

- > 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.

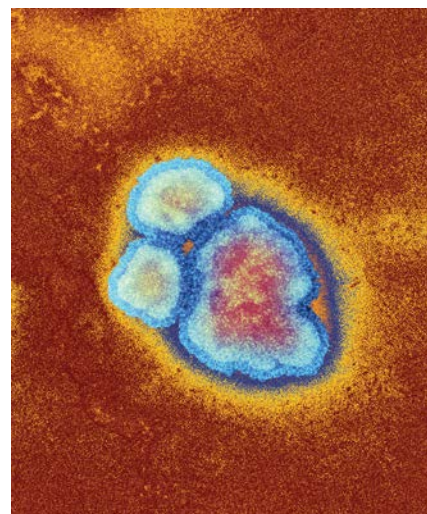
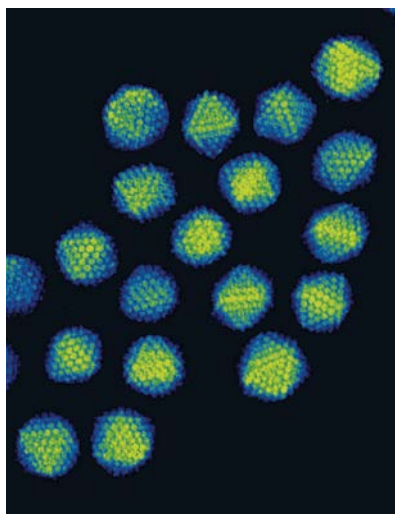
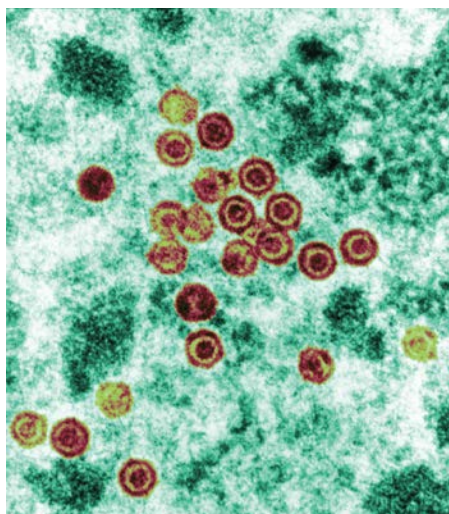
L'entreprise Amgen, qui produit le médicament, a publié en novembre 2013 et au printemps 2014 des données sur la survie globale des patients. Ceux qui prenaient du T-VEC gagnaient quatre mois d'espérance de vie sur ceux qui ne prenaient que la protéine GM-CSF. C'est peu, mais les chercheurs sont encouragés 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



Le virus *Herpes simplex*, les adénovirus et le virus de la rougeole (de gauche à droite) sont trois types de virus – parmi une dizaine – que l'on peut programmer en tueurs de cancer : ils infectent et tuent les cellules tumorales et, parfois, améliorent la réponse immunitaire contre le cancer.

secondaires, qui sont essentiellement dus à des dégâts causés sur les tissus normaux.

Une fois à l'intérieur d'une cellule cancéreuse, les virus peuvent être de puissantes machines à tuer. Aucun virus ne peut se reproduire par lui-même, mais s'il trouve les bonnes conditions dans une cellule, il peut détourner la machinerie de réplication génétique et de synthèse protéique de cette dernière pour produire de nouvelles copies de lui-même.

Dans le cas du traitement d'un cancer, un virus peut générer une armée de clones qui jaillit de la cellule tumorale infectée pour chercher et coloniser des cellules cancéreuses voisines ou même lointaines. Parfois, les virus peuvent littéralement détruire une cellule tumorale infectée, la faisant exploser lorsqu'ils en sortent ; ce procédé nommé lyse cellulaire donne son nom au principe du traitement des cancers par virus, la virothérapie oncolytique.

Dans d'autres cas, les virus tuent de façon moins spectaculaire, en incitant les cellules tumorales à déclencher une séquence d'auto-destruction, un suicide cellulaire, ou apoptose. En fin de compte, les virus utilisés comme thérapie convertissent les cellules infectées en usines qui produisent plus de médicaments avant de « déposer le bilan ».

EMPÊCHER LES RÉCIDIVES

Une autre composante avantageuse de la virothérapie est son approche polyvalente pour attaquer un cancer. De nombreux médicaments anticancéreux n'interfèrent qu'avec un seul aspect du fonctionnement cellulaire. C'est un inconvénient, car les cellules malignes finissent toujours par trouver un moyen de compenser cette entrave. Par ailleurs, les cancers sont en fait des écosystèmes de cellules toutes issues d'une cellule ancestrale altérée, mais qui sont

dotées par la suite de leurs propres aberrations génétiques. En conséquence, un médicament qui fonctionne sur certaines cellules peut ne pas fonctionner sur d'autres. Pour ces deux raisons, entre autres, les cancers deviennent parfois résistants aux traitements, permettant aux tumeurs de ressurgir. Pour pallier ces résurgences, ces récurrences, les médecins attaquent souvent le cancer sous plusieurs angles avec plusieurs types de traitements, de la même façon qu'on traite aujourd'hui le VIH. La virothérapie est, en soi, plus proche de la combinaison de thérapies que de la thérapie unique, car les virus perturbent plusieurs processus cellulaires à la fois, ce qui prévient en partie les résistances.

En plus de la destruction directe des cellules tumorales, un virus infectant une cellule déclenche plusieurs mécanismes « parallèles » qui peuvent tuer des cellules cancéreuses ayant résisté à l'infection, parmi lesquels le collapsus cardiovasculaire (voir l'encadré page suivante). Alors que les virus oncolytiques sont majoritairement sélectifs pour les cellules tumorales, certaines souches infectent également des vaisseaux sanguins tumoraux. Cette infection secondaire attire à son tour les cellules immunitaires qui endommagent les vaisseaux sanguins, diminuant le flux sanguin alimentant la tumeur.

Un autre mécanisme important implique le recrutement rapide de cellules immunitaires vers la tumeur pour combattre l'infection initiale. Cette réponse immunitaire a longtemps été perçue comme un obstacle à la réussite de la virothérapie. En effet, une attaque puissante et rapide devrait, théoriquement, supprimer les cellules infectées par les virus avant que ces derniers n'aient eu le temps d'atteindre assez de cellules. Ainsi, les