Figure 2. Modèle proposé du mécanisme de l'activité adjuvante de l'ADN de l'hôte dans la vaccination à l'alun. L'alun induit la libération d'ADN de l'hôte au site d'injection ; l'ADN active le système immunitaire inné et promeut ainsi les réponses adaptatives. Cette réponse comprendrait deux composantes : l'une dépendante d'Irf3, l'autre indépendante d'Irf3. Dans la voie indépendante d'Irf3, l'ADN entraîne l'activation de cellules T ayant une fonction auxiliaire folliculaire ($T_{FH}2$) apportant aux lymphocytes B l'aide nécessaire à la production d'IgG1. Dans la voie dépendante d'Irf3, l'ADN libéré induit la migration de cellules dendritiques inflammatoires (iDC) dans les ganglions drainants. Ces iDC induisent une réponse T_H2 canonique, incapable de stimuler la production d'anticorps de manière autonome, mais responsable de fonctions effectrices périphériques et de la production d'IgE à partir de réponses B induites indépendamment.

production d'IgE et d'IgG1 par des mécanismes dépendants et indépendants d'Irf3, respectivement. Nous pensons que cette étude contribuera à une meilleure compréhension du fonctionnement des adjuvants actuels. D'autre part, la caractérisation fine des mécanismes de réponse à l'ADN pourrait contribuer à terme au développement de nouveaux adjuvants induisant spécifiquement la production d'IgG1 et dépourvus du « biais » T_H2 induit par l'alun. ♦

Host DNA, an immune system's ally in alun vaccination

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010 ; 140 : 805-20.
2. Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants : putting innate immunity to work. *Immunity* 2010 ; 33 : 492-503.
3. Marrack P, McKee AS, Munks MW. Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium. *Nat Rev Immunol* 2009 ; 9 : 287-93.
4. Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, et al. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature* 2008 ; 453 : 1122-6.
5. Kool M, Willart MA, van Nimwegen M, et al. An unexpected role for uric acid as an inducer of T helper 2 cell immunity to inhaled antigens and inflammatory mediator of allergic asthma. *Immunity* 2011 ; 34 : 527-40.
6. Marichal T, Ohata K, Bedoret D, et al. DNA released from dying host cells mediates aluminium adjuvant activity. *Nat Med* 2011 ; 17 : 996-1002.
7. Kono H, Rock KL. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol* 2008 ; 8 : 279-89.
8. Takeshita F, Ishii KJ. Intracellular DNA sensors in immunity. *Curr Opin Immunol* 2008 ; 20 : 383-8.
9. Fazilleau N, McHeyzer-Williams LJ, Rosen H, McHeyzer-Williams MG. The function of follicular helper T cells is regulated by the strength of T cell antigen receptor binding. *Nat Immunol* 2009 ; 10 : 375-84.

NOUVELLE

Lésions spinales cervicales et insuffisance respiratoire Un traitement révolutionnaire ?

Stéphane Vinit

Spinal Cord Injury and Respiratory Physiology Research Group ;
The University of Wisconsin ; Madison School of Veterinary
Medicine ; Department of Comparative Biosciences ;
2015 Linden Drive, Madison, WI 53706-1102, États-Unis.
vinit@wisc.edu

► Les lésions de la moelle épinière au niveau cervical sont malheureusement relativement fréquentes chez l'homme. Elles entraînent des dysfonctions permanentes au niveau locomoteur ainsi qu'au niveau du contrôle neural de l'activité respiratoire, cette dernière atteinte représentant l'une des premières causes de mortalité chez les patients. Dans la plupart des cas, une

assistance ventilatoire est nécessaire afin de maintenir ces patients en vie. Malgré cette assistance ventilatoire, de nombreuses complications peuvent survenir, obstructions ou infections respiratoires par exemple, responsables le plus souvent de l'issue fatale. Il devient alors urgent de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes afin d'améliorer sensiblement l'activité

respiratoire perdue et d'éliminer ainsi le besoin de cette assistance mécanique ventilatoire. Un article paru récemment dans la revue *Nature* d'Alilain et al. de l'université Case Western Reserve à Cleveland, États-Unis, [1] démontre pour la première fois une restauration fonctionnelle quasi-complète de l'activité respiratoire après une lésion spinale cervicale chez le rat. Ces résultats ont été

obtenus en combinant deux approches relativement innovantes et complémentaires : une greffe de nerf périphérique et l'administration d'une enzyme qui facilite la repousse axonale au niveau du système nerveux central.

Protéoglycanes à chondroïtines sulfates : un sucre hautement répulsif de la repousse axonale

Contrairement au système nerveux périphérique, dont on sait depuis plusieurs décennies qu'il possède une propriété intrinsèque de régénération axonale spontanée (qu'illustrent les greffes de main, bras, jambes, etc.), la capacité de régénération spontanée *stricto sensu* du système nerveux central (cerveau et moelle épinière) est quasi inexistant. Ceci est principalement dû, entre autres, à une molécule appelée protéoglycane à chondroïtine sulfate [2], dont un des rôles essentiels est d'isoler certains tissus : c'est le cas par exemple au niveau des jonctions cartilagineuses, mais aussi lors de la gestation, ce qui permet d'éviter au placenta de pénétrer trop profondément dans l'utérus. Au niveau de la moelle épinière, cette molécule exprimée chez l'adulte permet de maintenir en place les nerfs et axones et d'empêcher toute pousse ou tout bourgeonnement axonal non désirés. Une lésion spinale entraîne une surexpression de ces protéoglycanes, principalement autour du site lésé, qui crée ainsi un environnement très répulsif s'opposant à une régénération axonale [2]. L'utilisation d'une enzyme, la chondroïtinase ABC, qui provient d'une bactérie (*proteus vulgaris*) et possède la capacité de cliver spécifiquement les sucres inhibiteurs des protéoglycanes, peut restaurer un environnement moins hostile à la régénération axonale. En effet, chez le rat, l'injection au niveau d'une lésion spinale thoracique de chondroïtinase ABC permet aux axones lésés de croître et de restaurer une fonction locomotrice [3]. Néanmoins, la restauration fonctionnelle observée n'étant que partielle, quelques études ont essayé de combiner

cette approche innovante avec d'autres connues pour induire une régénération axonale spinale centrale. Une de ces techniques consiste à transplanter un nerf périphérique (par exemple le nerf sciatique) au niveau du système nerveux central afin de créer un environnement similaire à celui du système nerveux périphérique, très favorable à la repousse axonale. Ce nerf périphérique est en quelque sorte utilisé comme une gaine permettant aux axones de croître à l'intérieur, et lorsqu'il est inséré à proximité de cibles désafférentées, il possède la capacité de les réinnervier et de guider une reconnexion fonctionnelle partielle [4]. L'idée de combiner l'utilisation de chondroïtinase ABC avec une greffe de nerf périphérique a déjà été utilisée avec succès au niveau de l'activité locomotrice [5], mais étant donné la complexité de cette fonction motrice (coordination muscles extenseurs/fléchisseurs), la restauration n'a, là aussi, été qu'incomplète.

Intérêt de l'utilisation du réseau neural respiratoire en post lésionnel

Une lésion spinale cervicale provoque une interruption des voies descendantes bulbospinales innervant les motoneurons phréniques, ce qui entraîne une paralysie totale ou partielle (dans le cas de lésions spinales incomplètes) du diaphragme, principal muscle participant à la fonction et au maintien de l'activité respiratoire (Figure 1A). Dans le cas bien étudié des lésions partielles cervicales spinales au niveau C2 chez le rat, une lésion unilatérale conduit à une paralysie de l'hémi-diaphragme du côté ipsilatéral à la lésion ; le côté controlatéral intact permet de maintenir en vie le sujet d'étude. Dans ce modèle d'hémisection spinale, une restauration partielle de l'activité de l'hémi-diaphragme paralysé peut être observée quelques semaines après la lésion ; cette restauration est principalement due à des connexions synaptiques préexistantes provenant du côté controlatéral à la lésion, qui décussent au niveau des motoneurons

phréniques (segment cervical C3 à C6) et innervent les motoneurons controlatéraux à la lésion spinale [6] (Figure 1B). Malgré le fait que ces connexions silencieuses jouent un rôle non négligeable dans cette restauration spontanée [7], le bénéfice réel en termes de restauration fonctionnelle respiratoire efficace reste tout de même un phénomène marginal [8]. L'étude de la plasticité au niveau du système respiratoire après une lésion spinale cervicale est extrêmement intéressante pour trois raisons : (1) ce système ne requiert pas de composante faisant intervenir la motivation du sujet, car il est autonome et peut être étudié sur des animaux anesthésiés ou éveillés ; (2) il est quantifiable (en plaçant des électrodes d'enregistrement au niveau des nerfs phréniques et du diaphragme) et (3) il est extrêmement plastique et reproductible.

Grefe de nerf périphérique et traitement enzymatique

La greffe de nerf périphérique au sein du système respiratoire après une section spinale cervicale n'est pas une technique nouvelle. Les neurones respiratoires lésés expriment un fort potentiel régénératif [9] et démontrent une capacité à projeter leurs axones au sein de ce type de greffe nerveuse, avec comme conséquence l'établissement de connexions synaptiques sporadiques au niveau des cibles désafférentées [10]. Ce qui est relativement innovant et impressionnant dans l'étude d'Alilain *et al.* [1], c'est l'observation d'une restauration quasi complète de l'activité respiratoire perdue, ce qui n'a jamais été obtenu auparavant après une lésion au sein du système nerveux central. Pour cela, les auteurs ont combiné une greffe de nerf périphérique après une lésion spinale du côté proximal aux neurones respiratoires lésés avec une injection de chondroïtinase ABC (afin de digérer des sucres inhibiteurs et faciliter l'insertion du nerf périphérique et la régénération axonale). Après une semaine, la partie distale du nerf a été réinsérée en

Figure 1. Protocole expérimental au niveau du système respiratoire. A. Anatomie du système respiratoire central. Les neurones du GRVr projettent leurs axones bilatéralement vers les MNP (C3–C6), innervant le diaphragme. Il existe aussi des connexions croisées au niveau des MNP, ainsi qu'une innervation des neurones sérotoninergiques provenant principalement du raphé. B. Une lésion cervicale (C2) conduit à une atrophie des projections bulbospinales entraînant une paralysie de l'hémi-diaphragme ipsilatéral à cette lésion (côté gauche). Le côté controlatéral (droit) reste intact et permet au sujet d'étude de survivre. C. Alilain *et al.* [1] montrent que 12 semaines après une greffe de nerf périphérique et l'injection de chondroïtase ABC (Ch'ase), une régénération axonale fonctionnelle est observée au sein de cette greffe ainsi qu'une restauration totale de l'activité diaphragmatique ipsilatérale à la greffe. Adapté de Alilain *et al.* [1] (figures supplémentaires). GRVr : groupe respiratoire ventral rostral ; MNP : motoneurones phréniques ; NP : nerf phrénique.

sous-lésionnel au niveau des motoneurones phréniques avec une injection de chondroïtase ABC (Figures 1C et 2A). Plusieurs mois après cette greffe nerveuse (Figure 2B, C), une régénération axonale de neurones centraux respiratoires sur une longue distance ainsi que celle des neurones sérotoninergiques (qui participent à la neuromodulation de l'activité respiratoire [11]) ont été observées. Cette régénération axonale conduit à une restauration fonctionnelle de l'activité diaphragmatique presque identique (80 à 100 %) à celle d'un animal non lésé. Une vidéo publiée par l'université Case Western Reserve résume les résultats de l'étude¹. Afin de prouver que cette activité diaphragmatique est réellement assurée par des axones présents dans la greffe nerveuse, une

section de celle-ci est pratiquée, qui abolit l'activité rythmique diaphragmatique. Néanmoins, une activité tonique transitoire y est observée au niveau du diaphragme ipsilatéral à la lésion, suggérant un réarrangement des connexions synaptiques épargnées lors de la lésion initiale. Ce type de reconnexion spontanée après lésion spinale cervicale a déjà été observée précédemment. Elle est due : (1) à la présence de synapses préexistantes silencieuses [6] ; (2) à la participation d'autres voies spinales à la fonction respiratoire (par exemple les voies spinales se projetant sur les motoneurones intercostaux) [7] ; (3) à une potentialisation de ces voies substitutives qui peut être induite par des hypoxies intermittentes [12] ; (4) à l'intervention d'interneurones localisés au niveau des motoneurones phréniques [13].

Conclusions et perspectives

Cette étude est réellement intéressante et convaincante d'un point de vue conceptuel et ouvre pas mal de perspectives en recherche fondamentale au niveau de la réinnervation de cellules cibles centrales. Néanmoins, ce traitement n'est pas un remplacement de la moelle épinière. Dans cette étude, les auteurs n'ont pas démontré de processus régénératifs au travers de la cicatrice spinale ; il s'agit plutôt d'un contournement des voies respiratoires qui se reconnectent directement sur leurs cellules cibles. Ce traitement n'est pas une thérapie qui vise à traiter les lésions spinales en général, mais plutôt un moyen de conduire à la réinnervation d'un muscle spécifique. Dans le cas de patients vivant avec une lésion spinale cervicale, ce traitement pourrait potentiellement leur permettre de

¹ <http://www.youtube.com/watch?v=1YKVOAklmM>

Figure 2. Photos représentatives de la procédure expérimentale et d'insertion de la greffe de nerf périphérique au niveau de la moelle épinière. **A.** Vue dorsale de la moelle épinière 7 jours après la lésion au moment de la réinsertion du nerf périphérique du côté distal. La greffe nerveuse est implantée au niveau spinal en sous-lésionnel (côté gauche). La petite photo en bas à droite montre une vue globale de la partie dorsale d'un sujet d'étude pendant cette procédure. **B.** Vue dorsale et latérale (**C**) de la moelle épinière et du cerveau d'un sujet d'étude 12 semaines après la lésion et son traitement. Notez la parfaite intégration de la greffe de nerf périphérique au sein de la moelle épinière (ces photos nous ont été données par le Dr Alilain).

respirer spontanément et d'être sevrés d'une assistance ventilatoire mécanique. Malgré ces résultats impressionnants, des expériences précliniques supplémentaires sont nécessaires afin de mieux comprendre : (1) comment cette réinnervation s'opère au niveau du système nerveux central, (2) comment optimiser cette restauration fonctionnelle, (3) combien de temps après la lésion les neurones gardent la capacité de repousser et surtout (4) quelle est la probabilité que cette approche puisse être un jour applicable en clinique humaine. ♦

Cervical spinal cord injuries and respiratory insufficiency: a revolutionary treatment?

CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

REMERCIEMENTS

L'auteur remercie tout particulièrement le Dr Warren Alilain pour les photos de la moelle épinière de la Figure 2.

RÉFÉRENCES

1. Alilain WJ, Horn KP, Hu H, et al. Functional regeneration of respiratory pathways after spinal cord injury. *Nature* 2011 ; 475 : 196-200.
2. Silver J, Miller JH. Regeneration beyond the glial scar. *Nat Rev Neurosci* 2004 ; 5 : 146-56.
3. Bradbury EJ, Moon LD, Popat RJ, et al. Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury. *Nature* 2002 ; 416 : 636-40.
4. David S, Aguayo AJ. Axonal elongation into peripheral nervous system bridges after central nervous system injury in adult rats. *Science* 1981 ; 214 : 931-3.
5. Tom VJ, Sandrow-Feinberg HR, Miller K, et al. Combining peripheral nerve grafts and chondroitinase promotes functional axonal regeneration in the chronically injured spinal cord. *J Neurosci* 2009 ; 29 : 14881-90.
6. Goshgarian HG. The crossed phrenic phenomenon and recovery of function following spinal cord injury. *Respir Physiol Neurobiol* 2009 ; 169 : 85-93.
7. Vinit S, Darlot F, Stamegna JC, et al. Long-term reorganization of respiratory pathways after partial cervical spinal cord injury. *Eur J Neurosci* 2008 ; 27 : 897-908.
8. Fuller DD, Doperalski NJ, Dougherty BJ, et al. Modest spontaneous recovery of ventilation following chronic high cervical hemisection in rats. *Exp Neurol* 2008 ; 211 : 97-106.
9. Vinit S, Boulenguez P, Efthimiadi L, et al. Axotomized bulbospinal neurons express c-Jun after cervical spinal cord injury. *Neuroreport* 2005 ; 16 : 1535-9.
10. Gauthier P, Réga P, Lammari-Barreault N, Polentes J. Functional reconstructions established by central respiratory neurons regenerating axons into a nerve graft bridging the respiratory centers to the cervical spinal cord. *J Neurosci Res* 2002 ; 70 : 65-81.
11. Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE. Breathing : rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci* 2003 ; 26 : 239-66.
12. Vinit S, Lovett-Barr MR, Mitchell GS. Intermittent hypoxia induces functional recovery following cervical spinal injury. *Respir Physiol Neurobiol* 2009 ; 169 : 210-7.
13. Lane MA. Spinal respiratory motoneurons and interneurons. *Respir Physiol Neurobiol* 2011 ; 179 : 3-13.

Tarifs d'abonnement m/s - 2012

**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

**Bulletin d'abonnement
page 114 dans ce numéro de m/s**