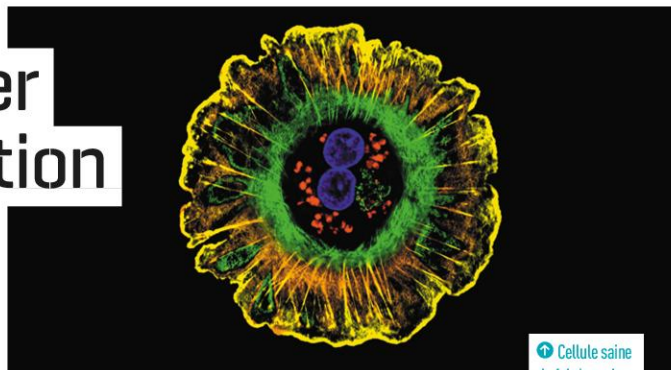


CIRRHOSE

Faire reculer
l'inflammation

La cirrhose, qu'elle soit consécutive à un abus d'alcool, à une stéatopathie métabolique (maladie du foie gras) ou à une infection virale, est une maladie inflammatoire pour laquelle il n'existe aucun traitement. Mais des chercheurs viennent de mettre au jour un nouveau mécanisme d'inhibition de cette inflammation. À la clé, de nouvelles perspectives pour la prise en charge de la cirrhose et de ses complications.

La cirrhose constitue le stade terminal des maladies chroniques du foie. Elle touche 200 000 à 500 000 individus en France et est responsable de 170 000 décès par an en Europe. Une caractéristique de ces maladies est une inflammation persistante qui contribue à leur progression vers des stades plus sévères. Cette inflammation crée de façon répétée des lésions au niveau du foie, qui tente alors de les réparer. Mais ces mécanismes de cicatrisation, s'ils perdurent, conduisent petit à petit à une fibrose qui empêche le bon fonctionnement de l'organe. La cirrhose survient quand le tissu cicatriciel s'étend à tout le foie, avec à terme le risque d'une défaillance multi-organes. On parle alors de « décompensation aiguë sur cirrhose », ou en anglais *acute-on-chronic liver failure* (ACLF), associée



Cellule saine
du foie humain

© Stock Image of Pittsburg/PHIL

à une mortalité élevée. « Aujourd'hui, le seul traitement contre la cirrhose est la transplantation hépatique, souligne Sophie Lotersztajn, directrice de recherche Inserm au Centre de recherche sur l'inflammation (CRI) à Paris. La stratégie de notre équipe est d'agir au niveau de l'inflammation et de trouver des cibles antifibrosantes. » Pour cela, les chercheurs se sont intéressés à la phagocytose associée à LC3 (LAP), dont la capacité à réduire l'inflammation a été récemment décrite dans les cas de lupus¹. Ce mécanisme de « digestion cellulaire » permet en effet à l'organisme de dégrader les agents pathogènes par l'intermédiaire d'un sous-type de globules blancs, les monocytes², tout en diminuant les signaux pro-inflammatoires. Grâce à un travail collaboratif avec deux autres équipes du CRI, de l'institut Necker-Enfants malades et des réanimateurs et hépatologues de l'hôpital Beaujon, les chercheurs ont montré que cibler la LAP était une approche anti-inflammatoire intéressante pour la prise en charge de la cirrhose et de ses complications.

Leurs travaux, menés sur des cultures *ex vivo* de monocytes de patients et des souris modèles de la maladie, ont montré en outre que l'activation de la LAP par des immunoglobulines G (IgG)³ circulantes qui se lient à des récepteurs spécifiques – les récepteurs FcγRIIA – freinait l'inflammation et limitait la progression de la fibrose. Si l'activation de la LAP et ce mécanisme anti-inflammatoire sont présents aux stades précoces de fibrose hépatique, et persistent lors de la cirrhose, ils disparaissent lorsque la maladie évolue vers l'ACLF. Néanmoins, la LAP peut être restaurée lorsque les monocytes des patients atteints d'ACLF sont exposés à des IgG ou à des fragments d'IgG. « La LAP constitue donc une nouvelle cible thérapeutique pour prévenir l'évolution de la maladie et la survenue de complications telles que l'ACLF », précise Sophie Lotersztajn, avant d'ajouter : « Nous continuons à travailler sur la voie du récepteur FcγRIIA mais aussi plus généralement sur l'identification d'autres molécules qui activeraient la LAP, afin de proposer à terme une étude clinique dans le contexte de cette pathologie grave du foie. »

Julie Paysant

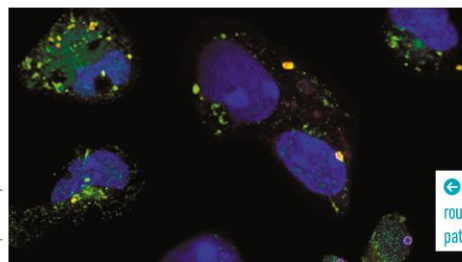
¹ **Lupus.** Maladie inflammatoire chronique auto-immune et à l'origine de lésions tuberculeuses cutanées, le plus souvent sur le visage

² **Monocyte.** Sous-type de globule blanc précurseur du macrophage et capable de capturer, d'ingérer et de détruire des particules ou des microorganismes

³ **Immunoglobulines de type G (IgG).** Classe d'anticorps détectant et neutralisant les agents pathogènes, présents en abondance dans le sang

Sophie Lotersztajn | unité 1149 Inserm/CNRS/Université Paris Diderot

J. Wan *et al.* *Sci Transl Med*, 9 février 2020 ; doi : 10.1126/scitranslmed.aaw6623



Formation de vésicules de LAP (en rouge et vert) dans les monocytes de patients cirrhotiques

© Sophie Lotersztajn

Maladies neurodégénératives

Un acide aminé anti-déclin cognitif

Une supplémentation de l'alimentation en acide aminé L-sérine pourrait contribuer à atténuer la perte de mémoire liée à la maladie d'Alzheimer. C'est ce que suggère une étude menée chez la souris par les équipes d'**Aude Panatier**, au Neurocentre Magendie de Bordeaux, et de **Gilles Bonvento**, au Laboratoire des

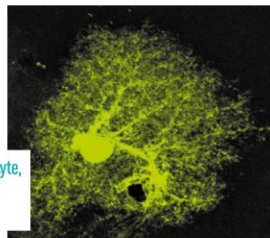
maladies neurodégénératives à Fontenay-aux-Roses. Il est apparu que la chute de la consommation de glucose par le cerveau, au tout début de la maladie, conduit à une réduction de la production de L-sérine par les astrocytes, des cellules cérébrales qui soutiennent les neurones. Or cet acide aminé est le précurseur de la D-sérine,

nécessaire pour activer des protéines neuronales impliquées dans la mémoire : les récepteurs synaptiques NMDA. La supplémentation de l'alimentation des souris en L-sérine a permis de restaurer leurs fonctions de mémorisation. Il sera nécessaire de tester l'efficacité de ce composé sur l'Homme lors d'essais cliniques encadrés. **K. B.**

Aude Panatier : unité 1215 Inserm/ Université de Bordeaux, équipe Relations glie-neurone

Gilles Bonvento : UMR 9199 CNRS/CEA/Université Paris-Saclay

J. Le Douce et al. *Cell Metab.*, 3 mars 2020 ; doi : 10.1016/j.cmet.2020.02.004



➔ Morphologie d'un astrocyte, cellule gliale qui produit la L-sérine dans le cerveau

© Gilles Bonvento

PNEUMONIE NOSOCOMIALE

Quand l'immunité se retrouve paralysée

La pneumonie nosocomiale est une infection pulmonaire aiguë due à des bactéries contractées à l'hôpital. Mortelle dans 10 % des cas, elle touche cinq fois plus les rescapés d'une inflammation systémique, une réponse immunitaire intense, liée à un choc traumatique, à une infection générale grave (sepsis) ou à une chirurgie majeure.

Avec les équipes d'Antoine Roquilly du CHU de Nantes et de José Villadangos de l'université de Melbourne, l'équipe de **Jérémi Poschmann**, chercheur Inserm au Centre de recherche en transplantation et immunologie (CRTI) de Nantes, a analysé des cellules immunitaires particulières issues de souris victimes d'une première infection grave : les macrophages des alvéoles pulmonaires (MA). Résultat : plus de 50 % de ces MA n'étaient plus capables de « manger » les bactéries par phagocytose. Cette « immunoparalysie » s'est avérée liée à la stimulation de la protéine régulatrice du signal α (SIRP α), connue pour



© Inserm/Edmond Becharat

➔ Inflammation dans un poumon pathologique. L'alvéole est entourée de macrophages épaississant sa paroi.

brider les macrophages. Des cellules phagocytaires provenant d'humains rescapés d'une inflammation généralisée présentaient aussi des altérations semblables ; et ce, jusqu'à six mois après la fin de l'inflammation. En outre, le blocage de SIRP α via des anticorps a restauré la phagocytose de ces cellules. De quoi réfléchir à des thérapies plus efficaces contre les pneumonies secondaires. **K. B.**

Jérémi Poschmann : unité 1064 Inserm/Université de Nantes, équipe Cellules dendritiques et immunorégulation en transplantation et immunopathologies

A. Roquilly et al. *Nat Immunol.*, 18 mai 2020 ; doi : 10.1038/s41590-020-0673-x

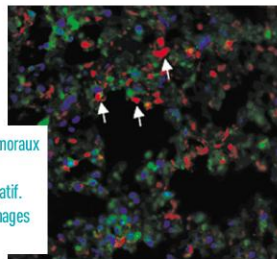
Cancer

Des vésicules pour bloquer les métastases

Le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde, et les chiffres ne devraient être que plus sombres dans les années à venir. Et les métastases sont la cause principale de décès liés aux cancers. Les bloquer, c'est sauver de nombreuses vies. **Sébastien Jauliac**, chercheur Inserm, et son équipe de l'Institut de recherche Saint-Louis à Paris ont exploré une nouvelle forme de thérapie en utilisant des vésicules extracellulaires pour lutter contre les cancers très agressifs, dont le cancer du sein. Ils ont identifié le facteur NFAT3, capable de bloquer l'invasion cellulaire et la formation de métastases. En cheval de Troie, ces vésicules extracellulaires transfèrent ces capacités inhibitrices aux cancers dépourvus de ce facteur, dans l'optique de limiter le développement métastatique. Et avec succès ! Les vésicules produites par les cellules qui expriment NFAT3 bloquent in vitro l'invasion cellulaire maligne de différents cancers agressifs et inhibent la prolifération tumorale tout en provoquant la mort cellulaire. In vivo chez la souris, à la fois la croissance tumorale et l'apparition de métastases sont bloquées. Mais si ce nouvel outil antitumoral et antimétastatique semble très prometteur, il faudra encore attendre quelques années avant sa mise à disposition clinique. **M. R.**

Sébastien Jauliac : unité 976 Inserm/Université de Paris, Immunologie humaine, physiopathologie et immunothérapie

J. Cardoso Bueno de Camargo et al. *Sci Rep.*, 2 juin 2020 ; doi : 10.1038/s41598-020-65844-x



➔ Coupes congelées de tissus tumoraux de souris xéno greffées avec des carcinomes mammaires triple négatif. Les flèches indiquent des macrophages de souris infiltrant la tumeur.

© Sébastien Jauliac