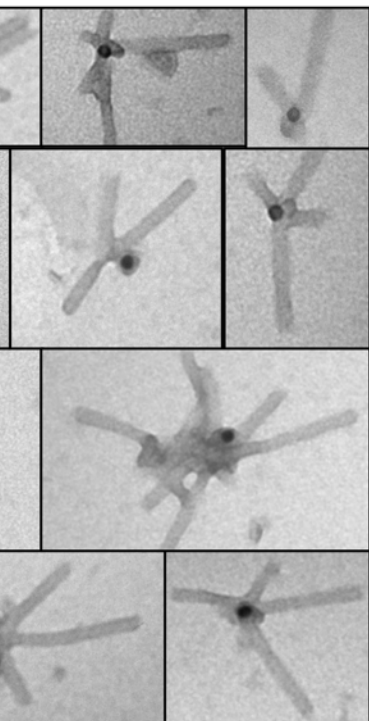




révéleront peut-être des moyens de neutraliser les inflammasomes persistants.

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

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.



Au Groenland, des icebergs flottent au large de la ville d'Ilulissat sous le soleil de minuit. Ils se sont détachés du Jakobshavn, l'un des glaciers du pays qui se déplacent le plus vite.

© Getty Images

Un choc, une révélation. En 2003, j'avais été invitée par la National Science Foundation (NSF, l'agence américaine de la science) à un séjour scientifique à Big Sky, dans le Montana. Une vingtaine d'autres climatologues y participaient. Chacun avait son propre domaine de compétence et, spécialisation de la science moderne oblige, avait une vision limitée du travail de ses confrères. Mais quand nous avons échangé sur nos sujets de recherche respectifs, nous avons fait un constat effarant. Les changements que chacun de nous avait observés se révélaient liés et allaient tous dans le même sens: le système arctique dans son ensemble se transformait et évoluait vers un état précaire. Et l'espoir d'enrayer le processus semblait mince.

À l'issue du congrès, nous avons publié un article pour alerter la communauté scientifique: si l'évolution de l'Arctique se poursuivait au même rythme, il était vraisemblable que dans moins d'un siècle, cet océan soit dépourvu de glace en été – une situation inédite depuis des millénaires. Hélas, à la lumière des recherches récentes, je dois admettre que nous nous étions trompés: les glaces estivales de l'Arctique pourraient bien disparaître dès 2040, c'est-à-dire soixante ans plus tôt que nous l'avions prédit!

En fait, l'Arctique change exactement comme les scientifiques l'avaient anticipé, mais encore plus rapidement que l'indiquaient les prédictions passées les plus alarmistes. Le continent blanc semble s'être transformé en glaçon posé sur une gazinière. En seulement trois ans, plus d'une dizaine de records climatiques vieux de plusieurs décennies ont été battus. C'est le cas pour la réduction de la superficie des banquises estivale et hivernale, mais aussi pour d'autres paramètres tels que le réchauffement de l'air ou le dégel du sol.

La fin annoncée de l'Arctique pourrait n'être qu'un problème écologique parmi tant d'autres, loin de nos préoccupations quotidiennes. Mais sa régression annonce probablement des difficultés pour les habitants du monde entier. La dernière fois que l'Arctique a été légèrement plus chaud qu'aujourd'hui, il y a environ 125 000 ans, le niveau des océans était 4 à 6 mètres plus haut. Si cette situation se reproduit, adieu Miami, La Nouvelle-Orléans, la majeure partie de New York et de la Silicon Valley, mais aussi Venise, Londres et Shanghai.

Ce n'est pas tout. De nouvelles recherches suggèrent que le réchauffement rapide de l'Arctique perturbe le trajet du courant-jet (ou *jet-stream*) polaire – un courant d'air froid de haute altitude qui influe sur le temps qu'il fait en Europe et aux latitudes équivalentes – de telle façon que les épisodes climatiques extrêmes



Les eaux de fonte au sommet d'une calotte glaciaire qui se désintègre au Svalbard, en Norvège, se déversent dans la mer.

(canicules, sécheresses et tempêtes) pourraient sévir plus longtemps sur l'Amérique du Nord, l'Europe centrale et l'Asie.

Par ailleurs, les scientifiques observent depuis peu une prolifération du plancton dans le sud de l'océan Arctique. Ces efflorescences risquent de perturber les chaînes alimentaires sur lesquelles repose la pêche commerciale. Enfin, si la fonte massive des glaciers se poursuit, l'apport d'énormes quantités d'eau froide au sud du Groenland pourrait ralentir le Gulf Stream, avec comme conséquence possible un bouleversement des régimes climatiques sur les terres situées de part et d'autre de l'océan Atlantique.

FONTE DES GLACES « ÉTERNELLES »

Le dégel accéléré de la région n'a pas attendu les prévisions alarmistes récentes. En seulement quarante ans, l'étendue de la glace estivale dans l'océan Arctique a diminué de moitié. Oui, de moitié. Le volume de la banquise, sur l'année, s'est également beaucoup réduit: il ne reste qu'un quart du volume présent au début des années 1980. Jusqu'à récemment, les chercheurs pensaient qu'il faudrait