

Nanobiotix – « Accelerating the Future of Nanotherapeutics » (« Accélérer l'avenir des nanothérapeutiques ») | 16 décembre 2024

Laurent Lévy :

Bonjour à toutes et à tous. Je suis Laurent Lévy, co-fondateur de Nanobiotix et président du directoire. Je suis ravi de vous accueillir pour vous présenter notre société et notre vision de l'avenir en ce qui concerne le développement de nouvelles thérapies visant à aider des millions de patients. Avant d'entrer dans le vif du sujet et de parler de la nouvelle plateforme en cours de développement au sein de Nanobiotix, je voudrais revenir sur les principes fondamentaux qui nous ont permis de mettre au point nos différents produits et plateformes.

Ces dernières décennies, nous avons été capables de développer trois plateformes répondant à des objectifs différents, l'une étant dédiée à l'activité d'oncologie, l'autre aux troubles du système nerveux central et la dernière qui se veut multidisciplinaire. Mais toutes ont un point commun : elles ne se basent pas uniquement sur la biologie ou la chimie. Elles font appel à la physique. Pourquoi ? Toute la réflexion de Nanobiotix a été de se demander s'il était possible d'amener la physique à l'échelle subcellulaire pour proposer un nouveau mode d'action aux patients afin de les aider. C'est sur cette question que nous avons travaillé au travers des différentes plateformes que nous développons aujourd'hui.

En quoi est-ce intéressant ? La physique a ceci de fondamental qu'elle permet un mode d'action beaucoup moins influencé par la viabilité de la biologie, de sorte que vous pouvez concevoir des produits ou des technologies pouvant être proposés à des millions de patients. C'est la devise de Nanobiotix depuis des années : développer uniquement des produits qui sont premiers de leur catégorie et qui peuvent être utilisés chez de nombreux patients afin de les aider tous.

Aujourd'hui, nous allons parler de Curadigm. Mais avant cela, j'aimerais revenir sur la priorité de la société : donner vie à notre radioenhancer premier de sa catégorie, NBTXR3, et le lancer sur le marché. L'idée avec ce produit est vraiment de cibler l'un des plus grands marchés en oncologie. Pour cela, nous travaillons avec Johnson & Johnson, notre partenaire depuis plus d'un an, à qui nous avons accordé une licence pour notre premier produit.

À quoi pensons-nous en parlant d'oncologie ? Nous parlons d'un domaine particulier de l'oncologie. Comme vous pouvez le voir sur cette diapositive, nous nous intéressons à l'oncologie interventionnelle et plus précisément au patient au moment du diagnostic. Les chiffres montrent clairement qu'à ce moment précis la plupart des patients atteints d'un cancer sont face à une maladie locale. Seule une petite partie d'entre eux présente des métastases. Comme vous le voyez également, la plupart des laboratoires pharmaceutiques et biotechnologiques cherchent à traiter le problème des patients métastatiques. Peu de recherches sont menées pour trouver des solutions pour aider ces patients à un stade précoce de la maladie ou lorsque la maladie est localisée. Pourtant, c'est probablement à ce stade des maladies tumorales que la recherche aura le plus d'impact et c'est sur ce terrain que nous focalisons notre attention. C'est là que se situe le premier développement de la société.

En matière de contrôle local de la maladie ou de traitement de la maladie locale, la radiothérapie est un outil largement utilisée en oncologie. Comme vous pouvez le voir ici, il s'agit d'un patient qui reçoit une dose de rayonnement. Plus de 60 % des patients atteints d'un cancer reçoivent un traitement par irradiation. Tous les grands cancers, comme le cancer du sein, le cancer du poumon et le cancer de la prostate, sont traités dans leur immense majorité par radiothérapie. Toutefois, cet outil présente certaines limites qui tiennent au fait que lorsque l'on irradie une tumeur, les tissus sains environnants sont eux aussi irradiés, si bien que la dose administrable à la tumeur doit être limitée au regard des

effets secondaires du traitement. C'est ce qui nous a amenés à développer un médicament unique, appelé NBTXR3, et maintenant JNJ1900, conçu à partir de nanoparticules inorganiques cristallines.

Ces minuscules particules sont suffisamment petites pour pénétrer au cœur de la cellule. Une fois dans la cellule, grâce à leur conception spécifique, ces nanocristaux sont capables d'absorber l'énergie de la radiothérapie. Après une injection unique, ces particules se diffusent. La tumeur pénètre dans la cellule. Le patient reçoit la dose normale de rayonnements. Les particules absorbent l'énergie et créent des dommages importants autour d'elles.

C'est donc une modification physique qui conduit à la destruction de la cellule. Notre approche est la suivante. Chez de nombreux patients, il faut améliorer le contrôle local. Nous avons cette injection dans la tumeur que nous irradiions, ce qui permet un meilleur contrôle local. Il en résulte une conséquence biologique supplémentaire : la destruction physique de la cellule déclenche également un amorçage de la réponse immunitaire potentiellement intéressante dans le traitement d'une tumeur primaire, mais aussi d'une maladie systémique.

Comme vous pouvez le voir ici, nous avons un produit fondé sur une modification physique qui déclenche des conséquences biologiques susceptibles d'aider de nombreux patients irradiés. Ce que vous voyez ici est le premier passage pour y arriver. Nous avons un grand nombre d'essais cliniques en cours, dont deux programmes de stades tardifs, l'un du cancer du poumon, de stade 3, l'autre du cancer de la tête et du cou pour tout patient [inaudible 00:05:35] éligible au cisplatine. Notre objectif est de développer ce produit avec notre partenaire Johnson & Johnson pour traiter le plus grand nombre de patients possible. Pour résumer, nous voulons, avec ce premier produit et cette collaboration, aider véritablement le plus grand nombre de patients possible en oncologie. Pour cela, nous avons signé récemment un contrat de 2,5 milliards de dollars en [inaudible 00:06:02] en plus de royalties. En ce qui concerne les deux premières indications que nous voulons cibler, à savoir le cancer du poumon de stade 3 et les cancers de la tête et du cou, ce sont environ 100 000 patients que nous pourrions aider chaque année, rien qu'aux États-Unis et dans l'UE.

Cela représente potentiellement un immense marché. Parallèlement, nous disposerons également d'un montant substantiel de [inaudible 00:06:23] qui nous permettra d'atteindre la viabilité financière et de poursuivre notre développement. En ce qui concerne la poursuite de nos activités, notre prochaine grande étape est le développement de cette nouvelle plateforme, Curadigm, qui devrait déboucher sur de nombreux nouveaux produits premiers de leur catégorie. Nous partons de l'idée que nous pouvons transformer la conception et l'application des médicaments. Cette approche pourrait s'appliquer à de multiples classes et domaines thérapeutiques de tous les jours, comme l'ARN et l'ADN, les meilleurs produits, l'oncologie, les virus et bien d'autres encore. Pour vous donner un aperçu de cette technologie et de son potentiel, je vais donner un autre micro à Matthieu, responsable de la plateforme Curadigm, qui va nous expliquer en quoi elle consiste et comment elle fonctionne. Ensuite, nous nous retrouverons pour une table ronde. Matthieu ?

Matthieu Germain :

Merci, Laurent, pour cette introduction. Je vais vous présenter la plateforme Curadigm. Pour commencer, j'aimerais préciser un fait. Si l'on observe le paysage thérapeutique, en particulier celui des thérapies innovantes, on constate une grande hétérogénéité dans la nature des agents thérapeutiques : nanomédicaments à base de lipides ou de polymères, contenant de petites molécules d'acide nucléique, des virus, des nanoparticules inorganiques, des nanoprotéines recombinantes, etc. Or, tous ces types de thérapies ont un défi commun à relever. Un traitement administré par voie intraveineuse suppose qu'il atteigne sa cible à une échelle subcellulaire. Et pour atteindre sa cible, il doit franchir différentes

barrières. La première se situe au niveau de l'organe. Une fois le bon organe atteint, il faut cibler la population cellulaire concernée, puis atteindre le niveau subcellulaire.

À chaque barrière, on observe des pertes du produit hors cible et une dégradation de l'agent thérapeutique. Concernant la première barrière, à savoir celle de l'organe, une analyse a été réalisée et a montré que pour les nanoparticules utilisées en oncologie, l'accumulation médiane des nanoparticules dans la tumeur est inférieure à 1 %. Bien sûr, c'est mieux qu'une petite molécule injectée en tant que telle, mais il reste encore une marge d'amélioration.

Pourquoi la quantité accumulée dans le tissu cible est-elle si faible ? Le premier obstacle majeur au niveau de l'organe, pour un agent thérapeutique, c'est le foie. Le foie est l'organe principal du système réticulo-endothélial. Sa fonction est d'éliminer les déchets endogènes tels que des débris cellulaires et autres cellules mortes, mais aussi les matériaux exogènes tels que les agents pathogènes. Pourquoi ? Comment cela fonctionne-t-il ? Le foie possède une structure spécifique permettant de diminuer son flux sanguin, maximisant ainsi l'interaction avec certaines cellules dont le rôle est de reconnaître et d'éliminer les débris cellulaires endogènes, les agents pathogènes externes, mais aussi une grande partie des agents thérapeutiques, dont celui que j'évoquais précédemment. Pour illustrer l'impact du foie, prenons une souris et injectons-lui une nanoparticule fluorescente pour imiter un agent thérapeutique. Comme vous pouvez le voir sur cette image, dès que la nanoparticule est injectée par voie intraveineuse, la totalité de la fluorescence se concentre dans le foie. Il n'y a plus aucune trace de fluorescence dans le reste du corps de l'animal, ce qui signifie que tout se trouve dans le foie et qu'une infime partie de la dose pourra atteindre la cible.

Pourquoi ? Comment expliquer ce phénomène ? Il résulte d'une combinaison de différentes caractéristiques physicochimiques telles que la taille, la charge [inaudible 00:10:47], la dureté et la forme. La combinaison de ces paramètres détermine la fonction de reconnaissance des cellules hépatiques qui interviennent dans la clairance des produits thérapeutiques et de tous les agents thérapeutiques que j'ai mentionnés en début de présentation, et à leur internalisation dans le foie.

Nous avons décidé de nous appuyer sur ces connaissances pour mettre au point ce concept développé par Curadigm que l'on peut résumer en une seule phrase : « amorcer » le corps avant qu'il reçoive le traitement. Avec amorçage, je fais référence à la conception d'une nanoparticule, appelée nanoprimer, destinée à être administrée par voie intraveineuse juste avant l'agent thérapeutique. Le nanoprimer atteindra le foie et occupera de manière transitoire les cellules responsables de la clairance de l'agent thérapeutique. Ainsi, l'agent thérapeutique administré en seconde injection sera moins reconnu par le foie. Vous augmentez la viabilité systémique de l'agent thérapeutique, ce qui permet une accumulation plus importante de cet agent dans le tissu cible, qui peut être une tumeur en oncologie ou un autre organe de tissu nerveux dans le cas d'une autre thérapie [inaudible 00:12:09].

Revenons à la souris à laquelle nous avons injecté une nanoparticule fluorescente. Prenons une autre souris et traitons-la d'abord avec le nanoprimer, avant de lui injecter la nanoparticule fluorescente. Comme vous pouvez le voir, une heure après l'administration de la nanoparticule fluorescente, tout le corps de l'animal reste fluorescent, ce qui signifie que la nanoparticule continue de circuler dans le sang et qu'elle est disponible pour une accumulation ultérieure dans les tissus cibles, de sorte à délivrer le traitement plus efficacement.

Naturellement, cet objectif a déjà été tenté par le passé en utilisant différentes approches. La première approche à avoir été développée repose sur l'utilisation de liposomes conventionnels. Par liposomes conventionnels, on entend l'utilisation des mêmes liposomes que ceux utilisés pour administrer le traitement à l'intérieur de la tumeur afin d'assurer le prétraitement par le foie. Il n'est pas possible de viser les deux objectifs à la fois. On ne peut pas administrer avec le même produit le traitement à

l'intérieur de la tumeur et occuper en même temps le foie. L'effet du produit thérapeutique est donc modéré et une dose élevée de liposomes est nécessaire, ce qui peut entraîner une toxicité.

La deuxième approche repose sur l'utilisation d'une émulsion lipidique, utilisée en nutrition parentérale. Le principe consiste à administrer dans le corps du patient une forte dose de lipides, une émulsion de lipides. Cependant, cette émulsion entraîne une polydispersité élevée des nanoparticules lipidiques, une modification de la composition en acides gras, et d'autres effets encore, de sorte qu'il faut une dose très élevée pour obtenir un effet modéré, ce qui peut induire une toxicité.

Enfin, la troisième approche consiste à utiliser une petite molécule pour diminuer la clairance hépatique. Dans cette approche, on utilise des molécules telles que le clodronate qui conduit à une toxicité pour les cellules [inaudible 00:14:14] dans le foie. Autrement dit, vous allez tuer ces cellules [inaudible 00:14:17]. La clairance hépatique diminue, mais la toxicité de la petite molécule est maintenue. Nous sommes donc convaincus que le nanoprimer est un facteur clé de différenciation. Pourquoi ? Ce nanoprimer est une nanoparticule à base de lipides dont le mode d'action est lié aux paramètres physicochimiques de la nanoparticule ou du nanoprimer lui-même. Il n'y a pas d'API à petites molécules encapsulées dans le nanoprimer. Nous optimisons les propriétés physicochimiques du nanoprimer pour garantir son interaction spécifique avec les cellules intervenant dans la clairance de l'agent thérapeutique. L'effet est transitoire, car le nanoprimer est biodégradable et. Dès que le nanoprimer est éliminé par le foie, celui-ci reprend sa fonction physiologique et capture à nouveau ce qui reste de l'agent thérapeutique. Naturellement, nous avons effectué une vérification préliminaire de l'innocuité du nanoprimer et le premier résultat a confirmé que notre nanoprimer ne présentait aucun danger.

La beauté de ce concept réside également dans le fait que l'on peut, grâce au nanoprimer, répondre à différents besoins de l'agent thérapeutique. Celui-ci possède une structure en grande partie lâche ou qui présente une certaine toxicité potentielle et dont seule une petite partie est efficace. On peut donc voir les choses différemment. Un produit peut être limité par son manque d'efficacité. Dans ce cas, en le combinant avec le nanoprimer, on peut accroître son efficacité pour une même dose administrée. Or, pour certains de nos produits, ce n'est pas l'efficacité qui pose problème, mais la toxicité de l'agent thérapeutique.

Par conséquent, en combinant le nanoprimer avec ces produits, il est possible de conserver la même efficacité, mais à moindre dose et toxicité.

De plus, notre nanoprimer a le potentiel de changer la donne dans le mode d'administration de certains traitements. Prenons un exemple, celui des produits thérapeutiques à base d'ARN. Ce sont des traitements très efficaces. Tout le monde connaît le rôle des thérapies à base d'ARN dans la lutte contre le COVID. Un produit a été approuvé pour les maladies liées au foie. Mais lorsqu'il s'agit d'utiliser ces ARN thérapeutiques par voie intraveineuse pour une administration extra-hépatique, cela reste un défi. Nous sommes convaincus que le nanoprimer pourrait permettre de libérer le potentiel des thérapies à base d'ARN.

Concernant l'impact du nanoprimer sur les thérapies à base d'ARN, nous avons eu l'occasion, dans le cadre de notre collaboration avec le Langer Lab du MIT, d'évaluer l'impact du nanoprimer sur l'accumulation et la biodisponibilité d'un petit ARN interférent chargé dans une nanoparticule lipidique mise au point par le Langer Lab.

Ce graphique montre l'impact du nanoprimer sur l'accumulation de l'ARNsi dans le foie du modèle de souris. On constate que lorsque l'on ajoute le nanoprimer au traitement, on diminue de 40 % l'accumulation de l'ARNsi dans le foie et que cela est corrélé à une amélioration de la biodisponibilité sanguine de l'ARNsi dans la circulation systémique, qui est multipliée par huit. Par conséquent, le nanoprimer augmente clairement la biodisponibilité sanguine et systémique de l'agent thérapeutique.

En définitive, ce que nous voulons obtenir, c'est une amélioration de l'efficacité du traitement. Pour cela, dans le cadre d'une autre collaboration, nous avons combiné le nanoprimier avec un agent thérapeutique à base d'ARNsi, des nanoparticules lipidiques chargées d'ARNsi, dans le cadre d'une expérience visant à ralentir la croissance tumorale sur un modèle de souris. Nous avons utilisé un modèle de tumeur du cancer du sein triple négatif et nous avons suivi la croissance de la tumeur pendant l'expérience, selon le traitement administré à l'animal.

Sur ce graphique, la courbe jaune correspond à la réponse obtenue avec l'agent thérapeutique seul et à la dose définie. On constate que nous avons obtenu un retard dans la croissance tumorale de 36 %. En ajoutant le nanoprimier, on obtient la courbe rose. Pour la même dose d'agent thérapeutique administrée, l'inhibition de la croissance tumorale monte à 80 %. Il est donc clair que l'ajout du nanoprimier accroît considérablement l'efficacité du traitement.

Nous avons évalué également l'impact du nanoprimier sur l'efficacité des nanomédicaments à petites molécules. Pour cela, nous avons utilisé un irinotécan liposomal. Nous avons d'abord évalué l'impact du nanoprimier sur l'accumulation tumorale du médicament chargé dans le liposome CPT-11, le promédicament et le métabolite actif, le SN-38. Nous avons évalué l'impact du nanoprimier sur le cancer colorectal dans le modèle de souris. Nous avons constaté que l'ajout du nanoprimier multipliait par trois ou quatre l'accumulation du médicament dans la tumeur, ce qui nous permet d'établir une corrélation entre l'accumulation dans la tumeur et l'efficacité du traitement généré par l'irinotécan liposomal.

Ici, nous avons réalisé une expérience de retardement de la croissance tumorale. La courbe rouge correspond à la réponse de la croissance tumorale avec l'irinotécan liposomal seul administré à une dose définie. La courbe bleue correspond à la même dose d'irinotécan liposomal, mais avec le nanoprimier en prétraitement. On constate une augmentation significative de l'efficacité du traitement avec le nanoprimier. On obtient par ailleurs un résultat similaire en combinant le nanoprimier avec Onivyde, qui est approuvé pour le traitement du cancer du pancréas.

Pour finir, un dernier exemple de ce que nous pourrions réaliser grâce au nanoprimier en le combinant avec une protéine recombinante, l'asparaginase. L'asparaginase est utilisée dans le traitement de la leucémie aiguë. Son mode d'action se situe dans le sang. Cette protéine recombinante dégrade l'asparagine. L'asparagine ne peut pas être synthétisée par la cellule tumorale, à l'inverse des cellules saines. Par conséquent, en épuisant l'asparagine, vous tuez les cellules tumorales. La biodisponibilité de la protéine recombinante est donc très importante.

Mais la demi-vie de cette protéine recombinante est également très courte. Nous avons donc réalisé une expérience pour évaluer l'impact du nanoprimier sur la biodisponibilité systémique de l'asparaginase sur un modèle de souris. Nous avons constaté qu'en ajoutant le nanoprimier, la biodisponibilité de l'asparaginase est multipliée par trois sur la courbe la plus foncée. Cela représente une excellente possibilité d'améliorer la durée de l'effet de cette protéine recombinante, de diminuer potentiellement le nombre d'injections nécessaires au traitement et de réduire la toxicité associée.

Pour terminer, revenons à l'agent thérapeutique. On constate que différentes fonctions doivent être réunies pour administrer le traitement dans un seul nano-objet. Il faut bien sûr veiller à la biodisponibilité systémique de l'agent thérapeutique, qui est un élément très important à prendre en compte dans l'administration du traitement. Mais il faut aussi contrôler le chargement du médicament, le ciblage des tissus, l'absorption cellulaire, l'échappement endosomal, la libération du médicament, etc. Soit de nombreuses fonctions à regrouper dans un seul objet. Il est impossible de garantir l'optimisation de chaque fonction. La notion de compromis est nécessaire dans la conception des thérapeutiques.

Le nanoprimier pourrait vraiment changer la donne, car nous pourrions repenser la conception des produits thérapeutiques. C'est le nanoprimier qui assurerait la biodisponibilité systémique. La fonction de biodisponibilité ne relèverait donc plus du produit thérapeutique, ce qui permettrait d'améliorer

d'autres fonctions, comme l'échappement endosomal, par exemple. On pourrait également créer une nouvelle fonction dans l'agent thérapeutique. De toute évidence, la dissociation des fonctions en deux objets indépendants est une excellente occasion de renforcer toutes les fonctions du produit thérapeutique et d'administrer plus efficacement le traitement au patient.

Je passe maintenant la parole à Laurent qui va vous donner un aperçu des perspectives commerciales que représente ce nanoprimer.

Laurent Lévy :

Merci, Matthieu. Comme vous l'avez vu, c'est un nouveau concept qui présente de nombreuses opportunités et de nombreuses perspectives de développement de produits. Nanobiotix commence à réfléchir à la manière d'utiliser ce concept, non seulement pour ses activités de développement interne, mais aussi pour en faire profiter l'ensemble du secteur.

La première approche que nous pourrions suivre pourrait bénéficier à un grand nombre de produits approuvés. Améliorer le rapport bénéfice-risque dans certaines indications permettrait d'élargir le profil d'un produit ou d'en améliorer l'innocuité. Il y a tant d'autres produits en cours de développement qui pourraient bénéficier de cette nouvelle approche et devenir plus efficaces. Les produits en phase avancée également, tout comme les produits en phase préclinique.

Pensez au secteur, à son histoire, au nombre de médicaments qui ont échoué, non pas en raison de leur inefficacité, mais à cause de leur hépatotoxicité. Les perspectives sont donc immenses ici aussi, avec cette technologie qui peut relancer certains produits au profit des patients.

Dans ces trois premiers domaines, il y a déjà beaucoup de choses à accomplir. C'est probablement là que nous allons commencer à envisager des partenariats ou l'octroi de licences pour cette technologie, afin d'aider le secteur dans la mise au point de meilleurs produits ou en plus grande quantité.

Nous allons également développer notre propre plateforme de développement de produits Nanobiotix. Là, nous mettrons l'accent sur le potentiel incontournable de la plateforme Curadigm. C'est très important. Matthieu mentionnait un produit à base d'ARN. Grâce au nanoprimer de Curadigm, il devient possible d'administrer des thérapies à base d'ARN par voie intraveineuse. Cela ouvre un nouveau champ de possibilités pour ce type de produits. C'est vrai pour l'ARN et c'est vrai également pour beaucoup d'autres approches. L'histoire de la médecine regorge de produits qui n'ont pas pu être développés du fait de cette barrière. Grâce à Curadigm qui a permis de surmonter cet obstacle, Nanobiotix a pu développer de nombreux produits pour son propre compte sur cette plateforme.

Nous en reparlerons plus tard. Je voudrais maintenant vous présenter plusieurs de nos collègues pour discuter de cette technologie, et ouvrir la table ronde.

Pour cela, je souhaite la bienvenue à deux membres. Tout d'abord, voici Margaret Liu, scientifique et entrepreneuse chevronnée, qui a commencé à travailler chez Nanobiotix en tant que nouvelle [inaudible 00:26:53] du conseil de surveillance et qui sera bientôt membre à part entière du conseil d'administration. Nous avons longuement discuté avec Margaret à propos de cette technologie et de son potentiel thérapeutique pour les patients et pour le secteur. C'est pourquoi je l'ai invitée à participer à cette table ronde et à partager ses réflexions et sa vision de notre travail au sein de Curadigm.

De l'autre côté de l'écran, vous apercevez Jeff Bockman avec qui nous travaillons depuis longtemps sur différents projets, dans le but de faire avancer le secteur grâce à de nouveaux produits. Jeff nous a également aidés à animer de nombreux débats thématiques en oncologie, sous différentes formes et pour différentes technologies. Il nous a semblé intéressant d'avoir un point de vue extérieur sur notre travail et de pouvoir profiter des conseils de Jeff pour relever nos défis.

Merci de votre présence. Jeff, si vous voulez commencer à poser des questions et lancer des sujets, allez-y.

Jeff Bockman :

D'accord, très bien. C'est un honneur pour moi de participer au débat et d'en être à nouveau le modérateur. En effet, Laurent, les premiers jours de Nanobiotix remontent à longtemps et je suis ravi de pouvoir profiter des commentaires du Dr Liu. Je suis vraiment très honoré, c'est une invitée de marque.

Commençons donc au plus haut niveau, après les diapositives qui viennent d'être présentées, avec une vue d'ensemble de la plateforme Curadigm. En quoi cette approche du nanoprimier est-elle différente des autres technologies utilisées dans le secteur, conçues pour augmenter la biodisponibilité, que ce soit celle des petites molécules, des grandes molécules, etc. ? Je vous pose la question à vous d'abord, Laurent.

Laurent Lévy :

Selon moi, Matthieu a indiqué l'élément clé à la fin de sa présentation. Dans la plupart des produits que nous développons dans notre secteur, nous pensons à un seul objet, un objet qui fera tout. Et là, c'est la science du compromis qui se met en place. Nous faisons ces compromis avant même d'injecter le produit dans un patient. Nous connaissons l'importance de la biodisponibilité des médicaments, mais aussi de leur efficacité et des nombreux paramètres qui doivent être intégrés dans un seul objet.

Dès que vous commencez à libérer l'une des contraintes, vous ouvrez de nombreuses portes et opportunités. Je pense que cela marque le début d'un nouveau chapitre pour notre secteur, avec le développement d'un nouveau type de traitement qui ne repose plus uniquement sur un seul élément qui doit tout faire, mais peut-être sur différentes technologies pour remplir les différentes fonctions essentielles au traitement des patients.

Jeff Bockman :

Excellent. Un point intéressant : il existe clairement plusieurs approches pour répondre aux divers éléments qui ont été évoqués et qui peuvent compromettre, disons, la fenêtre thérapeutique des médicaments. Le Bitannivir, par exemple, est utilisé dans certains cas pour bloquer le métabolisme hépatique et augmenter la concentration du médicament. Bien entendu, il existe toutes sortes de plateformes de distribution conçues pour répondre aux difficultés croissantes d'accessibilité. Laurent ou Matthieu, peut-être pourriez-vous nous expliquer en quoi le nanoprimier constitue une alternative à ces technologies ou en quoi il pourrait se révéler utile en combinaison avec d'autres technologies, physiques (pompe, dispositif sous-cutané, etc.) ou médicamenteuses (actuellement utilisées à des fins de modulation d'activité).

Matthieu Germain :

Je peux commencer si vous voulez. À mon avis, nous pourrions identifier des synergies entre le nanoprimier et certaines de nos approches afin d'optimiser la distribution des agents thérapeutiques, car le nanoprimier favorise la viabilité du foie en réduisant la clairance hépatique. Mais ensuite, la biodistribution reste généralement liée aux propriétés physicochimiques de l'agent thérapeutique. De nombreuses technologies différentes ont été développées pour optimiser l'agent thérapeutique afin d'améliorer le ciblage de tissus spécifiques ou d'organes. Il existe donc des synergies entre ces technologies pour distribuer plus efficacement le traitement et, pour revenir à ce que Laurent indiquait, pour repenser la conception des produits thérapeutiques grâce à l'ajout d'un nanoprimier au traitement.

Pour moi, c'est vraiment une question de synergie, tout particulièrement en nanomédecine, pour améliorer l'assemblage des petites molécules d'acide nucléique. Donc, oui, vraiment.

Jeff Bockman :

Margaret, avez-vous des commentaires à ce stade ?

Margaret :

Ce sont les éléments clés. Mais je voudrais ajouter un point, légèrement différent, mais complémentaire à ce que vous avez mentionné, à savoir que l'utilisation du nanoprimer signifie que l'on peut encore ajouter au produit d'autres caractéristiques de ciblage. Cette approche est donc bonne en ce sens qu'elle permet de se débarrasser de la non-spécificité de l'absorption dans le foie. Mais en même temps, elle n'empêche personne de développer d'autres logiques, de cibler d'autres parties des molécules, un récepteur sur une cellule tumorale, par exemple. C'est donc une approche très synergique qui peut vraiment aider à renforcer d'autres approches, quelles qu'elles soient, utilisées dans la conception d'un ciblage spécifique. Selon moi, c'est l'un des avantages. C'est un peu différent de ce que vous évoquiez, mais je pense qu'il est important de souligner qu'il est toujours possible de bénéficier de ces synergies pour un ciblage accru plutôt que pour une seule chose, à savoir la délivrance hépatique.

Jeff Bockman :

Très bien. Merci. On a envie d'en savoir plus sur la demi-vie de ce nanoprimer ou la durée pendant laquelle il reste dans le corps. J'ai donc une question complémentaire. Elle a été abordée dans les diapositives. J'aimerais toutefois en savoir un peu plus sur les effets de la fenêtre thérapeutique. Mais vous pouvez peut-être commencer par le premier point.

Matthieu Germain :

Oui, bien sûr. C'est une question très importante. Elle concerne la durée de l'effet du nanoprimer, ainsi que son temps de résidence dans l'organisme. Clairement, étape par étape, c'est-à-dire dès l'injection du nanoprimer, l'accumulation dans le foie est très courte. Il s'accumule très rapidement dans le foie en raison de ses propriétés physicochimiques. Immédiatement après l'accumulation, une interaction se produit avec des récepteurs spécifiques des macrophages et des récepteurs de type Toll. Le nanoprimer est ensuite internalisé dans la voie endosomale et lysosomale. Comme il s'agit d'une particule à base de lipides, elle sera métabolisée via la phospholipase dans le lysosome.

Ce processus est lié à la durée de l'effet du nanoprimer, car le temps nécessaire à la cellule pour métaboliser le nanoprimer diminuera le taux d'internalisation de l'agent thérapeutique dans cette voie. Dès que le nanoprimer est entièrement métabolisé, l'effet disparaît et le foie retrouve sa fonction physiologique. La durée de l'effet est d'environ 24 heures, le temps de la métabolisation à la surface des cellules. C'est donc le temps de résidence d'un nanoprimer dans l'organisme.

Jeff Bockman :

J'aimerais savoir si le concept de nanoprimer est à considérer comme une sorte d'entité monolithique ou s'il existe des variations sur un thème que vous envisagez et qui pourraient s'appliquer dans différentes indications et utilisations.

Matthieu Germain :

Oui, absolument. C'est un point très important. Dans sa version initiale, le nanoprimer est vraiment axé, si je puis dire, sur le système réticulo-endothélial du foie, les cellules endothéliales sinusoidales du foie. Mais effectivement, nous étudions la possibilité d'étendre le concept, d'en permettre une application plus large, de cibler d'autres cellules hépatiques et d'utiliser potentiellement une autre déclinaison de ce nanoprimer. C'est un travail en cours. Nous devons encore nous assurer des droits de propriété intellectuelle avant d'entrer dans les détails de cette nouvelle version du nanoprimer. J'espère donc que nous pourrions présenter de nouveaux éléments plus tard.

Jeff Bockman :

Très bien. Très bien. Merci. J'aimerais avoir votre point de vue sur la transposition des résultats précliniques en santé humaine, dont vous avez montré qu'ils concernaient principalement des modèles de cancer. Quelles sont vos prévisions ? Quels sont les preuves ou les indices dont vous disposez sur la transposabilité chez les êtres humains, dans la mesure où vous prévoyez de passer à une première étude sur l'être humain ?

Laurent Lévy :

Comme vous le savez, il existe une grande différence entre les modèles animaux et humains, en particulier dans le cas de molécules ciblées. Nous avons conçu le modèle pour qu'il réponde à une molécule et il fonctionne. Mais c'est différent lorsqu'il s'agit d'un modèle humain. On peut envisager un autre niveau de corrélation, car tous les mammifères ont un système avec un foie. Bien sûr, ils sont différents : les volumes sont différents, les synergies sont différentes... Mais le concept reste le même. À un moment donné, le foie fera partie du sujet.

La littérature et tous les essais cliniques montrent que certains des objets mentionnés par Matthew dans sa présentation sont capturés par le foie chez l'être humain. Par conséquent, à la première étape de ce processus, qui consiste à apporter un objet qui imite l'objet que l'on ne veut pas que le foie capture, la correspondance entre l'animal et l'être humain est très élevée. Il faudra bien sûr ajuster des paramètres tels que la concentration, etc., mais le concept lui-même devrait pouvoir être transposé en santé humaine.

Jeff Bockman :

Je voudrais poser une question complémentaire, qui s'adresse à vous deux, mais je voudrais également avoir le point de vue de Margaret. La première réaction devant cette présentation est de se dire « Ouah, c'est vraiment génial ! ». On peut augmenter l'activité. Vous avez en effet parlé de la possibilité d'améliorer la tolérance et l'innocuité en augmentant l'activité antitumorale pour la même dose, voire avec une dose plus faible. Mais il est certain qu'il existe des toxicités tissulaires hors cible dont on pourrait supposer qu'une durée de circulation plus longue pourrait encore entraîner des problèmes. Pour l'instant, je me place dans le contexte du cancer. Pouvez-vous nous en parler et nous dire dans quelle mesure vous pensez que ce point est pertinent ou non ?

Matthieu Germain :

Oui, je peux répondre à cette question. La toxicité hors cible est très importante, car avec le nanoprimer, nous modulerons la viabilité systémique. Nous devons nous assurer de préserver la biodistribution. Nous avons évalué, sur certains des produits que nous combinons avec le nanoprimer, notamment les liposomes, l'impact du nanoprimer sur le profil de biodistribution des produits thérapeutiques. Les résultats que nous avons obtenus montrent que d'une manière générale l'accumulation dans la tumeur est multipliée par trois ou quatre en raison de l'amélioration de la perméabilité et de l'effet de rétention

dans ce tissu. Pour les organes sains, la biodistribution est restée assez similaire à celle de l'organe sans le nanoprimier. Une petite quantité se trouve encore dans certains organes secondaires du système réticulo-endothélial contenant des macrophages, etc. Avec le nanoprimier, nous nous concentrons sur le foie, mais l'augmentation est assez faible. Elle est multipliée par 1,5 par rapport à la thérapeutique seule.

Cela ne modifie donc pas vraiment le profil de biodistribution et la toxicité hors cible des produits thérapeutiques. Si je peux aborder un autre point très important en matière de sécurité, c'est l'innocuité du nanoprimier lui-même. C'est essentiel, car nous ne devons avoir aucun signe de toxicité dû au nanoprimier étant donné que ce dernier n'est pas un agent thérapeutique en tant que tel. Nous avons en outre vérifié l'innocuité initiale du nanoprimier au moyen d'expériences in vitro et in vivo. In vitro, nous n'avons observé aucun signe de toxicité cellulaire, y compris avec la dose maximale. Aucune toxicité immunologique. Autrement dit, il n'y a pas d'activation du complément, pas de modification du profil d'expression des cytokines/interleukines dans le sang humain.

Les premiers résultats sont donc très bons. Ils ont en outre été confirmés par une évaluation réalisée par le Nanotechnology Characterization Lab (NCL) aux États-Unis, un organisme dont la mission est de promouvoir le développement de la nanomédecine. Les résultats ont été les mêmes, ce qui confirme la sécurité du nanoprimier. In vivo, sur un modèle de rongeur, nous n'avons observé aucune variation des enzymes hépatiques, AST et ALT, ni des paramètres hématobiologiques, entre autres. Aucun signe de toxicité. Naturellement, nous allons poursuivre notre étude approfondie de l'ensemble des données précliniques de sécurité. Quoi qu'il en soit, les premiers résultats sont très encourageants de ce point de vue.

Jeff Bockman :

Cela sera peut-être quelque chose que vous ferez plus tard et il faudra certainement y penser. Et c'est... En oncologie, nous parlons surtout de thérapies combinées. Il faut donc réfléchir de manière plus holistique à l'impact sur le régime des multiples agents. Il peut y avoir des cytotoxiques à petites molécules, un anticorps biologique, autre chose, et on peut imaginer que tous ces éléments seront affectés suivant le calendrier, le régime et le moment où le nanoprimier est utilisé.

Matthieu Germain :

Oui. Et le point positif est que le nanoprimier se concentre sur le système réticulo-endothélial, les cellules de Kupffer et les cellules endothéliales sinusoidales du foie. Par conséquent, dans le cas d'un traitement associant une petite molécule injectée en tant que telle, la voie métabolique passe par le cytochrome, dans l'hépatocyte. Or, le nanoprimier n'est pas destiné à interagir avec la métabolisation du cytochrome. Par conséquent, il faut agir sur la métabolisation de la petite molécule. C'est très dissocié. C'est également un bon point pour les traitements multithérapeutiques.

Jeff Bockman :

Oui, c'est une clarification utile pour tout le monde, je pense. Merci. Margaret, des commentaires, des idées ?

Margaret Liu :

Je voudrais juste ajouter que, lorsqu'on y réfléchit... Heureusement, il existe des outils pour déterminer l'impact. Vous effectuez votre pharmacocinétique normale, par exemple, pendant l'administration d'un médicament. Ce qui peut se produire, c'est que les effets seront différents à la fois par une présence plus longue potentiellement de votre médicament, parce qu'il n'y a pas toute cette absorption dans le

foie. Cela peut également varier en fonction de la nature du produit. Par exemple, les molécules d'ARNm doivent être formulées dans des nanoparticules lipidiques précisément parce qu'elles sont facilement dégradables. Outre le fait qu'elles ne restent pas bloquées dans le foie, elles sont également plus nombreuses dans le système circulatoire. Mais la persistance peut être différente selon qu'il s'agit d'une molécule de ce type ou d'un virus, pouvant cibler d'autres types de cellules, par exemple, dans le cas d'un virus utilisé comme vecteur pour tuer des cellules. La question est donc de pouvoir mesurer l'impact selon le type de produit que l'on délivre, car il y aura cet effet primaire de ne pas être piégé par le foie, mais ensuite...

Margaret Liu :

...de ne pas être piégé par le foie, mais ensuite chaque entité considérée a son propre ciblage, sa propre pharmacocinétique et d'autres modes de liaison qui peuvent l'amener à la tumeur ou à d'autres cellules, etc. Mais tous ces éléments sont de toute façon évalués pour chaque produit. Des outils existent pour déterminer précisément l'impact potentiel sur le dosage ou même sur les schémas thérapeutiques.

Jeff Bockman :

Très bien. Merci, Margaret. Laurent...

Matthieu Germain :

J'aimerais peut-être ajouter une chose.

Jeff Bockman :

Je vous en prie.

Matthieu Germain :

Pendant l'échange avec Margaret, je me suis souvenu d'un point important concernant le nanoprimer, à savoir que son mécanisme est transitoire, comme nous l'avons vu. De toute évidence, c'est un avantage en termes de sécurité. Si vous regardez la nanomédecine actuelle, tout le monde utilise la PEGylation pour étendre la viabilité systémique de l'agent robotique. Mais prenons un exemple, celui du Doxil. Le Doxil a été développé pour réduire la cardiotoxicité de la doxorubicine en encapsulant le médicament dans un liposome pégylé. La PEGylation est le procédé qui consiste à maintenir l'agent thérapeutique dans le sang pendant environ une semaine. À la fin, on observe une modification de la biodistribution dans les tissus, dans les extrémités, les pieds et les mains, ce qui apporte une nouvelle toxicité limitante.

Vous remplacez donc une toxicité par une autre toxicité. Avec le nanoprimer, l'amélioration de la viabilité systémique est temporaire. Je parlais d'environ 24 heures. C'est suffisant pour accumuler l'agent thérapeutique dans la tumeur, mais c'est aussi suffisamment court pour empêcher l'accumulation dans d'autres tissus à cause d'un temps de circulation très long. Par conséquent, nous avons aussi un avantage de ce côté-là.

Jeff Bockman :

Formidable. Nous y reviendrons rapidement, je pense. Laurent, écartons-nous un peu du sujet. Comment la société envisage-t-elle le développement de Curadigm du point de vue du développement de l'entreprise, du développement commercial ? En progressant par ses propres moyens ? En créant un partenariat, des partenariats pluriels ? Cela pourrait rejoindre la question des différentes applications des nanoprimer, sans parler des nanoprimer ultérieurs.

Laurent Lévy :

Avec ce concept, nous pouvons envisager deux volets. Tout d'abord, nous pourrions résoudre plusieurs problèmes rencontrés dans notre secteur aujourd'hui dans la mise au point de certains médicaments. Nous estimons qu'il existe là une grande opportunité de développer des partenariats avec différents types d'acteurs ou différents types d'applications avec différents types de produits. Cela fera effectivement partie de nos travaux. Nous avons déjà un bon nombre d'accords de transfert qui ont été signés et dont les produits sont à l'étude dans de multiples combinaisons. Cela fait partie de nos travaux. L'autre volet consiste à construire en interne notre propre plateforme et nos propres produits afin d'être propriétaire d'un produit complet, le nanoprimér, le développer et l'appliquer en santé humaine, et aussi rapidement que possible dans le cadre de notre stratégie de mise sur le marché. C'est ce modèle commercial mixte que nous allons utiliser. Il est nécessaire parce que les applications sont nombreuses. Nous pouvons tout faire, c'est certain. Trouver des partenaires, valider la technologie, la développer avec nous, accroître l'utilisation du produit pour les patients, voilà la voie à suivre.

Jeff Bockman :

Comme vous venez de l'évoquer, bien que la présentation soit axée sur l'oncologie, il est clair que les applications vont au-delà. Pouvez-vous nous en parler, Laurent ou Matthieu ?

Laurent Lévy :

Pour moi, le champ d'application n'est pas nécessairement lié à un domaine thérapeutique, bien évidemment, mais plutôt au type d'objet que l'on développe. Si l'on prend l'exemple de l'ARN, celui-ci peut être utilisé dans de nombreuses indications dans la mesure où le système de distribution du médicament est le même. De nombreux produits présentent ce type de qualité physicochimique auquel nous pouvons apporter notre aide. Donc effectivement, cela va bien au-delà de l'oncologie. Toutefois, la société ayant déjà développé des connaissances en oncologie, il est logique que nous continuions à travailler dans ce domaine, au moins pendant un temps.

Jeff Bockman :

Cela ressemble fortement à un processus de transformation. J'aimerais que vous me parliez de la réaction des personnes extérieures avec lesquelles vous vous êtes entretenus, que ce soit vos partenaires de la première heure, des financiers ou d'autres personnes ? Quel est leur point de vue ?

Laurent Lévy :

Les réactions ont été différentes. Ce qui est certain, c'est que, comme je le disais, notre technologie apporte des solutions pour certains des problèmes bien connus de notre secteur, ce qui fait que l'on se dit naturellement : « OK, il y a du potentiel ». C'est la première chose et c'est intéressant. Ensuite, c'est différent. Alors, comment ça marche ? Comment vendre la technologie ? Comment la rembourser ? Comment la développer ? Faut-il un combo ? Faut-il deux produits différents ? Ce sont des questions que l'on se pose naturellement lorsque l'on développe quelque chose de nouveau. Mais nous avons une réponse à toutes ces questions. D'une manière générale, il y a surtout, sinon uniquement, des personnes qui pensent qu'il y a là une grande opportunité. Mais ce n'est que le début. Nous devons donc insister et faire en sorte que cela se concrétise.

Jeff Bockman :

Oui. Compte tenu de la diversité des applications thérapeutiques, des maladies et des types de thérapies, comment envisagez-vous de fixer les priorités ? Vous avez mentionné l'oncologie comme un

moyen de mettre à profit les connaissances acquises dans le cadre des travaux sur les nanobiotiques. Mais comment pensez-vous diversifier, réduire les risques ou accroître les possibilités, étant donné que ces connaissances peuvent être appliquées à des domaines parfaitement validés qui impliquent, comme vous l'avez dit, de l'ARN ou des nanoparticules, à l'instar de certaines thérapies géniques ou domaines connexes, ou des vaccins à base de nanoparticules, ainsi qu'à d'autres domaines moins bien validés, malheureusement – je parle en tant que virologue qui ne pratique plus –, comme les virus oncolytiques et autres. Comment analysez-vous cela ? Je suis certain que Margaret aimerait également commenter ce point. Mais je vais commencer par vous, Laurent.

Laurent Lévy :

En ce qui concerne les priorités de la société, nous poursuivons une trajectoire bien définie pour développer notre propre produit et notre propre plateforme. Nous en parlerons plus tard, l'année prochaine. Mais effectivement, nous avons un plan d'action clair pour la suite. D'un autre côté, pour ce qui est du développement commercial, cela dépendra davantage des besoins du partenaire. Comme je l'ai mentionné, nous avons différents accords de transfert en cours, différents essais pour ce produit. Beaucoup en oncologie, mais pas seulement. Nous verrons comment les choses évoluent et nous procéderons étape par étape.

Jeff Bockman :

Très bien. Avez-vous des commentaires, Margaret, concernant l'applicabilité ?

Margaret Liu :

Selon moi, l'oncologie est un point de départ évident, car la question de savoir comment remplacer les injections par voie intratumorale par des injections intraveineuses a fait l'objet de beaucoup d'attention, soit parce que toutes les tumeurs ne sont pas accessibles, soit parce que cela pose une difficulté. Par conséquent, la possibilité d'administrer un traitement par voie intraveineuse en oncologie, que ce soit un médicament ou un virus capable de tuer des cellules tumorales, constitue une première étape évidente et, à mon avis, une perspective très prometteuse. Mais ce qui me semble vraiment important, c'est que dans d'autres domaines, comme la thérapie génique appliquée aux maladies héréditaires, les vecteurs viraux utilisés pour administrer la thérapie doivent être prodigués en très grand nombre. Pour moi, c'est un domaine qui mérite vraiment d'être exploré. Mais il faut que les personnes qui travaillent sur ces questions comprennent que plutôt que de se concentrer sur la fabrication d'un vecteur, la définition de la charge utile

ou la manière d'en produire suffisamment, il faut s'interroger sur le fait qu'il s'agit en fait du même problème auquel les oncologues sont confrontés tous les jours. Il est donc important d'amener les personnes d'autres domaines à réaliser que ce type de technologie permet de résoudre d'autres problèmes similaires, à savoir que si vous perdez une grande partie de votre vecteur qui se retrouve par exemple dans le foie, vous avez une quantité moindre du vecteur qui atteint la cible de votre produit thérapeutique, quel qu'il soit, pour traiter un cancer ou une maladie héréditaire. L'une des clés est donc d'amener les personnes qui travaillent dans ces autres domaines à penser autrement qu'en termes de charge et peut-être de stabilisation du vecteur ou de fabrication. Mais bien sûr, c'est une difficulté lorsque l'on fabrique des vecteurs viraux. Certains ont réussi à obtenir des résultats. L'enjeu est de leur faire comprendre la valeur ajoutée pour d'autres domaines autant que pour le cancer.

Jeff Bockman :

Absolument. Selon mon expérience personnelle, ayant débuté du côté obscur du secteur dans une société de biotechnologie spécialisée dans l'administration de ribozymes et autres agents et dans l'utilisation de nanoparticules, je constate que, 30 ans plus tard, on essaie encore d'optimiser les nanoparticules lipidiques ou autres LNP qui permettent d'éviter le foie afin d'administrer un agent actif ailleurs que dans le foie, ce qui constitue toujours un défi. Cette approche semble très transformatrice et pourrait, au moins dans une certaine mesure, et peut-être même dans une grande mesure, permettre de contourner certaines de ces contraintes. Par conséquent, Laurent, quelle est la prochaine étape pour Curadigm ?

Laurent Lévy :

Nous avons beaucoup à faire, quand on considère le potentiel en jeu. Comme je le disais, nous avons un vaste horizon devant nous. Aujourd'hui, l'équipe se concentre sur le développement de notre propre produit sur cette plateforme. C'est un sujet dont nous pourrions parler au cours du second semestre de l'année prochaine. En ce qui concerne la première partie de l'année prochaine, je pense que nous serons en mesure de présenter de nouvelles données sur ces nanoprimers et sur leur application dans certaines situations qui pourraient être très bénéfiques pour les patients. Nous communiquerons prochainement des informations sur cette technologie à la communauté internationale et au marché, afin d'expliquer notre stratégie de développement et, plus important encore, de faire connaître les prochaines évolutions de cette technologie.

Jeff Bockman :

Absolument. Bien sûr, il y en a encore trois qui ont commencé cette histoire il y a de nombreuses années avec Nanobiotix.

Laurent Lévy :

Oui. Et là aussi, il y a beaucoup à faire. Une solide collaboration est en place avec notre partenaire, Johnson & Johnson. Nous devons faire en sorte de réussir et de lancer ce produit sur le marché.

Jeff Bockman :

Très bien. L'un d'entre vous souhaite-t-il ajouter un commentaire ? Nous avons abordé de nombreux sujets aujourd'hui. Laurent, ces échanges ont été passionnants. Il s'agit clairement d'une transformation extrêmement intéressante et potentiellement utilisable à grande échelle, si l'on peut dire, et nous avons utilisé cette technologie de plateforme que vous avez chez Curadigm. Comment résumeriez-vous les avantages et le potentiel du nanoprimer ? -

Laurent Lévy :

Pour nous, c'est un peu la suite de l'histoire de Nanobiotix. Nous nous sommes toujours intéressés au potentiel de la nanophysique pour aider les patients et, de préférence, des millions de patients. Par conséquent, cela représente une bonne avancée pour nous aussi. Cette technologie offre de nombreuses possibilités que nous allons explorer étape par étape, à travers des activités de développement commercial, mais aussi des activités internes de développement de notre propre produit. Nous allons commencer à proposer ce produit aux patients. Il reste donc beaucoup à accomplir, mais nous pensons que nous avons une occasion unique de changer la physionomie du secteur grâce à cette approche. Et c'est ce cap que nous allons suivre.

Jeff Bockman :

Très bien. Je voudrais remercier chacune et chacun d'entre vous de nous avoir accordé de votre temps aujourd'hui. Merci pour ces présentations, Matthieu et Laurent. Merci pour vos commentaires, Margaret. Merci à toutes et à tous.

Laurent Lévy :

Merci à toutes et à tous.

Matthieu Germain :

Merci à toutes et à tous.

Margaret Liu :

Au revoir.