

Forme soluble du récepteur de type 2 de l'IL-2

Un candidat potentiel pour traiter l'endométriose

Khaled Khoufache¹, Ali Akoum^{1,2}

¹Endocrinologie de la reproduction, Centre de recherche, hôpital Saint-François d'Assise, CHUQ ;

²Département d'obstétrique et gynécologie, Faculté de médecine, Université Laval, 10, rue de l'Espinau, local D0-711, Québec (Québec), G1L 3L5, Canada.
ali.akoum@crsfa.ulaval.ca



➤ L'endométriose est une pathologie gynécologique hormono-dépendante et inflammatoire dont la prévalence est de 5 à 15 % chez les femmes en période de reproduction. Elle est caractérisée par une croissance ectopique du tissu endométrial, principalement dans la cavité pelvienne, mais la non spécificité des signes cliniques rend son diagnostic difficile. L'endométriose représente un facteur de risque majeur pour la santé des femmes et engendre des problèmes d'infertilité et de douleurs chez près de 50 %, ce qui justifie la recherche de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques [1].

Approches thérapeutiques disponibles dans l'endométriose

Seules deux possibilités de traitement peuvent être proposées aux patientes atteintes d'endométriose.

1. Une approche médicamenteuse sous la forme d'un traitement médical à base d'analgésiques allant des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) aux opioïdes ; ou d'un blocage de la fonction ovarienne et de la production d'œstrogènes à l'aide de contraceptifs hormonaux combinés, de progestatifs (par exemple : Lutenyl[®], Surgestone[®], Luteran[®] ou Mirena[®] [liste non exhaustive]), du Danazol, un dérivé d'hormones mâles, mais rarement utilisé de nos jours en raison de ses effets secondaires, ou de substituts de la GnRH comme le Décapeptyl[®] et l'Énantone[®] (liste non exhaustive), qui induisent cependant une ménopause prématurée. La médication hormonale peut seulement soulager la douleur, n'améliore pas le taux de fécondité et peut, dans

certains cas, retarder la conception. De plus, ces approches thérapeutiques ne sont pas dénuées d'effets secondaires handicapants (citons les nausées, maux de tête, éruptions cutanées, bouffées de chaleur, saignements irréguliers, prise de poids, apparition d'acné, etc.).

2. La deuxième approche est une chirurgie plus radicale par hystérectomie ou plus conservatrice par excision laparoscopique ou par une ouverture chirurgicale complète. Mais son caractère invasif et le coût très élevé pour les patientes représentent les principaux freins. Qui plus est, quelle que soit l'approche thérapeutique, le taux de récurrence reste encore très élevé (20 % à 50 %). D'où la nécessité de concevoir d'autres traitements plus efficaces [2].

Le récepteur sILR2 fortement réprimé dans le cas de l'endométriose

Nous avons rapporté précédemment une augmentation significative du rapport des taux d'interleukine 1 (IL1) et de la forme soluble du récepteur de type 2 (sILR2) de cette cytokine (IL1/sILR2) dans le liquide péritonéal de patientes ayant une endométriose comparées à des femmes sans endométriose [3, 4]. De plus, la baisse du taux de sILR2 était plus prononcée aux stades initiaux de la maladie [5, 6]. L'IL1 est une importante cytokine pro-inflammatoire qui exerce ses effets biologiques par l'intermédiaire du récepteur de type 1 (IL1R1) aussi appelé le récepteur de signalisation. Cette combinaison IL1-IL1R1 est complétée par une protéine accessoire appelée IL1RAcP, indispensable à la transduction du signal induit par l'IL1. D'autre part, l'activité

de l'IL1 est aussi régie par un récepteur antagoniste (IL1RA) qui inhibe l'activation cellulaire induite par l'IL1 en bloquant son accès à l'IL1R1. Ce système de contrôle est consolidé par un autre inhibiteur naturel spécifique et puissant, IL1R2. Toutefois, à l'inverse du récepteur IL1R1, l'IL1R2 est considéré comme un leurre puisqu'il n'a pas de propriétés de signalisation. Le récepteur membranaire comme la forme soluble de l'IL1R2 - qui résulte d'un clivage protéolytique du domaine extracellulaire du récepteur - peuvent capturer et donc moduler l'activité de l'IL1 [7, 8]. Le rôle de ce récepteur est de contrebalancer l'activité de l'IL1 en piégeant les deux formes, active et inactive. De ce fait, la biodisponibilité et les effets de la cytokine se trouvent régulés. Compte tenu des nombreuses activités attribuées au système IL1 (réponse pro-inflammatoire, remodelage, tissulaire, angiogenèse, croissance, etc.), une anomalie du contrôle local de ces activités, notamment par le dysfonctionnement du taux de sILR2, pourrait être associée au développement de l'endométriose.

L'antagoniste shrIL12 bloque le développement de l'endométriose *in vivo*

Dans un récent travail publié dans la revue *American Journal of Pathology*, nous avons montré que la forme soluble humaine recombinante (shr) de l'IL1R2 - sILR2 - inhibait efficacement la capacité du tissu endométrial à envahir, croître et se disséminer dans la cavité péritonéale de l'hôte, et bloquait les voies pro-angiogéniques, anti-apoptotiques et protéolytiques [9]. En effet, des injections

répétées de sIL1R2 (5 µg/kg) par voie intra-péritonéale à des souris modèles d'endométriose entraînent une baisse significative du nombre et du volume des lésions par rapport à l'injection d'un placebo (solution saline). L'étude moléculaire de ces lésions a révélé une diminution des récepteurs d'adhésion (intégrines αv et β) indispensables à l'attachement des lésions aux tissus de l'hôte. D'autre part, nous avons noté après administration de sIL1R2 une inhibition du processus de protéolyse indispensable au caractère invasif des lésions via le rétablissement du rapport entre les métalloprotéases MMP2 et MMP9 et leurs protéines régulatrices dites TIMP1 et TIMP2 (*tissue inhibitor of metalloproteinases*). De plus, sIL1R2 stimulait l'apoptose visiblement via un rééquilibrage du rapport Bax/Bcl2 en faveur de Bax, un facteur pro-apoptotique, et au détriment de Bcl2, dont l'action est anti-apoptotique. Enfin, la molécule shrIL1R2 inhibait aussi le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), facteur angiogénique majeur. Cette étude offre une preuve que la forme shrIL1R2 peut altérer la croissance ectopique de

tissu endométrial, son remodelage et sa survie *in vivo*. Il est donc intéressant d'envisager de tester cette molécule chez des patientes souffrant d'endométriose. Cet essai devrait être facilité par les résultats d'une étude de phase I évaluant l'innocuité et la tolérance de la forme shrIL1R2 chez 28 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ; cette étude n'a pas révélé d'événements graves, de toxicités limitant la dose, de réactions au site d'injection ou de développement d'anticorps neutralisants contre l'IL1R2. De plus, les paramètres pharmacocinétiques indiquaient une biodisponibilité de 65 % et une demi-vie sérique de 58 heures [10]. Ces résultats plaident en faveur de l'implication d'un déficit de sIL1R2 chez les femmes développant une endométriose. Cette voie pourrait donc constituer une cible thérapeutique de choix dans cette maladie. ♦

shrIL1R2, a potential candidate to treat endometriosis

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2389-98.
2. Farquhar C. Endometriosis. *Br Med J* 2007 ; 334 : 249-53.
3. Akoum A, Al-Akoum M, Lemay A, et al. Imbalance in the peritoneal levels of interleukin 1 and its decoy inhibitory receptor type II in endometriosis women with infertility and pelvic pain. *Fertil Steril* 2008 ; 89 : 1618-24.
4. Kondera-Anasz Z, Sikora J, Mielczarek-Palacz A, et al. Concentrations of interleukin (IL)-1α, IL-1 soluble receptor type II (IL-1 sRII) and IL-1 receptor antagonist (IL-1 Ra) in the peritoneal fluid and serum of infertile women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 ; 123 : 198-203.
5. Akoum A, Lawson C, Herrmann-Lavoie C, et al. Imbalance in the expression of the activating type I and the inhibitory type II interleukin 1 receptors in endometriosis. *Hum Reprod* 2007 ; 22 : 1464-73.
6. Lawson C, Bourcier N, Al-Akoum M, et al. Abnormal interleukin 1 receptor types I and II gene expression in eutopic and ectopic endometrial tissues of women with endometriosis. *J Reprod Immunol* 2008 ; 77 : 75-84.
7. Orlando S, Sironi M, Bianchi G, et al. Role of metalloproteinases in the release of the IL-1 type II decoy receptor. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 31764-9.
8. Bossu P, Visconti U, Ruggiero P, et al. Transfected type II interleukin-1 receptor impairs responsiveness of human keratinocytes to interleukin-1. *Am J Pathol* 1995 ; 147 : 1852-61.
9. Khoufache K, Kibangu Bondza P, Noria Harir, et al. Soluble human IL-1 receptor type 2 inhibits ectopic endometrial tissue implantation and growth : identification of a novel potential target for endometriosis treatment. *Am J Pathol* 2012 ; 181 : 1197-205.
10. Caldwell J, et al. Results of a phase 1 safety and pharmacokinetic study of interleukin-1 receptor in rheumatoid arthritis. *Proc Eur League against Rheum* 2002 (abstract FR10098).

STRESS, TRAUMATISMES ET INSOMNIES

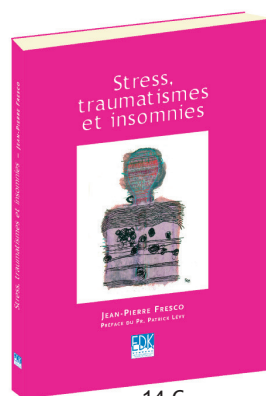
de Jean-Pierre FRESCO

L'insomnie c'est

1 Français sur 5

1 personne âgée sur 3

qui en souffrent



14 €

ISBN : 978-2-8425-4175-0

Une étude sur les liens entre stress, traumatismes et insomnies.

Une réflexion philosophique et sociétale sur les conditions de travail et de vie d'aujourd'hui.

Une analyse d'un mal fréquent mais encore peu compris.

edp sciences

Ouvrage disponible sur : www.edition-sciences.com

