

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 innés et adaptatifs... 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 résistants.

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 modèleraient 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 céphalorachidien 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. Favera *et al.*, *Int. J. Endocrinol.*, vol. 2017, article 1895195, 2017.

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

