

L'ESSENTIEL

● Les virus remodelés pourraient infecter et détruire les cellules tumorales humaines sans trop affecter les tissus sains.

● Dans les cellules tumorales, ces virus dits « oncolytiques » se répliquent et produisent une armée de clones viraux capables de chercher et d'infecter plus de cellules cancéreuses.

● Près d'une dizaine de virus sont aujourd'hui testés chez l'homme comme thérapies uniques ou combinées avec des traitements existants.

● Plutôt que d'inhiber le système immunitaire, les chercheurs essaient désormais d'en faire un allié des virus pour combattre la tumeur.

LES AUTEURS



DOUGLAS MAHONEY est professeur assistant à l'université de Calgary, au Canada.



DAVID STOJDL est professeur associé à l'université d'Ottawa et chercheur au Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario.



GORDON LAIRD est journaliste notamment pour CNN, BBC, NPR... Il a remporté plusieurs prix.

Des virus anticancer

Contre certains cancers, des virus conçus pour cibler les cellules tumorales sont d'une redoutable efficacité. Il s'agit désormais de tirer parti de ce succès.

E

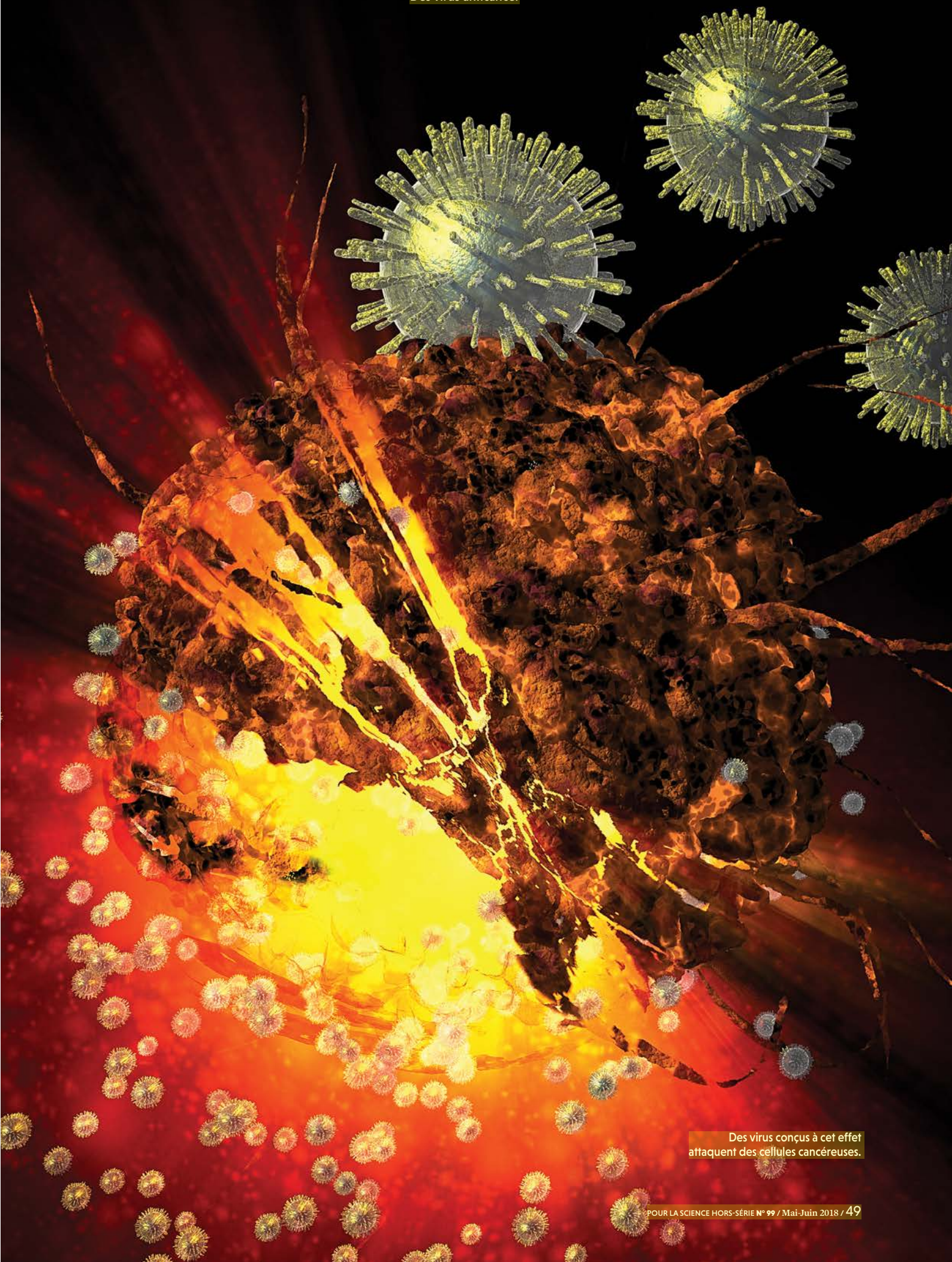
n 1904, en Italie, une femme a été confrontée successivement à deux événements mortels. D'abord, on lui a diagnostiqué un cancer du col de l'utérus, puis elle a été mordue par un chien. Les médecins l'ont alors vaccinée contre la rage à cause de la morsure et, surprise, son « énorme » tumeur a disparu. Cette « miraculée » a vécu jusqu'en 1912.

Par la suite, d'autres patientes italiennes atteintes du même cancer ont également reçu un vaccin similaire, qui consistait à l'époque en un virus de la rage actif, mais affaibli. Comme on le nota dès 1910, certaines tumeurs se sont résorbées, vraisemblablement parce que les virus affaiblis ont réussi à tuer le cancer en protégeant de la rage. Toutes ont fini par rechuter et sont décédées, mais la virothérapie oncolytique, c'est-à-dire le traitement des cancers par des virus ciblant les cellules malignes, était née !

HEURS ET MALHEURS D'UN VIRUS

Les chercheurs qui se sont intéressés à cette technique ont rencontré quelques succès sur des animaux de laboratoire. Pourtant, pendant des décennies, seuls une réponse partielle et de rares traitements efficaces chez l'homme ont permis à ce champ de recherche de subsister, aux marges de la cancérologie.

De fait, la thérapie virale contre le cancer a été confrontée à de nombreuses difficultés :



Des virus conçus à cet effet
attaquent des cellules cancéreuses.

► L'incertitude concernant les mécanismes impliqués et la façon d'utiliser des virus pour élaborer des traitements, un manque d'outils pour concevoir des souches virales plus efficaces et la réticence habituelle des médecins à infecter leurs patients avec des agents pathogènes. Les médecins ont longtemps privilégié la chimiothérapie à l'emploi de microorganismes, essentiellement parce qu'ils sont plus à l'aise avec ces médicaments et les comprennent mieux.

UNE DIZAINE DE VIRUS DANS LES STARTING-BLOCKS

Depuis le début des années 1990, la situation a changé. D'abord, les chercheurs comprennent mieux les cancers et les virus. Ensuite, ils disposent d'outils adaptés pour



Les virus peuvent littéralement détruire une cellule infectée, la faisant exploser lorsqu'ils en sortent

manipuler. Ainsi, ils révèlent les mécanismes par lesquels les virus attaquent les cellules cancéreuses. Mieux encore, ils parviennent à modifier les virus pour améliorer leur pouvoir antitumoral tout en réduisant les effets secondaires indésirables.

Et ces progrès commencent à payer. Ainsi, en 2005, un virus oncolytique a été autorisé en Chine pour traiter le cancer de la tête et du cou. En tout, près d'une dizaine d'autres sont à divers stades d'essais sur l'homme pour une large variété de cancers. Les résultats des tests les plus avancés sont encourageants : l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) pourrait approuver un ou plusieurs virus en tant que thérapie contre le cancer d'ici quelques années.

En particulier, des travaux présentés au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology en 2013 ont fait sensation : 11 % des patients d'un grand test de virothérapie contre le mélanome métastatique avancé ont vu leur cancer disparaître. Le médicament,

nommé T-VEC, est un virus *Herpes simplex* génétiquement modifié pour frapper fort. Il détruit directement des cellules cancéreuses et produit en outre une protéine (GM-CSF) qui incite le système immunitaire à attaquer le cancer. Quant aux effets secondaires de ce virus, les pires recensés lors de l'étude étaient similaires aux symptômes d'une simple grippe : fatigue, frissons, fièvre... C'est beaucoup plus supportable que ceux de beaucoup de thérapies contre le cancer.

L'entreprise Amgen, qui produit le médicament, a publié en novembre 2013 et au printemps 2014 des données sur la survie globale des patients. Ceux qui prenaient du T-VEC gagnaient quatre mois d'espérance de vie sur ceux qui ne prenaient que la protéine GM-CSF. C'est peu, mais les chercheurs sont encouragés par le fait qu'un patient sur dix a eu une rémission complète. Ce taux attribué au T-VEC surpasse celui de tous les médicaments approuvés récemment pour traiter le mélanome métastatique, y compris le *vemurafenib*, qui avait été approuvé en 2011 à la suite d'une étude parue dans le *New England Journal of Medicine* qui montrait que le cancer avait disparu chez... moins de 1 % des patients.

Dans le cas du T-VEC, un rapport plus encourageant de 2009 montrait que près de 90 % des patients qui réagissaient à la thérapie étaient encore en vie plus de trois ans plus tard. Par exemple, Sue Bohlin, une femme du New Jersey, chez qui aucun traitement standard ne fonctionnait contre son mélanome qui continuait de se répandre, s'est inscrite à l'essai clinique du T-VEC. Trois ans après le traitement, et désormais âgée de 61 ans, elle est débarrassée de son cancer.

L'objectif, bien entendu, est de généraliser le cas de Sue Bohlin, afin qu'il y ait bien plus de 11 % des patients qui voient leurs cancers disparaître. Certains des virus en essais cliniques pourraient bien permettre d'atteindre cet objectif. Pendant ce temps, les chercheurs, y compris deux d'entre nous (David Stojdl et Douglas Mahoney), continuent d'explorer diverses façons de rendre la virothérapie plus efficace pour davantage de personnes.

RENFORCER LES VIRUS

Les virus offrent une palette de caractéristiques intéressantes pour la thérapie contre le cancer, et les chercheurs essaient d'en améliorer certaines pour renforcer leur efficacité et leur sûreté. Par exemple, des virus, seuls ou avec un peu de soutien externe – nous y reviendrons –, peuvent infecter des cellules cancéreuses tout en ignorant les cellules saines, ou au moins, ne se développer correctement que dans les cellules malignes, laissant les cellules saines relativement indemnes. Une telle sélectivité est importante pour minimiser les effets