

Le 30 octobre 2018 (diffusion à 12h heure de Paris)

Communiqué de presse

Une équipe internationale identifie une molécule clé dans la régulation du système immunitaire liée à une nouvelle maladie génétique

Alors que le prix Nobel 2018 de médecine a permis de mettre en avant les promesses de l'immunothérapie en oncologie, les travaux d'une équipe internationale apportent un nouvel éclairage sur une molécule appelée TIM-3 qui jouerait un rôle clé dans la régulation de la réponse immunitaire.

Des scientifiques et médecins de l'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill (IR-CUSM) et de l'Hôpital de Montréal pour enfants du CUSM (HME-CUSM), de l'Université McGill, en collaboration avec des équipes françaises de l'AP-HP (hôpital Necker-Enfants malades et Saint-Louis), de l'Inserm, de l'Université Paris-Descartes, de l'Université Paris-Diderot et de l'Institut Imagine à l'hôpital Necker-Enfants malades, viennent de montrer que cette protéine pourrait être la prochaine cible dans le cadre de traitements par immunothérapie chez les patients atteints de cancer et d'autres maladies.

Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans la revue scientifique Nature Genetics, lundi 29 octobre.

Les chercheurs ont montré que lorsque la protéine TIM-3 est supprimée ou inactive, le système immunitaire devient complètement dérégulé et les lymphocytes T sont suractivés de façon incontrôlée – résultant en une forme rare de lymphome (cancer des lymphocytes): lymphome T sous-cutané de type panniculite (LTSCP).

L'équipe a identifié deux mutations fondatrices à l'origine de ce syndrome, qui agissent directement sur la protéine TIM-3 en l'empêchant de s'exprimer à la surface des lymphocytes, et donc d'attaquer les cellules cancéreuses. Ils se sont également aperçus, au fil des recherches, que cette forme de lymphome associée à la suractivation de la réponse immunitaire était un syndrome plus répandu qu'ils ne le pensaient. Les deux mutations ont été trouvées chez des personnes d'origine est-asiatique, australienne, et polynésienne ainsi que chez patients d'origine qu'européenne.

Ces travaux sont partis du constat par les équipes de l'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill (IR-CUSM) et de l'Hôpital de Montréal pour enfants du CUSM (HME-CUSM), de la présence chez un frère et une sœur de la même forme rare de lymphome. Après séquençage de leurs génomes, les chercheurs découvrent alors que les deux patients sont porteurs de la même mutation sur un gène appelé HAVCR2 qui code pour TIM-3 et qu'elle a été transmise par leurs parents.

En échangeant avec des collaborateurs en Australie et en France, les équipes s'aperçoivent qu'ils ont eux aussi des cas similaires de patients qu'ils avaient identifiés comme porteurs de la même mutation (Tyr82Cys), qui semblent pour la plupart être de descendance est-asiatique

ou polynésienne. Une autre mutation (Ile97Met), sur le même gène, est identifiée chez des patients d'origine européenne. Une étude fonctionnelle de ces mutations, menée à Paris, confirme leur responsabilité dans cette nouvelle maladie génétique. En tout, ce sont 17 cas pédiatriques et adultes qui font l'objet de cette publication scientifique.

« La découverte de cette mutation a permis de mettre en lumière un mécanisme jusqu'alors non décrit qui permettait d'expliquer à la fois la présentation clinique et l'évolution très particulière de ces lymphomes sous traitements immunosuppresseurs », explique le Dr David Michonneau, du service d'hématologie-greffe de l'hôpital Saint-Louis AP-HP et de l'université Paris Diderot.

Pour le Dr Geneviève de Saint Basile, du laboratoire « Base moléculaire des anomalies de l'homéostasie immunitaire » Inserm à l'Institut Imagine et du centre d'étude des déficits immunitaires de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, « les résultats de cette collaboration démontrent le rôle régulateur de la molécule TIM-3 chez l'homme et apportent également des arguments forts pour reconsidérer cette entité comme une pathologie inflammatoire plutôt que maligne et pour favoriser l'emploi d'immunosuppresseurs dans son traitement ».

Le Dr Nada Jabado, chercheuse et hémato-oncologue à l'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill à Montréal, conclut ainsi que « Pour ces patients atteints de cette forme rare de lymphome, nos résultats renforcent l'utilisation de traitements immunosuppresseurs qui vont donner de bien meilleurs résultats et moins d'effets secondaires que les chimiothérapies cytotoxiques ».

Les chercheurs tentent maintenant de voir si des patients atteints de maladies auto-immunes comme le lupus – maladie où le système immunitaire se retourne contre l'organisme lui-même – n'auraient pas de dysfonctionnement au niveau de TIM-3. Il y aurait également des perspectives prometteuses pour le traitement et la compréhension de maladies infectieuses comme le VIH/Sida ou même le paludisme.

Source :

Germline HAVCR2 mutations altering TIM 3 characterize subcutaneous panniculitislike T cell lymphomas with hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome

Tenzin Gayden 1,31, Fernando E. Sepulveda 2,31, Dong-Anh Khuong-Quang 3,4,31, Jonathan Pratt 1,31, Elvis T. Valera 1,5, Alexandrine Garrigue 2, Susan Kelso 6,7, Frank Sicheri 6,7, Leonie G. Mikael 1, Nancy Hamel 8, Andrea Bajic 1, Rola Dali 9, Shriya Deshmukh 10, Dzana Dervovic 6, Daniel Schramek 6,7, Frédéric Guerin 2, Mikko Taipale 7, Hamid Nikbakht 1,9, Jacek Majewski 1,11, Despina Moshous 12, Janie Charlebois 13, Sharon Abish 13, Christine Bole-Feysot 14, Patrick Nitschke 15, Brigitte Bader-Meunier 12, David Mitchell 13, Catherine Thieblemont 16,17, Maxime Battistella 17,18, Simon Gravel 11, Van-Hung Nguyen 19, Rachel Conyers 3,4, Jean-Sebastien Diana 12, Chris McCormack 20,21, H. Miles Prince 22, Marianne Besnard 23, Stephane Blanche 12, Paul G. Ekert 3,4, Sylvie Fraitag 24, William D. Foulkes 1,8, Alain Fischer 12,25,26, Bénédicte Neven 12,26,32, David Michonneau 17,27,32, Geneviève de Saint Basile 2,28,32* and Nada Jabado 1,29,30,32*

À propos de l'Institut de recherche du CUSM: L'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill (IR-CUSM) est un centre de recherche de réputation mondiale dans le domaine des sciences biomédicales et de la santé. Établi à Montréal, au Canada, l'Institut, qui est affilié à la faculté de médecine de l'Université McGill, est l'organe de recherche du Centre universitaire de santé McGill (CUSM) – dont le mandat consiste à se concentrer sur les soins complexes au sein de sa communauté. L'IR-CUSM compte plus de 420 chercheurs et près de 1 200 étudiants et stagiaires qui se consacrent à divers secteurs de la recherche fondamentale, de la recherche clinique et de la recherche en santé évaluative aux sites Glen et à l'Hôpital général de Montréal du CUSM. Ses installations de recherche offrent un environnement multidisciplinaire dynamique qui favorise la collaboration entre chercheurs et

tire profit des découvertes destinées à améliorer la santé des patients tout au long de leur vie. L'IR-CUSM est soutenu en partie par le Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS) ircusm.ca

A propos de l'AP-HP : L'AP-HP est le premier centre hospitalier universitaire d'Europe, organisé autour des 7 Universités de Paris et de la région Ile-de-France. Elle est étroitement liée à tous les grands organismes de recherche (CNRS, INSERM, CEA, INRA, Institut Pasteur, etc.) dans le cadre d'unités mixtes de recherche de ses 10 groupes hospitaliers. Elle compte trois Instituts Hospitalo-Universitaires d'envergure mondiale. Acteur majeur de la recherche appliquée et de l'innovation en santé, le CHU de Paris a créé un maillage de structures d'appui à l'organisation de la recherche et à l'investigation : 14 unités de recherche clinique, 17 centres d'investigation clinique, 4 centres de recherche clinique et 2 centres pour les essais précoces, 12 plateformes de collections biologiques, 2 sites intégrés de recherche sur le cancer, un entrepôt de données de santé recueillant les données de soins des 8 millions de patients vus chaque année. Les chercheurs de l'AP-HP signent annuellement près de 10 000 publications scientifiques et plus de 4 450 projets de recherche sont aujourd'hui en cours de développement, à promotion académique ou industrielle, nationaux, européens et internationaux. Détentrice d'un portefeuille de plus de 500 brevets, de bases de données et de matériels biologiques uniques, l'AP-HP valorise les travaux de recherche remarquables des biologistes et cliniciens chercheurs de ses hôpitaux. Près de la moitié des innovations brevetées sont licenciées à des entreprises du monde entier et sont à l'origine de la création de près de 60 jeunes entreprises. <http://www.aphp.fr>

A propos de l'Hôpital universitaire Necker-Enfants malades AP-HP : L'hôpital universitaire Necker-Enfants malades propose l'ensemble des spécialités médicales et chirurgicales pédiatriques, un service d'accueil des urgences pédiatriques, une maternité de type 3 et des services adultes très spécialisés (néphrologie, transplantation rénale, hématologie, maladies infectieuses). Il est le siège du SAMU 75, AP-HP. Hôpital de recours pour le traitement de pathologies lourdes et complexes, ses équipes ont développé une approche médicale de haut niveau grâce à la forte synergie entre les unités cliniques, le plateau technique et les unités de recherche qui font de l'hôpital un acteur important de la recherche clinique avec plus de 500 projets en cours. Il abrite près de 60 centres de référence ou de compétence de maladies rares. Ses 5 000 professionnels prennent en charge plus de 500 000 patients par an, dont près de 17% viennent de province ou de l'étranger.

À propos de l'Institut Imagine : Premier pôle européen de recherche, de soins et d'enseignement sur les maladies génétiques, l'Institut Imagine a pour mission de les comprendre et les guérir. L'Institut rassemble 900 des meilleurs médecins, chercheurs et personnels de santé dans une architecture créatrice de synergies. C'est ce continuum inédit d'expertises, associé à la proximité des patients, qui permet à Imagine d'accélérer les découvertes et leurs applications au bénéfice des malades. www.institutimagine.org –

A propos de l'Inserm : L'Inserm est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du ministère de la Santé et du ministère de la Recherche. Dédié à la recherche biologique médicale et à la santé humaine, il se positionne sur l'ensemble du parcours allant du laboratoire de recherche au lit du patient. Sur la scène internationale, il est le partenaire des plus grandes institutions engagées dans les défis et progrès scientifiques de ces domaines.

À propos de l'Université Paris Descartes : L'Université Paris Descartes, l'université des sciences de l'Homme et de la santé à Paris. Avec ses 9 Unités de Formation et de Recherche (UFR) et son IUT, l'Université Paris Descartes couvre l'ensemble des connaissances en sciences de l'Homme et de la santé. Seule université francilienne réunissant médecine, pharmacie, dentaire et maïeutique, son pôle santé est internationalement reconnu pour la qualité de ses formations et l'excellence de sa recherche.

À propos de l'université Paris Diderot : Au cœur de l'économie mondiale de la connaissance et de l'innovation, l'université Paris Diderot est l'une des plus importantes universités pluridisciplinaires de recherche intensive française de dimension internationale. Elle offre, à ses 30 000 étudiants, des formations diversifiées dans les domaines : Arts, lettres, langues – Sciences humaines et sociales – Sciences économiques et sociales – Sciences, technologie – Médecine, Odontologie. L'excellence de ses 87 laboratoires, associés à de grands organismes, confère à Paris Diderot un statut d'acteur majeur de la recherche française. L'université est installée dans un quartier en pleine expansion, Paris Rive gauche dans le 13^e arrondissement, près de la Bibliothèque Nationale de France et du plus important incubateur de start-up au monde, Station F. Elle participe activement à la vie socio-économique de la capitale. www.univ-paris-diderot.fr



McGill

Contacts presse :

Béatrice Parinello-Froment, beatriceparrinello@bpfconseil.com, 06 63 72 16 06

Justine Germond, justine@bpfconseil.com , 06 30 19 79 77

Pauline Rodrigue-Moriconi, pauline.rodrigue@institutimagine.org, 06 77 23 71 19