



gauche. On peut imaginer des interactions rudes avec un mâle *T. rex* pendant l'accouplement, ou un combat autour d'une proie... Le sacrum et la première vertèbre caudale montrent un développement inégal qui pourrait suggérer une malformation congénitale ou une blessure subie pendant la jeunesse...

Si le *T. rex* n'avait aucun prédateur à part lui-même, un coup de corne de tricératops pouvait être létal. Les tricératops étaient en effet de véritables chars d'assaut, cuirassés et massifs, qui de plus vivaient en troupes, ce qui ne devait pas les rendre faciles à terrasser. Un autre dinosaure herbivore à armure, l'ankylosaure, était pour sa part muni d'une queue en forme de masse d'arme. Un coup de queue d'ankylosaure aurait pu briser la jambe d'un tyrannosaure, qui, dès lors, n'aurait plus pu se nourrir. Pour avoir survécu aussi longtemps, Trix, comme tous les grands prédateurs, a dû être d'une très grande prudence. S'il y a beaucoup de traces de blessures sur son squelette, la plupart sont cicatrisées et ne semblent pas être à l'origine de sa mort. Trix est morte tranquillement, après s'être couchée dans son coin...

Comment a-t-on déterminé son âge ?

Pour survivre, les jeunes tyrannosaures devaient grandir très vite, mais leur croissance marquait un arrêt chaque année pendant l'hiver. Si l'on admet qu'une ligne d'arrêt de croissance représente un an, alors il suffit de compter ces lignes pour trouver l'âge d'un dinosaure juvénile. Toutefois, les reptiles sont différents de nous qui arrêtons de grandir : leur croissance est continue, de sorte que pour continuer à croître, ils en viennent à dissoudre l'intérieur de leur os pour le réutiliser à l'extérieur de celui-ci. Les petites baies de dissolution correspondantes se voient très bien sur une lame mince. Chez Trix, cette dissolution est si avancée que l'on ne voit pratiquement plus les lignes d'arrêt de croissance. C'est ainsi que la comparaison avec d'autres individus nous a montré qu'elle est plus vieille, en fait la plus vieille de tous les tyrannosaures que l'on a trouvés : on estime qu'elle a vécu plus de 27 ans, voire 30 ans.

Quelles sont les autres recherches menées sur le squelette de Trix ?

Ces recherches n'ont pas encore été publiées, mais elles incluent sa datation – entre 67 et 66 millions d'années – par des méthodes géologiques et paléomagnétiques, ainsi que des études histologiques et une tomographie du crâne de Trix.

Que confirme par exemple l'étude du crâne ?

Que *Tyrannosaurus* avait un coefficient d'encéphalisation – un paramètre qui, au sein d'une lignée, caractérise le rapport entre la

masse du cerveau et celle du corps – intermédiaire entre celui des premiers dinosaures et celui des dinosaures actuels, c'est-à-dire des oiseaux. C'est logique : ne volant pas, il n'avait pas développé les volumineux circuits cérébraux du vol. Le scan nous a confirmé par ailleurs l'importance des lobes olfactifs, ce qui confirme une fois de plus que les tyrannosaures se servaient beaucoup de l'odorat pour déterminer la présence de proies et sans doute celle de dangereux concurrents à éviter...

Cela a-t-il un rapport avec la position dans laquelle le dinosaure sera présenté ?

Tout à fait : après avoir complété son squelette à partir de celui de Sue qui est de corpulence comparable, Trix a été montée dans une position dynamique, en train de marcher le museau très bas et la queue relevée pour équilibrer le poids de la tête. Nous la montrons non pas comme le gros animal pataud et quasi debout que l'on représentait au ^{xx}e siècle, mais telle que cette prédatrice se tenait probablement alors qu'elle progressait en surveillant et en reniflant toutes les odeurs émanant du sol ou apportées par le vent.

Quelles questions les paléontologues se posent-ils encore sur *T. rex* ?

Nous n'avons pas d'œufs de tyrannosaures. Si nous en avions, nous pourrions progresser quant à la croissance de ces animaux, mais aussi sur leur comportement social. Comment se passait l'élevage des petits ? Se rassemblaient-ils pour se protéger mutuellement ? Les tyrannosaures s'associaient-ils aussi pour chasser ?

Outre ses magnifiques fossiles et leur contexte scientifique, que contient cette exposition ?

Nous l'avons conçue pour le grand public, de sorte que nous lui avons adjoint une troisième partie ludique, plus particulièrement destinée aux enfants : ils pourront se comparer à un tyrannosaure juvénile sous la forme d'un hologramme ou encore tenter d'échapper à vélo à un tyrannosaure, etc.

Bref, l'exposition qu'il faut avoir vue pour connaître la science des tyrannosaures avant de visionner un énième *Jurassic World*...

En effet, puisque dans le film qui va sortir, les tyrannosaures et les autres dinosaures sont supposés clonés et modifiés génétiquement ! Vous conviendrez que pareil parti pris n'a plus grand-chose à voir avec ce que la paléontologie peut dire sur ces animaux qui vivaient non pas au Jurassique, mais à la toute fin du Crétacé... ■

PROPOS RECUEILLIS
PAR FRANÇOIS SAVATIER

BIBLIOGRAPHIE

S. Brusatte, *L'ascension des tyrannosaures*, Pour la Science, n° 456, 2015.

A. R. Fiorillo et R. S. Tykoski, *A diminutive new Tyrannosaur from the top of the world*, Plos One, vol. 9(3), article e91287, 2014.

M. Schweitzer, *Dinosaures : on a retrouvé leur sang*, Pour la Science n° 402, 2011.

S. Brusatte et al., *New research on ancient exemplar organisms*, Science, vol. 329, pp. 1481-1485, 2010.

G. M. Erickson, *La vie de Tyrannosaurus rex*, Dossier Pour la Science, n° 48, 2005.

L'ESSENTIEL

> Rougeur, gonflement, chaleur et douleur sont connus depuis longtemps comme des signes d'inflammation, qu'elle soit due à une infection ou à une lésion.

> Des scientifiques ont montré que des cellules lancent ce processus en assemblant des complexes moléculaires nommés inflammasomes.

> Les mêmes inflammasomes interviennent dans de nombreuses pathologies chroniques apparemment sans lien comme la maladie d'Alzheimer, la goutte et des maladies cardiaques.

> On espère ainsi concevoir de nouveaux médicaments visant une grande variété de maladies.

L'AUTEUR



WAJAHAT Z. MEHAL
professeur de médecine spécialisé dans les maladies digestives et l'inflammation à l'université Yale, aux États-Unis

Comment les cellules s'enflamment

Quel est le point commun entre la goutte, la maladie d'Alzheimer et la stéatose hépatique ? Il n'y en a pas, aurait-on répondu il y a quinze ans. Mais depuis, on a découvert que, dans toutes ces maladies, une même structure moléculaire entretient une inflammation chronique.

Si vous avez déjà eu un bouton, vous connaissez les signes typiques d'une infection: rougeur, gonflement, chaleur et douleur. Cette réaction de l'organisme, nommée inflammation, est identifiée depuis longtemps. Cependant, elle ne se déclenche pas seulement lors d'une infection. Elle se produit aussi quand un tissu est endommagé, même en l'absence d'agent pathogène – par exemple lorsque vous vous cognez un orteil ou, plus gravement, lors d'une crise cardiaque. Et quand elle tourne mal, cette inflammation dite stérile contribue à toute une série de maladies apparemment sans lien, allant de la maladie d'Alzheimer au diabète et à diverses affections hépatiques.

L'inflammation prolongée et son rôle dans la maladie sont connus depuis des décennies. Néanmoins, les recherches menées ces dernières années ont révélé d'étonnantes informations

sur ses origines, dont l'une des plus fascinantes est que l'inflammation n'est pas une réaction automatique: elle ne se lance qu'après un assemblage actif de structures moléculaires. Les cellules qui interviennent dans l'inflammation construisent rapidement ces structures, nommées inflammasomes, puis les démantèlent très vite, en général dans les vingt-quatre heures qui suivent une blessure. Imaginez la construction d'une usine d'assemblage en quelques minutes lorsqu'un produit devient nécessaire, puis sa démolition dès que le besoin a disparu et vous aurez une idée de la scène. Le désassemblage rapide aide probablement l'organisme à éviter des lésions excessives. Une certaine dose d'inflammation est utile, car elle détruit les agents pathogènes et bloque leur propagation dans l'organisme. Mais une inflammation trop forte est susceptible d'altérer les tissus sains environnants et d'étendre ainsi la lésion initiale.

>



> Mis en évidence en 2002 par Jurg Tschopp et ses collègues à l'université de Lausanne, les inflammasomes constituent une découverte clé en biologie fondamentale, mais ils ont également de profondes implications en médecine. On s'est en effet aperçu que des perturbations du cycle d'assemblage et de désassemblage des inflammasomes alimentent des inflammations délétères en cours. Actuellement, nombre de médicaments antalgiques et anti-inflammatoires bloquent l'activité de certaines protéines qui attisent le feu de l'inflammation. Mais ces nouveaux travaux suggèrent que des médicaments capables de bloquer l'assemblage de l'inflammasome ou d'induire sa dispersion entraveraient la production même de ces protéines problématiques et réduiraient ainsi les lésions tissulaires d'une façon totalement nouvelle. De tels médicaments, seuls ou en combinaison avec ceux existants, aideraient à combattre l'inflammation, qui résiste encore souvent aux traitements actuels.

De fait, de récentes découvertes sur les inflammasomes et la façon dont ils deviennent parfois hyperactifs nous conduisent, divers chercheurs en médecine et moi-même, à changer radicalement notre façon de concevoir la maladie humaine. Au lieu de classer les maladies en fonction des organes spécifiques concernés (cœur, foie, etc.), nous pensons plutôt en termes de machinerie cellulaire susceptible d'être impliquée: jusqu'ici, les scientifiques ont caractérisé sept types d'inflammasomes, et d'autres encore devraient suivre. L'un des avantages de cette approche est que les chercheurs commencent à tester si les médicaments efficaces, par exemple, pour soigner la goutte – une maladie où un inflammasome particulier est activé – seraient aussi bénéfiques pour des patients souffrant d'une maladie cardiaque déclenchée par le même inflammasome.

L'ALERTE DU COUP DE MARTEAU

La réaction inflammatoire est l'un des mécanismes de la branche dite innée du système immunitaire, la première ligne de défense contre les microbes qui envahissent l'organisme. Des cellules de la famille des globules blancs, des macrophages, ou des cellules apparentées migrent vers le site d'invasion, où elles sécrètent des protéines déclenchant le gonflement des tissus et une production de chaleur qui immobilisent et affaiblissent les microbes; ces sécrétions recrutent aussi davantage de cellules immunitaires dans la zone touchée. Le pus qui suinte des plaies infectées est composé de tels globules blancs.

Pendant des années, les chercheurs ont cru que le système inné déclenchait cette cascade uniquement en distinguant le «soi» du «non soi». Les macrophages reconnaissent en effet des motifs moléculaires particuliers, communs

à de nombreux agents pathogènes et absents des humains et autres vertébrés. Après être entrés en contact avec ces signaux moléculaires étrangers, ils libèrent des protéines qui déclenchent le reste de la réaction inflammatoire. Charles Janeway Jr. et Ruslan Medzhitov, tous deux chercheurs à l'université Yale, aux États-Unis, ont mené les travaux préparatoires de ces recherches à la fin des années 1980 et au milieu des années 1990.

Toutefois, les macrophages se sont aussi révélés extrêmement réactifs à certaines molécules produites par l'organisme, telles l'ATP – une sorte de batterie chimique rechargeable pour les cellules – et les substances héréditaires que sont l'ADN et l'ARN. Ces molécules sont habituellement nichées en lieu sûr dans des compartiments de la cellule, bien à l'écart des protubérances tentaculaires des macrophages. Cependant, il arrive qu'elles se déversent dans l'espace entre les cellules, par exemple lorsque vous frappez accidentellement votre pouce d'un coup de marteau. Elles deviennent alors détectables par des protéines connues sous le nom de récepteurs de type Toll ou TLR (*Toll-like receptors*) et d'autres molécules présentes sur les cellules immunitaires. L'organisme ne prend pas de risque: il répond à ces signaux de danger comme si des agents étrangers (pathogènes) étaient aussi dans les parages et déclenche la même réaction inflammatoire.

UNE CENTRALE INFLAMMATOIRE DANS LES MACROPHAGES

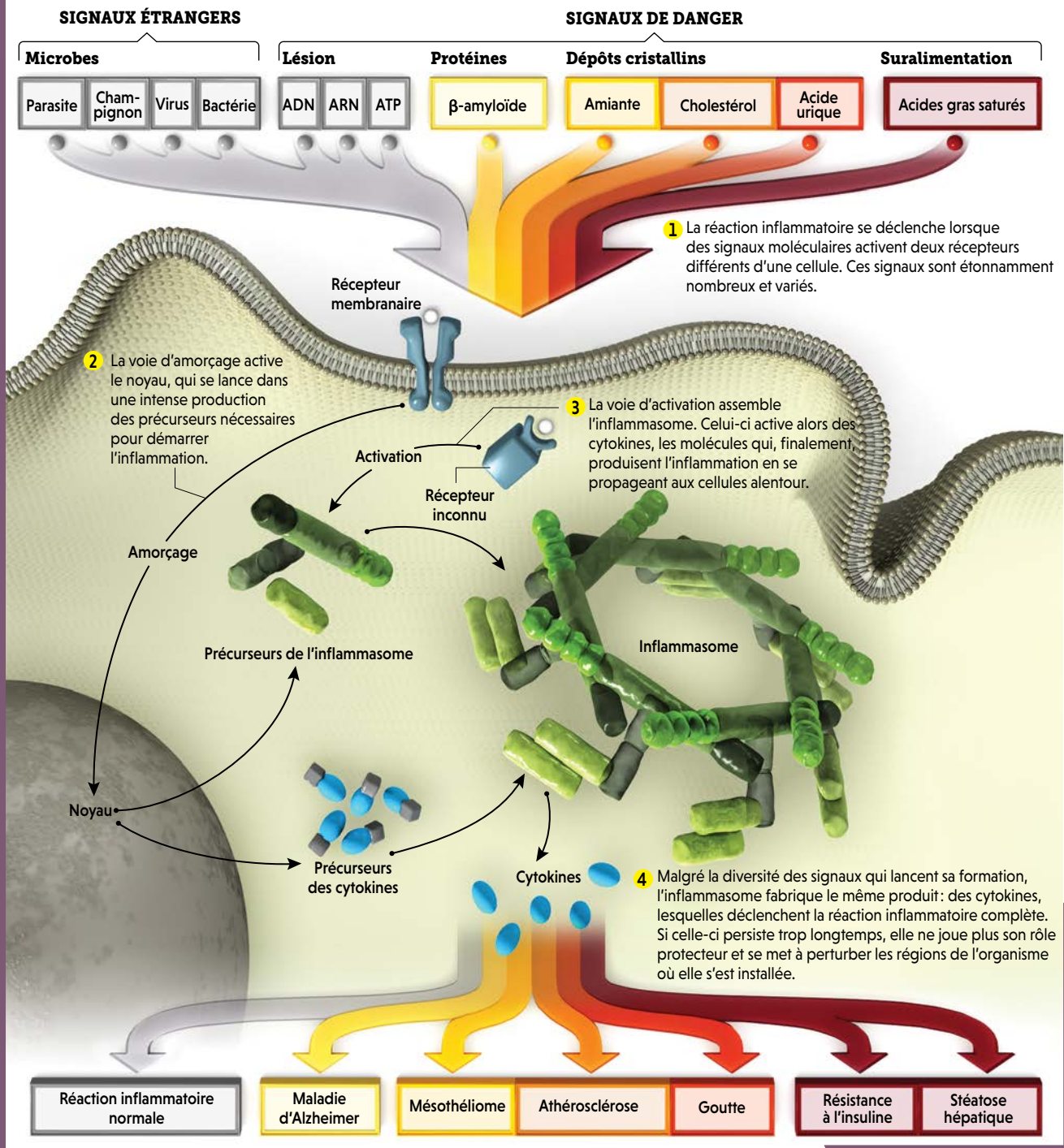
On connaissait les grandes lignes de la réaction inflammatoire depuis plus de quinze ans, mais la découverte de l'inflammasome et les recherches qui ont suivi ont relancé l'intérêt pour ce processus: ces douze dernières années, des biologistes ont révélé plus en détail ce qui se produit exactement au sein d'un macrophage avant qu'il ne déclenche une réaction défensive d'une telle puissance. Auparavant, les chercheurs pensaient que pour comprendre en profondeur comment l'inflammation se développe, il leur faudrait traquer des centaines de signaux moléculaires agissant sur des dizaines de types cellulaires différents (dont les macrophages). Mais en se concentrant sur les macrophages, ils se sont aperçus qu'il suffit de quelques cascades d'interactions moléculaires pour sonner l'alarme. Qui plus est, d'autres cellules utilisent ces mêmes voies. Puisque ces voies à explorer sont peu nombreuses, les chercheurs espèrent développer une poignée de médicaments qui soit bloqueront complètement la production d'inflammasomes, soit favoriseront leur désassemblage, et ce dans une grande variété de maladies.

Alors, que se passe-t-il à l'intérieur des macrophages? D'abord, tous ceux à proximité des cellules endommagées baignent dans des >

AU CŒUR DE L'USINE À INFLAMMATION

A la grande surprise des chercheurs, toutes les cellules de l'organisme sont capables de déclencher une inflammation, et elles le font plus ou moins de la même façon : en construisant une structure moléculaire – un inflammasome – qui libère des molécules nommées cytokines. En général, ces cytokines provoquent une réponse inflammatoire normale de courte durée, caractérisée par une rougeur, un gonflement, de la douleur et de la chaleur. Cependant, lorsqu'un inflammasome reste trop longtemps actif, l'inflammation se prolonge et, en fonction

de divers facteurs tels que la quantité de cytokines produites ou la réaction des tissus à ces molécules, elle contribue à l'installation de diverses pathologies comme la maladie d'Alzheimer et la goutte. Parmi les substances responsables de l'activation de l'inflammasome figurent des signaux dits étrangers (produits par des microbes) et des signaux de danger (produits lorsque l'organisme lui-même est endommagé). Chacun est susceptible d'activer l'une des deux voies qui déclenchent la construction de l'inflammasome, l'amorçage et l'activation.



RYTHME CIRCADIEN ET INFLAMMASOME

Depuis plusieurs décennies, on sait que le système immunitaire ne réagit pas de la même façon contre des infections selon le moment de la journée. Dans les années 1960 et 1970, des études pionnières ont notamment montré que des souris contaminées avec des doses létales de produits bactériens étaient plus susceptibles de développer une septicémie – une réaction inflammatoire généralisée – lorsque la contamination avait eu lieu à la fin de leur période de repos.

Mais il y a quelques années, diverses équipes ont commencé à révéler que de multiples aspects de la fonction immunitaire sont rythmés par notre horloge biologique : interaction hôte-pathogène, circulation et abondance des globules blancs, recrutement de ces cellules immunitaires dans les tissus lésés, activation des systèmes immunitaires inné et adaptatif... Les réactions immunitaires nécessitent une grosse dépense énergétique, et il est apparu que le contrôle circadien participe à l'optimisation de cette dépense au cours de la journée. Toutefois, les mécanismes en jeu restaient inconnus.

Avec la découverte et l'exploration des inflammasomes, les choses se sont encore précisées. Notamment, plusieurs études ont récemment suggéré que des agents de l'horloge biologique modulent l'activation de l'inflammasome NLRP3.

La mélatonine est l'un de ces agents. Surnommée l'hormone du sommeil, elle est connue depuis plusieurs années comme un anti-inflammatoire à large spectre, modulant l'action de diverses cytokines – les messagers de l'inflammation – ou aidant, par son fort pouvoir antioxydant, à éliminer les radicaux libres, des molécules instables que produisent les cellules, notamment en vieillissant, et qui déclenchent des réactions inflammatoires. En 2015, Yong Zhang, de l'université

d'agriculture de Chine, à Beijing, et ses collègues ont montré chez des souris que la mélatonine atténue l'inflammation des poumons observée dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë en inhibant l'assemblage de l'inflammasome NLRP3. La molécule agirait non seulement en réduisant les signaux de danger qui déclenchent cette inflammation, mais aussi en bloquant l'activation de l'inflammasome par les signaux restants.

Une autre étude, publiée en 2017 et menée à Xianyang, en Chine, sur des souris soumises à un régime riche en graisse, suggère quant à elle que la mélatonine pourrait aider à réduire l'inflammation chronique du tissu adipeux liée à l'obésité et qu'elle agirait en inhibant l'expression de gènes impliqués dans la formation de l'inflammasome NLRP3.

Diverses études chez des modèles animaux, enfin, ont montré ces dernières

Des agents de l'horloge biologique moduleraient l'activation de l'inflammasome NLRP3

années que la mélatonine réduit l'activation de l'inflammasome NLRP3 lors d'une septicémie, la transformant en un état inflammatoire modéré. Un essai clinique testant une nouvelle forme injectable de mélatonine sur des patients atteints de septicémie est en cours en Espagne et a fourni de premiers résultats encourageants.

Un autre acteur de l'horloge biologique, la protéine Rev-erba, a aussi récemment été impliqué dans la modulation de l'activation de l'inflammasome NLRP3. Cette protéine

joue un rôle majeur dans le développement du tissu adipeux, des cellules du foie, des muscles squelettiques et du cerveau, et la régulation de leur rythme circadien. Hélène Duez, de l'institut Pasteur de Lille, et ses collègues ont montré que dans des macrophages prélevés sur des souris ou des humains, l'activation de l'inflammasome varie selon le moment de la journée et que la protéine Rev-erba contrôle cette variation.

Toutes ces études sont encore préliminaires et nécessitent d'être consolidées, mais elles convergent vers une idée cruciale : elles suggèrent un lien entre les troubles du rythme veille-sommeil et le maintien d'une inflammation. Des mécanismes complémentaires sont encore à découvrir pour témoigner du rôle de « grand nettoyeur » qu'a le sommeil.

Des travaux récents ont montré que dans le cerveau, le volume du milieu intercellulaire augmente de plus de 60 % pendant le sommeil, permettant au liquide céphalo-rachidien de drainer des produits de dégradation cellulaires. C'est le cas en particulier de la substance β -amyloïde, dont le défaut de drainage maintiendrait une inflammation *in situ*, en particulier via l'inflammasome. Il est à parier que de nouvelles études établiront d'autres ponts entre les mécanismes de l'inflammation et le sur-risque que, selon plusieurs études cliniques, l'inversion du rythme veille-sommeil entraîne vis-à-vis de nombreuses maladies comme les maladies cardiovasculaires, neurodégénératives ou le cancer.

THOMAS GIRARD

Unité Guy Moquet, Hôtel-Dieu, Assistance publique des hôpitaux de Paris

B. Pourcet *et al.*, *Gastroenterology*, vol. 154, pp. 1449-1464, 2018.

G. Favero *et al.*, *Int. J. Endocrinol.*, vol. 2017, article 1835195, 2017.

L. Xie *et al.*, *Science*, vol. 342, pp. 373-377, 2013.



> débris d'ADN, d'ARN et d'autres signaux de danger. Certains de ces motifs moléculaires se lient à une protéine particulière sur la surface externe du macrophage, d'autres se fixent sur une autre substance, dont l'identité et la localisation restent encore à préciser. Ces liaisons déclenchent l'un ou l'autre de deux processus cellulaires : le premier, nommé amorçage, consiste à intensifier la production de certaines molécules nécessaires pour déclencher l'inflammation, et le second, l'activation, assemble un inflammasome. Celui-ci modifie alors les molécules inflammatoires nouvellement produites d'une façon qui les active ; il active aussi une protéine, la gastermine D, qui forme des trous dans la membrane du macrophage, par où s'échappent les molécules inflammatoires.

Étonnamment, un inflammasome libère peu de molécules différentes, quels que soient les signaux qui ont déclenché sa formation. Chacune des structures inflammatoires décrites jusqu'ici produit et libère principalement deux substances : l'interleukine 1 bêta (IL-1 β) et l'interleukine 18 (IL-18). Ces molécules de signalisation de la famille des cytokines étaient connues pour agir sur l'inflammation, mais, avant la découverte des inflammasomes, personne ne savait comment elles étaient produites. Une fois libérées, ces interleukines se répandent dans le tissu et déclenchent la production d'une quantité encore plus importante de cytokines, lesquelles intensifient localement le flux sanguin, recrutent d'autres cellules immunitaires et induisent tout un ensemble de modifications qui constituent la réaction inflammatoire.

ALZHEIMER, ATHÉROSCLÉROSE, GOUTTE, MÊME COMBAT

D'autres surprises étaient encore à venir. Peu à peu, des études ont commencé à montrer que les inflammasomes sont au cœur d'une grande variété de maladies et de troubles dans lesquels l'inflammation était supposée jouer, au mieux, un rôle secondaire. En effet, on s'est aperçu que toutes sortes de cellules construisent des inflammasomes, et pas uniquement les macrophages et autres cellules immunitaires. Par exemple, en réponse à des signaux de danger ou étrangers, certaines cellules de l'intestin produisent des inflammasomes qui libèrent des cytokines, lesquelles déclenchent la production de mucus.

Par ailleurs, on a observé que dans des maladies variées touchant diverses parties de l'organisme, des particules microscopiques se formaient et causaient localement une inflammation. Or un inflammasome particulier détecté dans de nombreuses cellules différentes, nommé NLRP3, serait responsable de la plupart des inflammations dues à ces dépôts, qu'il s'agisse d'amiante dans les poumons (mésothéliome), de cristaux d'acide urique dans les articulations (goutte), et même de

cholestérol (athérosclérose) et des agrégats de la protéine β -amyloïde dans la maladie d'Alzheimer.

En effet, des recherches suggèrent que les cristaux de cholestérol qui s'accumulent sur les parois des vaisseaux sanguins lors de l'athérosclérose activent l'inflammasome NLRP3, lequel, en retour, favorise la rupture de ces plaques athérosclérotiques, c'est-à-dire leur détachement de la paroi. Libérées dans les

Toutes sortes de cellules construisent des inflammasomes, pas juste les macrophages

artères, elles sont alors susceptibles de les boucher et d'entraîner de graves complications telle qu'une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. De même, dans la maladie d'Alzheimer, l'accumulation d'agrégats de la protéine β -amyloïde entre les neurones active l'inflammasome NLRP3 dans les cellules de la microglie, les équivalents cérébraux des macrophages, ce qui entraîne la mort de neurones. Ainsi, même si l'acide urique, le cholestérol, la protéine β -amyloïde, l'amiante et d'autres substances encore sont impliqués dans tout un éventail de maladies touchant divers organes, leurs modes d'action dépendent tous de la machinerie de production des inflammasomes.

LA SURALIMENTATION AUSSI

Cependant, la véritable surprise fut, à mon sens, la découverte que l'absorption d'aliments peut déclencher une réaction inflammatoire. Plus précisément, une prise excessive de nourriture en un seul repas entraîne un épisode inflammatoire aigu qui finit par se résorber tout seul ; et la consommation régulière de quantités telles de calories que l'organisme doit les stocker sous forme de graisse provoque quant à elle une inflammation chronique.

Les biologistes n'avaient pas de raison particulière de soupçonner une telle relation. Après tout, les nutriments ne sont pas des molécules ou particules spécifiques d'agents pathogènes et ne sont pas non plus séquestrés dans des cellules (ce qui en aurait fait des >

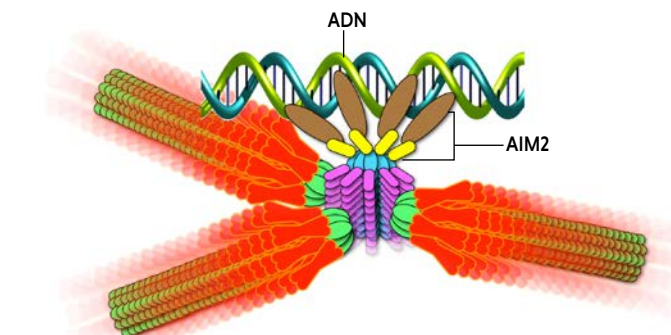
> signaux de danger évidents). Pourtant, plusieurs études menées au cours des dernières années chez des animaux ont montré que certains nutriments tels que les acides gras saturés (présents dans la viande et le fromage, et également produits dans l'organisme) agissent, quand ils abondent, comme des signaux de danger et activent directement l'inflammasome NLRP3 dans des macrophages et d'autres cellules. Cette découverte a ouvert tout un nouveau champ de recherche où l'on explore les effets de métabolites (produits de la digestion) spécifiques sur l'activité des inflammasomes. Par exemple, diverses équipes ont montré qu'une consommation excessive de glucides ou d'autres nutriments active indirectement l'inflammation: l'organisme convertit l'excès de ces substances en acides gras, lesquels déclenchent l'inflammation.

Si l'inflammation due à la suralimentation touche nombre d'organes, c'est dans le foie que l'on a observé la réaction la plus forte, probablement en partie parce que cet organe stocke une grande quantité d'acides gras. De plus, un foie sain contient de nombreuses cellules immunitaires prêtes à agir et capables de provoquer des lésions hépatiques même à la suite d'une faible stimulation. Ensemble, ces processus entraînent parfois un gonflement et une inflammation du foie qui aboutit à une maladie, la stéatose hépatique (une accumulation de graisse dans les cellules du foie). Cette affection est réversible, mais il est souvent impossible de la distinguer des lésions du foie observées chez les personnes qui consomment beaucoup d'alcool. (Pour des raisons qui ne sont pas entièrement élucidées, la stéatose hépatique évolue parfois en cirrhose, une maladie potentiellement fatale.)

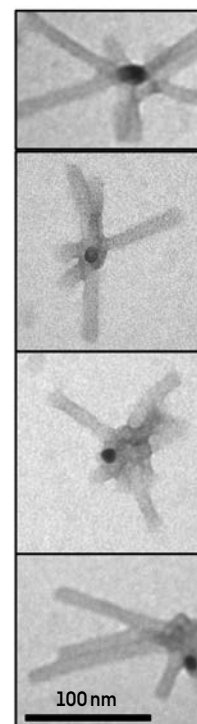
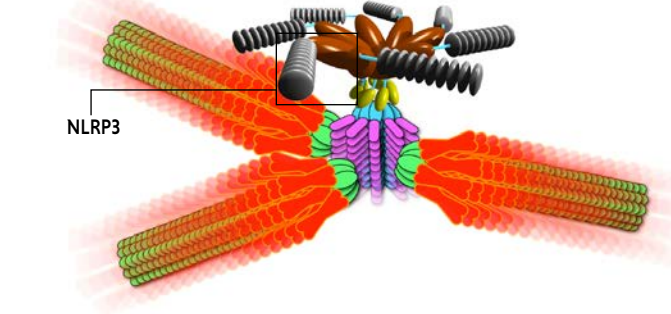
À cette découverte déjà assez préoccupante s'ajoute un constat inquiétant: un tiers des enfants obèses ont une stéatose hépatique, ce qui suggère qu'au moins certains d'entre eux développeront une cirrhose au début de l'âge adulte. Un peu comme si de nombreux préadolescents souffraient de stéatose hépatique alcoolique, sauf que le facteur en cause est un excès de calories et non l'alcool. Si, comme le suggèrent des études menées chez l'animal, l'inflammasome NLRP3 est impliqué dans l'inflammation liée à l'alimentation, alors il est probable qu'un traitement prévenant sa construction limiterait l'inflammation et les lésions du foie chez les personnes en surpoids ou obèses. À l'appui de cette idée, des chercheurs ont montré que des souris obèses déficientes en composants de l'inflammasome étaient certes sujettes aux infections, mais avaient un foie en meilleure santé.

Puisque la suralimentation entraîne parfois une inflammation, mes collègues de l'université Yale et moi-même avons décidé

INFLAMMASOME AIM2



INFLAMMASOME NLRP3



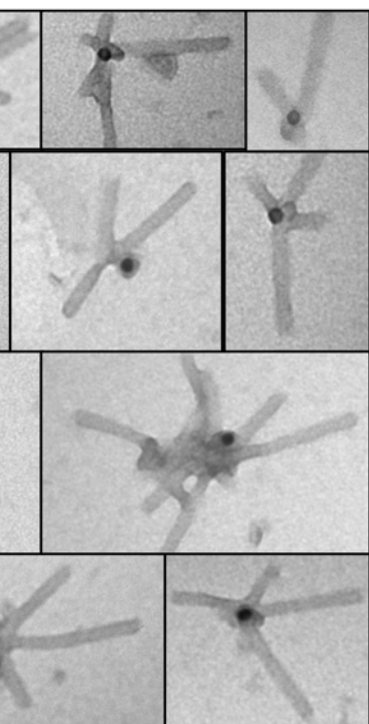
LA STRUCTURE DE L'INFLAMMASOME

Observés en microscopie électronique à transmission (à droite, des inflammasomes AIM2, un type sensible à l'ADN), les inflammasomes ressemblent à des nœuds à partir desquels croissent plusieurs filaments. En 2014, l'équipe de Hao Wu, de la Harvard Medical School, à Boston, a montré que les inflammasomes s'assemblent en deux étapes (à gauche en rose et rouge): lorsqu'une protéine sensible aux signaux de danger (ici AIM2 ou NLRP3) est activée, elle se lie avec ses consœurs et forme une plateforme (en marron) qui induit la polymérisation d'un premier filament (en rose). À partir de ce dernier s'assemblent à leur tour d'autres filaments contenant l'enzyme qui active les cytokines (en rouge).

d'approfondir la question inverse: la sous-nutrition conduit-elle à la production de métabolites capables de réduire l'activation des inflammasomes? Les effets anti-inflammatoires du jeûne et de l'exercice physique sont bien connus; nous avons donc examiné deux molécules dont les concentrations augmentent dans l'organisme durant ces pratiques: le β -hydroxybutyrate et l'acide lactique. Nous avons observé que ces molécules interagissent avec des récepteurs particuliers, distincts, présents sur les macrophages; ensemble, ces interactions amorcent une série de réactions biochimiques dans les cellules, laquelle désactive des gènes impliqués dans le déclenchement de la production des inflammasomes. Divers inhibiteurs des inflammasomes sont actuellement testés pour réduire les lésions des tissus causées par un infarctus du myocarde ou une inflammation du foie.

UN SYSTÈME DE SÉCURITÉ BRIDE L'INFLAMMATION

La première étape pour comprendre comment désarmer l'inflammasome est de déterminer comment l'organisme s'y prend naturellement – un processus qui se déclenche normalement 18 à 24 heures après son assemblage. Parallèlement, les chercheurs espèrent déchiffrer les voies moléculaires qui, dans diverses maladies, autorisent les inflammasomes à fonctionner plus longtemps qu'ils ne le devraient. Toutes ces connaissances



révéleront peut-être des moyens de neutraliser les inflammasomes persistants.

Par exemple, des études indiquent que tous les signaux de danger connus, qu'ils déclenchent la voie d'amorçage ou celle d'activation de l'inflammasome, produisent une réaction inflammatoire limitée même s'ils persistent dans le milieu intercellulaire. Après un certain temps, les cellules immunitaires s'arrêtent tout simplement de réagir à la présence des signaux qui activent la voie d'amorçage (celle qui intensifie la production de précurseurs de l'inflammation), selon un processus nommé tolérance. Quant aux signaux qui déclenchent la voie d'activation de l'inflammasome (celle qui assemble ce dernier), ils provoquent la mort des cellules immunitaires s'ils persistent trop longtemps. Dans les deux cas, le résultat est l'arrêt du processus inflammatoire.

Des signaux supplémentaires sont donc clairement nécessaires pour maintenir un inflammasome activé pendant une durée prolongée, comme c'est le cas dans le diabète et la stéatose hépatique. Mon équipe, en collaboration avec d'autres, a ainsi déterminé que l'adénosine, une substance que l'organisme produit chaque fois qu'il libère de l'énergie en cassant des molécules d'ATP, semble retarder le démantèlement de l'inflammasome NLRP3. Ironie du sort, l'adénosine a longtemps été considérée comme une molécule anti-inflammatoire parce qu'elle contrebalance des produits apparaissant ultérieurement lors du processus inflammatoire.

De telles thérapies visent le blocage de l'inflammasome à différentes étapes de sa construction, notamment celle de la liaison de signaux de danger à leurs récepteurs. Plusieurs entreprises pharmaceutiques ont déjà commencé à mener des expériences avec différents composés qui agissent directement sur l'inflammasome. Il faudra cependant très probablement une bonne décennie pour démontrer que ces candidats sont sûrs et efficaces.

En attendant, de nombreux chercheurs ont commencé à tester sur des patients souffrant de différentes infections liées à un même inflammasome des traitements déjà efficaces contre une maladie (et approuvés par l'administration américaine de sécurité des aliments et des médicaments). Par exemple, l'anakinra, un médicament utilisé depuis longtemps dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (notamment en France), bloque le récepteur sur lequel se fixe l'interleukine IL-1 β , une des cytokines que libère l'inflammasome NLRP3. Ce médicament a donc été testé dans diverses maladies liées à cet inflammasome. Il a ainsi produit des effets bénéfiques dans un large éventail de maladies inflammatoires, notamment un syndrome inflammatoire pédiatrique rare et invalidant.

LA PISTE DE LA DIGOXINE

Par ailleurs, mon équipe étudie si la digoxine, un médicament couramment utilisé pour traiter certains troubles du rythme cardiaque, atténuerait l'inflammation dans diverses maladies inflammatoires, notamment des inflammations chroniques du foie et des pathologies neurologiques. D'autres chercheurs ont en effet montré il y a quelques années que la digoxine inhibe une molécule nommée HIF-1 α . Mon équipe a ensuite déterminé que cette molécule est nécessaire pour que l'activation de l'inflammasome NLRP3 persiste. Un excès de digoxine s'est révélé produire divers effets indésirables, mais nous avons montré qu'à faible dose, la digoxine réduit l'inflammation et les lésions associées dans différents modèles de maladie du foie. Nous préparons à présent des essais cliniques sur cette molécule.

Ces dernières années, les recherches sur la biologie fondamentale de l'inflammasome ont explosé et l'effervescence se poursuit. S'il est encore difficile de prédire quand ces travaux conduiront à de nouvelles thérapies, l'organisation riche et complexe de cette étonnante usine cellulaire indique toutefois clairement qu'attaquer l'inflammation à sa source est une carte indispensable à jouer si l'on veut un jour parvenir à soulager beaucoup plus de personnes qu'aujourd'hui des souffrances et invalidités quotidiennes que l'inflammation chronique leur inflige. ■

BIBLIOGRAPHIE

M. Gros Lambert et B. F. Py, **NLRP3, un inflammasome sous contrôle**, *Médecine Sciences*, vol. 34(1), pp. 47-53, 2018.

H. Guo et al., **Inflammasomes : Mechanism of action, role in disease, and therapeutics**, *Nature Medicine*, vol. 21(7), pp. 677-687, 2015.

X. Ouyang et al., **Inflammasome biology in fibrogenesis**, *BBA Molecular Basis of Disease*, vol. 1832(7), pp. 979-988, 2013.

T. Strowig et al., **Inflammasomes in health and disease**, *Nature*, vol. 481, pp. 278-286, 2012.

K. Schroder et J. Tschopp, **The inflammasomes**, *Cell*, vol. 140(6), pp. 821-832, 2010.

À L'ASSAUT DE L'INFLAMMASOME PERSISTANT

Les découvertes brièvement décrites ici ont profondément changé notre conception de l'inflammation. Non seulement les chercheurs comprennent mieux ses étapes, mais désormais, ils admettent en général que de nombreux stimuli différents – des signaux étrangers, des signaux de danger et même nombre de produits de la digestion des aliments – convergent vers une seule usine inflammatoire, l'inflammasome, qui fabrique relativement peu de produits. Les différences entre les maladies sont dues au type de signal initial, à l'endroit où les inflammasomes sont activés et à la durée de leur activation. Par exemple, des cristaux d'acide urique dans les articulations déclenchent des épisodes inflammatoires aigus (la goutte) qui se résorbent malgré la persistance des cristaux (du moins jusqu'à la prochaine crise), mais des cristaux de silice dans le poumon provoquent une inflammation chronique et l'apparition de lésions.

Ces nouvelles informations fournissent des cibles moléculaires potentielles contre lesquelles développer de nouveaux médicaments.

L'ESSENTIEL

> Le climat de l'Arctique change rapidement. La température, l'humidité de l'air et d'autres variables y ont battu plus d'une dizaine de records ces trois dernières années.

> La banquise disparaît, les températures de l'air augmentent, le sol dégèle et les glaciers fondent.

> Parce qu'il modifie le courant-jet et le vortex polaires, ce réchauffement rapide allonge les périodes de canicule, de sécheresse, de froid intense et de fortes pluies.

L'AUTEURE



JENNIFER A. FRANCIS
directrice de recherche
au Département de science
marine et côtière
de l'université Rutgers,
aux États-Unis

La grande débâcle de l'Arctique

La banquise de l'océan Arctique fond à des vitesses record, et elle pourrait disparaître en été dès 2040. Or les glaces boréales contribuent à la stabilité du climat de tout l'hémisphère Nord. Sans elles, les épisodes climatiques extrêmes qui frappent l'Europe, l'Amérique du Nord et l'Asie risquent donc de s'intensifier.