

## TABLE DES MATIERES

1.	Introduction au projet de Cell Constraint & Cancer SA .....	2
2.	Historique.....	4
3.	Création de la SA Cell Constraint & Cancer (CC&C) : .....	5
4.	Présentation du créateur et de l'équipe .....	6
5.	Résumé du développement scientifique.....	7
6.	Etat de l'art et Mise en œuvre .....	10
7.	Objectifs et finalités du projet.....	12
8.	Justification médicale.....	13
9.	Concurrence et échéances .....	14
10.	Contexte et enjeux scientifiques et techniques .....	15
11.	Facteurs de risque .....	17
12.	Stratégies de Développement.....	19
13.	Le Retour sur Investissement.....	20
14.	Conclusions.....	20

## 1. INTRODUCTION AU PROJET DE CELL CONSTRAINT & CANCER SA

Le projet de la société anonyme « Cell Constraint & Cancer [CC&C, créée en mars 2009] » soit, Contrainte Cellulaire & Cancer, repose sur une technologie protégée par un brevet. Ce brevet, dont la licence exclusive appartient à CC&C, décrit la façon dont on peut appliquer une force à des cellules ou un tissu vivant et en modifier le phénotype.

Appliquer des forces à des tissus est une partie en pleine expansion de la biologie, qu'on appelle la biomécanique cellulaire et tissulaire.

Cette partie des sciences du vivant est utilisée par les équipes qui font de la recherche en cancérologie, en embryologie et en « ingénierie tissulaire », c'est-à-dire les équipes scientifiques qui cherchent à reconstituer des organes détruits.

Appliquer une force à des cellules modifie leur aspect, visible au microscope, leur fonctionnement, visible par les analyses de biologie moléculaire, et modifie également leur comportement : par exemple on peut « in vitro », c'est-à-dire « en éprouvette » transformer une cellule cancéreuse en une cellule normale en aspect et en fonctionnement. Ainsi des cellules de cancer du foie ou du sein peuvent être retransformées en cellules normales du foie ou du sein.

Tous les principes amenant à ces résultats sont validés par ce qu'on appelle « la littérature », c'est-à-dire l'ensemble des articles scientifiques publiés dans des journaux scientifiques.

L'innovation porte donc sur l'applicabilité de cette méthode à des volumes, c'est-à-dire des tumeurs. La littérature ne contient que des applications en culture de cellules, non extrapolables à des tumeurs.

L'innovation apportée par le brevet est de permettre d'appliquer une force à des cellules par l'intermédiaire de nanoparticules magnétiques. Ces nanoparticules ne sont pas au contact direct des cellules mais incorporées dans ce qu'on appelle le stroma (ou matrice extra cellulaire [MEC]), qui « in vitro » est situé sous les cellules en culture (voir schéma 1), et « in vivo » (chez l'être vivant) est situé autour des cellules (voir schéma 2 et 3). Les particules sont soumises à un gradient de champ magnétique qui va générer le champ de pression appliqué aux cellules par l'intermédiaire des nanoparticules.

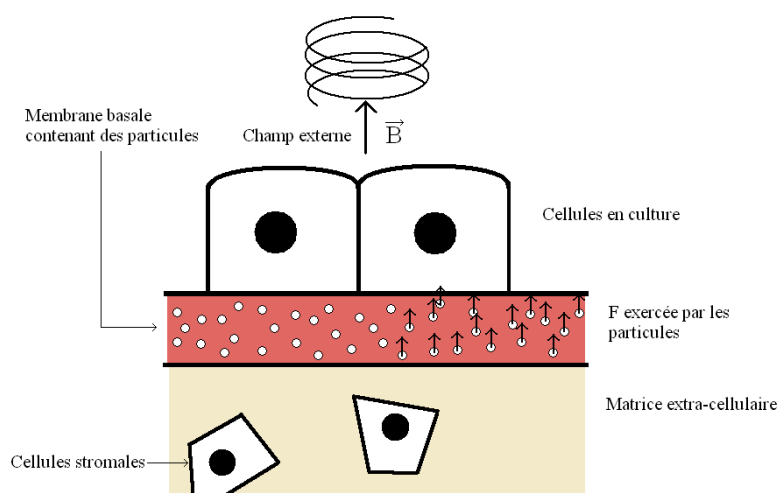
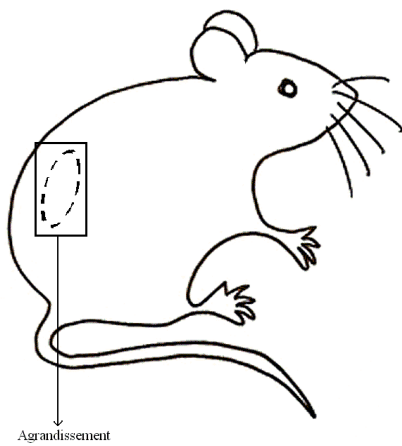


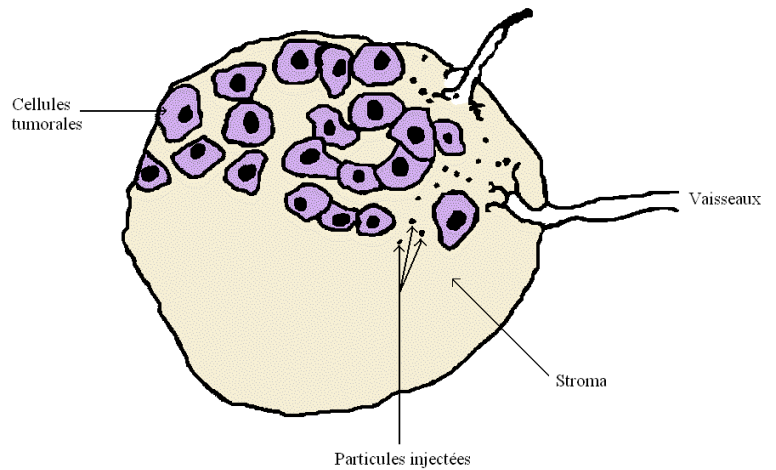
Schéma 1



Agrandissement

Implantation tumorale chez l'animal, ici en sous-cutané

Schéma 2



Cellules tumorales

Vaisseaux

Stroma

Particules injectées

Schéma 3

## 2. HISTORIQUE

Le projet présenté est issu de deux ans de réflexions (2004 à 2006) d'un groupe de travail informel, composé d'un porteur de projet, Rémy Brossel (à cette époque Dirigeant de Biologie & Industrie SARL), de M le Pr Stéphane Régnier, laboratoire de robotique de Paris VI, et du Dr Serge Fichelson, Praticien Hospitalier, Institut Claude Bernard, Hôpital Cochin. Il s'agissait alors de « biologiser » un Microscope à Force Atomique afin de pouvoir faire des mesures des propriétés mécaniques de cellules en culture. Les premiers tests ayant été positifs, la réflexion s'est dirigée vers une vision plus large de l'interaction « champs de contrainte »/cellule, soit en pratique entre des forces ou pressions appliquées à des cellules ou tissus, et ces cellules ou tissus.

Un tissu est défini comme un ensemble de cellules similaires (ex : un tissu hépatique est composé de cellules hépatiques ; le foie lui-même est un ensemble (organe) plus large, avec différents tissus, des nerfs, des vaisseaux, etc.).

Rémy Brossel a alors décidé d'aller plus loin et de déposer un brevet au nom de la société Biologie & Industrie en avril 2006. Puis il a racheté ce brevet en son nom propre en avril 2008. Ce brevet

WO 2008 132214 protège l'invention en Europe et aux US (choix fait en octobre 2009) et a été donné en licence exclusive à la société Cell Constraint & Cancer SA à sa création en mars 2009.

L'innovation protégée peut être résumée ainsi : des particules magnétiques sont incorporées dans la MEC. Un champ magnétique est imposé à l'ensemble cellules et MEC contenant les particules. Chaque particule génère une force dirigée dans le sens du champ et l'ensemble des particules génère une force appliquée aux cellules adjacentes. Or il est largement prouvé qu'une force appliquée à des cellules ou un tissu modifie leurs qualités : on peut ainsi faire varier la croissance des cellules (leur multiplication), leur différenciation (leur degré de maturation), leur mort programmée (on parle d'« apoptose ») et leur possibilité de migrer (très liée en cancérologie à la possibilité pour une tumeur de provoquer des « métastases » c'est-à-dire des tumeurs à distance ; ainsi un cancer du sein va devenir dangereux quand il y aura des métastases, c'est-à-dire du tissu cancéreux du sein, dans le foie, le cerveau, les os, etc.).

On résume ces quatre variables (croissance, différenciation, apoptose, migration) sous le nom de « phénotype ».

### **3. CREATION DE LA SA CELL CONSTRAINT & CANCER (CC&C) :**

La société existe depuis le 13 mars 2009. Les statuts ont été rédigés par Maître Pierre Callet, à Paris, en charge du dossier. Son capital à la création est de 37 000 Euros. Cette société familiale comprend 7 actionnaires dont les 2 principaux, Rémy et Sylvie Brossel se partagent 1 846 des 1 850 actions composant le capital.

Elle a pour vocation d'exploiter ce premier brevet et ceux qui seront pris ultérieurement.

#### 4. PRESENTATION DU CREATEUR ET DE L'EQUIPE

**Rémy Brossel**, oncologue médical, est actuellement directeur médical d'une société de recherche clinique ; il a déposé le brevet et assure la fonction de PDG et directeur scientifique dans la SA.

Après une licence de Physique-Chimie il devient médecin, avec un Internat et Clinicat comme HématoOncologue dans les hôpitaux de l'Assistance Publique de Paris ; il part en Californie pour mettre au point une technique de culture de cellules souches du sang. Puis il rentre dans l'industrie pharmaceutique en 1983, chez Schering, dont il sort en 1989 pour créer et prendre la direction de la SARL Biologie & Industrie (B&I). B&I est d'abord une société de biotechnologie développant des anticorps monoclonaux contre le cancer du sein, puis devient une société de service en recherche clinique qui a comme clients les laboratoires de l'industrie pharmaceutique, les firmes de biotechnologie et des institutionnels ou sociétés savantes. Puis en avril 2008 la société B&I est reprise par une autre CRO.

**Sylvie Brossel**, radiothérapeute, spécialisée dans les médicaments de cancérologie et issus de la Biotechnologie, apporte son expérience et expertise de 20 ans de direction administrative et de gestion de Biologie & Industrie

L'équipe réunit des compétences diverses :

pour le PDG, fondation puis développement d'une société de service, B&I, passée de 2 à 40 personnes, direction d'une équipe de chercheurs en recherche clinique ; formation en physique et cancérologie permettant le dialogue avec les sous traitants ; consultant à temps partiel deux ans (2004-2006) chez Mauna Kea, société de biotechnologie fabriquant et commercialisant des appareils d'imagerie cellulaire in vivo.

Pour la DG, une réussite dans le développement de B&I et une formation en cancérologie.

Un conseil scientifique entoure la direction. Il sera formé d'un mathématicien, Daniel Gabay\*, d'un physicien, Stéphane Régnier et d'un médecin impliqué dans la culture de cellules, Serge Fichelson ainsi que d'un dirigeant d'entreprise dans le domaine de l'appareillage médical, le Dr Eric Peltier, PDG de Novacyt. Ce conseil scientifique est convoqué régulièrement, sur une base semestrielle. Mis au courant des progrès réalisés dans l'acquisition des différentes étapes des preuve de concept puis de faisabilité, son avis est sollicité par la direction. Les compétences diverses réunies doivent permettre de conseiller la direction sur la validité des hypothèses scientifiques et leur pertinence industrielle.

\*Le problème mathématique est le suivant : la structure d'un tissu est Euclidienne, tandis que l'organe est fractal. La tumeur cancéreuse est, à l'inverse, fractale dans son aspect microscopique, et Euclidienne (une sphère) dans sa géométrie macroscopique. Le passage entre ces deux types d'organisation reste à élucider.

Les commissaires aux comptes ont accepté la mission (Thomas Pinault, ECCE Paris); l'expertise comptable sera assurée par M Guy Husson, Essey les Nancy, qui a tenu cette fonction plus de 10 ans pour B&I. Maître Pierre Callet, Paris, assure le conseil juridique.

## **5. RESUME DU DEVELOPPEMENT SCIENTIFIQUE**

### **En 2D (2 Dimensions) in vitro**

Un gradient de champ magnétique, appliqué de l'extérieur, crée des forces au niveau des particules, donc une pression transmise par la MEC sur les cellules. Les particules vont alors transmettre aux cellules cultivées dans un plan sus jacent un champ de pression, qui doit correspondre à des pressions de 500 à 2 000 Pa (Pascal). Ces pressions sont celles qui permettent dans un modèle de cancer du sein 3D in vitro de réverser la cancérisation d'un acinus mammaire

(Paszek, Bissell). La société Cellvax, Evry, a sous traité deux études sur des cellules de cancer du sein d'origine humaine. Un Poster est disponible en annexe I, ainsi que les résultats détaillés de l'expérimentation de Juillet 2009 en annexe II. Ces derniers résultats montrent une action impressionnante du champ de pression appliqué avec un ratio de 1/31 en croissance par rapport au témoin sans gradient de champ à J8, ainsi qu'une action importante sur l'apoptose.

### **En 3D in vivo**

Le champ magnétique tourne autour de la tumeur.

Les particules ont été injectées en intraveineux. Les vaisseaux tumoraux, anormaux, laissent passer les particules de diamètre micro ou nanométrique. Ces particules sont alors situées dans le stroma (matrice extracellulaire).

Pour éviter les incompatibilités mathématiques (Equations de Maxwell en symétrie sphérique) et difficultés physiques (Gradients micrométriques) il est prévu de modéliser une utilisation de « relais » afin de surmonter ces difficultés théoriques.

La société Altran qui nous a conseillé en électrotechnie et a réalisé la première étude de faisabilité (annexe III) a travaillé avec nous sur des premières pistes qui devraient donner lieu à des prises de brevets complémentaires.

Le champ de force, transmis par les nanoparticules, s'exerce sur les cellules tumorales, et, selon les paramétrages (taille/densité/composition des particules ; amplitude, fréquence du champ (électro)magnétique), pourrait moduler leur expression phénotypique, ce qui pourrait prendre en compte les variations inter tissus de réponse à des contraintes. On sait ainsi que le globule blanc répond à 1 Pascal, et l'ostéoblaste à  $>10\ 000$

### **Projet en 3D in vivo**

La possibilité d'utilisation thérapeutique ouvre bien sûr des perspectives d'une ampleur énorme.

La méthode proposée est basée sur des principes validés par la démonstration de la modification de phénotype par une pression tissulaire (M Paszek déjà cité ; V M Weaver, J C Biology 1995 ; A Egler, Cell 2006).

La méthode s'intègre dans l'actuelle conception de la cancérogénèse : impossibilité de penser la transformation cancéreuse puis l'acquisition de la Transition Epithéliale Mésoenchymateuse qui précède la migration sans intégrer l'interaction stroma/tissu ; orientation de la thérapeutique cancéreuse vers une modulation du phénotype plutôt que vers la recherche de « la mort de la dernière cellule ». Pour résumer, la cancérologie passe de la chimiothérapie aux thérapies ciblées.

La MEC ou stroma a longtemps été considérée comme un « tissu de soutien » sans rôle précis. Aujourd'hui elle est un élément obligatoire de la prise de décision par les cellules/cellules souches/tissus de modifier leur phénotype. Autrement dit le couple MEC/Tissu est indissociable dans les mécanismes de modifications phénotypiques, comme la cancérisation, et, plus encore, dans le maintien de l'organisation tissulaire des tissus d'où naissent la plupart des cancers (les épithéliums), organisation géométrique Euclidienne.

Cette arrivée de la BMC&T dans le raisonnement scientifique de la biologie consiste à intégrer la mécanique dans les signaux qu'envoie le microenvironnement (la MEC) aux cellules, en parallèle aux signaux biochimiques ; Il a aussi fallu intégrer que les mutations génétiques et épigénétiques (non liées à l'ADN) des cellules cancéreuses sont partiellement sous la domination de ce microenvironnement ; On citera Mina Bissell, 2009 : « en cancérologie, le phénotype tissulaire est dominant par rapport au génotype cellulaire ».

On en connaît les mécanismes d'action : transmission des forces au noyau par l'intermédiaire du cytosquelette.

Le produit en développement ambitionne une position de traitement adjuvant, couplée à l'utilisation des « thérapeutiques ciblées » (ou biothérapies) du cancer, issues de la recherche translationnelle.

La possibilité de faire évoluer des cellules cancéreuses vers un rétablissement de leur normalité phénotypique peut être utilisée dans le cadre des « thérapies ciblées » déjà existantes pour potentialiser leur effet. Ce « marché » est pour l'instant virtuel, en attente de preuve de concept et de faisabilité en 3D in vitro puis in vivo.

L'amplification des normalisations du phénotype serait très utile, particulièrement dans les tumeurs aujourd'hui peu accessibles à la radiothérapie/chimiothérapie et thérapies ciblées, et dont la découverte se fait le plus souvent à un stade localement évolué, comme le pancréas, les voies biliaires principales, les bronches non à petites cellules, etc...

On s'adresse à un marché de prescription concomitante, celui des thérapies ciblées, dont la création est récente (Gleevec® 2002), la croissance rapide et la segmentation très fine.

Ce marché n'a pas été décrit en termes quantitatifs rigoureux dans ce document. En effet les temps de développement de traitement à usage humain de ce type sont de l'ordre de 4 à 5 ans dépassant les limites raisonnables d'estimation dans le cadre d'une innovation de rupture sans concurrence mais également sans Benchmark. En revanche, on peut sur le plan qualitatif souligner l'extraordinaire potentiel que représenterait la possibilité d'ajouter aux traitements anticancéreux actuellement disponibles une « redifférentiation » des cellules tumorales vers leur forme normale d'origine. On soulignera d'ailleurs que les biothérapies ou thérapies ciblées, ont des ambitions similaires, le concept dominant aujourd'hui n'étant plus de « tuer » la cellule cancéreuse mais de provoquer une baisse de prolifération, une reprise de maturation et du « suicide cellulaire » (apoptose) et de contrôler l'angiogénèse.

## **6. ETAT DE L'ART ET MISE EN ŒUVRE**

Ce projet nécessite des instrumentations nouvelles, mais basées sur des techniques bien maîtrisées : nanoparticules injectables ; gradients de champ tournant de forte intensité (de l'ordre de  $> 0,5 \text{ Te/cm}$ ).

## **Les Nanoparticules**

Elles sont utilisées en médecine dans plusieurs circonstances :

Comme support de vectorisation. Il y a dans la littérature des centaines de descriptions pré cliniques de nanoparticules vectorisées par des anticorps, des ligands divers, porteuses de médicaments, d'isotopes, etc. Ceci sans débouché thérapeutique réaliste à ce jour.

Comme agent de contraste en IRM. On utilise alors l'endocytose (ex : cellules de Küpfer du foie) pour fixer les nanoparticules in situ et provoquer une extinction du signal. Trois ferumoxides sont commercialisés après avoir obtenu une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Il s'agit de nanoparticules d'oxydes de fer, superparamagnétiques. Elles sont « coated » par des agents comme le Dextran® qui favorisent l'endocytose.

Comme agents de transfert d'énergie. Magforce® en Allemagne, Nanobiotix® en France utilisent à la fois l' « Enhanced Permeability and Retention (EPR) effect » et un apport local, à partir d'un champ magnétique ou d'une irradiation, de chaleur/énergie cinétique ou radicaux libres.

L'utilisation que nous proposons est différente avec une conservation de l'effet « EPR » mais le transfert d'énergie est bien inférieur et ne passe pas par le concept « classique » de destruction

cellulaire mais par une modulation de phénotype prenant en compte l'interaction de la tumeur avec son micro environnement.

### **Une solution à privilégier ?**

Le développement d'un produit spécifique à la méthode de traitement proposée impose un développement spécifique, qui serait de type médicament en France mais de type dispositif médical dans d'autres pays Européens, ce qui permettrait un retour sur investissement rapide et de bonne qualité en mettant sur le marché l'équivalent d'un « consommable », à forte marge.

## **7. OBJECTIFS ET FINALITES DU PROJET**

Les thérapies ciblées ou biothérapies ont modifié la prise en charge médicamenteuse de nombreuses tumeurs solides. Ces produits, issus de la recherche translationnelle entre le laboratoire de biologie moléculaire et le développement de nouvelles molécules thérapeutiques se sont ajoutés à l'arsenal thérapeutique. Dans de rares cas, comme le Gleevec®, ils sont devenus le seul traitement employé (Gist, tumeurs digestives) et sont devenus la base du traitement (Leucémies Myéloïdes Chroniques). Mais ils sont plus souvent venus se surajouter à l'arsenal existant : chirurgie, radiothérapie et chimio/hormonothérapie.

Ces thérapeutiques ciblées – grosses molécules comme les anticorps monoclonaux, ou petites molécules, comme les inhibiteurs de tyrosine/sérine kinases – sont plus souvent efficaces sur un mode « statique » que « dynamique » : autrement dit, on les utilise fréquemment pour leur capacité à induire des rémissions partielles ou des stabilisations, ou des délais dans l'apparition de

récidive/métastases. La logique binaire traditionnelle de la cancérologie : mettre le patient en Rémission Complète, donc avoir une chance de le guérir, laisse de plus en plus souvent la place à une attitude prospective de type : que pourrons nous proposer à ce patient en 5<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> ligne de traitement ?

Le procédé proposé ici se situe dans cette vision de modulation des propriétés phénotypiques des tumeurs, avec une réversion vers un phénotype non cancéreux, sans mort cellulaire de type « nécrose » (par opposition à apoptose).

**L'objectif du projet** est de mettre au point une méthode 3D de modulation phénotypique de tissus cancéreux dans un modèle animal : tumeurs transplantées en sous cutané chez une souris de type Nude ou équivalent, puis en transplantation orthotopique chez le mammifère, le modèle actuellement le plus pertinent pour une possible extrapolation à l'humain.

A partir de cette preuve de concept in vivo la probabilité d'une efficacité conservée chez l'Homme est bien plus grande que dans le développement d'une molécule, au moins tissu par tissu. Les lois de la physique sont invariantes et les mécanismes moléculaires et de transmission d'information impliqués ne subissent pas de variation aussi importantes que l'action d'un ligand sur un récepteur : il n'y a pas de « divergence exponentielle » à partir, par exemple, d'un système de signalisation. Tout au contraire, l'ensemble cohérent d'effecteurs se retrouve, tissu par tissu, avec des variations entre rongeur, mammifères et humains, mais « en bloc » et avec une bien moindre instabilité.

## 8. JUSTIFICATION MEDICALE

L'équation résolue par le Gleevec® était une équation « à une inconnue et une dimension », autrement dit liée à une mutation génique simple et suffisante pour entraîner la maladie. Ce n'est

pas le cas dans les tumeurs plus fréquentes (sein, prostate, bronches, etc.). En revanche, les thérapies ciblées se sont ajoutées à l'hormono/chimiothérapie et ont permis de réduire la toxicité des chimiothérapies, de se ménager des lignes ultérieures de traitement.

Toute modification du phénotype est donc bienvenue dans ces traitements combinés qui visent à « vivre avec » la tumeur, parfois jusqu'à avoir une très forte probabilité de mourir d'autre chose que le cancer (Sein, Prostate).

Plus modestement, nous proposons d'appliquer cette modification du phénotype à des tumeurs pour lesquelles les premiers résultats en utilisant des thérapies ciblées sont jusqu'à présent modestes, comme le pancréas, les voies biliaires primitives, la bronche non à petites cellules, etc. Les augmentations de survie, en pourcentage sont alors plus faciles à mettre en évidence, compte tenu de la courte survie actuelle. Le raisonnement est le même pour la qualité de vie.

## **9. CONCURRENCE ET ECHEANCES**

Il n'existe pas de concurrence en 3 dimensions. La méthode utilisée par Paszek (augmentation de la tension superficielle par augmentation de la concentration de collagène) n'est pas extrapolable en volume. La solution adoptée par Flexcell® (culture sur membrane flexible) n'est également utilisable qu'en deux dimensions (J Van de Geest, J Cellular Biomechanics 2004).

### **Le contexte oncologique**

Les traitements actuels des tumeurs envisagées sont en progression lent, après les premiers résultats spectaculaires : les actuelles publications d'origine industrielle ou académique proposent des améliorations intéressantes, mais modestes, donc compatibles avec l'adjonction d'une

thérapeutique à mode d'action a priori semi indépendant des actions sur la signalisation/transcription/transduction, etc.

Il est important de démarrer le plus tôt possible, après validation des concepts en 3D, l'activité de cette alternative thérapeutique, car les schémas thérapeutiques se construisent dans les années qui viennent et acquièrent rapidement une certaine rigidité, scientifique et budgétaire. Par ailleurs, si la chirurgie est en progrès conceptuels et technologiques constant, la radiothérapie, après les sauts de qualité technologiques récents (conformationnelle, modulaire, portale, etc.) rentrera en relative stabilité dans la décennie à venir. Or, la radiothérapie est la première des thérapies additionnelles physiques : il est important de positionner l'innovation proposée vis-à-vis de ces deux modalités que sont le traitement médicamenteux et la radiothérapie, dans la décennie de 2010.

## 10. CONTEXTE ET ENJEUX SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES

Etat de l'art de l'instrumentation.

La technique des champs (electro)magnétiques, soit l'électrotechnie, est un champ des sciences de l'ingénieur maîtrisé de longue date.

L'**appareil** proposé est proche d'une IRM en conception, volume et coût de production. La technologie de production de gradients de champ de cet ordre de grandeur est maîtrisée. Les budgets sont difficiles à évaluer aujourd'hui ainsi que les temps de développement. Néanmoins et en première approximation on peut avancer trois ans pour un prototype aux dimensions d'un patient.

Une étape intermédiaire possible est la construction **d'une maquette pour mammifère** qui permettrait de travailler sur des électro aimants sans refroidissement drastique, de moduler les champs en amplitude et en fréquence, et de commencer à travailler sur des distances centimétriques, donc extrapolables à l'être humain.

L'utilisation d'une IRM existante, petit animal, avec accès aux logiciels est une alternative à explorer.

Le modèle cancer spontané chez le mammifère est considéré comme très pertinent.

Les **nano particules** du type proposé (ferrique, ferreuse, magnétique, para ou super para magnétique) sont connues dans des applications analogues, depuis plus de 10 ans : placées dans un champ de l'ordre des actuelles machines d'IRM, soit de l'ordre de 10 Tesla, elles délivrent une énergie cinétique induite qui est utilisée en traitement de cancer de la prostate en Allemagne (Magforce®), dans un cadre académique, avec une autorisation comme dispositif médical. L'énergie transférée entraîne une mort cellulaire par destruction mécanique des structures complexes protéiques cellulaires.

Le diamètre des nanoparticules doit être >100 nm pour qu'une captation « spécifique » tumorale puisse avoir lieu, de l'ordre de 25 à 40 % de la dose injectée, le reste étant rapidement éliminé par les urines.

Le patient est ensuite placé, quelques minutes, dans le champ d'une IRM.

Encore une fois nous nous distinguons radicalement de cette utilisation de nanoparticules dans un champ, par l'intensité du champ – en fait du gradient de champ – qui est < 0,5 Te/cm, et par le mécanisme d'action. Mais le type de matériel utilisé est semblable.

Des particules de ce type ont récemment reçu une AMM, comme produit de contraste pour l'IRM

Ferumuxide®	Oxyde de fer	Inta Veineux	Captation : Cellules de	35 nm
-------------	--------------	--------------	----------------------------	-------

			Küpfers du foie	
Ferumoxtran®	Oxyde de fer	IV	Captation : Multiorganes	10 nm

Ces produits de contraste sont passés par la procédure d'enregistrement et ont donc un dossier pharmaceutique, toxico pharmacologique et clinique aux normes de la FDA (Food and drug administration) aux USA et de l'EMA (European Medicinal Evaluation Agency) en Europe. Leur toxicité clinique est extrêmement modeste, notamment en IV.

De plus ils seront bientôt génériques.

## 11. FACTEURS DE RISQUE

### Risques sur le passage en 3D in vivo

En dehors des difficultés mathématiques évoquées ci-dessus et qui ne sont pas triviales, le passage chez l'animal doit tenir compte des durées d'expérimentation, de l'ordre de 10 jours, qui supposent un animal soumis à un champ tournant alors qu'il est en cage. La modélisation est possible mais là encore n'est pas triviale.

Rappelons que les normes éthiques actuelles interdisent plus de deux heures par jour de contention chez l'animal.

De même, la proposition de développer des consommables pour ajouter de la valeur à l'appareil de laboratoire est dépendant du développement de produits de type particules magnétiques sur lequel nous n'avons pas de prise.

A présent aucun contrat cadre n'a été passé avec aucun de nos fournisseurs.

### **Risque industriel et sur l'environnement**

Le type de matériel prévu présente des risques électromagnétiques qui devront faire l'objet d'un agrément, dans le cadre du marquage CE, par un organisme notifié, comme le G Med-LNE. Les réglementations applicables sont peu connues et assez stables.

### **Risque sur la propriété intellectuelle**

Ce type d'innovation doit être soutenu par un flux permanent de protections, en tenant compte des spécificités US, aussi bien pour la production de matériel que pour le passage en 3D. Les risques liés aux données, procédés et savoir-faire non brevetables ou non encore brevetés sont un souci permanent, théoriquement couverts par des accords de confidentialité, mais on sait que ni les milieux académiques, ni les français ne sont exagérément sensibles à cet aspect des choses.

### **Risque financier**

CC&C est une « Start Up » de biotechnologie. Elle présente donc toutes les caractéristiques de ce type de société, y compris un risque de mortalité précoce important.

Le risque de liquidités insuffisantes est celui de ce type de société innovante qui ne génère de rentrées qu'après plusieurs années de R&D. On privilégiera les fonds propres par augmentation de capital avec un recours parcimonieux aux banques, d'autant plus que les risques de taux d'intérêt et de taux de change vont être importants dans la prochaine décennie. Toute trésorerie investie le serait en monétaire ou équivalent.

Au mieux de notre connaissance, il n'y a pas actuellement de litige, de faits exceptionnels ou de risque juridique qui pourrait avoir une incidence sur la situation financière, le résultat, l'activité ou le patrimoine de CC&C. Il n'y a pas à ce jour de police d'assurances signées, mais la société s'engage à signer dès que possible un contrat sur la responsabilité des dirigeants, assurance professionnelle des déplacements, responsabilité civile et de perte d'activité en cas de disparition des dirigeants.

### **Risque au cours du développement, Inefficacité/Toxicité**

Il faut encore souligner qu'il ne s'agit pas du développement d'une molécule. Les deux composants du système sont basés sur des techniques connues. L'application d'une méthode physique avec une « mise en boîte noire » de tout l'aspect de biologie moléculaire est garant du caractère moins aléatoire que celui du développement d'un seul effecteur comme une molécule à vocation thérapeutique. La mise en jeu de réseaux massivement parallèles réduit les possibles divergences et l'on ne peut prendre en compte que les divergences d'espèces. Or le mécanisme de la cancérogénèse est très bien conservé par l'évolution.

## **12. STRATEGIES DE DEVELOPPEMENT**

Deux schémas sont possibles pour CC&C et ses fondateurs.

1 - Développement à partir de la société existante avec un BP « classique » fourni en annexe

IV

2 - Les investisseurs, en accord avec le fondateur, lui confient une mission centrée sur ses expertises : oncologie, recherche clinique et pré clinique, ainsi que la coordination des prises de brevet.

### **13. LE RETOUR SUR INVESTISSEMENT**

Tout concourt à un temps de développement court possible, sur 4 à 5 ans, donc bien inférieur à une molécule thérapeutique. De même les investissements seraient relativement modeste en raison de l'utilisation de composants déjà connus, matériel et particules. Les licenciés seraient dans l'idéal des constructeurs de matériel de type imagerie médical.

### **14. CONCLUSIONS**

La vérification de la preuve de concept in vivo est une étape essentielle car, positive, elle est un facteur prédictif très fort de l'extrapolabilité à l'humain.

La PI nécessite un investissement sur des années, en coordonnant les équipes d'électrotechnie et biologie.

Le risque d'inefficacité/toxicité est plus facilement extrapolable à partir de l'in vivo chez le rongeur. Les premières étapes de développement sont peu coûteuses.

Le retour sur investissement est court pour une méthode thérapeutique.

L'exploitation de l'innovation ne se limite pas à la cancérologie mais concerne également l'ingénierie tissulaire.

La Société ayant été créée le 13 mars 2009, ne dispose pas de comptes historiques.

## INFORMATIONS FINANCIERES DE CC&C SA

### Bilan d'ouverture au 13 mars 2009

<b>ACTIF</b>	<b>13 mars 2009</b>	<b>PASSIF</b>	<b>13 mars 2009</b>
Immobilisation incorporelles	0		
Immobilisation corporelles	0	Capital social	37 000
Immobilisation financières	0		
Total actif immobilisé	0	Total capitaux propres	37 000
<b>Disponibilités</b>	37 000	Fournisseurs	0
<b>Actif circulant</b>			
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>37 000</b>	<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>37 000</b>

Le capital a été augmenté par souscription en juin 2009 à 57 000 Euros.