

Le facteur inhibant la migration des macrophages, une cytokine clé dans l'endométriose

Ali Akoum^{1,2}, Khaled Khoufache¹

➤ L'endométriose est une complication gynécologique chronique qui affecte 10 à 15 % des femmes en âge de procréer. Elle est définie par la présence de lésions extra-utérines ressemblant à l'endomètre d'un point de vue histologique. Elle provoque des douleurs pelviennes dans 35 à 50 % des cas et entraîne une infertilité chez 50 % des patientes. Aujourd'hui encore son diagnostic demeure long et difficile. Le traitement de première intention vise à induire un état hypo-œstrogénique qui peut être complété par un geste chirurgical. Toutefois, ces deux approches thérapeutiques sont plus d'ordre symptomatique que curatif, et ont un coût élevé. Il est donc important d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour une meilleure prise en charge des patientes [1, 2].

Le dysfonctionnement du système immunitaire, un facteur de risque majeur d'endométriose

L'endométriose serait la conséquence de menstruations rétrogrades, un phénomène présent chez 90 % des femmes. Ce phénomène correspond à une inversion du flux sanguin vers la cavité pelvienne, observé lors des menstruations, qui pourrait conduire à l'implantation et à la prolifération de l'endomètre à l'extérieur de l'utérus. La survie de cet endomètre ectopique s'expliquerait par un déséquilibre de l'expression respective des protéines Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) et Bax (*Bcl-2-associated x protein*). De plus, ce déséquilibre serait concomitant d'une surexpression des molécules d'adhésion (intégrine chaîne- αV et $-\beta 3$),

des métalloprotéases (*matrix metalloproteinases*, MMP) capables de dégrader la matrice extracellulaire, et des facteurs angiogéniques impliqués dans la néovascularisation locale, comme l'IL-8 (interleukine-8) et le VEGF (*vascular endothelial growth factor*).

Si les menstruations rétrogrades touchent 90 % des femmes, seules 10 % développent une endométriose. Chez ces femmes, une altération de la surveillance par le système immunitaire local est suspectée. En effet, lors de la survenue d'une endométriose, 95 % des cellules retrouvées dans le liquide péritonéal sont des macrophages actifs dont la fonction phagocytaire est altérée. Ils sont responsables d'une augmentation, dans le liquide péritonéal, de la concentration en cytokines et en facteurs de croissance [3]. Le MIF (*macrophage migration inhibitory factor*), facteur d'inhibition de la migration des macrophages, pourrait être impliqué dans cette situation anormale.

Le facteur d'inhibition de la migration des macrophages MIF

Le MIF est une protéine homotrimerique de 12,5 kDa, constituée de 115 acides aminés et codée par un seul gène situé sur le chromosome 22. C'est une cytokine exprimée de manière constitutive par les cellules immunitaires, endocriniennes et épithéliales. Sa sécrétion ne dépend pas d'une séquence signal. Une fois libéré dans le milieu extracellulaire, le MIF agit de façon autocrine (c'est-à-dire sur la cellule qui le produit), mais aussi paracrine (sur les cellules voisines). Il stimule sa propre production, mais

¹Laboratoire d'endocrinologie de la reproduction, centre de recherche, hôpital Saint-François d'Assise, CHUQ, université Laval, 10, rue de l'Espinau, Québec (Québec), G1L3L5, Canada.

²Département d'obstétrique et gynécologie, faculté de médecine, université Laval, 10, rue de l'Espinau, local D0-711, Québec (Québec), G1L3L5, Canada.

khaled.khoufache.1@ulaval.ca

également celle d'autres médiateurs de l'inflammation comme des cytokines et des prostaglandines, permettant l'activation et la prolifération de cellules immunitaires dont les macrophages et les lymphocytes. Il intervient dans la réponse immunitaire à médiation cellulaire en induisant la production d'IL-12 par les macrophages, favorisant la réponse des lymphocytes de type Th1. Récemment, le MIF a été aussi décrit comme étant une enzyme.

L'analyse cristallographique de la molécule, réalisée sur un complexe formé avec l'acide p-hydroxyphénylpyruvique, l'un de ses substrats connus, a révélé l'existence d'un site actif au niveau d'une cavité hydrophobe située entre deux sous-unités adjacentes de l'homotrimer. Grâce à cette découverte, des inhibiteurs spécifiques ont pu être développés. Ils ont permis de montrer un rôle du MIF dans plusieurs pathologies : la polyarthrite rhumatoïde, le diabète, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la dermatite, la glomérulonéphrite, le choc septique et plusieurs cancers [4].

Les taux de MIF sont anormalement élevés dans l'endométriose

Des études effectuées dans notre laboratoire ont révélé des concentrations élevées de MIF dans le liquide péritonéal et le sang périphérique de femmes atteintes d'endométriose [5]. Cette production de la cytokine dépend du cycle menstruel. Elle n'est en effet observée qu'en fin de phase proliférative, en début de phase sécrétoire et en fin de cycle [6], suggérant qu'elle est contrôlée par des hormones ovariennes.



Le MIF est également très présent au sein de l'endomètre. Des dosages réalisés au niveau de l'endomètre eutopique (*i.e.* l'endomètre situé en position normale) montrent des taux plus élevés chez les femmes atteintes d'endométriose que chez les femmes témoins, ceux-ci étant corrélés avec la sévérité de l'endométriose et l'intensité des principaux symptômes de la maladie (douleurs et infertilité) [7, 8].

Le MIF, une cible thérapeutique sérieuse pour l'endométriose

La production locale de MIF par les cellules endométriosiques, ainsi que ses propriétés pro-inflammatoires et angiogéniques, suggèrent que cette cytokine joue un rôle clé dans les étapes précoces de la maladie, le déclenchement et le maintien des principaux symptômes. Nous avons montré récemment que l'exposition de souris *nude* (*nu/nu*)¹, atteintes d'endométriose, à un antagoniste du MIF, l'ISO-1 ([S,R]-3-[4-hydroxyphényl]-4,5-dihydro-5-isoxazole ester méthylique de l'acide acétique), bloquait le développement de la pathologie [9]. En effet, l'administration d'une dose de 4 mg/kg d'ISO-1 par voie intrapéritonéale pendant 14 jours permet de réduire la prolifération, l'invasion et la dissémination des lésions tissulaires. Le nombre et le volume des lésions collectées à partir des souris traitées sont significativement inférieurs à ceux mesurés dans des souris exposées à une solution saline utilisée comme contrôle. Fait intéressant, le traitement ISO-1 réduit également le nombre d'organes colonisés par l'endométriose.

¹ Les souris *nude* présentent une mutation du gène *Foxn1* (*Forkhead box N1*), situé sur le chromosome 11 qui provoque une aplasie du thymus. Elles ont un déficit du système immunitaire qui se traduit par une absence de lymphocytes T.

L'analyse par PCR des cellules isolées des lésions de souris traitées par ISO-1 a révélé une forte expression de Bax (pro-apoptotique) associée à une diminution de celle de Bcl-2 (anti-apoptotique). Au contraire, l'expression des protéines d'adhésion (intégrine chaîne- αV et $\beta 3$), de remodelage de la matrice extracellulaire (MMP1 et 2), d'inflammation (COX2 : cyclo-oxygénase-2) et d'angiogenèse (VEGF) est quant à elle réprimée. Ces observations ont été récemment confirmées chez des souris déficientes en MIF (MIF KO) [9]. Ces souris développent des lésions qui sont moins nombreuses et significativement plus petites que celles observées chez des souris sauvages. Inversement, l'injection aux souris MIF KO, de MIF, sous la forme de protéine recombinante, provoque une augmentation du nombre et du volume des lésions. De manière intéressante, l'implantation de l'endomètre utérin isolé de souris MIF KO dans des souris sauvages réduit significativement le nombre et la taille des lésions d'endométriose. Dans ce cas, l'analyse moléculaire des lésions a montré un rapport Bcl-2/Bax faible et une diminution de l'expression de COX2 et de VEGF. Ces données démontrent pour la première fois que le MIF agit directement sur la croissance et la progression de lésions d'endométriose *in vivo*. Cette action du MIF peut être abolie par l'ISO-1, un antagoniste spécifique qui est bien toléré par les animaux. L'ISO-1 pourrait ainsi représenter une alternative au traitement médical actuel de l'endométriose basé sur l'induction d'un état hypo-œstrogénique, qui est souvent associé à un taux de récurrence élevé et à de nombreux effets secondaires. ♦

Macrophage migration inhibitory factor: a key cytokine for endometriosis

LIENS D'INTÉRÊT

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

REMERCIEMENTS

Les auteurs souhaitent remercier le Pr Stéphane Bretagne (PU-PH), chef de service de parasitologie au CHU Saint-Louis (Paris, France) et le Dr Aida Bairam, directrice de recherche au CHUQ de Québec (Québec, Canada) pour la relecture de l'article.

RÉFÉRENCES

1. D'Hooghe TM, Fazleabas A, Giudice LC *et al.* Defining future directions for endometriosis research: workshop report from the 2011 world congress of endometriosis in Montpellier, France. *Reprod Sci* 2013 ; 5 : 483-99.
2. Khoufache K, Akoum A. shrl1R2, a potential candidate to treat endometriosis. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 12 : 1097-8.
3. Khoufache K, Michaud N, Harir N *et al.* Anomalies in the inflammatory response in endometriosis and possible consequences: a review. *Minerva Endocrinol* 2012 ; 1 : 75-92.
4. Al-Abed Y, VanPatten S. MIF as a disease target: ISO-1 as a proof-of-concept therapeutic. *Future Med Chem* 2011 ; 3 : 45-63.
5. Morin M, Bellehumeur C, Theriault MJ *et al.* Elevated levels of macrophage migration inhibitory factor in the peripheral blood of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2005 ; 4 : 865-72.
6. Kats R, Al-Akoum M, Guay S *et al.* Cycle-dependent expression of macrophage migration inhibitory factor in the human endometrium. *Hum Reprod* 2005 ; 20 : 3518-25.
7. Akoum A, Metz CN, Al-Akoum M *et al.* Macrophage migration inhibitory factor expression in the intrauterine endometrium of women with endometriosis varies with disease stage, infertility status, and pelvic pain. *Fertil Steril* 2006 ; 5 : 1379-85.
8. Kats R, Metz CN, Akoum A. Macrophage migration inhibitory factor is markedly expressed in active and early-stage endometriotic lesions. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 2 : 883-9.
9. Khoufache K, Bazin S, Girard K *et al.* Macrophage migration inhibitory factor antagonist blocks the development of endometriosis, *in vivo*. *PLoS One* 2012 ; 5 : e37264.
10. Rakhila H, Girard K, Leboeuf M *et al.* Macrophage migration inhibitory factor is involved in ectopic endometrial tissue growth and peritoneal-endometrial tissue interaction, *in vivo*: a plausible link to endometriosis development. *PLoS One* 2014 ; 10 : e110434.



Tarifs d'abonnement m/s - 2015

**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

**Bulletin d'abonnement
page 933 dans ce numéro de m/s**

