

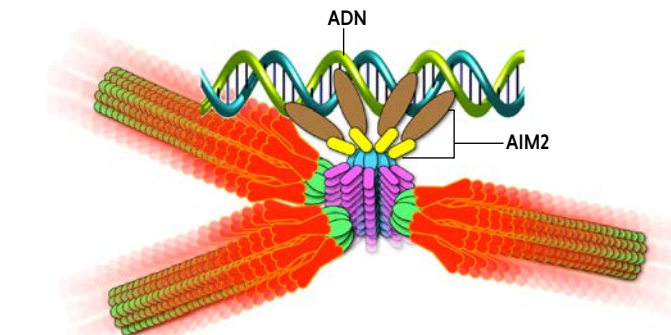
> signaux de danger évidents). Pourtant, plusieurs études menées au cours des dernières années chez des animaux ont montré que certains nutriments tels que les acides gras saturés (présents dans la viande et le fromage, et également produits dans l'organisme) agissent, quand ils abondent, comme des signaux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

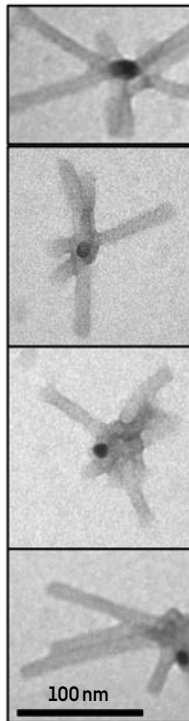
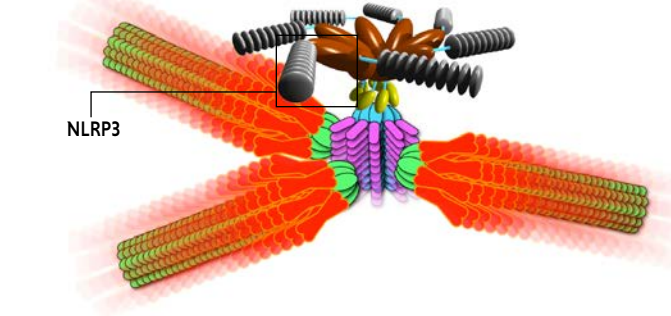
À cette découverte déjà assez préoccupante s'ajoute un constat inquiétant: un tiers des enfants obèses ont une stéatose hépatique, ce qui suggère qu'au moins certains d'entre eux développeront une cirrhose au début de l'âge adulte. Un peu comme si de nombreux préadolescents souffraient de stéatose hépatique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



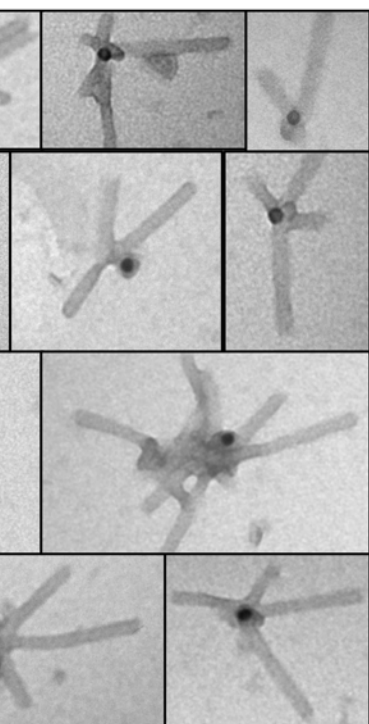
d'approfondir la question inverse: la sous-nutrition conduit-elle à la production de métabolites capables de réduire l'activation des inflammasomes? Les effets anti-inflammatoires du jeûne et de l'exercice physique sont bien connus; nous avons donc examiné deux molécules dont les concentrations augmentent 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).



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.

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.

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. Tschoopp, **The inflammasomes**, *Cell*, vol. 140(6), pp. 821-832, 2010.