

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 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.



> 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

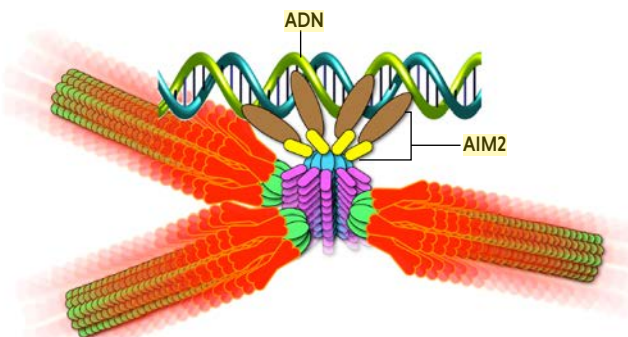
> signaux de danger évidents). Pourtant, plusieurs études menées au cours des dernières années chez des animaux ont montré que certains nutriments tels que les acides gras saturés (présents dans la viande et le fromage, et également produits dans l'organisme) agissent, quand ils abondent, comme des signaux 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.)

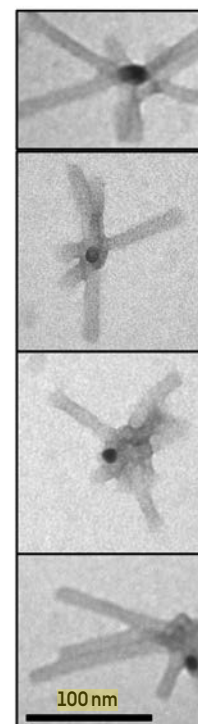
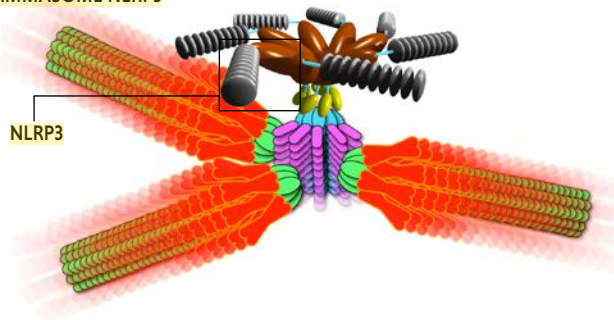
À cette découverte déjà assez préoccupante s'ajoute un constat inquiétant: un tiers des enfants obèses ont une stéatose hépatique, ce qui suggère qu'au moins certains d'entre eux développeront une cirrhose au début de l'âge adulte. Un peu comme si de nombreux préadolescents souffraient de stéatose hépatique 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



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

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).