



# Cell Constraint et Cancer

Join Forces Against Cancer

**Document détaillé publié à l'occasion de l'augmentation de capital de Cell Constraint & Cancer SA, par émission de 79 015 BSA (Bons de Souscription d'Actions) à exercer avant le 31 décembre 2018 au prix unitaire de 20 € (nominal de 5 € + prime d'émission de 15 €) pour un montant total de 1 580 300 €**

Schéma de R&D et valorisation de Cell Constraint et Cancer

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2017	2018	2019	2020	2021	2022
	Preuve de Concept in vitro		Preuve de Concept in vivo				Présentation à la Communauté Scientifique (Articles, Congrès) de la Preuve de Concept in vivo		Fin de l'ISF et Recherche de Fonds Publics	Consortium Européen contrat avec Stanford soumission FETOpen et R21 (NCI)	Expérimentation animale de Preuve d'Efficacité	Présentation à la Communauté Scientifique (Articles, Congrès) de la Preuve d'Efficacité in vivo sur le nanocrés	Développement Dossier Préclinique Recherche d'un partenaire Industriel	Phase I/IIa Démonstrateur patient Arrivée sur le marché	
	180 K€ investis		180 K€ investis				Besoin de financement 200 K€								
Valeur estimée de la société	75 K€		165 K€				910 K€		5 M€	5 M€	5 M€	25 M€	50 M€		500 M€
Valeur de l'action (base 2017)	3,55 €		4,30 €				14,30 €		20 €			400 €	400 €		1 000 €

Cette souscription est ouverte :

- aux personnes ne bénéficiant d'aucun avantage fiscal,
- aux redevables de l'IRPP (qui recevront une attestation leur permettant de réduire leur impôt).

Les actions sont librement négociables de gré à gré.

**En page 3 du présent document, un bulletin d'exercice de Bons de Souscription permet de souscrire à la présente augmentation de capital.**

## Avertissement

Ce document d'information est destiné aux personnes intéressées par l'achat, la vente et/ou exercice de Bons de Souscription d'Actions (BSA) émis par la SA Cell Constraint & Cancer (CC&C).

Ils ne peuvent participer à cette opération que directement pour leur propre compte.

Ce document expose la situation actuelle, le plan de développement des activités futures et des perspectives financières de CC&C SA.

Ces perspectives étant soumises, naturellement, aux aléas inhérents au développement d'un projet d'entreprise, la souscription au capital s'adresse à des investisseurs capables d'en apprécier les risques.

L'augmentation de capital ici proposée par CC&C SA n'entre pas dans le cadre d'une offre au public de titres financiers.

La rédaction du présent document d'information n'est donc en aucun cas exigible et l'Autorité des Marchés Financiers (l'A.M.F.) n'a pas à être sollicitée pour donner son avis sur cette opération, qui n'entre pas dans le cadre de sa mission.

Toutefois, CC&C SA a fait le choix d'établir ce document, dans un souci de transparence, pour délivrer les informations utiles tant à ses propres actionnaires qu'à de futurs investisseurs, afin qu'ils puissent, en toute connaissance de cause, prendre la décision d'entrer au capital de la société. C'est pourquoi ce document est établi dans l'esprit des rubriques habituellement imposées lors des opérations visées par l'A.M.F.

# SOMMAIRE

<b>Avertissement</b>		<b>1</b>
<b>BULLETIN DE SOUSCRIPTION A LA PRESENTE AUGMENTATION DE CAPITAL</b>		<b>3</b>
<b>Le mot du Président</b>		<b>4</b>
<b>CHAPITRE 1</b>	<b>RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LES RESPONSABLES DU DOCUMENT D'APPEL A SOUSCRIPTION</b>	<b>7</b>
1.1	Responsable du document l'appel à souscription	7
1.2	Attestation du responsable du document d'appel à souscription	7
1.3	Responsables du contrôle des comptes	7
<b>CHAPITRE 2</b>	<b>EMISSION DES ACTIONS</b>	<b>8</b>
2.1	But de l'émission	8
2.2	Renseignements relatifs aux titres proposés	9
2.3	Prix de souscription des actions et éléments d'appréciation	10
2.4	Renseignements généraux sur les valeurs mobilières émises	10
<b>CHAPITRE 3</b>	<b>RENSEIGNEMENTS DE CARACTERE GENERAL CONCERNANT CC&amp;C S.A ET SON CAPITAL</b>	<b>13</b>
3.1	Renseignements de caractère général concernant CC&C SA	13
3.2	Renseignements de caractère général concernant le capital	14
3.3	Conséquence de l'exercice des Bons de Souscription d'Actions	15
3.4	Titres non représentatifs de parts en capital	16
3.5	Répartition du capital et des droits de vote	16
3.6	Appartenance de l'émetteur à un groupe	17
3.7	Existence d'une société-mère ou d'une filiale	17
<b>CHAPITRE 4</b>	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LES ACTIVITES DE CC&amp;C SA</b>	<b>18</b>
4.1	Présentation de la société et de ses dirigeants	18
4.2	Chiffres clés	19
4.3	Le marché	20
4.4	Activités de la société	22
4.5	Objectifs et finalités du projet	25
4.6	Justification médicale	25
4.7	Concurrence	26
4.8	Contexte et enjeux scientifiques et techniques	26
4.9	Stratégies de développement	27
4.10	Le retour sur investissement et le Marché	27
4.11	Facteurs de risque	29
<b>CHAPITRE 5</b>	<b>BILAN ET COMPTE DE RESULTAT</b>	<b>31</b>
<b>CHAPITRE 6</b>	<b>RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ADMINISTRATION ET LA DIRECTION DE CC&amp;C</b>	<b>32</b>
6.1	Conseil d'administration	32
6.2	Condamnation à l'égard des membres du conseil d'administration	32
6.3	Autres mandats sociaux des administrateurs	32
6.4	Conflits d'intérêt	33
6.5	Rémunération des organes de direction	33
6.6	Fonctionnement du conseil d'administration	33
6.7	Contrats entre les Administrateurs et la Société	33
6.8	Comité d'audit et de rémunération de CC&C	33
6.9	Gouvernement d'entreprise	33
6.10	Plan d'attribution d'actions	33
6.11	Informations sur les opérations conclues avec les organes d'administration et de la Direction	33
6.12	Intéressement du personnel	34
6.13	Commissaire au comptes	34
<b>CHAPITRE 7</b>	<b>EVOLUTION RECENTE ET PERSPECTIVES D'AVENIR DE CC&amp;C</b>	<b>35</b>
7.1	Evolution récente	35
7.2	Perspectives de développement de l'Oncologie Physique	36
7.3	Les moyens de développement	36
7.4	Perspectives de développement industriel	37
7.5	Bibliographie	37



# Bulletin de souscription à l'augmentation de capital par exercice de Bons de Souscription d'Actions **CELL CONSTRAINT & CANCER SA**

Société Anonyme au capital de 395 075 € ■ RCS Tarascon 511 620 890 ■ Siège Social : 331, Chemin de la Poterie -13280 Raphèle-Les-Arles

Caractéristiques de l'émission de BSA (Bons de Souscription d'Actions) décidée par le Conseil d'Administration du 31 décembre 2017 :

- Parité : l'exercice d'un bon permet d'obtenir 1 action nouvelle
- Prix d'exercice du bon : **20 €**
- Durée de vie du bon : **jusqu'au 31 décembre 2018**

La présente opération s'adresse aux anciens actionnaires ainsi qu'à de nouveaux actionnaires capables d'en apprécier les risques.

Je souscris en qualité de :

- Ancien(ne) Actionnaire
- Nouvel(le) Actionnaire

Je soussigné(e) M. Mme M. et Mme M. ou Mme

Nom \_\_\_\_\_ Prénom \_\_\_\_\_

Né(e) le \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ à \_\_\_\_\_

Demeurant \_\_\_\_\_

Code postal \_\_\_\_ Ville \_\_\_\_\_

Tél. \_\_\_\_\_ Courriel \_\_\_\_\_

Je déclare souscrire à \_\_\_\_\_ BSA Cell Constraint & Cancer SA.  
Chaque bon, à exercer au prix de 20 €, permettant d'obtenir 1 action nouvelle.

À l'appui de ma souscription, je joins un règlement d'un montant de \_\_\_\_\_ € représentant la totalité de mon apport.

- Mode de règlement :  Paiement en ligne CB ou Paypal (voir site CC&C)  
 Chèque à l'ordre de Cell Constraint et Cancer  
 Virement

**Le règlement de votre souscription par chèque est à joindre au présent bulletin** et à adresser au siège social de Cell Constraint & Cancer SA : 331, Chemin de la Poterie - 13280 Raphèle-Les-Arles

Les règlements de l'ensemble des souscriptions sont déposés sur le compte CELL CONSTRAINT & CANCER SA, à la Banque LCL ■ 16, rue du Président Wilson ■ 13200 Arles

En cas de règlement par virement : Code Banque 30002 ■ Code Guichet 03332 ■ N° de Compte 0000072048 S ■ Clé 18 ■ Domiciliation : CL Arles (03332) IBAN : FR19 3000 2033 3200 0007 2048 S18 ■ Code B.I.C : CRLYFRPP

**Je demande à bénéficier** (cochez) :  réduction IRPP (j'ai alors l'obligation de conserver mes titres pendant une durée de 5 ans)

✓ Je reconnais souscrire ce jour, en l'absence de tout démarchage bancaire ou financier, tel que défini à l'article 341-1 du Code Monétaire et Financier.

Fait à \_\_\_\_\_

Le \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**SIGNATURE** précédée de la mention :  
"Bon pour souscrire à . . . . actions"

---

# Le mot du président de Cell Constraint & Cancer SA

---

Raphèle-les-Arles, le 4 avril 2018

## **Cell Constraint & Cancer SA développe un procédé breveté permettant de traiter le cancer en utilisant des moyens purement physiques – des signaux mécaniques - et non pas biologiques : autrement dit, il ne s'agit pas d'un médicament, d'une molécule ni d'un traitement immunologique**

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 de l'utilisation des signaux mécaniques pour agir sur le cancer.

Notre brevet protège la possibilité d'appliquer « un champ de contrainte » (qu'on peut approximer en première intention à un ensemble de forces et pressions) à un tissu *in vivo*. Il s'agit de positionner des nanoparticules magnétisables autour des tumeurs puis d'appliquer un gradient de champ magnétique à l'ensemble tumeur/nanoparticules, depuis l'extérieur. Les nanoparticules se comportent alors comme des « BioActionneurs » transformant l'énergie magnétique en énergie mécanique. Il en résulte une contrainte, une pression appliquée à la tumeur. On sait depuis plus de 10 ans qu'une pression appliquée à une tumeur *in vitro*, si on applique un « champ de contrainte » suffisant, entraîne un retour à la normale du tissu cancéreux (M Paszek 2005). Dans l'article princeps de M Paszek et al, il est montré qu'on peut rendre cancéreuse une culture de cellules normales du sein en 3 Dimensions (3D), et vice versa. Depuis, d'autres auteurs ont confirmé l'action des signaux mécaniques. L'innovation porte sur le passage de l'*in vitro* 3D à l'*in vivo*, c'est-à-dire du « tube à essai » à l'animal.

Le but est de proposer un traitement du cancer du pancréas, notre première indication.

## **RESULTATS DES TRAVAUX DE RECHERCHE OBTENUS GRACE AUX FONDS LEVES DEPUIS 2009**

Près de 650 000 € ont été collectés depuis 2009 auprès de particuliers permettant d'amener la recherche jusqu'à **la Preuve de Concept *in vivo*** publiée en 2016. Il s'agissait de comparer un groupe traité de souris, c'est-à-dire avec nanoparticules et gradient de champ magnétique avec trois groupes témoins. Nous avons analysé les résultats avec le Dr JM Guinebrière (Institut Curie) : **le concept est validé**. Il existe une différence significative entre le groupe traité et les groupes témoins. Cette différence porte sur l'augmentation de volume de la tumeur mesuré *in vivo* qui est très significativement diminuée ( $p=0.015$ ) dans le groupe traité par rapport aux 3 groupes témoins (avec particules et sans gradient, avec gradient et sans particules, sans gradient ni particules). Il existe également une différence significative en faveur du groupe traité quand on mesure la surface de la tumeur vivante, *ex vivo*, sur des coupes histologiques numérisées ( $p<0.05$ ).

**Un article présentant ces résultats a été publié le 21 avril 2016 par la revue PloS One par R Brossel et al.**

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

Cet article a un peu plus de 3 000 lecteurs.

**Une présentation a été faite en juin 2016 à Boston au congrès de l'ACR et publiée dans Cancer Research**

[http://cancerres.aacrjournals.org/content/77/2\\_Supplement/A41.short](http://cancerres.aacrjournals.org/content/77/2_Supplement/A41.short)

## **LA POURSUITE DE LA RECHERCHE**

La deuxième et dernière étape de la recherche : la **Preuve d'Efficacité** : « **Action d'un champ de contrainte sur du cancer humain du pancréas greffé dans du pancréas de souris** ».

Ce type de greffe (orthotopique) est un des meilleurs modèle animal de la maladie humaine. En France, il n'est maîtrisé que dans quelques laboratoires.

Cette Preuve d'Efficacité chez l'animal suppose de fabriquer deux dispositifs médicaux :

1/ un **générateur de gradient de champ magnétique** (« générateur »). Il s'agit d'un électroaimant capable de générer un gradient actif à environ 3 cm de profondeur, au milieu de l'abdomen d'une souris.

2/ des **NanoParticules** (NP) d'oxyde de fer, vectorisées, injectables en IntraVeineux (IV) qui iront se localiser sur des molécules (Intégrines alpha v beta 3 [IAVB3]) surexprimées dans les néovaisseaux qui entourent la tumeur.

## **NOTRE MODELE ECONOMIQUE**

Jusqu'à fin 2017, il était basé sur l'ISF.

Nous sommes aujourd'hui amenés à rechercher des fonds publics. En parallèle, nous solliciterons dans les mois à venir, nos anciens actionnaires et en chercherons de nouveaux, sous forme d'une levée de Fonds de 250 K€. Cette somme est nécessaire pour passer les tests de robustesse financière européens (H2020) et français (BPI entre autres).

Les fonds publics recherchés :

1/ en Europe, montage d'un dossier de subvention « Fet Open ».

2/ aux USA, dossier présenté au National Cancer Institute, en collaboration avec l'université de Stanford.

## **LE PRODUIT CHEZ LE PATIENT**

Il s'agira des deux dispositifs médicaux déjà mentionnés.

1/ Le générateur ne sera plus un électroaimant comme chez l'animal, mais un aimant supraconducteur plus puissant pour arriver jusqu'à 10 cm de profondeur. La technologie des supraconducteurs est bien maîtrisée (IRM, accélérateurs de particules...) mais plus complexe et coûteuse. C'est pourquoi nous rechercherons, dès le début du développement, un partenariat avec un industriel de l'imagerie médicale.

2/ Les NPs vectorisées vers IAVB3 seront de qualité pharmaceutique, injectables en IV chez le patient.

Nous avons, à ce jour, peu d'éléments pour savoir s'il s'agit d'une injection unique ou répétée.

Le dossier FET Open prévoit la comparaison de liposomes vectorisés à leur surface et encapsulant du fer et des NPs de fer directement vectorisées à leur surface.

## **APRES LA RECHERCHE VIENDRA LE DEVELOPPEMENT**

qui passera par l'arrivée d'investisseurs puis de partenaires industriels. L'arrivée sur le marché est prévue en 2022.

## **AUJOURD'HUI IL FAUT FAIRE SAVOIR**

La Cancérologie Physique attirait peu l'attention jusqu'ici et était réservée à un petit cercle académique.

Aux USA, le National Cancer Institute a richement doté, en 2009, les 12 meilleures universités américaines pour faire travailler ensemble les médecins oncologues et les bioingénieurs dans le cadre d'un « Office for Physical Sciences and Oncology ».

A Singapour, un Institut de Mécanobiologie accueille plusieurs centaines de chercheurs dédiés à cette nouvelle approche de la cancérologie.

En Europe, il existe quelques laboratoires académiques dispersés (France, Allemagne, Espagne...).

Apparition de l'Oncologie Physique dans Wikipédia [https://fr.wikipedia.org/wiki/Oncologie\\_physique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Oncologie_physique)

Mais l'effort de pédagogie avance :

- Conférence TED de Mina Bissell – [https://www.ted.com/speakers/mina\\_bissell](https://www.ted.com/speakers/mina_bissell)

- Article d'Erika Jonietz dans Nature – <http://www.nature.com/naturejobs/science/articles/10.1038/491S56a>

- Notre article dans PloS One du 21 avril 2016 – <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0152885>

La cancérologie physique sort de l'ombre et s'adresse à la communauté des oncologues. Nous nous inscrivons dans cette dynamique.

## L'ENVIRONNEMENT SCIENTIFIQUE

Deux programmes européens ont été approuvés récemment qui démontrent la montée en puissance de l'Oncologie Physique.

### 1/ 'Imaging the Forces of Cancer' (H2020)

Il s'agit de mesurer le « Tenseur des Contraintes » d'une tumeur du foie en utilisant l'élastographie IRM.

Le Tenseur des contraintes peut être vu comme une généralisation de la notion de « champ de contrainte ».

Une seule entité mathématique peut donc résumer l'ensemble des contraintes d'une tumeur.

Ce programme ne vise qu'à donner une image des contraintes dans la tumeur, et ceci a déjà été publié dans le cas du cancer du sein, mais on peut proposer un objectif thérapeutique ou l'Oncologie Physique : restaurer la valeur nominale du tenseur des contraintes tumorales.

### 2/ 'Magneuron' (FETOpen 2017)

Dans ce projet, des 'Nano BioActionneurs' magnétiques, contrôlés de l'extérieur, sont amenés jusqu'à des cellules souches dans le cerveau pour contrôler leur différenciation. La notion d'Actionneur, dans ce projet, est très proche de la nôtre.

## NOTRE OBJECTIF :

**RENDRE DISPONIBLE UN NOUVEAU TRAITEMENT DU CANCER DU PANCREAS EN 2022,  
PUIS DEVELOPPER DE NOUVELLES INDICATIONS : CANCER DU CERVEAU, DU FOIE...**

## UNE ETAPE DECISIVE

Nous avons besoin de 250 K€ pour construire un démonstrateur animal et l'expérimenter sur du cancer du pancréas humain greffé dans le pancréas de souris : ce sera la « Preuve d'Efficacité ». Nous avons également besoin d'améliorer la Propriété Intellectuelle. Ensuite nous rechercherons un/des investisseur(s) puis un partenaire industriel pour passer à l'échelle du patient. Notre technologie s'appuie sur la combinaison d'un générateur de gradient de champ magnétique (un peu comme une IRM) et de nanoparticules ferriques aimantables injectables (des produits similaires ont été utilisés comme produit de contraste en IRM). Ce partenariat devrait être un co-développement.

**Rappelons qu'il ne s'agit pas d'une molécule, d'un produit de type médicament ou immunologique ou cellulaire, mais de l'association de deux dispositifs médicaux et de l'utilisation des lois de la physique.** Il n'y a donc que 3 à 4 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 minimale.

De plus ce procédé s'appuie sur les lois de la physique : les résultats obtenus et futurs peuvent être modélisés et sont donc prédictifs, réduisant encore l'aléa lié à la biologie.

Le prix de souscription est de 20 € par action. La prime d'émission a été augmentée après l'obtention de notre Preuve de Concept in vivo, qui montre que les principes de base de cette innovation fonctionnent dans le montage expérimental in vivo. Il reste maintenant à obtenir la **Preuve d'Efficacité**, soit un résultat positif de cette méthode de traitement de tumeur cancéreuse dans un environnement proche de celui d'une maladie humaine, **le Cancer du Pancréas**. C'est le but de cette levée de fonds. La prime d'émission devrait fortement augmenter après l'obtention de la Preuve d'Efficacité.

## AU-DELA DU CANCER DU PANCREAS

Ce type de traitement pourrait s'appliquer à tous les cancers dits localement évolués (locally advanced) et sans solution thérapeutique convenable à ce jour, comme le cancer du cerveau (glioblastome) ou le cancer primitif du foie et plus largement encore à tous les cancers pourvus d'un réseau de vaisseaux péri-tumoral et mis dans un gradient de champ magnétique.

Barthélémy BROSSEL,  
Président de Cell Constraint & Cancer SA

# Chapitre 1

## Responsables du Document d'appel à souscription, du Contrôle des Comptes et de l'Information

### **1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT D'APPEL À SOUSCRIPTION**

Monsieur Barthélémy BROSSSEL, Président  
10, bd Louis Salvator  
F13006 Marseille

Pour nous joindre :  
Téléphone : +33 (0)6 73 87 69 87  
Courriel : brossel.remy@gmail.com  
Site Internet : www.cellconstraintcancer.com  
Adresse postale : le mas l'Hermite, 331 chemin de la  
Poterie - F13280 Raphèle-les-Arles

Relations Presse  
Barthélémy BROSSSEL  
Tél. : +33 (0)6 50 22 79 64  
Courriel : barth.brossel@gmail.com

Relations Actionnaires & Investisseurs  
Christine GRAU Tél. : +33 (0)4 90 18 48 50  
Courriel : investisseurs@cellconstraintcancer.com

### **1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT D'APPEL A SOUSCRIPTION**

*« A ma connaissance, les données du présent document d'appel à souscription sont conformes à la réalité, elles comprennent toutes les informations nécessaires aux investisseurs pour fonder leur jugement sur le patrimoine, l'activité, la situation financière, les résultats et les perspectives de la société CC&C S.A, ainsi que sur les droits attachés aux titres proposés. Elles ne comprennent pas d'omission de nature à en altérer la portée »*

Fait à Raphèle-les-Arles, le 4 avril 2018

Barthélémy BROSSSEL,  
Président de CC&C SA



### **1.3 RESPONSABLES DU CONTROLE DES COMPTES**

#### **Commissaire aux Comptes titulaire :**

Monsieur Eric MOYA, 4, rue Jules Ferry, 13200 ARLES (inscrit à la Cour d'Appel d'Aix-en-Provence)  
Nommé dans les statuts pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'Assemblée Générale Ordinaire annuelle qui sera appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

#### **Commissaire aux Comptes suppléant :**

Madame Marielle BONNEIL 565, rue Marcellin Berthelot, 13090 AIX-EN-PROVENCE (inscrite à la Cour d'appel d'Aix-en-Provence).

Nommée dans les statuts pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'Assemblée Générale Ordinaire annuelle qui sera appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

## Chapitre 2

### Emission des Actions

#### 2.1 BUT DE L'EMISSION

Les capitaux collectés grâce à la présente augmentation de capital seront utilisés pour financer l'activité de Recherche puis de Développement de CC&C SA.

##### **Recherche :**

- Embauche progressive de salariés dont 2 chercheurs et un chef de produit ;
- Etudes de faisabilité en électrotechnie et sur les nanoparticules ; l'étude de preuve d'efficacité in vivo chez le rongeur ; la construction d'un démonstrateur animal ;
- Prises de brevets concomitantes, accompagnant le développement ;

##### **Développement :**

Des fonds supplémentaires seront alors nécessaires pour :

- Marquage CE ;
- Dossier « préclinique » sur l'animal précédant l'introduction chez l'Homme, dans une phase I / IIa ;
- Construction d'un prototype à usage humain ;
- Procédure « Fast Track » donnant accès au marché après cette phase I / II.

Nous estimons à 250 K€ le coût de la recherche ; à 2 M€ le marquage et l'étude préclinique ; à 3 M€ le coût d'arrivée au marché, incluant l'étude clinique.

#### 2.1.1 **Autorisation de réaliser la présente opération d'augmentation de capital**

L'Assemblée Générale Mixte des actionnaires de CC&C SA du 3 juin 2016, a autorisé le conseil d'administration à augmenter le capital social en une ou plusieurs fois s'il le juge nécessaire, d'un montant maximum de 5 millions d'euros, jusqu'au 31 décembre 2017.

Dans sa séance du 31 décembre 2017, le Conseil d'Administration a décidé, dans le cadre de l'autorisation décrite ci-dessus :

- de l'émission de à 79 015 Bons de Souscription d'Actions (BSA) attribués à l'ensemble des actionnaires (soit un bon attribué pour une action détenue) ;
- que les BSA attribués donnent chacun le droit de souscrire à une **action nouvelle au prix unitaire de 20 €** (nominal de 5 € augmenté d'une prime d'émission de 15 €).
- Et ceci jusqu'au 31 décembre 2018

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-132 alinéa 5 du Code de commerce et à la décision du Conseil d'Administration, l'exercice des BSA emporte de plein droit renonciation des actionnaires de la Société émettrice des titres de capital nouveaux à leur droit préférentiel de souscription afférent aux dits titres.

#### 2.1.2 **Existence de 103 400 bons de souscription d'actions pour les actionnaires fondateurs**

Lors de l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires de CC&C SA du 25 mai 2009, 16 Bons de Souscription d'Actions (BSA) ont été attribués à chacune des 1 850 actions d'origine des fondateurs, soit 29 600 BSA.

750 ont été utilisés par R. Brossel le 29/09/2016 pour une augmentation de capital.

L'Assemblée Générale du 22 mai 2017 a voté la modification de l'attribution de Bons de Souscription d'Actions Fondateurs pour la porter à 103 400 BSA à 5 € et de prolonger leur validité jusqu'au 30 avril 2020.

## **2.2 RENSEIGNEMENTS RELATIFS AUX TITRES PROPOSES**

### **2.2.1 Nature des titres proposés**

79 015 BSA (Bons de Souscription d'Actions) donnent chacun droit de souscrire à 1 action nouvelle au prix unitaire de 20 €. Ces actions seront immédiatement assimilées aux actions déjà existantes, devront être totalement libérées lors de la présente souscription et porteront jouissance à leur date de création.

### **2.2.2 Prix d'exercice des BSA (Bons de Souscription d'Actions)**

Le prix d'exercice des BSA est de 20 €, donnant droit à 1 action nouvelle. Les actions seront libérées en totalité à la souscription. Aucun frais ne sera demandé au souscripteur (ni courtage, ni frais de gestion, ni droit de garde).

La souscription des actions nouvelles par l'exercice des BSA se fera en numéraire et sera libérée en totalité au moment de la souscription.

Les actions nouvelles seront soumises à toutes les dispositions statutaires et jouiront des droits spécifiques qui leur sont réservées.

### **2.2.3 Valeur des Actions**

Le nominal est à 5 € et la prime d'émission à 15 €.

### **2.2.4 Montant de l'émission**

Le montant de l'émission est de 1 580 300 € dont 395 075 € en valeur nominale et 1 185 225 € en prime d'émission. Cette opération est divisée en 79 015 actions.

### **2.2.5 Période de souscription**

Les BSA sont exerçables jusqu'au 31 décembre 2018.

Ces BSA deviendront caducs et perdront toute valeur après le 31 décembre 2018.

### **2.2.6 Etablissement domiciliaire (où sont reçues les souscriptions)**

Les souscriptions au nom de CC&C SA, sont reçues sans frais, au siège social :

Le Mas l'Hermite 331, Chemin de la Poterie 13280 Raphèle-les-Arles

Les chèques versés à l'appui de la souscription doivent être rédigés au nom de "CC&C S.A".

Ils seront déposés auprès de Banque LCL, agence 03332 (16, rue du Président Wilson - 13200 Arles)

Code Banque 30002 - Code Guichet 03332 - N° de Compte 0000072048 S - Clé 18

Pour les virements depuis l'Etranger, l'identifiant international de compte bancaire (IBAN = International Bank Account Number) : FR13 300 2033 3200 0007 2048 S18

### **2.2.7 Modalités de délivrance des titres**

Les actions porteront jouissance à compter de leur création et seront assimilées aux actions déjà existantes. Elles seront soumises à toutes les dispositions des statuts. Les actions sont de forme nominative conformément aux dispositions de l'article 94 - 01 de la loi du 30 décembre 1981 et du décret du 2 mai 1983. Elles pourront être déposées en compte (en "nominatif pur", sans frais) directement à la société, ou domiciliées dans un établissement financier (en "nominatif administré", prévoir des droits de garde) au choix du souscripteur.

### **2.2.8 Le registre des actionnaires**

Le registre des actionnaires est tenu par : Cell Constraint et Cancer

### **2.2.9 Modalités de restitution des fonds en cas de non réalisation de l'opération**

Sans objet dans le cas d'exercice de BSA.

### **2.2.10 Garantie de bonne fin**

Il n'y a pas de garantie de bonne fin, pour l'ensemble de l'opération.

## 2.3 PRIX DE SOUSCRIPTION DES ACTIONS ET ELEMENTS D'APPRECIATION

L'action CC&C SA est proposée au prix unitaire de 20 €.

### 2.3.1. Estimation de la valeur de l'action Cell Constraint & Cancer SA

Schéma de R&D et valorisation de Cell Constraint et Cancer

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2017	2018	2019	2020	2021	2022												
Preuve de Concept in vitro	180 K€ investis			180 K€ investis			Présentation à la Communauté Scientifique (Articles, Congrès) de la Preuve de Concept in vivo			Fin de l'ISF et Recherche de Fonds Publics			Consortium Européen contrat avec Stanford soumission FETOOpen et R21 (NCI)			Expérimentation animale de Preuve d'Efficacité			Présentation à la Communauté Scientifique (Articles, Congrès) de la Preuve d'Efficacité in vivo sur le pancréas			Développement Dossier Préclinique Recherche d'un partenaire Industriel			Phase I/IIa Démonstrateur patient Arrivée sur le marché		
Besoin de financement							200 K€																				
Valeur estimée de la société	75 K€		165 K€				910 K€		5 M€	5 M€	5 M€	25 M€	50 M€		500 M€												
Valeur de l'action (base 2017)	3,55 €		4,30 €				14,30 €		20 €			400 €	400 €		1 000 €												

- Les sociétés qui visent des marchés au potentiel important (comme le traitement du cancer) laissent espérer **des plus-values très importantes en cas de succès**.
- Mais, et c'est le revers de la médaille, le taux d'échec parfois élevé de ces sociétés en fait **un investissement risqué**.  
Néanmoins, un traitement du cancer **basé sur les lois de la physique et non pas les lois biologiques** est un gage de robustesse des résultats et de plus grande probabilité de réussite ultérieure.

Rappelons ici que l'article 73 de la loi sur les sociétés commerciales protège les actionnaires qui ne peuvent en aucun cas supporter les pertes d'une société anonyme au-delà du montant de leurs souscriptions déduites de leur bénéfice de la réduction fiscale.

## 2.4 RENSEIGNEMENTS GENERAUX SUR LES VALEURS MOBILIERES EMISES

### 2.4.1 Droits attachés aux actions émises

Les 79 015 actions émises seront toutes assimilées aux 79 015 actions constituant déjà le capital de CC&C SA qui sont toutes de même rang et donnent les mêmes droits dans la répartition tant des bénéfices que du boni en cas de liquidation. Chaque action donne en outre le droit de vote et de représentativité dans les assemblées générales, ainsi que le droit d'être informé sur la marche de la société et d'obtenir communication de certains documents sociaux aux époques et dans les conditions prévues par la loi et les statuts.

Chaque action de la Société ouvre droit aux dividendes. Les dividendes représentent la part des bénéfices ou des réserves que l'assemblée générale ordinaire, lors de sa réunion annuelle, décide de distribuer aux actionnaires après dotation, si nécessaire, de la réserve légale (5% des bénéfices réalisés). En cas de liquidation de la société et existence d'un boni de liquidation, celui-ci serait alors réparti entre les actionnaires en proportion de leur quote-part du capital social, sous réserve de la création d'actions de priorité.

Le titre de propriété des actions étant nominatif, les dividendes qui pourraient être versés sont adressés individuellement. Les dividendes non encaissés par leurs bénéficiaires dans un délai de cinq années sont alors versés à l'Etat français.

NB : CC&C SA ne prévoit pas de distribution de dividendes avant que la société ne soit bénéficiaire.

### 2.4.2 Clause d'agrément

Il n'y a pas de clause d'agrément. Les actions CC&C SA sont librement cessibles.

### 2.4.3 Inscription en compte des valeurs mobilières (service titres nominatifs)

Les actions sont obligatoirement inscrites en compte nominatif au nom des actionnaires au siège de la Société.

### SOUSCRIPTION DANS LE CADRE D'UN P.E.A. (PLAN D'EPARGNE EN ACTIONS)

Les actions souscrites à l'occasion de la présente souscription peuvent être incluses dans un P.E.A. Toutefois, l'avantage fiscal du P.E.A. ne peut être cumulé avec d'autres réductions fiscales.

N.B : Dans le cas d'une souscription pour un compte P.E.A., le chèque accompagnant le bulletin de souscription doit être émis par la banque qui gère le P.E.A.

Un "code valeur" pour l'action CC&C SA pourra être créé après la présente opération. Ce code, attribué par EUROCLEAR sera nécessaire pour la mise en "nominatif administré" (administré : dépôt dans une banque, à la poste ou une société de bourse) des actions CC&C SA

#### **2.4.4 Bénéfice de réductions d'impôts au profit des souscripteurs de la présente opération**

► La loi en faveur du travail, de l'emploi et du pouvoir d'achat du 21 août 2007 (loi n° 2007-1223) prévoit un avantage fiscal de 18 % sur l'IRPP. Le prix de revient est donc de 16,4 €.

Les actions doivent être conservées 5 ans, sauf remboursement de la réduction fiscale.

#### **2.4.5 Régime fiscal des actions**

Le régime fiscal des actions de la Société en l'état actuel de la législation française est décrit ci-après. L'attention des souscripteurs est cependant attirée sur le fait que ces informations ne constituent qu'un résumé du régime fiscal applicable et que leur situation particulière doit être étudiée avec leur conseiller fiscal habituel.

##### **2.4.5.1 Actionnaires résidents fiscaux de France**

###### **a) personnes physiques détenant des actions dans leur patrimoine privé**

###### **1) Revenus provenant d'un éventuel dividende**

CC&C SA ne prévoit pas de distribuer de dividendes avant que la société ne soit bénéficiaire.

###### **2) Plus-values** (article 150-0 A du Code Général des Impôts)

En application de l'article 150-0 A du CGI, les plus-values de cession d'actions de CELL CONSTRAINT & CANCER ou de droits préférentiels de souscription réalisées par des personnes physiques sont soumises, dès le premier euro, à l'impôt sur le revenu au taux progressif.

La plus-value est également soumise :

- au prélèvement forfaitaire unique (PFU) au taux de 12,8 % en 2018 ;
- aux prélèvements sociaux au taux de 17,2 en 2018.

Conformément aux dispositions de l'article 150-0 D 11° du CGI, les moins-values de cession éventuellement subies au cours d'une année peuvent être imputées sur les plus-values de même nature réalisées au cours de la même année ou des dix années suivantes.

###### **3) Régime spécial des PEA (Plan d'Épargne en Actions)**

Les actions CC&C SA peuvent être souscrites et détenues dans le cadre d'un PEA. Sous certaines conditions, le PEA ouvre droit à une exonération d'impôt sur le revenu pour les produits et les plus-values des titres y figurant.

**Le bénéfice de la réduction fiscale décrit au 2.4.4 ne peut pas se cumuler avec le PEA.**

NB : l'ordre de souscription doit émaner de l'établissement qui gère le PEA.

###### **b) Actionnaires personnes morales soumises à l'impôt sur les sociétés**

###### **1) Dividendes**

CC&C SA ne prévoit pas de distribuer de dividendes avant que la société ne soit bénéficiaire. La société entend tout d'abord réinvestir totalement ses résultats pour privilégier pleinement sa croissance.

###### **2) Plus-values**

Les plus-values réalisées lors de la cession des titres de portefeuille sont, en principe, incluses dans le résultat soumis à l'impôt sur les sociétés au taux normal de 33,1/3 % (ou, le cas échéant, au taux de 15 % dans la limite de 38 120 € par période de douze mois pour les entreprises qui remplissent les conditions prévues à l'article 219 I-b visé ci-dessus), augmenté, le cas échéant, de la contribution sociale de 3,3 % dans les conditions mentionnées ci-dessus.

## **2.4.5.2 Actionnaires non-résidents fiscaux de France**

### **1) Dividendes**

CC&C SA ne prévoit pas de distribution de dividendes avant que la société ne soit bénéficiaire.

### **2) Plus-values**

L'imposition prévue à l'article 92 B du Code Général des impôts ne s'applique pas aux plus-values réalisées par des personnes, dont le domicile fiscal ou le siège n'est pas situé en France au sens de l'article 4-B du Code Général des Impôts à l'occasion de la cession à titre onéreux de valeurs mobilières.

## **2.4.6 Place de cotation**

Les actions de CC&C SA ne sont négociables sur aucun marché d'action réglementé.

## **2.4.7 Tribunaux compétents**

Les tribunaux compétents, en cas de litiges, sont ceux du siège social, lorsque la Société est défenderesse et sont désignés en fonction de la nature des litiges sauf dispositions contraires du nouveau code de procédure civile.

## Chapitre 3

# RENSEIGNEMENTS DE CARACTERE GENERAL CONCERNANT LA SOCIETE CC&C SA ET SON CAPITAL

### **3.1 RENSEIGNEMENTS DE CARACTERE GENERAL CONCERNANT CC&C SA**

#### **3.1.1 Dénomination et siège social**

La société a pour dénomination sociale : **CELL CONSTRAINT & CANCER SA**  
Le siège social : Le Mas l'Hermitte 331 Chemin de la Poterie - F 13280 Raphèle-les-Arles  
Les bureaux : Les bureaux de Fourchon – 15, rue Charlie Chaplin – 13200 Arles  
Téléphone : +33 (0)6 73 87 69 87 - Courriel : cellconst@gmail.com  
Site Internet : www.cellconstraintcancer.com

#### **3.1.2 Forme juridique de la société et durée**

LA société CELL CONSTRAINT & CANCER SA est une Société Anonyme française à conseil d'administration au capital de 395 075 €, régie par les dispositions légales et réglementaires en vigueur.  
Les statuts de CELL CONSTRAINT & CANCER SA ont été déposés au greffe du Tribunal de Commerce de Tarascon (13).  
CELL CONSTRAINT & CANCER SA appartient à des personnes physiques.  
Sa durée de vie est fixée à 99 ans, à dater de son immatriculation au Registre du Commerce et des Sociétés, soit une expiration prévue en 2108. Elle pourra être prorogée.

#### **3.1.3 Objet social**

La Société a pour objet la recherche et le développement de procédés innovants, fondés sur l'application de champs de contrainte à des cellules ou à des tissus, et le développement de tous procédés innovants appliqués à la biologie et à la thérapeutique, et plus généralement toutes opérations financières, ou immobilières pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'objet social ou à tous objets similaires, connexes ou complémentaires.

#### **3.1.4 Registre du commerce**

La société CELL CONSTRAINT & CANCER SA est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Tarascon sous le numéro RCS Tarascon 511 620 890  
Date de constitution : 13 mars 2009  
Numéro SIRET : 51162089000026  
Code APE : 7120B

#### **3.1.5 Exercice social**

L'exercice social de la société commence le 1er janvier et finit le 31 décembre de chaque année. Il est d'une durée de 12 mois.

#### **3.1.6 Clauses statutaires particulières**

##### **3.1.6.1 Répartition des bénéfices**

L'affectation et la répartition des bénéfices obéissent aux règles prévues par la loi. Il n'est pas prévu de réserve statutaire sauf décision contraire en assemblée générale ordinaire.

##### **3.1.6.2 Assemblées générales**

Les actionnaires sont convoqués et délibèrent dans les conditions prévues par la loi. Il est précisé qu'aucun seuil minimal d'action n'est prévu pour ouvrir le droit de participer aux assemblées générales. Il faut posséder au minimum une action pour être considéré comme actionnaire de la société.

##### **3.1.6.3 Maintien de cours**

Il est prévu dans les statuts au cas où la majorité des actions viendrait à être cédée et changerait de propriétaire, que ce soit directement ou indirectement (éventuellement, par la cession de propriété d'un holding d'actionnaires

détenant, directement ou indirectement, la majorité de "la société"), qu'il sera obligatoirement mis en œuvre par l'éventuel repreneur la garantie au profit des actionnaires minoritaires de pouvoir vendre au même prix que le prix de cession du bloc majoritaire.

Une information par courrier serait alors envoyée aux actionnaires.

#### **3.1.6.4 Difficultés et procédure collective**

En cas d'alerte sur tout fait de nature à compromettre la continuité de l'exploitation prévue à l'article L. 225-232 du Code de commerce, le conseil d'administration se réunira pour en délibérer et en informera les actionnaires.

En aucun cas, une décision de déposer une déclaration de cessation des paiements au Greffe du Tribunal de Commerce ou au Tribunal de Grande Instance statuant commercialement, dans le ressort duquel se trouve le siège de l'entreprise, ne sera prise sans avoir préalablement convoqué et réuni l'Assemblée Générale.

Le cas échéant, des informations complètes sur la situation comptable, financière et commerciale sur l'origine des difficultés et les prévisions de l'entreprise seront communiquées aux actionnaires.

Si l'Assemblée Générale constate que l'entreprise est dans l'impossibilité de faire face au passif exigible avec son actif disponible, elle délibérera sur les décisions à prendre, sur l'opportunité éventuelle de réaliser une augmentation de capital et sur celle de déposer une déclaration de cessation des paiements.

En cas d'ouverture prévisible d'une procédure collective, ou après son ouverture, et dans la mesure où un plan de continuation est estimé concevable par les actionnaires à l'encontre de l'avis des dirigeants, ceux-ci pourront demander à être déchargés de leurs fonctions pour le moins pendant la période de redressement.

Dans tous les cas, l'Assemblée Générale désignera une personne, actionnaire ou non de l'entreprise, pour accompagner en Chambre du Conseil le président du conseil d'administration et présenter la résolution votée par les actionnaires.

En cas d'ouverture d'une période d'observation judiciaire, l'Assemblée Générale sera immédiatement convoquée par tous les moyens existants ou par l'administrateur judiciaire s'il en a été nommé un.

L'ordre du jour de cette Assemblée Générale sera, outre l'approbation des comptes du dernier exercice clos, de présenter la situation comptable, financière et commerciale présente et prévisionnelle de l'entreprise, de procéder à un appel à candidatures parmi les actionnaires pour renforcer le conseil d'administration, d'étudier et présenter la faisabilité de toute forme de plan de redressement par voie de continuation et de proposer une augmentation de capital si nécessaire pour assurer le redressement de l'entreprise.

En cas de plan de cession, ou en cas de liquidation judiciaire, conformément aux dispositions de l'article 1844-8 alinéa 2 du Code civil, le président du conseil d'administration en fonction ou, le cas échéant, toute autre personne qui aura été élue à cet effet au cours d'une Assemblée Générale antérieure au jour du prononcé du jugement de liquidation, sera aussitôt nommé liquidateur "amiable" ou "sociétaire" afin d'exercer les droits propres de la société prévus par les articles L. 237-19 et R. 237-12 du Code de commerce.

## **3.2 RENSEIGNEMENTS DE CARACTERE GENERAL CONCERNANT LE CAPITAL**

### **3.2.1 Capital social**

Le capital social s'élève à trois cent quatre-vingt-quinze mille soixante-quinze euros (395 075 €) divisé en soixante-dix-neuf mille quinze (79 015) actions d'une valeur nominale de cinq euros (5 €) nominal, entièrement libérées. Il y a 87 actionnaires.

Toutes les actions sont de même catégorie.

### 3.2.2 Historique du capital depuis la création de la société

Date	Nature de l'opération	Nbre d'actions émises	Montant nominal de l'augmentation de capital	Prime d'émission	Nouveau capital	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale de l'action
13/03/2009	Constitution de la S.A par apport en numéraire	1 850	37 000 €	-	37 000 €	1 850	20 €
31/12/2009	Augmentation de capital par exercice de BSA	1 144	22 880 €	5 720 €	59 880 €	2 994	20 €
31/12/2010	Augmentation de capital par exercice de BSA	1 392	27 840 €	6 960 €	87 720 €	4 386	20 €
31/12/2011	Augmentation de capital par exercice de BSA	1 128	22 560 €	11 280 €	110 280 €	5 514	20 €
31/12/2012	Augmentation de capital par exercice de BSA	2 741	54 820 €	27 410 €	165 100 €	8 255	20 €
31/12/2013	Augmentation de capital par exercice de BSA	700	14 000 €	56 000 €	179 100 €	8 955	20 €
31/12/2014	Augmentation de capital par exercice de BSA	142	2 840 €	11 360 €	181 940 €	9 097	20 €
31/12/2015	Augmentation de capital par exercice de BSA	379	7 580 €	30 320 €	189 520 €	9 476	20 €
03/06/2016	Augmentation de capital Par incorporation du compte prime d'émission	-	142 140 €	-	331 660 €	9 476	35 €
03/06/2016	Division du nominal	56 856	-	-	331 660 €	66 332	5 €
31/12/2016	Augmentation de capital par exercice de BSA	10 273	51 365 €	67 535 €	383 025 €	76 605	5 €
31/12/2017	Augmentation de capital par exercice de BSA	3 075	15 375 €	46 125 €	398 400 €	79 680	5 €
	Annulation attribution d'actions gratuites en 2016 (décidée en AG du 22/05/2017)	-665	-3 325	-9 975			
		2 410	12 050 €	36 150 €	395 075 €	79 015	5 €

### 3.2.3 Capital potentiel

Le capital actuel est de 395 075 €.

Après la présente émission de BSA, si la totalité des BSA est exercée, le capital serait augmenté de 395 075 € (79 015 actions de 5 € nominal chacune).

BSA de fondateurs : voir 2.1.2.

### 3.2.4 Capital autorisé et non émis

L'Assemblée Générale Mixte du 3 juin 2016 a donné l'autorisation au Conseil d'Administration d'augmenter le capital par tout moyen jusqu'à un montant de cinq millions d'euros, et ce jusqu'au 31 décembre 2017.

### 3.2.5 Pacte d'actionnaires

Il n'existe pas de pacte d'actionnaires.

## 3.3 CONSÉQUENCE DE L'EXERCICE DES BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS

Il a été attribué 103 400 bons de souscription d'actions (BSA) pour les fondateurs à 5 €.

L'ensemble des droits décrits, ci-dessus, aura pour effet d'augmenter le capital du montant total des droits effectivement exercés. Dans l'hypothèse où la totalité des bons serait exercée, le montant du capital de CC&C SA serait porté à 1 307 150 € (en prenant en compte la présente augmentation de capital).

### 3.3.1 Tableau récapitulatif des BSA qui ont été émis par " CC&C SA"

Décision ayant donné l'autorisation	Date d'émission des bons	Nombre de bons émis	Bénéficiaires des bons émis	Prix d'exercice	Nombre d'actions à émettre	Date d'expiration des bons
AGE du 25 mai 2009 du 24 mai 2012	25 mai 2009	29 600	Actionnaires fondateurs	20 €	207 200	30 avril 2017
AGE du 22 mai 2017	Prolongation de l'exercice des bons	103 400 (au lieu de 29 600)	Actionnaires fondateurs	5 €	103 400	30 avril 2020 (Au lieu de 2017)
Conseil d'Administration du 31 décembre 2015 & AGE du 3 juin 2016	31 décembre 2015	9 476	Nouveaux et anciens actionnaires	100 €	66 332	31 décembre 2016
Conseil d'Administration du 31 décembre 2016	31 décembre 2016	47 380	Nouveaux et anciens actionnaires	20 €	47 380	31 décembre 2017
Conseil d'Administration du 31 décembre 2017	31 décembre 2017	79 015	Nouveaux et anciens actionnaires	20 €	79 015	31 décembre 2018

### 3.4 TITRES NON REPRESENTATIFS DE PARTS EN CAPITAL

Il n'est pas admis de titres non représentatifs de valeur en capital.

### 3.5 REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

#### Répartition du capital et droits de vote en avril 2018

Actionnariat avant la présente augmentation de capital	Nombre d'actions ou de droits de vote	% du capital ou des droits de vote
Rémy BROSSEL	9 083	11,50 %
Sylvie BROSSEL	6 454	8,17 %
85 actionnaires individuels	63 478	80,3 %
<b>TOTAUX</b>	<b>79 015</b>	<b>100,00 %</b>

#### Répartition du capital et droits de vote après réalisation de la présente augmentation de capital, en cas d'exercice de la totalité des 79 015 Bons de Souscription

Actionnariat après la présente augmentation de capital	Nombre d'actions ou de droits de vote	% du capital ou des droits de vote
Rémy BROSSEL	9 083	5,75 %
Sylvie BROSSEL	6 454	4,08 %
Actionnaires individuels	63 478	40,17 %
Nouveaux actionnaires	79 015	50,00 %
<b>TOTAUX</b>	<b>158 030</b>	<b>100,00 %</b>

## **Répartition du capital et droits de vote au 31 décembre 2017 en cas d'exercice de la totalité des Bons de Souscription attachés aux actions des fondateurs**

<b>Actionnariat après exercice de la totalité des BSA attachés aux actions d'origine</b>	<b>Nombre d'actions ou de droits de vote</b>	<b>% du capital ou des droits de vote</b>
Rémy BROSSEL	60 783	23,25 %
Sylvie BROSSEL	58 154	22,24 %
Actionnaires individuels	63 478	24,28 %
Nouveaux actionnaires	79 015	30,23 %
<b>TOTAUX</b>	<b>261 430</b>	<b>100,00 %</b>

### **3.6 APPARTENANCE A UN GROUPE**

La société CC&C SA est indépendante et n'appartient à aucun groupe.

### **3.7 EXISTENCE D'UNE SOCIETE MERE OU D'UNE FILIALE**

Néant.

# Chapitre 4

## RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LES ACTIVITES DE CELL CONSTRAINT & CANCER

### **4.1 PRESENTATION DE LA SOCIETE ET DE SES DIRIGEANTS**

#### **4.1.1. 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, Oncologue Médical et Physicien, 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 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.). De même, une tumeur cancéreuse doit être considérée comme un organe avec deux tissus : le tissu tumoral lui-même et la Matrice ExtraCellulaire (MEC) qui l'entoure.

Rémy Brossel a alors décidé d'aller plus loin et de déposer un brevet. Ce brevet PCT WO 2015/004285 protègera l'invention en Europe, au Japon et aux US et a été vendu le 31 décembre 2016 pour 1 euro à la société Cell Constraint & Cancer SA et valorisé 353 193 €.

L'innovation protégée peut être résumée ainsi : des particules magnétiques sont incorporées dans le réseau de néoangiogénèse qui entoure la tumeur. Un gradient de champ magnétique est imposé à l'ensemble tumeur et néovaisseaux contenant les particules. Les nanoparticules agissent comme des bioactionneurs, transformant l'énergie magnétique en énergie mécanique. Chaque particule génère une force dirigée dans le sens du champ et l'ensemble des particules génère une force appliquée aux cellules de la tumeur. Or il est largement prouvé qu'une force appliquée à des cellules ou un tissu modifie leurs qualités, ou « phénotype » : on peut ainsi faire varier la croissance des cellules (leur multiplication), leur différenciation (leur degré de maturation), leur mort programmée (on parle d'« apoptose »), leur nécrose 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 cinq variables (croissance, différenciation, apoptose, nécrose et migration) sous le vocable de « phénotype », et on y ajoute l'« architecture cellulaire » pour passer du phénotype cellulaire au phénotype tissulaire. On citera Mina Bissell : « en oncologie, le phénotype tissulaire est dominant par rapport au phénotype cellulaire ».

#### **Création 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. Lors de sa constitution, avec un capital de 37 000 €, cette société familiale comprenait 7 actionnaires dont les 2 principaux, Rémy et Sylvie Brossel qui se partageaient alors 1 830 des 1 850 actions composant le capital.

#### **4.1.2. Présentation des créateurs**

**Rémy Brossel**, Oncologue Médical et Physicien, a été directeur médical d'une société de recherche clinique jusqu'en décembre 2009 ; il assure la fonction de directeur scientifique et médical dans Cell Constraint & Cancer 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, des firmes de biotechnologie et des institutionnels ou sociétés savantes.

Un conseil scientifique entoure la direction. Il est formé d'un mathématicien, Daniel Gabay, d'un dirigeant d'entreprise dans le domaine de l'appareillage médical, le Dr Eric Peltier, PDG de Novacyt, d'un chercheur (PhD, CNRS/G2ELab) spécialiste de l'électro-magnétisme, Christian Chillet, d'un médecin Anatomopathologiste (institut Curie), le Dr Jean-Marc

Guinebretière, d'un médecin oncologue (Ass. Dean, Tulane Uni., US-LA), le Pr Roy Weiner et de Stéphane David, PhD (CEA), spécialiste de l'électro-magnétisme. Ce conseil scientifique est convoqué régulièrement. Mis au courant des progrès réalisés dans l'acquisition des différentes étapes des preuves 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.

M. Eric Moya à Arles, est commissaire aux comptes.  
L'expertise comptable est assurée par Philippe MAS, Arles.

## 4.2 CHIFFRES CLES (hors co-développement avec industriel et avant mise sur le marché)

En euros	Réalisé 2017	Réalisé 2016	Réalisé 2015
Chiffre d'affaires	0	0	0
Résultat d'exploitation	-89 018	263 842	-42 335
Résultat net après impôts	-79 742	274 701	-40 068
Effectif de la société	3	3	3

Année 1 signifie l'année où les fonds sont réunis pour faire la Preuve d'Efficacité.

Ce chiffre d'affaires est basé sur l'hypothèse d'une demande de conseil sur l'Oncologie Physique.

Les embauches :

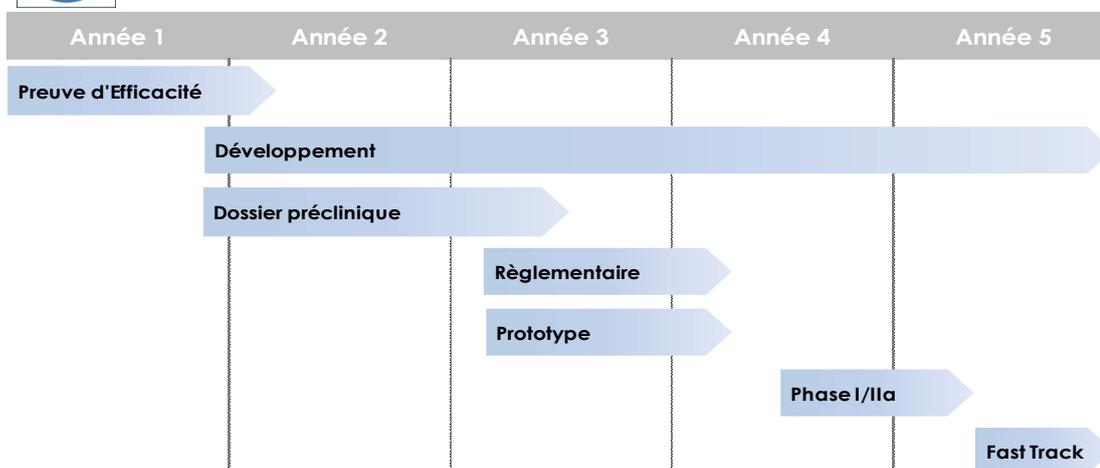
- année 1 : 1 chercheur (jeune Docteur)
- année 2 : 1 chef de projet

## Prévision d'embauche après la Preuve d'Efficacité

	Année 1	Année 2	Année 3
	(en K€)		
<b>1 PhD</b>		160	160
<b>1 Chef de projet</b>			150
<b>Total</b>		<b>160</b>	<b>310</b>



### Etapes de Recherche et Développement à venir



Le schéma suppose des ressources optimales.

### 4.2.1 Le Produit

Cell Constraint & Cancer SA développe un procédé (breveté) permettant de traiter le cancer en utilisant des moyens purement physiques et non pas biologiques : autrement dit, il ne s'agit pas d'un médicament, d'une molécule, d'une manipulation biologique, génétique ou immunologique, d'une thérapie cellulaire.

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 protège la possibilité d'appliquer « un champ de contrainte » (soit un ensemble de pressions réparties dans la tumeur) à un tissu in vivo. Il s'agit de positionner des nanoparticules magnétisables autour des tumeurs puis d'appliquer un gradient de champ magnétique à l'ensemble tumeur/nanoparticules, depuis l'extérieur. Il en résulte un « champ de contrainte » appliqué à la tumeur.

On sait depuis plus de 10 ans qu'un champ de contrainte appliqué 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 (M. Paszek 2005, F. Montel 2011 et d'autres).

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.

Le produit se définit comme l'association de deux dispositifs médicaux :

- **un générateur de gradient de champ magnétique** situé à l'extérieur du patient. Ce générateur sera chez le patient assez semblable en volume, coût, alimentation, à une actuelle IRM et contient donc des aimants supraconducteurs.

- **des nanoparticules magnétisables** situées dans les vaisseaux autour de la tumeur (néoangiogénèse). Ces particules servent de bioactionneur et transforment l'énergie magnétique en énergie mécanique.

Ces nanoparticules ferriques sont vectorisées vers les intégrines alpha v beta 3, surexprimées dans les néovaisseaux tumoraux.

### 4.3 LE MARCHÉ

Ce marché est mondial d'emblée. Il s'agit d'un marché très réglementé. Les dossiers de Dispositifs Médicaux (DM) de classe III sont soumis aux autorités de tutelle sanitaire, en Europe pays par pays, aux USA à la FDA.

Les acheteurs sont, en France, les hôpitaux publics (d'abord CHU puis CH qui ont une radiothérapie et un service d'oncologie) et les centres de lutte contre le cancer (privés à but non lucratif) en commençant par les centres les plus importants.

Pour le Générateur de Gradient de Champ Magnétique (GGCM) qui est un « équipement lourd » pour les directions hospitalières, donc soumis à planification et autorisation ministérielle, il faut prévoir une négociation pour l'installation des premiers appareils avec un cahier des charges incluant un local protégé, une formation, une maintenance, des upgradings, etc.).

Le remboursement par la sécurité sociale devrait être similaire à ce qui existe aujourd'hui pour la radiothérapie (lettre-clef, comme le Z, en fonction de la durée, du nombre de séances...)

Pour les consommables, NanoParticules (NP), l'acheteur est l'hôpital, le payeur la sécurité sociale avec des contrats annuels. Le remboursement passe par une procédure ministérielle classique.

Les 10 millions de patients qui meurent chaque année d'un cancer et sont donc des échecs thérapeutiques sont, à terme, des utilisateurs potentiels du traitement.

#### Estimation des prix

On peut estimer le prix de vente d'un GGCM à 2 M€.

Les NP pourraient obtenir un bon prix unitaire : 3 000 €.

#### Le Marché en France

Le modèle économique est comparable à l'installation des derniers équipements lourds de cancérologie. Sans remonter jusqu'aux remplacements des Cobalts par des accélérateurs linéaires (dernier exemple d'appareil de traitement) ou aux scanners, les IRM et les TEP (PET Scan en anglais) sont des appareils d'imagerie qui se sont révélés rapidement indispensables pour le traitement des patients atteints de cancer.

La courbe d'implantation en France et plus généralement dans les pays à Sécurité Sociale au sens Européen du terme, est similaire pour des équipements lourds.

D'abord une phase de test, technique et clinique sous contrôle ministériel dans des centres de référence ; puis une croissance exponentielle pour répondre aux besoins de bassins de population de plus en plus étroits. Enfin une croissance linéaire suivie d'un plateau de marché mature.

Au total une courbe en S sur 10 ans.

Rappelons que ce type d'appareil reçoit d'abord une autorisation pour un organe donné. Par exemple le scanner a d'abord été utilisé pour l'imagerie cérébrale, puis d'autres indications entraînent une accélération du marché.

#### **Pour la seule indication : Cancer du Pancréas localement évolué, sur le seul marché français**

	<b>Année 1 (Centres de référence)</b>	<b>Année 2 (CHU et CLCC de grand volume)</b>	<b>Année 3</b>
Appareils	3	5	8
CA	6 M€	10 M€	16 M€

#### **Ensuite, nouvelles Indications**

	<b>Année 4</b>	<b>Année 5</b>
Facteur multiplicatif (exemple : glioblastome)	x2	x2
Appareils	10	20
CA	20 M€	40 M€

Ensuite, années 5 à 10 : 20/an ; 40 M€/an

#### **Consommables : exemple sur le Cancer du Pancréas**

	<b>Année 1</b>	<b>Année 2</b>	<b>Année 3</b>	<b>Année 4</b>	<b>Année 5</b>
CA cumulatif	1,125 M€	3 M€	6 M€	13 M€	27,5 M€

Sur la base de 375 patients par an traités pendant 15 jours chacun avec une seule injection.

Puis, croissance linéaire de + 14,5 M€ / an.

Là encore, un facteur multiplicatif, en fonction des indications et extensions d'indication, est à prendre en compte, non représenté sur cet exemple.

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 la R&D avec des « timelines, deliverables et milestones » et des apports en fonds propres déterminés à l'avance en fonction du respect d'un cahier des charges de développement. Pour cela il faut enclencher un cercle vertueux avec publication des résultats dans une grande revue, participation à des congrès pertinents. Les approches des industriels se font ensuite très naturellement sur la base de co-développement précédant une licence ou un rachat.

## 4.4 LES ACTIVITES DE CC&C - Résumé du développement scientifique

### La culture de cellules cancéreuses

- **En 3D (3 Dimensions) in vitro**

L'apparition des techniques de culture cellulaires/tissulaires en 3 Dimensions ont permis d'étudier l'influence des pressions sur les tissus en culture dans une configuration bien plus proche de la physiologie que les anciennes cultures en 2 Dimensions. Des pressions peuvent alors être transmises de l'extérieur de la culture aux cellules/tissus cultivées, qui peuvent correspondre à des pressions de 100 à 2 000 Pa (Pascal) entraînées par une augmentation de la tension superficielle dans la publication princeps, de M Paszek en 2005. Ces pressions sont celles qui permettent dans un modèle de cancer du sein 3D in vitro de reverser la cancérisation d'un « acinus mammaire ». Un acinus est la petite unité élémentaire, sphérique, de sécrétion du lait par la glande mammaire. Une autre publication (F Montel, 2011) a confirmé ces résultats sur un autre modèle et en utilisant la pression osmotique.

D'autres auteurs (M. Bissell, M. Olcum, R. Jain...) ont utilisé d'autres modèles et d'autres signaux mécaniques.

- **En 3D (3 dimensions) in vivo**

### Preuve de Concept

#### Faisabilité

La société Altran qui nous a conseillés en électrotechnie et a réalisé la première étude de faisabilité a travaillé avec nous au début 2011 et a mesuré les gradients des aimants fixes utilisés. Leurs mesures confirment les estimations faites en 2008 et donnent des valeurs en T/cm (Tesla par cm) compatibles avec une action biologique.

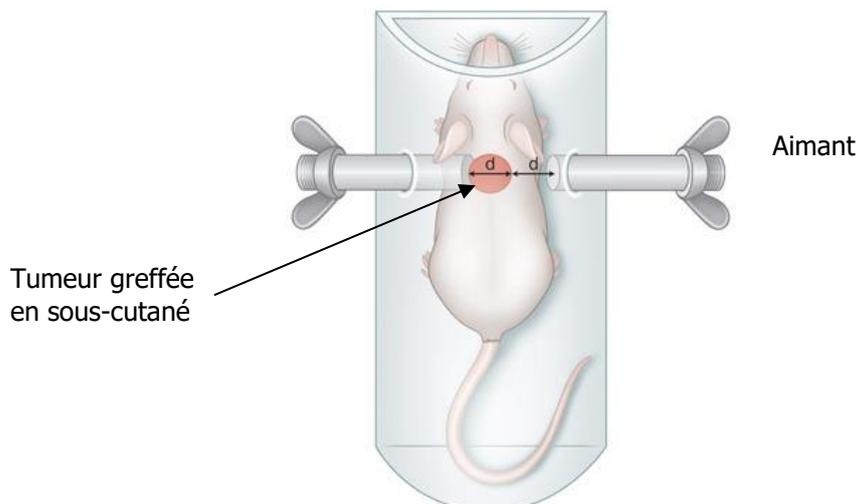
De même la société Oncodesign a montré en fin 2010, sur une étude chez la souris, avec des nanoparticules ferriques de 100 nm mélangées à des cellules de même type que celles utilisées in vitro (MDA-MB 321) que d'une part les concentrations en fer étaient suffisantes et que d'autre part les particules ne pénétraient pas dans les cellules tumorales mais restaient autour, permettant une action à distance, comme l'exige la technologie développée.

Les cellules tumorales sont injectées chez la souris où elles forment une tumeur. Elles sont injectées en sous cutané en même temps que les NanoParticules (NP). Les NP se répartissent autour de la tumeur en raison de la grande différence d'énergie libre de surface.

La tumeur contenant les particules est mise dans un gradient de champ magnétique.

Notre hypothèse est confirmée : le champ de contrainte, transmis par les nanoparticules, s'exerce sur les cellules tumorales, et, selon les paramétrages (taille/densité/composition des particules ; amplitude, fréquence du champ magnétique), module leur expression phénotypique.

Le dispositif expérimental utilisé d'abord en faisabilité puis en preuve de concept in vivo est représenté sur la figure ci-dessous :



**Preuve de Concept :** le concept a été validé en 2016.

Il existe une différence significative entre le groupe traité et les groupes témoins. Cette différence porte sur le volume de la tumeur mesuré in vivo qui est très significativement diminuée ( $p=0.015$ ) dans le groupe traité par rapport aux 3 groupes témoins (avec particules et sans gradient, avec gradient et sans particules, sans gradient ni particules). Il existe également une différence significative en faveur du groupe traité quand on mesure la surface de la tumeur vivante, ex vivo, sur des coupes histologiques numérisées ( $p<0.05$ ).

## Résultats

Groupes de souris greffées	Volume Tumoral Médian (mm <sup>3</sup> )	p (significativité de la différence)
Groupes traités	529	p = 0,015
Groupes témoins*	1 334	
Moyenne (en mm <sup>2</sup> )	Superficie Tumorale sur coupes histologiques numérisés ex vivo	
Groupes traités	7,7	p = 0,001
Groupes témoins	23,1 ; 21,4 ; 26,8	

\* Trois groupes de souris : avec particules seules ; avec gradient seul ; sans particules ni gradient

## In vivo : Preuve d'Efficacité

### Les principes

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

La méthode s'intègre dans l'actuelle conception de la cancérogénèse : impossibilité de penser la transformation cancéreuse sans intégrer l'interaction Matrice Extra Cellulaire (MEC ou stroma) / tissu cancéreux ; orientation de la thérapeutique cancéreuse vers une modulation du phénotype plutôt que vers la recherche de « la mort de la dernière cellule ».

La MEC (ou stroma) a longtemps été considérée comme un « tissu de soutien » sans rôle précis. Elle est devenue 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 normale des tissus d'où naissent la plupart des cancers (les épithéliums).

Aujourd'hui, la MEC est d'abord un des deux tissus qui compose l'organe cancer et elle est située autour du tissu tumoral proprement dit.

L'arrivée de l'Oncologie Physique dans le raisonnement scientifique de la biologie consiste à intégrer la mécanique dans les signaux qu'envoie le (micro)environnement (la MEC) aux cellules 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.

On citera Mina Bissell, 2009 : « en cancérologie, le phénotype tissulaire est dominant par rapport au génotype cellulaire ». On en connaît une partie des 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'expérimentation

L'expérimentation animale sera précédée de deux études de faisabilité.

Faisabilité biologique comparant l'apport en fer par des **NanoParticules vectorisées** et par des **Liposomes** vectorisés chargés en fer.

La comparaison se fera sur :

- Injection des particules et liposomes dans un lot de 2 fois 12 souris greffées à 8 jours d'intervalle, puis dosage du fer dans les tumeurs prélevées ultérieurement, à 1 heure, 3 jours, 1 semaine, 2 semaines.

Choix du vecteur et possible adaptation du protocole d'injection s'il apparaît une décroissance significative de la quantité de fer à 8 jours.

## **Faisabilité physique**

Sur un lot de 6 souris greffées, injection du vecteur choisi en conditions réelles de traitement dans le générateur de gradient avec anesthésie d'une heure. Surveillance de la température corporelle, mortalité, autopsies.

## **Expérimentation randomisée**

Amplification *in vivo* des greffons de cancer humain du pancréas, provenant de "PDX" (déchets opératoires, obtenus après consentement du patient) ; 10 semaines.

## **Greffe orthotopique**

Constitution aléatoire de 4 groupes de souris.

**Le groupe traité** : 24 souris injectées et soumises à un gradient ;

### **Les groupes témoins :**

- 12 souris en évolution spontanée sans injection ni gradient ;
- 12 souris avec injection sans gradient ;
- 12 souris sans injection avec gradient.

Les chiffres sont donnés sous réserve de l'approbation du plan d'analyse statistique.

**Traitement** : exposition au gradient, sous anesthésie, pendant 1 heure par jour, pendant 5 jours par semaine, pendant 2 semaines, chez 36 souris

A raison de 6 souris par jour : 36 semaines.

### **Monitoring :**

Du volume tumoral *in vivo* par ultrasons 3 fois par semaine.

Radiographies 1 fois par semaine

Prélèvements à une semaine, par sacrifice, de 1 lot de 6 animaux dans le groupe traité et de 4 dans le groupe gradient seul, pour mesure du volume tumoral histologique, quantification du fer péri tumoral.

Monitoring quotidien du bien-être, du comportement et de l'éventuelle mortalité. Si mortalité ou nécessité de sacrifice pour inconfort, prélèvements pour histologie et dosage du fer, et remplacement de la souris dans son groupe.

Après 15 jours de traitement, sacrifice, autopsie macroscopique.

Recueil des tumeurs et partage en 2 parties : une moitié congelée (snap-frozen) l'autre dans la formaline pour expédition au laboratoire d'anatomopathologie.

### **Histologie :**

Marqueurs habituels de l'apoptose, de la croissance, de la mort cellulaire et estimation de la différenciation.

### **Histologie quantitative :**

Mesure du coefficient de fractalité tumorale sur coupes digitalisées.

### **Rapports :**

Assurance de qualité.

Expérimental.

Statistiques.

Articles : après faisabilité ; après résultats de l'expérimentation randomisée.

## **4.5 OBJECTIFS ET FINALITES DU PROJET**

L'**objectif du projet de Preuve d'Efficacité** est de mettre au point une méthode pour être actif sur un tissu cancéreux dans un modèle animal : la transplantation "orthotopique" (pe."pancréas dans pancréas"), le modèle actuellement le plus pertinent pour une possible extrapolation à l'humain.

Passer de la Preuve de Concept à la Preuve d'Efficacité est un changement d'échelle et nécessite deux nouveaux dispositifs : un générateur de gradient et des NP vectorisées. Mais il est essentiel de souligner qu'en utilisant une méthode physique (et non pas biologique) d'action sur les tissus, on élimine presque totalement l'aléa du biologique. Cet aléa du biologique qui est celui de l'industrie pharmaceutique et qui porte sur l'efficacité mais surtout sur la toxicité est ici réduit à peu de choses même si, après la phase animale, en application à l'Humain, il peut y avoir des surprises.

Cet aléa est ce qui envoie 9 candidats – médicament sur 10 à la poubelle.

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.

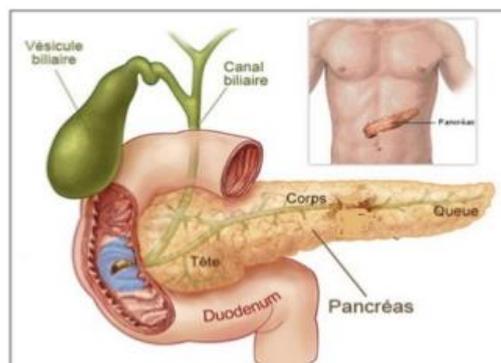
A partir de cette Preuve d'Efficacité in vivo la probabilité d'une efficacité conservée chez l'Homme est bien plus grande que dans le développement d'une « molécule ».

**Le principe reste le même** : notre brevet protège la possibilité d'appliquer « un champ de contrainte » (qu'on peut approximer en première intention à un ensemble de forces et pressions ou, en élargissant le concept, à un champ tensoriel) à un tissu in vivo. Il s'agit de positionner des nanoparticules magnétisables autour des tumeurs puis d'appliquer un gradient de champ magnétique à l'ensemble tumeur/nanoparticules, depuis l'extérieur. Les nanoparticules se comportent alors comme des « BioActionneurs » transformant l'énergie magnétique en énergie mécanique. Il en résulte une contrainte, une pression appliquée à la tumeur.

La première indication : le cancer du pancréas.

## **4.6 JUSTIFICATION MEDICALE**

Le pancréas est un organe situé très profondément dans l'abdomen.

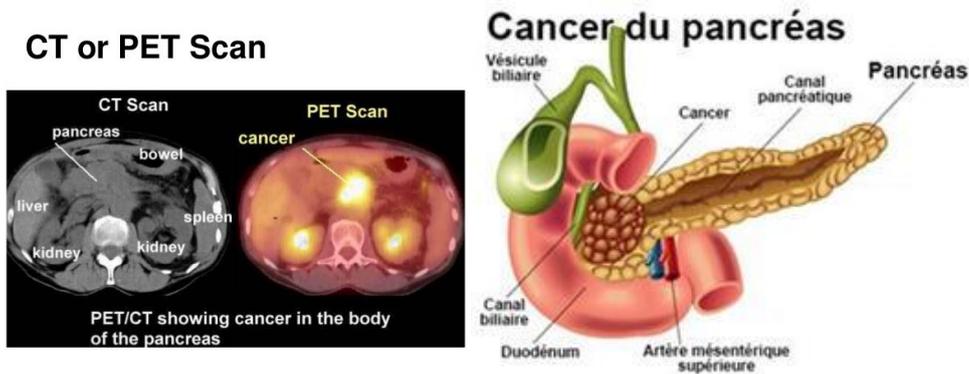


Le cancer du pancréas est une tumeur maligne dont le pronostic reste globalement très mauvais. Les chances de survie à 5 ans varient de 5 % pour les cancers non opérables, à 30 % lorsque la tumeur pouvait être opérée lors de la découverte.

En France, il y a eu 12 000 nouveaux cas en 2016 et 11 000 morts et ces chiffres augmentent d'année en année.

Le diagnostic du cancer du pancréas est le plus souvent réalisé à un stade avancé de la maladie, ce qui explique pourquoi la survie à 5 ans est aussi médiocre. Le nombre de nouveaux cas augmente d'année en année et, pour la première fois, il y a eu en 2016 plus de morts par cancer du pancréas que par cancer du sein.

Il n'y a aucun progrès apporté par les thérapies ciblées.



Scanner (CT Scan) et TEP (PET Scan)

Un scanner (à gauche) et une TEP (à droite) montrant un cancer du pancréas.

Il n’y a pas de cause connue au cancer du pancréas, ni à son augmentation partout dans le monde.

La chirurgie est le traitement de référence, le seul qui guérit, si l’état du patient le permet. Il s’agit d’une intervention lourde et difficile.

Mais on l’a vu, les patients opérables d’emblée ne sont qu’une minorité : 10 % et une majorité d’entre eux récidiveront.

La chimiothérapie, jusqu’il y a peu, était exclusivement palliative. L’introduction récente du protocole ‘Folfirinox’ (aux US souvent Abraxane Gemcitabine), association de 3 chimiothérapies, a permis de rendre opérables des tumeurs non opérables d’emblée et de prolonger significativement la survie en palliatif. Mais ce protocole, très lourd, n’est applicable qu’à une minorité de patients.

L’immunothérapie est une réelle et passionnante innovation. Elle est à ses débuts et, en pancréas, on ne discerne pas encore ses possibles applications, sauf chez une très petite minorité de patients dits ‘à instabilité microsatellitaire’.

Le traitement du cancer du pancréas est, quelle que soit la technique utilisée, un processus lourd, complexe et incertain.

Face aux traitements existants, Cell Constraint & Cancer propose une nouvelle approche du traitement du cancer du pancréas en utilisant des signaux mécaniques et non pas les signaux biologiques (molécule, médicament, immunologie).

Dans le monde il y a 400 000 nouveaux cas de cancer du pancréas par an.

## **4.7 CONCURRENCE**

Il n’y a pas à ce jour de concurrence directe utilisant les signaux mécaniques in vivo à usage thérapeutique.

Les Thérapies ciblées et surtout l’immunothérapie sont à considérer comme synergiques. En effet, l’immunothérapie est le premier traitement efficace anti cancéreux qui prend en compte l’interaction entre la tumeur et la matrice et des articles récents (A. Miyazawa et al., 2018, J Hong et al., 20016) montrent que la rigidité de la matrice augmente la possibilité d’immunothérapie. La probabilité de synergies entre l’immunothérapie et l’utilisation des signaux mécaniques.

## **4.8 CONTEXTE ET ENJEUX SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES**

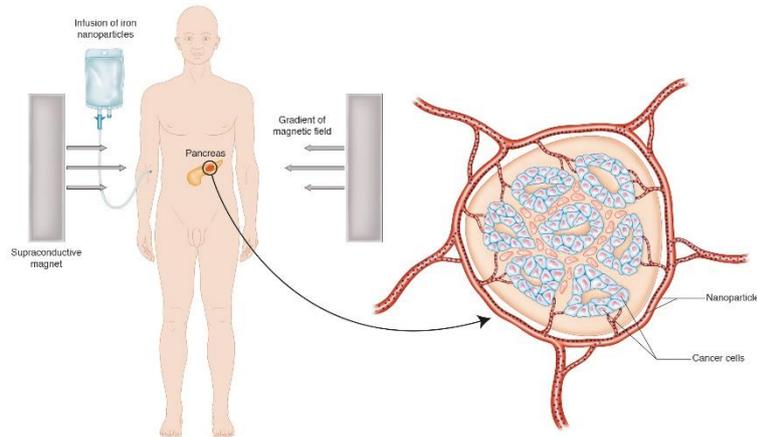
### **Etat de l’art de l’instrumentation et du produit injectable**

La conception et la construction de Générateurs de Gradient de Champ Magnétique (GGCM) sont du domaine de l’électrotechnie, science de l’ingénieur maîtrisée de longue date.

Pour la Preuve de Concept publiée le 21 avril 2016, des aimants permanents ont été utilisés comme GGCM.

Pour la Preuve d'Effacité, un démonstrateur animal constitué d'électro-aimants dédiés à cette utilisation a été conçu par le G2E Lab (CNRS Grenoble). Mais des GGCM sont déjà fabriqués par l'industrie de l'imagerie médicale pour une nouvelle technique (Magnetic Particles Imaging) et pourraient être utilisés pour nos besoins.

Pour l'utilisation chez le patient, il sera nécessaire d'utiliser des aimants supra-conducteurs. Le prototype de GGCM à usage humain aura un volume, un coût de fabrication et un prix (2 M€) semblables à ceux d'une actuelle IRM, ce qui explique que nous recherchons un partenariat industriel avec un fabricant de ce type d'appareil.



La conception et la fabrication de nanoparticules ferriques vectorisées sont bien maîtrisées. De nombreux laboratoires publics et privés ont ce savoir-faire.

L'adoption de ces deux technologies à usage thérapeutique in vivo est du domaine d'industriels possédant des départements de R&D capables de suivre les normes en usage dans les produits de santé.

## **4.9 STRATEGIE DE DEVELOPPEMENT**

Nous pensons que l'étape décisive est la Preuve d'Effacité in vivo qui signe la fin du développement, suivie de la publication d'un article dans une grande revue scientifique et de présentations en congrès.

Pour réunir les fonds nécessaires le recours à l'épargne privée 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. Après l'épargne privée par réseau classique, 2018 doit être l'année de la réussite de la levée de fonds par « crowdfunding ».

Le développement est celui d'un produit à usage thérapeutique : développement pré-clinique puis clinique.

Dès la fin de la recherche, CC&C cherchera des partenaires industriels pour co-construire le prototype à usage humain, faire fabriquer les nanoparticules (ou liposomes).

## **4.10 LE RETOUR SUR INVESTISSEMENT ET LE MARCHÉ**

### **4.10.1. 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 modestes en raison de l'utilisation de composants déjà connus, générateur et particules. Les partenaires industriels seraient dans l'idéal des constructeurs de matériel de type imagerie médicale, ou des fabricants de produits de contraste nanoparticulaires pour l'IRM.

Les premières étapes de développement sont peu coûteuses.

La Propriété Intellectuelle nécessite un investissement sur des années, en coordonnant les équipes d'électrotechnique et de biologie.

Le retour sur investissement est court pour une méthode thérapeutique, ce qui s'explique par l'utilisation des lois de la physique permettant la modélisation et un développement en parallèle.

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

## 4.10.2. Marché Potentiel

Notre première indication concernera les cancers du pancréas. La première indication sera les cancers localement évolués (locally advanced) du pancréas, soit 30 % de ces cancers. Le but est de les rendre opérables, la chirurgie étant encore aujourd'hui le seul moyen de guérir un cancer du pancréas.

### 1) Quelques chiffres

Aux USA en 2018 (prévisions)



C'est un cancer en augmentation : aujourd'hui quatrième cause de mortalité par cancer. En 2016, il y a eu plus de morts, en Europe, par cancer du pancréas que par cancer du sein.

Deux indications sont possibles :

- la première pour les 'Locally Advanced' (localement évolués) *id est* inopérables d'emblée mais sans métastases, en vue de les rendre opérables.
- la seconde pour les métastatiques d'emblée avec comme objectif la palliation des signes et symptômes.

L'obtention d'une indication passe par une étude clinique. La première étude clinique prévue est dans les Localement Evolués. Cette étude, comme les suivantes, est de courte durée (<1 an) et sur peu de patients, donc peu coûteuse.

Les cancers du pancréas localement évolués représentant environ 30% des patients soit environ 12 000 patients/an aux USA. Les indications suivantes seront les cancers dont le traitement actuel est très insuffisant (cancer primitif du cerveau, du foie...). Mais, à terme, les 10 millions de morts par an sont des échecs des traitements, donc à terme des bénéficiaires potentiels de cette nouvelle approche de la cancérologie.

### 2) Traitement

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.

Une machine de ce type pourrait avoir un prix de l'ordre des IRM (2 M€).

Un consommable pourrait avoir une forte marge, comme c'est souvent le cas quand il y a couplage avec une machine, et être de l'ordre de 3 000 € par injection.

### 3) Stratégie de marché

On s'adresse d'abord à un cancer avec très peu de ressources thérapeutiques comme le pancréas et sans développement de traitement nouveau (comme les thérapies ciblées ou l'immunothérapie) et changeant de manière significative la survie globale.

**Le futur** : peu de solutions thérapeutiques actuelles, pas d'innovation majeure prévisible, cancer localement évolué/métastatique ; ceci peut être décliné sur de nombreuses localisations : cancer primitif du foie, Voies Biliaires Primitives, glioblastome (cerveau), rectum, œsophage, ORL, etc. Au total ce sont peut-être un quart des un million de nouveaux patients aux US qui pourraient être concernés.

Certaines de ces tumeurs sont peu présentes dans les pays dits occidentaux mais, en revanche, très communes en Asie, comme le cancer de l'estomac ou le cancer primitif du foie.

L'installation de ce type de machine, pays par pays est un peu 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 en anglais).

On a donc un modèle à croissance en courbe S avec d'abord une croissance exponentielle s'étalant sur 5 à 6 ans, puis un accroissement linéaire sur 10 ans.

## **4.11 FACTEURS DE RISQUE**

### **4.11.1. 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 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 disséminables dans l'environnement ou accumulables dans l'organisme.

### **4.11.2. 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 du consommable. 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.

### **4.11.3. Risque financier**

CC&C est une « Start-up » de Med Tech. 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 ou apport en compte courant. Toute trésorerie investie le serait en monétaire ou équivalent.

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.

### **4.11.4. 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 et quantifiables. L'application d'une méthode physique est garante du caractère moins aléatoire que celui du développement d'une molécule à vocation thérapeutique. On peut prédire – avec les précautions d'usage – que, contrairement aux molécules qui sont éliminées à 80% au cours du développement pour des raisons de toxicité, ce que nous connaissons de l'utilisation des gradients de champ et des nanoparticules de ce type chez l'être humain, font prédire une bonne tolérance.

### **4.11.5. Risques liés à la non-réalisation de la présente augmentation de capital**

Afin de pourvoir au financement de son activité de Recherche pour les trois années à venir, la société a décidé d'augmenter son capital par émission de 79 015 BSA à exercer au prix unitaire de 20 € jusqu'au 31 décembre 2018.

La technique consistant à émettre des bons de souscription d'actions au lieu d'une émission directe d'actions apporte davantage de souplesse à la société dans l'organisation de la collecte de capitaux et évite le risque, pour la société et pour les souscripteurs, de non-réalisation de l'augmentation de capital. En effet, une émission directe d'actions nécessite la constatation d'au moins les trois quarts de l'augmentation de capital qui a été décidée alors qu'aucun minimum n'est nécessaire pour constater l'exercice de bons de souscription en actions.

### **4.11.6. Risques liés à l'organisation de la société**

Les points les plus sensibles sont les dirigeants et l'encadrement, l'externalisation ainsi que la recherche d'investisseurs.

L'activité de la Société est fortement dépendante de la qualité et du niveau d'expertise de son futur personnel scientifique ainsi que de son personnel d'encadrement. La dépendance de la Société à l'égard de son équipe scientifique et de direction constitue un enjeu essentiel dans l'analyse de ses perspectives de croissance. La poursuite de la croissance de la Société dépend ainsi de sa capacité à attirer, motiver et conserver un personnel hautement qualifié. Ainsi, dans les prochaines années, la Société devra mettre en œuvre un recrutement de personnel hautement qualifié, capable de mener des activités de recherche et de développement ou commerciales à haute valeur ajoutée.

Actuellement, les partenaires académiques assurent le soutien de notre expertise. Pour mener à bien ses programmes de développement, la Société pilotera ses projets au travers d'une équipe de recherche et développement interne, légère, et fera largement appel à l'externalisation auprès de sociétés spécialisés pour la conduite des études.

#### **4.11.7. Faits exceptionnels et litiges**

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.

# Chapitre 5

## BILAN ET COMPTE DE RESULTAT

Documents disponibles sur le site : <http://new.cellconstraintcancer.com/fr/actualites-financieres/nos-resultats-financiers-2017-bilan-compte-de-resultat/>

## Chapitre 6

### RENSEIGNEMENT CONCERNANT L'ADMINISTRATION ET LA DIRECTION DE CC&C SA

#### 6.1 CONSEIL D'ADMINISTRATION

La Société revêt la forme d'une Société Anonyme à Conseil d'Administration dont le fonctionnement est exposé dans les statuts (disponibles sur demande).

Conformément aux dispositions statutaires, le Conseil d'Administration est composé de trois (3) membres au moins et de dix-huit (18) membres au plus.

Le conseil est composé à ce jour de :

Nom	Mandat et fonction	Début du mandat	Fin du mandat	Nombre d'actions détenues
Barthélémy BROUSSEL	Président	30 avril 2014	AGO statuant sur les comptes au 31/12/2020	157
Albert ROUDAUT	Administrateur	3 juin 2016	AGO statuant sur les comptes au 31/12/2022	2 765
Vincent BROUSSEL	Administrateur	30 avril 2014	AGO statuant sur les comptes au 31/12/2020	7

Le Conseil pourra s'élargir à d'autres personnes qui auront souscrit aux actions émises à l'occasion de la présente augmentation de capital.

#### 6.2 CONDAMNATION POUR FRAUDE, PROCEDURE DE LIQUIDATION, SANCTION A L'EGARD DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

A la connaissance de la Société, au cours des cinq dernières années :

- aucun Administrateur n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur ;
- aucun Administrateur n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires.

#### 6.3 AUTRES MANDATS EXERCES PAR LES DIRIGEANTS ET LES ADMINISTRATEURS DEPUIS LES CINQ (5) DERNIERES ANNEES

Nom	Adresse	Mandat et fonction	Autres mandats exercés	Mandats exercés au cours des 5 dernières années
Barthélémy BROUSSEL	10, bd Louis Salvator F13006 Marseille	Président	non	Administrateur CC & C
Albert ROUDAUT	26, rue de la rivière 72190 Saint-Pavace	Administrateur	non	aucun
Vincent BROUSSEL	51, rue Mouzaia – 75019 Paris	Administrateur	non	aucun

## **6.4 CONFLITS D'INTERET AU SEIN DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE LA DIRECTION GENERALE**

Néant

## **6.5 REMUNERATIONS ET AVANTAGES**

### **6.5.1 Rémunérations et avantages en nature des dirigeants**

Barthélémy Brossel est salarié au SMIC à temps partiel en tant que responsable communication.

### **6.5.2 Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages au profit des dirigeants**

Aucune provision n'a été constituée à ce titre.

## **6.6 FONCTIONNEMENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION**

### **6.6.1 Administrateurs et mandats**

Les administrateurs visés au paragraphe 6.1. ci-dessus ont été désignés dans les statuts et verront donc leur mandat expirer à l'issue de l'Assemblée Générale Ordinaire des Actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice social clos le 31 décembre 2020.

## **6.7 CONTRATS ENTRE LES ADMINISTRATEURS ET LA SOCIETE**

Voir § 6.5.1

## **6.8 COMITE D'AUDIT ET DE REMUNERATION DE CC&C**

Il n'est pas envisagé à court terme de mettre en place un comité d'audit et/ou de rémunération au sein de la Société, compte tenu de sa taille et de la répartition des compétences envisagée pour exercer son activité.

## **6.9 GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE**

La Société ne suit pas les recommandations du gouvernement d'entreprise des sociétés dont les titres sont admis à la négociation sur un marché réglementé.

Compte tenu de sa taille, la Société ne considère pas l'application de telles recommandations comme essentielles ni pertinente à ce stade.

## **6.10 PLAN D'ATTRIBUTION D' ACTIONS**

Néant

## **6.11 INFORMATIONS SUR LES OPERATIONS CONCLUES AVEC LES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION**

Néant

### **6.11.1 Conventions en vigueur sur l'exercice en cours**

Néant

### **6.11.2. Prêts et garanties accordés ou constitués en faveur des organes d'administration et de direction**

Néant

## **6.12 INTERESSEMENT DU PERSONNEL**

Il n'est actuellement programmé aucune forme d'intéressement des salariés par la mise en place d'un Plan d'épargne d'Entreprise (P.E.E) ou par toute autre technique.

La mise en place d'un tel moyen de motivation et de fidélisation des salariés pourra être proposée ultérieurement en Assemblée Générale des actionnaires.

## **6.13 COMMISSAIRE AUX COMPTES**

Voir § 1.3

## Chapitre 7

# EVOLUTIONS RECENTES ET PERSPECTIVES D'AVENIR DE CC&C SA

### 7.1 EVOLUTION RECENTE

Un article présentant la validation de la Preuve de Concept a été publié le 21 avril 2016 par la revue PloS One par R Brossel et al. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0152885>

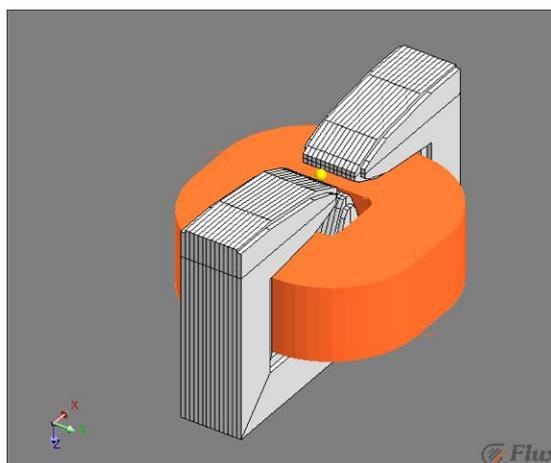
Une présentation a été faite le 26 juin 2016 à Boston au congrès de l'AACR et publiée dans Cancer Research.

<http://actucancerpancreas.blogspot.fr/2016/05/abstract-qui-sera-presente-par-remy.html>

Par ailleurs, le brevet PCT/WO2015/004285 déposé le 12/07/2013 est en cours de « procédure de phase nationale » en Europe, Etats-Unis et Japon. <http://www.google.dj/patents/WO2015004285A1?cl=en>

### **Une collaboration sur plusieurs années avec le G2Elab débouche sur le plan d'un générateur de gradient**

Le G2Elab est une référence en Europe sur l'électromagnétisme. Ce fut le laboratoire de Louis Noël (Nobel 1970), c'est aujourd'hui un des laboratoires du CNRS les plus innovants dans cette discipline. Le générateur conçu au G2Elab est original dans sa conception.



Tumeur de 1 cm de diamètre, en jaune  
Electroaimant en orange avec trois pôles entourant la tumeur

Il permet de délivrer un gradient important (50 T/cm) au milieu d'un animal de 3 cm de diamètre, dans une tumeur de 1 cm de diamètre.

Il est prévu un refroidissement par circulation d'eau.

Ce générateur a été conçu pour être compatible avec l'environnement d'un laboratoire d'expérimentation animale.

### **Deux autres partenariats**

CC&C a présenté son projet à France Life Imaging (FLI) début 2017 puis, peu après, au Centre de Recherche sur l'Inflammation et le Cancer (CRI).

Ces deux réseaux de laboratoires publics (CNRS, CEA, AP-H...) fournissent à des investigateurs des plateformes techniques et une animalerie.

Le CRI travaille actuellement sur notre modèle : cancer humain du pancréas dans du pancréas de rongeur.

Dans ces deux réseaux, il y a une majorité de scientifiques non biologistes, ce qui facilite le dialogue.

Un projet de financement européen sera déposé en juin 2018 avec ces partenaires ainsi que deux autres laboratoires académiques : un en Belgique pour les nanoparticules, l'autre en Grèce pour étudier des liposomes chargés en fer. Une expérimentation animale est prévue avec l'Université de Stanford (Californie), financée par le National Cancer Institute.

### **Le brevet**

Une valorisation du dépôt de brevet a été faite à 353 192 euros. Ce dépôt de brevet représente le seul actif de CC&C. Une valorisation de la société a été faite, que vous trouverez sur l'infographie de ce prospectus.

### **Retour sur Investissement**

La sortie prévue passe par une période de coopération avec un industriel maîtrisant la technique des aimants supraconducteurs nécessaires chez le patient.

Cette période, habituellement inférieure à 2 ans, comprendra les habituels Milestone, Deliverables, Go/ No Go et doit déboucher sur un rachat de CC&C par cet industriel, à une échelle de temps de 4 à 5 ans.

Par analogie, on se rappellera le destin récent de sociétés de Biotech en immunothérapie : concept dans les années 90's, dépôts de brevet au début du XXIème siècle et rachat dans les années 2010 pour des montants entre 400 M\$ et 2 B\$.

Certes, analogie n'est pas comparaison (temps de développement long puisque produit biologique, aléa biologique) mais les ordres de grandeur seront les mêmes.

## **7.2 PERSPECTIVES DE DEVELOPPEMENT DE L'ONCOLOGIE PHYSIQUE**

Le concept, encore peu 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 Oncology » a des retombées dans de nombreux champs scientifiques : ingénierie tissulaire, morphogénèse, embryologie, 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' « Oncologie Physique » donne lieu à des articles de plus en plus nombreux, mais pas à des projets thérapeutiques en concurrence avec le nôtre.

Aux USA, le NCI a promu dès 2009 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.

## **7.3 LES MOYENS DU DEVELOPPEMENT**

CC&C doit financer la fin de la recherche, soit la Preuve d'Efficacité.

Le coût total de cette fin de recherche est estimé à 250 K€.

Le développement est lui estimé à 5 M€ (3 M€ pour le pré-clinique et 2 M€ pour le clinique) et passera par un accord avec un industriel.

Plusieurs instruments de financement pour assurer la pérennité de l'entreprise sont envisagés :

- 1) – poursuite des augmentations de capital,
- 2) – participation à un consortium de recherche en association avec des organismes de recherche publique dès que notre trésorerie le permettra,
- 3) – accès au Marché Libre, également conditionné par notre trésorerie,
- 4) – appel à des investisseurs et Business Angels pour cette période d'amorçage, traditionnellement la plus difficile à financer.

## **7.4 PERSPECTIVES DE DEVELOPPEMENT INDUSTRIEL**

Le développement industriel passe par une collaboration suivie d'une incorporation dans une des entreprises qui maîtrisent les aimants supraconducteurs à usage médical, soit une douzaine de firmes dans le monde.

Le contact avec la DG ou les cellules de veille technologique de ces entreprises se fera dès la fin de la Preuve d'Efficacité, donc une fois établie la crédibilité clinique de la méthode.

## **7.5 BIBLIOGRAPHIE**

Une bonne introduction en Anglais à "Forces et Cancer"

Erika Jonietz « The forces of Cancer »

Nature, 22 novembre 2012, 491, S56-S57

<http://www.nature.com/naturejobs/science/articles/10.1038/491S56a>

### **L'article de référence**

Matthew J Paszek, Nastaran Zahir, Kandice R Johnson et al.

Tensional homeostasis and the malignant phenotype

Cancer Cell 2005, 8; 241-254

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610805002680>

### **Une publication de l'institut Curie/ESPCI**

Fabien Montel, Morgan Delarue, Jens Elgeti et al

Isotropic stress reduces cell proliferation in tumor spheroids

New J. Phys .2012, 14; 1-14

<http://iopscience.iop.org/1367-2630/14/5/055008>

### **Interaction entre signaux mécaniques et génétique**

Ning Wang, Jessica D Tytell and Donald Ingber

Mechanotransduction at a distance: Mechanically coupling the extracellular matrix with the nucleus

Nature Reviews, 2009, 1075-81

<http://www.nature.com/nrm/journal/v10/n1/abs/nrm2594.html>

### **Interaction entre les signaux mécaniques et l'immunothérapie**

Miyazawa, A., Ito, S., Asano, S., Tanaka, I., Sato, M., Kondo, M., & Hasegawa, Y. (2018). Regulation of PD-L1 expression by matrix stiffness in lung cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 495(3), 2344-2349.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29274784>

Jiang, H., Hegde, S., Knolhoff, B. L., Zhu, Y., Herndon, J. M., Meyer, M. A., ... & Pachter, J. A. (2016). Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy. *Nature medicine*, 22(8), 851.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4935930/>

Thorsten M Koch, Stefan Münster, Navid Bonakdar et al.

3D traction forces in cancer cell invasion

PLoS One, 7(3), 1-9

<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0033476>

### **Une publication sur l' « Ex vivo »**

Marija Plodinec, Marko Loparic, Christophe A Monier et al.

The nanomechanical signature of breast cancer

Nature Nanotechnology, 2012, 7; 757-765

<http://www.nature.com/nano/journal/v7/n11/abs/nano.2012.167.html>

### **Par l'équipe de Valérie Weaver qui a succédé à Mina Bissell (Californie)**

Darci T Butcher, Tamara Alliston and Valerie M Weaver

A tense situation: Forcing tumor progression

Nat. Rev. Cancer, 2009, 9(2); 108-1225

<http://www.nature.com/nrc/journal/v9/n2/abs/nrc2544.html>