

Apprivoiser les virus pour en faire des alliés

Claude Monneret

Il n'est guère d'années sans que l'actualité nous apporte son lot d'alertes sur l'apparition ou la réapparition de virus, ces agents infectieux nécessitant un hôte, souvent une cellule, dont ils utilisent le métabolisme et ses constituants pour se répliquer. La liste des virus pathogènes affectant les pays développés ne cesse de s'allonger : virus du SIDA (1981), virus Ebola (2014, Afrique de l'Ouest), ou encore virus Zika (2015, Brésil). Ce que l'on sait moins, c'est que ces mêmes virus peuvent devenir les alliés de l'homme pour combattre les cancers ou les bactéries.

Les virus oncolytiques

L'idée d'utiliser des virus pour combattre les cancers est plus ou moins liée à la sérendipité puisque cette idée a germé dès 1904, lors de l'observation d'une rémission soudaine chez une patiente atteinte de leucémie myéloïde, qui avait contracté une infection par le virus Influenza [1]. Une seconde rémission fut observée un demi-siècle plus tard, en 1953, chez un jeune garçon de quatre ans qui, souffrant d'une leucémie lymphoïde, contracta la varicelle. En quelques jours, tandis qu'il développait le rash cutané caractéristique de cette affection, sa rate et son foie retrouvèrent un volume normal et son taux de globules blancs revint à la normale [2].

L'un des premiers virus impliqués volontairement dans cette approche fut celui de l'hépatite dont on savait les effets bénéfiques, dès 1897, vis-à-vis de certaines pathologies. Ce n'est toutefois qu'en 1949, lorsque deux patients souffrant de la maladie de Hodgkin contractèrent ce virus et entrèrent en brève rémission [3], qu'un premier essai clinique impliquant 22 patients fut entrepris. Il faut bien dire que ce fut avec un succès limité. Trois autres essais cliniques importants, avec l'administration d'autres virus, suivirent en 1952, 1958 et 1974. Malgré quelques réponses impressionnantes, d'autres études eurent moins de succès, et ces travaux furent abandonnés en raison, notamment, d'effets secondaires non négligeables.

Il faudra attendre la fin des années 1990 et l'avènement de l'ingénierie génétique pour assister à la résurgence de ces virus dits oncolytiques [4]. Une autre raison est que l'on pensait jusqu'alors que les virus oncolytiques exerçaient leur activité seulement en se répliquant dans les cellules cancéreuses, puis en les détruisant. Entre-temps, on avait réalisé que les mécanismes de protection, de réparation cellulaire et d'apoptose étaient déficients dans les cellules cancéreuses, celles-ci pouvant devenir des cibles pour certains virus. De plus, on avait appris que, au-delà de la destruction de ces cellules tumorales, ces virus stimulaient le système immunitaire, agissant en quelque sorte comme des vaccins anticancer. Le virus devenait inducteur en provoquant la migration d'effecteurs immunitaires innés et adaptatifs au site tumoral.

La plupart des virus évalués aujourd'hui pour leurs capacités à détruire les tumeurs ont été génétiquement modifiés. Ces modifications consistent en général à inactiver les gènes viraux nécessaires à leur répllication dans les cellules normales mais indispensables dans un contexte néoplasique. Néanmoins, l'efficacité de ces virus risque toujours d'être limitée par la réponse immunitaire de l'hôte et l'induction de pathologies secondaires.

Un adénovirus modifié sélectivement pour se répliquer dans les cellules présentant des mutations du gène suppresseur de tumeurs p53, l'ONYX-015, fut le premier virus à entrer en clinique en 1996 en Chine pour le traitement de cancer. Bien qu'une phase III ait montré une réponse durable par traitement intralésionnel, c'est-à-dire au sein de la tumeur, l'ONYX-015 fut entre-temps abandonné. C'est en fait une souche virale très proche, du nom de H101, qui reçut l'autorisation de mise sur le marché par les autorités réglementaires chinoises en novembre 2005 pour le traitement de cancers de la tête et du cou [5]. Toutefois, son développement hors de la Chine a été stoppé.

Il faut attendre 2015 pour voir la validation de la première virothérapie par les autorités américaines et européennes. Le talimogène laherparepvec (T-VEC) ou IMLYGIC[®], dérivé du virus de l'herpès génétiquement modifié, a été validé dans le mélanome localement avancé ou métastatique et sans métastase viscérale, sur la base des résultats d'une étude de phase III. Commercialisé en suspension pour injection sous-cutanée, cette autorisation a été accordée après une étude clinique multicentrique, ouverte et randomisée incluant 250 patients et 186 patientes [6].

RIGVIR[®] est un virus oncolytique non modifié génétiquement qui est approuvé en Lettonie (International Virotherapy Center) mais pas en Europe. Il vient d'être autorisé à l'Institut Hope4Cancer au Mexique. Il contient le virus ECHO-7, vivant, non pathogène et non modifié génétiquement. Il est administré par voie intramusculaire pour le traitement du mélanome [7].

Actuellement, quarante essais cliniques sont en cours. Parmi les virus oncolytiques les plus développés en Amérique du Nord et en Europe, figurent : le virus JX-594 (pexastimogène devacirepvec) de Transgene [8] pour les carcinomes hépatocellulaires, en étude de phase III ; le GM-CSF-expressing adénovirus CG0070 pour le cancer de la vessie [9] ; et la Reolysine[®] (pela-reorep), un variant sauvage du réovirus qui provoque l'oncolyse des cellules tumorales Ras activées, pour les cancers de la tête et du cou [10]. Au Japon, le G47 Δ , une troisième génération du virus de l'herpès HSV-1, est en essai de phase II chez des patients atteints de glioblastomes [11].

Les bactériophages

La seconde classe de virus susceptibles d'intervenir comme arme thérapeutique est celle des bactériophages, encore appelés phages (du grec *baktéria*, bâton, et *éphagon*, aoriste du verbe *esthiô*, manger [12]). Dans les années 1920-30, avant l'arrivée des antibiotiques, ceux-ci étaient couramment prescrits par les médecins pour soigner les infections bactériennes. Ces virus, prédateurs naturels de nombres de bactéries, qui laissent indemnes les cellules des mammifères et des plantes, étaient même l'apanage des compagnies pharmaceutiques comme Eli Lilly. On ne connaissait pas alors leur mode d'action et les résultats étaient aléatoires, mais c'est surtout l'arrivée massive des antibiotiques qui sonna le glas de ces phages.

Depuis quelques années maintenant, devant l'inflation grandissante des résistances aux antibiotiques, certains cherchent à réactiver ce champ thérapeutique. Les premiers résultats se situent essentiellement **au niveau de la sécurité alimentaire**.

Les intoxications d'origine alimentaire représentent un problème de santé publique puisqu'aux États-Unis, selon le « Center for Disease Control », en en dénombre 9,4 millions par an, causant 56 000 hospitalisations et environ 1 350 décès.

En France, selon l'Institut de veille sanitaire (InVS), les toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) définies par l'apparition d'au moins deux cas similaires d'une symptomatologie, en général gastro-intestinale, dont on peut rapporter la cause à une même origine alimentaire, sont estimées pour 2014 à 1 380 foyers, affectant 12 109 personnes, dont 649 (5 %) ont été hospitalisées et deux sont décédées.

Pour lutter contre ces toxi-infections alimentaires, la société américaine Intralytix [13] a mis sur le marché trois additifs alimentaires : le ListShield™, utilisé comme additif alimentaire dans la viande hachée et la volaille, qui cible la *Listeria monocytogenes* responsable de la listériose, infection grave parfois mortelle ; un mélange de trois phages sous forme d'un liquide clair légèrement opalescent, EcoShield™, qui cible la bactérie pathogène *Escherichia coli* O157:H7, comme additif dans les hamburgers ; et enfin, un cocktail de six phages, SalmoFresh™, spécialement destiné à traiter les aliments susceptibles d'être contaminés par la *Salmonella* (viande rouge et volaille). Ces phages ont reçu le feu vert de la FDA comme « Food contact notification ».

Dans le domaine thérapeutique, en France, la première utilisation des phages chez l'homme remonte à 1919 à l'Institut Pasteur et à l'hôpital Necker par Félix d'Hérelle, avec la prise en charge de cas de dysenterie à *Shigella* [14]. Tandis que les pays occidentaux délaissaient par la suite les phages au profit des antibiotiques, ceux-ci ont continué à être prescrits dans les pays de l'Europe de l'Est et dans l'URSS, mais les essais pratiqués dans ces pays ne répondent pas aux standards actuels de la recherche clinique. Il n'existe donc que peu d'essais contrôlés randomisés contre placebo.

Néanmoins, deux essais thérapeutiques de phase I-II sont en cours. Un essai clinique multicentrique a débuté en juin 2015 dans le cadre de Phagoburn, un projet collaboratif européen qui vise à évaluer l'efficacité et la tolérance des bactériophages chez les grands brûlés. Deux cocktails de bactériophages sont testés contre deux bactéries associées à des complications particulièrement graves : *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*. Deux PME sont impliquées dans ce projet : Pherecydes Pharma et Clean Cells qui a réalisé la bioproduction des cocktails de bactériophages selon les exigences pharmaceutiques actuelles [15].

Lancé en juin 2015, le second projet de recherche, du nom de PNEUMOPHAGE [16], a pour objectif de démontrer l'intérêt de la phagothérapie inhalée pour traiter les infections respiratoires aiguës à *Pseudomonas aeruginosa* (pyo). Là encore, il s'agit d'un projet collaboratif qui comprend la société DFT (Diffusion Technique Française, spécialisée dans les aérosols), la société Pherecydes Pharma (cocktail de phages et homologation) et le Centre d'étude des pathologies respiratoires de Tours.

À quand la phagothérapie en France ?

Les indications thérapeutiques potentielles de la phagothérapie sont extrêmement nombreuses. Elles peuvent revêtir, soit une stratégie de traitement « prêt-à-porter » pour la prise en charge des infections avec pronostic vital ou fonctionnel engagé à court terme [14], soit une stratégie de traitement sur mesure pour les infections chroniques sans engagement de pronostic vital ou fonctionnel à court terme.

Selon le Dr Olivier Patey de l'hôpital intercommunal de Villeneuve-Saint-Georges [17], il faut noter l'existence de l'association PHAGOTHERAPIE 2020 (association loi 1901), dont l'objet est de développer un cadre spécifique pour une utilisation régulée de la phagothérapie, et plus particulièrement de susciter et promouvoir la recherche sur la phagothérapie, de centraliser et diffuser les connaissances scientifiques, de coordonner les

initiatives et les activités des organismes publics, des chercheurs, des industriels et des soignants, de favoriser les actions et décisions en matière sanitaire, d'évaluer l'intérêt de la phagothérapie et de la phagoprophylaxie, de définir les modalités pratiques d'utilisation de la phagothérapie (besoins, compositions, indications), et enfin d'accompagner les patients désireux de bénéficier de la phagothérapie.

Les spécialistes s'accordent à dire que la réglementation actuelle comporte des normes trop sévères, en tous cas non adaptées à de nombreuses utilisations cliniques dont celle des bactériophages. Pourtant, la situation actuelle avec l'apparition de nouvelles antibiorésistances comme celle à la colistine chez *Escherichia coli* (donc transférable entre entérobactéries) [18] ne devrait que favoriser l'accès à la phagothérapie. Seul point sensible : la difficulté de garantir la stabilité des cocktails de phages. C'est pourtant bien un produit stable et prêt à l'emploi qui devra être présenté à l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM).

Le développement de la phagothérapie en France devrait limiter le tourisme médical vers la Géorgie où l'Institut Eliava à Tbilissi possède à ce jour la plus grande banque de phages et la plus grande expérience au monde.

Références

- [1] Pol J., Le Bœuf F., Diallo J.-S., Stratégies génétiques, immunologiques et pharmacologiques au service d'une nouvelle génération de virus anticancéreux, *Med. Sci.*, **2013**, 29, p. 165.
- [2] Kelly E., Russell S.J., History of oncolytic viruses: genesis to genetic engineering, *Mol. Ther.*, **2007**, 15, p. 651.
- [3] Hoster H.A., Zanes R.P. Jr, von Haam E., Studies in Hodgkin's syndrome. The association of viral hepatitis and Hodgkin's disease: a preliminary report, *Cancer Res.*, **1949**, 9, p. 473.
- [4] Moore A., Viruses with oncolytic properties and their adaptation in tumors, *Ann. N.Y. Acad. Sci. USA*, **1952**, 54, p. 945.
- [5] Garber K., China approves world's first oncolytic virus therapy for cancer treatment, *J. Natl. Cancer Inst.*, **2006**, 98, p. 298.
- [6] Gougis F., Teixeira L., Les virus oncolytiques, première validation pour une classe thérapeutique pas si nouvelle, *Oncologie*, **2016**, 18, p. 517.
- [7] Donina S. et al., Adapted ECHO-7 virus Rignvir immunotherapy (oncolytic virotherapy) prolongs survival in melanoma patients after surgical excision of the tumour in a retrospective study, *Melanoma Res.*, **2015**, 25, p. 421.
- [8] Breitbach C.J. et al., The emerging therapeutic potential of the oncolytic immunotherapeutic Pexa-Vec (JX-594), *Oncolytic Virother.*, **2015**, 4, p. 25.
- [9] Friedlander T.W. et al., Updated results of a phase I/II trial of intravesical CG0070 in patients with superficial bladder cancer after BCG failure, *J. Clin. Oncol.*, **2012**, 30(suppl. 5), abstr. 271.
- [10] Noonan A.M. et al., Randomized phase 2 trial of the oncolytic virus pelareorep (Reolysin) in upfront treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma, *Mol. Ther.*, **2016**, 24, p. 1150.
- [11] Fujihara H., Ino Y., Todo T., Oncolytic virus therapy: a new era of cancer treatment at dawn, *Cancer Sci.*, **2016**, 107, p. 1373.
- [12] <http://dictionnaire.acadpharm.org>
- [13] www.intralytix.com
- [14] Prevel R., Dufour N., Potentialités des bactériophages pour l'infectiologie moderne, *Revue de médecine interne*, **2016**, 37, p. 657.
- [15] <http://fr.pherecydes-pharma.com/etude-clinique-phagoburn.html>
- [16] <http://fr.pherecydes-pharma.com/projet-recherche-pneumophage.html>
- [17] Patey O., Place de la phagothérapie dans le traitement des infections bactériennes, Séance thématique penta-académique : « Antibiotiques, antibiorésistance et environnement : des raisons d'espérer ! » du 15 juin 2016, http://acadpharm.org/seances/html.php?zn=30&lang=fr&id=&id_doc=3285
- [18] MacGann P. et al., *Escherichia coli* harboring mcr-1 and blaCTX-M on a novel IncF plasmid: first report of mcr-1 in the United States, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2016**, 60, p. 4420.



Claude Monneret

est président honoraire de l'Académie nationale de pharmacie et directeur de recherche émérite au CNRS*.

* Institut Curie, 26 rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 05.

Courriel : claudemonneret@curie.fr