

SEP : la piste des lymphocytes T dirigés contre le virus Epstein-Barr à l'essai

Sue Hughes, Stéphanie Lavaud

16 mai 2017

Boston, Etats-Unis — Dans une étude préliminaire de phase 1, l'injection de lymphocytes T dirigés contre le virus d'Epstein-Barr s'est traduite par une amélioration notable des symptômes de quelques patients atteints de sclérose en plaques (SEP). Ces résultats prometteurs ont été présentés à Boston par le **Dr Michael Pender** sous forme de poster (University of Queensland, Brisbane, Australie) lors du [congrès de l'American Academy of Neurology](#) (AAN) 2017 ^[1,2].

« Nous sommes très enthousiasmés par ces résultats, a commenté le Dr Pender à Medscape Medical News. S'ils sont validés chez un plus grand nombre de patients, cela confirmerait l'hypothèse que le virus Epstein-Barr (EBV) et le mauvais contrôle par les lymphocytes T des cellules B infectées par l'EBV ont un rôle causal dans la SEP. Et, pour la première fois, cela mettrait l'accent sur une thérapie qui vise la cause de la maladie. »

L'hypothèse d'un défaut du contrôle immunitaire

L'idée repose sur l'hypothèse infectieuse de la SEP qui veut que le virus Epstein-Barr (EBV) joue un rôle causal dans le développement de cette maladie auto-immune – une hypothèse émise pour la première fois en 2003. Suivant ce schéma, l'EBV infecterait les lymphocytes B et provoquerait une attaque de myéline du cerveau et de la moelle épinière. Sachant que 90% de la population mondiale est infectée par l'EBV, mais que la plupart des personnes ne déclenchent pas la maladie, le Dr Pender est parti du principe que les lymphocytes T tueurs CD8 tiennent habituellement les lymphocytes B (LB) sous contrôle, mais que les patients qui développent la maladie présentent, eux, un défaut de ce contrôle immunitaire. Il a imaginé qu'en sensibilisant les lymphocytes T du patient contre le virus EBV – une technique appelée immunothérapie adoptive – les lymphocytes T seraient alors capables de maintenir les cellules B infectées sous contrôle, entraînant une amélioration de la SEP.

Dans cette étude, les chercheurs ont donc isolé les lymphocytes T de patients atteints de SEP et les ont boostés en laboratoire pour les amener à cibler les lymphocytes B infectés par l'EBV. Les cellules T ainsi dirigées contre l'EBV ont ensuite été ré-administrées à chacun des patients, sur un mode autologue, et suivant des doses croissantes sur une période de 6 semaines. Une technique déjà utilisée pour traiter certaines tumeurs qui pourraient être associées à l'EBV, a précisé le Dr Pender.

Une amélioration symptomatique chez 3 participants

Six patients souffrant d'une sclérose en plaques progressive ont donc été traités avec des lymphocytes T (LT) autologues ciblés contre l'EBV. Sur les 6 participants, « aucun effet secondaire n'a été observé », alors que 3 participants ont vu « une amélioration clinique objective de leur symptômes » a indiqué le Dr Pender, comme une réduction de la fatigue et des améliorations de l'acuité visuelle, de la dextérité manuelle, de la faiblesse des membres inférieurs, et des spasmes involontaires.

Le chercheur a, par ailleurs, précisé qu'avant l'étude, tous les patients avaient des LT très peu réactifs vis-à-vis de l'EBV – environ 0,1%. Ce taux est passé à 48% après que les LT aient été boostés. « Et il faut noter que les patients qui ont montré le bénéfice clinique le plus important sont aussi ceux dont les LT avaient la réactivité la plus élevée contre le EBV après incubation ».

Approche sujette à controverse mais prometteuse

Le premier patient avec une SEP – progressive et secondaire – a été traité par cette approche il y a 3 ans, et le Dr Pender a affirmé « qu'il n'a connu aucune progression de la maladie depuis, et a même vu des améliorations ». Cette étude de cas a fait l'objet d'une publication dans *Multiple Sclerosis Journal* en 2014.

L'étude présentée cette année à l'AAN, est donc l'étape suivante. Le Dr Pender ne compte pas s'arrêter là et les chercheurs ont prévu de traiter au total 10 patients, souffrant tous d'une SEP progressive primaire ou secondaire.

Devant ce premier succès, il n'envisage pas non plus de limiter son traitement à ces seuls patients : « Je ne vois pas pourquoi on ne pourrait pas l'étendre aux patients en rémission ».

« Cette approche est sujette à controverse pour certains, ajoute-t-il, mais ces tous derniers résultats suggèrent que cela vaut le coup de poursuivre et que cela pourrait conduire à une stratégie de traitement totalement nouvelle dans la SEP. »

Interrogé par Medscape Medical News, le **Dr Jeffrey Cohen** (Cleveland Clinic, Ohio) a considéré que « c'est une approche qui a du sens, et les résultats sont intéressants. Pour autant, j'aurais du mal à tirer des conclusions fortes d'une petite étude en ouvert, et non contrôlée. »

L'étude a été financée par les institutions suivantes : Multiple Sclerosis Society of Queensland, Multiple Sclerosis Research Australia, et Perpetual Trustee Co Ltd