

IMCHECK THERAPEUTICS

Les anticorps qui valaient des millions

En avril dernier, ImCheck Therapeutics a achevé sa première levée de fonds de 20 millions d'euros. Un montant qui reflète le potentiel des molécules anticancer que développe cette jeune spin-off de l'Inserm.

L'immunothérapie anticancéreuse a le vent en poupe. Pour preuve, les levées de fonds de plusieurs millions d'euros réalisées aujourd'hui par les start-ups spécialisées dans le domaine. ImCheck Therapeutics en est un des derniers exemples. La spin-off de l'Inserm créée en 2015 a finalisé sa première levée de fonds au printemps 2017 avec 20 millions d'euros à la clé. Un montant élevé à la hauteur des coûts que vont générer les études précliniques que l'entreprise lancera en 2018 sur deux traitements en oncologie.

Pour en arriver là, beaucoup d'efforts de recherche ont été nécessaires, notamment ceux de **Daniel Olive**, un des fondateurs d'ImCheck Therapeutics et un des grands spécialistes mondiaux de l'immunothérapie, qui consiste à administrer des traitements pour stimuler les défenses immunitaires de l'organisme.

Un parcours spécialisé

Dès le début des années 1980, Daniel Olive, alors médecin interniste, s'intéresse à l'immunologie, discipline naissante à l'époque. Il rejoint l'équipe d'immunogénétique humaine de **Claude Mawas**, alors directeur adjoint du Centre d'immunologie

de Marseille-Luminy (CIML). Il y débute ses travaux dans l'immunomodulation, dont là encore le principe est d'inhiber ou d'activer le système immunitaire dans des contextes thérapeutiques (greffes et cancers notamment). « *Lors de mon DEA puis de ma thèse au CIML, je me suis spécialisé dans les anticorps monoclonaux ou, plus précisément, la manière de moduler les fonctions du système immunitaire avec des anticorps monoclonaux* », raconte le professeur d'immunologie. Ce type d'anticorps est le fruit de manipulations complexes réalisées en laboratoire : ils sont issus d'une seule lignée de cellules immunitaires

et ne reconnaissent qu'une seule et même partie d'un antigène. Depuis, Daniel Olive explore en parallèle leurs actions dans l'inhibition de la réponse immunitaire dans les greffes d'organe, afin d'éviter le rejet des greffons, et dans son activation et afin de détruire des cellules tumorales. En 1988, le scientifique rejoint Claude Mawas devenu directeur de l'unité 119 Inserm, futur Centre de recherche en cancérologie de Marseille, à l'institut Paoli-Calmettes. Dans les années 1990, la communauté

« Les anticorps monoclonaux permettent de moduler les fonctions du système immunitaire »



Fort de son équipe en pleine expansion, ImCheck Therapeutics espère mener ses anticorps monoclonaux aux études cliniques d'ici 2019.

© Inserm/François Guénet

scientifique découvre que certaines cellules tumorales possèdent des mécanismes qui permettent de bloquer le système immunitaire. L'idée a donc été d'utiliser des anticorps monoclonaux, comme les anti-PD1 sur lesquels Daniel Olive a travaillé dès les années 2000, pour le déverrouiller.

L'apprentissage par l'échec

En 2007, Daniel Olive crée une première entreprise avec Alem Truneh, également immunologiste, et deuxième cofondateur d'ImCheck. Mais c'est un échec. « *Pour une société dans ce secteur, explique-t-il, il faut plusieurs éléments : un p.-d.g., ce que je ne veux pas être, bien maîtriser la technologie, ce que je ne sais pas faire, connaître le monde de la finance, qui n'est pas du tout le mien, et enfin, mettre rapidement 4 millions d'euros sur la table pour produire à l'échelle industrielle des*

Daniel Olive : unité 1068 Inserm/CNRS/Centre de lutte contre le cancer/Aix-Marseille Université, Centre de recherche en cancérologie de Marseille, équipe Immunologie et cancer

Claude Mawas : ancien directeur de l'unité 119 Inserm - Institut Paoli-Calmettes, Cancérologie et thérapeutique expérimentales

www.imchecktherapeutics.com

anticorps destinés aux études précliniques et cliniques. » Trop compliqué pour le chercheur académique, qui continue à déposer des brevets avec Inserm Transfert pour d'autres molécules. Pendant ce temps, le début des années 2010 voit apparaître sur le marché les premiers anticorps monoclonaux anticancéreux. Depuis, le secteur de l'immunothérapie est en plein boom. En 2013, la licence d'exploitation de l'un des brevets de Daniel Olive est accordée à GlaxoSmithKline (GSK), un laboratoire où a notamment officié Alem Truneh.

Des investisseurs confiants

L'opération avec GSK relance les réflexions entrepreneuriales de Daniel Olive, qui se dit : « *C'est maintenant ou jamais.* » Le chercheur s'entoure d'Alem Truneh et de Benjamin Charles, alors responsable du développement chez Inserm Transfert. Daniel Olive rencontre le fond d'investissement Boehringer Ingelheim, aussitôt très intéressé. En 2014, le fond allemand décide, avec Idinvest Partners et Kurma Partners, deux fonds français, d'investir. Ils injectent un million d'euros dans ImCheck Therapeutics, qui est créée en juillet 2015 par les trois cofondateurs. Les discussions avec Inserm Transfert pour l'exploitation des brevets par la start-up sont lancées et prendront plus d'un an.

En septembre 2016, constatant les progrès scientifiques réalisés par l'entreprise, les trois fonds envisagent d'accroître leur investissement à la condition de recruter un dirigeant expérimenté. En novembre 2016, Pierre d'Epenoux est nommé président de la société. Quand il prend la tête d'ImCheck Therapeutics, cet homme affiche plus de 20 ans passés dans l'univers pharmaceutique et des biotech. Il a notamment été responsable du département Stratégie et développement Europe chez Sanofi de 2009 à 2013. Il a également accompagné différentes sociétés de biotechnologie. Forte de l'expérience de l'équipe ainsi rassemblée, l'entreprise boucle les accords de licence et se met en quête de renforcer ses capacités financières. « *À ce moment-là, nous avons plus de cinq programmes de développement thérapeutique, dont deux avancés, qui nécessitent près de 6 millions d'euros chacun dans les 24 mois* », explique Pierre d'Epenoux. Le nouveau tour de table est bouclé en avril 2017 et voit l'arrivée de deux autres investisseurs, Gimv et Life Sciences Partners.



➔ Pierre d'Epenoux, p.-d.g. et Daniel Olive, cofondateur d'ImCheck Therapeutics

© Jean-Marie Huron pour ImCheck

➔ La cellule de culture d'ImCheck Therapeutics, installée à l'institut Paoli-Calmettes à Marseille



© Inserm/François Guénet

Aujourd'hui, avec ses 20 millions d'euros au total, ImCheck Therapeutics compte mener, à l'aide de ses onze salariés et d'une dynamique de recrutement, leurs deux anticorps monoclonaux en développement jusqu'aux portes des études cliniques d'ici fin 2019. Les cancers visés ? Pierre d'Epenoux ne souhaite pas encore le préciser : « *Rien n'est encore décidé. La réflexion est en cours et sera alimentée par la prise en compte des besoins ainsi que*

des résultats d'études précliniques sur les combinaisons possibles avec d'autres produits. » Si aucune cible thérapeutique n'est pour l'instant divulguée, des tests in vitro ont d'ores et déjà été réalisés sur des leucémies, lymphomes, mélanomes, cancer du pancréas, ainsi que sur des leucémies in vivo chez la souris. « *Nous en testons d'autres à l'heure actuelle. Mais il est difficile de dire ce qu'il en sera au final* », conclut Daniel Olive.

Pascal Nguyen