

*une approche totalement innovante en cancérologie :*

avant-hier la chimiothérapie, hier et aujourd'hui les thérapies ciblées,  
aujourd'hui l'immunothérapie,

**demain : L'ONCOLOGIE PHYSIQUE**

Traitement du cancer du pancréas par signaux mécaniques

**A l'occasion de la publication de l'article**

"Mechanical Signals Inhibit Growth of a Grafted Tumor In Vivo : Proof of Concept"  
(PloS One, 21 avril 2016 <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0152885>)

**Avant la présentation à Boston (AACR, 24-28 juin 2016) de**

« In vivo Physical Oncology: A New Cancer Innovation Deposit »  
<http://actucancerpancreas.blogspot.fr/2016/05/abstract-qui-sera-presente-par-remy.html>

**et en prévision de l'introduction en Bourse sur le Marché Libre d'Euronext Paris,**

**Rémy Brossel (CSO) et Barthélémy Brossel (PDG)  
vous convient à une**

---

**CONFÉRENCE DE PRESSE**  
**mardi 24 mai 2016 à 14h00**

---

**Université de Paris Diderot  
10 rue Alice Domon et Léonie Duquet 75003 Paris  
(salle 454A-Luc Valentin)**

---

**Florence Gazeau, du CNRS, nous entretiendra  
sur le devenir des nanoparticules ferriques in vivo**

## Une Courte description

---

**Cell Constraint & Cancer SA développe un procédé permettant de traiter certains cancers en utilisant des moyens purement physiques et non pas biochimiques/génétiques : autrement dit, il ne s'agit ni d'un médicament, ni d'une molécule mais de l'utilisation de signaux mécaniques.**

### Un peu de Science...

Cette innovation de rupture est une application d'une approche nouvelle de la cancérologie : la « Physical Oncology », ou Oncologie Physique. Il s'agit de l'étude du cancer avec les outils mathématiques et expérimentaux de la Physique, et non pas de la Biologie.

Notre brevet (EP 2014 064995) protège la possibilité d'appliquer « un champ de contrainte » (qu'on peut approximer à une pression) à un tissu **in vivo**. Il s'agit de positionner des nanoparticules magnétisables autour (et non pas à l'intérieur) des tumeurs puis d'appliquer un gradient de champ magnétique à l'ensemble tumeur/nanoparticules, depuis l'extérieur. Les nanoparticules agissent alors comme des « BioActionneurs » qui transforment l'énergie magnétique en énergie mécanique. Il en résulte une contrainte appliquée à la tumeur. On sait depuis plus de 10 ans qu'une pression (forme la plus simple d'une contrainte) appliquée à une tumeur **in vitro** ralentit sa croissance et, si on applique un « champ de contrainte » suffisant, entraîne un retour à la normale du tissu cancéreux et vice versa (M Paszek 2005, F Montel 2011, M Olcum 2014, etc.). L'innovation porte sur la transposabilité de l'**in vitro** 3D (culture cellulaire en trois dimensions) à l'**in vivo**, c'est-à-dire du « tube à essai » à l'animal. Nous l'avons démontré dans l'article : « **Mechanical Signals Inhibit Growth of a Grafted Tumor In Vivo: Proof of Concept** » (publié dans la revue PLoS One le 21 avril 2016).

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0152885>

Nous exposerons à Boston en Juin 2016 au cours du congrès de l'AACR 'BioEngineering and Physics of the Cancer' la faisabilité de l'utilisation d'électro-aimants pour passer à l'étape suivante : la Preuve d'Efficacité, soit l'effet d'un champ de contrainte sur du cancer du pancréas humain greffé dans du pancréas de souris. [Notons que ce congrès est le premier dédié à cette nouvelle discipline par une des deux grandes organisations qui informent la communauté cancérologique \(l'autre est l'ASCO\).](#)

### En quoi s'agit-il d'une innovation de rupture ?

Le mot est galvaudé. Mais ici on a vraiment affaire à une nouvelle approche de la cancérologie. L'Oncologie Physique quitte le laboratoire et l'**in vitro** pour passer

chez l'animal, **in vivo** et ça change tout.

- L'Oncologie Physique devient un moyen de traitement possible des cancers Localement Evolués et nous ciblons en premier le cancer du pancréas.

## L'Equipe

---

Le choix a été de sous traiter au maximum. Nous fonctionnons donc avec une équipe souple et flexible : Rémy Brossel, oncologue médical et physicien, fondateur ; Barthélemy Brossel, licence de lettres modernes, PDG, en charge de la communication et de la gestion administrative de cette SA ; Christine Grau, secrétariat général. Le Board est sollicité pour les décisions stratégiques et le conseil scientifique.

Barthélemy Brossel est Vidéaste et dirige un site dédié aux écrivains du voyage. Il est en charge des PR, rédaction des 'calls' et autres ainsi que de la vie administrative de cette SA

Rémy Brossel est le CSO de CC&C. Il est oncologue médical et n'a jamais cessé d'avoir une activité de soins. Il a mis au point à Stanford une méthode de sélection des cellules souches hématopoïétiques dans les leucémies, puis travaillé dans l'industrie pharmaceutique, le matériel médical. Ensuite il fonde et dirige une société qui développe d'abord des anticorps monoclonaux puis devient une CRO dédiée au développement précoce de produits innovants en cancérologie. Cette société deviendra la filiale d'un groupe Indien en 2009, date où Rémy Brossel fonde Cell Constraint & Cancer.

Board Scientifique : un mathématicien (Daniel Gabay) un PhD en Electrotechnie (Stéphane David), un anatomopathologiste (Jean Marc Guinebretière, Institut Curie), un dirigeant de Novacyt, société qui fabrique du matériel médical (Eric Peltier). Ce Board est essentiel à la vie scientifique de CC&C.

# Les premières indications

---

On s'attaque d'abord à un cancer avec très peu de ressources thérapeutiques comme le pancréas et sans développement de traitement nouveau (comme les thérapies ciblées) visible à l'horizon et changeant de manière significative la survie globale discernable dans les prochaines années.

Le cancer du pancréas en 2015 en France c'est 12 000 nouveaux cas

Plus précisément nous visons le pancréas « localement évolué » (locally advanced) soit environ 30 % des cancers du pancréas.

Il n'y a pas de concurrence directe, donc pas de benchmark.

Nous considérons que la concurrence indirecte - les thérapies ciblées, l'immunothérapie - doivent plus être vue comme des synergies potentielles.

On peut sur le plan qualitatif souligner l'extraordinaire potentiel que représenterait la possibilité d'ajouter aux traitements anticancéreux actuellement disponibles une « redifférenciation » des tissus tumoraux 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 dernière cellule cancéreuse mais de provoquer une baisse de prolifération, une reprise de maturation et du « suicide cellulaire » (apoptose), de contrôler l'angiogénèse et de restaurer une architecture tissulaire normale. Autre concept dominant aujourd'hui : l'organe cancer ne peut plus s'envisager sans ses deux tissus soit le stroma et la tumeur elle-même. Le stroma (ou matrice extracellulaire) peut être vu du point de vue de son rôle mécanique (notre point de vue), immunitaire (c'est l'angle d'attaque de l'immunothérapie) ou comme la source du contrôle vasculaire (antiangiogénèse) ou du contrôle biologique (accès de drogues à la tumeur). De toutes façons il ne peut plus être ignoré dans les modèles de cancérologie.

Ce marché est donc potentiellement énorme mais pour l'instant la démarche est la recherche d'un partenaire industriel capable et désireux de nous accompagner dans le développement après la dernière étape de la Recherche, la Preuve d'Efficacité.

De façon purement intuitive on peut imaginer un traitement de type radiothérapique dans son timing : 5 séances par semaine pendant 4 à 5 semaines avec une injection de nanoparticules par semaine, ce qui mettrait la semaine de traitement avec une injection par semaine aux environs de 4 000 Euro pour 3 000 patients à traiter par an en France. Aux US on serait à 60 ME par an pour cette seule indication.

Une machine de ce type pourrait avoir un prix de l'ordre des IRM. Un consommable pourrait avoir une forte marge comme c'est souvent le cas quand il y a couplage avec une machine.

**Stratégie de marché :** On s'attaque d'abord à un cancer avec très peu de ressources thérapeutiques comme le pancréas et sans développement de traitement nouveau (comme les thérapies ciblées) visible à l'horizon - et changeant de manière significative la survie globale discernable - dans les prochaines années.

**Le modèle :** peu de solutions thérapeutiques actuelles, pas d'innovation majeure prévisible (sous réserve des développements possibles de l'immunothérapie), cancer localement évolué/métastatique, ceci peut être décliné sur de nombreuses localisations : cancer primitif du foie, voies biliaires primitives, glioblastome (cerveau), rectum, œsophage, ORL, estomac, bronche, etc. L'installation de ce type de machine, pays par pays est longue (autorisation, environnement, formation des personnels, etc.) mais la croissance est rapide, comme l'a montré l'installation des IRM puis plus près de nous des TEP (*PET Scan*). On a donc un modèle à croissance exponentielle s'étalant sur 5 à 6 ans, puis un accroissement linéaire sur 10 ans.

**Besoins :** Nous chiffrons les besoins pour 2016 à 600 KE ; 510 pour la Preuve d'Efficacité ; 60 pour la PI ; 30 pour le fonctionnement de la société.

#### **Le contexte cancérologique et scientifique**

Le modèle génétique/biologie moléculaire s'épuise et les coûts des traitements proposés sont très élevés par rapport au bénéfice. Et il ne répond pas à la question du rôle de l'environnement (le stroma ou matrice extracellulaire) dans la genèse, la croissance et la diffusion de la tumeur cancéreuse.

L'immunothérapie montre l'utilité et la nécessité de nouveaux paradigmes.

# Pourquoi investir dans CC&C ?

---

**Rappelons qu'il ne s'agit pas d'une molécule, d'un produit de type médicament, mais de l'association de deux dispositifs médicaux.**

Quand on s'appuie sur les lois de la physique, le développement peut être partiellement « en parallèle » et pas forcément en séquentiel comme avec les lois de la biologie. Il n'y a donc que 5 ans de développement avant l'arrivée au marché. Par ailleurs la toxicité (cause majeure d'arrêt de développement des molécules) est ici connue et à priori quasi nulle. En effet, les deux dispositifs médicaux ou des produits très similaires associés ont déjà été utilisés chez l'homme.

La première étude clinique prévue est dans les Pancréas « Localement Evolués », donc non opérables, pour les rendre opérables.

## **Quels sont nos besoins de financement ?**

Le Passé : en 2012/2015 : **validation de la Preuve de Concept.**

Près de 400 000 € ont été collectés depuis 2009 auprès de particuliers (private equity) permettant de poursuivre la recherche.

Le Futur : pour la Preuve d'Efficacité, il faut lever des fonds plus importants que ce qui a été récolté à ce jour.

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

La période actuelle entre Preuve de Concept et d'Efficacité est toujours la plus difficile.

Pour réunir les fonds nécessaires le recours à un financement extérieur est obligatoire : en effet les start-up de biotech développant une innovation de rupture n'ont pas accès aux aides publiques et sont trop risquées pour les fonds de gestion. Les besoins pour franchir cette étape sont estimés à 1,2 M€ étalés sur les 18 prochains mois dont 570 K€ en 2016/2017 pour protéger la PI et faire la P d'E.

Nous travaillons activement sur un « Grant » du NCI qui a développé un programme très richement doté sur le thème « Physics Cancer ».

Une entrée sur le Marché Libre est possible dès 2016.

## **Les deux dispositifs médicaux : un « combo » thérapeutique**

**Les nanoparticules** que nous nous proposons d'utiliser sont des particules ferriques accompagnées de « liens » (ligands) chimiques qui leur permettent de se fixer sur les vaisseaux situés autour de la tumeur (la néoangiogénèse). Elles réalisent ainsi la géométrie -particules aimantables autour de la tumeur- indispensable à l'application de la technologie de CC&C.

Des particules très proches ont été développées, il y a une dizaine d'années, par des laboratoires de l'industrie pharmaceutique comme produits de contraste injectables en intraveineux pour l'IRM. Il existe encore aujourd'hui des nanoparticules ferriques dédiées à l'imagerie de l'angiogénèse chez l'animal (P0 4000, Medtech, Dijon) avec une vectorisation vers les intégrines alpha v beta 3 surexprimées au niveau des cellules endothéliales des néovaisseaux. Mais le succès commercial n'a pas été au rendez-vous et les autres produits de contraste de type nanoparticules ferriques injectables ont disparu ou sont en voie de disparition.. La tolérance chez l'animal est parfaite.

**Les générateurs de gradient de champ magnétique** : tous les jours des milliers de patients sont soumis à des champs et gradients de champ magnétique au cours d'une IRM ou d'une RMN ; leur tolérance est parfaite.

## **Le cancer du Pancréas : « an unmet need »**

Les patients atteints de cancer du pancréas n'ont que peu de traitements disponibles. Les meilleurs traitements actuels offrent peu de possibilités avec moins de 5 % de guérison (par chirurgie) alors que l'on estime à 12 000 le nombre de nouveaux cas de cancer du pancréas en France en 2015 et à 11 000 le nombre de morts.

C'est un cancer en croissance : si rien ne change, ce sera la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer en 2030. Environ 30 % des cancers du pancréas sont localement évolués, inopérables.

C'est un cancer avec très peu de ressources thérapeutiques et sans développement de traitement nouveau (comme les thérapies ciblées) et pas d'innovation biologique majeure prévisible (peut être l'immunothérapie ?).

# Passer de la Preuve de Concept à la Preuve d'Effacité

---

Il est essentiel de souligner qu'en utilisant une méthode physique d'action sur les tissus et non pas biologique, on élimine presque totalement l'aléa du biologique. Cet aléa du biologique qui est celui de l'industrie pharmaceutique et porte sur l'efficacité mais surtout sur la toxicité. Il est ici réduit à peu de choses même si, après la phase animale, en application à l'Humain, il peut y avoir des surprises. On peut donc dire que ce projet n'est pas « précoce » au sens de l'industrie pharmaceutique dont l'approche, le vocabulaire et la méthodologie imprègnent toute la recherche à finalité thérapeutique.

A partir de cette Preuve d'Effacité in vivo la probabilité d'une efficacité conservée chez l'Homme est bien plus grande que dans le développement d'une « molécule ».

A notre connaissance il n'y a pas d'autre exemple dans la littérature scientifique de démonstration de l'influence d'un champ de contrainte sur une tumeur cancéreuse in vivo.

Nous sommes donc sans concurrence directe et la concurrence indirecte, celle des thérapies ciblées hier et de l'immunothérapie aujourd'hui, est plus à voir comme une synergie.

## **Preuve d'Effacité en 2016/17, c'est possible**

La prochaine étape est celle de la Preuve d'Effacité, soit la même démonstration d'activité que la Preuve de Concept mais dans des conditions proches de la situation thérapeutique, soit du cancer du pancréas humain greffé dans du pancréas de souris.

La possibilité d'utilisation thérapeutique ouvre bien sûr des perspectives d'une ampleur énorme. Cette arrivée de l'Oncologie Physique dans le raisonnement scientifique de la biologie consiste à intégrer la mécanique dans les signaux qu'envoie le microenvironnement (la MEC ou stroma) au tissu cancéreux et vice versa, 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 ; « en cancérologie, le phénotype tissulaire est dominant par rapport au génotype cellulaire » (Mina Bissell, 2007). On en connaît en partie les mécanismes d'action : transmission des forces au noyau par l'intermédiaire du cytosquelette, et maintien de l'architecture Euclidienne des cellules normales, tandis que l'architecture cancéreuse est fractale.

**L'objectif du projet 2016/2017** est de mettre au point une méthode 3D de modulation phénotypique de tissus cancéreux dans un modèle animal : en « transplantation orthotopique » pancréatique, le modèle actuellement le plus pertinent pour une possible extrapolation à l'humain.



### Franchir l'étape de la recherche vers le développement

Après l'étape de recherche pourra commencer le développement que l'on peut résumer ainsi : construction d'un prototype, dossier préclinique et réglementaire pour deux dispositifs médicaux, avant l'expérimentation humaine de type Phase I/IIa.

# L'arrivée sur le marché

---

Tout concourt à un temps de développement court possible, sur 4 à 5 ans, donc bien inférieur à une molécule thérapeutique avec un risque sur la « safety » très inférieur à celui d'une molécule. De même les investissements seraient relativement modestes en raison de l'utilisation de composants déjà connus, matériel et particules. Les licenciés ou partenaires de développement seraient dans l'idéal des constructeurs de matériel de type imagerie médical, ou des fabricants de produit de contraste pour l'IRM.

Les prix de ventes seront de l'ordre de grandeur d'une IRM pour les Générateurs de Gradients de Champ Magnétique (utilisation d'aimants supra conducteurs chez l'homme) et les nanoparticules IV obtiendront un prix équivalent aux thérapies ciblées actuelles avec une forte marge.

Le retour sur investissement est court pour une méthode thérapeutique, de l'ordre de 4 ans.

## **En quoi cette technique peut intéresser le monde scientifique ?**

Le concept, encore mal connu mais en progression dans les milieux scientifiques, de la possibilité d'influer sur le phénotype des cellules/tissus par des moyens purement physiques, ouvre des perspectives énormes. Cette « Physical Biology » traverse de nombreux champs scientifiques : morphogénèse, embryologie, ingénierie cellulaire, reconstruction d'organe... Elle a également des implications sur notre conception de l'évolution et du rôle de l'ADN en biologie.

Pour l'instant l'application de cette « Biologie Physique » à la cancérologie donne lieu à de nombreux articles, mais pas à des projets industriels en concurrence avec le nôtre.

Aux USA, le NCI a récemment promu la constitution d'un groupe « physical sciences - oncology groups » qui associe les meilleures équipes de bio engineering et d'oncologie avec pour objectif de mesurer les paramètres physiques de tous les modèles in vitro oncologiques. A Singapour, l'Institute of Mechanobiology travaille sur des thèmes proches des nôtres, mais in vitro.

## **Quels sont les risques et le retour sur investissement pour l'investisseur ?**

### **Quelles différences avec une société de biotechnologie classique ?**

Le prix de souscription des actions est actuellement de 100 € (20 € de valeur nominale et 80 € de prime d'émission).

La valeur des actions Cell Constraint & Cancer SA évoluera très prochainement et lors de l'introduction au Marché Libre, la prime d'émission sera fortement augmentée.

On peut, sur le plan qualitatif, souligner l'extraordinaire potentiel que représenterait la possibilité d'ajouter aux traitements anticancéreux actuellement disponibles une « redifférenciation » des tissus tumoraux vers leur forme normale d'origine.

Les thérapies ciblées ont des ambitions similaires, le concept dominant aujourd'hui n'étant plus de « tuer » la dernière cellule cancéreuse mais de provoquer une baisse de prolifération, une reprise de maturation et du « suicide cellulaire » (apoptose), de contrôler l'angiogénèse et de restaurer une architecture tissulaire normale.

Ce marché est donc potentiellement énorme mais pour l'instant la démarche (Business Model) est la recherche d'un partenaire industriel capable et désireux de nous accompagner dans le développement avec des « livrables » et des apports en fonds propres déterminés à l'avance en fonction du respect d'un cahier des charges de développement.

Les cancers du pancréas localement évolués représentent environ 30% des patients soit environ 15 000 patients / an aux US, et 120 000 / an dans le monde. Les autres indications sont les cancers localement évolués sans solution thérapeutique convenable : glioblastome, cancer primitif du foie, etc.

### **Les risques et la toxicité**

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 en France. Les réglementations applicables sont assez stables. Les nanoparticules ferriques injectables sont peu toxiques car recyclées par l'organisme et ne soulèvent pas les mêmes polémiques que celles qui sont disséminées dans l'environnement, mais Florence GAZEAU vous en parlera plus en détail.

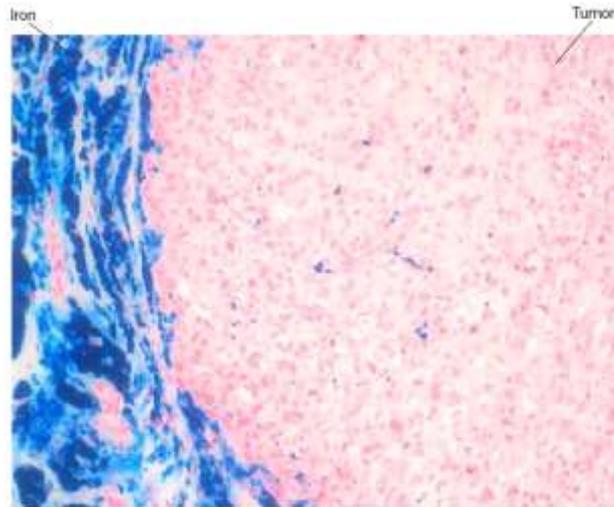
La toxicité est un sujet majeur en développement de produit de santé à visée thérapeutique.

# Une Description plus détaillée de la Preuve de Concept

---

## Faisabilité

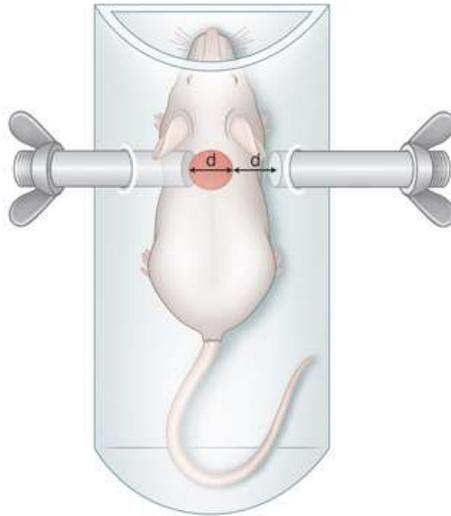
En 2011, nous avons montré la faisabilité in vivo sur souris greffée par des cellules cancéreuses humaines mélangées à des nanoparticules ferriques : les nanoparticules ferriques (en bleu) se répartissent autour de la tumeur (comme le montre la figure ci-dessous).



Elles sont alors utilisées comme des « bioactionneurs » : quand un gradient de champ magnétique est appliqué à l'ensemble nanoparticules/tumeur, elles transforment l'énergie magnétique en énergie mécanique et créent un champ de contrainte localisé dans la tumeur.

**La Preuve de Concept in vivo** a été obtenue en 2014. Il s'agissait de reprendre le protocole de la faisabilité in vivo (greffe sous-cutanée de cellules MDA MB 231 et de nanoparticules de 100 nm de diamètre) et de comparer un groupe traité, c'est-à-dire avec nanoparticules autour de la tumeur et gradient de champ magnétique venant de l'extérieur de l'animal, avec trois groupes témoins.

Le dispositif expérimental utilisé d'abord en faisabilité puis en preuve de concept in vivo est représenté sur la figure ci-dessous : des aimants NFB sont disposés autour de la tumeur, celui de gauche au contact, celui de droite à un diamètre de la tumeur. Les animaux sont traités 2 heures par jour pendant 21 jours.



<p>Volume des tumeurs traitées (moyenne)</p> <p>529 mm<sup>3</sup></p>	<p>Volume des tumeurs témoins (moyenne)</p> <p>1 334 mm<sup>3</sup></p>
--	---

Ce résultat a été confirmé ex vivo sur les coupes histologiques numérisées des tumeurs.

### Comment ça marche ?

De nombreuses forces s'exercent entre stroma et tumeur. On dénombre ainsi des « input », des « output », des tensions superficielles, des pressions, des forces tangentielles, etc.

Mettre en jeu un champ de contrainte sur le cancer, soit sur les deux tissus qui composent un cancer -le stroma et le tissu cancéreux- c'est jouer avec tous ces équilibres. Il ne faudrait pas penser qu'il suffit d' « appuyer » sur une tumeur pour la traiter !

De même nous sommes conscients que la diminution de croissance d'une tumeur issue d'une lignée n'est pas un marqueur fort de l'activité anticancéreuse, mais si nous la mettons en valeur c'est parce que la Preuve de Concept a été faite avec des moyens limités (aimants permanents avec faible champ magnétique) et parce que cette méthode est sans concurrence.