



PHOTO FOTOLIA

La polio pour combattre le cancer

Une étude clinique de phase I montre que l'administration d'une forme non virulente du virus de la poliomyélite augmente de façon spectaculaire la survie de patients atteints d'un glioblastome de stade avancé.

Les neurones du cerveau humain sont entourés d'un nombre équivalent de cellules de soutien (cellules gliales) qui jouent des rôles très importants dans la transmission de l'influx nerveux. Cette importance est bien illustrée par l'impact dévastateur des tumeurs touchant ces cellules gliales (les gliomes) : les patients touchés par la forme la plus fréquente de gliome, les glioblastomes, ont une survie généralement inférieure à 20 mois et de seulement 12 mois chez ceux qui sont frappés par une récurrence de ce cancer.

Ce mauvais pronostic est le reflet de l'énorme difficulté de traiter adéquatement ces tumeurs. D'une part, l'excision chirurgicale complète est difficile à réaliser, car les glioblastomes ont un caractère très invasif et s'infiltrent profondément dans le cerveau. L'élimination des cellules cancéreuses résiduelles est également compliquée par la forte résistance de ces tumeurs à la radiothérapie et aux médicaments de chimiothérapie actuellement disponibles. Le développement de nouvelles thérapies est donc absolument essentiel si on espère diminuer le fort taux de mortalité lié à ces cancers.

IMMUNOTHÉRAPIE

Une nouvelle approche pour le traitement de plusieurs types de cancer repose sur l'activation du système immunitaire, une stratégie qu'on appelle immunothérapie. L'immunité joue en effet un rôle de premier plan dans notre protection face au cancer, soit en maintenant les cellules précancéreuses dans un état latent et inoffensif, soit en les éliminant directement grâce à l'action

des lymphocytes T tueurs. Pour progresser, la plupart des cancers doivent donc développer la capacité de supprimer cette immunité naturelle en créant un climat fortement immunosuppresseur dans l'environnement tumoral. La découverte de médicaments capables de « réveiller » ce système immunitaire de façon à lui permettre de combattre le cancer représente donc une approche très novatrice, et qui suscite actuellement beaucoup d'enthousiasme pour le traitement de divers cancers, en particulier le mélanome.

ATTAQUE VIRALE

Les glioblastomes ne contiennent pas (ou très peu) de cellules immunitaires résidentes, ce qui rend impossible l'utilisation des immunothérapies actuelles basées sur l'activation de lymphocytes T tueurs présents à proximité des cellules cancéreuses. Pour contourner cet obstacle, un groupe de scientifiques ont eu l'astucieuse idée de recruter le système immunitaire en infectant les cellules cancéreuses avec le virus de la poliomyélite, un virus qui interagit avec la protéine de surface CD155 présente en grandes quantités à la surface des glioblastomes. Les scientifiques ont cependant modifié le poliovirus type 1 atténué (Sabin) avec une portion du rhinovirus type 2 (le virus du rhume) pour éviter l'infection des neurones adjacents.

Les études préliminaires indiquent que l'infection par ce virus modifié induit la relâche de fragments tumoraux qui provoquent une forte réaction inflammatoire et une activation soutenue du système immunitaire, générant des effets cyto-

toxiques suffisamment importants pour contrer le climat immunosuppresseur de la tumeur⁽¹⁾.

Au niveau clinique, les résultats sont vraiment intéressants : une étude clinique de Phase I montre que l'infusion intratumorale du virus modifié à l'aide d'un cathéter implanté chirurgicalement augmente significativement la survie des patients atteints d'une forme récurrente de glioblastomes de grade IV : alors qu'en moyenne seulement 4 % de ces patients sont encore en vie après trois ans, pas moins de 21 % de ceux traités avec le virus avaient survécu⁽²⁾. Dans certains cas, la réponse est vraiment spectaculaire : par exemple, une jeune femme qui avait été diagnostiquée avec ce cancer en 2012 alors qu'elle entreprenait ses études pour devenir infirmière est aujourd'hui mariée et travaille comme infirmière diplômée. Par contre, comme c'est le cas pour toutes les formes d'immunothérapie, certains patients ne répondent pas du tout et un défi majeur pour le développement de ces traitements demeure d'élargir la réponse thérapeutique positive au plus grand nombre de personnes possibles.

(1) Brown MC et coll. Cancer immunotherapy with recombinant poliovirus induces IFN-dominant activation of dendritic cells and tumor antigen-specific CTLs. *Sci. Transl. Med.* 2017; 9: pii: eaan4220.

(2) Desjardins A et coll. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus. *New England J. Medicine*, publié en ligne le 28 juin 2018.

**Richard
Béliveau**

Docteur en biochimie
Collaboration spéciale

