

> 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

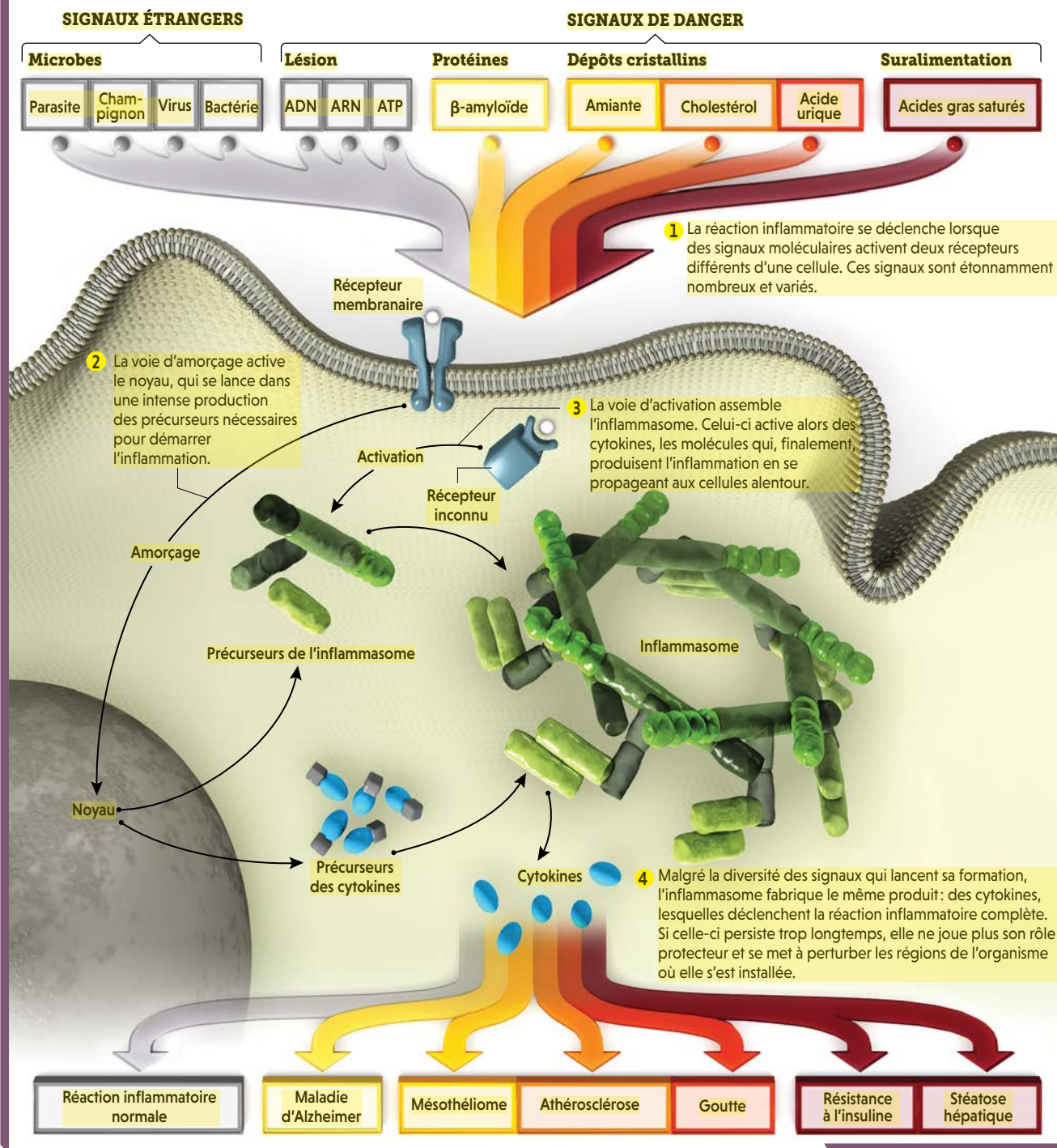
On connaissait les grandes lignes de la réaction inflammatoire depuis plus de quinze ans, mais la découverte de l'inflammasome et les recherches qui ont suivi ont relancé l'intérêt pour ce processus: ces douze dernières années, des biologistes ont révélé plus en détail ce qui se produit exactement au 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 de 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 impliquée 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.

