



Entre Massachusetts et New Jersey, le nouvel Eldorado des Virus Oncolytiques ?

Publié le vendredi 29 juin 2018

Voir en ligne : <https://www.france-science.org/Entre-Massachusetts-et-New-Jersey.html>

1,04 Milliards de Dollars, c'est le montant que la société Janssen, filiale du géant américain de la Biotech implanté dans le New Jersey, Johnson & Johnson, a annoncé être prête à payer pour acquérir la startup Benevir le 2 mai dernier [1]. Le géant a décidé de prendre le risque de déboursier directement 150 millions de dollars avant même le lancement des premiers essais cliniques sur le produit phare de Benevir, un virus oncolytique nommé Stealth 1H, démontrant son intérêt pour ces technologies.

Les virus oncolytiques sont des virus qui infectent préférentiellement et tuent les cellules cancéreuses plutôt que les cellules saines du patient, évitant ainsi le nombre et l'importance des effets secondaires associés aux traitements par chimiothérapie. Depuis le début du 19^{ème} siècle, les médecins ont observé que certains patients atteints de cancer entrent en rémission après une infection virale. Ces observations initiales ont permis de découvrir le rôle antitumoral de certains virus dont plus d'une douzaine sont actuellement étudiés par des chercheurs pour développer de nouveaux traitements contre les cancers [2].

La fonction antitumorale des virus oncolytiques passerait par deux canaux : une voie de toxicité directe sur la cellule et une voie d'immunomodulation. La toxicité des virus est induite par leur mécanisme de réplication au sein des cellules qui conduit à terme à leur lyse. L'environnement interne de la tumeur contient de nombreux composés qui ralentissent le recrutement des cellules immunitaires et empêchent leur maturation. Sans ce recrutement et cette maturation, les cellules immunitaires ne peuvent pas reconnaître efficacement les antigènes tumoraux dévoilés à la mort des cellules cancéreuses et ne peuvent pas envoyer de messages au système immunitaire du patient pour signaler la présence de la tumeur. Ce sont ces messages qui permettent également d'initier la production en grande quantité de cellules immunitaires dont le rôle est de détruire spécifiquement la tumeur. Le mécanisme précis de cet action des virus oncolytiques n'est pas clairement définis. Les scientifiques travaillent toutefois aujourd'hui à la modification de virus oncolytiques pour ajouter à leur surface une ou plusieurs molécules permettant de concentrer et stimuler l'action des cellules immunitaires du patient au sein de la tumeur et ainsi annuler l'effet de l'environnement intratumoral. Cette fonction d'immunostimulation induite permet également de traiter des tumeurs inaccessibles par injection intra tumorale directe (voie d'administration privilégiée) et de protéger contre les rechutes ultérieures par un mécanisme de vaccination anti-tumorale.

La majorité des traitements par virus oncolytiques développés aujourd'hui visent à traiter les mélanomes et les cancers du cerveau. Les résultats publiés le 26 juin dernier par une équipe de Duke University pour le traitement d'une forme incurable de glioblastome à l'aide d'un poliovirus modifié sont très encourageants [3]. D'autres études [4] [5] sont actuellement en cours pour démontrer l'efficacité de certains virus oncolytiques (le reovirus et le Maraba virus) sous forme non modifiée, en association avec une autre forme d'immunothérapie, les inhibiteurs de checkpoint immunitaires. Ces études visent également à développer de nouvelles voies d'administration du traitement (intraveineuse), plus particulièrement pour les cancers où l'injection intratumorale est impossible.

A ce jour, trois virus oncolytiques ont été autorisés pour un usage médical dans le monde, le RIGVIR [6], un echovirus supposé spécifique des cellules tumorales, en Lituanie, en Arménie et en Géorgie ; ONYX-015/H101, un adénovirus au mécanisme d'action mal caractérisé en Chine [7], et le troisième par la Food and Drug Administration et la European Medical Agency en 2015 [8] [9] par la société Amgen, située à Cambridge dans le Massachusetts, permet le traitement des patients en rechute après une exérèse chirurgicale de mélanome. L'Imlygic est un virus qui a été génétiquement modifié afin qu'il ne puisse se répliquer qu'au sein des cellules cancéreuses. Son mécanisme d'action précis n'est pas intégralement élucidé [10].

En parallèle de son efficacité intrinsèque, l'Imlygic est actuellement en cours d'étude clinique de Phase 2 [11] en combinaison avec des inhibiteurs de checkpoint immunitaires. Les résultats préliminaires [12] de cette étude publiés en juin 2017 ont montré un taux de réponse deux fois supérieur à celui des inhibiteurs de checkpoint seuls, passant de 7% à 13,3% pour les patients atteints de mélanomes avancés non résecables. Les résultats finaux de cette étude sont attendus pour le début de l'année 2019.

Amgen n'est pas la seule à travailler à l'utilisation de virus oncolytiques en combinaison avec des molécules thérapeutiques existantes. La biotech alsacienne Transgene, dont la filiale US est implantée à Cambridge dans le Massachusetts, a levé en novembre 2017 14,4 Millions d'euros dont 1,7 Millions venant de BPI France pour poursuivre ses développements cliniques dans ce domaine. Les résultats de ses essais cliniques de phase 3 dans le cancer du foie utilisant son virus oncolytique phare, Pexa-Vec, associé au sorafenib, un inhibiteur de kinase, doivent être communiqués d'ici 2019 [13]. Des essais de phase 2 sont également en cours en France pour une utilisation en conjugaison avec un anticorps thérapeutique, le nivolumab.

Les résultats de ces différents essais cliniques ont le potentiel d'ouvrir de nouvelles voies aux développements de traitements de plus en plus efficaces pour lutter contre le cancer et limiter les risques de rechutes.

Rédacteur :

- Damien Colin, Attaché Adjoint pour la Science et la Technologie, Consulat Général de France à Boston, deputy2-inno@ambascience-usa.org

Notes

[1] <http://ir.hc2.com/phoenix.zhtml?c=67300&p=irol-newsArticle&ID=2346266>

[2] <https://ncifrederick.cancer.gov/events/PointOfCare2017/default.asp>

[3] <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1716435>

[4] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29298865>

[5] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29298869>

[6] <https://ipfs.io/ipfs/QmXoypizjW3WknFiJnKLwHCnL72vedxjQkDDP1mXWo6uco/wiki/RIGVIR.html>

[7] <https://academic.oup.com/jnci/article/98/5/298/2522047>

[8] <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm469411.htm>

[9] <https://www.amgen.com/media/news-releases/2015/12/european-commission-approves-amgens-imlygic-talimogene-laherparepvec-as-first-oncolytic-immunotherapy-in-europe/>). Ce virus commercialisé sous le nom d'Imlygic (Talimogene Laherparepvec

[10] <https://www.imlygic.com/>

[11] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02263508>

[12] <https://www.amgen.com/media/news-releases/2017/06/amgen-presents-new-phase-2-data-on-imlygic-talimogene-laherparepvec-investigational-combination-at-asco-2017/>

[13] <https://www.transgene.fr/wp-content/uploads/2018/03/20180321-R%C3%A9sultats-2017-EN.pdf>