

Éditorial

Virus oncolytiques et cancer du pancréas : une approche repensée pour surmonter la résistance thérapeutique

Stéphane Bertagnoli, Louis Buscail,
Jean Cacheux, Sylvain Cussat-Blanc,
Franck Gallardo, Pierre Cordelier

En France, l'incidence (taux « standardisé monde ») du cancer du pancréas a presque doublé entre 1990 (5,3) et 2023 (11,2), avec près de 16 000 nouveaux cas en 2025, plaçant le pays parmi les plus touchés par la maladie. Ce cancer demeure ainsi un défi majeur de santé publique, en raison de l'absence de dépistage précoce et de traitements efficaces [1]. Cette situation s'explique en grande partie par une hétérogénéité moléculaire et cellulaire sans équivalent en oncologie, qui favorise l'émergence de mécanismes de résistance multiples et rend les approches thérapeutiques conventionnelles souvent inadaptées, comme c'est le cas de la chimiothérapie à base de gemcitabine, largement utilisée, mais d'une efficacité limitée. Le microenvironnement des tumeurs pancréatiques est complexe et fortement immunosuppresseur : il associe une matrice extracellulaire dense, qui limite l'infiltration des cellules immunitaires effectrices, et un infiltrat protumoral (macrophages associés aux tumeurs, cellules myéloïdes suppressives, lymphocytes T régulateurs), qui inhibe l'immunité antitumorale. La rareté des néo-antigènes tumoraux, qui réduit la reconnaissance des cellules cancéreuses par le système immunitaire, fait de ce cancer une « tumeur froide », peu réactive aux immunothérapies classiques.

Dans ce contexte, les virus oncolytiques émergent comme une alternative thérapeutique prometteuse. Capables d'infecter, de se répliquer et de détruire spécifiquement les cellules cancéreuses, ces agents biologiques possèdent, en outre, le potentiel d'induire une réponse immunitaire antitumorale, ce qui constitue un atout précieux face à l'immunosuppression caractéristique des tumeurs pancréatiques [m/s 2]. Le tropisme strict des virus oncolytiques pour les cellules tumorales est déterminant pour leur effet oncolytique et pour la sécurité de leur utilisation. Ce tropisme, ajustable à plusieurs niveaux, peut reposer sur la reconnaissance de protéines spécifiques exprimées par les cellules cancéreuses, mais, surtout, sur la capacité des virus oncolytiques à se répliquer uniquement dans des cellules tumorales qui, en raison d'altération épigénétique et de pertes d'information génétique, présentent une réponse antivirale défectueuse.

Les premiers essais cliniques de virothérapie oncolytique, réalisés dans les années 1950, ont testé une souche vaccinale du virus de la rage chez des patients atteints de mélanomatose¹, avec le constat d'une régression tumorale chez 8 des 30 patients traités. Ces essais pionniers ont posé les bases de la virothérapie oncolytique moderne. Un tournant majeur a été franchi avec l'approbation par la *Food and drug administration* (FDA) américaine, en 2015, puis par l'Agence européenne des médicaments, du talimogène laherparepvec (T-VEC), un virus oncolytique dérivé de l'herpès

simplex de type 1, modifié pour produire le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF). Ce virus a montré une efficacité remarquable pour le traitement de formes avancées de mélanome métastatique, notamment en association avec l'immunothérapie. Concernant le cancer du pancréas, le constat est tout autre. Malgré les nombreuses preuves d'activité oncolytique lors des études précliniques, et la réalisation de plus de vingt essais cliniques impliquant des virus dérivés d'adénovirus, de virus de l'herpès simplex de type 1, de parvovirus autonomes, de poxvirus, ou de réovirus, l'efficacité thérapeutique de ces approches reste à démontrer [3]. Cet échec ne s'explique pas par des difficultés techniques, telles que la production des stocks de virus oncolytiques à forte concentration, mais plutôt par des obstacles de nature biologique, et en particulier, par un défaut conceptuel.

Jusqu'à présent, la plupart des essais cliniques incluant des patients atteints de cancer du pancréas ont été conçus à partir de preuves de concept établies dans des modèles animaux d'autres types tumoraux, en supposant que la capacité des virus oncolytiques à agir sur un large spectre de cellules autorisait cette transposition. Or, cette approche a montré ses limites : le talimogène laherparepvec, par exemple, s'est avéré très efficace contre le mélanome métastatique, mais incapable d'exercer son effet oncolytique contre le cancer du pancréas. Ce constat souligne la nécessité d'une réflexion nouvelle, où l'accent doit être mis sur l'adaptation des virus oncolytiques au contexte tumoral spécifique plutôt que sur la recherche d'un virus oncolytique universel. Des travaux récents ont amorcé ce virage en testant des virus oncolytiques sur des cultures cellulaires dérivées de patients atteints de cancer du pancréas, afin d'identifier des facteurs de restriction ou des signatures moléculaires favorables à la virothérapie [4]. La prochaine étape consistera probablement à utiliser des modèles tridimensionnels, tels que des organoïdes tumoraux [m/s 5], pour mieux appréhender cette complexité et faire évoluer la virothérapie d'une vision « *one-size-fits-all* », désormais dépassée, vers une virothérapie de précision. Dans cette perspective, les interactions entre cellules cancéreuses et virus oncolytiques devront être optimisées pour obtenir une réponse thérapeutique efficace. Une autre piste particulièrement prometteuse repose sur le développement de stratégies d'évolution dirigée, consistant à soumettre ces virus à des pressions sélectives *in vitro*, voire *in vivo*, pour orienter leur évolution vers des souches

¹ Ce mot désigne la présence de plusieurs mélanomes chez une personne (ndlr).



dotées d'une sélectivité accrue pour les cellules cancéreuses, et d'une efficacité améliorée face aux mécanismes de la résistance tumorale et à la neutralisation par le système immunitaire.

En même temps que cette réflexion progresse, il est tout aussi important d'envisager des combinaisons thérapeutiques, en particulier avec des chimiothérapies telles que la gemcitabine ou le protocole FOLFIRINOX², conçues pour déclencher des mécanismes d'action complémentaires tout en évitant des effets délétères sur la réplication et la propagation virales. Concernant l'association de la virothérapie oncolytique avec l'immunothérapie, les preuves de concept expérimentales sont encourageantes, mais le bénéfice d'un transfert clinique reste incertain, d'autant que les immunothérapies actuelles sont peu utilisées dans le cancer du pancréas. Enfin, l'émergence de thérapies ciblées efficaces contre des formes mutées de l'oncogène *KRAS*, présentes dans de nombreux types de tumeurs, dont le cancer du pancréas, ouvre des perspectives pour l'évaluation de l'efficacité de combinaisons thérapeutiques avec les virus oncolytiques, notamment pour surmonter les mécanismes de résistance déjà mis en évidence dans des modèles précliniques.

Un autre obstacle majeur réside dans la complexité structurelle particulière des tumeurs pancréatiques, dont la réaction stromale³ (cellulaire et acellulaire) est prépondérante dans la masse tumorale. Cette composante stromale volumineuse complique la virothérapie : en cas d'injection d'un virus oncolytique par voie générale, voie privilégiée pour cibler à la fois la tumeur primaire et ses métastases, elle limite *de facto* la pénétration des particules virales dans le tissu tumoral, en raison de l'augmentation de la pression interstitielle et de l'effondrement de la vascularisation dont elle est responsable. Les injections intratumorales, en combinaison avec des agents altérant la matrice extracellulaire, pourraient permettre de contourner cet obstacle, tandis que les injections par voie générale pourraient être réservées au traitement des métastases, dont le stroma serait *a priori* plus permissif. Par ailleurs, les cellules tumorales, qui sont la cible des virus oncolytiques, sont dispersées dans un microenvironnement hostile (fibroblastes associés au cancer, cellules immunosuppressives, matrice extracellulaire dense), qui constitue un frein à la dissémination virale et à la propagation de l'effet thérapeutique [3]. Ces défis soulignent l'importance de modèles expérimentaux capables de reproduire fidèlement l'hétérogénéité des tumeurs pancréatiques, ainsi que le besoin de collaborations interdisciplinaires pour développer des approches adaptées, en tenant compte notamment des caractéristiques biophysiques de ces tumeurs.

Enfin, il convient de mentionner l'apport de l'intelligence artificielle et la profusion de modèles mathématiques décrivant l'infection par les virus oncolytiques. Si, beaucoup de ces modèles restent théoriques, certains, comme les modèles « à base d'agents multiples » (*agent based models*, ABM)⁴, commencent à intégrer des paramètres biologiques réalistes et à identifier des facteurs limitant l'effet oncolytique. Dans ces modèles,

chaque cellule est représentée indépendamment, tout en prenant en compte ses interactions avec les cellules voisines et le micro-environnement. Cela permet de modéliser, entre autres, l'hétérogénéité tumorale, la spatialisation et la stochasticité du processus étudié. Ces outils *in silico* pourraient jouer un rôle clé dans l'exploration des mécanismes complexes de l'interaction hôte-virus et, à terme, dans l'optimisation des virus oncolytiques pour traiter notamment le cancer du pancréas.

Dans l'ensemble, les virus oncolytiques représentent une piste thérapeutique majeure, mais dont le succès contre le cancer du pancréas est conditionné non seulement par une meilleure prise en compte de la biologie tumorale, qu'il s'agisse de l'hétérogénéité moléculaire et cellulaire ou des barrières physiopathologiques, mais également par l'intégration des sciences physiques, mathématiques et informatiques dans la conception et l'évaluation de ces outils biologiques. Ces avancées nécessiteront des efforts concertés, tant sur le plan expérimental que clinique, pour faire de la virothérapie oncolytique une approche thérapeutique efficace et personnalisée dans le traitement de cette maladie dévastatrice. ♦

Oncolytic viruses and pancreatic cancer: rethinking the approach to overcome therapeutic resistance

LIENS D'INTÉRÊT

Franck Gallardo est employé et actionnaire de la société Neovirtech SA. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Buscail L, Bournet B, Cordelier P. Role of oncogenic *KRAS* in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 17 : 153–68.
2. AHouel A, Foloppe J. Les virus oncolytiques : acteurs et vecteurs de protéines thérapeutiques contre les tumeurs. *Med Sci (Paris)* 2023 ; 39 : 845–54.
3. Redouté A, Kontopoulos N, Bertagnoli S, et al. Les virus oncolytiques pour la prise en charge du cancer du pancréas : essais en cours et perspectives thérapeutiques. *Virologie (Montrouge)* 2025 ; 29 : 293–311.
4. Schäfer TE, Knol LI, Haas FV, et al. Biomarker screen for efficacy of oncolytic virotherapy in patient-derived pancreatic cancer cultures. *EBioMedicine* 2025 ; 105 : 105219.
5. Duseti N, Iovanna J. Organoides dérivés des adénocarcinomes pancréatiques. *Med Sci (Paris)* 2020 ; 36 : 57–62.

Stéphane Bertagnoli¹, Louis Buscail², Jean Cacheux³, Sylvain Cussat-Blanc⁴, Franck Gallardo⁵ et Pierre Cordelier^{2,6}

¹Université de Toulouse, ENVT, INRAE, IHAP, Toulouse, France.

²Service de gastro-entérologie et de pancréatologie, CHU Toulouse, Université de Toulouse, Toulouse, France.

³LAAS-CNRS, Université de Toulouse, CNRS, Toulouse, France.

⁴Université Toulouse Capitole, IRIT, Toulouse, France.

⁵NeoVirTech SAS, Toulouse, France.

⁶Inserm, CNRS, CRCT (Centre de recherches en cancérologie de Toulouse), Université de Toulouse, Toulouse, France.

pierre.cordelier@inserm.fr

² FOLFIRINOX désigne une chimiothérapie associant plusieurs molécules actives (acide folinique, oxaliplatine, irinotecan, et 5-fluorouracile), déjà proposée aux personnes atteintes d'un cancer du pancréas métastatique (ndlr).

³ La réaction stromale est composée de cellules inflammatoires, de cellules conjonctives (fibroblastes), de vaisseaux et de composants de la matrice extracellulaire (ndlr).

⁴ Ces modèles sont utilisés pour étudier des phénomènes complexes, car ils permettent de simuler des interactions non linéaires entre de nombreuses entités hétérogènes, à différentes échelles (ndlr).