

## ÉPISODE PROFESSEUR DANIEL OLIVE – ANTICORPS ICT01

“En 2008, j'ai contacté un de mes amis, Marc Bonneville, qui est chercheur et expert mondial dans le domaine de l'immunité innée, en particulier du système immunitaire. Je lui dis à l'époque “Marc, on a des observations surprenantes dans nos tests in-vitro et on s'est rendu compte qu'un de nos anticorps avait des capacités d'activer la population sur laquelle tu travailles.” Comme tout chercheur il ne m'a pas cru, ce qui est normal, j'aurais fait la même chose, et une semaine plus tard, il m'a appelé pour me dire que c'était vrai, ce qui est déjà plaisant, et que ça correspondait exactement à ce qu'il attendait depuis 20 ans.”

### Générique

#### Introduction

*Comment parvient-on à une découverte scientifique ? Quels chemins faut-il emprunter, et quel rôle le temps et le hasard jouent-ils ?*

*“Dans les pas d'Archimède” est une série de podcasts d'Aix-Marseille Université qui donne la parole à ses chercheuses et ses chercheurs parmi les plus éminents pour raconter l'histoire d'une découverte qu'ils ont faite.*

*Dans cet épisode, Daniel Olive, immunologue, nous entraîne dans son laboratoire à la recherche de traitements pour combattre cancers, et autres maladies infectieuses ou auto-immunes.*

#### Épisode

Je m'appelle Daniel Olive, je suis Professeur d'immunologie à Aix-Marseille Université. J'exerce aussi mes activités hospitalières à l'Institut Paoli-Calmettes et, par ailleurs, au sein de l'Université, je suis responsable du parcours Oncologie Recherche correspondant au programme de master et de thèse.

J'ai découvert l'anticorps ICT01 qui a surtout pour capacité d'amplifier les réponses immunes et qui a comme finalité d'activer les réponses immunes en cancérologie, mais aussi dans les infections virales, et d'inhiber ces réponses dans les maladies inflammatoires auto-immunes.

#### Virgule sonore

L'histoire d'ICT01, la façon dont ça a été découvert à l'époque, c'est une affaire de hasard. Un de mes amis, Pierre Pontarotti, qui exerce à Saint-Charles, est un spécialiste de l'étude des gènes et il était spécialisé dans les gènes de la famille des butyrophilines.

Il est venu me voir pour discuter car il savait ce que je faisais en immuno-modulation et il m'a demandé si cela m'intéresserait de travailler sur une famille de gènes qu'il avait identifiée. J'ai répondu “bien sûr !” Il avait trois gènes, on a pris un des trois. Non pas que les deux autres n'étaient pas intéressants, parce que nous partions d'une famille de gènes potentiellement immuno-modulateurs.

Une fois que le choix a été fait, une étudiante du nom d'Elsa a accepté de fabriquer les anticorps correspondant à la cible. Elle a réalisé l'ensemble des tests classiques de ces années - puisque l'article avait été publié en 2002 - et au moment de passer sa thèse, on savait où l'anticorps était localisé mais nous ne lui avons trouvé aucune fonction.

À cette période-là, il n'y avait aucune piste possible et le hasard a fait que j'ai obtenu une bourse de l'Institut National du Cancer pour un étudiant, Yves, qui a démarré ses travaux en 2008. Vous noterez la césure entre 2002 et 2008, période pendant laquelle rien n'est produit car nous ne trouvions rien. Et, il a refait les tests avec des techniques plus sophistiquées.

Il était embêté car il ne trouvait toujours rien. De nouveau, le hasard : il avait oublié une plaque dans l'incubateur. Ca me fait encore rire de voir son visage. Il me demande ce qu'il a et je lui réponds que ce sont des cellules vivantes, donc que l'anticorps a fait quelque chose !

Ça n'était pas des cellules classiques, et il a commencé toutes ses expériences qui ont montré que c'était un activateur unique, d'une toute petite population de cellule, qui fait 1 à 2% des cellules du sang, et qui sont en revanche dotées de fonctions très puissantes dans les tissus, anti-virales, anti-bactériennes et anti-cancéreuses. Est-ce que ce sera un médicament efficace ? On ne le sait pas encore, mais on a trouvé quelque chose qui est vraiment ce que l'on appelle immuno-modulateur.

### **Virgule sonore**

L'hypothèse, si on stimule de façon très spécifique une cellule d'immunité innée, on sait ce que ça va faire in vitro, chez l'animal : ça va tuer une cellule infectée, une bactérie, un virus ou une cellule cancéreuse, mais en même temps, la puissance de ces acteurs c'est d'être en première ligne. Normalement, ça agit en infection virale par exemple en quelques heures, quelques jours. Et son autre fonction, c'est d'être "une étincelle", parce que on est capable de recruter à ce moment-là tout le reste des cellules immunes.

Si on veut aller plus loin, l'académique ne peut plus faire grand chose, puisqu'on bascule dans un autre monde, qui associe deux choses : d'une part un agent thérapeutique et comment créer un médicament, mais surtout comment on le fabrique pour l'utiliser chez l'homme, puisque le produit doit être produit en quantités très importantes ; d'autre part, il faut des critères très importants au niveau sécurité, c'est-à-dire qu'il faut que le produit corresponde à un produit purissime moins de 0,1% quel que soit le contaminant. Or quand j'ai commencé le projet, les coûts étaient d'environ 5 millions d'euros. Ce n'est pas avec nos budgets que nous sommes capables de faire ça.

J'ai donc abordé plusieurs investisseurs, et il m'a été impossible à l'époque d'avoir le moindre argent français, donc tout est venu d'Allemagne, de la Hollande, de la Belgique. Il y a quand même un fond français qui nous a rejoint un peu après, mais c'était un fond privé.

La société a été créée, elle s'appelle ImCheck THERAPEUTICS sur le Campus en 2015. Maintenant on pouvait passer à l'étape de production du médicament.

On a vérifié pendant des mois que l'ICT01 du singe fonctionnait exactement pareil que l'ICT01 de l'homme. Il a fallu ensuite passer à l'étape suivante et l'injecter sur le singe : de

façon heureuse il n'y a eu aucun effet secondaire chez le singe. La cellule était activée et était capable d'agir sur les autres populations immunes.

On était plutôt content. Il y a eu vraiment beaucoup d'enthousiasme chez les collègues de l'Institut Gustave Roussy, l'équivalent de Paoli-Calmettes à Paris, qui ont traité les premiers patients. Et ça s'est bien passé. C'est pour ça que l'histoire continue.

Donc si vous faites les comptes : fin des années 1990, 2015, création de la société, 2020 début des essais cliniques, et nous sommes en 2023 avec un produit avec lequel plusieurs centaines de patients ont été traités. On sait qu'il n'y a aucune toxicité, et qu'il y a des effets chez certains d'entre eux.

Le travail actuel est de comprendre pourquoi tel ou tel patient répond ou ne répond pas, comment on peut le combiner avec des immunothérapies à spectre large ou plus ciblées. On espère avoir des éléments plus probants en 2024 et pour pouvoir y apporter une réponse plus claire. Je crois que c'est important pour les étudiants et les chercheurs de savoir les choses qui vont au-delà de ce qu'on attendait.

### **Virgule sonore**

L'idée basée sur ce qu'on avait fait entre fin 1990 et 2000, c'est que l'action principale du produit ICT01 serait de tuer une cellule infectée et nous nous sommes rendus compte que cela marchait, mais l'effet le plus important est cet effet "étincelle", c'est-à-dire l'action de recruter tous les autres acteurs de l'immunité que l'on connaît. Et mon hypothèse actuelle, c'est que l'effet majeur vient des cellules recrutées. Cela veut dire qu'il va falloir ajouter des médicaments complémentaires, il va falloir aider en parallèle les autres cellules immunes. Cela va donc se construire progressivement car certains de ces médicaments sont présents et d'autres pas encore.

### **Virgule sonore**

Les essais cliniques demandent beaucoup d'argent, ImCheck THERAPEUTICS a obtenu plus de 150 millions d'euros depuis 2015, et malheureusement ça ne sera pas ée suffisant pour tester toutes les hypothèses vu le coût des essais cliniques.

Ce que l'on espère au moins avec les budgets acquis jusqu'à présent, c'est de pouvoir clarifier l'absence de toxicité puisque c'est un problème inhérent à toute immunothérapie. J'ai connu tellement d'immunothérapies prometteuses qui ont fait un flop ou ont eu des effets délétères chez le patient, donc il faut vraiment faire très attention Malgré la joie pour un patient d'être guéri un moment ou de voir sa santé améliorée ne doit pas faire oublier qu'en médecine, il faut toujours avoir un rapport coût-bénéfice.

Pour l'instant, nous sommes en Phase 1, et on se pose moins la question puisqu'on a des patients pour lesquels tous les traitements ont échoué. Mais c'est une question qui reste toujours dans nos cerveaux, surtout quand on veut traiter des patients à des stades moins avancés.

### **Virgule sonore**

Il faut être positif. Il faut rester très critique. Il faut vraiment être clair avec soi-même et imaginer de façon parfois excessive quels peuvent être les risques.

Tous mes collègues m'ont dit que j'étais fou, mais comme je suis quelqu'un de plutôt obstiné, quand je crois en quelque chose, j'ai tendance à y aller à fond.

## **Conclusion**

*Vous venez d'écouter (ou de lire) "Dans les Pas d'Archimède", la série de podcasts qui révèle les découvertes scientifiques des chercheuses et des chercheurs d'Aix-Marseille Université.*

*Cet épisode a été enregistré dans les locaux de l'École de Journalisme et de Communication d'Aix-Marseille (EJCAM). Il a été écrit, réalisé et monté par Charlotte Henry de Villeneuve et Merry Royer. La musique a été composée par Hdv qui s'est également chargé du mix. Un grand merci à Daniel Olive pour sa participation.*