

Paris, le 15 janvier 2018

## Information presse

### L'horloge biologique, un allié de taille dans la lutte contre les maladies inflammatoires ?

Et si la manifestation et la gravité de certaines maladies inflammatoires dépendaient de l'heure qu'il est ? C'est sur cette hypothèse qu'ont travaillé des chercheurs de l'Inserm, de l'Institut Pasteur de Lille et de l'Université de Lille<sup>1</sup>, après avoir observé que la gravité et la mortalité de l'hépatite fulminante dépendaient du moment de la journée auquel la pathologie était induite. Leur étude, effectuée sur des souris et sur des cellules humaines, montre que l'action anti-inflammatoire d'une protéine de l'horloge biologique permettrait de prévenir l'apparition de l'hépatite fulminante, d'en atténuer les symptômes et d'augmenter le taux de survie.

Ces travaux sont publiés dans la revue *Gastroenterology*.

L'hépatite fulminante est une maladie grave, qui provoque chez le patient une dégradation rapide des tissus et du fonctionnement du foie, associée à des troubles de la coagulation sanguine et à des dégâts cérébraux irrémédiables. Bien que l'hépatite fulminante puisse être provoquée par différents facteurs, le surdosage en médicaments contenant du paracétamol, demeure la cause principale de son apparition. L'accumulation de paracétamol dans l'organisme peut provoquer un stress cellulaire, qui va entraîner une réponse anormale du système immunitaire. Cette dernière se traduit par une inflammation excessive, menant à la mort des cellules hépatiques et à la destruction du foie. Jusqu'à aujourd'hui, aucun traitement spécifique de l'hépatite fulminante n'a été identifié et la seule solution reste une greffe de foie dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes. Les chercheurs de l'Inserm, de l'Institut Pasteur de Lille et de l'Université de Lille, se sont intéressés aux mécanismes sous-jacents à l'inflammation dans le cas particulier de l'hépatite fulminante, afin d'identifier de possibles pistes médicamenteuses.

Partant de l'observation que les fonctions immunitaires varient durant la journée, les chercheurs se sont intéressés à une protéine de l'horloge biologique : Rev-erba et à son implication potentielle dans la régulation de l'inflammation lors d'une hépatite fulminante. Cette protéine cible notamment les tissus adipeux, les cellules du foie, des muscles squelettiques et du cerveau. Elle joue un rôle majeur dans le développement et la régulation de leur rythme circadien, c'est-à-dire de la répétition de leur cycle biologique toutes les 24 heures.

Ces nouveaux travaux, réalisés sur les souris et sur des cellules humaines du système immunitaire, ont permis de mettre en évidence que le phénomène inflammatoire suit également un rythme circadien. Les chercheurs ont aussi pu observer que l'injection d'une molécule augmentant l'action de Rev-erba diminuait la réaction inflammatoire responsable de la mort des cellules du foie lors de l'hépatite fulminante. Les souris qui ont reçu le

<sup>1</sup> Unité Mixte de Recherche 1011 récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète (Inserm, Institut Pasteur de Lille, Université de Lille)

traitement activant Rev-erba, montraient des formes moins sévères de la maladie ainsi qu'un taux de survie plus élevé. Les mêmes résultats ayant été observés *in vitro* sur les cellules humaines, ces données offrent des pistes à explorer pour l'élaboration potentielle d'un traitement contre l'hépatite fulminante aiguë ou permettant de ralentir l'évolution des symptômes pour les patients en attente de greffe.

L'hépatite fulminante n'est pas la seule pathologie dans laquelle intervient le mécanisme moléculaire circadien inhibé par Rev-erba. D'autres pathologies comme la péritonite, le diabète ou encore l'athérosclérose, présentent un dérèglement similaire de la réaction inflammatoire causée par l'accumulation anormale de toxiques dans l'organisme. Hélène Duez, chercheuse à l'Inserm souligne que « *Les résultats de cette étude pourraient ouvrir de nouvelles perspectives dans la prévention de ces pathologies. Ils offrent également des pistes inédites pour les chercheurs, notamment sur de potentielles améliorations de la qualité de vie et de la longévité des patients atteints par des maladies inflammatoires chroniques.* »

## Sources

### **Nuclear Receptor Subfamily 1 Group D member 1 Regulates Circadian Activity Of NLRP3 Inflammasome to Reduce the Severity of Fulminant Hepatitis in Mice**

Pourcet B1,3, Zecchin M1,3, Ferri L1, Beauchamp J1, Sitaula S2, Billon C2, Delhaye S1, Vanhoutte J1, Mayeuf-Louchart A1, Thorel Q1, Haas J1, Eeckhoute J1, Dombrowicz D1, Duham C1, Boulinguez A1, Lancel S1, Sebti Y1, Burris T2, Staels B1 & Duez H1\*.

1European Genomic Institute for Diabetes (EGID), FR 3508, F-59000 Lille, France; Univ. Lille, F-59000 Lille, France; INSERM UMR 1011, F-59000 Lille, France; Institut Pasteur de Lille, F-59000 Lille, France.

2Department of Pharmacology and Physiology, Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, MO, USA. The Scripps Research Institute, Jupiter, FL, USA.

3These authors contributed equally to this work

**Gastroenterology : <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.019>**

## Contacts chercheurs

### **Hélène Duez**

Unité Inserm 1011 « Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète »

Equipe « Récepteurs nucléaires dans le syndrome métabolique »

Adresse électronique : [helene.duez@pasteur-lille.fr](mailto:helene.duez@pasteur-lille.fr)

Tel : +33 (0)3 20 87 77 93

### **Benoit Pourcet**

Unité Inserm 1011 « Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète »

Equipe « Récepteurs nucléaires dans le syndrome métabolique »

Adresse électronique : [benoit.pourcet@pasteur-lille.fr](mailto:benoit.pourcet@pasteur-lille.fr)

Tel : +33 (0)3 20 87 71 25

## Contact presse

[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)

 Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)