



CC&C

CELL CONSTRAINT & CANCER

## BUSINESS PLAN

### Sommaire

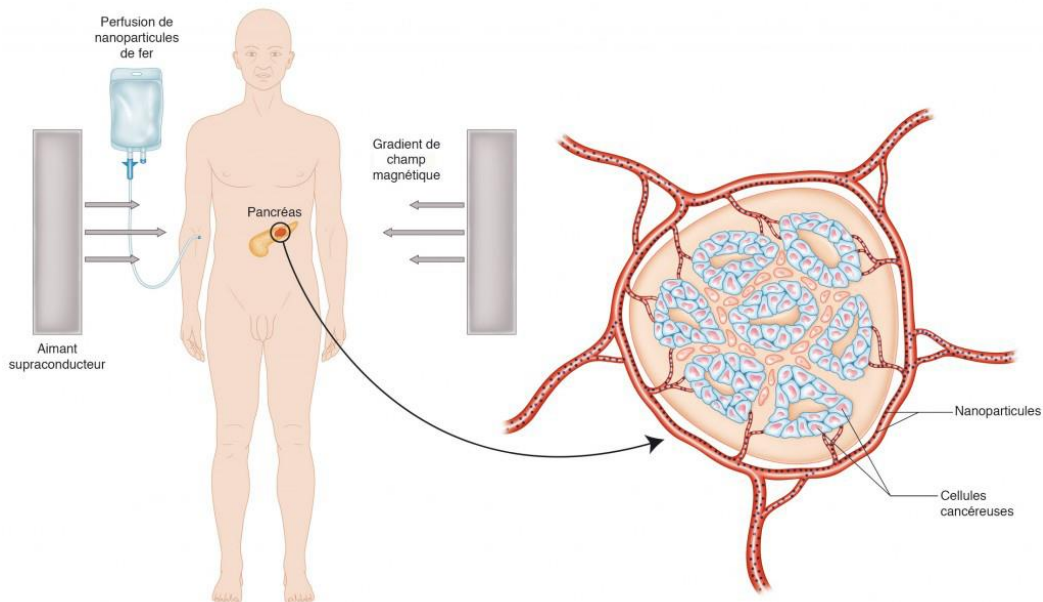
RESUME OPERATIONNEL.....	2
ROADMAP.....	6
SOUTIEN PUBLIC A L'INNOVATION.....	7
GRANDES ETAPES DE DEVELOPPEMENT .....	10
BUDGET PREVISIONNEL.....	12
L'EQUIPE.....	14
L'ENTREPRISE .....	15
LE MARCHE .....	16
LA STRATEGIE DE RECHERCHE .....	21
ARBRE DE DECISION.....	28

## RESUME OPERATIONNEL

Pionnière dans son domaine, CC&C développe un dispositif médical qui va révolutionner le traitement du cancer.

Au croisement de la physique et de la médecine, les recherches les plus récentes en mécanobiologie démontrent que les tissus vivants, et en particulier les tumeurs cancéreuses, changent de comportement lorsqu'on leur applique des forces et des pressions mécaniques. De nouvelles voies de signalisation s'ouvrent, l'expression génétique des cellules se modifie sous l'influence des contraintes exercées par le milieu sur l'ensemble du tissu : environnement rigide ou mou, pressions accumulées vers l'extérieur, l'intérieur ou en cisaillement sont autant d'informations qui vont engendrer des comportements différents de la tumeur.

Notre innovation consiste en l'association de nanoparticules aimantables qui vont être piégées autour de la tumeur et d'un générateur de gradient de champ magnétique. Les nanoparticules vont transformer l'énergie magnétique en énergie mécanique. En appliquant un champ de contrainte à une tumeur cancéreuse, c'est-à-dire un ensemble de forces et de pressions qui vont modifier les signaux mécaniques envoyés au tissu cancéreux, on souhaite faire réduire le volume de la tumeur traitée.

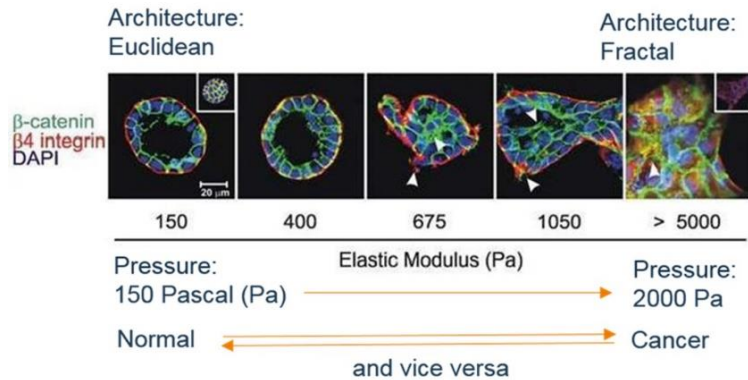


Le traitement s'applique en théorie à toutes les tumeurs solides, c'est-à-dire 90% des cancers. En pratique, il s'appliquera dans un premier temps à des cancers sans solution thérapeutique (*unmet needs*), non-métastatiques et non opérables, dans le but de faire réduire le volume de la tumeur pour rendre la tumeur opérable : cancers du pancréas, du foie, du cerveau. Il s'appliquera également en alternative à des traitements plus agressifs dans le cas de tumeurs à larges cohortes, en stabilisant la tumeur par un traitement peu toxique et non invasif : cancers du sein, de la prostate.

L'oncologie mécanique est potentiellement une révolution comparable à l'immunothérapie, qui a ouvert de nouvelles pistes thérapeutiques et sauvé la vie de milliers de patients depuis 20 ans. CC&C entend devenir leader sur ce segment et prendre position avec sa solution technique brevetée. Comme souvent en oncologie, les perspectives de marché sont très importantes, mais doivent être confirmées, indication par indication, par des essais cliniques longs et coûteux pour évaluer le bénéfice du traitement par rapport aux thérapies de référence.

## L'innovation

L'objectif de l'innovation est de ralentir la prolifération de cellules tumorales, provoquer la mort cellulaire, et au final, faire réduire le volume des tumeurs. Des particules magnétiques sont incorporées et bloquées dans le réseau de vaisseaux sanguins qui entoure la tumeur. Un gradient de champ magnétique est imposé à l'ensemble 'tumeur et néovaisseaux contenant les particules'. Les nanoparticules agissent comme « bioactionneurs », transformant de l'énergie magnétique en énergie mécanique. Les nanoparticules imposent un champ de contrainte à la tumeur. L'orientation et la puissance du champ permettent d'appliquer un champ de contrainte au bon endroit, dans la bonne direction, avec la force souhaitée. Ce faisant, on modifie les informations de pression, les signaux mécaniques, dans lesquels baignent les cellules tumorales, ainsi que la relation entre la tumeur et son tissu de support, nommée Matrice ExtraCellulaire (MEC), dont on apprend depuis quelques années qu'elle est un acteur important du développement tumoral.

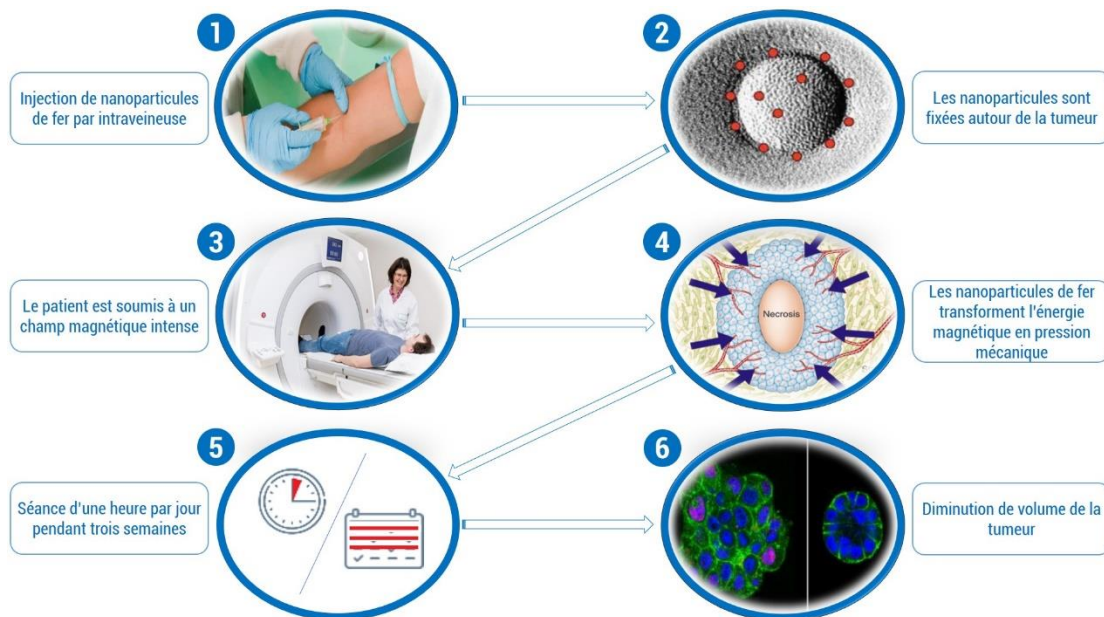


Extrait de l'article princeps de M. Paszek (2005)<sup>1</sup>

CC&C a déposé un brevet en 2013, publié une Preuve de Concept dans la revue PlosOne en 2016, et conduit depuis des expérimentations en partenariat avec des laboratoires publics INSERM et CNRS, afin de valider l'action thérapeutique du traitement, et de développer les deux composantes de l'innovation : nanoparticules et générateur.

## Le traitement

Une séance de traitement se décomposera comme suit :



<sup>1</sup> Paszek, Matthew J., et al. "Tensional homeostasis and the malignant phenotype." Cancer cell 8.3 (2005): 241-254.

## Les Objectifs thérapeutiques et techniques

A l'issue du traitement, le volume de la tumeur a réduit, le patient peut passer en chirurgie ou en radiothérapie si besoin.

Le traitement est incomparablement moins toxique qu'une chimiothérapie, bien moins agressif que la radiothérapie, avec un gain de confort réel pour le patient.

CC&C se concentre sur trois objectifs en parallèle :

1. Développer un générateur de gradient de champ magnétique (GGCM) suffisamment puissant pour pouvoir imposer un champ de contrainte à une profondeur de plusieurs centimètres à l'intérieur du corps ;
2. Développer des nanosystèmes (NS) qui vont se fixer autour de la tumeur pour l'encercler d'une quantité suffisante de fer ;
3. Valider chez l'homme un effet thérapeutique de la contrainte mécanique en cancérologie.

Nous nous concentrons sur deux types de tumeurs :

1. Les tumeurs sans solution, en particulier le cancer du pancréas, plus précisément le *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* ou PDAC :
  - a. une tumeur où la réduction du volume est un vrai enjeu de survie pour les patients,
  - b. une tumeur qui est également soumise à une forte pression des tissus du fait d'une fibrose très importante, et où une intervention sur ces forces est donc pertinente.
2. Les tumeurs en organe externe avec des grandes cohortes, notamment le cancer du sein et de la prostate, où une intervention préopératoire avec notre méthode peu invasive entraînera des bénéfices de confort importants pour les patients.

## Le marché visé

Le cancer du pancréas est en pleine expansion, avec un nombre de cas qui augmente chaque année, et peu de solutions thérapeutiques existantes ou en développement. La seule option curative est l'ablation du pancréas, qui n'est possible que dans 10% des cas. Notre objectif est d'augmenter ce pourcentage en rendant l'ablation possible pour 40% des cas (=rendre opérables les tumeurs localement avancées, non métastatiques). Au niveau mondial, le marché du PDAC est estimé à \$2,5Mds en 2020 et devrait croître à un CAGR de près de 10 % pour atteindre \$4,2Mds en 2025.

Au-delà, une application à d'autres tumeurs permettrait d'adresser des marchés bien plus importants en poids, avec un avantage concurrentiel en termes de confort du patient.

La première vente est prévue en 2031.

## La prochaine étape : vers la Preuve d'Efficacité en 2024

Il nous faut financer et mener une expérimentation de Preuve d'Efficacité, c'est-à-dire dans un modèle animal extrapolable à l'Humain. Nous sommes déjà engagés dans des travaux en ce sens avec nos partenaires :

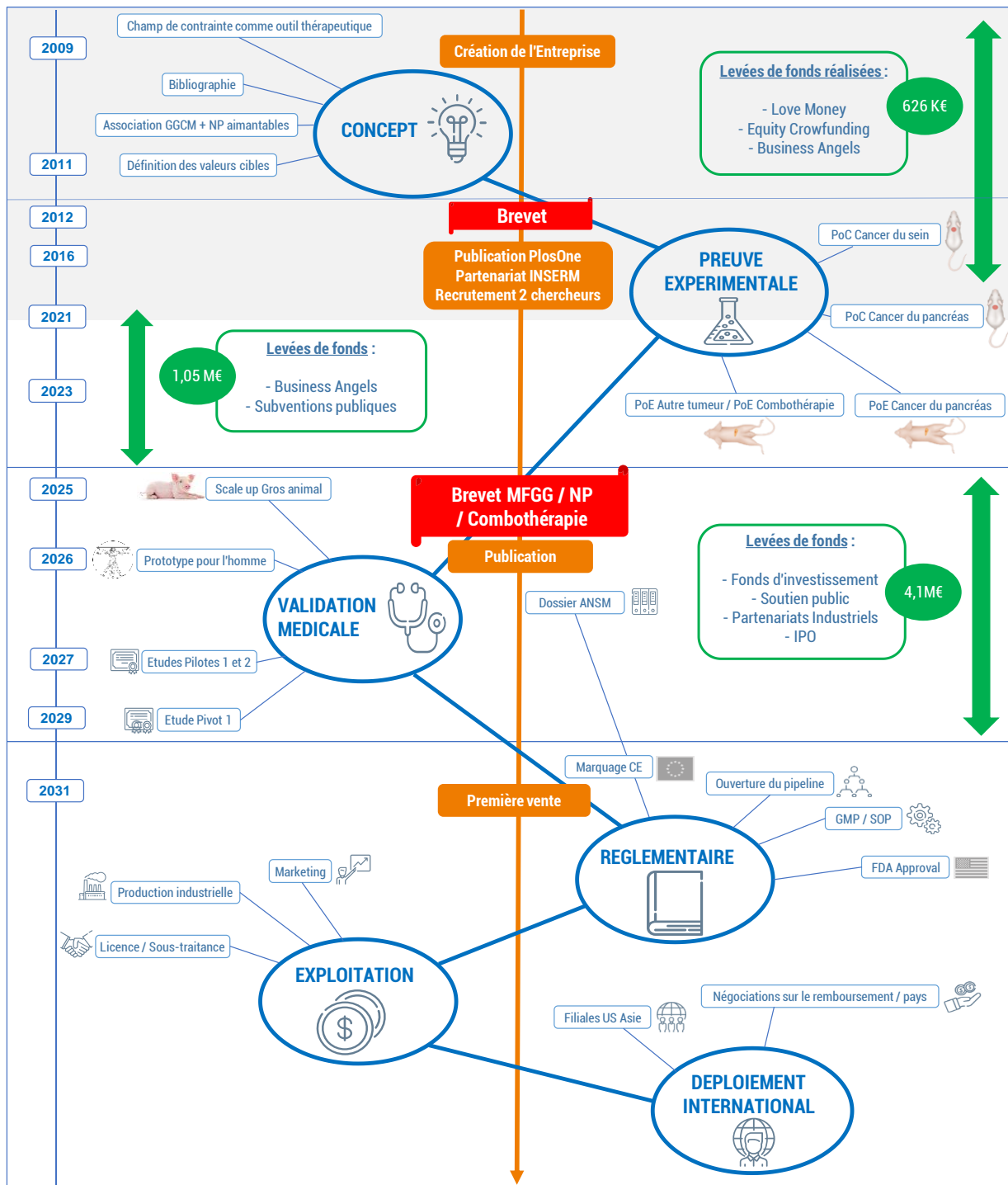
- GGCM (Générateur de Gradient de Champ Magnétique) : design du prototype achevé, fournisseurs prêts à fabriquer ;
- NS (NanoSystème aimantable) : plusieurs labos prêts à prototyper d'après notre cahier des charges – 12 - 18 mois de travail ;
- Modèle animal : une expérience en cours (PoC Pancréas) pour affiner le modèle, le temps de traitement, les meilleures conditions. Notre partenaire INSERM maîtrise les greffes orthotopiques

dans le pancréas, meilleur modèle prédictif chez l'homme sur le PDAC, ainsi que la culture cellulaire en 3D (sphéroïdes) pour les faisabilités.

Pour accomplir cette étape, nous devons lever 1 million d'euros sur la période, avec un panachage entre investisseurs privés de type Business Angels et subventions publiques.

A l'issue de la recherche viendra le temps du prototypage pour l'homme (2025-2026), puis de la recherche clinique (2027-2030).

# ROADMAP



# SOUTIEN PUBLIC A L'INNOVATION

## Ecosystème de partenaires académiques

Depuis toujours, dans une optique de maîtrise des coûts et d'optimisation des performances, nous travaillons avec des partenaires scientifiques sur l'expertise desquels, chacun dans son domaine, nous nous appuyons pour concevoir et réaliser notre plan d'expérimentation.

Nos partenaires nous permettent également d'accéder aux techniques de pointe qu'ils maîtrisent (culture cellulaire 3D – sphéroïdes ; greffe orthotopique ; techniques d'imagerie, biochimie ; logiciels de modélisation « maison » ; synthèse et vectorisation de nanosystèmes pharmacologiques ; prototypage).



La constitution de cet écosystème nous a permis de nous positionner en coordinateurs à l'interface de différentes spécialités (chimie, biologie, physique), et nous permet d'orienter les recherches de nos partenaires en direction d'une solution thérapeutique efficace, à court terme, avec une visée industrielle.

## Financements publics

### Crédit d'Impôt Recherche


Ces deux dernières années, avec une forte activité d'expérimentation au CRI, et l'embauche de deux chercheuses, notre plan de financement s'est appuyé sur le Crédit d'Impôt Recherche. Malheureusement, les règles vont changer au 31/12/2021, nous obligeant à faire appel aux capitaux privés de façon plus intensive.

## Subvention européenne : FET-Open devenu EIC Pathfinder

A l'intérieur du programme-cadre H2020 de l'Union Européenne, le guichet Future Emerging Technologies (FET) subventionne les technologies les plus innovantes d'Europe, celles qui créeront les entreprises disruptives de demain. Nous avons participé à la session de juin 2020, et obtenu en octobre la note de 4,65/5, décomposée comme suit : 4,75/5 en Excellence scientifique, 5/5 en Impact sociétal et économique, 4/5 en Structuration du projet. Ce score de 4,65 nous aurait permis d'être qualifié à toutes les sessions précédentes, mais cette session-là, en fin de programme H2020 et en pleine pandémie de COVID, a vu le nombre de participations doubler, à budget quasi constant. Pour autant, il faut noter que les experts européens ont validé notre science, notre technologie, et notre approche business.

C'est donc un « très bel échec », dans l'un des appels à projet les plus compétitifs d'Europe, face à des structures du niveau du CEA, d'Oxford University ou des Max Planck Institute.

Associated with document Ref. Ares(2020)5565465 - 15/10/2020

Proposal Evaluation Form		
	<b>EUROPEAN COMMISSION</b>  Horizon 2020 - Research and Innovation Framework Programme	<b>Evaluation Summary Report - Research and innovation actions</b>
<b>Call:</b> <b>Type of action:</b> <b>Proposal number:</b> <b>Proposal acronym:</b> <b>Duration (months):</b> <b>Proposal title:</b> <b>Activity:</b>	H2020-FETOPEN-2018-2019-2020-01 RIA 964706 Nanostress 36 Efficacy of a stress field on an orthotopic graft of huEfficacy of a stress field on an orthotopic graft of human pancreatic cancer in the pancreas of mice: a new therapy for solid cancer FETOPEN-RIA-2020.01	
Associated with document Ref. Ares(2020)5565465 - 15/10/2020		
<p><i>opinions from all four evaluators.</i></p> <p><i>While not necessarily subscribing to each and every opinion expressed, the Panel finds that to a certain extent the comments from the evaluators provide a fair overall assessment, indicating both essential strengths and weaknesses identified in the proposal.</i></p> <p><b>According to the predefined scoring scale the proposal is excellent (overall score above 4.5).</b></p> <p><i>The panel endorses the opinion of evaluators that the proposed work aiming to provide proof-of-concept evidence for the role of mechanical stress in the pathogenesis and the treatment of solid cancers is clearly radical. Objectives to develop a new medical device (a prototype) has a credible potential to challenge current clinical paradigms in oncology (pending the result of clinical trial which is outside the scope of the current proposal). The new science-enabled technology vision is clearly presented and since this research concept is different from current paradigms in cancer treatment the idea of mechanical oncology has convincing exploitation potential. Interdisciplinarity of the consortium is convincingly addressed and research programme demonstrates sufficient flexibility while keeping with high level of risk. However, the panel agrees with some of the evaluators that the contingency plan is not sufficiently elaborated.</i></p>		
<b>Criterion 1 - Excellence</b>		
<p>Score: <b>4.75</b> (Threshold: 4/5.00 , Weight: 60.00%)</p> <p><b>Note:</b> The following aspects will be taken into account, to the extent that the proposed work corresponds to the topic description in the work programme. If a proposal is partly out of scope, this must be reflected in the scoring, and explained in the comments. Adherence to the "FET gatekeepers" as described in the call text:</p> <p>Clarity of the radical vision of a science-enabled technology and its differentiation from current paradigms.</p> <p><i>Evaluator 1</i>  <i>The project proposes the use of a stress field as solid cancer treatment. Based soundly on scientific evidence, mechanical stress is assumed</i></p>		

H2020 arrivant à son terme, il été remplacé par le nouveau programme-cadre Horizon Europe, qui court de 2021 à 2027. L'appel FET a été renommé EIC Pathfinder, qui reprend globalement les mêmes conditions d'accès. Etant donné notre excellent résultat, nous nous sommes représentés à la session de juin 2021, pour une réponse fin novembre 2021, qui s'est avérée négative, avec une note de 4,3/5. Nous prévoyons donc de redéposer à la prochaine session.

L'obtention de cette subvention extrêmement prestigieuse nous permettrait de financer nos expérimentations pendant 4 ans et nous ouvrirait les portes de l'élite de l'innovation européenne, tant du côté des financeurs que des industriels et des scientifiques. C'est pourquoi nous en avons fait un axe stratégique de notre développement.



### ***Plan de Relance, ANR, autres***

Contrairement à la période précédente (2013-2019), avec l'irruption du Covid les subventions publiques à l'échelle nationale s'avèrent assez nombreuses, mais elles financent rarement des opérateurs privés à plus de 40 %. Pour concourir à ces guichets nous devons donc nous appuyer sur des levées de fonds auprès d'investisseurs privés.

Toutefois, nous sommes dès à présent en train de préparer ces dossiers, en lien avec BPI France, l'ANR et nos partenaires scientifiques pour enclencher le dépôt de dossier dès que possible.

### **Contrepartie en Propriété Intellectuelle**

CC&C est propriétaire à 100% de son brevet n° PCT WO 2015/004285. Toutefois, nous devons déposer sous ce brevet-chapeau des brevets sur les nanosystèmes et le générateur de gradient de champ magnétique lorsque les spécifications nécessaires à un usage chez l'homme seront connues, ce que nous prévoyons courant 2026.

La contrepartie à l'intense soutien public que nous recevons, qu'il s'agisse des collaborations ou d'éventuelles subventions, consistera en un partage de la propriété intellectuelle.

# GRANDES ETAPES DE DEVELOPPEMENT

## Valider la thérapie en modèle murin

Nous sommes encore en phase de recherche. Il nous faut valider le potentiel thérapeutique de notre innovation dans un modèle sur souris avant d'entamer des tests chez le patient. En ce qui nous concerne, le *gold standard* consiste en l'obtention de la diminution du volume d'une tumeur humaine greffée dans l'organe correspondant de la souris (par ex. une tumeur pancréatique, issue d'une biopsie de patient, cultivée puis greffée dans le pancréas des souris). Nous souhaitons mener ces expérimentations sur deux tumeurs en parallèle :

1. une tumeur de type *unmet need*, à fort taux de mortalité (pancréas), où des solutions thérapeutiques nouvelles sont attendues par les soignants ;
2. et une tumeur à forte cohorte, située à l'extérieur du corps (sein, prostate, côlon), pour améliorer le confort du patient par rapport à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

Pour mener ces expérimentations, que nous appelons Preuves d'Efficacité (PoE), il nous faut développer d'une part le GGCM, d'autre part des NS, adaptées à une intervention à 1cm en profondeur dans le corps de l'animal, avec injection des NS par intraveineuse.

A partir de résultats positifs, nous sécuriserons des résultats par un nouveau dépôt de brevet, puis publierons dans une revue scientifique. On peut s'attendre à ce que cette publication ait un certain retentissement : l'ouverture d'une nouvelle voie thérapeutique en cancérologie n'est pas un événement anodin.

## Après la Recherche, le Développement

Tandis que nos partenaires publics continueront à répondre à des questions de recherche fondamentale ouvertes par nos travaux, nous nous concentrerons sur l'élaboration d'un prototype de dispositif médical destiné à un usage chez le patient, et pouvant servir à entamer la Recherche Clinique.

### *Prototypage pour l'homme (2025-2026)*

Une fois le concept thérapeutique définitivement validé chez la souris, se posera avec acuité la question du changement d'échelle, en particulier pour le GGCM. Après une phase de modélisation numérique et de design, l'installation d'une unité de prototypage deviendra incontournable. Deux machines doivent être développées : l'une pour organe profond, l'autre pour organe de surface. L'organe profond posera le plus de problème puisqu'il faudra travailler sur des aimants supraconducteurs, des systèmes de refroidissement à  $-260^{\circ}$ , et les systèmes annexes de commande et sécurité. Des premiers tests sur gros animal suivront vite l'établissement d'un prototype viable, avec les contraintes d'hygiène et de bien-être animal relatifs aux expérimentations animales. Le renforcement de l'équipe, avec a minima l'embauche d'un directeur médical, sera indispensable, à moins de rentrer en collaboration avec un industriel établi du dispositif médical, habitué à ce genre d'environnement technique.

L'autre GGCM pour organe de surface reprendra les principes de la machine utilisée pour les expérimentations sur souris. Dans les deux cas, nous établirons et présenterons les dossiers d'autorisation préparant l'homologation pour un usage expérimental chez le patient.

Enfin, les NS devront être adaptées à la biologie humaine.

### *Recherche Clinique (2027-2030)*

Chez le patient, on évaluera en parallèle l'Efficacité sur deux tumeurs différentes : l'une en organe profond (PDAC), l'autre en organe de surface (sein, prostate, etc).

Pour l'organe profond, le générateur de gradient à installer dans le centre hospitalier accueillant la recherche clinique est, en volume, fonctionnement, coût, semblable à une IRM. Une injection de nanosystème est faite pour chaque patient, avant traitement ; ou bien toutes les semaines – suivant la durée d'accrochage des nanosystèmes chez l'homme. Le traitement consiste en une séance quotidienne pendant trois semaines, semblable à la radiothérapie.

Pour l'organe de surface, le générateur sera comparable à celui que nous avons déjà conçu pour les expérimentations en orthotopique chez la souris, avec des adaptations mineures liées à la sécurité et au confort du patient.

Les deux Etudes Pilotes seront menées en parallèle sur quelques patients, sur un seul centre d'investigation, avec un seul prototype. La tumeur présentant les meilleurs résultats sera testée en Etude Pivot sur une centaine de patients, en multicentrique.

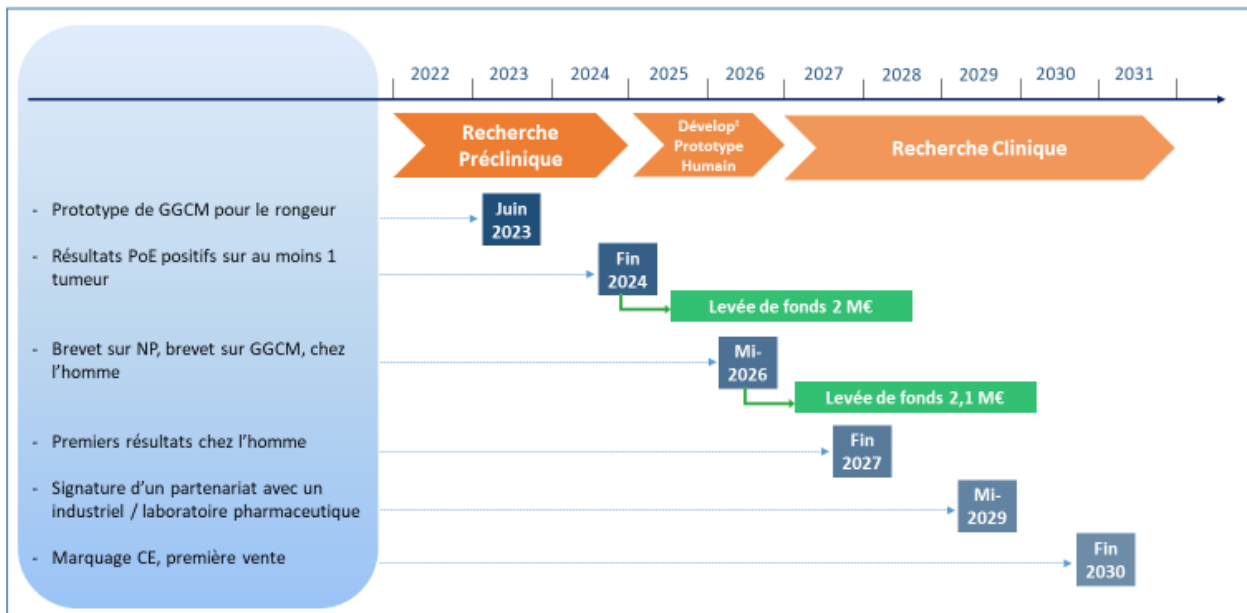
L'Efficacité sera jugée en comparaison avec les thérapies de routine. Le premier critère sera de rendre opérables des tumeurs localement avancées, par diminution du volume tumoral sous l'effet de notre traitement.

### Industrialisation (2031 et suite)

L'obtention de résultats positifs chez le patient permettra de monter le tour de table ouvrant vers une industrialisation, par le biais d'un co-développement avec un industriel ou des start-ups bien établies, adossé à du capital-risque, ou même le rachat de la société ou de sa propriété intellectuelle. La mise en place d'un site de production répondant aux standards de sécurité et de qualité, d'un équipement médical lourd (=le générateur), ainsi que d'un consommable hautement technologique (= les nanosystèmes injectables) nécessitera un investissement important qui n'est pas chiffré ici, pas plus que nous n'avons quantifié les dépenses de marketing, de force de vente et de négociation avec les autorités de santé des différents pays pour homologuer le produit (l'ANSM en France). Ces études seront menées lorsque les brevets complémentaires sur le prototype pour l'homme auront été déposés, en 2025-2026.


### Plan de génération d'actifs

La première vente n'étant pas prévue avant 2031, il convient de rassurer les investisseurs en générant des actifs au cours du développement. Les levées de fonds prévues en 2024 (développement du prototype humain) et 2026 (financement des études cliniques) doivent introduire de la liquidité sur titres et permettre à d'anciens actionnaires de réaliser une plus-value. Une IPO est envisageable suite aux premiers résultats chez l'homme, en 2028.



# BUDGET PREVISIONNEL

## Recherche Fondamentale et Développement

	2022		2023		2024	2025	2026	TOTAL PAR PROJET
	S1	S2	S1	S2				
Coûts de structure	120 K€		120 K€		120 K€	140 K€	140 K€	<b>0,640 M€</b>
Salaires Recherche	120 K€		120 K€		120 K€	(Embauche d'un Dir. Médical) 120 K€      240 K€		<b>0,720 M€</b>
Nanoparticules	Synthèse, caractérisation, cytotoxicité 120 K€		70 K€	biodistribution 60 K€				<b>0,250 M€</b>
Preuve de Concept Pancréas	Exp. culture 3D 30 K€	Exp° animale 30 K€						<b>0,060 M€</b>
Preuve d'Efficacité Pancréas			GGCM n°3 80 K€	Faisabilités 50 K€	Expériment° animale 200 K€			<b>0,330 M€</b>
Preuve d'Efficacité autre tumeur				Faisabilités 50 K€	NP + Xp° animale 250 K€			<b>0,300 M€</b>
Conception et réalisation du prototype pour l'homme					 GGCM + NP 750 K€	Exp. Gros animal 1,25 M€		<b>2,000 M€</b>
<b>TOTAL PAR AN</b>	<b>0,420 M€</b>		<b>0,550 M€</b>		<b>0,690 M€</b>	<b>1,010 M€</b>	<b>1,630 M€</b>	<b>4,300 M€</b>

## Recherche Clinique

	2027	2028	2029	2030	2031	TOTAL PAR PROJET
Coûts de structure	140 K€	(Embauche Business Dev.) 260 K€	260 K€	260 K€	260 K€	1,180 M€
Salaires Recherche	240 K€	240 K€	240 K€	240 K€	240 K€	1,200 M€
Etude Pilote 1 Pancréas	8 / 10 patients 75 K€					0,150 M€
Etude Pilote 2 Autre Tumeur	8 / 10 patients 75 K€					0,150 M€
Etude Pivot			2 centres d'investigation, 100 patients 550 K€			1,200 M€
<b>TOTAL PAR AN</b>	<b>0,530 M€</b>	<b>0,650 M€</b>	<b>1,050 M€</b>	<b>1,050 M€</b>	<b>0,600 M€</b>	<b>3,880 M€</b>

Soit sur 10 ans, un budget total de 8,18 M€.

## L'EQUIPE



*De gauche à droite : C.Grau, B.Brossel, J.Planade, H.Clique*

Barthélémy Brossel, 40 ans, PDG. Après une première vie professionnelle en tant que Journaliste Reporter d'Image en agence de communication, il reprend la société fondée par son père, Rémy Brossel, oncologue médical et ancien dirigeant de CRO. A la tête de CC&C depuis 2014, il engage la refonte de la communication, négocie la transformation du modèle de financement (ISF) conclue par l'arrivée d'un Business Angel en 2019, développe des partenariats avec des laboratoires publics, dirige le dépôt de dossiers de subvention européens, et parvient à négocier un Pacte d'Actionnaires regroupant 95% du capital.

Jessica Planade, 33 ans, Responsable scientifique, PhD en Biophysique, Ingénieur ESPCI. A l'issue de sa thèse, elle rejoint la société en 2019, et suit les expérimentations avec le CRI, auxquelles elle participe, et le travail de développement des nanosystèmes.

Hélène Clique, 35 ans, Responsable du développement, PhD en Dispositifs Médicaux, Ingénieur ISIFC. Elle rejoint elle aussi la société en 2019, et travaille sur la partie GGCM : conception et fabrication des différents prototypes ; elle travaille également sur les nanosystèmes, notamment sur la partie ligand.

Christine Grau, 57 ans, assistante de direction. Entrée dans la société en 2013, elle assure le back office, la comptabilité et le secrétariat.

### 4 ETP

Nous nous appuyons enfin sur un Conseil Scientifique fidèle et actif, qui regroupe Stéphane David (Coordinateur de projets au CEA), Jean-Marie Guinebretière (Médecin anatomopathologiste à l'Institut Curie) et Christian Chillet (Chercheur CNRS en électromagnétisme au G2ELab, Polytech Grenoble).

## L'ENTREPRISE

Société Anonyme au capital de 499.365€, RCS de Marseille SIREN 511 620 890

Les locaux sont situés à Ajaccio.

83 actionnaires possèdent un total de 99.873 actions, dont un Business Angel qui détient 16.000 actions, et la famille Brossel qui détient 20.332 actions.

100.250 BSA en circulation, répartis pour 14.018 au Business Angel, et pour le reste, soit 86.232, aux membres de la famille Brossel.

95% du capital lié par un pacte d'actionnaires tag-along, drag-along : clause de sortie conjointe, aux mêmes conditions, sur décision des majoritaires.

**CC & C est labellisée  
par son pôle de compétitivité**



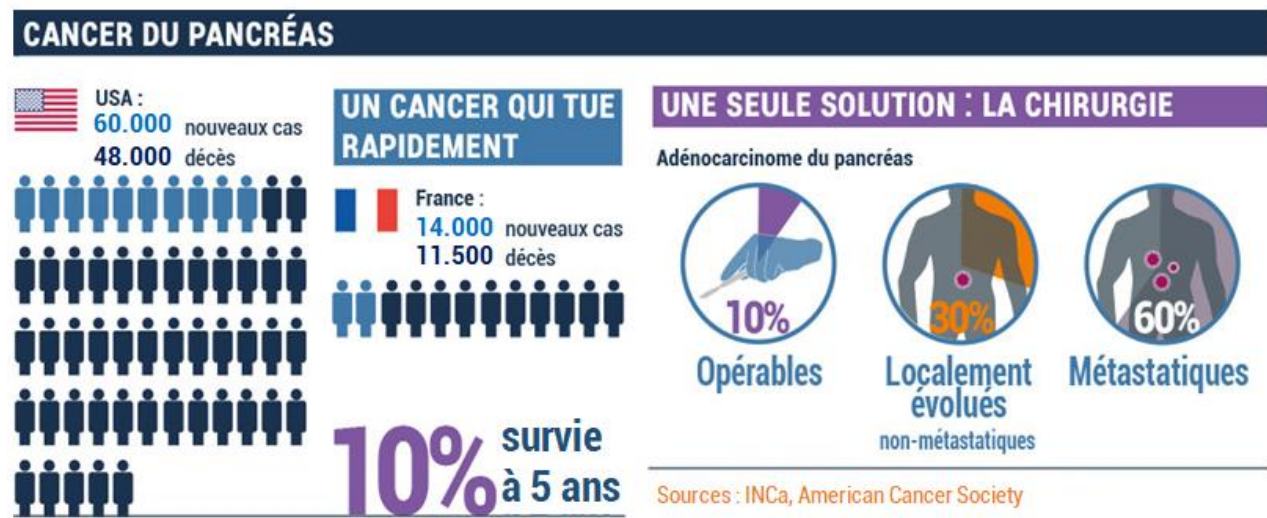
## LE MARCHÉ

### La thérapie du cancer : un marché en expansion, basé sur l'innovation

#### Le cancer du pancréas (PDAC)

Le cancer du pancréas est une maladie qui touche plutôt les hommes (60%), dans les pays développés (Europe de l'Ouest, Amérique du Nord, Japon) et qui reste rare avant 55 ans. C'est surtout l'un des cancers les plus mal pris en charge, avec un taux de mortalité à 5 ans de 90%.

Les tumeurs localement avancées, c'est-à-dire non métastatiques et non opérables, représentent 30% des cas au moment du diagnostic. Aujourd'hui, ces patients n'ont pas d'autre option que les soins palliatifs. En arrivant à réduire le volume des tumeurs ou à inverser le phénotype tumoral, autorisant ainsi l'acte chirurgical, on offre une solution thérapeutique à 149.000 patients par an à l'échelle mondiale (Chiffres Europe 2020 : 42.000 patients localement avancés sur 140.116 PDAC).



L'une des caractéristiques du PDAC est sa difficulté d'accès, tant pour le diagnostic que pour le traitement. Le pancréas est un organe très profond (plus de 15 cm à l'intérieur du corps), et une simple biopsie doit être pratiquée par écho-endoscopie, avec très peu de tissu collecté. Par ailleurs, les symptômes qui amènent à une suspicion de PDAC apparaissent à un stade tardif du développement tumoral, peu de temps avant l'apparition de métastases. Le cancer du pancréas est le 10<sup>ème</sup> cancer en termes de fréquence, est devenu la troisième cause de décès par cancer, et pourrait devenir la deuxième d'ici 2030, devant le cancer du sein. C'est une tumeur rarement résecable, avec moins de 20% des patients qui subissent une chirurgie, laquelle reste la seule option curative. La grande résistance au traitement du PDAC peut être imputée à un environnement fortement immunodéprimé, un microenvironnement hypoxique et une réaction fibrotique importante. Il a été montré que cette fibrose du stroma, qui compte pour plus de 90% de la masse tumorale, empêche la délivrance des médicaments et contribue au développement tumoral et à la résistance aux traitements. Malgré une connaissance accrue de l'étiologie du PDAC, les stratégies thérapeutiques efficaces sont encore très rares.

Le marché du PDAC est estimé à \$2,5Mds en 2020 et devrait croître à un CAGR de près de 10 % pour atteindre \$4,2Mds en 2025 (GrandViewResearch, PrNewsWire). C'est un marché en croissance rapide grâce à i) un faible taux de survie (moins de 20% à un an, environ 9% à 5 ans), ii) une incidence en augmentation, en particulier dans les pays développés, iii) le manque de techniques de détection précoces, notamment du fait d'une progression rapide de cette maladie, avec peu de symptômes. Pour les PDAC localement avancés (non résecables et non métastatiques), une chimiothérapie systématique est généralement prescrite en première ligne de traitement, conjointement avec de la radiothérapie et des thérapies ciblées. A ce jour, aucune thérapie autre que la chirurgie ne donne de résultat autre que palliatif sur le PDAC. La première société offrant une solution autre capturerait donc une part substantielle du marché. Dans la mesure où la

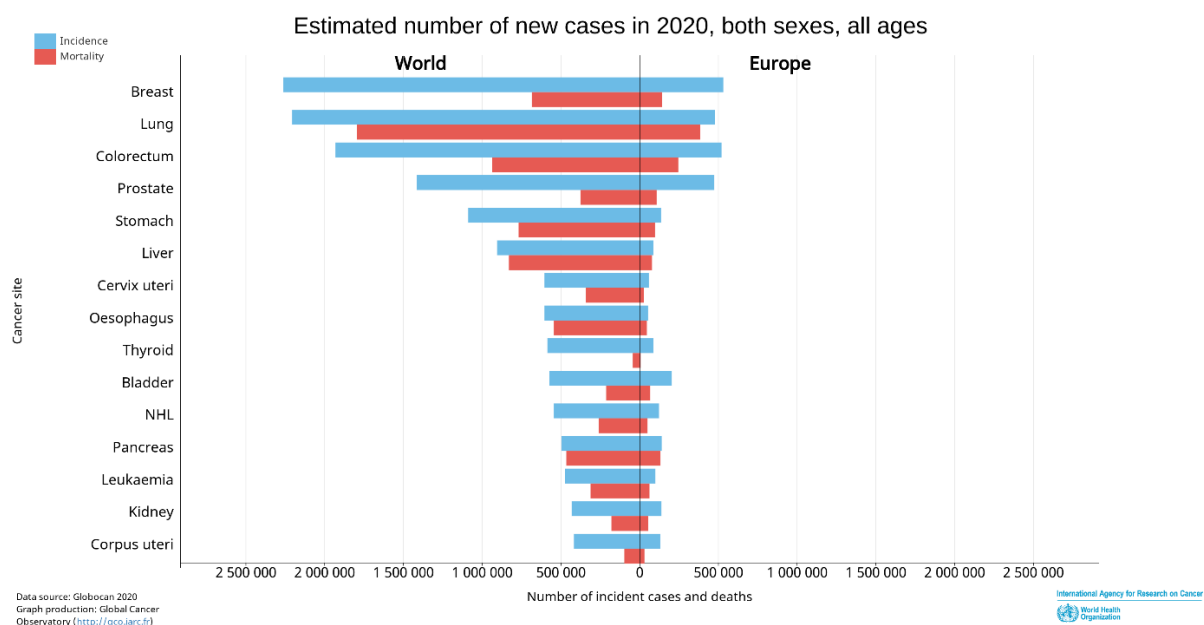


chirurgie représente 20% du marché (MordorIntelligence), le marché adressable est de 80 %, soit \$2Mds en 2020.

### Tumeur de surface

Avant de choisir la tumeur, nous devons procéder à une étude de marché comparant le potentiel de développement sur des tumeurs externes à fortes cohortes, telles que les tumeurs du sein, de la prostate ou du côlon. Il conviendra également d'intégrer les contraintes de recherche, en prenant en compte les spécialités de telle ou telle équipe de recherche qui souhaiterait collaborer avec nous.

Toutefois, il apparaît d'ores et déjà pertinent de se positionner sur une tumeur bien soignée, où les patients sont nombreux, avec un GGCM de faible puissance dont on peut estimer qu'il aurait un volume de 0,5m3, peser entre 10 et 20 kg ; donc beaucoup plus simple à produire, à vendre, et à proposer au patient, par exemple en ambulatoire ou à domicile. L'objectif thérapeutique serait ici de faire réduire le volume tumoral avec une augmentation du confort du patient, comparativement avec les traitements existants, principalement chimio et radiothérapie.



### Au-delà

Les cancers solides non métastatiques localement avancés mal soignés peuvent être trouvés à de nombreux endroits : canal biliaire, foie, cerveau, rectum, œsophage, tête et cou, estomac, bronches, etc. Des résultats positifs sur l'une des deux tumeurs testées dans un premier temps permettra d'ouvrir un pipe-line pour une exploration systématique de la technologie sur toutes les tumeurs.

A long terme, il faudra étudier une application aux métastases, ainsi qu'une application en dehors de la cancérologie (ingénierie tissulaire, cicatrisation, production cellulaire paramétrable, etc).

### Accès au marché

#### Régulateur / prescripteur / payeur

Le marché des thérapies anticancéreuses est un marché très réglementé, le marquage CE de Dispositifs Médicaux (DM) de classe III prend du temps, et l'installation de ce type de machine est longue, avec des négociations à mener dans chaque pays, les autorisations, l'environnement, la formation des personnels, etc. Mais une fois l'efficacité du DM démontrée et reconnue, la croissance est rapide, comme l'a montré l'installation des appareils d'IRM dans les années 1980, ou plus récemment, des Pet Scan. La politique d'installation d'un appareil innovant suit une première phase de courbe exponentielle, puis en S, avant d'atteindre un plateau de maturité / remplacement au bout de 10 ans. La première cible est d'équiper 600 hôpitaux actifs dans le traitement du cancer, après obtention du marquage CE. Le prix peut être estimé à

2M€ pour le GGCM, incluant les coûts d'installation, de formation du personnel, de maintenance, comme pour une plateforme d'IRM. Les consommables, c'est-à-dire les nanoparticules pour injection iv peuvent être vendues à 3000€ par injection, avec une forte marge.

Pour les organismes de remboursement, toute solution à visée curative dans un 'Unmet Need' signifie moindres coûts, et un regard bienveillant.

Au-delà de l'Europe, la FDA américaine et la PMDA japonaise délivreront elles aussi des autorisations d'utilisation à l'issue d'un processus administratif long et complexe reposant sur des études cliniques mettant en évidence un gain pour le patient.

### Concurrence / codéveloppement

Nous sommes à notre connaissance la seule entreprise à se positionner sur une application thérapeutique en oncologie mécanique. Nous sommes donc sur une ouverture de marché (Stratégie Bleu Océan). En revanche, on peut s'attendre à une explosion de solutions dans les 10 prochaines années : la science commence à être mature, et des institutions d'excellence se sont saisies de la question (NCI aux USA, avec le groupe Physical Sciences in Oncology ; Mechanobiology Institute à Singapour).

Notre traitement est toujours à envisager en synergie avec les autres traitements : tout d'abord parce qu'il sera souvent conjugué avec de la chirurgie ; ensuite parce que des pistes scientifiques laissent penser qu'il pourrait augmenter l'effet des immunothérapies et des chimiothérapies. C'est pourquoi des expérimentations en combothérapie (oncologie mécanique + chimio ciblée + immunothérapie) seront rapidement menées chez la souris.

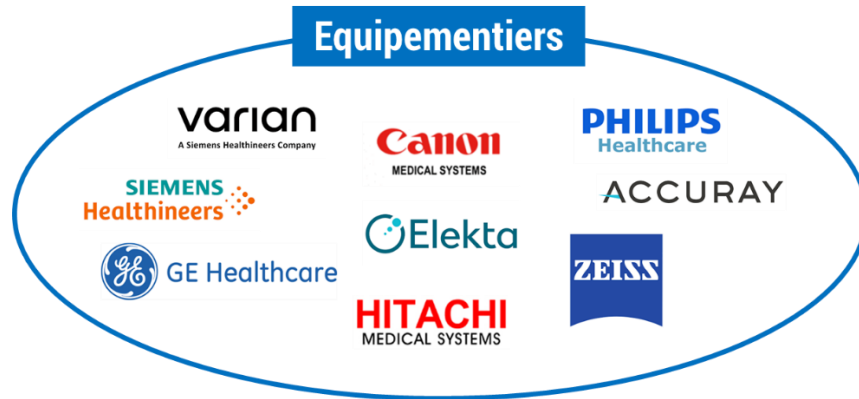
Notre stratégie consiste à assurer la fin de la recherche fondamentale pré-clinique, puis valider un effet thérapeutique chez le patient, avant de s'associer avec un acteur industriel pour mener la recherche clinique et explorer le potentiel de la thérapie sur d'autres tumeurs. En effet, des études de recherche clinique sont extrêmement coûteuses et longues, de préférence internationales. Les protocoles doivent être adaptés en fonction des caractéristiques des populations, et de l'adaptation aux différents systèmes de santé. La valeur ajoutée d'un acteur international à ce stade semble évidente.

### Les acteurs du marché

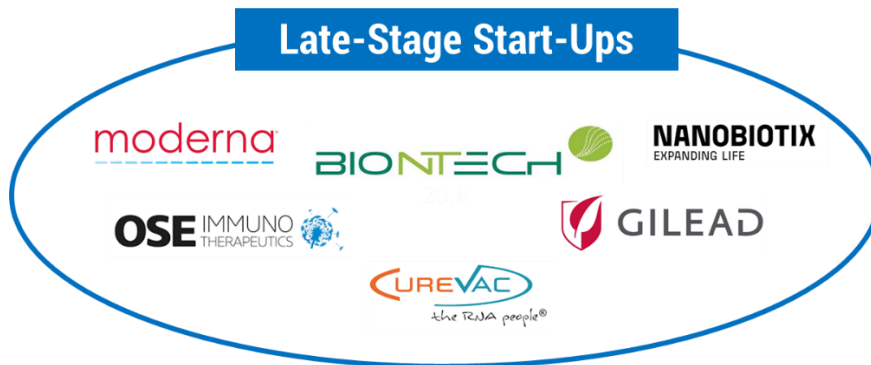
Le marché du traitement du cancer est assez peu concentré, et réparti entre les acteurs suivants :



En revanche, le marché des équipementiers en santé, possédant les infrastructures industrielles et les compétences pour développer un GGCM pour l'homme, est dominé par 5 acteurs (GE, Canon, Hitachi, Siemens, Phillips), et en cours de concentration (rumeurs persistantes de revente de GE Healthcare par sa maison-mère, acquisition de Varian par Siemens en 2020, de Toshiba Medical Systems par Canon en 2016).

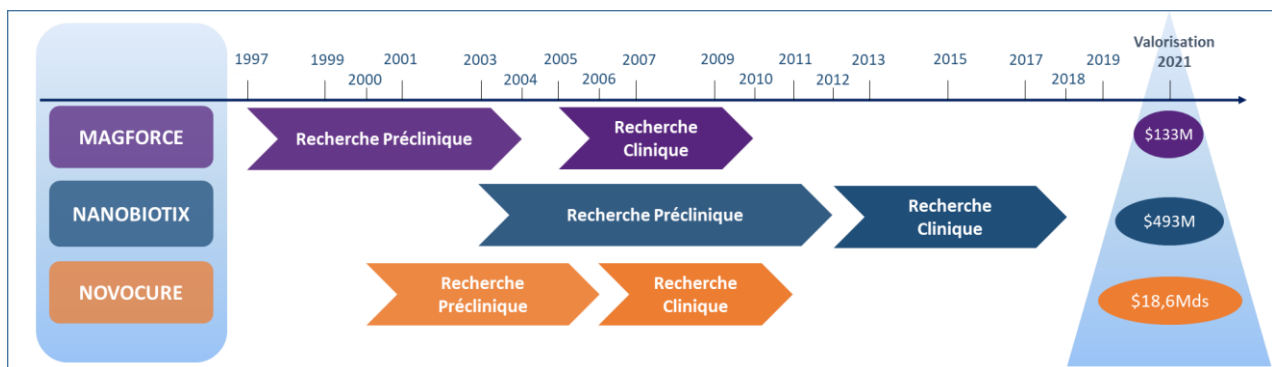


Enfin, face à la relative frilosité des acteurs du domaine pharmaceutique, un certain nombre de start-ups ont émergé pour porter des innovations radicales en santé, qu'il s'agisse d'immunothérapie ou de nanomédecine.



## Comparables

En benchmark, on peut noter un certain nombre de start-ups qui se sont attaquées à l'oncologie avec un point de vue de physicien. Les trois entreprises suivantes ont obtenu des résultats intéressants.



### Magforce

Société allemande fondée en 1997, Magforce opère en Allemagne et en Pologne dans le domaine de la thérapie anticancéreuse basée sur les nanotechnologies. Elle propose principalement NanoTherm, une thérapie pour le traitement des tumeurs du cerveau par hyperthermie : des nanoparticules ferriques sont introduites soit directement dans la tumeur, soit dans la paroi de la cavité de résection, après ablation de la tumeur. Ces particules sont ensuite chauffées par un champ magnétique alternatif, détruisant ainsi les cellules cancéreuses. L'étude clinique conclue en 2010 fait apparaître un gain de survie chez les patients de 7 à 8 mois en moyenne. Introduction en Bourse en 2011.

### ***Nanobiotix***

Société française fondée en 2003, Nanobiotix a développé une méthode qui permet de focaliser les rayons X vers les tumeurs cancéreuses. Elle commercialise un produit dénommé NBTXR3 ou Hensify et le teste dans diverses régions du monde pour un nombre croissant de cancers. Le produit, consistant en une solution nanoparticules de cristaux de hafnium, est injecté directement dans les tumeurs malignes. Il est activé par une certaine dose de rayons ionisants, et émet des électrons puis des radicaux libres qui tuent les cellules cancéreuses, démultipliant ainsi les effets de la radiothérapie. Une première étude clinique sur le sarcome des tissus mous, conclue en 2018, démontre une entrée en rémission après chirurgie de 16,1% des patients, à comparer au taux de rémission de 7,9% des patients traités par radiothérapie simple puis chirurgie. Plusieurs essais sont en cours sur d'autres tumeurs, dont le pancréas. Un accord de codéveloppement a été signé en 2021 avec Sanofi. Introduction en Bourse en 2012.

### ***Novocure***

Née en Israël, cette société américaine a été fondée en 2000. Elle repose sur l'application d'un champ électrique alternatif dans la tumeur, perturbant le cycle de reproduction des cellules cancéreuses, ce qui amène à un ralentissement de la maladie. Un essai clinique sur des tumeurs cérébrales, conclu en 2015, fait apparaître un gain de survie de 4-5 mois. Plusieurs essais sont en cours sur d'autres tumeurs, dont le pancréas. Un accord de codéveloppement a été signé en 2021 avec Roche. Introduction en Bourse en 2015.

# LA STRATEGIE DE RECHERCHE

## Rappel du contexte

### *Une potentielle innovation de rupture en oncologie*

L'action d'un champ de contrainte en cancérologie a été étudiée *in vitro* sur différentes lignées (sein, côlon, foie, pancréas, etc). En théorie, le traitement peut être appliqué à toutes les tumeurs solides. Nous avons choisi le cancer du pancréas (PDAC) comme première indication, pour des raisons tant médicales (unmet need à combler, pertinence du modèle pancréatique impliquant une fibrose importante et une rigidification extrême des tissus, faisant barrage au système immunitaire aussi bien qu'aux traitements) que de marché (pas de concurrence, Fast track / ATU, subventions de recherche plus accessibles).

L'innovation est d'abord scientifique, puisqu'il s'agit de transférer les résultats obtenus *in vitro* par des équipes de recherche diverses dans un modèle expérimental *in vivo*. L'objectif est de prouver dans un modèle murin qu'un champ de contrainte appliqué à une tumeur est un outil thérapeutique efficace pour l'homme.

Pour produire ce champ de contrainte, c'est-à-dire un ensemble de pressions, de tractions et/ou de cisaillements qui vont perturber le fonctionnement de la tumeur, à l'intérieur du corps d'un animal ou d'un patient, nous associons des Nanosystèmes aimantables (NS) vectorisés autour de la tumeur et un Générateur de Gradient de Champ Magnétique (GGCM) qui va fournir de l'énergie magnétique à travers le corps, laquelle sera convertie en énergie mécanique par les NS au contact de la tumeur. L'innovation est donc aussi technologique, puisque nous devons développer deux technologies en parallèle : des GGCM dans le champ de l'électro-magnétisme, et des NS dans le champ de la chimie pharmacologique.

Un certain nombre d'expérimentations *in vitro* font par ailleurs état de phénomènes de réversion cancéreuse induite par des signaux mécaniques, c'est-à-dire la transformation de cellules cancéreuses en cellules saines et fonctionnelles. Notre technologie apporte des outils à la recherche fondamentale pour explorer *in vitro* et surtout *in vivo* ces mécanismes encore largement incompris, dont l'étude pourrait mener à une véritable révolution médicale. On n'envisagerait plus le cancer comme un tissu qu'il faut détruire, mais comme un tissu qu'il faut « rééduquer ».

### *Une innovation brevetée*

CC&C possède le brevet n° PCT WO 2015/004285, délivré Japon et US, et qui devrait être délivré en Europe en 2021. Chaque prototype développé pour les besoins des expérimentations en cours et à venir pourra donner lieu à un nouveau dépôt de brevet.

### *Une stratégie de recherche qui passe par des partenariats avec des laboratoires publics*

En 2016, nous avons publié une Preuve de Concept dans la revue PlosOne<sup>2</sup>, qui valide nos options techniques et nos choix scientifiques. Depuis, nous avons noué des partenariats dans les trois domaines de la cancérologie, la chimie et la physique avec de plusieurs structures publiques (INSERM, Universités de Montpellier, de Mons [Belgique], de Patras [Grèce], CNRS) qui apprécient la nouveauté et le potentiel de notre projet ; apportent leur expertise, leurs infrastructures et leur personnel ; et prennent en charge une part du budget. Notre rôle étant de coordonner les différents spécialistes dans le cadre de notre projet d'innovation, et de trouver les financements. En contrepartie, à l'issue des travaux, la Propriété Industrielle sera partagée.

---

<sup>2</sup> Brossel, Rémy, et al. "Mechanical signals inhibit growth of a grafted tumor in vivo: Proof of Concept." *PloS one* 11.4 (2016): e0152885.

## Une recherche qui se développe au niveau mondial

De plus, alors que nous avons déposé notre brevet en 2013, les deux sujets de l'effet de la contrainte mécanique sur le tissu cancéreux, ainsi que de l'importance de la matrice extracellulaire dans le développement des tumeurs, ont suscité un intérêt considérable à travers les laboratoires de recherche en oncologie et en mécanobiologie depuis 2015-2016, avec une augmentation significative de publications dans la littérature scientifique, ce qui nous a grandement conforté dans notre vision initiale<sup>3</sup>.

## Briques technologiques

On peut décomposer notre innovation en trois briques technologiques distinctes :

- Le nanosystème vectorisé et aimantable est l'agent, le « bioactionneur », qui va imposer le champ de contrainte depuis la périphérie de la tumeur à l'ensemble du système cancéreux, en convertissant de l'énergie magnétique en énergie mécanique.
- Le générateur de gradient de champ magnétique qui va fournir de l'énergie au nanosystème à travers les tissus qui séparent la tumeur de l'extérieur de l'organisme : au contact en modèle sous-cutané, à 1cm de profondeur pour le pancréas de souris, à 15cm de profondeur chez le patient.
- L'ensemble des systèmes biologiques qui vont permettre de valider expérimentalement l'intérêt thérapeutique d'un champ de contrainte en cancérologie. Parmi les modèles expérimentaux qui sont les nôtres, on distingue trois grandes familles :
  - Les cultures cellulaires *in vitro*, en particulier les modèles récents en 3 dimensions, soit organoïdes, soit sphéroïdes. On travaille avec des lignées cancéreuses d'utilisation courante dans les laboratoires de recherche en oncologie de par le monde, par exemple AsPC-1 en cancer du pancréas ou HT-29 en cancer du côlon.
  - Les modèles animaux, en général des rongeurs, souris ou rat, exceptionnellement de gros animaux (porc). On distinguera les animaux qui ont été génétiquement modifiés pour développer des cancers, utiles en recherche fondamentale pour comprendre des mécanismes biologiques, et les xénogreffes utilisées pour valider une action thérapeutique. Ces dernières consistent en la greffe de cellules cancéreuses humaines cultivées *in vitro*, ou bien directement issues de tumeurs de patients (biopsies ou déchets opératoires) ; on différenciera également les greffes sous-cutanées (injection par seringue sous la peau du dos ou de la cuisse) des greffes orthotopiques, où l'on va greffer des cellules cancéreuses humaines dans l'organe correspondant chez l'animal – par exemple, on greffera du cancer du pancréas humain dans le pancréas de la souris.  
Les modèles sous-cutanés sont relativement peu coûteux ; les modèles orthotopiques sont compliqués à mettre en œuvre (chirurgie implantatoire, pas de contrôle visuel de la tumeur pendant le cours de l'expérimentation), traumatisants pour l'animal (risque de mort prématurée), mais de bien meilleur pronostic d'une transposition chez l'homme.
  - Les essais chez l'homme, où l'on va démarrer sur des volontaires sains, avant de tenter de soigner des patients, en général en comparant le nouveau produit à un autre outil thérapeutique déjà admis, pour comparer l'efficacité relative des deux approches (en cancérologie, le placebo est déconseillé).

L'un des défis de ce projet consiste justement en la nécessité de mener conjointement des recherches dans trois sciences bien distinctes : la chimie, la physique, et la biologie.

---

<sup>3</sup> Voir notamment la review : Deville, Sara Sofia, and Nils Cordes. "The extracellular, cellular, and nuclear stiffness, a trinity in the cancer resistome—a review." *Frontiers in oncology* 9 (2019): 1376.

## Synthèse des expérimentations déjà menées

Période	Action menée	Partenaires et sous-traitants
2009 – 2011	Elaboration du concept	
	Faisabilités	Cellvax, Institut Curie
2012 – 2016	Preuve de Concept (PoC) publiée dans PlosOne <sup>4</sup>	
	Conception d'un Générateur de Champ Magnétique (GGCM) simple, champ faible	Altran
	Validation d'un modèle expérimental par des faisabilités	Cellvax, Institut Curie
	Expérimentation chez des souris greffées en sous-cutané avec une lignée de cancer du sein humain	Oncodesign, Institut Curie
<b>Résultat : la croissance tumorale diminue significativement chez les tumeurs traitées</b>		
2016 – 2019	Mise en place d'un consortium en vue d'une Preuve d'Efficacité (PoE) chez la souris, sur une tumeur pancréatique humaine greffée dans le pancréas de la souris	CRI (Inserm), AP-HP, Inserm Transfert, Université de Mons, G2ELab (CNRS), Université de Patras
2019 – 2020	Screening in vitro des tumeurs répondant à la contrainte mécanique	CRI, AP-HP
	Conception et fabrication du GGCM n°2	G2ELab
	Synthèse des nanoparticules (NP) n°2	Université de Mons
	Premiers tests d'utilisation des NP n°2 en injection intra-veineuse	CRI
2020	Démarrage de la PoC Pancréas, chez la souris, en sous-cutané, avec du cancer du pancréas humain, afin de déterminer les meilleures conditions de traitement à appliquer lors de la PoE	CRI, AP-HP
2021-2022	Synthèse des nanoparticules (NP) n°3	Université de Montpellier
2021-2022	Mesure fine de la quantité de pression exercée par une nanoparticule soumise à un champ, à la surface d'une cellule	Université de Montpellier

## Etat de l'art et avancement de nos travaux

### *Forces et pressions en oncologie*

La mécanobiologie est une science jeune, et son application en oncologie l'est encore plus. Les premiers travaux théoriques datent de la fin des années 90, la première expérimentation concluante date de 2005<sup>5</sup>. Après une phase de maturation pendant laquelle seuls quelques laboratoires de recherche de par le monde abordaient la question, les années 2015-2017 marquent un tournant : de nombreux articles sont publiés, venant d'équipes diverses, et l'idée qu'il y a là un sujet qu'il faut explorer et dont il faut se saisir s'impose dans tous les laboratoires de recherche en oncologie. Il est admis que les signaux mécaniques jouent un rôle important dans l'apparition et le développement du cancer. Il a été prouvé que le milieu environnant la tumeur (la MEC) se rigidifie dans le temps, et que cette rigidification pourrait à la fois limiter la prolifération et favoriser l'apparition de métastases. Une compréhension plus fine des relations entre tissu tumoral et MEC est nécessaire, y compris dans une approche mécanique. C'est pourquoi des programmes sont lancés pour développer des outils permettant d'imager, et donc de comprendre, les forces en présence à l'intérieur de la tumeur<sup>6</sup>. Ceci prouve à la fois l'intérêt de la communauté scientifique pour ce sujet, et sa grande nouveauté, dont découle la difficulté à avancer. Les expérimentations *in vivo* demeurent extrêmement rares, ce qui nous force à inventer de nouveaux modèles expérimentaux, la littérature scientifique ne nous fournissant pas de manière de procéder communément admise, comme ce serait le cas pour la conception d'une nouvelle molécule médicamenteuse par exemple.

<sup>4</sup> Brossel, Rémy, *ibid.*

<sup>5</sup> Paszek, Matthew J., *ibid.*

<sup>6</sup> Voir notamment les programmes FORCE, Imaging the force of cancer : <https://force-imaging.org/> et MechanoControl <https://mechanocontrol.eu/>, financés par H2020

Nous sommes donc tenus d'avancer pas à pas et d'accumuler les résultats étape par étape. Un moment important a été la réalisation de notre étude de Preuve de Concept sur du cancer du sein greffé en sous-cutané chez la souris, dont le résultat principal a été d'obtenir une diminution de la croissance tumorale sous l'action d'un champ de pression, c'est-à-dire la validation de notre concept thérapeutique, et dont le résultat secondaire non moins important a été de valider expérimentalement les principes fondamentaux de notre innovation, à savoir l'utilisation conjointe de nanoparticules aimantables et d'un générateur de gradient de champ magnétique pour imposer un champ de contrainte *in vivo*. Dernier point, cette étude nous a fourni un modèle expérimental viable pour des études en sous-cutané.

Le principal verrou pour le développement de la société consiste désormais à prouver l'efficacité thérapeutique de notre méthode dans un modèle animal transposable à l'homme. Nous avons déterminé que la greffe de tumeurs humaines issues de patients (déchets opératoires) dans l'organe correspondant de la souris est un des meilleurs modèles prédictifs (greffe orthotopique). Obtenir des résultats concluants à cette Preuve d'Efficacité (PoE) est notre principal objectif à court terme. La réalisation de cette PoE requiert des ressources et des compétences extrêmement pointues ; nous avons donc rassemblé autour de notre projet, sur la base de notre article publié en 2016 dans une revue scientifique peer-reviewed, un consortium regroupant plusieurs laboratoires de recherche publics, français et européens. En 2019 nous avons lancé une série d'expérimentations préliminaires, visant à valider chaque étape de notre raisonnement.

Nous avons d'abord effectué une étude comparative avec le CRI, reprenant la méthodologie d'une expérimentation *in vitro* publiée par une équipe de l'Institut Curie<sup>7</sup>, pour valider que la pression mécanique a un effet sur les cellules cancéreuses, quel que soit l'organe d'origine de la tumeur. Cette étude non publiée, conclue en 2020, nous apprend :

1. que toutes les tumeurs testées répondent par une diminution, voire pour certaines par un arrêt, de leur croissance lorsqu'elles sont soumises une sollicitation mécanique donnée ;
2. et notamment que notre tumeur d'intérêt, le cancer du pancréas, répond favorablement à la contrainte mécanique. Ces résultats n'avaient jamais été obtenus par une autre équipe.

Le résultat positif *in vitro* sur pancréas nous a autorisé à reproduire l'expérimentation publiée en 2016, en changeant trois paramètres :

1. l'étude portera sur une tumeur de pancréas plutôt qu'une tumeur de sein ;
2. on optimisera les nanoparticules et le générateur de gradient de champ magnétique pour obtenir le champ de contrainte le plus puissant possible ;
3. on testera différents temps et rythmes de traitement.

Cette étude de Preuve de Concept sur cancer du pancréas (PoC pancréas) a démarré en 2020 et est toujours en cours. Ses résultats nous permettront de définir les meilleures conditions de traitement possibles pour la PoE prévue en 2022.

### **Le Générateur de Gradient de Champ Magnétique**

Afin de faire se déplacer un matériel aimantable dans l'espace, il faut le soumettre à un champ magnétique non-homogène, ou gradient de champ magnétique. L'électro-magnétisme est une science ancienne, dont les fondements ont été posés au XIX<sup>ème</sup> siècle. Ses applications sont nombreuses dans le champ industriel : production et transport d'énergie, moteurs électriques, télécom, etc... En santé, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) fait depuis les années 70 une utilisation pointue de champs magnétiques de plus en plus intenses, et de plus en plus courante, avec un millier d'appareils installés en France. Par ailleurs, depuis quelques années des start-ups développent en oncologie des traitements par hyperthermie qui vont exciter des nanoparticules métalliques par le biais d'un champ magnétique, ce qui va produire de la chaleur dans la tumeur et tuer les cellules cancéreuses. A noter toutefois que l'IRM utilise des champs homogènes, tandis que l'hyperthermie repose sur des champs oscillants à haute fréquence, alors que nous avons besoin de champs non-homogènes et constants. Quelques essais ont eu lieu pour développer une nouvelle technique d'imagerie, en anglais *Magnetic Particle Imaging*, utilisant les mêmes champs que nous, mais les appareils en sont encore au stade du prototype, et l'application fondamentalement différente. Des contacts ont été pris pour mener des collaborations, mais à ce jour, ils n'ont pas abouti.

L'intensité du champ décroît de façon exponentielle depuis la source. Cela signifie que plus les nanoparticules sont loin de la source du champ, plus celui-ci devra être puissant. Pour des

<sup>7</sup> Delarue, Morgan, et al. "Compressive stress inhibits proliferation in tumor spheroids through a volume limitation." *Biophysical journal* 107.8 (2014): 1821-1828.



expérimentations *in vitro* ou en sous-cutané, on peut se contenter de sources de type aimant fixe néodyme. Dès que l'on passe en orthotopique sur des organes profonds, les nanoparticules sont à 1 cm de profondeur dans le corps de la souris, il faut passer à des bobines de cuivre d'assez forte intensité, avec des phénomènes d'échauffement nécessitant un système de refroidissement pour maintenir les souris à température constante, et pas trop élevée. Chez le patient, sur des tumeurs profondes comme le cancer du pancréas, il faut prévoir une distance de 15 cm entre la bobine et la cible. On sera alors obligés de s'inspirer des appareils d'IRM, qui reposent sur des électroaimants supraconducteurs dont la température a été abaissée autour du zéro absolu, grâce à des circuits de refroidissement à l'hélium liquide. Malheureusement les champs magnétiques des appareils d'IRM sont homogènes, ils ne peuvent pas déplacer des objets ; on ne peut donc pas utiliser d'appareils existants pour les détourner de leur usage et servir notre but. Nous serons obligés de prototyper un équipement lourd, complexe, avec de fortes contraintes de sécurité, avant d'envisager le passage à la tumeur profonde chez l'homme.

Nous devons donc prototyper des Générateurs de Gradient de Champ Magnétique (GGCM) en fonction de nos besoins expérimentaux. Nous avons utilisé pour notre Preuve de concept publiée en 2016 un couple d'aimants néodymes placés en opposition. Pour la PoC Pancréas qui se déroule en 2020-2021, nous avons construit deux rails d'aimants néodymes permettant de traiter cinq souris par rail, et diminuant d'autant le temps passé à la manipulation. Ce modèle de GGCM a été réalisé d'après des modélisations poussées, garantissant des conditions de champ magnétique identiques pour chacun des emplacements. Parallèlement, nous avons dû développer un système d'anesthésie ad hoc pour les souris, qui s'adapte aux contraintes spatiales et magnétiques du GGCM. En fonction des premiers résultats expérimentaux, il est possible que nous ayons besoin de fabriquer une deuxième série de rails néodyme, dont le gradient de champ magnétique serait différent par la géométrie et par l'intensité. Par ailleurs, nous travaillons depuis maintenant plusieurs années sur un prototype devant servir à une expérimentation en organe profond chez la souris, nécessitant l'utilisation d'une bobine et d'un système de refroidissement. Là encore les contraintes expérimentales sont prises en compte, en essayant de faire passer plusieurs souris dans le même appareil, afin de réduire le temps de manipulation. Récemment, il a été envisagé que ce modèle pourrait servir à tester un grand nombre de plaques de cultures cellulaires, ce qui permettrait de mener une belle étude fondamentale, sur un grand nombre d'hypothèses, avec une base statistique solide, en peu de temps et à peu de frais. En tout état de cause, nous devons attendre les résultats de la PoC pancréas en sous-cutané pour déterminer les valeurs optimales du champ produit par ce nouveau modèle.

### Les Nanosystèmes

Afin d'imposer un champ de contrainte à la tumeur, il faut disposer autour de celle-ci (pas dedans) du matériel aimantable en quantité suffisante pour obtenir une modification des signaux mécaniques envoyés au tissu cancéreux depuis la matrice extracellulaire. Au moment de la conceptualisation de l'innovation, nous avons étudié les technologies utilisées en produits de santé permettant de fixer du métal autour d'un organe, à l'intérieur d'un être vivant. L'analogie avec les produits de contraste servant en imagerie est vite apparue, notamment en analysant les caractéristiques d'un produit comme le P04000 (Guerbet) qui possède certaines des caractéristiques que nous recherchons : cœur ferrique, furtivité face au système immunitaire, accrochage autour de la tumeur dans les vaisseaux sanguins, toxicité nulle.

Les nanomatériaux ont connu un boom depuis vingt ans avec la mise au point de techniques de plus en plus précises et inventives. En santé, on injecte au patient du gadolinium pour imager le cerveau, du hafnium pour pratiquer de l'hyperthermie en cancérologie. Pour autant, peu de produits ont passé la barre de l'autorisation de mise sur le marché, la synthèse, la stabilisation et la caractérisation de ces produits restant réservées à quelques équipes de pointe en France ; et ce d'autant plus que le moindre changement dans la composition ou l'architecture d'une nanoparticule peut modifier drastiquement son comportement, rendant le prototypage long et difficile. Enfin, l'injection de nanoparticules n'est pas la seule modalité possible, on peut par exemple imaginer d'encapsuler un grand nombre de nanoparticules dans un liposome (technique utilisée par les vaccins à ARN) qui amènera le fer sur site en plus grande concentration. C'est pourquoi on parle parfois, de manière plus large, de « nanosystème ».

Ayant utilisé des nanoparticules commerciales relativement simples pour la PoC sein, nous avons souhaité démarrer le développement d'un nanosystème plus élaboré et répondant mieux à nos besoins dans le cadre de la PoC pancréas. Un candidat a donc été développé dont les tests en injection intraveineuse ont montré que la durée d'accrochage et l'élimination des nanoparticules par le foie seront des paramètres à maîtriser avant d'entamer la PoE. Un autre candidat répondant mieux à nos besoins sera développé en 2021 par l'Université de Montpellier pour être testé dans le cadre de la PoC pancréas.

## Prochains travaux à réaliser

### **PoC pancréas (2019 – 2022)**

Cette expérimentation est en cours, opérée conjointement par le CRI (INSERM) et CC&C. Le premier lot de nanoparticules a été fourni par l'Université de Mons, en prestation.

Les objectifs sont au nombre de trois :

1. Mener une étude de métrologie sur les nanoparticules
  - a. Fin 2021
  - b. Etude menée par l'Université de Montpellier en collaboration avec CC&C, financée sur fonds FEDER ; l'objectif est de mesurer nanoparticule par nanoparticule la poussée générée par l'exposition à un gradient de champ magnétique. Ces données amélioreront grandement la précision des simulations à venir
2. Synthèse et caractérisation de nanoparticules aimantables vectorisées
  - a. Livraison : mars 2022
  - b. En collaboration avec l'Université de Montpellier : on testera plusieurs ligands, leur association, la durée de rétention dans l'organisme, et l'élimination par le corps, au cours d'une étude de biodistribution
  - c. Ces nanoparticules pourront à la fois servir en expérimentation animale sous-cutanée, en greffe orthotopique et sur cultures cellulaires
3. Obtenir des résultats positifs lors de l'expérimentation animale
  - a. 2022
  - b. En collaboration avec le CRI ; en grande partie déjà budgété ; détermination des meilleures conditions de traitement pour la PoE

### **Synthèse de nouvelles nanoparticules (2022 – 2023)**

Les premiers résultats expérimentaux de la PoC pancréas font apparaître que nous devons dès-à-présent synthétiser des nanoparticules qui se rapprochent de celles qui devront être utilisées pour la Preuve d'Efficacité. Les possibilités techniques sont nombreuses : petites nanoparticules, grosses nanoparticules multi-cœur, liposomes, polymersomes, diversités d'enrobage, de ligands, pour maximiser la contrainte mécanique, la quantité de fer retenue sur site, la durée d'accrochage, la résistance de la liaison, l'élimination par l'hôte et l'absence de toxicité. Nous avons procédé à une revue des prototypes proposés par nos partenaires habituels, ainsi que de nouveaux laboratoires de recherche. C'est finalement la proposition de l'université de Mulhouse qui a retenu notre attention, convaincus par le professionnalisme de l'équipe, la reproductibilité de leur méthode en processus industriel, et leur enthousiasme pour notre technologie. Ces nanoparticules seront utilisées pour la PoE, en injection intraveineuse.

1. Prototypage et test du NS n°4, pour injection intraveineuse
  - a. 18 mois
  - b. Contacts prometteurs avec l'Université de Mulhouse ; d'autres technologies pourront également être testées par l'Université de Patras et l'Université de Mons
2. Biodistribution du NS n°4 : dynamique du produit chez la souris : rétention, élimination, toxicité
  - a. 6 mois
  - b. A comparer aux résultats du nanosystème n°3 préparé par Montpellier

### **PoE pancréas (2023 – 2024)**

Les résultats positifs de la PoC pancréas permettront de déterminer la géométrie et l'intensité du champ nécessaire à la PoE, et donc de lancer la fabrication du GGCM n°3. En parallèle, il sera probablement nécessaire de prototyper un 5<sup>e</sup> nanosystème à partir des résultats obtenus. Enfin, l'analyse des données, et quelques études complémentaires *in vitro* et en sous-cutané permettront de déterminer les conditions optimales de traitement en orthotopique.

La Preuve d'Efficacité recèle de nombreuses incertitudes : validité du modèle expérimental, difficulté pour le champ magnétique d'atteindre un organe profond, nécessité d'injecter le nanosystème par intraveineuse, et donc qualité et durée de l'accrochage, qui devra résister à la force du champ ; prise en compte de l'élimination du fer sur site par le corps, et par conséquent stockage du fer dans le foie et les reins. Mais ces obstacles se retrouveront chez le patient, c'est pourquoi cette expérimentation est un bon modèle prédictif de transposition à l'être humain.

1. Fabrication du GGCM n°3

- a. Premier semestre 2023
  - b. Sous-traitant industriel via notre partenaire G2ELab (Grenoble)
2. Etudes complémentaires *in vitro* et sous-cutanées
  - a. Second semestre 2023
  - b. Avec le CRI, et le partenaire retenu pour synthétiser les NS n°5
3. Expérimentation animale de Preuve d'Efficacité
  - a. 2024
  - b. Avec le CRI

### **PoE autre tumeur (2023 - 2024)**

Dès 2016, nous avons choisi de nous concentrer sur le cancer du pancréas pour des raisons médicales d'une part, et d'opportunité budgétaire d'autre part. Le cancer du pancréas est aujourd'hui l'une des tumeurs quasiment sans solutions thérapeutiques (90% de mortalité à 5 ans), dont l'incidence augmente, et sur laquelle se concentrent de nombreux efforts de recherche, à ce jour sans résultat. Les recherches sur cette tumeur permettent de concourir à de plus nombreuses subventions, et peuvent séduire des investisseurs dans la mesure où c'est un marché à prendre, et sans concurrence. Par ailleurs, le cancer du pancréas a des particularités mécaniques (MEC très rigide, organe très profond, chirurgie empêchée par la présence de gros vaisseaux sanguins) qui en font un bon candidat pour notre innovation.

Mais c'est aussi un cancer très résistant à toute forme de traitement, d'un développement très rapide, y compris dans les modèles expérimentaux et peut-être pas le candidat le plus facile pour démontrer l'intérêt thérapeutique d'un champ de contrainte. Il serait donc utile d'obtenir une Preuve d'Efficacité sur une tumeur plus simple à traiter (organe moins profond, bonne vascularisation, développement plus lent, modèles mieux connus). Par ailleurs, il serait utile de prouver avec une deuxième lignée traitée *in vivo* l'universalité de notre approche.

Il s'agira donc de partir sur une lignée mieux connue, une lignée de biologiste, facile à manipuler en culture 3D, en sous-cutané et en orthotopique, et d'un organe de surface chez l'homme (par exemple MCF-7). A l'intérieur de ce cadre, c'est en concertation avec le partenaire chez qui les expérimentations se tiendront que la décision sera prise. Nous sommes actuellement en train de chercher le laboratoire qui pourrait être intéressé par une collaboration.

# ARBRE DE DECISION

## Recherche Fondamentale

### ARBRE DE DECISIONS

