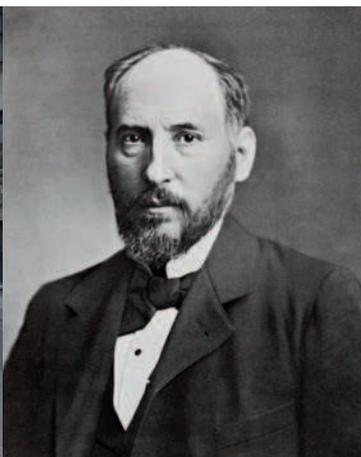
### → PRINCIPALE THÉMATIQUE DE RECHERCHE

**Étude de la régénération axonale, dans la moelle épinière mammalienne adulte, après lésion traumatique expérimentale et transplantation de nerfs périphériques et de neurones embryonnaires. Reconnexion anatomique et fonctionnelle de la moelle épinière lésée avec des muscles striés squelettiques.**

Photos (de gauche à droite)

1 - Conduction de l'influx de cellules nerveuses © Sagittaria - Fotolia.com

2 - Circuit imprimé © Romain Quéré - Fotolia.com



Raoul-Michel May, éminent pionnier des transplantations tissulaires. La thématique qui y est développée me séduit. En 1962, dégagé des obligations militaires après 22 mois de service, et nanti d'un poste d'enseignant-chercheur, je commence une recherche, dans le nouveau laboratoire d'Orsay, sur l'effet de greffes de nerf sciatique sur la repousse axonale dans le cerveau et le cervelet de la souris. Mais très vite sensibilisé au problème de la paraplégie par la lecture de quelques publications clés sur ce sujet, je m'oriente délibérément vers la transplantation de divers fragments tissulaires dans la moelle épinière murine. Dès lors, compte tenu de premiers résultats encourageants, j'y consacre tous mes efforts en vue de l'obtention d'une thèse d'état. Les publications qui concrétisent ces recherches sont essentiellement rédigées en langue française, dans des revues francophones. Malgré cela, mes travaux sont connus à l'étranger, notamment en Suède et au Canada. En 1983, je suis invité à Montréal, dans le laboratoire très en pointe du professeur Albert Aguayo. J'y effectuerai plusieurs séjours courts (charges d'enseignement obligent!) jusqu'en 1989. J'y ai beaucoup appris.

En 1987, nous créons avec Jean-Claude Mira, au centre des Saints-Pères (université Paris-Descartes), le Laboratoire de Neurobiologie où nous développons nos thématiques respectives tout en collaborant ponctuellement. En 1989, je suis nommé professeur dans cette université.

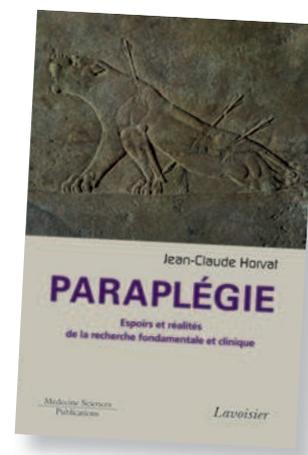
**Pouvez-vous expliquer, en langage « simple », l'objectif des recherches de votre équipe ?**

**J.-C. H. :** Un des problèmes majeurs des traumatismes de la moelle épinière est l'absence quasi totale de repousse des longs prolongements (axones) des neurones endommagés par la lésion. Cette faille régénérative est due à des propriétés inhibitrices (« non permissives ») du site lésionnel et non pas à

une inaptitude fondamentale des neurones à la régénération. De ce point de vue, système nerveux central (cerveau et moelle épinière) et système nerveux périphérique (les nerfs) diffèrent profondément, la repousse des axones s'effectuant à peu près correctement dans les nerfs. D'où l'idée émise dès le début du xx<sup>e</sup> siècle par Santiago Ramon y Cajal (prix Nobel de médecine 1906 avec Camillo Golgi) de modifier l'environnement central lésé dans un sens « permissif » en y greffant des fragments de nerfs périphériques. Toute notre activité de recherche est fondée sur ce paradigme. La principale réalisation de notre équipe (soutenue par diverses subventions dont celle de l'IRME) a été l'établissement d'une reconnexion fonctionnelle, chez le rat et le marmoset adultes, entre la moelle cervicale lésée et le muscle biceps (préalablement dénervé) du membre antérieur, au moyen d'un long segment de nerf périphérique (nerf péronier, en autogreffe). De plus, des reconnections du même type ont pu être établies à partir de motoneurones embryonnaires transplantés dans le même site médullaire. Tous ces résultats ont été objectivés par des méthodes morphologiques de marquages axonaux et de microscopie électronique, ainsi que par des techniques électro-physiologiques.

**Vous venez de publier un ouvrage brossant un large panorama, à l'échelle mondiale, des recherches fondamentales et cliniques concernant les atteintes traumatiques de la moelle épinière. Qu'est-ce qui vous a motivé pour cette rédaction ? Pouvez-vous nous donner la teneur de cette publication ?**

**J.-C. H. :** En prenant ma retraite en 2001, à l'âge de 68 ans, je n'ai pu me résoudre à « décrocher » totalement d'une activité de recherche de près de quatre décennies, essentiellement consacrée aux traumatismes de la moelle épinière. Je me suis



*Paraplégie: espoirs et réalités de la recherche fondamentale et clinique, par Jean-Claude Horvat, avec la participation d'Évelyne Emery (éditions Lavoisier\*, Paris, novembre 2010)*

\* Les éditions Flammarion Médecine-Sciences ont été acquises par Lavoisier en mai 2009.

- Photos (de gauche à droite)  
 1 - Centre des Saints-Pères (Université Paris-Descartes)  
 2 - Santiago Ramon y Cajal, histologiste et neuroscientifique espagnol, colauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine en 1906 pour sa découverte avec Camillo Golgi de l'organite portant le nom de ce dernier © anonyme, publié par Clark University en 1899. Restauration par Garrondo  
 3 - Camillo Golgi © Anonyme  
 4 - Laboratoire © Alexander Rath - Fotolia.com  
 5 - Laboratoire © alex.pin - Fotolia.com



constamment tenu à jour des recherches dans ce domaine en « surfant » sur internet et en assistant à différents congrès, ainsi qu'à toutes les réunions de l'IRME. En rédigeant cet ouvrage j'ai voulu rendre hommage aux centaines de chercheurs de ce domaine et informer l'ensemble du corps médical francophone des progrès et des espoirs que suscitent leurs recherches. De façon surprenante, il n'existait aucun ouvrage de ce genre.

Les importantes recherches, tant fondamentales que cliniques, consacrées à la réparation anatomique et fonctionnelle des lésions de la moelle épinière restent largement ignorées, non seulement du grand public, mais même des personnes les plus concernées par ce problème que sont les neurologues, les neurochirurgiens, les médecins rééducateurs, les kinésithérapeutes, malgré une quête permanente d'informations de leur part. C'est à eux, en toute priorité, que s'adresse ce livre. Mais à l'évidence il s'adresse également aux étudiants en médecine et aux chercheurs fundamentalistes et cliniciens spécialisés dans le domaine de la traumatologie médullaire. Sans oublier « l'honnête homme du XXI<sup>e</sup> siècle » en quête permanente de savoir nouveau. Il s'adresse aussi aux blessés médullaires, à leurs familles, à leurs amis, même si sa lecture peut apparaître difficile, mais en aucun cas impossible, à une partie d'entre eux, grâce notamment à des rappels substantiels sur l'organisation et le fonctionnement du système nerveux (chapitre 3) et à l'existence d'un glossaire.

L'essentiel de l'ouvrage brosse un panorama très large et relativement détaillé, mais délibérément non exhaustif, des recherches fondamentales (chapitre 6) et cliniques (chapitre 7) en matière de traumatologie et de réparation médullaires. Ce « corps » est complété par des développements introductifs (chapitres 1 et 2) et explicatifs (chapitres 4 et 5) destinés à définir le contexte dans lequel se situent ces

recherches. Le chapitre 8 a traité, de façon délibérément succincte, à la prise en charge à long terme des handicaps physiologiques majeurs des patients paraplégiques telle qu'elle peut être améliorée par les recherches précédemment décrites.

Comprendre la lésion médullaire traumatique et ses conséquences et réparer la moelle épinière lésée sont les deux grands objectifs de la recherche fondamentale. Les grandes stratégies de réparation et de reconstruction médullaires visent à limiter l'extension de la lésion initiale (neuroprotection), à favoriser la survie des neurones et des cellules gliales, à rétablir des connexions fonctionnelles utiles en stimulant et en guidant la repousse des axones, à améliorer la conduction axonale, à remplacer les cellules détruites par des cellules embryonnaires ou des cellules souches (thérapie cellulaire substitutive), à réactiver le « générateur spinal de marche ». Les résultats obtenus chez l'animal (principalement le rat) sont très encourageants. Ils révèlent de larges possibilités sous-jacentes de récupération anatomique et fonctionnelle post-traumatique des réseaux neuronaux, révélant ainsi une plasticité niée jusque-là. En revanche, les résultats des essais cliniques restent encore modestes. Mais la recherche progresse, jour après jour, autorisant un espoir raisonnable, de sorte que la réponse des chercheurs fundamentalistes et cliniciens aux questions d'un paraplégique n'est plus : « On ne peut rien faire » mais « Nous faisons tout ce qu'il est possible de faire et nous avons de bonnes raisons de penser que la solution sera un jour trouvée ». Dans quel délai, nul ne le sait car la route est longue et semée d'embûches! ■

### Déroulement de carrière

**1960-1989 : Assistant, Maître-Assistant, puis Maître de Conférences de l'Université Paris-Sud, centre d'Orsay**

**1979 : Doctorat d'État ès Sciences Naturelles, Université Paris-Sud, centre d'Orsay**

**1983-1989 : Plusieurs stages « post-doc » courts dans le laboratoire du Pr Albert Aguayo, Centre for Research in Neurosciences, Hôpital Général de Montréal et Université McGill**

**1987 : Création et direction (1987 à 2001), avec Jean-Claude Mira, du laboratoire de Neurobiologie de l'Université Paris-Descartes, Centre des Saints-Pères.**

**Association de ce laboratoire à l'URA CNRS 1448 entre 1991 et 2001**

**1989 : Professeur des Universités de l'Université Paris-Descartes**

**2001 : Professeur honoraire**

13

↓ La lettre de l'IRME