



NEOVACS

Société Anonyme à Conseil d'Administration au capital de 1.263.690 €
Siège social : 3-5 Impasse Reille, 75014 Paris
391 014 537 RCS Paris

PROSPECTUS

Mise à la disposition du public à l'occasion :

- de l'admission aux négociations sur le marché Alternext de Nyse Euronext Paris de la totalité des actions existantes (les « Actions Existantes ») composant le capital de la société Néovacs ;
- de l'admission aux négociations sur le marché Alternext de Nyse Euronext Paris d'un nombre maximum de 2 160 862 actions nouvelles à provenir de la conversion des obligations convertibles en actions et de l'exercice des bons de souscriptions d'actions (les « Actions Additionnelles ») ;
- du placement dans le cadre d'une Offre à Prix Ouvert auprès du public en France et d'un Placement Global auprès d'investisseurs institutionnels en France et hors de France, d'un nombre maximum de 5 086 538 actions nouvelles à émettre dans le cadre d'une augmentation de capital en numéraire par voie d'offre au public et de leur admission aux négociations sur le marché Alternext de Nyse Euronext Paris (les « Actions Nouvelles »).

Fourchette de prix indicative applicable à l'Offre à Prix Ouvert et au Placement :

Entre 5,20€ et 6€ par action.



Visa de l'Autorité des marchés financiers

En application des articles L. 412-1 et L. 621-8 du Code monétaire et financier et notamment des articles 211-1 à 216-1 de son Règlement Général, l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** ») a apposé le visa n°10-055 en date du 18 mars 2010 sur le présent prospectus.

Ce Prospectus a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires. Le visa, conformément aux stipulations de l'article L. 621-8-1 du Code monétaire et financier, a été attribué après que l'AMF a vérifié « si le document est complet et compréhensible, et si les informations qu'il contient sont cohérentes ». Il n'implique ni approbation de l'opportunité de l'opération, ni authentification des documents comptables et financiers présentés.

Des exemplaires du présent Prospectus sont disponibles sans frais auprès de la société NÉOVACS, 3-5 Impasse Reille, 75014 Paris Cedex, et sur son site Internet (www.neovacs.fr), ainsi que sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org).

Invest *Securities*
Corporate Finance

LISTING SPONSOR

Invest *Securities*
Société de Bourse

PRESTATAIRE DE SERVICES
D'INVESTISSEMENT

NOTE INTRODUCTIVE

Sauf indication contraire, NÉOVACS (la « Société ») est décrite dans le présent Prospectus telle qu'elle existera à la date de réalisation de son introduction en bourse. A cette fin, certains renseignements de caractère général concernant la Société, s'agissant notamment de la description de ses stipulations statutaires, résultent de résolutions adoptées par l'assemblée générale mixte des actionnaires du 15 février 2010, sous conditions suspensives et en particulier celle de l'admission des actions de la Société aux négociations sur Alternext et de leur première cotation, et figurent au paragraphe 21.2- « Acte constitutif et statuts » du présent Prospectus.

Par ailleurs, la synthèse des informations relatives au capital autorisé mais non émis, s'agissant des délégations de compétence accordées par l'assemblée générale mixte des actionnaires du 15 février 2010 au Conseil d'Administration de la Société, sous condition suspensive de l'admission des actions de la Société aux négociations sur Alternext de Nyse Euronext, figure au paragraphe 21.1- « Capital social » du présent Prospectus.

Le terme NÉOVACS (la « Société ») utilisé dans le présent document désigne la Société.

* * *

SOMMAIRE

RESUME DU PROSPECTUS	9
A. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR.....	9
A.1 FICHE D'IDENTITE	9
A.2 APERÇU DES ACTIVITES	9
A.3 INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	10
A.4 TABLEAU SYNTHETIQUE DES CAPITAUX PROPRES ET DE L'ENDETTEMENT	11
A.5 RESUME DES PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUES.....	11
A.6 EVOLUTION RECENTE DE LA SITUATION FINANCIERE ET PERSPECTIVES	11
A.7 DECLARATION SUR LE FONDS DE ROULEMENT NET	12
B. INFORMATIONS CONCERNANT L'OPERATION	12
B.1 RAISON DE L'OFFRE ET UTILISATION PREVUE DU PRODUIT DE L'EMISSION	12
B.2 MODALITES DE L'OPERATION	13
C. DILUTION ET REPARTITION DU CAPITAL	14
C.1 ACTIONNARIAT.....	14
C.2 DILUTION	15
C.3 INCIDENCE DE L'EMISSION SUR LA QUOTE-PART DES CAPITAUX PROPRES.....	16
C.4 INCIDENCE DE L'EMISSION SUR LA SITUATION DE L'ACTIONNAIRE	16
D. MODALITES PRATIQUES.....	17
D.1 CALENDRIER PREVISIONNEL DE L'OPERATION	17
D.2 MODALITES DE SOUSCRIPTION.....	17
D.3 MISE A DISPOSITION DU PROSPECTUS	17
I-INFORMATIONS ATTENDUES AU TITRE DE L'ANNEXE I DU REGLEMENT EUROPEEN N°809/2004.....	18
1. PERSONNES RESPONSABLES.....	19
1.1 PERSONNES RESPONSABLES DES INFORMATIONS CONTENUES DANS LE PROSPECTUS	19
1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU PROSPECTUS	19
2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	20
2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES	20
2.2 CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE OU AYANT ETE ECARTES DURANT LA PERIODE COUVERTE PAR LES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES.....	21
3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES.....	22
3.1 INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES	22
3.2 COMPTES ANNUELS.....	22
3.2.1 Bilan simplifié	22
3.2.2 Compte de résultat simplifié	23
3.2.3 Flux de trésorerie	23
4. FACTEURS DE RISQUE	24
4.1 RISQUES LIES A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE.....	24
4.1.1 Risque de dépendance lié aux produits TNF- K, IFN- K et le VEGF	24
4.1.2 Risques liés au retard et à l'arrêt du développement d'un ou de plusieurs des produits de la Société.	25
4.1.3 Risques liés à l'environnement concurrentiel	25
4.2 RISQUES LIES A L'EXPLOITATION DE LA SOCIETE	26
4.2.1 Risques liés au besoin de financement de l'activité	26
4.2.2 Historique des pertes opérationnelles — Risques liés aux pertes prévisionnelles	27
4.2.3 Risques spécifiques liés aux études pré-cliniques et aux essais cliniques	27
4.2.4 Risques liés à la recherche et à la dépendance vis-à-vis de partenariats actuels et futurs.....	28
4.3 RISQUES JURIDIQUES	29
4.3.1 Risques liés à la protection des actifs de la Société.....	29
4.3.2 Litiges.....	30
4.4 RISQUES LIES A LA SOCIETE	31
4.4.1 Risques liés à la nécessité de conserver, d'attirer et de retenir le personnel clé et les conseillers scientifiques	31
4.4.2 Risques de pénurie de matières premières et des matières clés nécessaires à son activité	32
4.4.3 Risques de défaut de sous-traitance (et notamment ceux liés à l'externalisation de la fabrication de nos produits)	32
4.4.4 Risques liés à l'expérience limitée en vente, marketing et distribution.....	33

4.5	RISQUES REGLEMENTAIRES.....	33
4.5.1	Risques liés à l'environnement réglementaire.....	33
4.5.2	Risques spécifiques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).....	34
4.5.3	Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments.....	34
4.6	RISQUES RELATIFS A L'HYGIENE, A LA SECURITE, AUX INSTALLATIONS TECHNIQUES ET A L'ENVIRONNEMENT.....	34
4.7	RISQUES FINANCIERS.....	35
4.7.1	Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche.....	35
4.7.2	Risque de taux.....	35
4.7.3	Risque de change.....	37
4.7.4	Risque de liquidité.....	37
4.7.5	Risque de crédit.....	38
4.7.6	Risque de dilution.....	38
4.7.7	Risques liés à l'élaboration des comptes et à la production d'information financière.....	38
4.8	RISQUE D'ECHEC COMMERCIAL.....	38
4.9	ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES.....	39
5.	INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR.....	40
5.1	HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE.....	40
5.1.1	Raison sociale.....	40
5.1.2	Lieu et numéro d'enregistrement.....	40
5.1.3	Date de constitution et durée.....	40
5.1.4	Siège social, forme juridique et législation.....	40
5.1.5	Historique de la Société.....	40
5.2	INVESTISSEMENTS.....	41
5.2.1	Description des principaux investissements réalisés par la Société au cours des trois derniers exercices	41
5.2.2	Principaux investissements depuis le 31 décembre 2009 de la Société.....	42
5.2.3	Politique future d'investissements.....	42
6.	APERCU DES ACTIVITES.....	43
6.1	PRESENTATION GENERALE DE NEOVACS.....	43
6.1.1	Néovacs, un acteur majeur dans le domaine des maladies auto-immunes.....	43
6.1.2	Approche de la technologie Néovacs : l'immunisation active anti-cytokine.....	44
6.1.3	Les avantages attendus des produits de NÉOVACS.....	45
6.1.4	Résultats de sécurité et de tolérance à ce jour.....	46
6.1.5	Mise sur le marché potentiellement accélérée.....	46
6.1.6	Atouts de Néovacs.....	46
6.2	LA PLATEFORME TECHNOLOGIQUE D'IMMUNOTHERAPIE.....	48
6.2.1	Nouvelle approche de Néovacs : Immunothérapie active sur les cytokines.....	48
6.2.2	Le blocage des cytokines médié par les anticorps est une approche thérapeutique bien établie et efficace	48
6.2.3	La plateforme Kinoïde de NÉOVACS.....	49
6.2.4	Bénéfices clés des Kinoïdes de NÉOVACS.....	50
6.3	PRESENTATION DU KINOÏDE TNF.....	51
6.3.1	Revue des maladies auto-immunes et inflammatoires médiées par le TNF.....	51
6.3.2	Traitement de ces pathologies articulaires.....	53
6.3.3	Besoin médical non couvert.....	53
6.3.4	Options thérapeutiques en développement.....	55
6.3.5	Kinoïde TNFα : données clés de tolérance.....	56
6.3.6	Kinoïde TNFα : données clés d'efficacité.....	56
6.3.7	Kinoïde TNFα : études cliniques à ce jour.....	57
6.3.8	Réglementation et plan de développement.....	59
6.3.9	Taille du marché et croissance actuels.....	60
6.3.10	Kinoïde TNFα : Conclusion et positionnement compétitif.....	61
6.3.11	Développement théranostique en collaboration avec bmd (biomedical diagnostic).....	62
6.4	LE KINOÏDE IFN.....	62
6.4.1	Revue des pathologies ciblées par le blocage de l'IFNα.....	62
6.4.2	Standard actuel de prise en charge.....	63
6.4.3	Besoin médical non couvert.....	63
6.4.4	Options thérapeutiques en développement.....	64
6.4.5	IFNα comme cible dans le Lupus: rationnel.....	64
6.4.6	Kinoïde IFNα : données clés de tolérance.....	65
6.4.7	Kinoïde IFNα : données clés d'efficacité.....	65
6.4.8	La Preuve de concept a été apportée dans un modèle de souris lupique.....	66
6.4.9	Plans de développement clinique et réglementaires.....	67
6.4.10	Taille et croissance du marché actuel.....	67
6.5	LE KINOÏDE VEGF.....	68
6.5.1	Revue des maladies ciblées par le blocage du VEGF.....	68

6.5.2	Standards actuels de prise en charge.....	69
6.5.3	Besoin médical non couvert : Cancer.....	69
6.5.4	Besoin médical non couvert : DMLA	70
6.5.5	Options thérapeutiques en développement.....	70
6.5.6	Kinoïde VEGF : données clés de tolérance	70
6.5.7	Kinoïde VEGF : données clés d'efficacité	71
6.5.8	Taille et croissance du marché actuel.....	72
6.5.9	Kinoïde VEGF : synthèse et positionnement compétitif	72
6.6	AUTRES PRODUITS	73
6.7	PROPRIETE INTELLECTUELLE	74
6.8	FABRICATION.....	75
6.8.1	Revue de la composition et de la fabrication des Kinoïdes	75
7.	ORGANIGRAMME.....	77
7.1	DESCRIPTION DU GROUPE	77
7.2	PRINCIPALES FILIALES DE L'EMETTEUR	77
8.	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS.....	78
8.1	IMMOBILISATIONS CORPORELLES	78
8.1.1	Propriétés immobilières louées	78
8.1.2	Autres immobilisations corporelles.....	78
8.2	QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES.....	78
9.	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET RESULTAT	79
9.1	SITUATION FINANCIERE	79
9.2	ANALYSE DU COMPTE DE RESULTAT	79
9.2.1	Principaux facteurs ayant une incidence sur les résultats	79
9.2.2	Le compte de résultat présentation générale	79
9.2.3	Compte de résultat - Chiffres comparés entre le 31 décembre 2007 et le 31 décembre 2009	80
9.3	ANALYSE DU BILAN	82
9.3.1	Actif.....	82
9.3.2	Bilan passif.....	84
9.4	ANALYSE DES VARIATIONS ET FLUX DE TRESORERIE HISTORIQUES	85
9.5	ENGAGEMENTS HORS BILAN	86
9.6	FACTEUR DE NATURE GOUVERNEMENTALE, ECONOMIQUE, BUDGETAIRE, MONETAIRE, OU POLITIQUE AYANT INFLUE SENSIBLEMENT OU POUVANT INFLUER SENSIBLEMENT, DE MANIERE DIRECTE OU INDIRECTE, SUR LES OPERATIONS DE L'EMETTEUR	86
10.	TRESORERIE ET CAPITAUX	87
10.1	INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX DE L'EMETTEUR	87
10.2	FLUX DE TRESORERIE	87
10.3	CONDITIONS D'EMPRUNTS ET STRUCTURE DE FINANCEMENT	88
10.3.1	Dettes bancaires	88
10.3.2	Dettes en crédit Bail	88
10.3.3	Dettes obligataires	88
10.3.4	Autres moyens de financements	90
10.4	RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX AYANT INFLUE SENSIBLEMENT OU POUVANT INFLUER SENSIBLEMENT, DE MANIERE DIRECTE OU INDIRECTE, SUR LES OPERATIONS DE L'EMETTEUR	90
10.5	SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES.....	91
11.	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	92
11.1	RECHERCHE & DEVELOPPEMENT.....	92
11.2	BREVETS ET LICENCES.....	92
11.2.1	Brevets.....	92
11.2.2	Licences.....	93
11.3	MARQUES	95
11.4	NOMS DE DOMAINE.....	95
12.	INFORMATION SUR LES TENDANCES.....	96
12.1	PRINCIPALES TENDANCES AYANT AFFECTE LA PRODUCTION, LES VENTES ET LES STOCKS, LES COUTS ET LES PRIX DE VENTE DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE	96
12.2	EXISTENCE DE TOUTE TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE OU DEMANDE OU TOUT ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SENSIBLEMENT SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE.....	96
13.	PREVISION OU ESTIMATION DU BENEFICE.....	97
14.	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE ...	98
14.1	CONSEIL D'ADMINISTRATION	98

14.1.1	Composition du Conseil d'Administration.....	98
14.1.2	Composition de la Direction Générale.....	98
14.1.3	Renseignements personnels relatifs aux membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale 99	
14.1.4	Liste des mandats et fonctions exercés par les membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale dans toutes sociétés au cours des 5 dernières années.....	100
14.1.5	Déclarations concernant les membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale	101
14.1.6	Déclaration sur la nature de tout lien familial entre les administrateurs	101
14.2	CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION GENERALE	101
14.2.1	Conflits d'intérêts potentiels	101
14.2.2	Engagement de conservation des actions par les administrateurs et les membres de la direction générale 101	
15.	REMUNERATION ET AVANTAGES	102
15.1	REMUNERATION BRUTE GLOBALE DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE	102
15.2	SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR AILLEURS PAR LA SOCIETE AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES	103
16.	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....	104
16.1	ECHEANCE DES MANDATS D'ADMINISTRATEURS	104
16.2	INFORMATIONS SUR LES CONTRATS DE SERVICES LIANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE A LA SOCIETE OU L'UNE DE SES FILIALES.....	104
16.3	COMITES.....	104
16.3.1	Comité des rémunérations	104
16.3.2	Comité scientifique.....	105
16.3.3	Collège de censeurs	105
16.4	DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	105
16.4.1	Gouvernance d'entreprise.....	105
16.4.2	Contrôle interne.....	106
17.	SALARIES	107
17.1	SALARIES ET RESSOURCES HUMAINES	107
17.1.1	Organigramme opérationnel.....	107
17.1.2	Organisation des activités de la Société	108
17.1.3	Effectifs	108
17.1.4	Ressources humaines.....	109
17.2	PARTICIPATIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX.....	110
17.3	ACCORD PREVOYANT UNE PARTICIPATION DES SALAIRES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE.....	112
17.3.1	Contrats d'intéressement et de participation	112
17.3.2	Options consenties aux salariés.....	113
18.	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	114
18.1	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES AU 31 DECEMBRE 2009	114
18.2	DROITS DE VOTE DOUBLE	115
18.3	CONTROLE DE L'EMETTEUR	115
18.4	ACCORDS POUVANT ENTRAINDER UN CHANGEMENT DE CONTROLE	115
19.	OPERATIONS AVEC DES APPARENTES	116
19.1	TRANSACTIONS AVEC LES PARTIES LIEES (Cf § 20.1.2.1 NOTE 20)	116
19.2	RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES (EXERCICE SOCIAL CLOS LE 31 DECEMBRE 2009).....	117
19.3	RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES (EXERCICE SOCIAL CLOS LE 31 DECEMBRE 2008).....	121
19.4	RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES (EXERCICE SOCIAL CLOS LE 31 DECEMBRE 2007).....	125
20.	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE	130
20.1	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES	130
20.1.1	Comptes consolidés.....	130
20.1.2	Comptes annuels des exercices clos le 31 décembre 2009, le 31 décembre 2008 et le 31 décembre 2007 130	
20.2	INFORMATIONS FINANCIERES PRO FORMA	171
20.3	ETATS FINANCIERS	171
20.4	VERIFICATIONS DES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES ANNUELLES	171
20.5	DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES	171
20.6	INFORMATIONS INTERMEDIAIRES ET AUTRES	171
20.7	POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES	171

20.8	PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	171
20.9	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE DU GROUPE DEPUIS LE 31/12/2009.....	171
21.	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.....	172
21.1	CAPITAL SOCIAL.....	172
21.1.1	Montant du capital social.....	172
21.1.2	Actions non-représentatives du capital	172
21.1.3	Autocontrôle	172
21.1.4	Capital potentiel	172
21.1.5	Capital autorisé non émis.....	179
21.1.6	Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital social	179
21.1.7	Informations sur le capital de tout membre du groupe faisant l'objet d'une option, d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option	179
21.1.8	Tableau d'évolution du capital de la Société depuis sa création	180
21.2	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS	180
21.2.1	Objet social (article 2)	180
21.2.2	Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société concernant les membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale (Articles 14 à 19)	181
21.2.3	Actions (articles 9 à 13).....	187
21.2.4	Conditions de modification des droits des actionnaires.....	189
21.2.5	Assemblées générales d'actionnaires (articles 23 à 30)	189
21.2.6	Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société qui pourraient avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle	191
21.2.7	Franchissements de seuils (article 11).....	191
21.2.8	Modification du capital (article 7).....	191
22.	CONTRATS IMPORTANTS	193
23.	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS	195
24.	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC.....	196
25.	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	197
II	INFORMATIONS ATTENDUES AU TITRE DE L'ANNEXE III DU REGLEMENT EUROPEEN N°809/2004.....	198
1.	PERSONNES RESPONSABLES.....	199
1.1	RESPONSABLE DU PROSPECTUS.....	199
1.2	ATTESTATION DU RESPONSABLE DU PROSPECTUS	199
1.3	RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE	199
2.	FACTEURS DE RISQUE DE MARCHÉ LIÉS À L'OPÉRATION POUVANT INFLUER SENSIBLEMENT SUR LES VALEURS MOBILIÈRES OFFERTES.....	200
3.	INFORMATIONS DE BASE	201
3.1	DECLARATION SUR LE FONDS DE ROULEMENT NET	201
3.2	CAPITAUX PROPRES ET ENDETTEMENT AU 31 DECEMBRE 2009	201
3.3	INTERETS DES PERSONNES PHYSIQUES ET MORALES PARTICIPANT A L'OFFRE.....	202
3.4	MOTIFS DE L'OFFRE ET UTILISATION DU PRODUIT	202
4.	INFORMATIONS SUR LES ACTIONS DEVANT ETRE ADMISES À LA NEGOCIATION	203
4.1	NATURE ET CATEGORIE DES ACTIONS.....	203
4.2	DROIT APPLICABLE ET TRIBUNAUX COMPETENTS	203
4.3	FORME ET INSCRIPTION EN COMPTE DES ACTIONS	203
4.4	DEVISE D'EMISSION DES ACTIONS	204
4.5	DROITS ATTACHES AUX ACTIONS.....	204
4.6	AUTORISATIONS D'EMISSION DES ACTIONS	205
4.6.1	Décision de l'Assemblée Générale du 15 février de déléguer sa compétence au Conseil d'administration à l'effet de procéder à une augmentation de capital (l'« Augmentation de Capital »), en numéraire en offrant au public des titres financiers, par émission d'actions ordinaires nouvelles avec suppression du droit préférentiel	205
4.6.2	Décision de l'Assemblée Générale du 15 février de déléguer sa compétence au Conseil d'administration en vue d'exercer une éventuelle Option de Surallocation	206

	Décision du Conseil d'Administration du 15 mars de mise en œuvre de la délégation de compétence relative à l'augmentation de capital avec suppression du DPS et par voie d'offre au public – Décision de principe quant à la mise en œuvre d'une Clause d'Extension.....	207
4.6.3	207	
4.6.4	Décision de principe du Conseil d'Administration du 15 mars relative la mise en œuvre d'une Option de Surallocation.	208
4.7	DATE PREVUE D'EMISSION DES ACTIONS	209
4.8	RESTRICTION A LA LIBRE NEGOCIABILITE DES ACTIONS	209
4.9	REGLEMENTATION FRANÇAISE EN MATIERE D'OFFRES PUBLIQUES.....	209
4.9.1	Offre publique obligatoire	209
4.9.2	Garantie de cours.....	209
4.9.3	Offre publique de retrait et retrait obligatoire.....	209
4.10	OFFRES PUBLIQUES D'ACQUISITION LANCEES PAR DES TIERS SUR LE CAPITAL DE L'EMETTEUR DURANT LE DERNIER EXERCICE ET L'EXERCICE EN COURS	209
4.11	RETENUE A LA SOURCE SUR LES DIVIDENDES VERSES A DES NON-RESIDENTS FISCAUX FRANÇAIS.....	210
5.	CONDITIONS DE L'OFFRE.....	211
5.1	CONDITIONS, STATISTIQUES DE L'OFFRE, CALENDRIER PREVISIONNEL ET MODALITES D'UNE DEMANDE DE SOUSCRIPTION 211	
5.1.1	Conditions de l'Offre.....	211
5.1.2	Montant de l'Offre.....	211
5.1.3	Période et procédure de souscription.....	212
5.1.4	Révocation/suspension de l'offre – Modification des modalités	213
5.1.5	Réduction de la souscription	213
5.1.6	Montant minimum et/ou maximum des demandes de souscription.....	213
5.1.7	Révocation des demandes de souscription.....	213
5.1.8	Versement des fonds et modalités de délivrance des actions.....	214
5.1.9	Publication des résultats de l'Offre	214
5.1.10	Droits préférentiels de souscription (procédure d'exercice - négociabilité)	214
5.2	PLAN DE DISTRIBUTION ET ALLOCATION DES ACTIONS	214
5.2.1	Catégories d'investisseurs potentiels – Pays dans lesquels l'offre est ouverte – Restrictions de l'Offre.....	214
5.2.2	Intention de souscription par les actionnaires ou administrateurs actuels.....	215
5.2.3	Information de pré-allocation.....	215
5.2.4	Résultats de l'Offre – Début des négociations	215
5.2.5	Surallocation et rallonge.....	215
5.3	FIXATION DU PRIX	216
5.3.1	Modalités de fixation du prix de l'Offre à Prix Ouvert et du Placement.....	216
5.3.2	Publication du Prix de l'Offre	218
5.3.3	Disparité de Prix.....	218
5.4	PLACEMENT	218
5.4.1	Coordonnées du Prestataire de Service d'investissement en charge du placement.....	218
5.4.2	Etablissements en charge du service des titres et du service financier	219
5.4.3	Garantie	219
6.	ADMISSION AUX NEGOCIATIONS ET MODALITES DE NEGOCIATION	220
6.1	ADMISSION AUX NEGOCIATIONS	220
6.2	AUTRES PLACES DE COTATION EXISTANTE	220
6.3	OFFRES SIMULTANEEES D' ACTIONS DE LA SOCIETE.....	220
6.4	CONTRAT DE LIQUIDITE	220
6.5	STABILISATION.....	220
7.	DETENTEURS DE VALEURS MOBILIERES SOUHAITANT LES VENDRE.....	221
7.1	ACTIONNAIRE CEDANT	221
7.2	NOMBRE DE TITRES OFFERTS PAR L'ACTIONNAIRE CEDANT	221
7.3	CONVENTION DE BLOCAGE.....	221
8.	DEPENSES LIEES A L'OFFRE	222
9.	DILUTION.....	223
9.1	INCIDENCE DE L'EMISSION SUR LA QUOTE PART DES CAPITAUX PROPRES	223
9.2	INCIDENCE DE L'EMISSION SUR LA SITUATION DE L'ACTIONNAIRE	223
10.	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.....	226
10.1	CONSEILLERS AYANT UN LIEN AVEC L'OFFRE	226
10.2	COMMISSAIRES AUX COMPTES.....	226
10.3	RAPPORT D'EXPERT	226
10.4	INFORMATIONS PROVENANT D'UNE TIERCE PARTIE	226

RESUME DU PROSPECTUS

Nota : Le résumé est établi conformément à la recommandation de l'Autorité des marchés financiers du 04/10/2007.

Visa n°10-055 en date du 18 mars 2010 de l'AMF

Avertissement au lecteur

Ce résumé doit être lu comme une introduction au Prospectus. Toute décision d'investir dans les instruments financiers qui font l'objet de l'opération doit être fondée sur un examen exhaustif du Prospectus. Les personnes qui ont présenté le résumé, y compris le cas échéant sa traduction, n'engagent leur responsabilité civile que si le contenu du résumé est trompeur, inexact ou contradictoire par rapport aux autres parties du Prospectus.

Lorsqu'une action concernant l'information contenue dans le Prospectus est intentée devant un tribunal, l'investisseur plaignant peut, selon la législation nationale des États membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen, avoir à supporter les frais de traduction du Prospectus avant le début de la procédure judiciaire.

A. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

A.1 FICHE D'IDENTITE

Néovacs est une Société Anonyme à Conseil d'Administration régie par le droit français. La Société est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 391 014 537.

Son siège social est sis au 3-5 Impasse Reille, 75014 Paris.

A.2 APERÇU DES ACTIVITES

Néovacs, spin-off¹ de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris), est une société de biotechnologie qui ambitionne de devenir un acteur majeur dans le traitement des maladies auto-immunes, inflammatoires et cancéreuses. La Société est leader dans le domaine de l'immunothérapie active contre les cytokines humaines grâce à une nouvelle approche avec des produits appelés Kinoïdes.

La stratégie kinoïde peut être appliquée à de nombreuses cytokines. Néovacs a choisi de limiter le risque en choisissant des cibles validées, c'est-à-dire dont la neutralisation par des anticorps monoclonaux apporte un bénéfice clinique. Ses efforts se sont donc concentrés sur le développement des 3 produits suivants :

1. le TNF α -K (TNF = "Tumor Necrosis Factor");
2. l'IFN α -K (IFN = "Interferon");
3. le VEGF-K (VEGF = "Vascular Endothelial Growth Factor").

Ces 3 produits sont destinés au traitement des maladies auto-immunes, inflammatoires ou cancéreuses. Les indications ciblées couvrent un marché potentiel large incluant la Polyarthrite rhumatoïde (PR), la maladie de Crohn (CD), le Psoriasis, le Lupus, la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) et différents types de cancer.

Le marché potentiel pour le produit principal, le Kinoïde TNF α , est significatif. En 2008, le chiffre d'affaires cumulé des produits anti-TNF α dépassait les 16 Mds de \$.

Le second candidat médicament, le Kinoïde visant l'IFN α a pour indication majeure le Lupus. Le Lupus affecterait jusqu'à 3 millions de personnes sur les 7 marchés pharmaceutiques les plus grands. D'après les hypothèses de Néovacs, si l'utilisation du médicament était limitée à ceux qui ont la maladie la plus sérieuse et la plus active, une population d'environ 500 000 personnes, sur les 7 marchés pharmaceutiques principaux recevant une thérapie biologique avec un coût annuel de 10 000\$ par patient (au prix de vente le plus bas pour une nouvelle molécule biologique), pourrait générer un marché de 5 Mds de \$ par an.

Le troisième candidat médicament, le Kinoïde visant le VEGF a été testé sur des modèles animaux de cancer et de Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA). A titre indicatif, les ventes de Lucentis®, fragment d'anticorps anti-VEGF monoclonal utilisé pour le traitement de la DMLA ont été de 1,8 Mds de \$ en 2008.

1. Spin off : scission

A.3 INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Bilan simplifié :

ACTIF (en K€)	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
Actif immobilisé	167	180	170
Actifs circulants	4 357	8 522	3 835
<i>dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	<i>2 288</i>	<i>7 310</i>	<i>2 777</i>
Compte de régularisation	58	56	1
Total Général	4 581	8 758	4 006
PASSIF (en K€)			
Capitaux propres	- 1 555	5 336	1 671
Provisions pour risques et charges	58	56	1
Avances conditionnées	1 260	1 231	300
Dettes	4 818	2 134	2 034
<i>dont dettes financières</i>	<i>3 958</i>	<i>959</i>	<i>1 063</i>
<i>dont dettes courantes</i>	<i>860</i>	<i>1 175</i>	<i>971</i>
Total Général	4 581	8 758	4 006

Compte de résultat simplifié

En K€	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
Revenus	0	54	127
Produits d'exploitation	370	1 745	140
Charges d'exploitation	8 747	7 037	5 346
Résultat d'exploitation	(8 377)	(5 292)	(5 207)
Produits et charges financiers	(32)	101	(117)
Produits et charges exceptionnels	(14)	155	0
Résultat avant impôts	(8 409)	(5 191)	(5 324)
Impôts	(1 532)	(404)	(569)
Résultat net	(6 891)	(4 632)	(4 754)

Tableau de flux de trésorerie

En K€	2009	2008	2007
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles			
Trésorerie nette absorbée par les opérations	(7 950)	(4 487)	(4 319)
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement			
Trésorerie nette provenant des / (absorbée par les) activités d'investissement	(28)	(52)	(28)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement			
Trésorerie nette provenant des activités de financement	2 962	9 070	6 534
Variation de trésorerie nette*	5 017	4 532	2 188
Trésorerie d'ouverture	7 301	2 769	582
Trésorerie de clôture	2 284	7 301	2 769

* Le cadrage de la trésorerie est présenté au 9.4 de la partie 1 du présent Prospectus.

A.4 TABLEAU SYNTHETIQUE DES CAPITAUX PROPRES ET DE L'ENDETTEMENT

Rubriques	31/12/2009 – en €
Total dettes financières courantes	4 720
Total dettes financières non courantes	3 952 834
Capitaux propres au 31/12/2009	-1 555 016
Liquidités	2.288 460
Créances financières à court terme	271.789
Endettement financier courant	179 104
Endettement financier courant net	- 2 381 145
Endettement financier non courant net	3 778 450
Endettement financier net	1 401 305

A.5 RESUME DES PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUES

Les investisseurs sont invités à prendre en considération les risques décrits au chapitre 4 « Facteurs de risques » de la partie 1 du Prospectus avant de prendre leur décision d'investissement. Les principaux facteurs de risques sont les suivants :

- Risques liés à l'activité de la Société (notamment le risque de dépendance lié aux produits TNF- K, IFN- K et le VEGF, le risque lié au retard et à l'arrêt du développement d'un ou de plusieurs des produits de la Société, le risque lié à l'environnement concurrentiel, Risque d'échec commercial) ;
- Risques liés à l'exploitation de la Société (notamment le risque lié au besoin de financement de l'activité, le risque lié aux pertes prévisionnelles, le risque spécifique lié aux études pré-cliniques et aux essais cliniques, le risque lié à la recherche et à la dépendance vis-à-vis de partenariats actuels et futurs) ;
- Risques juridiques (notamment le risque lié à la protection des actifs de la Société, le risque lié aux litiges) ;
- Risques financiers (notamment le risque lié à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche, le risque de taux, le risque de change, le risque de liquidité, le risque de crédit, le risque de dilution, le risque lié à l'élaboration des comptes et à la production d'information financière) ;
- Risques réglementaires (notamment le risque lié à l'environnement réglementaire, le risque spécifique lié à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), le risque lié à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments) ;

A.6 EVOLUTION RECENTE DE LA SITUATION FINANCIERE ET PERSPECTIVES

Evolution récente de la situation financière

La Société a procédé à l'émission de 9 500 obligations convertibles en actions (« OCA »), d'une valeur nominale de 784 € chacune, correspondant à un emprunt obligataire total d'un montant de 7 448 000 €.

Une première tranche d'un montant de 3 200 288 €, correspondant à l'émission de 4 082 OCA d'une valeur nominale de 784 € chacune, a été intégralement souscrite par les actionnaires historiques de la Société (Novartis Venture Fund, Truffle Capital et OTC Asset Management).

Une seconde tranche d'un montant de 4 247 712 €, correspondant à l'émission de 5 418 OCA, attribuée par le Conseil d'administration du 12 janvier 2010 a été souscrite à hauteur de 3 409 616 € correspondant à 4 349 OCA au 27 janvier 2010 et à hauteur de 838 096 € correspondant à 1 069 OCA au 15 février 2010.

Les OCA souscrites seront automatiquement converties en actions de Néovacs au jour de l'admission et de la cotation des actions de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris étant précisé qu'en conséquence, les titulaires d'OCA n'auront plus la faculté d'opter pour le remboursement de l'emprunt obligataire.

Perspectives :

Néovacs a mis en place une stratégie de « business développement » visant à nouer un accord de partenariat avec un laboratoire pharmaceutique dans les deux prochaines années pour le développement d'au moins un candidat médicament. Celle-ci comprend des publications scientifiques, des conférences, la participation à des réunions de partenariat et la sensibilisation de partenaires potentiels.

Ces activités ont deux objectifs : premièrement, sensibiliser les partenaires potentiels à la technologie de Néovacs et deuxièmement établir des relations avec des partenaires potentiels stratégiques.

Actuellement, les tendances de l'industrie pharmaceutique semblent favorables avec 35 signatures d'accords de licences en 2009. La possibilité de signature d'un accord de partenariat est soutenue par deux facteurs de l'industrie :

- Tout d'abord parmi les domaines thérapeutiques, presque toutes les grandes entreprises pharmaceutiques ont déclaré un intérêt dans les domaines de l'inflammation et l'auto-immunité. Par conséquent, Néovacs a le plus grand nombre possible de partenaires potentiels.
- Deuxièmement, de nombreuses grandes entreprises pharmaceutiques accordent de l'intérêt aux sociétés de biotechnologie pour développer leur portefeuille de produits. (cf. Datamonitor, 2009 Pharmaceutical M & A Review).

A.7 DECLARATION SUR LE FONDS DE ROULEMENT NET

La Société ne dispose pas, à la date de visa du présent Prospectus, d'un fonds de roulement net consolidé suffisant pour faire face à ses obligations et à ses besoins de trésorerie d'exploitation des douze prochains mois.

La trésorerie disponible au 31 décembre 2009 ainsi que la souscription de la deuxième tranche d'obligations convertibles pour un montant de 4,2 M€ au cours du premier trimestre 2010 ainsi que les versements de crédit d'impôt recherche et des subventions OSEO permettront à la Société de poursuivre ses activités de recherche pendant les 5 prochains mois environ à partir de la date de visa sur le présent Prospectus. Le montant nécessaire à la poursuite de son exploitation au cours des 12 prochains mois est estimé à 13 M€.

La préparation de l'introduction en bourse et le financement de 20M€ à 26,45 M€ qui en découle, constitue la solution privilégiée à l'heure actuelle par la Société pour remédier à cette situation de trésorerie. En cas de réalisation partielle de l'opération, i.e. une limitation de l'enveloppe de l'augmentation de capital à 15M€, la Société pourra faire face à ses besoins de trésorerie pour les 18 prochains mois.

La Société entend poursuivre sa recherche d'investisseurs dans le cadre d'un placement privé au cas où les conditions de marché ne permettraient pas de réaliser l'introduction en bourse envisagée. Cette levée de fonds privés serait d'environ 15 millions d'euros et des contacts avancés incluant la réalisation de « due diligence » ont eu lieu en 2009 et se poursuivent en 2010.

B. INFORMATIONS CONCERNANT L'OPERATION

Préalablement à la première cotation, il est prévu que la diffusion des actions nouvelles dans le public (l'« Offre ») se réalise dans le cadre :

- d'une offre au public en France réalisée sous forme d'une offre à Prix Ouvert, principalement destinée aux personnes physiques (l'**Offre Publique**) ;
- d'un placement global principalement destiné aux investisseurs institutionnels (le **Placement Global**).

B.1 RAISON DE L'OFFRE ET UTILISATION PREVUE DU PRODUIT DE L'EMISSION

L'Offre et l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext de Nyse Euronext Paris ont pour objectif de permettre à la Société de poursuivre le développement de ses deux produits principaux que sont le TNF-K (à hauteur de 75% de la levée de fonds) et l'IFN-K (à hauteur de 25% de la levée de fonds) et plus particulièrement de :

- Poursuivre et finaliser les 2 phases II pour le Kinoïde TNF α (PR et Crohn);
- Lancer la phase IIb/III pour la PR;
- Lancer et finaliser une Phase I/IIa pour le Kinoïde IFN α (Lupus);
- Lancer une phase IIb pour le Kinoïde IFN α (Lupus);

B.2 MODALITES DE L'OPERATION

Nombre initial d'Actions Offertes	Un maximum de 3 846 154 Actions Nouvelles à émettre représentant 27,46% du capital et 17,15% des droits de vote après augmentation de capital
Clause d'Extension	de 15% soit un maximum de 576 923 d'actions supplémentaires (soit un maximum de 4 423 077 Actions Nouvelles)
Option de Surallocation	Le nombre d'Actions Nouvelles pourrait être augmenté d'un maximum de 663 461 actions supplémentaires (soit un maximum de 5 086 538 Actions Nouvelles) représentant 13,04% de l'Opération sur la base du bas de fourchette (5,20€).
Fourchette de prix indicative	Entre 5,20 € et 6 € par action, soit un prix médian de la fourchette à 5,60€
Produit brut de l'émission	20 M€ susceptible d'être porté à 23 M€ en cas d'exercice de l'intégralité de la Clause d'Extension et à 26,45 M€ en cas d'exercice de l'intégralité de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation. En cas d'exercice de réalisation de l'Opération à 75%, le produit brut de l'émission serait égal à 15M€.
Produit net estimé de l'émission	18,8 M€
Valorisation avant et après opération	Sur la base du point médian de la fourchette, soit 5,60 €, la valorisation de la Société sur la base d'un actionnariat existant (hors exercice du capital potentiel) ressort à 58,4 M€ avant Opération (après prise en compte de la conversion des OCA et de l'exercice des BSA-C) et à 78,4 M€ après opération. Sur la base du point médian de la fourchette, soit 5,60 €, la valorisation de la Société sur la base d'un actionnariat totalement dilué ressort à 66,6 M€ avant Opération (après prise en compte de la conversion des OCA et de l'exercice des BSA-C) et à 86,6 M€ après opération.
Date de jouissance des actions nouvelles	1 ^{er} janvier 2010
Cotation des actions nouvelles	Sur le marché Alternext, dès leur émission prévue le 31 mars 2010, sur la même ligne de cotation que les actions anciennes de la Société (code ISIN : FR0004032746)
Intention de souscription des principaux actionnaires	<p>Les trois principaux actionnaires historiques de la Société se sont engagés à souscrire à la présente augmentation de capital selon la répartition suivante :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Novartis Venture Fund à hauteur de 1 M€ ;▪ Truffle Capital à hauteur de 1 M€ ;▪ OTC à hauteur de 0,5 M€ ; <p>Ces investisseurs détiennent également des obligations convertibles pour un montant de 7,4M€ qui seront intégralement converties en actions ordinaires le jour de première cotation sur le marché Alternext. Le montant des OCA n'est pas inclus dans le produit brut de l'Opération.</p>

Les actionnaires détenant plus de 2,5% du capital de la Société ainsi que les membres de la direction se sont engagés irrévocablement à conserver les actions de la société Néovacs qu'ils détiennent et en conséquence à ne pas offrir, céder, nantir ou transférer de quelque manière que ce soit :

Engagement de conservation

- (i) la totalité desdites actions pendant une durée de 180 jours à compter de la date de première cotation des actions sur le marché Alternext d'Euronext Paris,
- (ii) Puis, 70% desdites actions pendant une durée de 270 jours à compter de la date de la première cotation des actions sur le marché Alternext d'Euronext Paris ;
- (iii) Enfin, 50% desdites actions pendant une durée de 360 jours à compter de la date de la première cotation des actions sur le marché Alternext d'Euronext Paris ;

Stabilisation

Des opérations en vue de stabiliser ou de soutenir le prix de marché des actions de la Société pourront être réalisées à compter du 31 mars 2010 et jusqu'au 30 avril 2010 inclus.

Garantie

L'émission ne fait pas l'objet d'un contrat de garantie.

Facteurs de risque de marché liés à l'opération pouvant influencer sensiblement sur les valeurs mobilières offertes :

- La volatilité du prix de marché des actions de la Société ;
- L'admission des actions de la Société sur un marché non réglementé ;
- L'absence de contrat de garantie.

C. DILUTION ET REPARTITION DU CAPITAL

C.1 ACTIONNARIAT

Actionnaires	A la date de visa sur le prospectus				Après division du nominal par 100*			
	Nb d'actions	% capital	Nb de droits de vote	% de droits de vote	Nb d'actions	% capital	Nb de droits de vote	% de droits de vote
Famille Zagury	6 567	7,80%	6 567	7,80%	656 700	7,80%	1 313 400	7,80%
M. Jean François Bensahel	2 044	2,43%	2 044	2,43%	204 400	2,43%	408 800	2,43%
Sous total fondateurs	8 611	10,22%	8 611	10,22%	861 100	10,22%	1 722 200	10,22%
Fonds gérés par Truffle Capital	41 398	49,14%	41 398	49,14%	4 139 800	49,14%	8 279 600	49,15%
Novartis Venture Fund	19 204	22,80%	19 204	22,80%	1 920 400	22,80%	3 840 800	22,80%
OTC Asset Management	8 841	10,49%	8 841	10,49%	884 100	10,49%	1 768 200	10,50%
Sous total investisseurs	69 443	82,43%	69 443	82,43%	6 944 300	82,43%	13 888 600	82,45%
Personnes physiques	2 348	2,79%	2 348	2,79%	234 800	2,79%	464 600	2,76%
Société THE NEPHEWS Ltd	1 234	1,46%	1 234	1,46%	123 400	1,46%	246 800	1,47%
Société ALPHA FI	999	1,19%	999	1,19%	99 900	1,19%	199 800	1,19%
DEBIOINNOVATION	834	0,99%	834	0,99%	83 400	0,99%	166 800	0,99%
Comité scientifique	634	0,75%	634	0,75%	63 400	0,75%	126 800	0,75%
Société JAPAN CLINIC	138	0,16%	138	0,16%	13 800	0,16%	27 600	0,16%
Administrateurs (hors investisseurs)	5	0,01%	5	0,01%	500	0,01%	1 000	0,01%
Dahlia	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Autres actionnaires	6 192	7,35%	6 192	7,35%	619 200	7,35%	1 233 400	7,32%
								0,00%
Managers/salariés	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
								0,00%
TOTAL	84 246	100%	84 246	100%	8 424 600	100,00%	16 844 200	100,00%

* sous condition suspensive de première cotation de la Société sur le marché Alternext de Nyse Euronext Paris

C.2 DILUTION

Actionnaires	Après conversion des OC et exercice des BSA-C* ("Actions Additionnelles")				Sur une base totalement diluée			
	Nb d'actions	% capital	Nb de droits de vote	% de droits de vote	Nb d'actions	% capital	Nb de droits de vote	% de droits de vote
Famille Zagury	656 700	6,30%	1 313 400	6,97%	656 700	5,52%	1 313 400	6,46%
M. Jean François Bensahel	204 400	1,96%	408 800	2,17%	204 400	1,72%	408 800	2,01%
Sous total fondateurs	861 100	8,26%	1 722 200	9,14%	861 100	7,24%	1 722 200	8,48%
Fonds gérés par Truffle Capital	4 702 677	45,08%	8 842 477	46,91%	4 702 677	39,52%	8 842 477	43,52%
Novartis Venture Fund	3 056 936	29,31%	4 977 336	26,40%	3 056 936	25,69%	4 977 336	24,50%
OTC Asset Management	1 191 205	11,42%	2 075 305	11,01%	1 191 205	10,01%	2 075 305	10,21%
Sous total investisseurs	8 950 818	85,81%	15 895 118	84,32%	8 950 818	75,23%	15 895 118	78,23%
Personnes physiques	234 800	2,25%	464 600	2,46%	234 800	1,97%	464 600	2,29%
Société THE NEPHEWS Ltd	123 400	1,18%	246 800	1,31%	123 400	1,04%	246 800	1,21%
Société ALPHA FI	99 900	0,96%	199 800	1,06%	99 900	0,84%	199 800	0,98%
DEBIOINNOVATION	83 400	0,80%	166 800	0,88%	83 400	0,70%	166 800	0,82%
Comité scientifique	63 400	0,61%	126 800	0,67%	63 400	0,53%	126 800	0,62%
Société JAPAN CLINIC	13 800	0,13%	27 600	0,15%	13 800	0,12%	27 600	0,14%
Administrateurs (hors investisseurs)	500	0,00%	1 000	0,01%	246 300	2,07%	246 800	1,21%
Dahlia	0	0,00%	0	0,00%	119 900	1,01%	119 900	0,59%
Autres actionnaires	619 200	5,94%	1 233 400	6,54%	984 900	8,28%	1 599 100	7,87%
Managers/salariés	0	0,00%	0	0,00%	1 101 200	9,26%	1 101 200	5,42%
TOTAL	10 431 118	100,00%	18 850 718	100,00%	11 898 018	100,00%	20 317 618	100,00%

*Calcul du nombre d'actions créées sur la base du point médian de la fourchette, soit 5,60€

Actionnaires	Après levée de fonds de 20M€* correspondant à l'Offre initiale				Après levée de fonds de 20M€ sur une base totalement diluée			
	Nb d'actions	% capital	Nb de droits de vote	% de droits de vote	Nb d'actions	% DDV et capital	Nb de droits de vote	% de droits de vote
Famille Zagury	656 700	4,69%	1 313 400	5,86%	656 700	4,25%	1 313 400	5,50%
M. Jean François Bensahel	204 400	1,46%	408 800	1,82%	204 400	1,32%	408 800	1,71%
Sous total fondateurs	861 100	6,15%	1 722 200	7,68%	861 100	5,57%	1 722 200	7,21%
Fonds gérés par Truffle Capital*	4 881 248	34,86%	9 021 048	40,23%	4 881 248	31,55%	9 021 048	37,76%
Novartis Venture Fund	3 235 507	23,11%	5 155 907	22,99%	3 235 507	20,92%	5 155 907	21,58%
OTC Asset Management	1 280 490	9,14%	2 164 590	9,65%	1 280 490	8,28%	2 164 590	9,06%
Sous total investisseurs	9 397 245	67,11%	16 341 545	72,88%	9 397 245	60,75%	16 341 545	68,41%
Personnes physiques	234 800	1,68%	464 600	2,07%	234 800	1,52%	464 600	1,94%
Société THE NEPHEWS Ltd	123 400	0,88%	246 800	1,10%	123 400	0,80%	246 800	1,03%
Société ALPHA FI	99 900	0,71%	199 800	0,89%	99 900	0,65%	199 800	0,84%
DEBIOINNOVATION	83 400	0,60%	166 800	0,74%	83 400	0,54%	166 800	0,70%
Comité scientifique	63 400	0,45%	126 800	0,57%	63 400	0,41%	126 800	0,53%
Société JAPAN CLINIC	13 800	0,10%	27 600	0,12%	13 800	0,09%	27 600	0,12%
Administrateurs (hors investisseurs)	500	0,00%	1 000	0,00%	246 300	1,59%	246 800	1,03%
Dahlia	0	0%	0	0%	119 900	0,78%	119 900	0,50%
Autres actionnaires	619 200	4,42%	1 233 400	5,50%	984 900	6,37%	1 599 100	6,69%
Managers/Salariés	0	0,00%	0	0,00%	1 101 200	7,12%	1 101 200	4,61%
Nouveaux investisseurs	3 125 002	22,32%	3 125 002	13,94%	3 125 002	20,20%	3 125 002	13,08%
TOTAL	14 002 547	100,00%	22 422 147	100,00%	15 469 447	100,00%	23 889 047	100,00%

*Calcul du nombre d'actions créées sur la base du point médian de la fourchette, soit 5,60€

C.3 INCIDENCE DE L'EMISSION SUR LA QUOTE-PART DES CAPITAUX PROPRES

L'incidence de l'émission sur la quote-part des capitaux propres par action (calcul effectué sur la base des capitaux propres au 31/12/2009 - tels qu'ils ressortent des comptes au 31/12/2009 - et du nombre d'actions composant le capital social au 31/12/2009) est la suivante :

	Au 31/12/2009	Après division du nominal de l'action par 100	Après émission des Actions Nouvelles*	Après émission des Actions Nouvelles et après exercice de la Clause d'Extension	Après émission des Actions Nouvelles et après exercice de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation
Capitaux propres**	-1 555 016	-1 555 016	24 670 595	27 513 093	30 624 466
Nombre d'actions existantes	84 246	8 424 600	14 002 547	14 538 261	15 154 332
Capitaux propres de la Société par action (€)	-18,46	-0,18	1,76	1,89	2,02

* incluant la conversion des obligations convertibles et l'exercice des BSA-C décrits au §10 et au §21 de la partie 1 du présent Prospectus et hors résultat sur la période

** après prise en compte des frais liés à la présente opération (Cf §8 de la partie 2 du présent prospectus)

C.4 INCIDENCE DE L'EMISSION SUR LA SITUATION DE L'ACTIONNAIRE

	Participation de l'actionnaire en %	
	Base non diluée	Base diluée ⁽¹⁾
Avant émission des Actions Nouvelles provenant de la présente Opération	1 %	0,71%
Après émission de 3.571.429 ⁽²⁾ Actions Nouvelles provenant de la présente Offre et de 1.642.464 Actions Nouvelles issues de la conversion des obligations convertibles et de 364.060 provenant de l'exercice des BSA-C	0,60%	0,54%
Après émission de 2.678.572 Actions Nouvelles provenant de la présente Offre ⁽³⁾ et de 1.642.464 Actions Nouvelles issues de la conversion des obligations convertibles et de 364.060 provenant de l'exercice des BSA-C	0,64%	0,58%

(1) Incluant les obligations convertibles ainsi que l'ensemble des valeurs mobilières donnant accès au capital décrites au § 21 de la partie 1 du présent Prospectus.

(2) Calcul du nombre d'Actions Nouvelles sur la base du point médian de la fourchette, soit 5,60 €.

(3) En cas de réalisation de l'augmentation de capital à 75% (sur la base du point médian de la fourchette, soit 5,60 €).

	Participation de l'actionnaire en %	
	Base non diluée	Base diluée
Avant émission des actions nouvelles provenant de la présente Opération	1 %	0,71%
Après émission de 4.107.143 Actions Nouvelles provenant de la présente Offre après exercice de l'intégralité de la Clause d'Extension et de 1.642.464 Actions Nouvelles issues de la conversion des obligations convertibles et de 364.060 provenant de l'exercice des BSA-C	0,58%	0,53%
Après émission de 4.483.050 Actions Nouvelles provenant de la présente Offre après exercice de l'intégralité de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation et de 1.642.464 Actions Nouvelles issues de la conversion des obligations convertibles et de 364.060 provenant de l'exercice des BSA-C	0,56%	0,51%

(Calcul sur la base du point médian de la fourchette, soit 5,60 €)

D. MODALITES PRATIQUES

D.1 CALENDRIER PREVISIONNEL DE L'OPERATION

15 février 2010	Assemblée Générale Mixte des actionnaires de la Société
18 mars 2010	Visa de l'Autorité des marchés financiers sur le Prospectus
19 mars 2010	Diffusion par Nyse Euronext de l'avis relatif à l'ouverture de l'Offre à Prix Ouvert Diffusion d'un communiqué de presse décrivant les principales caractéristiques de l'augmentation de capital Ouverture de l'OPO et du Placement Global
22 mars 2010	Réunion SFAF
30 mars 2010	Clôture de l'OPO et du Placement Global*
31 mars 2010	Fixation du Prix de l'Offre Publication par Nyse Euronext de l'avis de résultat de l'OPO Diffusion d'un communiqué de presse confirmant le nombre définitif des Actions Nouvelles dans le cadre de l'Offre et indiquant le prix de l'Offre 1 ^{ère} cotation des actions de la Société sur le Marché Alternext Début de la période de stabilisation éventuelle
7 avril 2010	Règlement-livraison des actions dans le cadre de l'OPO, du Placement Global
8 avril 2010	Début des négociations des actions de la Société sur le Marché Alternext de Nyse Euronext Paris
30 avril 2010	Date limite d'exercice de l'Option de Surallocation Fin de la période de stabilisation

* sauf clôture anticipée

D.2 MODALITES DE SOUSCRIPTION

Offre Publique à Prix Ouvert (OPO) :

Les ordres émis dans le cadre de l'Offre devront être passés par écrit auprès d'établissements de crédit ou d'entreprises d'investissement habilités en France à recevoir et transmettre des ordres pour le compte d'investisseurs.

Les ordres reçus pendant la durée de l'Offre pourront être servis avec réduction et seront irrévocables même en cas de réduction, sous réserve des dispositions légales et réglementaires applicables.

Placement Global :

Pour être pris en compte, les ordres émis dans le cadre du Placement Global devront être reçus par INVEST SECURITIES, société de bourse, au plus tard le 30 mars 2010 à 17 heures.

D.3 MISE A DISPOSITION DU PROSPECTUS

Contact:

Monsieur Eric d'AILLIERES
INVEST SECURITIES,
126 rue de Réaumur - 75002 PARIS
Tél : 01.44.88.77.88

Des exemplaires du Prospectus sont disponibles sans frais auprès de la Société et d'INVEST SECURITIES, établissement habilité à recevoir des ordres d'achat ou de souscription.

Il peut également être consulté sur les sites Internet de la Société (www.neovacs.fr) et de l'AMF (www.amf-france.org).

**I-INFORMATIONS ATTENDUES AU TITRE DE L'ANNEXE I DU
REGLEMENT EUROPEEN N°809/2004**

1. PERSONNES RESPONSABLES

1.1 PERSONNES RESPONSABLES DES INFORMATIONS CONTENUES DANS LE PROSPECTUS

Responsable du Prospectus

Monsieur Guy Charles Fanneau de La Horie,
Directeur Général
3-5 Impasse Reille, 75014 Paris
Tél : 01 53 10 93 00
Fax : 01 53 10 93 03

Responsable de l'information financière

Monsieur Michel Finance,
Directeur Général adjoint et Directeur Financier
3-5 Impasse Reille, 75014 Paris
Tél : 01 53 10 93 00
Fax : 01 53 10 93 03

1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU PROSPECTUS

J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent Prospectus sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

J'ai obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes données dans le présent Prospectus ainsi qu'à la lecture d'ensemble du Prospectus.

Les informations financières historiques présentées dans le Prospectus ont fait l'objet d'un rapport du contrôleur légal pour les exercices clos au 31/12/09, 31/12/08 et 31/12/07 pour les besoins du Prospectus, qui comporte une observation, figurant au § 20.1.2 du présent Prospectus : « ... Nous attirons votre attention sur la situation financière de la société au 31 décembre 2009 et sur les mesures annoncées par la direction pour permettre à la société de poursuivre son exploitation telles que décrites dans la note 2 de l'annexe des comptes (« Principes, règles et méthodes comptables »). »

A Paris
Le 18/03/2010.

Monsieur Guy Charles Fanneau de La Horie

2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES

Commissaire aux comptes titulaire

PricewaterhouseCoopers Audit
63 Rue de Villiers 92200 Neuilly Sur Seine
Représenté par Pierre Riou

Date de 1^{ère} nomination : Assemblée Générale Ordinaire annuelle du 27 janvier 2004.

Date de renouvellement : Assemblée Générale Ordinaire annuelle du 1^{er} juin 2005.

Durée de mandat en cours : 6 exercices.

Expiration du présent mandat : Assemblée Générale Ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

PwC Audit est membre de la Compagnie Régionale des Commissaires aux Comptes de Versailles.

Commissaire aux comptes suppléant

Monsieur Yves Nicolas
63 Rue de Villiers 92200 Neuilly Sur Seine

Date de 1^{ère} nomination : Assemblée Générale Ordinaire annuelle du 27 janvier 2004.

Date de renouvellement : Assemblée Générale Ordinaire annuelle du 1^{er} juin 2005.

Durée de mandat en cours : 6 exercices.

Expiration du présent mandat : Assemblée Générale Ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Honoraires du Commissaire aux comptes pris en charge par la Société (Cf. § 20.1.2.1 Note 25)

	Exercice 2009		Exercice 2008		Exercice 2007	
	Montant HT	%	Montant HT	%	Montant HT	%
Audit						
* Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés						
. Emetteur	12 600	65,6	6 300	64,3	5 600	44,4
. Filiales intégrées globalement						
* Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes						
. Emetteur	6 600	34,4	3 500	35,7	7 000	65,6
. Filiales intégrées globalement						
Sous total	19 200	100,0	9 800	100,0	12 600	100,0
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement						
* Juridique, fiscal, social						
* Autres (à préciser si sup. 10% des honoraires d'audit)						
Sous total	0	0	0	0	0	0
Total	19 200	100,0	9 800	100,0	12 600	100,0

**2.2 CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE OU AYANT ETE ECARTES
DURANT LA PERIODE COUVERTE PAR LES INFORMATIONS FINANCIERES
HISTORIQUES**

Néant.

3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

3.1 INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES

Les données chiffrées présentées ci-dessous sont exprimées en K€ et sont issues des comptes annuels au 31 décembre 2009, 31 décembre 2008, 31 décembre 2007 établis en normes françaises.

3.2 COMPTES ANNUELS

3.2.1 Bilan simplifié

ACTIF (en K€)	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
Actif immobilisé	167	180	170
Actifs circulants	4 357	8 522	3 835
<i>dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	2 288	7 310	2 777
Compte de régularisation	58	56	1
Total Général	4 581	8 758	4 006
PASSIF (en K€)			
Capitaux propres	- 1 555	5 336	1 671
Provisions pour risques et charges	58	56	1
Avances conditionnées	1 260	1 231	300
Dettes	4 818	2 134	2 034
<i>dont dettes financières</i>	3 958	959	1 063
<i>dont dettes courantes</i>	860	1 175	971
Total Général	4 581	8 758	4 006

3.2.2 Compte de résultat simplifié

En K€	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
Revenus	0	54	127
Subventions d'exploitation	370	1 745	139
Charges d'exploitation	8 747	7 037	5 346
Résultat d'exploitation	(8 377)	(5 292)	(5 207)
Produits et charges financiers	(32)	101	(117)
Produits et charges exceptionnels	(14)	155	0
Résultat avant impôts	(8 409)	(5 191)	(5 324)
Impôts	1 532	404	569
Résultat net	(6 891)	(4 632)	(4 754)

3.2.3 Flux de trésorerie

En K€	2009	2008	2007
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles			
Trésorerie nette absorbée par les opérations	(7 950)	(4 487)	(4 319)
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement			
Trésorerie nette provenant des / (absorbée par les) activités d'investissement	(28)	(52)	(28)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement			
Trésorerie nette provenant des activités de financement	2 962	9 070	6 534
Variation de trésorerie nette*	5 017	4 532	2 188
Trésorerie d'ouverture	7 301	2 769	582
Trésorerie de clôture	2 284	7 301	2 769

* Le cadrage de la trésorerie est présenté au 9.4

4. FACTEURS DE RISQUE

La Société exerce son activité dans un environnement évolutif comportant de nombreux risques dont certains échappent à son contrôle. Les investisseurs, avant de procéder à la souscription ou à l'acquisition d'actions de la Société, sont invités à examiner l'ensemble des informations contenues dans le présent Prospectus, y compris les risques décrits ci-dessous. Ces risques sont, à la date de visa sur le présent Prospectus, ceux que la Société estime comme étant susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement et qu'elle estime comme importants pour une prise de décision d'investissement. L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que la liste des risques présentée au présent Chapitre 4 n'est pas exhaustive et que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date d'enregistrement du présent Prospectus, comme susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement, peuvent exister ou pourraient survenir.

Les risques ci-après analysés sont exposés en termes de tendances.

La Société est une société de biotechnologie qui ambitionne de devenir un acteur majeur dans le traitement des maladies auto-immunes, inflammatoires et cancéreuses. Elle développe principalement 3 candidats médicaments dont le futur succès et la capacité à générer des revenus à moyen terme dépendront de la réussite technique et commerciale de ces trois produits.

La Société, au 31 décembre 2009, comptait 19 salariés.

Compte tenu de sa taille ainsi que de son secteur d'activité la Société n'a pas formalisé de façon précise une gestion et un suivi de ses risques, pour autant elle s'appuie sur un comité de rémunération et un comité scientifique pour définir et gérer le développement de ses produits.

Les ressources internes sont structurées en départements autour d'une direction générale afin de gérer la Recherche, le suivi des développements cliniques, la réglementation ainsi que l'administration des finances.

Enfin, compte tenu de l'importance capitale des brevets dans son secteur d'activité, Néovacs mène une politique stricte de protection de ses résultats de recherche avec l'appui de cabinets spécialisés.

4.1 RISQUES LIES A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE

4.1.1 Risque de dépendance lié aux produits TNF- K, IFN- K et le VEGF

A la date de visa sur le présent Prospectus, TNF-K*, l'IFN-K** et le VEGF*** sont les 3 produits les plus avancés dans le processus de développement. Le développement de ces trois candidats-médicaments a nécessité et continuera d'exiger des investissements considérables en temps et en ressources financières ainsi que l'implication d'une équipe de grande qualité.

Le futur succès et la capacité à générer des revenus à moyen terme dépendront de la réussite technique et commerciale de ces trois produits et notamment de la survenance de facteurs, tels que :

- la réussite des programmes précliniques et cliniques en cours et à venir de ces produits ;
- le succès du lancement commercial ;
- l'autorisation de mise sur le marché (AMM) accordée par les autorités réglementaires ;
- la fabrication et la production en quantité et en qualité suffisante des candidats médicaments

Si la Société ne parvenait pas à développer et donc à terme à commercialiser au moins un des trois produits les plus avancés et si, en parallèle, la Société ne parvenait pas à développer les autres produits, les perspectives, la situation financière, les résultats de la Société pourraient être significativement affectés.

* Le TNF-K également appelé TNF Kinoid ou le Kinoid TNF (dénomination choisie par la Société) est le principal médicament développé par la Société dont le but est de neutraliser la cytokine TNF (« Tumor Necrosis Factor ») surexprimée.

** Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est une protéine dont le rôle dans l'organisme est de déclencher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) qui est nécessaire pour accompagner la croissance des tissus et le développement des organes du corps humain.

*** Les IFN (« Interfeon ») sont des protéines (glycoprotéines de la famille des cytokines) naturellement produites par les cellules du système immunitaire, mais également par d'autres types cellulaires (cellules dendritiques, mononuclées, épithéliales, etc.) en fonction des sous types. La plupart des vertébrés en produisent en réponse à la présence d'une double hélice d'ARN étranger dans l'organisme. Ils ont pour rôle de défendre l'organisme des agents pathogènes tels les virus, bactéries, parasites et cellules tumorales en induisant la production de protéines antivirales et anti-bactériennes, de protéines de la fonction immunitaire (notamment à effet sur la réponse immune), et à visée anti-prolifératives.

Il est ainsi apprécié que la dépendance vis-à-vis du TNF α , de l'IFN α et du VEGF dans des proportions moindres, est considérée comme significative.

Il est indiqué qu'au stade de développement actuel des trois candidats médicament présentés ci-dessus il est très difficile de présenter une hiérarchisation des produits, l'importance du produit ne pouvant être appréhendée que par les indications visées par les candidats médicaments. Les indications ne pourront être évaluées qu'à l'issue des phases 2b. Il est par ailleurs précisé que les candidats-médicaments dont le développement est le plus avancé sont le TNF α -K dans l'indication PR (Polyarthrite Rhumatoïde) pour les malades résistants et l'IFN α -K pour le Lupus. .

La stratégie de recherche de partenariat vise notamment à réduire cette dépendance.

4.1.2 Risques liés au retard et à l'arrêt du développement d'un ou de plusieurs des produits de la Société.

Néovacs est une société de biotechnologie spécialisée dans la mise au point et le développement d'immunothérapies basées sur l'immunisation active anti-cytokines pour le traitement de maladies comme la Polyarthrite Rhumatoïde, la maladie de Crohn, le Psoriasis, le Lupus, la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA), les cancers. La Société a développé une plateforme technologique (Kinoïdes) qui a permis de constituer un portefeuille comprenant à ce jour 3 produits à différentes phases d'avancement : le TNF α -K (Tumor Necrosis Factor), l'IFN α -K (Interferon) et le VEGF-K (Vascular Endothelial Growth Factor).

Le développement d'un candidat-médicament est un processus en plusieurs phases, long, coûteux et incertain, dont l'objectif est de démontrer le bénéfice thérapeutique apporté par ce candidat-médicament dans une ou plusieurs indications. La Société pourrait être dans l'incapacité de démontrer la bonne tolérance ou l'efficacité d'un ou plusieurs de ses produits au stade préclinique ou au stade clinique. Tout retard dans le développement préclinique d'un candidat entraînerait un retard dans l'initiation du développement clinique de ce candidat. Un échec dans le développement préclinique d'un candidat entraînerait un abandon ou un retard potentiellement significatif du développement de ce candidat. Tout échec aux différents stades cliniques pour une indication donnée pourrait retarder le développement, la production et la commercialisation du produit voire entraîner l'arrêt de son développement. Si la Société était dans l'incapacité de démontrer un bénéfice thérapeutique pour l'ensemble des produits d'une classe en développement, la Société pourrait être amenée à stopper tout développement pour cette classe.

Si les produits se révélaient inefficaces, ou s'ils entraînaient des effets secondaires inacceptables, la Société ne pourrait les commercialiser, ce qui aurait un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Le risque lié à l'échec du développement des produits est hautement lié au stade de maturité du candidat médicament. Étant donné la précocité du portefeuille de Néovacs, la Société estime qu'il existe un risque non négligeable que certains d'entre eux n'atteignent pas le stade de l'AMM.

4.1.3 Risques liés à l'environnement concurrentiel

Neovacs a développé une nouvelle approche pour traiter les troubles liés à la surexpression de cytokines, en ciblant les pathologies auto immunes et inflammatoires et le cancer. L'approche de Néovacs repose sur l'immunothérapie active, avec des Kinoïdes qui sont des composés immunogènes à base de cytokines inactivées qui déclenchent la production d'anticorps polyclonaux neutralisants contre les cytokines visées.

Le marché de l'immunothérapie se caractérise par une évolution rapide des technologies, une prédominance de produits protégés par des droits de propriété intellectuelle et une concurrence intense de la part de nombreuses structures comme les laboratoires pharmaceutiques, les sociétés de biotechnologie, les institutions académiques et les autres organismes de produits d'immunothérapie active et/ou passive. Les produits développées par Néovacs pourraient concurrencer un certain nombre de thérapies innovantes en cours de développement ou récemment commercialisées, telles que l'immunothérapie passive, les vaccins anti-cancer, la thérapie génique, les inhibiteurs de kinases.

Un grand nombre des concurrents développant des produits d'immunothérapie passive comme les monoclonaux bénéficient de ressources et d'une expérience en matière de gestion, de fabrication, de commercialisation et de recherche plus avancées et importantes que celles de la Société. En particulier, les grands laboratoires pharmaceutiques, tels que Abbott, GSK, ou encore Merck qui ont une bien plus grande expérience que la Société dans la conduite des essais cliniques et de l'obtention des autorisations réglementaires. Des sociétés plus petites ou plus jeunes, surtout dans le domaine de l'immunothérapie telles que HGS, peuvent également se révéler être des concurrents non négligeables.

Les principaux concurrents pour le produit principal de Néovacs, le TNF α -K, sont :

- les anticorps monoclonaux dont Humira, fabriqué et commercialisé par Abbott (USA) et Remicade, fabriqué et commercialisé par Johnson&Johnson et Merck (USA) ;
- les récepteurs solubles de protéine de fusion tels qu'Enbrel qui est produit et commercialisé par Pfizer et Amgen (USA) ;

En 2008, le chiffre d'affaires cumulé des produits anti-TNF α dépassait les 16 Mds \$ répartis principalement entre les 3 médicaments présentés ci-dessus :

- 6,3 Mds \$ de vente pour Enbrel ;
- 5,3Mds \$ de vente pour Remicade ;
- 4,5 Mds \$ de vente pour Humira.

Le Belimumab en codéveloppement entre Human Genome Sciences (USA) et GlaxoSmithKline (GB) est le principal concurrent de l'IFN-K. La mise sur le marché de ce médicament est prévue pour 2011. Le Belimumab serait le premier médicament approuvé dans le Lupus depuis plus de 40 ans.

Le marché des produits anti-VEGF est actuellement dominé par les deux médicaments à base d'anticorps de Genentech/Roche, bevacizumab (Avastin) dans le cancer, et ranibizumab (Lucentis) dans la DMLA (Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age). Lucentis est commercialisé dans certaines parties du monde par Novartis (Suisse). En 2008, les ventes mondiales d'Avastin dépassaient 4Mds \$ et celles de Lucentis étaient de 1,8Mds \$.

Enfin, la Société ne peut garantir que ses produits :

- obtiennent les résultats d'essais et/ou les autorisations réglementaires, soient protégés par des brevets ou soient mis sur le marché plus rapidement que ceux de ses concurrents ;
- restent concurrentiels face à d'autres produits développés par ses concurrents qui pourraient s'avérer plus sûrs, plus efficaces ou moins coûteux ;
- restent concurrentiels face aux produits de concurrents, plus efficaces dans leur production et leur commercialisation ;
- soient un succès commercial ; ou
- ne soient pas rendus obsolètes ou non rentables par les progrès technologiques ou d'autres thérapies développées par ses concurrents.

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

La Société estime que le risque concurrentiel est élevé pour son activité, en particulier compte tenu de la taille de certains de ses concurrents potentiels. La problématique concurrentielle est intégrée dans les choix de développement de la Société.

4.2 RISQUES LIES A L'EXPLOITATION DE LA SOCIETE

4.2.1 Risques liés au besoin de financement de l'activité

La Société a réalisé d'importants investissements depuis sa création en 1993. Les dépenses opérationnelles ont été respectivement de 5,346 millions d'euros en 2007, 7,037 millions d'euros en 2008 et de 8,746 millions d'euros pour l'exercice 2009 et ce en l'absence de revenus récurrents. La Société anticipe dans un avenir proche des besoins en capitaux en vue de poursuivre ses activités de recherche et développement des produits existants et nouveaux. Bien que la Société considère que la trésorerie, les instruments financiers courants et les garanties offertes par certains actionnaires dont elle dispose aujourd'hui sont suffisants pour satisfaire ses besoins en capitaux sur les 4 prochains mois, il se peut que la Société soit dans l'incapacité d'autofinancer sa croissance à plus long terme, ce qui la conduirait à rechercher d'autres sources de financement, en particulier par le biais de nouvelles augmentations de capital ou de partenariats industriels et commerciaux.

Les besoins futurs en capitaux dépendront de nombreux facteurs, tels que :

- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés pour les programmes de recherche et développement ;
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux escomptés pour l'obtention des autorisations réglementaires, y compris le temps de préparation des dossiers de demande auprès des instances réglementaires ;
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance des brevets et autres droits de propriété intellectuelle.

Il est possible que la Société ne réussisse pas à lever des fonds suffisants à des conditions acceptables, voire à ne pas lever de fonds du tout, lorsqu'elle en aura besoin. Si les fonds nécessaires ne sont pas disponibles, la Société pourrait :

- retarder, réduire voire supprimer des programmes de recherche et développement ;
- réduire ses effectifs ;
- obtenir des fonds par le biais d'accords de partenariat qui pourraient obliger la Société à renoncer à différents droits sur ses brevets ou devoir signer des accords dans des conditions moins avantageuses ;
- envisager des cessions d'actifs, voire un rapprochement avec une autre société.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats, le développement et la situation des actionnaires de la Société.
La Société estimant que les principales sources de financement de son activité se trouvent sur les marchés financiers, la Société considère comme élevée sa dépendance à l'environnement économique et boursier.

4.2.2 Historique des pertes opérationnelles — Risques liés aux pertes prévisionnelles

Depuis le début de ses activités en 1993, la Société a enregistré des pertes opérationnelles. Au 31 décembre 2009, les pertes nettes cumulées des 3 dernières années s'élevaient à 16,278 millions d'euros y compris une perte nette de 6,891 millions d'euros au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2009. Ces pertes résultent principalement des frais de recherche et de développement pour la réalisation des études précliniques et cliniques des candidat-médicaments.

Il est prévu de nouvelles pertes opérationnelles substantielles pour les prochaines années, au fur et à mesure que les activités de recherche et développement se poursuivront, et en particulier du fait :

- du passage de certains des produits du stade de développement préclinique à celui de développement clinique;
- du passage de certains des produits du stade clinique à la commercialisation
- de l'accroissement des exigences réglementaires pour la fabrication et les essais de produits en phase déjà avancée de développement ;
- de l'accroissement du portefeuille de produits par l'ajout de nouveaux produits pour de futurs développements ;
- de l'augmentation des dépenses liées aux demandes de brevets et d'entretien de ses brevets ;
- du développement des activités en dehors de France.

A la date de visa sur le présent Prospectus, aucun des produits n'a généré de chiffre d'affaires provenant de sa mise sur le marché. La rentabilité dépendra de la capacité de la Société, seule ou avec un ou plusieurs partenaires, à développer, produire et commercialiser avec succès ses produits. La Société estime que ses seules sources de revenus pour les trois à quatre prochaines années seront :

- les paiements effectués par ses futurs partenaires ;
- les subventions publiques et remboursements de crédits d'impôt recherche ; et
- les produits de placement de sa trésorerie et de ses instruments financiers courants dans une moindre mesure.

L'interruption de l'une de ces sources de revenus pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

4.2.3 Risques spécifiques liés aux études pré-cliniques et aux essais cliniques

Le tableau suivant résume les développements des 3 principaux produits de Néovacs :

Produit	Indications	Statut	Prochaine étape
TNF α -K	Maladie de Crohn	Phase I/II en cours	Phase II en H1 2010
	Polyarthrite Rhumatoïde	Phase II approuvée en France	Démarrage de la Phase II en Q1 2010
	Psoriasis		
IFN α -K	Lupus Erythémateux Disséminé	Préclinique réglementaire** en cours d'achèvement	Autorisation d'essais cliniques en H1 2010
	Maladie de Sjögren		
VEGF-K	Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) Cancer	Préclinique*	Publication des résultats dans DMLA

*Le terme 'étude préclinique' décrit les études de pharmacologie de la Société dont les protocoles sont laissés à son libre choix.

**Le terme 'étude préclinique réglementaire' inclut les études de toxicité imposées par les autorités de tutelle, avec des protocoles bien décrits dans des « guidelines ».

La Société développe 3 principaux produits dont les études pré-cliniques et les essais cliniques à venir sur l'homme devront assurer la qualité pharmaceutique des produits ainsi que démontrer leur sécurité d'emploi et leur efficacité dans les indications visées.

Les essais cliniques chez l'homme font l'objet d'une autorisation préalable et/ou d'un contrôle a posteriori et l'ensemble des données de développement seront évaluées par les autorités réglementaires compétentes. Ces autorités réglementaires pourraient imposer l'arrêt des essais cliniques ou la poursuite des développements cliniques s'il est avéré que les données présentées n'ont pas été produites en conformité avec la réglementation applicable ou si elles considèrent que le rapport entre les bénéfices escomptés du produit et ses risques éventuels n'est pas suffisant pour justifier l'essai. Il est précisé que la Société pourrait décider ou encore, les autorités réglementaires pourraient demander à la Société, de suspendre ou de mettre fin à des essais cliniques si les patients étaient exposés à des risques imprévus et graves. Des décès et d'autres événements indésirables, liés ou non au traitement faisant l'objet de l'essai, pourraient se produire et ainsi imposer de retarder ou d'interrompre cet essai et par conséquent empêcher la Société de poursuivre le développement de ses produits dans l'indication ciblée voire dans d'autres indications.

Par ailleurs, la réalisation des essais précliniques et cliniques ainsi que la capacité de la Société à recruter des patients pour effectuer ces essais dépendent de nombreux facteurs comme :

- la capacité de la Société à convaincre des sociétés spécialisées de recruter des patients pour ses essais ;
- la possibilité de recruter et de traiter des patients sur un centre d'investigation clinique donné ;
- le nombre de patients affectés et éligibles au traitement ;
- la nature de l'indication ciblée ;
- l'évolution de la pathologie des patients inclus dans les essais ; et
- la disponibilité de quantités suffisantes de produit.

Pour les essais dont la réalisation est confiée à des sous-traitants, la Société dépend de la capacité de ces sous-traitants à effectuer leurs prestations dans des conditions et des délais convenus. L'éloignement ou la distribution géographique des centres d'investigation cliniques peut soulever des difficultés opérationnelles et logistiques, ce qui pourrait entraîner des coûts et délais.

Les essais cliniques et pré-cliniques sont coûteux. Si les résultats de ces essais ne sont pas satisfaisants ou concluants la Société pourrait être amenée à devoir choisir entre l'abandon du programme, entraînant la perte de l'investissement financier et en temps correspondant, ou sa poursuite, sans garantie que les dépenses supplémentaires ainsi engagées permettent d'aboutir.

De nombreuses sociétés de biotechnologies et pharmaceutiques ont subi d'importants revers lors d'essais cliniques à un stade avancé ou lors de la procédure d'autorisation réglementaire, même après des résultats encourageants.

L'incapacité de la société à réaliser et à achever ses essais précliniques et cliniques avec succès pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement. Bien qu'il s'agisse de risques communs à tous les acteurs de l'industrie pharmaceutique, ils sont d'autant plus significatifs pour le stade de développement des produits de la Société que ses capacités financières et humaines sont limitées.

4.2.4 Risques liés à la recherche et à la dépendance vis-à-vis de partenariats actuels et futurs

Afin de développer et à terme de commercialiser ses produits, la Société pourrait chercher à conclure des accords de partenariat, de collaboration, de recherche et de licence avec des sociétés pharmaceutiques pouvant l'assister dans le développement de ses produits en développement et de leurs financements. La société pourra également nouer des accords avec des sociétés ou entités, notamment des institutions académiques, pour participer aux recherches et partager des éléments de propriété intellectuelle. Ces accords peuvent s'avérer nécessaires pour la recherche, la finalisation des développements précliniques et cliniques, la fabrication et la commercialisation des produits.

La Société pourrait ne pas réussir à conclure de tels accords ou encore les partenaires pourraient décider de se retirer des accords existants. Il est par ailleurs précisé que les accords de collaboration, de recherche et de licence existants et futurs pourraient ne pas se révéler concluants.

Si la Société n'était pas en mesure de conclure de nouveaux accords ou de maintenir en vigueur les accords existants, la Société serait amenée à étudier des conditions de développement alternatives, ce qui pourrait freiner voire limiter sa croissance.

La société ne pouvant contrôler et s'assurer des ressources que ses partenaires existants ou futurs consacreront à la recherche, au développement préclinique et clinique, à la fabrication et à la commercialisation des produits, elle ne saurait s'engager sur le respect du calendrier par ses partenaires.

C'est pourquoi la Société pourrait être confrontée à des retards significatifs ou ne pas réussir à introduire ses produits sur certains marchés.

Par ailleurs, bien que la Société cherche à inclure des clauses de non-concurrence dans les accords de collaboration, de recherche et de licence, ces restrictions pourraient ne pas offrir une protection suffisante. Les partenaires pourraient poursuivre des technologies alternatives et concurrentielles, seuls ou en collaboration avec d'autres. Les droits, dans le cadre des contrats de collaboration, de recherche et de licence existants, pourraient expirer ou être résiliés à des périodes critiques.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif pour l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

4.3 RISQUES JURIDIQUES

Les principaux risques juridiques sont liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits de la Société. La Société est exposée à des risques de mise en jeu de responsabilité, en particulier la responsabilité liée aux produits, liée aux essais, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques chez l'homme. La responsabilité de la Société peut également être engagée au titre des essais cliniques dans le cadre de la préparation des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits. Des plaintes ou des poursuites pourraient être déposées ou engagées contre la Société par des patients, des agences réglementaires, des sociétés biopharmaceutiques et tout autre tiers utilisant ou commercialisant les produits de la Société. Ces actions peuvent inclure des plaintes résultant d'actes de nos partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels nous n'exerçons peu ou pas de contrôle. La Société ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle. Si la responsabilité de la Société ou celle de ses partenaires, licenciés et sous-traitants était ainsi mise en cause, si la Société ou ses partenaires, licenciés et sous-traitants n'étaient pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité du fait des produits, ceci aurait pour conséquence d'affecter gravement la commercialisation des produits et plus généralement nuire aux activités, aux perspectives, à la situation financière, aux résultats et au développement de la Société.

4.3.1 Risques liés à la protection des actifs de la Société

4.3.1.1 Risques spécifiques liés à des brevets et des droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers

La croissance de l'industrie des biotechnologies et la multiplication du nombre de brevets délivrés augmentent le risque que des tiers considèrent que les produits ou les technologies de la Société enfreignent leurs droits de propriété intellectuelle. En général, les demandes de brevet ne sont publiées que 18 mois après la date des demandes de propriété. Aux États-Unis, certaines demandes de brevet ne sont pas publiées avant la délivrance du brevet lui-même. Par ailleurs, toujours aux États-Unis, les brevets peuvent être accordés sur la base de leur date d'invention, ce qui n'entraîne pas toujours la délivrance d'un brevet à la partie qui a été la première à déposer la demande. Les découvertes ne font parfois l'objet d'une publication ou d'une demande de brevet que des mois, voire souvent des années plus tard. C'est pourquoi, la Société ne peut être certaine que des tiers n'aient pas été les premiers à inventer des produits ou à déposer des demandes de brevet relatives à des inventions également couvertes par nos propres demandes de brevet autres que Biosidus, et ULB décrits ci-après. Dans un tel cas, la Société pourrait avoir à négocier l'obtention des licences sur les brevets de ces tiers (licences qui pourraient ne pas être obtenues à des conditions raisonnables, voire pas du tout), cesser les essais précliniques, cliniques, la production et la commercialisation de certaines lignes de produits ou développer des technologies alternatives. Tout litige ou revendication intenté contre la Société, quel qu'en soit l'issue, pourrait entraîner des coûts substantiels et compromettre sa réputation. Certains des concurrents disposant de ressources plus importantes que celles de Néovacs pourraient être capables de mieux supporter les coûts d'une procédure complexe. Tout litige de ce type pourrait gravement affecter la faculté de la Société à poursuivre son activité.

Plus spécifiquement, des litiges sur la propriété intellectuelle pourraient obliger la Société à :

- cesser de développer, vendre ou utiliser le ou les produits qui dépendraient de la propriété intellectuelle contestée,
- obtenir une licence de la part du détenteur des droits de propriété intellectuelle, licence qui pourrait ne pas être obtenue à des conditions raisonnables, voire pas du tout.

4.3.1.2 Risques liés à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle

Il est important pour la réussite de l'activité de la Société, que celle-ci ainsi que ses futurs concédants et concessionnaires de licences, soient en mesure d'obtenir, de maintenir et de faire respecter leurs brevets et leurs droits de propriété intellectuelle en Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays. Il ne peut être exclu que :

- les brevets accordés soient contestés, réputés non valables, ou que la Société ne puisse pas les faire respecter ;
- les brevets pour lesquels des demandes sont en cours d'examen, y compris certains brevets importants dans plusieurs juridictions, ne soient pas délivrés ;
- l'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour être protégé des concurrents ; ou
- des tiers revendiquent des droits sur des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle que la Société détient en propre.

La délivrance d'un brevet ne garantit pas sa validité ou son applicabilité et des tiers peuvent mettre en doute ces deux aspects. La délivrance et l'applicabilité d'un brevet dans le domaine des biotechnologies sont hautement incertaines et soulèvent des questions juridiques et scientifiques complexes. Jusqu'ici, aucune politique uniforme n'a émergé au niveau mondial en termes de contenu des brevets octroyés dans le domaine des biotechnologies et d'étendue des revendications autorisées. Une action en justice pourrait s'avérer nécessaire pour faire respecter les droits de propriété intellectuelle, protéger les secrets commerciaux ou déterminer la validité et l'étendue des droits de propriété intellectuelle de la Société. Tout litige pourrait entraîner des dépenses importantes, réduire les bénéfices et ne pas apporter la protection recherchée pour la Société. Les concurrents pourraient contester avec succès les brevets, qu'ils aient été délivrés devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures, ce qui pourrait avoir pour conséquence de réduire l'étendue des brevets de la Société. De plus, ces brevets pourraient être contrefaits ou contournés avec succès grâce à des innovations.

La survenance de l'un de ces éléments concernant l'un des brevets ou droits de propriété intellectuelle pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

4.3.1.3 Risques liés à l'incapacité de protéger la confidentialité des informations et du savoir-faire de la Société

Dans le cadre de contrats de collaborations qui pourraient être mis en place par la Société avec des chercheurs d'institutions académiques ainsi qu'avec d'autres entités publiques ou privées, des informations et/ou des matériaux peuvent leur être confiés afin de conduire certains tests. Dans ces cas, la Société exigerait la signature d'accords de confidentialité. Les technologies, procédés, savoir-faire et données propres non brevetés et/ou non brevetables sont considérés comme des secrets commerciaux que la Société tente en partie de protéger par des accords de confidentialité.

Il ne peut être exclu que les modes de protection des accords et/ou les savoir-faire mis en place par la Société n'assurent pas la protection recherchée ou soient violés, que la Société n'ait pas de solutions appropriées contre de telles violations, ou que ses secrets commerciaux soient divulgués à ses concurrents ou développés indépendamment par eux. La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

4.3.2 Litiges

Les litiges présentés ci-après, Biosidus et ULB concernent des produits qui ne font pas partie de la famille des Kinoïdes et qui ne font plus l'objet de développement de la part de Néovacs.

4.3.2.1 Biosidus

Faisant suite à un travail de collaboration associant les trois co-inventeurs Jean-François ZAGURY, Jay RAPPAPORT et Miguel CARCAGNO, relatif à un procédé d'obtention d'une protéine Tat du HIV-1 traitée chimiquement par « carboxyméthylation », NÉOVACS a déposé, en date du 26 décembre 1997, la demande de brevet français N°FR 97/16 589, destinée à protéger le nouveau principe actif immunogène Tat détoxifié.

Le dépôt de la demande de brevet français N°FR 97/1 6589 a été effectué au nom de la Société BIOVACS INC. établie dans l'Etat Américain du Delaware.

La Société BIOVACS INC. devait être créée conjointement entre la Société NÉOVACS, d'une part, et la Société BIOSIDUS, d'autre part, qui avait collaboré au projet.

Un désaccord entre NÉOVACS et BIOSIDUS étant né dans l'intermédiaire, la Société BIOVACS INC. initialement projetée n'a jamais été créée.

Puis, dans le délai d'un an suivant le premier dépôt français du 26 décembre 1997, l'extension de la protection de l'invention à l'étranger a été réalisée de manière parallèle et indépendante par :

- d'une part la Société NÉOVACS, qui a déposé la demande Internationale PCT N°WO 99/33 872 en date du 14 décembre 1998 ; et
- d'autre part, sous l'impulsion de la Société BIOSIDUS, par les co-inventeurs ZAGURY, RAPPAPORT et CARCAGNO, au travers de la demande PCT N°WO 99/33.346 déposée le 22 décembre 1998.

Dans l'intermédiaire, sous l'impulsion de la Société BIOSIDUS, une Société BIOVACS INC., homonyme de la Société initialement projetée en commun par NÉOVACS et BIOSIDUS, et établie dans l'état du Delaware, a été créée. Selon les informations dont la Société dispose, le co-inventeur Miguel CARCAGNO a cédé l'ensemble de ses droits sur l'invention à la Société BIOSIDUS (25 Juin 1999), qui elle-même les a cédés à la Société nouvellement créée BIOVACS Inc. (21 Juillet 1999).

Un litige est actuellement en instance, qui oppose NÉOVACS et BIOSIDUS, notamment en ce qui concerne la propriété de l'invention.

Les demandes de NÉOVACS ont été rejetées en première instance et l'affaire est en cours d'appel devant la Cour d'Appel de Paris.

Les conséquences financières et comptables du litige Biosidus sont nulles. Le Tat HIV issu de la collaboration entre Néovacs et BIOSIDUS est jugé non stratégique et n'est pas valorisé par la société. Le développement du Tat HIV a été abandonné en 2006 par la Société. Celle-ci n'entend pas reprendre le développement de ce produit car la probabilité d'en tirer des revenus est très faible.

4.3.2.2 Litige ULB (Université Libre de Bruxelles)

Il convient de rappeler que NÉOVACS poursuit depuis de nombreuses années des études visant à la mise au point de divers toxoïdes, y compris des toxoïdes de la protéine E7 du Papillomavirus humain, et tout particulièrement de la souche HPV-16. Pour information, divers aspects de compositions immunogènes comprenant un toxoïde de E7 sont susceptibles d'être protégées par des familles de brevets au nom de NÉOVACS.

NÉOVACS a entrepris en 2001 la mise au point d'une nouvelle composition vaccinale à base d'une protéine E7 mutée particulière, la protéine E7Δ21-26, dont les lots de produit de départ lui ont été fournis par l'ULB. Par la suite, un litige naît entre NÉOVACS et l'ULB concernant la propriété de l'invention, l'ULB prétendant avoir des droits non seulement sur le procédé de production de la protéine mutée, mais également sur les aspects vaccinaux, sur la foi de résultats d'immunisation in vivo obtenus par l'ULB, postérieurement aux résultats obtenus par NÉOVACS.

A ce stade, il existe deux familles de demandes de brevets parallèles en instance, et ayant la même date de priorité basée sur la demande de brevet français de NÉOVACS d'avril 2002, ce qui rend aujourd'hui l'exploitation par NÉOVACS, ou un de ses licenciés, de compositions vaccinales comprenant le toxoïde E7Δ 21-27, très délicate.

A défaut de solution amiable, NÉOVACS aurait juridiquement la possibilité d'initier une action judiciaire en revendication de propriété de l'invention, et donc des demandes de brevets « ULB » correspondantes.

En conclusion, aucune provision n'a été comptabilisée, dans la mesure où aucun risque significatif n'est avéré à ce stade.

A ce stade, il s'agit d'un différent, qui n'a pas encore donné lieu à une procédure judiciaire ou d'arbitrage, que la Société tente de régler à l'amiable. La Société ne souhaitant pas développer les produits développés avec ULB, elle estime qu'il n'y a aucun manque à gagner dans le cadre de ce litige.

Il est par ailleurs précisé qu'à la connaissance de la Société, il n'existe pas d'autre procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la société et/ou du groupe.

4.4 RISQUES LIES A LA SOCIETE

4.4.1 Risques liés à la nécessité de conserver, d'attirer et de retenir le personnel clé et les conseillers scientifiques

La réussite dépend du travail et de l'expertise des membres du conseil d'administration et de notre conseil scientifique, en particulier, Guy Charles Fanneau de la Horie, Directeur Général, Pierre Vandepapelière, Vice-Président Développement Clinique, Olivier Dhellin, Directeur du Développement Pharmaceutique et Géraldine Grouard-Vogel, Directeur de la Recherche et du Développement Préclinique. La perte de leurs compétences pourrait altérer notre capacité à atteindre nos objectifs.

Par ailleurs, la Société pourrait avoir besoin de recruter de nouveaux membres pour le Conseil Scientifique et du personnel scientifique qualifié pour la réalisation des essais cliniques et au fur et à mesure que la Société se développera dans les domaines qui nécessitent un surcroît de compétences, tels que le marketing, la fabrication et les affaires réglementaires. La Société est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir les personnels scientifiques, techniques et de gestion hautement qualifiés. Dans la mesure où les profils recherchés sont rares, la Société pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir ces personnels clés et conseillers scientifiques à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique.

La Société a mis en place pour cela un comité de rémunération incluant la distribution d'instruments donnant accès au capital (stock-options et/ou actions gratuites – voir les sections 17.2 et 21.1.1.4 du présent Prospectus). Cependant, si la Société ne parvenait pas à attirer et à retenir ces personnes clés, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

4.4.2 Risques de pénurie de matières premières et des matières clés nécessaires à son activité

Les Kinoïdes intègrent 3 composants majeurs :

- la cytokine visée, provenant de fabricants reconnus
- une protéine porteuse, Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH), ou l'une de ses sous-unités, qui sert de support à la cytokine et recrute les cellules T helper qui sont essentielles pour activer les cellules B réactives à l'auto-antigène et casser ainsi la tolérance
- un adjuvant, Montanide ISA 51

D'après les estimations de la Société, la dépendance vis-à-vis des produits et de leurs fabricants pourrait être classée par ordre décroissant d'importance de la manière suivante :

- Les producteurs de KLH comme Stellar Biotechnologies
- Les producteurs de cytokines comme Boehringer Ingelheim Austria et Sandoz
- Les fournisseurs d'adjuvants tels que SEPPIC, filiale du groupe Air Liquide
- Les façonniers tels qu'EUROGENTEC et COBRA qui réalisent des travaux de développement et de production de lots de substances pharmaceutiques.

KLH est une hémocyanine extraite de la lymphe d'un mollusque gastéropodes marin *Megathura crenulata*. La KLH est un ingrédient pharmaceutique bien connu qui a été intégré à beaucoup d'études cliniques. Il est fourni par Sigma Aldrich.

Néovacs travaille également avec une sous-unité de KLH qui est fournie par Stellar Biotechnologies Inc, un fournisseur travaillant selon les normes de BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication).

L'adjuvant utilisé, Montanide ISA 51, est une émulsion huileuse. Il est fabriqué selon les normes de BPF par SEPPIC, une filiale de chimie fine du groupe Air Liquide.

La Société est dépendante de fournisseurs pour l'approvisionnement de cytokines (TNF et IFN) pour la réalisation de ses essais précliniques.

Même si la Société essaie de nouer des relations contractuelles de long terme avec ses fournisseurs stratégiques, l'approvisionnement en l'un quelconque de ces produits pourrait être limité, interrompu, ou restreint. Si tel était le cas, la Société pourrait ne pas être capable de trouver d'autres fournisseurs de qualité acceptable, dans des volumes appropriés et à un coût acceptable. Si les principaux fournisseurs ou fabricants faisaient défaut ou si l'approvisionnement en produits et matériaux était réduit ou interrompu, la Société pourrait ne pas être capable de continuer de développer, et de produire ses produits à temps et de manière concurrentielle. Les matériaux sont soumis à des exigences de fabrication strictes et des tests rigoureux. Des retards dans l'achèvement et la validation des installations et des procédés de fabrication de ces matériaux chez ses fournisseurs pourraient affecter la capacité de la Société à terminer les essais précliniques et cliniques de ses produits de manière rentable et dans des délais raisonnables.

Il n'existe pas de fournisseurs en situation de monopole. Cependant, le changement de fournisseurs de matières premières entraînerait l'obligation pour la société de fabriquer de nouveaux lots et de démontrer la bioéquivalence des produits par le biais d'études précliniques dans une espèce relevante et/ou d'études cliniques.

Le coût de changement d'un fournisseur de matières premières est estimé à environ 1 M€, soit 540 K€ pour l'achat de matières premières et la fabrication d'un lot aux normes cGMP auxquels s'ajoutent les coûts des études cliniques. Par ailleurs, le changement de fournisseur pourrait entraîner un décalage dans le calendrier de développement des produits d'environ 6 mois.

Si la Société rencontrait des difficultés dans l'approvisionnement de ces matériaux, produits chimiques ou biologiques, si elle n'était pas en mesure de maintenir ses accords de sous-traitance, de nouer de nouveaux accords, ou d'obtenir les matériaux, produits chimiques ou biologiques nécessaires pour développer ses produits dans le futur, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient en être significativement affectés.

4.4.3 Risques de défaut de sous-traitance (et notamment ceux liés à l'externalisation de la fabrication de nos produits)

Dans la mesure où la Société changerait de fabricants pour ses produits, il serait demandé de procéder à la revalidation du procédé et des procédures de fabrication en conformité avec les normes de Bonnes Pratiques de Fabrication (« BPF ») en vigueur. Cette revalidation pourrait être coûteuse, consommatrice de temps et pourrait requérir l'attention des équipes de la Société. Si la revalidation était refusée, la Société pourrait être forcée de chercher un autre fournisseur, ce qui pourrait retarder la production, le développement et la commercialisation des produits et accroître les coûts de fabrication des produits. Il faudrait alors redémontrer, par des études pré-cliniques, que les produits, tels qu'ils sont produits par les nouveaux fabricants, sont comparables à ceux utilisés dans les essais cliniques les plus avancés. De nouvelles études cliniques pourraient également être requises si les études pré-cliniques ne parvenaient pas à démontrer pleinement la similitude du produit.

De même, la Société sous-traite la conduite des essais cliniques auprès de prestataires de service spécialisés (Contract Research Organisation « CRO »). Toute défaillance de la part de ces sous-traitants pourrait avoir des conséquences sur la durée des études cliniques et la qualité des données qui doit répondre à des normes strictes (Bonnes Pratiques Cliniques, BPF ou GCP) imposées par les autorités de tutelle et donc retarder la commercialisation des produits.

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

4.4.4 Risques liés à l'expérience limitée en vente, marketing et distribution

La Société manque d'expérience dans les domaines de la vente, du marketing et de la distribution. La Société devra, à moyen terme, et après obtention de ses résultats cliniques développer sa propre capacité de marketing et de vente, soit seule, soit avec des partenaires stratégiques. Dans le cadre de sa stratégie, la Société pourrait être amenée à rechercher des partenaires pour le développement clinique et la commercialisation future de certains de ses produits. Si la Société décidait de mettre en place sa propre infrastructure de vente et de marketing, elle aurait besoin d'engager des dépenses supplémentaires, de mobiliser des ressources de gestion, de mettre en œuvre de nouvelles compétences et de prendre le temps nécessaire pour mettre en place l'organisation et la structure appropriées pour supporter le ou les produits, conformément à la législation en vigueur et, plus généralement, optimiser ses efforts de commercialisation.

Toutefois, la Société arbitrera entre les avantages stratégiques et financiers d'un accord avec un partenaire pour le développement et la commercialisation de ses produits. Il est possible que la Société ne parvienne pas à conclure de partenariat pour le développement clinique, la vente et le marketing de ses produits à des conditions économiquement raisonnables ou à commercialiser elle-même ses produits.

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

4.5 RISQUES REGLEMENTAIRES

Les principaux risques réglementaires de la Société sont les suivants :

4.5.1 Risques liés à l'environnement réglementaire

A ce jour, aucun des produits de Néovacs n'a encore reçu d'AMM de la part d'une agence réglementaire. La Société ne peut pas assurer qu'elle obtiendra les autorisations nécessaires pour commercialiser l'un de ses produits. Ces produits sont soumis à de nombreuses législations très rigoureuses et les exigences réglementaires applicables sont complexes, parfois difficiles à appliquer et sujettes à modification. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (« AFSSAPS »), l'European Medicines Agency (« EMEA ») et la Food and Drug Administration (« FDA »), ainsi que leurs homologues dans d'autres pays, réglementent, entre autres, la recherche et le développement, les tests pré-cliniques, les essais cliniques, la fabrication, l'innocuité, l'efficacité, l'archivage, l'étiquetage, la commercialisation et la distribution des produits thérapeutiques. En particulier, sans l'autorisation de la FDA, il sera impossible d'accéder au marché américain qui est le plus grand marché pharmaceutique du monde en valeur (voir chapitre 6). Le processus réglementaire d'autorisation des nouveaux produits thérapeutiques impose de soumettre les caractéristiques détaillées du produit, celles du processus de fabrication et de contrôle, ainsi que des données précliniques et cliniques et toute information permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité potentielle du produit pour chaque indication. Les organismes réglementaires peuvent également exiger de façon continue des études après l'AMM, ainsi que des contrôles sur la qualité de la fabrication.

Ces démarches réglementaires sont coûteuses, peuvent prendre de nombreuses années et leur résultat est imprévisible.

Les données provenant des développements précliniques et cliniques sont susceptibles de donner lieu à des interprétations divergentes, ce qui pourrait retarder l'obtention, restreindre l'étendue de l'autorisation réglementaire ou contraindre la Société à refaire des essais afin qu'ils répondent aux exigences des différents régulateurs. Les exigences et les processus réglementaires varient largement d'un pays à l'autre, de sorte que la Société ou ses partenaires pourraient ne pas être en mesure d'obtenir à temps l'autorisation dans chaque pays concerné. Les données sont basées sur de nouvelles technologies et n'ont pas encore été testées de manière approfondie chez l'homme, les exigences réglementaires applicables sont encore complexes, parfois difficiles à appliquer et pourraient faire l'objet de modifications importantes. Des modifications de la réglementation pendant le développement du produit et son examen réglementaire peuvent entraîner des retards ou un refus d'autorisation.

En Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays, la réglementation est susceptible :

- de retarder et/ou d'augmenter de manière significative le coût de développement, de test, de fabrication et de commercialisation des produits de la Société ;

- de limiter les indications pour lesquelles Néovacs serait autorisée à commercialiser nos produits ;
- d'imposer de nouvelles exigences plus strictes, de suspendre l'autorisation des produits, d'exiger l'arrêt des essais cliniques ou celui de la commercialisation si des résultats inattendus sont obtenus pendant des essais par d'autres chercheurs sur des produits similaires aux nôtres ; ou
- d'imposer des étiquetages contraignants.

Enfin, si la Société ne respectait pas la législation et la réglementation qui régissent ses activités, elle pourrait faire l'objet de sanctions, qui pourraient inclure un refus d'autoriser des demandes en cours, des rappels de produits, des restrictions de vente, la suspension temporaire ou permanente des opérations ainsi que des poursuites civiles ou pénales.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques aurait un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

4.5.2 Risques spécifiques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)

Même si Néovacs n'est pas immédiatement concernée par une problématique d'AMM, un dossier d'AMM se construit sur toute la durée de développement d'un candidat-médicament et la Société veille à respecter en permanence les bonnes pratiques afin de ne pas hypothéquer ses chances d'obtenir ses futures AMM dans de bonnes conditions.

La capacité pour la Société à obtenir une AMM pour ses produits dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- la possibilité de poursuivre le développement de ses produits qui sont actuellement dans des phases cliniques précoces ou de faire passer ses produits actuellement en développement préclinique à un stade clinique ;
- le fait que ses sous-traitants ou la Société elle-même parvienne à mener à bien les essais cliniques, et dans les délais impartis et avec les moyens humains, techniques et financiers prévus initialement ;
- le fait que ses produits soient approuvés ou non pour une autre indication ayant déjà fait l'objet d'une AMM ; et

Si Néovacs n'obtient aucune AMM, elle ne pourra pas commercialiser son produit. En outre, un produit pourrait ne pas obtenir une AMM sur une zone géographique donnée, ce qui pourrait en restreindre significativement la commercialisation.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

4.5.3 Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments

Si la Société arrive à commercialiser des produits développés par un partenaire ou elle-même, leur acceptation par le marché dépendra, en partie, du taux auquel les caisses publiques d'assurance maladie et les assureurs privés les rembourseront. Les caisses primaires d'assurance maladie et autres tiers-payants chercheront à limiter le coût des soins en restreignant ou en refusant de couvrir des produits et des procédures thérapeutiques coûteux. Il existe actuellement peu de produits d'immunothérapie de sorte qu'il n'existe qu'un faible recul concernant la prise en charge potentielle de ces traitements par les assurances. La capacité de la Société à commercialiser ses produits avec succès dépendra en partie de la fixation par les autorités publiques, les assureurs privés et d'autres organismes en Europe et aux États-Unis du taux de remboursement suffisant de ses médicaments et des traitements qui y sont associés. Les tiers-payants remettent en cause de plus en plus fréquemment les prix des produits thérapeutiques et des services médicaux. Les mesures de maîtrise des coûts que les prestataires de soins et les organismes de remboursement mettent en place et l'effet des éventuelles réformes des systèmes de santé pourraient affecter les résultats opérationnels de la Société de manière défavorable. La Société pourrait ne pas obtenir de condition de remboursement satisfaisant pour ses produits, ce qui nuirait à leur acceptation par le marché, auquel cas la Société serait dans l'incapacité de réaliser un retour suffisant sur ses investissements de recherche et développement.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

4.6 RISQUES RELATIFS A L'HYGIENE, A LA SECURITE, AUX INSTALLATIONS TECHNIQUES ET A L'ENVIRONNEMENT

Les activités de recherche et développement exposent la Société aux risques chimiques, biologiques et radiologiques et la contraignent à des mesures de préventions et de protections des opérateurs et de gestion des déchets conformément aux réglementations en vigueur.

Dans les programmes de recherche et développement la Société utilise des matières dangereuses et des matériaux biologiques. En conséquence, dans les pays où la Société opère ou opérera, elle est soumise ou sera soumise à des législations et à des réglementations en matière d'environnement et de sécurité régissant l'utilisation, le stockage, la manipulation, l'émission et la mise au rebut des matières dangereuses. La Société se conforme à ces réglementations.

En cas de non-respect des réglementations en vigueur, la Société serait soumise à des amendes et pourrait devoir suspendre tout ou partie de ses activités. Le respect des législations relatives à l'environnement, la santé et la sécurité, impose des coûts complémentaires, et pourrait amener la Société à engager des dépenses significatives pour se conformer aux législations et réglementations futures en matière d'environnement dans les juridictions pertinentes. La mise en conformité avec les législations et réglementations environnementales pourrait imposer l'achat par la Société d'équipements, de modifier ses installations et plus généralement d'engager d'autres dépenses importantes.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

4.7 RISQUES FINANCIERS

Outre les risques liés aux pertes prévisionnelles et au financement de l'activité, décrits précédemment, les principaux risques financiers sont les suivants :

4.7.1 Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche

Depuis le début des activités de Néovacs, la Société a bénéficié de financements publics de dépenses de recherche, et notamment du crédit d'impôt recherche français, pour financer ses activités. Les produits opérationnels liés aux financements publics de recherche se sont respectivement élevés à 0 millions d'euros, 1,679 millions d'euros et 0,567 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2007, 2008 et 2009. Le crédit d'impôt recherche s'est respectivement élevé à 0,569 millions d'euros, 0,404 millions d'euros et 1,532 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2007, 2008 et 2009.

Le crédit d'impôt recherche est une source importante de financement. Cette source pourrait être remise en cause par un changement de réglementation.

4.7.2 Risque de taux

Les avances reçues d'organismes publics pour le financement des activités de recherche de la société dont le remboursement est conditionnel sont présentées au passif sous la rubrique « Autres fonds propres – Avances conditionnées » (Voir Note 10 en annexe aux comptes présentés au chapitre 20). Les autres avances reçues dont le remboursement n'est pas conditionnel, sont présentées en « Emprunts et dettes financières – Autres » et leurs caractéristiques sont détaillées en Note 14 de l'annexe aux comptes (chapitre 20).

(a) Emprunts et dettes financières – autres

(En euros)	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
Prêt Debiopharm	539 232 €	537 568 €	482 560 €
Oseo avance remboursable	174 384 €	400 000 €	400 000 €
Intérêts courus	0 €	12 806 €	0 €
Compte courant Zagury	0 €	0 €	237 €
Compte courant Japan clinic	0 €	0 €	1 253 €
TOTAUX	713 616 €	950 374 €	884 050 €

- La société a mis fin en date du 8 juin 2007 à sa collaboration avec la société Debiopharm. A ce titre, elle a perçu une indemnité de rupture de contrat d'un montant de 800 000 CHF (539 231,63 € au 31 décembre 2009). Ce montant étant remboursable en cas de revenus générés par le TNF, il a été porté au passif du bilan.
- Une avance remboursable de 400 000 € a été accordée à la société en 2004 par l'Oseo Anvar pour le "développement d'un vaccin thérapeutique anti TNF alpha : réalisations des essais cliniques". Elle est comptabilisée en emprunt et dettes financières autres. 225 615,62 € ont été remboursés le 27 mars 2009, le solde étant à rembourser au 31 mars 2010. Cette avance remboursable consentie par Oseo n'est pas porteuse d'intérêts.

(b) Avances conditionnées

L'Oseo Anvar a accordé en janvier 2007 une avance remboursable conditionnelle pour le « développement d'un vaccin anti-cytokine contre le cancer ciblant le VEGF » pour un total de 1 200 000 €, avance dont l'échéancier de versement contractuel est le suivant : 300 000€ à la signature, 2 échéances de 300 000€ chacune sur présentation de justificatifs de dépenses, et 300 000€ à l'achèvement des travaux.

Au 31 décembre 2009, la société a reçu un total de 600 000€ au titre de ce projet. Cette avance est remboursable selon un échéancier établi à partir du chiffre d'affaires prévisionnel. En cas d'échec technique ou commercial du programme, 250 000 € devront être remboursés forfaitairement au plus tard le 30 septembre 2011 et 50 000 € au plus tard le 30 septembre 2012.

A ce stade, l'avancement du projet ne permet pas de demander les deux tranches restantes de 300K€.

Sur l'exercice 2008, la société a également obtenu une aide accordée par Oseo Innovation pour le projet « Tracker ». L'aide prévoit le versement d'avances remboursables à hauteur de 40% des dépenses de développement expérimental estimées et le versement de subventions d'exploitation à hauteur de 50% des dépenses de recherche industrielle estimées, les versements devant être effectués à la fin de chaque étape clé et sur présentation de justificatifs de dépenses. Le montant maximal des aides ne pourra excéder 4 180 935 € sous forme d'avances remboursables et 2 261 882 € sous forme de subventions.

La société a reçu à ce titre sur 2008 une avance remboursable d'un montant de 631 329 €, comptabilisée dans la rubrique « autres fonds propres », ainsi qu'une subvention de 1 530 422 €, comptabilisée en résultat d'exploitation.

L'aide reçue sous forme d'avance devra être remboursée lorsque la société atteindra un chiffre d'affaires cumulé supérieur à 10 000 000 €, à hauteur de 1% du chiffre d'affaires réalisé sur la commercialisation et la cession de licences du vaccin TNF a-kinoïde, sur une période de 8 ans. Dans ces conditions le montant des remboursements peut excéder le montant total des avances accordées.

Les avances remboursables consenties par Oseo ne sont pas porteuses d'intérêts, en dehors de l'avance accordée pour le projet « Tracker » qui porte intérêt au taux fixe annuel de 4,59%. Au 31 décembre 2009, 28 978 € d'intérêts ont été comptabilisés à ce titre.

(c) Avances sur créances détenues au titre du crédit impôt recherche

Enfin, seules les avances financières reçues d'Oseo Financement lors de la cession de créances détenues au titre du crédit d'impôt recherche portent intérêt à taux variable.

Pour se financer, la société a procédé à des cessions des créances détenues au titre du crédit d'impôt recherche auprès d'Oseo Financement jusqu'en 2007 inclus. En contrepartie de la cession à Oseo Financement de 100% du nominal de ces créances envers l'Etat, Oseo Financement a attribué des avances de trésorerie à la société à hauteur de 82% du nominal des créances cédées. Ces avances sont porteuses d'intérêt, le taux appliqué est le taux moyen mensuel du marché monétaire (T4M) en 2007 et l'Euribor-1 mois du mois précédent pour les exercices suivants, majorés de 1,70% par an. Les intérêts sur avances consenties par Oseo Financement sont comptabilisés en charges financières.

Au 31 décembre 2009, les créances au titre du crédit d'impôt recherche cédées à l'Oseo Financement s'élèvent à 926 552 €, diminuées du montant des avances consenties à la société pour 558 851 €. Le montant des intérêts correspondant à ces avances s'élève à 30 997 €.

L'exposition théorique de la société au risque de taux est la suivante :

	2010	
	Impact en résultat avant impôt	Impact en capitaux propres avant impôts
Impact d'une variation de + 1 % des taux d'intérêt	-5 589 €, soit 0,07%	-5 589 €, soit 0,036%
Impact d'une variation de - 1 % des taux d'intérêt	+5 589 €, soit 0,07%	+5 589 €, soit 0,036%

(d) Valeurs mobilières de placement

Par ailleurs, les valeurs mobilières de placement possédées par la Société sont composées uniquement de SICAV monétaires à court terme dont la valeur de marché à la clôture au 31 décembre 2009 était de 2,285 M€.

Au 31/12/2009, la société a un montant de liquidités disponible de 2,289 M€ dont 2,285 M€ placés en SICAV monétaires à court terme.

Néovacs a peu d'exposition au risque de taux d'intérêt, dans la mesure où les valeurs mobilières de placements sont constituées de SICAV monétaires non dynamiques à court terme et où aucune dette à taux variable n'a été souscrite (Cf. § 20.1.2.1 Note 23).

4.7.3 Risque de change

A la date de visa sur le présent Prospectus la Société n'est pas exposée au risque de change du dollar U.S. par rapport à l'euro, car pour les trois derniers exercices, les revenus et les dépenses ont été respectivement versés et facturés en euros. Cette situation pourrait toutefois changer si la Société développe ses activités aux États-Unis. De plus, si Néovacs parvient à commercialiser ses produits aux États-Unis, elle pourrait réaliser une partie de son chiffre d'affaires en dollars U.S. La Société n'a pas encore pris de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change. La Société suivra l'évolution de son exposition au risque de change en fonction de l'évolution de la situation de la Société. Si la Société ne parvient pas à prendre des dispositions de couverture efficaces dans le futur, ses résultats opérationnels pourraient en être altérés.

Dans le cadre du Contrat Néovacs / Débiopharm (cf chapitre 22) il est stipulé qu'en cas de "succès" d'un produit du portefeuille Néovacs utilisant des données, des informations, des droits de propriété intellectuelle / savoir faire à venir de Débiopharm, Néovacs remboursera, au fur et à mesure des redevances perçues, à Débiopharm, le montant de l'indemnité de rupture de contrat (CHF 800.000) et des coûts de développement engagés par Débiopharm et ce, à hauteur maximale de CHF 9.000.000.

A ce jour, cette somme n'est pas exigible mais la Société suivra l'évolution de son exposition au risque de change Euro / CHF en fonction de l'évolution de la situation de la Société. Si la Société ne parvient pas à prendre des dispositions de couverture efficaces dans le futur, ses résultats opérationnels pourraient en être altérés.

Néovacs est ainsi exposée au risque de change du fait d'une dette comptabilisée auprès de Débiopharm pour un montant de 800 000 CHF (539 231,63 € au 31 décembre 2009), correspondant à une indemnité de rupture de contrat.

Par ailleurs, la Société a réalisé des achats en devises étrangères sans pour autant avoir mis en place d'outils de gestion du risque de change. Les achats de devises sont réalisés « spot » le jour du règlement de la facture.

Ainsi les achats de \$ ont été comptabilisés pour 150 611,90 €.

Les achats de £ ont représenté 997 950,52 €.

Les achats en CHF ont représenté 8 357,86 €.

Et les achats en ZAR ont représenté 98 306,41 €.

Total achat Devises : 1 255 226,69 €.

Année 2009	Actif (a)	Passif (b)	Engagements en devises	Position nette avant couverture (d) = (a) - (b) +/- (c)	Instruments financiers de couverture (e)	Position nette après couverture (f) = (d) - (e)
CHF	0	539 231,63	0	539 231,63	0	539 231,63
TOTAL	0	539 231,63	0	539 231,63	0	539 231,63

Ainsi une variation de 1% du taux de change de référence (0,67) fait apparaître les impacts suivants :

Année 2009	Impact sur le résultat avant impôt		Impact sur les capitaux propres avant impôts	
	Hausse de 1%	Baisse de 1%	Hausse de 1%	Baisse de 1%
CHF	- 5 568,37 € soit 0,06%	5 631,63 €, soit 0,10%	- 0,3%	0,55%
TOTAL	- 5 568,37 € soit 0,06%	5 631,63 €, soit 0,10%	- 0,3%	0,55%

4.7.4 Risque de liquidité

Historiquement, le financement de la croissance de la Société s'est effectué par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital. A la date de visa sur le présent Prospectus, la Société n'a pas de dettes bancaires et n'est donc pas exposée à des risques de liquidité résultant de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires.

Par ailleurs, la Société estime que le plan de développement de ses candidats médicaments pour les 12 prochains mois engendrera des dépenses au moins équivalentes à celles de l'exercice clos le 31 décembre 2009 qu'elle ne saura financer sans parvenir à réaliser une opération de levée de fonds.

La Société n'est pas en mesure de faire face à ses obligations liés à son cycle d'exploitation, avant augmentation de capital dans le cadre de l'introduction en bourse, au cours des 12 prochains mois à compter de la date du visa sur le prospectus. La déclaration sur le fonds de roulement contenue dans le chapitre 3.1 de la partie II du présent Prospectus complète ce point.

Compte tenu de l'activité de la Société et de la maturité des développements de ses produits, la Société n'attend pas de revenus liés à la mise sur le marché de ses produits avant 3 ans. En conséquence, la Société pourra continuer son développement uniquement si elle parvient à trouver de nouveaux financements pouvant prendre la forme d'une levée de fonds auprès d'investisseurs financiers ou industriels.

4.7.5 Risque de crédit

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et des institutions financières.

L'encours de créances clients échues et non réglées s'élève à 23 981 € au 31 décembre. Il est constitué d'une créance antérieure à 2008, entièrement couverte par un avoir à établir comptabilisé pour le même montant.

Néovacs fait appel pour ses placements de trésorerie à des institutions financières de premier plan et ne supporte donc pas de risque de crédit sur sa trésorerie. (Cf. § 20.1.2.1 Note 23)

4.7.6 Risque de dilution

Dans le cadre de la politique de motivation des dirigeants, employés et consultants, la Société a régulièrement attribué ou émis des options de souscription d'actions, des bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises, des bons de souscriptions d'actions et des actions gratuites. Au jour de la première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext de Nyse Euronext, l'exercice de l'ensemble des instruments de la Société donnant accès au capital, permettrait la souscription de 1 466 900 Actions Nouvelles représentant environ 10% du capital social (voir § 17.2 et 21.1.4.6 du présent Prospectus). La Société a pris l'engagement, lors du Conseil d'Administration du 15 février 2010 d'émettre des instruments financiers sous condition suspensive de son admission sur le marché Alternext (Cf §21.1.4.6 de la partie 1 du prospectus).

4.7.7 Risques liés à l'élaboration des comptes et à la production d'information financière

Les risques liés à l'élaboration des comptes et à la production de données financières peuvent naître de différents types de dysfonctionnements issus des processus comptables et financiers eux-mêmes, qu'ils soient intentionnels (fraude) ou accidentels, pourraient conduire la Société à donner une image erronée de sa situation comptable et financière.

Dans le cadre de son introduction en bourse, la Société a renforcé et mieux formalisé la production de ses états financiers.

4.8 RISQUE D'ECHEC COMMERCIAL

Si la Société parvenait à obtenir une AMM et donc commercialiser ses produits, il pourrait falloir du temps à la Société pour gagner l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers payants.

Le degré d'acceptation du marché dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- de la perception du bénéfice thérapeutique du produit par les prescripteurs ;
- des développements cliniques effectués après l'AMM ;
- de la survenance d'effets indésirables postérieurs à l'AMM ;
- de l'existence d'options thérapeutiques alternatives ;
- de la facilité d'utilisation du produit, liée notamment au mode d'administration ;
- du coût du traitement ;
- des politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers ;
- de la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication ; et
- du soutien d'experts reconnus.

Une mauvaise pénétration du marché, résultant de l'un de ces facteurs, pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

Ce risque ne se présentera cependant que lorsque la Société débutera ses premières activités de marketing et de commercialisation.

4.9 ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatible avec ses impératifs de consommation de trésorerie. Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurances s'élevait respectivement à 4.089 € et 21.130 € et 29.962 € au cours des exercices clos les 31 décembre 2007, 2008 et 2009. Compte tenu de la spécificité de ses activités - à ce stade concentrées sur la recherche - et sur le caractère innovant et technologique, la quantification des risques éventuels en l'absence d'une sinistralité directe ou d'indicateurs de sinistralité dans son secteur d'activité, rend difficile la détermination d'un montant de garantie, notamment en matière de responsabilité civile mais la Société estime que les polices d'assurance ci-dessous couvrent de manière adaptée les risques inhérents à ses activités et sa politique d'assurance est cohérente avec les pratiques dans son secteur d'activités. La Société n'envisage pas de difficultés particulières pour conserver, à l'avenir, des niveaux d'assurance adaptés dans la limite des conditions et des capacités du marché. Les polices d'assurances sont souscrites auprès de compagnies bénéficiant d'une bonne notation financière et choisies pour leur capacité à accompagner le développement de la Société. La Société a souscrit plusieurs polices d'assurance dont les principales sont les suivantes :

Les échantillons de matières premières et de produits sont stockés le plus souvent chez les sous-traitants. Les contrats signés avec les sous-traitants incluent une clause les obligeant à souscrire à une assurance conforme à la loi.

La Société a souscrit une police d'assurance "Responsabilité Civile Mandataires Sociaux" auprès de Chartis Europe SA (ex AIG) dont les principales caractéristiques sont les suivantes :

- Le contrat a pour objet de rembourser les « assurés ou de prendre en charge en leur lieu et place le règlement des conséquences pécuniaires des sinistres résultant de toute réclamation introduite à leur encontre pendant la période d'assurance (du 26 avril au 26 avril) mettant en jeu leur responsabilité civile individuelle ou solidaire et imputable à toute faute professionnelle réelle ou alléguée, commise par les assurés dans l'exercice de leurs fonctions de dirigeant.
 - o Plafond des garanties : 300 000 €
 - o Franchise : néant
 - o Prime annuelle : 2 450 €

Il est précisé que la société est en train de mettre en place une assurance responsabilité civile mandataires sociaux dont le plafond de garantie sera d'un montant minimum de 5 000 000 €

La Société a souscrit une police d'assurance "Multibureaux" auprès de la compagnie GAN dont les principales caractéristiques sont les suivantes :

- Le contrat a pour l'objet de rembourser les locaux des sinistres d'incendie, de dégâts des eaux, de gel, de vol de matériels informatiques et de bureautique, des frais et pertes consécutifs aux dommages matériels garantis et des catastrophes naturelles.
 - o Date d'échéance 18/12/2010
 - o Prime annuelle : 2 720,23 €

La Société a souscrit une police d'assurance "Essai clinique Suisse»" auprès de la compagnie CHUBB FRANCE dont les principales caractéristiques sont les suivantes :

- Le contrat a pour objet la couverture des essais des phases I/II du TNF sur la maladie de Crohn
 - o Date d'échéance 14/06/2010
 - o Prime annuelle : 21 292 €
 - o Plafond garanti total : 10 000 000 CHF (Francs Suisses)
 - o Plafond garanti par patient : 1 000 000 CHF
 - o Franchise par patient : 50 000 CHF

La Société a souscrit une police d'assurance responsabilité civile d'exploitation auprès de la compagnie CHUBB FRANCE dont les principales sont les suivantes :

- o Date d'échéance 01/12/2010
- o Prime annuelle : 3 302,70 €
- o Plafond garanti total : 3 500 000 €

5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

5.1 HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE

5.1.1 Raison sociale

La Société a pour dénomination sociale : NÉOVACS.

5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement

La Société est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 391 014 537.

5.1.3 Date de constitution et durée

La Société est immatriculée auprès du Tribunal de Commerce de Paris depuis le 16 avril 1993. La durée de la Société est fixée à 99 ans à compter de son immatriculation au Registre du Commerce et des Sociétés, soit jusqu'au 16 avril 2092, sauf dissolution anticipée ou prorogation.

La date d'arrêté des comptes est fixée au 31 décembre de chaque année.

5.1.4 Siège social, forme juridique et législation

NÉOVACS est une Société Anonyme à Conseil d'Administration.

Son siège social est sis au 3-5 Impasse Reille, 75014 Paris.

La Société, soumise au droit français, est régie par ses statuts ainsi que par les dispositions légales et réglementaires du Code de Commerce sur les sociétés commerciales.

5.1.5 Historique de la Société

Avril 1993-Avril 2003	Création de Néovacs, spin-off de l'Université Pierre et Marie Curie, par le Professeur Daniel Zagury, un des immunologistes français et experts du SIDA les plus éminents. Recherche universitaire. Alliance avec Aventis Pasteur.
Juin 2003	Levée de fonds auprès de Truffle Capital de 3,5 M€.
Octobre 2004	Levée de fonds de 1,5 M€ auprès de Truffle Capital et obtention d'une subvention Anvar de 1,2 M€ afin de financer le développement du programme anti-TNF.
Mai 2006	Remise du prix Red Herring 100 Europe 2006 à Néovacs, qui distingue les 100 premières entreprises technologiques privées de la région EMOA (Europe, Moyen-Orient et Afrique).
Décembre 2006	Publication sur le TNF-K dans le prestigieux journal américain PNAS (the Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA). Levée de fonds de 1M€ auprès de Truffle Capital
Février 2007	Publication d'un article sur le VEGF-K dans le PNAS.
Juillet 2007	Levée de fonds de 13 M€ auprès d'un groupe international d'investisseurs spécialisés, (Novartis Venture Fund, Truffle Capital et OTC).
Octobre 2008	Soutien financier de 6,4 M€ de Oséo ISI pour un programme de développement du TNFα. Ce programme de développement aussi appelé projet « Tracker » est un programme de recherche visant à lutter contre la polyarthrite rhumatoïde en développant un kit diagnostic des médicaments anti-TNFα, un vaccin thérapeutique et un kit diagnostic de suivi du vaccin. Autorisation pour une étude clinique avec le TNFα en Afrique du Sud.

Mars 2009	Publication d'un article dans PNAS sur l'intérêt de l'immunisation par un Kinoïde anti-IFNα contre le Lupus. Sélection par Thomson Reuters du TNFα comme le produit le plus prometteur étant entré en Phase II en 2008.
Octobre 2009	Présentation des résultats du VEGF-kinoïde sur un modèle de la DMLA (Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age) au congrès annuel de la Société Européenne de Recherche sur la Vision et l'Œil (EVER) : Résultats encourageants concernant un VEGF-Kinoïde dans le traitement d'une néovascularisation choroïdienne expérimentale (ensemble des vaisseaux nouvellement créés se situant sur la choroïde (l'une des couches de la paroi globulaire).
Octobre 2009	Publication de résultats présentés au congrès ACR 2009 (USA) confirmant les promesses de l'IFNα-Kinoïde comme approche thérapeutique pour le Lupus : Une immunisation active par l'IFNα-Kinoïde induit des anticorps polyclonaux qui neutralisent l'IFNα de patients souffrant de Lupus Erythémateux Disséminé. Levée de fonds de 3,2 M€ auprès des investisseurs historiques de Néovacs (Truffle Capital, OTC Asset Management et Novartis Venture Fund).
Novembre 2009	Présentation des premiers résultats cliniques avec le TNF-K au congrès GASTRO 2009 à Londres. La présentation donnait les résultats préliminaires de l'essai clinique de Phase I/II en cours testant l'immunothérapie active par administration du TNFα-Kinoïde de Néovacs sur des patients souffrant de la maladie de Crohn : l'immunisation thérapeutique par le TNFα-Kinoïde dirigée contre le TNFα chez des patients souffrant de la maladie de Crohn est bien tolérée et induit des anticorps anti-TNFα.
Décembre 2009	Lancement d'une étude clinique de Phase IIa testant son immunothérapie par le TNF Kinoïde sur des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Cette annonce suit l'obtention de l'autorisation d'essai clinique accordée par l'AFFSAPS et l'avis favorable du CCPRB*.

5.2 INVESTISSEMENTS

5.2.1 Description des principaux investissements réalisés par la Société au cours des trois derniers exercices

La Société sous-traite à des partenaires externes l'ensemble des activités nécessitant des investissements corporels importants. Compte tenu de l'organisation choisie par la Société, les actifs corporels sont donc faibles en valeur. Les activités sous-traitées sont principalement :

- les activités de développement (études cliniques) ;
- la production de ses principes actifs et produits.

Néovacs travaille avec des fournisseurs de services mondialement connus. Pour le Kinoid TNFα, la compagnie utilise Cobra, Rentschler and Fisher ; pour le projet Kinoid IFNα, Néovacs travaille avec Eurogentec. Les partenaires publics incluent l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), le CEA et l'Institut Polytechnique La Salle Beauvais. Les études précliniques ont été conduites par le Centre de Recherches Biologiques (CERB) et le Centre International de Toxicologie (CIT) tous deux certifiés GLP. Le travail clinique est actuellement conduit par Parexel.

Sur les trois dernières années, les investissements ont essentiellement concerné l'acquisition de petits équipements de laboratoire et de matériel de bureau :

Comptes annuels en euros	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
Investissements Incorporels	1 148	559	0
Investissements Corporels	27 672	26 486	44 941
<i>dont installations techniques, matériel et outillages industriels</i>	<i>15 533</i>	<i>7 993</i>	<i>22 038</i>
<i>dont installations générales, agencements et aménagements divers</i>	<i>2 719</i>	<i>9 535</i>	<i>15 239</i>
<i>dont matériel de bureau et informatique, mobilier</i>	<i>9 420</i>	<i>8 957</i>	<i>7 664</i>
Investissements financiers	0	61 161	3 103
<i>dont prêt et autres immobilisations financières</i>	<i>0</i>	<i>61 161</i>	<i>3 103</i>
Total	28 820	88 206	48 044

* Le CCPRB (comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale) est un comité chargé de donner un avis, favorable ou défavorable, avant la mise en œuvre de tout projet de recherche biomédicale chez l'homme. Dans les textes, cet avis, seulement consultatif, pouvait être ou non suivi par Le Ministre de la Santé. En pratique, les contrats d'assurance pris pour couvrir les risques de la recherche (obligation légale) incluant le plus souvent une clause de nullité en cas d'avis défavorable du CCPRB, sauf exception, seules les études ayant reçu un avis favorable ont réellement eu lieu. On parle maintenant de CPP (Comité de Protection des Personnes)

5.2.2 Principaux investissements depuis le 31 décembre 2009 de la Société

Les investissements depuis le 31 décembre 2009 concernent principalement la poursuite des programmes actuellement en cours de développement par la Société.

Il n'est pas à ce jour prévu d'investissement significatif donnant lieu à des immobilisations importantes.

5.2.3 Politique future d'investissements

La Société n'envisage pas de réaliser des investissements significatifs dans l'avenir et n'a pas pris d'engagement ferme dans ce sens.

L'unique investissement prévu pour l'exercice 2010 est l'acquisition d'une machine d'analyse HPLC dans le cadre du projet TRACKER d'un montant de 50 K€.

6. APERCU DES ACTIVITES

6.1 PRESENTATION GENERALE DE NEOVACS

6.1.1 Néovacs, un acteur majeur dans le domaine des maladies auto-immunes

Néovacs, spin-off de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris), est une société de biotechnologie qui ambitionne de devenir un acteur majeur dans le traitement des maladies auto-immunes, inflammatoires et cancéreuses. La Société est leader dans le domaine de l'immunothérapie active contre les cytokines² humaines grâce à une nouvelle approche avec des produits appelés **Kinoïdes**³. Les Kinoïdes sont des hétérocomplexes (ensemble de molécules complexes hétérogènes) dans lesquels la cytokine ciblée est couplée chimiquement à une protéine porteuse étrangère, la KLH (« Keyhole Lympet Hemocyanin »), dont l'administration au patient déclenche l'apparition d'anticorps dirigés contre la cytokine visée. Ces anticorps neutralisent la cytokine responsable de la maladie (par exemple, le TNF α dans la maladie de Crohn et la Polyarthrite rhumatoïde, l'IFN α dans le Lupus).

La stratégie kinoïde peut être appliquée à de nombreuses cytokines. Néovacs a choisi de limiter le risque en choisissant des cibles validées, c'est-à-dire dont la neutralisation par des anticorps monoclonaux apporte un bénéfice clinique :

4. le TNF α -K (TNF = "Tumor Necrosis Factor");
5. l'IFN α -K (IFN = "Interferon");
6. le VEGF-K (VEGF = "Vascular Endothelial Growth Factor").

C'est clairement le cas pour le TNF α et le VEGF qui ont également donné le jour à des anticorps monoclonaux (ou assimilés) dont les ventes représentent plusieurs milliards (Mds) d'euros. En ce qui concerne l'IFN α , son rôle dans la physiopathologie du Lupus fait l'objet d'une abondante littérature scientifique.

Les 3 produits ci-dessus sont destinés au traitement des maladies auto-immunes, inflammatoires ou cancéreuses. Les indications ciblées couvrent un marché potentiel large incluant la Polyarthrite rhumatoïde (PR), la maladie de Crohn (CD), le Psoriasis, le Lupus, la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) et différents types de cancer.

Le tableau suivant résume les caractéristiques majeures des 3 produits de Néovacs :

Produit	Indications	Statut	Publications/Présentations	Prochaines étapes	Marché
TNF α -K	Maladie de Crohn	Phase I/II en cours	Présentation à GASTRO 2009 (Londres)	Phase II en H1 2010	2,9 Mds \$ en 2008, (Datamonitor)
	Polyarthrite Rhumatoïde	Phase II approuvée en France (Projet TRACKER)	PNAS 2006 (Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA) Arthritis Research and Therapy, 2009	Démarrage de la Phase II en Q1 2010 AMM conditionnelle 2014	7,2 Mds \$ en 2007 (Datamonitor)
	Psoriasis				1,4 Mds \$ en 2008 (Datamonitor)
IFN α -K	Lupus Erythémateux Disséminé	Autorisation d'essais cliniques en Belgique	PNAS 2009 Poster au congrès de l'ACR en 2009 (Philadelphie, USA)	Autorisation d'essais cliniques en H1 2010 pour les autres pays AMM conditionnelle 2014	5 Mds de \$ (estimation société)
	Maladie de Sjögren				
VEGF-K	Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) Cancer	Préclinique	PNAS 2007 Présentation à EVER 2009 (European Association for Vision and Eye Research)	Publication des résultats dans DMLA	Ventes de Lucentis en 2008 : 1,5 Mds de \$ (Datamonitor)

2. Cytokine : protéine assurant la communication intercellulaire et orchestrant les réponses immunitaires, inflammatoires ainsi que l'hématopoïèse présente dans tout le corps (Cf 6.1.2)

3. Appellation déposée par Néovacs

Le TNF α -K a été sélectionné par Thomson Reuters (groupe mondial d'information professionnelle détenant notamment l'agence Reuters) comme le médicament le plus prometteur entré en Phase II en 2008.

Néovacs a maintenant fait la première "preuve du concept" chez l'homme avec les étapes cliniques et réglementaires réussies de son composé le plus avancé, Kinoïde TNF- α (TNF-K), développé contre la CD et la PR : Il génère une réponse immunitaire efficace, puissante et transitoire, accompagnée de résultats cliniques préliminaires encourageants. Ceci a permis d'obtenir l'accord des Autorités Réglementaires européennes pour faire passer le produit en phase II pour l'indication PR.

Le marché potentiel pour le produit principal, Kinoïde TNF α , est significatif. Les maladies inflammatoires médiées par un excès de TNF affectent les os et les articulations (Polyarthrite Rhumatoïde, Spondylarthrite ankylosante, arthrite psoriasique), le tractus digestif (Maladie de Crohn et colite ulcéreuse) et la peau (psoriasis). Sur les 7 marchés pharmaceutiques les plus importants (USA, Japon, GB, Allemagne, France, Italie et Espagne), il y a 9,3 millions de personnes avec une maladie inflammatoire des os et des articulations, 2,1 millions avec une maladie inflammatoire du tractus digestif et 16,5 millions atteintes de psoriasis⁴. Une majorité des patients atteints de PR interrogés indiquent toujours souffrir, avoir un handicap et une maladie en progression. Cela montre clairement un besoin non couvert dans cette classe de maladie⁵. Le TNF-K sera également développé dans d'autres segments tel le psoriasis par exemple pour pouvoir prétendre par la suite à l'ensemble des indications thérapeutiques des anti-TNF α biologiques cités auparavant. En 2008, le chiffre d'affaires cumulé des produits anti-TNF α dépassait les 16 Mds de \$.

Le second candidat médicament est un Kinoïde visant l'IFN α avec pour indication majeure, le Lupus. Le Lupus affecterait jusqu'à 3 millions de personnes sur les 7 marchés pharmaceutiques les plus grands. Les options thérapeutiques actuelles sont insatisfaisantes et aucun nouveau traitement n'a été approuvé depuis plus de 40 ans. L'estimation actuelle de marché pour des médicaments (des génériques à bas prix) approuvés pour le Lupus est un modeste 330 m\$ (millions) sur les 7 marchés les plus importants. Cependant, Néovacs estime que le besoin médical est substantiel et avec lui, sans aucun doute, un potentiel commercial supérieur. D'après les hypothèses de Néovacs, si l'utilisation du médicament était limitée à ceux qui ont la maladie la plus sérieuse et la plus active, une population d'environ 500 000 personnes, sur les 7 marchés pharmaceutiques principaux recevant une thérapie biologique avec un coût annuel de 10 000\$ par patient (au prix de vente le plus bas pour une nouvelle molécule biologique), pourrait générer un marché de 5Mds\$ par an.

Le troisième candidat médicament est un Kinoïde visant le VEGF. Néovacs a testé le Kinoïde VEGF sur des modèles animaux de cancer⁶ et de Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA). La prévalence de la DMLA aux USA uniquement est de 15 millions de patients. Selon le National Eye Institute, plus d'1 million de personnes aux USA seront diagnostiqués avec une DMLA en 2009 et on s'attend à ce que l'incidence annuelle croisse avec le vieillissement de la population. Les ventes de Lucentis®, fragment d'anticorps anti-VEGF monoclonal utilisé pour le traitement de la DMLA ont été de 1,8 md\$ en 2008.

Les indications de cancer pour lesquelles Avastin, anticorps monoclonal ciblant le VEGF, est actuellement approuvé sont le cancer colorectal, le cancer du sein, le carcinome cellulaire non à petite cellules (NSCLC), le gliome et le carcinome rénal. Ces indications de cancer ont des taux d'incidence élevés sur les 7 marchés principaux : l'incidence du cancer colorectal est de 559 000, celle du cancer du sein de 448 000, celle du NSCLC de 441 000 et celle du carcinome rénal de 5 000 aux USA et de 200 000 à travers le monde (Business Insights, Cowen & Company). Les ventes d'AVASTIN®, anticorps monoclonal anti-VEGF ont dépassé les 4 Mds\$ en 2008 et sont en croissance rapide.

6.1.2 Approche de la technologie Néovacs : l'immunisation active anti-cytokine

Les cytokines sont des protéines qui assurent la communication intercellulaire et qui orchestrent les réponses immunitaires, inflammatoires ainsi que l'hématopoïèse⁷. Ce sont les acteurs-clés de la régulation du système immunitaire.

Dans certains cas, les cytokines peuvent être fabriquées en excès, ce qui entraîne alors l'apparition et/ou le développement de pathologies auto-immunes, inflammatoires ou cancéreuses. Le rôle de certaines cytokines surexprimées, telles que le TNF α dans la pathogénèse de certaines maladies inflammatoires dont la Polyarthrite Rhumatoïde, la maladie de Crohn ou le psoriasis, a bien été démontré et ceci a été renforcé par la grande efficacité clinique de molécules très spécifiques qui neutralisent le TNF α .

Jusqu'à ces dernières années, l'approche thérapeutique des maladies auto-immunes et inflammatoires consistait principalement à diminuer, voire supprimer, de façon non-spécifique l'activité inflammatoire du système immunitaire, par le biais d'agents appelés immuno-modulateurs ou immuno-suppresseurs. On retrouve dans cette vaste famille les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les corticostéroïdes et des agents couramment utilisés dans la lutte contre le cancer comme le methotrexate et le cyclophosphamide. Outre une activité thérapeutique décevante quant à leur impact sur l'évolution de la maladie, ces produits se caractérisent par des effets secondaires plus ou moins importants à long terme qui limitent beaucoup leur utilisation.

4. Source : Datamonitor, *Commercial Insight : Autoimmune Overview*, Décembre 2007

5. Source : RAISE (Rheumatoid Arthritis : Insight, Strategies and Expectations) Survey, Juin 2009

6. Source : Haghir F.R. et al., PNAS, 2007, 104 (8),2837-2842

7. L'hématopoïèse : *Processus physiologique permettant la création et le renouvellement des cellules sanguines*

Récemment sont apparus des agents biologiques très spécifiques qui neutralisent ou bloquent l'activité des cytokines, représentés principalement par les anticorps monoclonaux (mAbs). Ces produits ont démontré une activité thérapeutique très efficace qui a assuré leur succès commercial. Malheureusement a émergé assez rapidement un phénomène délétère très contraignant avec l'apparition d'anticorps neutralisant ces médicaments. Ces anticorps entraînent une perte d'activité des mAbs ainsi que le risque d'effets secondaires graves lors de leur administration. Dans le cas des mAbs anti-TNF α , la littérature scientifique indique que ce phénomène de résistance peut toucher jusqu'à 60% des patients (NEJM, 2003). Les molécules les plus récentes (adalimumab par exemple) sont également affectées par ce phénomène. Pour éviter ou diminuer ces échecs thérapeutiques, l'administration conjointe de methotrexate est souvent préconisée, ce qui entraîne des conséquences néfastes pour la tolérance du traitement. L'escalade de doses ou le raccourcissement des délais entre les injections sont également fréquemment pratiqués avant d'en venir au changement de médicament.

Par opposition à l'administration de mAbs qui correspond de facto à une immunisation passive, Néovacs développe une approche radicalement différente puisqu'elle consiste à immuniser activement le patient contre la cytokine visée de façon à entraîner la synthèse par l'organisme du patient lui-même d'anticorps polyclonaux dirigés sélectivement contre la cytokine surexprimée. Ainsi, le phénomène de résistance, lié à l'origine exogène des anticorps monoclonaux, serait évité, la réponse serait plus physiologique et les anticorps polyclonaux ne neutraliseraient que la cytokine excédentaire, donc pathogène, et n'en bloqueraient pas les fonctions physiologiques, diminuant d'autant les effets secondaires observés avec les mAbs. De même, la durée d'action, bien que transitoire, serait beaucoup plus longue (environ 3 à 4 mois contre 2 à 8 semaines pour les mAbs), permettant un schéma de traitement très allégé ce qui en améliorerait l'observance. Les coûts de fabrication des traitements seraient nettement moindres puisque les quantités injectées sont de l'ordre du milligramme par an versus plus d'un gramme par an pour les mAbs. Or, le coût de traitement se révèle être un obstacle majeur à une plus large utilisation de ces traitements et donc à meilleure pénétration du marché.

6.1.3 Les avantages attendus des produits de NÉOVACS

Les thérapeutiques kinoïdes de Néovacs sont des produits nouveaux et différenciés qui adressent un besoin significatif non couvert dans chacune des indications ciblées. Néovacs est l'unique société dans le monde, à sa connaissance, poursuivant des approches d'immunothérapie active comme indication primaire de ses produits. Les avantages en sont :

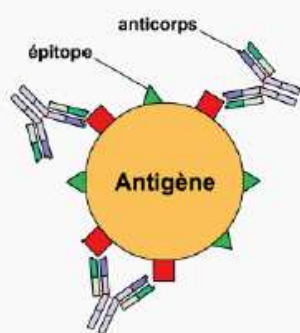
- Tolérance supérieure à l'immunothérapie passive

Les Kinoïdes de Néovacs déclenchent la production d'anticorps polyclonaux qui ont une avidité beaucoup plus faible pour leur cible que l'affinité des cytokines endogènes pour ses récepteurs ou que l'affinité des immunothérapies passives injectées au patient pour les cytokines. Ainsi, ils ne neutralisent que les cytokines surexprimées, préservant potentiellement la fonction physiologique naturelle des cytokines. C'est un avantage important par rapport aux immunothérapies passives dont certains effets indésirables peuvent être expliqués en partie par le fait que l'immunothérapie passive par anticorps monoclonal neutralise à la fois la surexpression et l'activité physiologique bénéfique des cytokines.

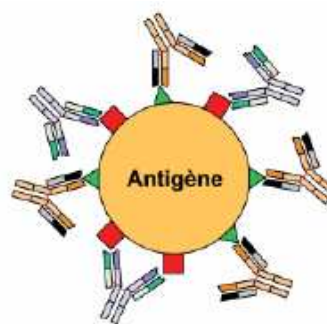
- Efficacité supérieure et plus durable, par l'obtention d'une réponse polyclonale neutralisante qui est totalement humaine, empêchant ainsi l'apparition de résistance concomitamment à l'atteinte d'un effet thérapeutique puissant.

L'approche kinoïde exploite le propre système immunitaire du patient pour produire des anticorps totalement humains qui ne généreront pas de réponse anticorps aux anticorps prévenant ainsi une résistance au médicament. Par comparaison, les immunothérapies passives comptent sur l'imitation (imparfaite) d'un composant naturel du système immunitaire qui se termine fréquemment par la production d'anticorps anti-médicaments. Une proportion significative de patients soit ne répondent pas soit échappent progressivement au traitement, suite à la production d'anticorps anti-médicaments ou souffrent d'effets secondaires importants de type réaction sérique et/ou allergique.

De plus, les Kinoïdes induisent des anticorps polyclonaux qui ciblent plusieurs épitopes (partie de la molécule d'un antigène qui a la propriété de se combiner avec l'anticorps spécifique correspondant), et ainsi l'efficacité du produit n'est pas liée à un épitope unique. Les Kinoïdes montrent une efficacité largement prouvée contre des cytokines mutantes ou ses sous-types. Par comparaison, l'immunothérapie passive est basée sur des anticorps qui ciblent un épitope unique et peuvent ainsi ne pas reconnaître tous les sous-types d'une cytokine donnée, ou toutes ses mutations induites par la pression du traitement. L'approche kinoïde permettrait aux malades de mieux supporter un traitement long qui serait plus efficace.



Anticorps monoclonaux, liaison à un épitope spécifique



Anticorps polyclonaux, liaison à des épitopes différents (approche Néovacs)

Figure 1 : Anticorps monoclonaux versus anticorps polyclonaux

- Fréquence d'administration avantageuse.

Les médicaments kinoïdes peuvent être administrés par injections intramusculaires uniquement 3-4 fois par an. Par comparaison, les inhibiteurs de TNF α actuellement disponibles sont administrés beaucoup plus fréquemment et très souvent une fois par mois ou même plus, alourdissant les contraintes pour le patient et ajoutant des coûts au traitement médical.

- Economies importantes

Les coûts de fabrication et de purification des anticorps monoclonaux et autres médicaments anti-cytokines sont élevés et les traitements nécessitent des doses élevées répétées. Comparativement, les Kinoïdes de Néovacs peuvent être produits pour un coût moindre que les mAbs et les doses thérapeutiques sont mesurées en microgrammes plutôt qu'en milligramme par kilo. Ces éléments, combinés avec la moindre fréquence des injections représentent un avantage économique majeur.

6.1.4 Résultats de sécurité et de tolérance à ce jour

La sécurité et l'efficacité de l'approche kinoïde ont été largement démontrées par Néovacs dans un grand nombre d'études chez l'animal (souris, lapins, singes) et chez l'homme. Une première génération de Kinoïde INF α a été testée pendant plusieurs années chez plus de 200 patients, sans effet secondaire significatif et le Kinoïde TNF α termine actuellement une étude de « preuve de concept » (phase I/II) chez des patients ayant une maladie de Crohn, les premiers patients ayant plus de 15 mois de recul depuis la première administration du Kinoïde. De plus, deux des trois produits candidats de Néovacs visent des cibles déjà largement validées cliniquement par l'utilisation de produits biologiques anti-TNF α et anti-VEGF, diminuant significativement le niveau de risque.

6.1.5 Mise sur le marché potentiellement accélérée

L'indication initiale ciblée par le produit leader, le TNF α Kinoïde, concerne les patients avec PR ayant développé une résistance aux traitements couramment utilisés, en espérant obtenir une approbation conditionnée et/ou enregistrement avec processus accéléré (« Fast Track ») dans cette indication, offrant ainsi un accès précoce au marché.

Le candidat TNF α Kinoïde achève avec succès une étude de « preuve de concept » (phase I/2) dans un groupe de patients ayant la maladie de Crohn en montrant un excellent profil de tolérance et de très encourageants résultats préliminaires d'immunogénicité et d'efficacité. En décembre 2009, Néovacs a obtenu de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) l'autorisation pour débiter une étude de phase II chez des patients atteints de PR qui ont développé une résistance aux traitements par anticorps monoclonal. Néovacs a obtenu un financement public significatif de la part d'Oséo ISI (Innovations stratégiques Industrielles) pour cette étude (6,4 Millions d'euros). Le TNF α Kinoïde pourrait être sur le marché dès 2014.

6.1.6 Atouts de Néovacs

Néovacs possède des atouts majeurs :

- a) Une technologie unique permettant de créer des immunothérapies (Kinoïdes) qui vont concurrencer directement les anticorps monoclonaux dirigés contre les cytokines. Les mAbs constituent aujourd'hui le segment le plus dynamique de l'industrie pharmaceutique avec un chiffre d'affaires total supérieur à

30 Mds\$⁸ en forte progression et malgré l'apparition fréquente de résistances. Les Kinoïdes ont le potentiel de les supplanter grâce à l'absence de résistance et des schémas de traitement simplifiés ;

- b) Une position dominante de la propriété intellectuelle relative à l'immunisation active contre les cytokines et des brevets internationaux protégeant les produits du portefeuille jusqu'en 2023 au moins ;
- c) Un portefeuille large et varié avec 3 produits en développement dont un actuellement en clinique, un second qui devrait entrer prochainement en clinique et un troisième au stade préclinique ;
- d) Des résultats précliniques publiés dans des revues prestigieuses dont un article sur le Kinoïde anti-IFN α (IFN-K) dans PNAS en janvier 2009⁹;
- e) Des résultats cliniques préliminaires prometteurs. Le Kinoïde anti-TNF α (TNF-K) a été sacré « Produit le plus prometteur entré en Phase II en 2008 » par Thomson Reuters ;
- f) La validation du programme de développement pharmaceutique et préclinique par l'obtention de l'autorisation de débiter un essai de Phase II de la part de plusieurs Autorités de Santé européennes ;
- g) Une plateforme technologique permettant d'élargir le portefeuille de produits en fonction de l'identification de cytokines-cibles validées cliniquement et commercialement ;
- h) Une équipe managériale expérimentée avec des experts du développement pharmaceutique et clinique des vaccins.
- i) Des investisseurs financiers reconnus dans l'industrie de la Biotechnologie : Truffle Capital, Novartis Venture Fund et OTC Asset Management.

8. Source : Datamonitor

9. PNAS 22 janvier 2009 Zagury

6.2 LA PLATEFORME TECHNOLOGIQUE D'IMMUNOTHERAPIE

6.2.1 Nouvelle approche de Néovacs : Immunothérapie active sur les cytokines

Néovacs a développé une nouvelle approche pour traiter les troubles liés à la surexpression de cytokines, en ciblant les pathologies auto-immunes et inflammatoires et le cancer. L'approche de Néovacs repose sur l'immunothérapie active, avec des Kinoïdes qui sont des composés immunogènes à base de cytokines inactivées qui déclenchent la production par le malade lui-même d'anticorps polyclonaux neutralisants contre les cytokines visées.

Ces Kinoïdes génèrent une réponse cellulaire B cytokine-spécifique rapide après administration, sans induire de réponse cellulaire T mémoire contre la cytokine. Ils apportent une solution aux problèmes-clés observés avec les thérapies biologiques actuelles (anticorps monoclonaux et autres biologiques) : apparition de résistance aux traitements chez une proportion importante de patients, lourdeur des traitements pour les patients avec des injections fréquentes, coûts importants des traitements et effets secondaires fréquents et potentiellement graves. Ils ont ainsi le potentiel pour être les premiers traitements d'une classe biologique de nouvelle génération.

Le système immunitaire est un ensemble d'organes et de cellules destinés à protéger l'organisme contre des agents biologiques étrangers (bactéries, virus et parasites, mais également certaines toxines et cellules cancéreuses).

A cet effet le système immunitaire humain utilise deux stratégies principales : la première est la production d'anticorps par des cellules spécialisées : les lymphocytes B (les anticorps sont des protéines qui se fixent spécifiquement sur les agents étrangers facilitant leur élimination de l'organisme ou bloquant leur action délétère). La deuxième est le fait de cellules également spécialisées et présentes notamment dans le sang, les ganglions et la rate, les lymphocytes T qui détruisent directement les agents étrangers par simple contact.

Le système immunitaire garde ce contact en mémoire et pourra, en cas de nouveau contact avec cet agent étranger, répondre beaucoup plus vite et plus efficacement.

Au cours d'une maladie auto-immune, le système immunitaire commet des erreurs et détruit certains des tissus de son organisme les « voyant » comme étranger.

6.2.2 Le blocage des cytokines médié par les anticorps est une approche thérapeutique bien établie et efficace

Il est bien démontré que la surexpression des cytokines est la cause de nombreuses maladies dont les désordres auto-immuns.

Les produits qui bloquent spécifiquement l'activité d'une cytokine cible ont montré une efficacité clinique remarquable dans de telles pathologies ces dernières années. En particulier, les produits biologiques ciblant le blocage du TNF α ont permis d'avoir un impact majeur dans le traitement des désordres chroniques auto-immuns et inflammatoires tels que la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et le psoriasis. Les produits ciblant le VEGF ont également été approuvés pour certains cancers et la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) et de nombreux autres produits biologiques ciblant les cytokines, incluant les Interleukines (groupes de cytokines) de type IL-6, IL-12 et IL-23, sont soit en évaluation soit ont récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché. Le blocage des cytokines par les anticorps est ainsi bien établi comme étant une approche thérapeutique efficace.

Les produits biologiques contre les cytokines reposent tous sur l'utilisation de protéines exogènes, produites par des cultures de cellules non-humaines (généralement CHO (« Chinese Ovary Cell »). Ce sont habituellement des anticorps monoclonaux (mAb), qui neutralisent la cytokine-cible et en bloquent l'activité pathologique et physiologique. En sus des bénéfices thérapeutiques que de telles approches apportent, elles sont également associées à des effets secondaires et/ou inconvénients importants qui peuvent être résumés comme suit :

- 1 – Une proportion significative de patients soit ne répondent pas soit échappent progressivement au traitement. L'échec thérapeutique est également associé à des effets indésirables, notamment des réactions aux perfusions. La majorité des anticorps utilisés en pratique clinique sont produits par des cultures de cellules murines, et même dans le cas d'anticorps humanisés, ils restent immunogéniques. Des injections répétées de ces produits induisent l'apparition d'anticorps dirigés spécifiquement contre eux et qui soit réduisent l'efficacité thérapeutique de l'anticorps monoclonal, soit peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité dangereuses. Bendtzen a ainsi trouvé des anticorps anti-infliximab chez 30 à 44% des patients traités pour une PR¹⁰. De même, dans une étude de Bartels et Coll. 17% des patients ayant reçu le « adalimumab » ont des anticorps anti-adalimumab détectables après

10. Source : *Arthritis and Rheumatism* Vol.54, No 12, Décembre 2006, pp 3789-3789

seulement 6 mois de traitement¹¹ et le bénéfice thérapeutique est moindre chez ces patients.

- 2- Le blocage chronique d'une cytokine donnée fait émerger des effets indésirables liés au blocage de l'activité physiologique des cytokines visées tels que la susceptibilité aux infections sensiblement augmentée (TNF α), une cicatrisation retardée et une augmentation du risque de perforation de l'intestin (VEGF). Les notices des 5 inhibiteurs biologiques du TNF α incluent déjà des alertes sur le risque de lymphomes et/ou autres cancers et la FDA (Food and Drug Administration) a récemment informé les fabricants d'inhibiteurs de TNF α qu'ils doivent mettre à jour les alertes encadrées des produits pour inclure un avertissement de risque d'augmentation de lymphomes et autres cancers chez les enfants et adolescents.
- 3- Typiquement ces médicaments sont très chers car très coûteux à produire. La plupart des produits mAbs et mAb-like doivent être fabriqués sur des cultures de cellules de mammifères. Il s'agit d'un procédé long et à bas rendement nécessitant des étapes de purification longues et difficiles. De plus, la posologie est souvent de mg/kg de poids du corps du patient et les posologies thérapeutiques nécessitent des injections fréquentes (bihebdomadaire, bimensuelles, mensuelles). Par conséquent, le coût d'un médicament pour un patient sur une année en prix de vente moyen peut excéder 20 000\$.
- 4- En plus du coût du médicament, l'administration et le suivi de cette classe thérapeutique peut être une charge à la fois pour le patient et pour les systèmes de santé, avec une implication gênante à la fois en termes de contraintes et de coût pour le système de santé. Compte tenu de ces éléments, les données épidémiologiques (Commercial Insight: Disease Modification in Rheumatoid Arthritis, January 2009) suggèrent que moins de la moitié de tous les patients avec une PR sévère et moins d'un patient sur cinq avec une PR modérée, reçoivent actuellement un traitement biologique, malgré les preuves grandissantes de bénéfices d'une utilisation précoce de cette classe thérapeutique. L'Europe a certainement un taux d'utilisation plus faible que les USA. En effet, une étude récente¹² rapporte que seulement 11% des patients éligibles se sont déjà vus proposer un traitement biologique par leur médecin.

Il y a ainsi un réel besoin d'une approche thérapeutique alternative aux produits actuels. La puissance clinique des produits biologiques qui bloquent une cytokine particulière a été complètement démontrée. Mais les inconvénients listés ci-dessus ajoutés au fait que la plupart des approches (mAbs) sont liées à une imitation (imparfaite) d'un composant de la réponse immunitaire naturelle ont poussé certains à se demander si une approche qui exploite le propre système immunitaire du patient ne pourrait pas être l'avancée majeure suivante dans ce domaine. Le vaccin thérapeutique (ou immunothérapie active) contre la PR a été cité comme l'un des sept produits candidats classés « plus favorables » dans le rapport « Vaccines for the 21st Century ».

Le développement d'une approche d'immunothérapie active pour les maladies médiées par les cytokines comme la PR représenterait une avancée majeure pour les patients. Pour cela, il faut répondre aux critères suivants:

- 1- Être immunogène et casser la tolérance contre la protéine du *Soi* (protéine endogène),
- 2- Induire une réponse immunitaire contre une protéine du *Soi*, en s'assurant qu'elle n'entraînera pas de réponse immunitaire incontrôlée ou irréversible contre cette protéine,
- 3- Générer une réponse immunitaire suffisante pour neutraliser *in situ* la cytokine visée et ainsi apporter un bénéfice clinique.

6.2.3 La plateforme Kinoïde de NÉOVACS

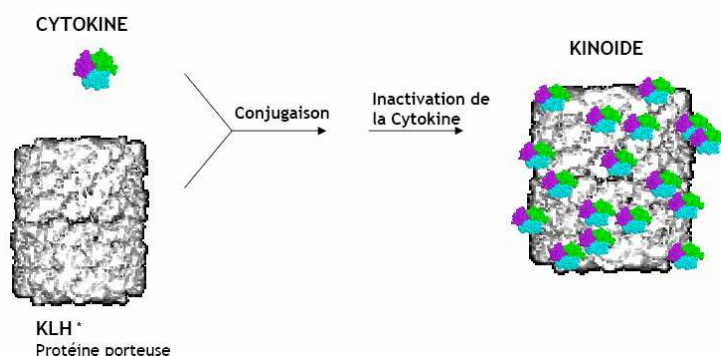
Néovacs considère avoir développé une plateforme qui répond potentiellement à tous les points clés cités ci-dessus (immunogénicité, sécurité, efficacité clinique), et que les données précliniques et cliniques générées à ce jour supportent fortement cette approche. Les produits candidats générés par la plateforme sont appelés Kinoïdes.

Les Kinoïdes sont des préparations immunogènes qui visent à induire la production d'anticorps dirigés contre des cytokines anormalement produites dans les tissus pathologiques. Les Kinoïdes sont des hétérocomplexes dans lesquels la cytokine ciblée est couplée chimiquement à une protéine porteuse étrangère, la KLH (« Keyhole Lympet Hemocyanin ») extraite d'un mollusque marin. L'ensemble est soumis à une étape d'inactivation chimique qui vise à supprimer toute activité biologique, tout en préservant les propriétés immunogéniques de la préparation. (Voir figure 1). Le complexe obtenu présente dès lors toutes les caractéristiques d'un vaccin conjugué inactivé dans lequel la KLH permet une présentation élevée d'antigènes cytokiniques associée à ses capacités immunostimulantes.

11. Source : Hyrich et al. *Arthritis and Rheumatism*, 07/2006 54(6) 1786-94 / *Ann Rheum Dis* 2007; 66 Bartelds et al.

12. RAISE (Rheumatoid Arthritis : Insights, Strategies and Exceptions) Survey, June 2009

Figure 2 : Fabrication du Kinoïde



La préparation conjuguée peut être ensuite lyophilisée pour augmenter la stabilité du produit. Dans ce cas, après reconstitution avec du diluant pour injection, elle est délivrée par injection intramusculaire (IM) en même temps qu'un stimulant immunitaire ou adjuvant, Montanide ISA 51, sélectionné après de nombreux essais. L'immunisation primaire (2 à 3 doses) conduit à la production d'anticorps polyclonaux dirigés contre la cytokine ciblée.

A ce jour, Néovacs a appliqué cette technologie pour générer des Kinoïdes ciblant trois cytokines : TNF α , IFN α et VEGF. Le potentiel de la plateforme Néovacs est vaste et peut être utilisé pour créer des Kinoïdes contre chaque cytokine thérapeutiquement pertinente. La stratégie de Néovacs est originale car elle utilise la cytokine entière comme immunogène (et non un peptide).

Le composé cytokinique des Kinoïdes est humain et est fabriqué selon les normes *BPF* (Bonnes Pratiques de Fabrication) par des fournisseurs reconnus. La KLH est extraite de la lymphe d'un mollusque gastéropode marin *Megathura crenulata* qui est également fournie par des producteurs validés. La KLH a deux objectifs dans sa formulation. Premièrement, elle recrute les cellules T helper qui sont essentielles pour activer les cellules B contre l'auto-antigène et ainsi casser la tolérance. Deuxièmement, elle agit comme un support, offrant un maximum de sites à la cytokine visée, entraînant une densité optimale d'épitopes de cette protéine.

L'adjuvant utilisé, Montanide ISA 51, est une émulsion huileuse. Il y a une grande expérience clinique remontant aux années 1940 avec cette classe d'adjuvants, dont l'un d'eux, MF59 est utilisé dans des produits mis sur le marché en Europe et ailleurs. ISA51 a été largement étudié dans des essais cliniques (une recherche sur le site clinicaltrials.gov donne 95 essais) dans diverses indications telles que le diabète, l'allergie, le paludisme, VHB/VHC, le cancer, le SIDA, et les maladies auto-immunes, chez plus de 10 000 patients avec des réactions indésirables transitoires généralement modérées. Un dossier concernant ce produit a été soumis à la FDA (« Food and Drug Administration »). Le rôle de l'adjuvant est de stimuler une augmentation de la réponse à la cytokine ; l'émulsion d'adjuvants promeut une forte réponse Th2 (anticorps). Néovacs a montré chez la souris qu'ISA51 produit une réponse immunitaire significativement supérieure comparée à un adjuvant à base d'aluminium, couramment utilisé dans les vaccins contre les maladies infectieuses.

6.2.4 Bénéfices clés des Kinoïdes de NÉOVACS

Les Kinoïdes de Néovacs sont des produits nouveaux et différenciés avec un grand nombre d'avantages clés par rapport aux thérapeutiques existantes :

- Ils génèrent une réponse polyclonale large et totalement humaine, évitant le problème de résistance tout en offrant un effet thérapeutique puissant et robuste ;
- Ils offrent potentiellement une tolérance supérieure aux immunothérapies passives et une alternative plus économique ;
- Ils offrent un schéma de traitement beaucoup moins contraignant que les immunothérapies passives, permettant un meilleur suivi et offrant une meilleure qualité de vie au patient.

6.2.4.1 Une réponse polyclonale large et totalement humaine

Les immunothérapies passives se basent sur des anticorps qui ne ciblent qu'un épitope unique. A l'inverse, les Kinoïdes de Néovacs génèrent une réponse polyclonale. Les anticorps se dirigent vers différents épitopes sur la cytokine-cible, réduisant ainsi le potentiel d'échec thérapeutique. De plus, contrairement à la majorité des anticorps monoclonaux du marché qui sont chimériques ou humanisés, la réponse polyclonale de Néovacs est la seule qui soit totalement humaine car générée par l'individu lui-même. Ceci ajouté au fait que chacun des anticorps polyclonaux est à faible concentration évite la production d'anticorps à l'encontre de cette réponse polyclonale. Néovacs a généré des données substantielles qui confirment l'efficacité thérapeutique de l'approche kinoïde.

6.2.4.2 Une excellente tolérance

Sur la base des essais cliniques réalisés au cours de la phase I sur des patients atteints de la maladie de Crohn, il n'a été constaté aucun effet secondaire significatif imputable au Kinoïde.

6.2.4.3 Une posologie plus adaptée et un coût réduit

Le traitement kinoïde peut être administré en injection intramusculaire uniquement 3-4 fois par an. Les inhibiteurs de TNF α actuellement disponibles sont administrés entre 12 et 24 fois par an par voie intramusculaire ou 6 fois par an par voie intraveineuse (Infliximab), ce qui représente une charge importante pour le patient en termes de contraintes et majore le coût global des soins.

6.2.4.4 Un profil Pharmacoeconomique particulièrement avantageux

Les thérapies par anticorps monoclonal sont coûteuses à produire parce qu'elles sont fabriquées sur des cellules de mammifères alors que les Kinoïdes font appel à des cytokines produites par *E. coli* (donc moins chères) et à des réactions chimiques bien maîtrisées. Ceci, combiné avec une administration moins fréquente, et des posologies beaucoup plus faibles, donne un avantage économique majeur aux Kinoïdes face aux immunothérapies passives.

6.3 PRESENTATION DU KINOÏDE TNF

6.3.1 Revue des maladies auto-immunes et inflammatoires médiées par le TNF

Le groupe de maladies où le TNF α joue un rôle pathogène important comprend la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite juvénile idiopathique, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis, l'arthrite psoriasique, la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Ce groupe de maladies est largement répandu et constitue un problème chronique de santé, avec une prévalence croissant rapidement.

Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire produite par différents types de cellules, incluant les lymphocytes T et les macrophages. Il joue un rôle dans les mécanismes de défense de l'hôte et est également un contributeur majeur dans la pathogénie de nombreuses maladies inflammatoires auto-immunes. Sur les 7 marchés pharmaceutiques les plus importants (USA, Japon, GB, Allemagne, France, Italie et Espagne) 9,3 millions de personnes sont atteints d'une maladie inflammatoire des os et des articulations, 2,1 millions d'une maladie inflammatoire du tractus digestif et 16,5 millions du psoriasis¹³. Typiquement, la prévalence de beaucoup de ces maladies augmente avec l'âge et généralement ces maladies sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes.

6.3.1.1 Polyarthrite rhumatoïde et arthrite idiopathique juvénile

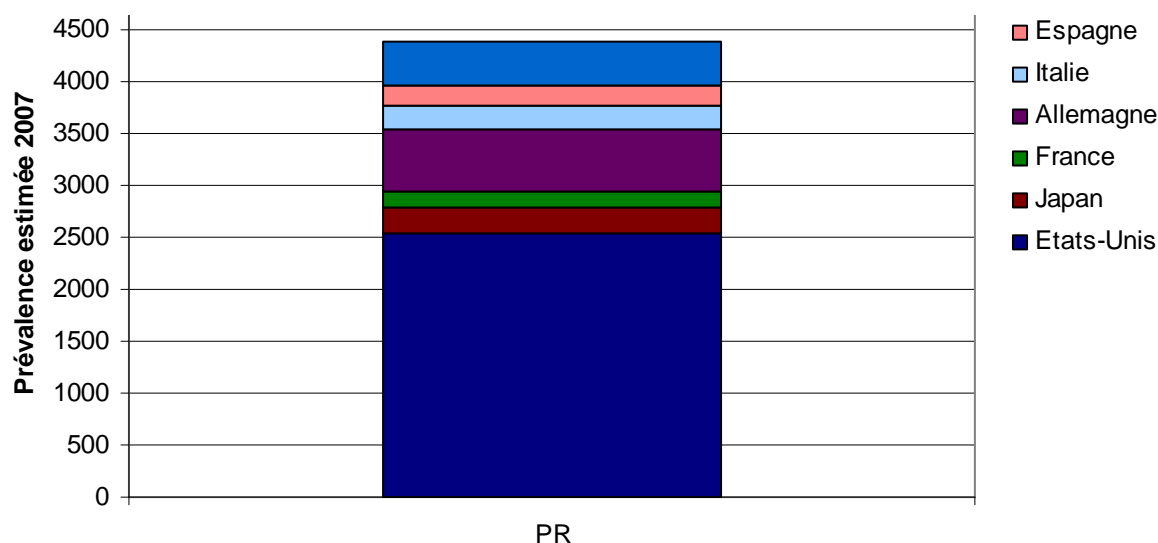
La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire auto-immune dans laquelle le système immunitaire attaque la membrane synoviale et/ou la capsule articulaire. Initialement la réponse inflammatoire mène à une destruction progressive de l'articulation, incluant les muscles, tendons et ligaments. Cela produit une douleur, un gonflement, des déformations sévères et progressives de l'articulation et une perte fonctionnelle de l'articulation conduisant à des problèmes de mobilité et de dextérité. Tous ces symptômes ont un impact sur la durée de vie des patients.

A titre d'exemple, les statistiques concernant la Polyarthrite Rhumatoïde sont préoccupantes : 5 ans après le diagnostic, 29% des patients qui travaillaient ont dû arrêter. Ce chiffre atteint 31,5% à 10 ans. En plus de ces symptômes spécifiques, la PR est associée à une réduction de l'espérance de vie avec par exemple une plus grande incidence de certains cancers tels que le lymphome apparaissant chez les patients avec une PR. Ainsi, une femme de 50 ans souffrant de Polyarthrite Rhumatoïde a une espérance de vie diminuée de 4 ans par rapport à une femme du même âge n'en souffrant pas. La population de patients avec PR est souvent stratifiée en fonction de la sévérité de la maladie : il est estimé que 50% des victimes ont une maladie bénigne (beaucoup d'entre eux non diagnostiqués), 30% une maladie modérée et 20% une maladie sévère¹⁴. La prévalence de la PR est estimée entre 0,3% et 1% de la population (voir figure 2). Alors que la PR peut toucher tout le monde, y compris les enfants, approximativement 70% des patients avec une PR sont des femmes et le début apparaît habituellement entre 30 et 50 ans. L'arthrite idiopathique juvénile est le nom donné aux ensembles les plus communs de troubles rhumatismaux de l'enfant.

13. Source : Datamonitor, Commercial Insight : Autoimmune Overview, Décembre 2007

14. Source : Datamonitor Stakeholder Insight 2006 : Rheumatoid Arthritis

Figure 3 : Prévalence de la PR dans les 7 principaux marchés pharmaceutiques



Source : Business Insight et Datamonitor

6.3.1.2 Maladie de Crohn et colite ulcéreuse

La maladie de Crohn (CD) et la colite ulcéreuse (UC) sont les principales causes de maladie inflammatoire de l'intestin. Alors que toutes deux sont des maladies inflammatoires du tractus digestif, avec beaucoup de symptômes communs, elles diffèrent aussi bien par le type de dérégulation immunitaire responsable (Th1 pour CD, Th2 pour UC), que par le fait que la CD est typiquement limitée au gros intestin, alors que l'UC est plus diffuse. Ces maladies sont très invalidantes (crises de diarrhée aiguës, fistules, altération de l'état général). L'évolution de ces maladies est imprévisible, avec des rechutes suivies par des périodes de rémission. Finalement une grande proportion de patients nécessite une intervention chirurgicale. La maladie de Crohn joue également un rôle négatif sur l'espérance de vie : les patients chez qui la maladie de Crohn est diagnostiquée avant l'âge de 20 ans ont un âge médian de décès de 64 ans. Encore une fois, le rôle du TNF α est fortement suggéré par la découverte de sa présence à un niveau élevé dans les selles des patients avec une CD. L'efficacité clinique des anticorps monoclonaux anti-TNF confirme le rôle central du TNF α dans la physiopathologie de la CD. La prévalence de la maladie de Crohn est estimée à 0,1% et celle de l'UC est de 0,15%.

6.3.1.3 Spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante (SPA) est une arthrite inflammatoire qui touche principalement la colonne vertébrale, causant douleur, déformations et rigidité. En plus de la réponse inflammatoire, beaucoup de patients ont une nouvelle formation osseuse spinale, et la SPA peut entraîner une incapacité très significative. Typiquement, la SPA est d'abord diagnostiquée chez l'adulte jeune. Sa prévalence est estimée à 0,4% de la population.

6.3.1.4 Psoriasis et arthrite psoriasique

Le psoriasis est une affection cutanée chronique caractérisée par une prolifération excessive de l'épiderme et une inflammation cutanée qui varient en sévérité, de mineure, localisée, à une couverture complète du corps. La cause directe de l'inflammation est la croissance anormale des cellules de la peau mais la cause ultime n'est pas connue. Les forts taux de TNF α trouvés dans les zones affectées plaident en faveur d'un dysfonctionnement du système immunitaire. Le psoriasis est le plus fréquent des troubles immunitaires médiés par le TNF α , avec une prévalence entre 1,5 et 3%. L'arthrite psoriasique est une maladie chronique qui touche à la fois la peau et les articulations, habituellement dans cet ordre. Les symptômes sont ceux de la PR et du psoriasis. La prévalence estimée varie de 0,1 à plus de 1% de la population générale¹⁵.

15. Source : *Dermatologic Therapy* Vol.22, 2009, 40-55

6.3.2 Traitement de ces pathologies articulaires

Le standard actuel de prise en charge de la PR est une combinaison thérapeutique, impliquant l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou de corticostéroïdes pour réduire l'inflammation et de médicaments antirhumatismaux modifiant la maladie (DMARDs¹⁶) principalement le méthotrexate (MTX), pour contrôler la progression de la maladie. Le méthotrexate originellement développé comme un cytotoxique anticancéreux est utilisé à faible dose comme un immunosuppresseur car il inhibe l'activation cellulaire T.

Finalement, lorsque c'est nécessaire, soit à cause d'une réponse inadéquate au MTX ou d'une toxicité de ce dernier, les immuno-modulateurs biologiques sont utilisés.

Les classes principales d'immunomodulateurs biologiques immunitaires sont des produits qui bloquent la cytokine pro-inflammatoire TNF α . Cinq produits de ce type sont actuellement sur le marché, dont trois anticorps monoclonaux (Remicade, Humira et Simponi), un récepteur soluble de protéine de fusion (Enbrel) et un fragment d'anticorps pégylé (Cimzia). Bien que cela évolue en fonction des recherches cliniques, les indications des produits basés sur les anticorps devraient couvrir le spectre des maladies médiées par le TNF déjà évoquées plus haut. Comparativement, Enbrel et Cimzia ont montré un profil quelque peu différent, avec un manque d'efficacité dans la maladie de Crohn¹⁷. Enbrel, Humira et Remicade sont clairement les leaders du marché de la PR aux USA, cependant, on s'attend à ce que l'arrivée d'autres produits biologiques impacte significativement leur part de marché.

D'autres voies ciblant la modulation immunitaire biologique sont également utilisées, principalement chez les patients avec une maladie sévère ou résistante, incluant Orenicia (abatacept, inhibiteur de prolifération cellulaire T), Stelara (ustekinumab, anticorps anti IL12 et IL23), Actemra (tocilizumab, anticorps anti-IL6), Kineret (antagoniste des récepteurs IL1) Rituxan (rituximab, anticorps anti CD20 qui inhibe les cellules B) et Tysabri (natalizumab, anticorps anti α 4 intégrine) mais les anti-TNF α semblent devoir conserver la plus grande part de marché.

La pratique clinique était de débiter le traitement des patients avec des AINS et de n'utiliser les autres classes de produit qu'en cas de progression de la maladie. Cette pratique d'intensification est néanmoins remise en cause à la lumière des preuves d'efficacité des inhibiteurs du TNF α dans la prévention de la progression de la maladie et la prévention des dommages articulaires irréversibles dans la PR, ce que ne permet pas le méthotrexate par exemple. Cependant une utilisation plus précoce plus large des inhibiteurs du TNF α est freinée par de nombreux facteurs dont le principal est leur coût élevé.

6.3.3 Besoin médical non couvert

L'apparition des inhibiteurs de TNF α a sans aucun doute eu un énorme impact sur le traitement de cette classe de pathologie invalidante. Cependant, pour diverses raisons, il reste un besoin médical substantiel. Par exemple une récente enquête a montré que moins de la moitié des patients avec une PR obtenait une rémission. Il y a « un besoin clair d'options thérapeutiques plus efficaces » (Dr Iain McInnes¹⁸). Les défis clés que les inhibiteurs de TNF α doivent relever sont discutés ci-dessous.

6.3.3.1 Une proportion significative de patients ne répond pas aux inhibiteurs de TNF α

Les estimations de proportions de non réponders varient mais environ 40% des patients ne répondent pas¹⁹. Les taux de réponse sont typiquement plus élevés dans la PR et plus bas dans la maladie de Crohn. « Nous savons que dans les meilleures conditions, seuls deux tiers des patients avec une maladie de Crohn modérée à sévère répondent initialement aux produits biologiques et au bout d'un an, seulement entre un tiers et 50-60% sont toujours en rémission » (KOL US²⁰). Dans l'essai Accent chez des patients avec une CD, le taux de réponse à l'infliximab à huit semaines était de 58%. Le taux de réponse à l'Adalimumab dans la CD est estimé autour de 50%¹⁵. Il convient de noter que dans ce contexte, une réponse est définie par une amélioration du score clinique et pas nécessairement une rémission.

6.3.3.2 Une proportion substantielle de patients arrête rapidement le traitement par anti-TNF α

Une proportion significative de patients développe une résistance aux inhibiteurs de TNF α actuels. Par exemple, une grande étude²¹ suivait 6 739 patients débutant un traitement avec un inhibiteur de TNF α (adalimumab (876), etanercept (2 826) et infliximab (3 037)) sur une période de quinze mois. Il a été trouvé que 12,5% (841) des patients interrompaient leur premier produit pour manque d'efficacité, et que 15,2% (1,023) supplémentaires arrêtaient pour des raisons de tolérance/toxicité. De ce taux combiné de 27,7% d'échec, moins de la moitié (12,7%) changeait pour un second

16. Disease-modifying antirheumatic drugs

17. Source: Pharmacology and Therapeutics 117 Review article, Tracey et al.

18. Source: RAISE (Rheumatoid Arthritis : Insight, Strategies and Expectations) Survey, Juin 2009.

19. Source : Datamonitor : Stakeholder Opinions : Physician Perception of Biologics in Autoimmune Disease, 3/2009

20. Source : Datamonitor, Commercial Insight : Autoimmune Overview, Décembre 2007

21. Source : Hyrich et al., Arthritis and Rheumatism, 07/2006 54(6) 1786-94

inhibiteur de TNF α . Le solde, par choix ou par nécessité, reste sans traitement. Une seconde grande étude²² (plus de 2300 patients) concluait que l'interruption du traitement par inhibiteur de TNF α est banale : après 1 an d'initiation d'anti-TNF α , la proportion de patients ayant abandonné était de 22% pour l'infliximab, 18% pour l'etanercept et 16% pour l'adalimumab. Après 2 ans cela augmentait à 42% pour l'infliximab, 35% pour l'etanercept et 34% pour l'adalimumab. Cela représente une proportion significative, si l'on considère que les maladies ciblées par les inhibiteurs de TNF α sont des désordres chroniques à long terme qui peuvent nécessiter un traitement sur des décennies. Le taux le plus élevé d'interruption concernait l'infliximab, à cause des réactions aux perfusions. Cependant, le taux d'arrêt pour manque d'efficacité, qui représente 56% des arrêts, était le même pour les trois produits étudiés (infliximab, adalimumab et etanercept).

6.3.3.3 Les médicaments actuels sont immunogènes et entraînent l'apparition de résistances

Ainsi, dans le cas de l'infliximab (Remicade), il a été publié que 61% de patients souffrant de maladie de Crohn et traités par Remicade® avaient développé des anticorps anti-infliximab²³. Une publication rapporte que chez des patients souffrant de Polyarthrite Rhumatoïde traités avec Remicade, 42% avaient développé des anticorps anti-infliximab, les patients « positifs » devant recevoir des doses croissantes de Remicade pour maintenir le bénéfice clinique²⁴. Une récente publication (*American Journal of Gastroenterology* 2008) précise que la perte d'efficacité constatée avec infliximab chez des patients souffrant de maladie de Crohn est directement liée à la présence d'anticorps anti-médicaments.

En ce qui concerne l'adalimumab (Humira), 17% de patients souffrant de PR traités pendant seulement 6 mois ont développé des anticorps anti-adalimumab²⁵.

Il en est de même pour les futurs traitements. Ainsi, du fait de sa nature protéique exogène et de leur administration à fortes doses, il apparaît fortement improbable que le phénomène d'apparition d'anticorps dirigés contre Cimzia® ne soit pas observé et rapporté, à plus ou moins court terme. De manière similaire, au cours d'une expérience très limitée et contrôlée, il a déjà été rapporté qu'à 6 mois, 4% des patients avaient déjà développé des anticorps contre le golimumab.

6.3.3.4 Les thérapeutiques actuelles ont des problèmes de tolérance

D'une manière générale, avec 10 ans de recul, les inhibiteurs de TNF α ont jusqu'ici prouvé leur bonne tolérance en pratique clinique. Néanmoins, il y a des préoccupations matérielles concernant la sécurité absolue des immunothérapies passives de TNF α .

Il est bien établi que la suppression du TNF α déclenche des réductions d'expression d'autres cytokines qui à leur tour altèrent des défenses de l'hôte contre les organismes microbiens. En particulier, la suppression du TNF α augmente la vulnérabilité aux bactéries pathogènes intracellulaires telles que *Mycobacterium Tuberculosis* et listeria. Il peut également permettre la réactivation d'infections latentes. Le dernier sujet est lié aux tests pré-thérapeutiques, et en général cette question semble être très gérable : « le risque de tuberculose semble être extrêmement faible » (KOL US¹⁹). Aucune différence n'a été observée entre les inhibiteurs de TNF actuels en termes de risques infectieux²⁶. Il a été également rapporté que la suppression du TNF α peut favoriser l'émergence de lymphome. Des précautions d'emploi imposant une surveillance des risques infectieux et cancéreux figurent dans les notices de ces produits.

Les réactions aux perfusions avec un produit mAb ne sont pas exceptionnelles, souvent indicatrices de formations d'ADA (« anti-drug antibody »), et donc plus fréquentes avec les molécules chimériques (infliximab) qu'avec les produits « humains ».

Dans le cas spécifique d'Enbrel®, il y a un problème d'activation de la maladie de Crohn (contre laquelle il n'a montré aucune efficacité) chez les patients avec PR, ce qui constitue une co-morbidité commune²⁷.

Il y a une plus grande cause d'inquiétude sur le profil de tolérance de certains des autres produits biologiques ciblant d'autres voies que le blocage du TNF α . En particulier, le rituximab supprime les cellules B jusque pendant 6 mois, et a été impliqué dans l'apparition rare mais fréquemment fatale de leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP). « Le sujet des anti CD20 est un sujet de tolérance, pas d'efficacité, qui l'empêchera d'être largement utilisé ». Le tocilizumab, anticorps anti-IL6, a été associé à des cas de mortalité cardiaque chez 15 patients souffrant de PR sur une cohorte de 5000 patients.

22. *Arthritis and Rheumatism*, May 2009, Du Pan et al

23. *Source : New England Journal of Medicine* 2003, 7 : 348

24. *Source : J.Rheumatol.* 2006 ; 33 : 31-36

25. *Source : Annals of the Rheumatic Diseases* 2007;66:921-926

26. *Source : Arthritis and Rheumatism*, Mai 2009, Du Pan et al

27. *Source : Datamonitor, Commercial Insight : Autoimmune Overview*, Décembre 2007

6.3.3.5 Le coût des inhibiteurs de TNFα est souvent très élevé

Les traitements biologiques sont tous chers et beaucoup de systèmes de santé, soit explicitement soit implicitement, peuvent restreindre leur accès ou limiter les conditions dans lesquelles ils peuvent être utilisés. Dans les situations de financeurs privés ou de co-financement, ces médicaments peuvent simplement ne pas être abordables pour une proportion significative de patients. Cela peut en particulier être un problème pour le psoriasis, une maladie avec une relativement faible sévérité mais une haute prévalence.

Au prix de vente actuel aux USA, une année de traitement pour la PR avec l'un des inhibiteurs de TNFα actuels coûte de 16 000 à 21 000\$²⁸. Pour partie ce prix reflète le fait que ces médicaments biologiques ont un coût élevé de production, étant produits par fermentation et pour tous sauf un (certolizumab pegol), avec le système de fermentation le plus coûteux, des cultures cellulaires de mammifère.

Le coût élevé de ces traitements est certainement un frein à leur utilisation, par exemple avec les règles NICE (« National Institute for Clinical Excellence ») en GB (« Grande-Bretagne ») déconseillant l'utilisation d'un second inhibiteur de TNFα en cas d'échec thérapeutique avec un premier médicament de cette classe.

Trois considérations sont susceptibles d'augmenter l'impact sur les patients du coût de ces thérapies et de mettre en exergue les solutions de rechange : premièrement, l'environnement économique général, son impact sur les finances du gouvernement et les efforts de réforme aux USA vont continuer à pointer le prix des médicaments comme une cible facile et très visible. Deuxièmement, dans la mesure où la meilleure pratique clinique évolue pour recommander un usage plus précoce des inhibiteurs du TNFα, la visibilité et la croissance de cette classe particulière va augmenter. Troisièmement, comme l'industrie compte de plus en plus sur les pays à revenu moyen pour sa croissance, ce type de traitement restera à un coût prohibitif sauf pour une petite minorité sur ces marchés.

6.3.3.6 Les traitements anti-TNFα imposent de lourdes contraintes aux patients

Tous les inhibiteurs de TNFα actuels nécessitent des injections fréquentes, au moins mensuelles (certolizumab pegol, infliximab, golimumab), mais les produits les plus souvent utilisés nécessitent des administrations bihebdomadaires (adalimumab) ou plus fréquentes encore. Des possibilités d'auto-injections existent pour la plupart des produits, mais tous les patients ne veulent pas ou ne peuvent pas forcément (particulièrement dans la PR) se faire des auto-injections. Par exemple, une enquête récente a trouvé que 25% des patients avec une PR étaient incapables de se faire des auto-injections²⁹. Evidemment pour de tels patients, en plus du problème de fréquentes injections, il y a le temps et le coût de visites supplémentaires. Cela ajoute également au coût du traitement du côté des financeurs. Infliximab est délivrée en perfusion IV, aucune option d'auto-administration n'est donc possible pour ce produit.

6.3.4 Options thérapeutiques en développement

Il y a un intérêt certain de nombreuses entreprises pharmaceutiques et/ou biotechnologiques pour les traitements des maladies auto-immunes. Une analyse des pipelines de développement de l'une des bases de données recense 103 compagnies, s'engageant dans 145 projets de traitement de la PR, et travaillant sur au moins 164 cibles/mécanismes d'action (toutes les cibles ne sont pas dévoilées).

Le blocage du TNFα reste la stratégie de développement de médicament la plus fréquente, avec 9 projets. Après le TNFα, les cibles les plus visées pour les médicaments biologiques sont d'autres cibles établies telles que l'IL-6 et CD 20. Dans les petites molécules, les inhibiteurs de kinase représentent la classe la plus courante.

Les petites molécules ont un avantage potentiel significatif sur les produits biologiques, notamment le coût de fabrication et l'administration orale opposée à la voie injectable. Cependant, leur manque de spécificité peut constituer un défi spécifique dans la PR et dans les autres désordres immunitaires de la même classe, un ensemble de maladies chroniques sérieuses mais ne menaçant pas le pronostic vital à court terme. En conséquence, la tolérance de toute thérapeutique est un point important.

Les petites molécules actuellement en développement paraissent intéressantes mais peu facilement utilisables en première ligne. Certaines semblent avoir une efficacité similaire aux anti-TNFs avec un début d'action plus précoce. Cependant les experts pensent qu'il est trop tôt pour avoir un avis ferme sur les nouveaux composés en développement parce que 1) les données d'efficacité et de tolérance sont obtenues seulement sur un faible nombre de patients, 2) les kinases ciblées sont enchevêtrées avec tant de voies que des effets indésirables de suppression de la cible (incluant une augmentation du risque d'infection, de toxicité sur la fonction hépatique, les cellules de la lignée blanche et les anomalies du cholestérol et possiblement une augmentation de la pression artérielle, des cancer et de la toxicité GI) sont probables.

28. Source : Datamonitor : Stakeholder Opinions : Physician Perception of Biologics in Autoimmune Disease, 3/2009

29. Source : RAISE Survey, Juin 2009

Néovacs considère que le blocage du TNF α par des produits biologiques restera une composante clé de la thérapie de ces maladies pour le futur prévisible.

6.3.5 Kinoïde TNF α : données clés de tolérance

Néovacs a mené des études de toxicologie du Kinoïde TNF α sur de multiples espèces, incluant les souris, les lapins, les chiens et les primates non humains. Aucun signe de toxicité locale ou systémique n'a été constaté après des injections IM répétées jusqu'à 100 μ g par injection chez le singe Cynomolgus. De plus, Néovacs a initié un essai de phase I/II du Kinoïde TNF α chez des patients avec une maladie de Crohn et jusque-là la tolérance est excellente. Néovacs a démontré dans un modèle de souris transgénique (Taconic 1006-T) que le Kinoïde TNF α ne produit pas de réponse cellulaire T mémoire au TNF α . Bien que ce modèle murin ne soit pas un comparateur parfait (il exprime TNF α humain (huTNF α), mais conserve également le gène du TNF α murin), il donne une indication de tolérance pertinente. Quatre groupes de souris ont été immunisées avec 3 doses de Kinoïde. Au jour 168 ou 200 après la première injection, deux groupes de souris ont eu une administration de huTNF (10 ng, 100 ng), un groupe de la KLH (groupe contrôle positif) et un groupe du PBS (groupe placebo). Les titres d'anticorps contre TNF α des deux groupes immunisés avec les deux doses de Kinoïde continuaient de diminuer démontrant que le huTNF α natif n'entraîne pas de réponse immunitaire et qu'aucune cellule mémoire T à la cytokine n'est stimulée par le Kinoïde (source interne) ; par comparaison, le groupe auquel Néovacs a administré une dose supplémentaire de KLH seule montrait un rebond clair de la réponse immunitaire à KLH.

6.3.6 Kinoïde TNF α : données clés d'efficacité

6.3.6.1 Les expériences in vitro démontrent que le Kinoïde TNF α maintient les épitopes neutralisants

Néovacs a mené plusieurs expériences in vitro pour confirmer que le Kinoïde TNF α maintient les épitopes neutralisants dans une conformation native et peut ainsi plus facilement montrer une activité immunologique attendue. Par exemple, le TNF α Kinoïde se lie aux deux récepteurs TNF α humains. Il se lie également à deux anticorps monoclonaux (mAbs) commercialement disponibles, incluant l'infliximab.

6.3.6.2 Les études d'immunogénicité in vivo confirment la capacité du Kinoïde TNF α à entraîner une réponse immunitaire neutralisante

De multiples études animales chez les lapins, la souris et la souris transgénique confirment l'immunogénicité du Kinoïde TNF α , tout comme le fait que les anticorps produits neutralisent le TNF α humain, mesurés par le test de cytotoxicité L-929. De plus, la capacité neutralisante des sérums de singes traités par les Kinoïdes est comparable à celle des sérums de patients humains traités par infliximab, telle que mesurée par le test de cytotoxicité et par des tests de fixation compétitive sur le récepteur.

6.3.6.3 L'efficacité in vivo du Kinoïde TNF α a été démontrée dans plusieurs modèles animaux

Néovacs a utilisé plusieurs modèles animaux d'efficacité contre la PR bien établis, qui sont considérés comme fortement prédictifs de résultats chez l'Homme. Dans ces modèles animaux, le Kinoïde TNF α de Néovacs a généré des données montrant une efficacité au moins équivalente à celle qui était obtenue par infliximab³⁰.

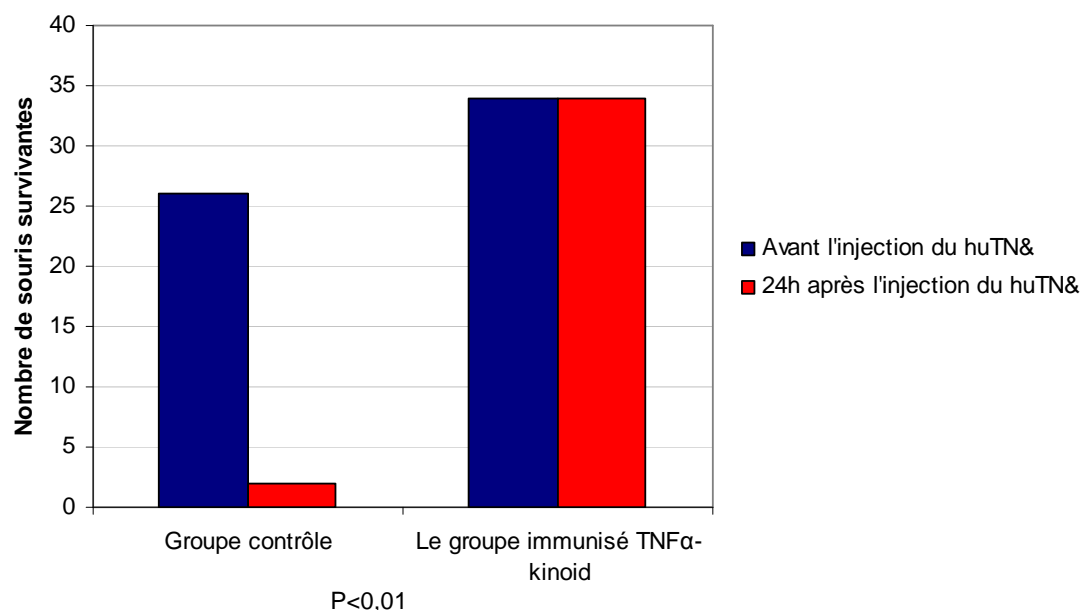
Preuve du concept dans un modèle animal létal

Le Kinoïde TNF α a apporté une forte protection *in vivo* dans un modèle animal de choc au TNF α (voir figure 4) dans lequel les anticorps monoclonaux avaient également eu de bons résultats. Une injection unique létale de huTNF α a été faite chez 60 souris sensibilisées à la D-galactosamine, 34 avaient été immunisées avec du Kinoïde TNF α 10 jours avant, et les 26 autres servaient de contrôle, n'ayant reçu que la KLH. Seules deux souris (soit 8%) ont survécu après 24 heures dans le groupe contrôle, contrairement à 100% des souris du groupe immunisé³¹.

30. Source : <http://arthritis-research.com/content/11/6/R195>

31. Source : PNAS 2006/Vol 103/51/pp19442-19447, Le Buanec et al

Figure 4 : Preuve de concept dans un modèle animal létal



Le Kinoïde TNFα réussit à traiter la PR dans un modèle animal transgénique qui développe spontanément une arthrite. Dans le modèle de souris transgénique Tg197 où les animaux développent spontanément une arthrite, l'immunisation avec le Kinoïde confère une protection complète non seulement contre les symptômes de PR mais également une diminution nette de l'inflammation et des lésions articulaires. Cette protection a également été démontrée chez les animaux co-traités avec MTX, un immunosuppresseur, sans différence entre ce groupe et les animaux sous monothérapie Kinoïde. Ce modèle animal de PR est bien validé, étant largement utilisé dans les évaluations de molécules.

Des expérimentations supplémentaires avec ce modèle ont démontré que la réponse anti-TNF diminue après 10-12 semaines, moment auquel un rebond de la maladie apparaît. Si une dose d'entretien supplémentaire est administrée, le rebond est remis sous contrôle et les symptômes de la maladie régressent. Le contrôle de la maladie dans ces expériences est corrélé au titre des anticorps.

Une étude supplémentaire dans ce modèle a démontré que l'immunisation avec le Kinoïde TNFα avait un bénéfice thérapeutique même après le début de la maladie, avec des souris suivies pendant 208 jours²⁸. Cette étude évaluait et confirmait également le besoin et l'utilité de doses d'entretien pour maintenir les niveaux requis d'anticorps anti-TNF protecteurs.

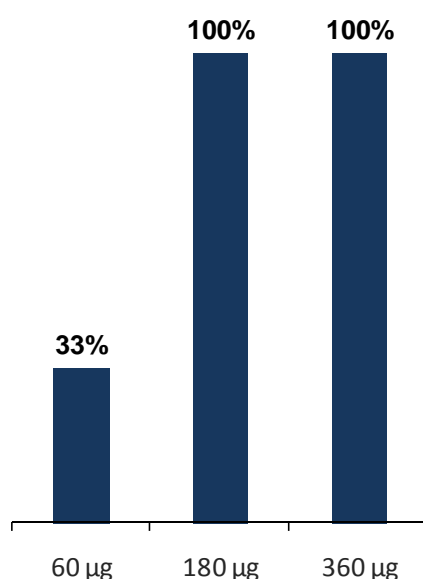
6.3.7 Kinoïde TNFα : études cliniques à ce jour

Néovacs a initié la première étude chez l'homme du Kinoïde TNFα en Octobre 2008 et l'étude est toujours en cours, avec des sites à la fois en Suisse et en Afrique du Sud. Des patients avec une maladie de Crohn modérée à sévère (index CDAI>200) ont reçu trois injections IM de Kinoïde TNFα dans une étude de phase I/II d'escalade de dose. La maladie de Crohn a été choisie comme population initiale sur la base des estimations de recrutement dans l'essai, bien qu'elle représente probablement un défi thérapeutique plus fort que la PR pour un produit anti-TNF (cf l'échec de Enbrel® et Cimzia dans cette indication). Les objectifs principaux de l'étude sont la tolérance et l'immunogénicité, aux trois doses testées (60µg, 180µg, et 360µg). De plus, au cours de l'étude sont recueillies les données sur la réponse clinique, mesurée par l'index d'activité de la maladie de Crohn (CAI), avec une réduction de 70 points ou plus considérée comme une réponse et un CDAI inférieur à 150 comme une rémission clinique.

Au total, il est prévu d'inclure 21 patients dans cette étude d'ici mars 2010 dont 16 ont déjà été recrutés. Jusqu'ici la tolérance a été excellente avec uniquement les effets généralement associés aux injections intramusculaires.

De manière importante, chez les sujets ayant développé des anticorps anti-TNFα, il a été montré que la réponse était transitoire, avec des anticorps apparaissant autour du 20^{ème} jour, atteignant un pic vers la semaine 5 (jour 40) et déclinant ensuite. De plus, aucun sujet n'a montré de réponse cellulaire T mémoire au TNFα confirmant les résultats des tests animaux. Il est important de souligner que la réponse immunitaire aux pathogènes, mesurée par le test DTH vis-à-vis de candida et de la toxine tétanique, était préservée chez les patients.

Figure 5 : Taux de réponse par dose selon la dose de TNF α -K injecté (en %)³²



Les résultats préliminaires d'immunogénicité et d'efficacité sont fortement encourageants pour le moment. Presque tous les patients dans les groupes à 180µg et 360µg ont montré une réponse immunitaire au Kinoïde (définie par une augmentation d'au moins 3 fois des anticorps contre le TNF α). Les anticorps étaient rapidement détectables dans les 20 jours. De plus, la plupart des patients montrant une réponse immunitaire sont également actuellement en rémission de leur maladie, définie par un CDAI (« Crohn's Disease Activity Index ») <150 (Figure 6). Ces rémissions sont prolongées, chacune durant plus d'un mois jusque-là. Quatre patients ont opté pour recevoir une dose d'entretien qui a induit une réponse immunitaire chez tous ces patients.

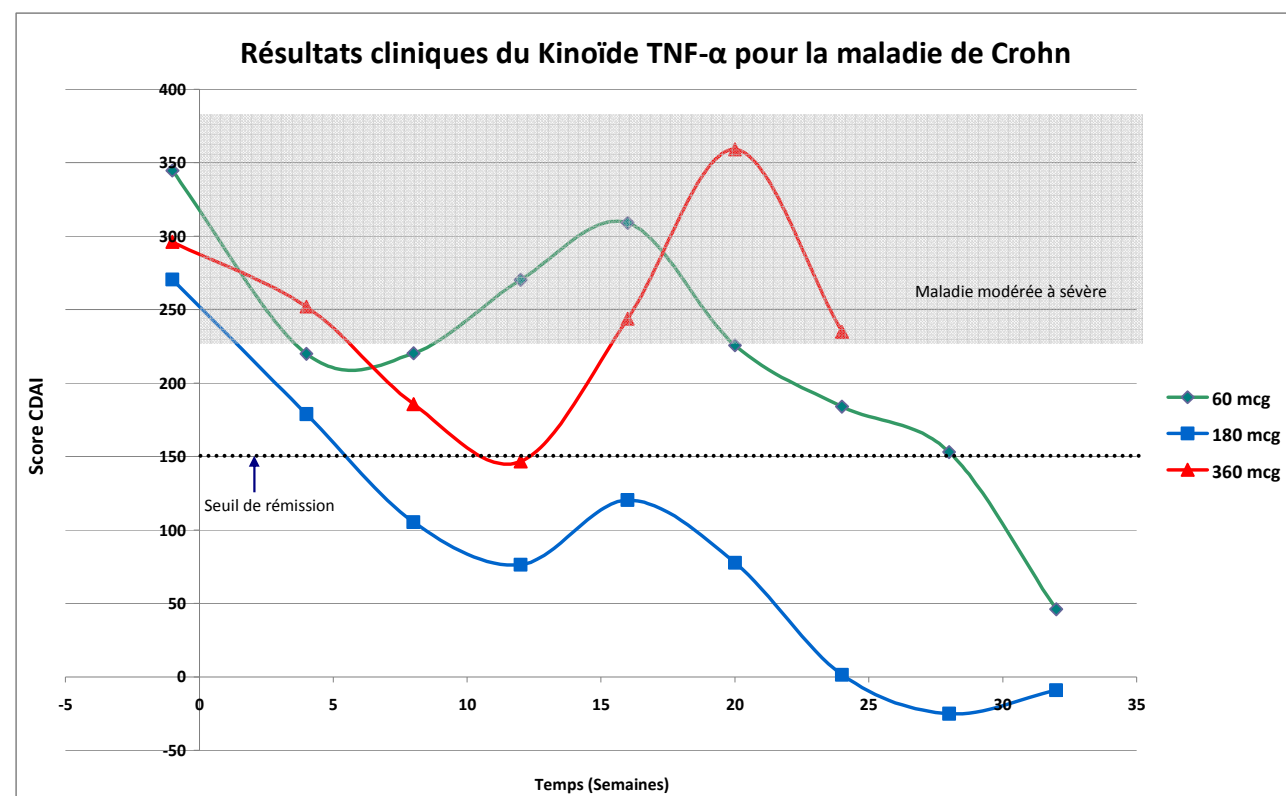
Les données recueillies montrent que :

1. Le Kinoïde est immunogène. La tolérance vis-à-vis de la protéine du *Soi* a donc bien été levée.
2. La réponse humorale (Anticorps) est assez précoce, avec un pic vers le 40^{ème} jour.
3. Cette réponse est transitoire, les niveaux d'anticorps revenant rapidement à des valeurs très basses.
4. L'administration d'une nouvelle dose déclenche l'apparition d'anticorps selon le même schéma.

Au total, Néovacs considère les résultats de cette première étude chez l'Homme comme fortement encourageants. Ceux-ci sont hautement cohérents avec les données pré-cliniques et représentent ainsi une preuve initiale du concept, à la fois pour la plateforme Kinoïde et pour ce candidat médicament particulier. Par conséquent, Néovacs a récemment décidé d'étendre son évaluation clinique du Kinoïde TNF α comme discuté plus en détail dans la section suivante.

32. Résultats préliminaires sur les 11 premiers patients

Figure 6 : Résultats cliniques du Kinoïde TNF α pour la maladie de Crohn



Nombre de patients			
	J0	6 mois	> 6 mois
—	3	3	1
—	5	4	2
—	4	1	1

6.3.8 Règlementation et plan de développement

Néovacs a déposé avec succès un dossier de demande d'autorisation pour débiter dans différents pays européens une seconde étude clinique du Kinoïde TNF α en 2009. Cette étude de phase II, avec financement public, se déroulera en France, Belgique, Suisse et Allemagne. Néovacs a atteint une série d'étapes réglementaires importantes avec les autorisations de mener un essai clinique en Afrique du Sud et en Suisse, et maintenant en France pour débiter un essai de phase II chez des patients avec une PR qui ont échappé à un traitement avec au moins un inhibiteur du TNF α et ayant développé des ADA. Néovacs reçoit un financement public significatif pour la conduite de cette étude : 6,4 M€ de l'OSEO/ISI, l'agence française qui soutient l'innovation technologique.

Le programme de Phase IIa proposé va initialement tester en double aveugle trois doses de Kinoïde TNF 90 μ g, 180 μ g et 360 μ g, chacune chez 12 patients avec un groupe contrôle de 12 patients selon un schéma de randomisation, administrées selon deux schémas différents : 2 ou 3 injections par voie IM aux jours J0 et J28 ou J0, J7 et J28. Basée sur les résultats de cette première étude, une seconde de phase IIb/III sera débiter avec la même population réfractaire en utilisant uniquement la dose et le schéma identifiés dans l'étude antérieure. Cette étude recrutera environ 220 patients randomisés 2 pour 1 entre la forme active et un placebo ; après 6 mois, l'aveugle de l'étude sera levé et les patients du groupe placebo auront la possibilité de recevoir le Kinoïde. Les sujets seront suivis 24 mois.

Néovacs avait choisi la maladie de Crohn comme première indication pour tester le TNF α dans un objectif de gain de temps. En effet, il n'y a que deux médicaments biologiques anti-TNF α indiqués dans cette pathologie et tous les deux sont des anticorps monoclonaux. Le choix offert aux patients et aux médecins est donc très limité. Les résultats observés avec ces deux médicaments sont modestes puisque moins d'un tiers des patients traités entre en rémission clinique de façon prolongée. Une courte enquête menée auprès de rhumatologues et de gastro-entérologues avait confirmé le fait que le recrutement de patients dans une Phase I serait plus facile, et donc plus rapide, dans la maladie de Crohn que dans la PR.

Le choix de la PR pour les études de Phase II est lié au fait que ces études visent des patients résistants aux anticorps monoclonaux. La prévalence de PR est nettement supérieure à celle de la maladie de Crohn (0,8% versus 0,14%) et la pénétration des anticorps monoclonaux également. Ceci suggère que la population de patients résistants aux anticorps monoclonaux anti-TNF α est beaucoup plus grande dans la PR que dans la maladie de Crohn.

La logique de passer de la maladie de Crohn à la PR pour le programme IIa est aussi basée sur la possibilité d'obtenir une autorisation conditionnelle de mise sur le marché basée sur le besoin médical non couvert représenté par cette population résistante au traitement.

Pour accorder une autorisation conditionnelle, la réglementation européenne requiert que :

- (1) le médicament concerne une maladie sévère (menaçant le pronostic vital ou invalidante),
- (2) ait un rapport bénéfice risque positif,
- (3) ait la capacité d'apporter des réponses aux questions en suspens avec des données post approbation conditionnelles et
- (4) adresse un besoin médical non couvert.

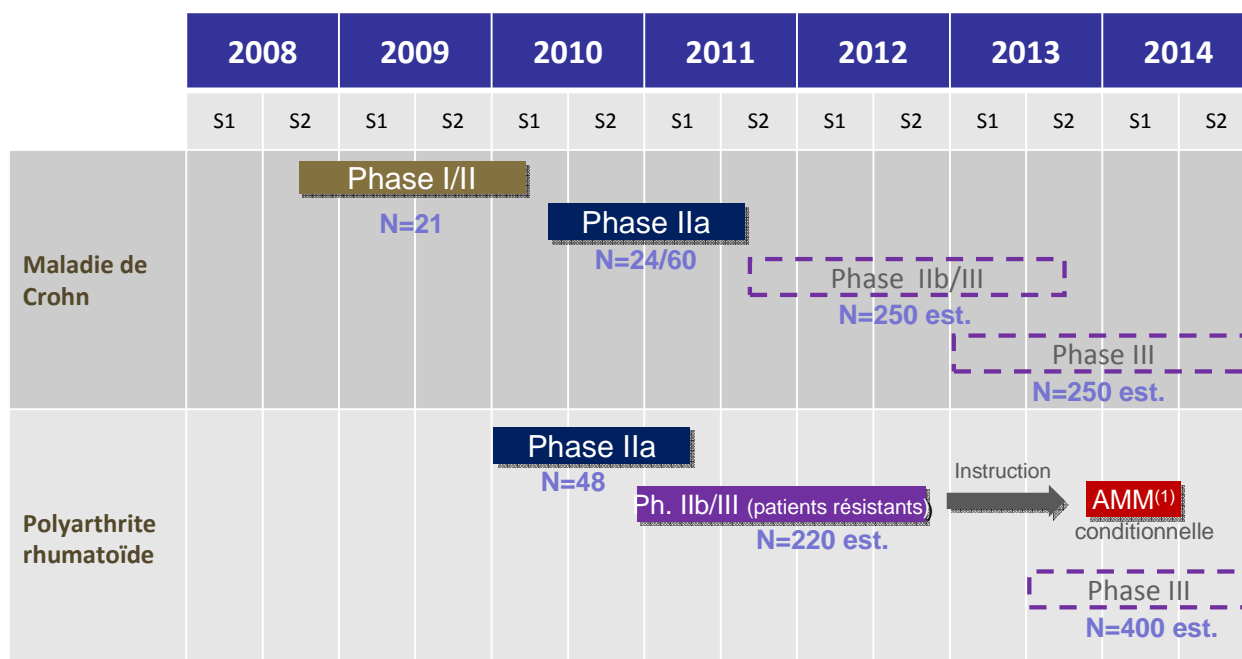
Néovacs considère que la PR remplit certainement le premier critère, que le second critère peut être rempli avec un plan de développement bien structuré et robuste et que les deux derniers critères, valides aujourd'hui, devraient l'être encore en 2013/2014.

Dans une telle situation, le Kinoïde TNF α pourrait recevoir une autorisation initiale de mise sur le marché fin 2013/début 2014.

Suite à une réunion pré IND (« Investigational New Drug ») avec la FDA, Néovacs prévoit de faire une demande d'IND aux USA en 2010. Une fois approuvé, un essai de phase I/II chez des patients résistants aux inhibiteurs de TNF α pourrait débuter aux USA plus tard l'année suivante.

Après la fin de l'essai actuel de phase I/II chez les patients souffrant de la maladie de Crohn, Néovacs prévoit également de débuter un essai de phase IIa dans ce groupe de patients en 2010. Ce sera un essai contrôlé en double aveugle contre placebo (2 :2 :1) qui testera deux doses (180 μ g et 360 μ g) et aura comme critères principaux l'efficacité clinique, la tolérance et la réponse immunitaire.

Figure 7 : Le plan de développement prévisionnel du Kinoïde TNF α



(1) AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

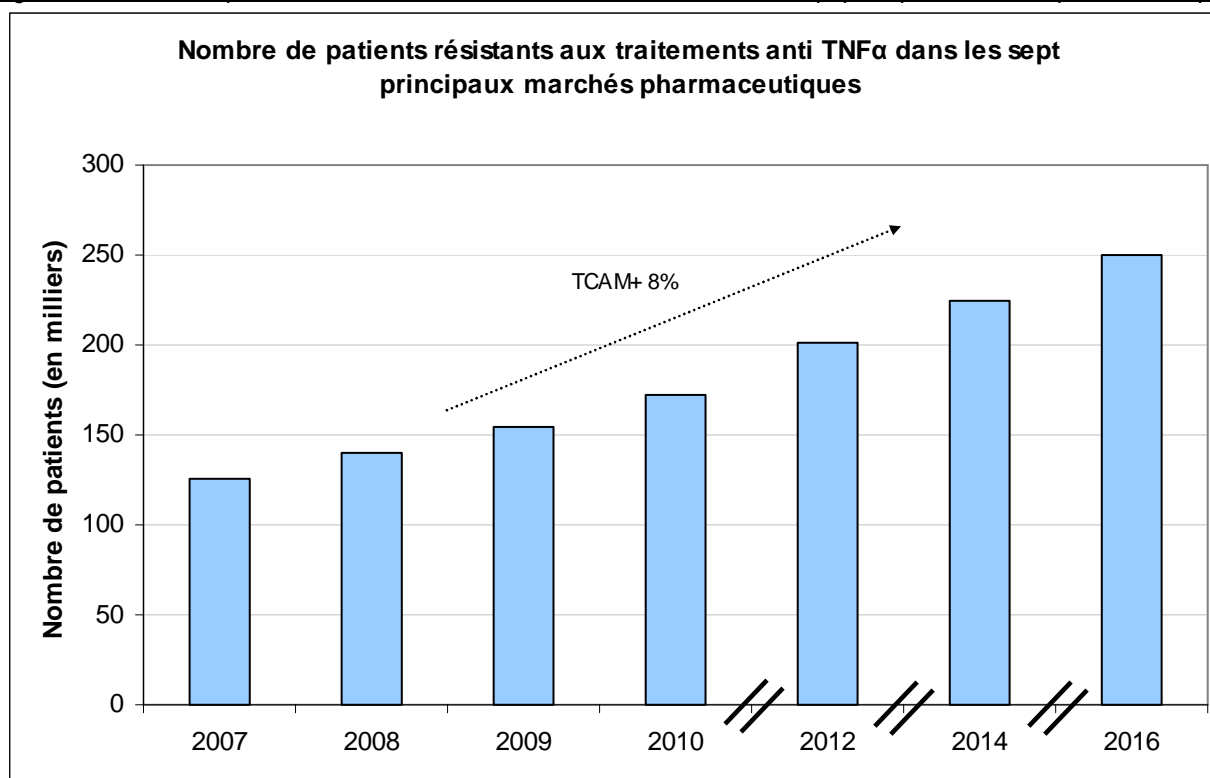
6.3.9 Taille du marché et croissance actuels

Le chiffre d'affaires des inhibiteurs de TNF α a dépassé en 2008 16 Mds \$ avec un taux de croissance de 26% par rapport à 2007. Cela ne représente qu'une fraction du potentiel étant donné que cette classe thérapeutique a une pénétration limitée à ce jour, en particulier hors des USA. Par exemple, il était rapporté au congrès EULAR en 2009 que seuls 11% des patients avec PR éligibles ont un produit biologique recommandé. A partir de là, selon Evaluate Pharma, trois des neufs produits les mieux vendus en 2014 seront les inhibiteurs de TNF α ³³. Plus largement les données

33. Source : Evaluate Pharma, Juin 2009

prévoient que le segment de l'auto-immunité dans son ensemble croîtra de 6,5% par an jusqu'en 2016³⁴, près de trois fois le taux de croissance de l'industrie dans son ensemble. Il est également prévu que le nombre de patients résistants aux traitements anti TNF α croisse rapidement de 8% par an à 250000 en 2016 (Figure 8).

Figure 8 : Nombre de patients résistants aux traitements anti TNF α dans les sept principaux marchés pharmaceutiques



Source : Datamonitor

Sur la base des coûts de traitement actuels de 10-15 000\$ par an et 200 000 patients avec une PR résistants en 2012, le marché potentiel de la première indication envisagée par Néovacs est de 2 à 3 Mds de US\$. Etant donné cependant les niveaux de sous-traitement de ces maladies, et spécialement pour les manifestations avec prévalence plus élevée/manifestations moins sévère, cela ne devrait représenter qu'une partie de l'opportunité potentielle.

6.3.10 Kinoïde TNF α : Conclusion et positionnement compétitif

Les thérapeutiques biologiques anti-TNF restent le traitement de base pour cette classe de troubles auto-immuns et inflammatoires pour le futur prévisible parce qu'elles représentent l'une des meilleures options thérapeutiques et que les médecins les perçoivent comme relativement sûres et efficaces. De plus une utilisation plus précoce de ces agents est anticipée pour limiter plus tôt les dommages non réversibles causés par la PR au cours de l'évolution de la maladie. La croissance rapide des chiffres d'affaires de ces médicaments est prévisible.

Dans ce contexte compétitif, le Kinoïde TNF α de Néovacs représente potentiellement une technologie de rupture. Selon les bases de données, le Kinoïde TNF α est la seule immunothérapie active en développement clinique pour la polyarthrite rhumatoïde et d'autres désordres immunitaires qui ont répondu au blocage du TNF. Le TNF-K allie ainsi une cible parfaitement validée à un mode d'action tout à fait original.

Cette stratégie unique a le potentiel pour résoudre la majorité des inconvénients des traitements de référence actuels en offrant :

- Une thérapeutique efficace pour les 20 à 45 % des patients qui développent des résistances aux inhibiteurs de TNF existants avec potentiel d'utilisation en première intention ;
- Une plus grande sécurité ;
- Un coût du produit significativement plus bas que les inhibiteurs de TNF actuels, basé sur un prix de revient plus faible, une dose substantiellement plus basse et des administrations moins fréquentes ;
- Un rythme d'administration beaucoup plus pratique (de 3-4 fois par an) que les inhibiteurs TNF actuels (une fois par mois ou même plus), au bénéfice à la fois des patients en termes de contraintes et des systèmes de santé en termes de coût de traitement.

34. *Datamonitor, Commercial Insight : Autoimmune Overview, Décembre 2007*

Ces caractères devraient permettre une nette différenciation du TNF-K par rapport aux traitements actuels et rendre le produit très compétitif.

6.3.11 Développement théranostique en collaboration avec bmd (biomedical diagnostic)

Le programme de développement clinique du TNF-K chez les patients souffrant de PR et devenus résistants aux anticorps monoclonaux anti-TNF s'inscrit dans un projet théranostique en partenariat avec bmd, une société de diagnostic, pour développer une approche totalement intégrée pour les patients résistants aux traitements mAb, incluant un kit de diagnostic qui identifie de tels patients pour un traitement par le Kinoïde TNF α et un kit de suivi diagnostique qui mesurera chez les patients les niveaux de réponse immunitaire. Les kits sont en cours de développement pour une utilisation en routine en laboratoire de ville ou en hôpital et ne nécessiteront pas de personnels spécialisés ni d'installation protégée, contrairement aux tests existants (Biomonitor et Sanquin) car ils ne seront pas basés sur une technologie de radio-immunologie mais sur la technologie ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay).

Le développement du Kinoïde TNF α , au sein de ce projet théranostique, a reçu un soutien public fort. Les deux sociétés recevront un total de 7,9 millions € de financement public au travers de l'OSEO, organisme qui soutient la croissance de petites et moyennes entreprises innovantes en France, dont 6,4 millions € sont alloués à Néovacs (chef de file du projet) pour le programme clinique de phase IIa.

6.4 LE KINOÏDE IFN

6.4.1 Revue des pathologies ciblées par le blocage de l'IFN α

6.4.1.1 Lupus Erythémateux Disséminé (LED)

Le Lupus est une maladie auto-immune chronique au cours de laquelle le corps génère des auto-anticorps, entraînant un large panel de symptômes. Il implique typiquement de multiples organes incluant la peau, les articulations, le cœur, les poumons, les reins et dans les cas les plus sévères le cerveau. Plus d'un tiers des patients souffrent de glomérulopathie, avec insuffisance rénale conduisant souvent à la dialyse ou à la transplantation³⁵. De nombreux patients ont une douleur chronique et une asthénie. 9 patients sur 10 souffrant de Lupus sont des femmes, et la maladie est plus fréquemment diagnostiquée chez les femmes les plus jeunes, en âge de procréer. Le Lupus est cinq fois plus fréquent chez les patients originaires d'Afrique que chez les caucasiens³⁶.

Les antécédents familiaux et les modèles suggèrent une prédisposition génétique comme l'une des composantes de l'étiologie de la maladie et certains polymorphismes génétiques associés au Lupus ont été identifiés³⁷; il est probable que de multiples gènes sont impliqués. Le déclenchement peut être favorisé par l'environnement. Par exemple, le soleil est associé à une aggravation de la maladie, et une infection virale déclenche souvent un rebond de l'activité de la maladie. Bon nombre de médicaments peuvent également induire un Lupus, y compris les interférons alpha synthétiques (IFN α) qui sont utilisés en thérapeutique pour traiter des infections virales, notamment l'hépatite C, et certains cancers. La maladie causée par un traitement par IFN α est indiscernable de l'apparition spontanée de LED et régresse lorsque le traitement est interrompu³⁸, suggérant que l'IFN α joue un rôle central dans la physiopathologie du Lupus.

La maladie lupique est caractérisée par des rebonds et des rémissions imprévisibles et est hautement variable tant en termes de symptômes que de sévérité. Avec une telle symptomatologie imprévisible, le Lupus est souvent mal diagnostiqué; par exemple, un Lupus avec implication articulaire significative peut être confondu avec une PR. Ceci explique les grandes variations dans les estimations du nombre de patients. Le CDC (« Center For Disease Control ») estime que le nombre de patients lupiques aux USA est compris entre 322 000 et plus d'un million³⁹. D'autres estimations mettent le nombre de patients lupiques dans le monde industrialisé à 3 millions.

Bien que le traitement du Lupus ait toujours des inconvénients sérieux, discutés plus en détail ci-dessous, il y a eu des avancées significatives. Dans les années 1950, la survie 4 ans après le diagnostic était de 50%, la survie à 15 ans est maintenant estimée à 80%.

35. Source : Adams et al, *Drugs* 66 ;9 2006 1191-1207

36. Source : *NEJM* 358 ; 9 Février 2008 Rahman et al

37. Source : *Am.J.Hum.Genet.* 76 :528-537,2005

38. Source : Ronnblom et al.*J Intern Med*,1990 227 :207

39. Source : <http://www.cdc.gov/omhd/AMH/factsheets/lupus.htm>

6.4.1.2 Syndrôme de Sjögren

Le syndrome de Sjögren est une pathologie immunitaire des glandes endocrines qui produisent les larmes et la salive. Les symptômes incluent une bouche sèche (xérodermie) qui peut être responsable de difficultés pour avaler, une sécheresse oculaire qui cause un inconfort visuel et une vision trouble, une sécheresse de la peau et des muqueuses. Le syndrome de Sjögren n'est pas une maladie avec rechute/rebond comme d'autres désordres immunitaires, les symptômes sont donc toujours présents. Bien que le symptôme typique soit la sécheresse oculaire et la sécheresse de la bouche, le syndrome de Sjögren est également responsable de dysfonctionnement d'autres organes tels que les reins, le système gastro-intestinal, les vaisseaux sanguins, les poumons, le foie, le pancréas et le système nerveux central. Les patients peuvent aussi avoir une fatigue extrême et des douleurs articulaires et risquent de développer un lymphome. Le Lupus et la PR y sont fréquemment associés. Comme pour le Lupus, 90% des patients souffrant de syndrome de Sjögren sont des femmes. On estime à environ 4 millions le nombre de personnes aux USA avec un syndrome de Sjögren seul.

6.4.2 Standard actuel de prise en charge

Il n'y a pas de traitement spécifique pour le Lupus. La stratégie thérapeutique est donc de contrôler les symptômes et prévenir les rebonds. Les maladies modérées sont traitées par AINS et antipaludéens tels que le Plaquenil (hydroxychloroquine sulfate). Une maladie plus sérieuse et les poussées sont typiquement traitées avec des corticoïdes tels que la prednisone. Cependant un traitement par corticoïde à long terme peut entraîner des effets indésirables graves et forcer les médecins à utiliser d'autres produits avec différents mécanismes d'action. Ceux-ci comprennent les DMARDs tels que le MTX et d'autres médicaments immunosuppresseurs (cyclophosphamide, agent alkylant moutarde azoté, rituximab utilisé hors AMM, un anticorps anti CD20 qui inhibe l'activation cellulaire B et deux médicaments initialement en prévention du rejet de greffe utilisés hors AMM le Cellcept (mycophenolate mofetil) et le Myfortic (mycophenolate sodium) qui inhibent la prolifération cellulaire B et T). Les deux derniers médicaments anti-rejet font cependant l'objet d'un avertissement (« Black Box Warning ») quant au développement de lymphomes et autres cancers, une augmentation de la sensibilité aux infections, un risque de LEMP (« LeucoEncéphalite Multifocale Progressive ») et un risque d'aplasie de la lignée rouge. Le développement de Cellcept dans le Lupus a été interrompu après l'échec d'un essai de phase III pour démontrer sa supériorité par rapport au cyclophosphamide (un immunosuppresseur utilisé hors AMM dans les glomérulopathies lupiques). D'autres médicaments de transplantation comme le tacrolimus (Prograf) sont également à l'étude dans le Lupus, mais l'utilisation du Prograf augmente également le risque de développer un syndrome lymphoprolifératif.

Très récemment, le belimumab, anticorps anti-Bly, a démontré un bénéfice thérapeutique modeste mais statistiquement significatif dans le Lupus grâce à deux larges études cliniques de Phase III. Sa mise sur le marché est prévue pour 2011. Ce produit serait le premier approuvé dans le Lupus depuis plus de 40 ans.

De même, le syndrome de Sjögren est traité de manière symptomatique. Le Cevimeline (Exovac) est enregistré pour le traitement de la xérostomie. Des larmes artificielles sont utilisées pour atténuer la sécheresse oculaire et des interventions locales peuvent être instituées pour inhiber le drainage naturel de l'œil et ainsi préserver autant que faire se peut la production résiduelle de larmes.

6.4.3 Besoin médical non couvert

6.4.3.1 Les traitements actuels posent des problèmes de toxicité et de tolérance

Le Lupus est une maladie chronique qui nécessite souvent que les patients prennent des traitements tout au long de leur vie. Cependant, spécialement pour ceux qui souffrent des manifestations les plus sévères de la maladie, les options thérapeutiques actuelles ont souvent des effets indésirables graves. Les antipaludéens peuvent causer des faiblesses musculaires et des problèmes de la vision, bien qu'ils soient généralement faiblement toxiques et peuvent également toucher la santé cardiovasculaire, problème particulier pour les patients lupiques. Les corticostéroïdes sont associés à un syndrome de Cushing, un adénome de l'hypophyse, une prise de poids, un diabète, une ostéoporose et de l'hypertension. Ces effets secondaires sont dose et durée de traitement dépendants et ils touchent particulièrement les patients avec une maladie plus sévère.

Clairement les traitements par immunothérapie passive entraînent un risque d'infection, et en effet l'infection est l'une des causes principales de mortalité liée au Lupus, avec les maladies des reins et du cœur. Le rituximab a maintenant été identifié comme entraînant un faible risque de LEMP, qui est souvent fatale. Deux patients lupiques ont été diagnostiqués comme étant morts de cette réactivation d'une infection virale latente par le médicament. Le rituximab cible le CD20, un antigène présent sur toutes les cellules B et entraîne donc ainsi une déplétion de toutes les cellules B typiquement entre 3 et 8 mois. C'est aussi un anticorps chimérique et jusque 30% des patients développent des ADA contre la région murine, ce qui peut à la fois altérer l'efficacité et générer des réactions aux perfusions. Les données récentes des essais cliniques n'ont pas pu confirmer l'efficacité clinique du Rituximab.

Le cyclophosphamide cytotoxique (Cytoxan) était largement utilisé pour contrôler les épisodes de néphrite lupique mais était également la cause d'effets indésirables sévères incluant la nausée, la perte de cheveux, l'infertilité, la suppression de la moelle osseuse et l'augmentation du risque de cancer. Heureusement, en 2005 le mycophénolate mofetil (Cellcept) a été identifié à la fois comme étant mieux toléré et une option plus efficace pour la néphrite lupique. Tout en étant mieux tolérés, les traitements à base de mycophénolate sont de puissants immunosuppresseurs et ont également d'autres effets indésirables potentiels, les plus notables étant la diarrhée, les vomissements et l'anémie. Le lien entre mycophénolate et LEMP est actuellement en cours d'étude. Le mycophénolate semble être moins efficace chez les patients pédiatriques et dans certains groupes ethniques.

6.4.3.2 Les thérapeutiques actuelles se concentrent sur le contrôle des symptômes et ne s'attaquent pas aux causes sous-jacentes et à la progression de la maladie

Aucune nouvelle thérapeutique contre le Lupus n'a été enregistrée depuis plus de quarante ans et la prise en charge s'appuie fortement sur l'utilisation hors AMM de médicaments normalement prescrits dans d'autres indications. Le problème de la tolérance évoqué plus haut reflète pour partie l'évolution de médicaments indiqués pour des maladies aiguës appliqués à des maladies chroniques ou sur un mode répétitif. La toxicité est typique de celle de médicaments à large spectre d'action, qui manquent donc de spécificité. Le traitement standard est centré sur le contrôle des symptômes et des rebonds de l'activité de la maladie et ne cherche pas à cibler les causes sous-jacentes de la maladie.

Étant donné la double inadéquation des traitements actuels à la fois sur la tolérance et sur l'efficacité, il apparaît que le Lupus est un domaine avec un besoin médical non couvert important.

6.4.3.3 Il n'y a pas de traitement pour le syndrome de Sjögren

Les options thérapeutiques pour le syndrome de Sjögren sont actuellement limitées à l'ajout de fluides exogènes, la prévention de l'élimination des fluides endogènes résiduels et la stimulation de la capacité salivaire résiduelle. Il n'y a pas de traitement qui cherche à ralentir ou stopper la progression de la maladie, une large immunosuppression étant clairement une option thérapeutique inappropriée dans cette indication.

6.4.4 Options thérapeutiques en développement

Il y a des efforts significatifs de développement de médicaments contre le Lupus, bien que cela soit un défi important à cause de l'étiologie de la maladie imparfaitement comprise et l'absence de cible validée. Néovacs a identifié 27 projets parmi lesquels les plus avancés reposent sur la déplétion des cellules B (rituximab et ocrelizumab, tous les deux contre CD20), la modulation de l'activité des cellules B (epratuzumab contre CD22) ou l'inhibition de l'activation des cellules B (TACI et belimumab). Le rituximab est déjà largement utilisé hors AMM dans la néphrite lupique bien que les résultats d'essais cliniques ont été mitigés. Le Belimumab en codéveloppement entre Human Genome Sciences et GSK a récemment apporté des résultats positifs dans deux études de phase III et Immunomedics et UCB ont récemment dévoilé des données de phase IIb prometteuses pour leur médicament anti-lupique epratuzumab. Les stratégies touchant la régulation des cellules T (e.g. Abatacept, et Lupuzor) et inhibant l'IFN α (e.g. MEDI-545, un mAb totalement humain) sont également explorées.

De plus, il y a des efforts pour utiliser la transplantation de cellules souches dans le contexte du Lupus, en utilisant des techniques développées de manière originale pour toucher les cancers hématologiques. Ces techniques ont remporté certains succès (jusqu'à 50% de rémission), mais ont été associées dans certains cas à une mortalité importante.

6.4.5 IFN α comme cible dans le Lupus: rationnel

Il y a des preuves importantes que l'IFN α soit un élément causal clé dans la pathogénie du Lupus. Il joue un rôle dans l'activation des cellules T auto-réactives⁴⁰ et induit la formation d'anticorps anti-ADN et anti-nucléaires. Il est également impliqué dans l'étiologie d'autres désordres auto-immuns tels que le psoriasis, le diabète et le syndrome de Sjögren. Dans le cas spécifique du Lupus, la preuve de cette association inclut les taux élevés d'IFN α dans le sérum des patients lupiques avec une maladie active et une expression préférentielle aux lésions cutanées⁴¹. De plus les patients lupiques présentent une expression de gènes induisant IFN⁴².

Ce rôle causal est confirmé par le fait que les patients traités avec IFN α pour une hépatite C ou un cancer développent occasionnellement des anticorps et une maladie similaire au Lupus qui régresse si le traitement est interrompu. Chez la souris sensible au Lupus, une déficience en récepteurs à IFN est associée à une réduction des symptômes du Lupus⁴³.

40. Source : Pascual et al, Curr Opin Immun, 2006 18 :676-682 / Moser et al, Genes and Immunity

41. Source : Farhas et Al, Am J Pathol 159 :237

42. Source : Sigurdsson et al, Am. J. Hum. Genet. 76:528-537, 2005

43. Source : Santiago-Raber et al 2003

et de la mortalité liée. Mathias et al. ont démontré que de l'IFN α délivré par un adéno-vecteur est suffisant pour induire un Lupus chez des souris prédisposées au Lupus⁴⁴.

L'analyse génétique montre que le variant génétique lié à la production et à l'effet de type I de l'IFN contribue substantiellement au risque de LED⁴⁵ « le risque des variants ne cause pas seulement l'augmentation sérique de l'activité ou de la sensibilité à l'IFN α mais également à une maladie phénotypiquement plus sévère »⁴⁶. De plus, bien que les données soient issues d'essais en phase précoce, il apparaît que l'administration de mAb contre IFN α soulage les symptômes lupiques et impacte les bio-marqueurs de l'activité de la maladie⁴⁷.

Néovacs a identifié trois autres sociétés (Roche/Genentech, AZ/Medimmune et Novo Nordisk) qui ont retenu l'IFN α comme cible pour le traitement du Lupus. Elles travaillent sur l'immunothérapie passive à base d'anticorps monoclonal (mAb) contrairement à l'approche active de Néovacs.

6.4.6 Kinoïde IFN α : données clés de tolérance

Il y a de bons modèles animaux pour étudier la tolérance du Kinoïde IFN- α . Les souris immunisées avec un Kinoïde IFN murin n'ont pas exprimé de toxicité. Chez les animaux suivis 12 mois, aucun niveau inhabituel d'infection virale n'a été observé. La réponse immunitaire induite par le Kinoïde est transitoire, avec un pic à 3 semaines après l'immunisation et un retour à l'état basal après 3 mois.

Les anticorps contre le Kinoïde IFN α humain ont une réaction croisée avec l'IFN α simien, faisant du singe un bon modèle animal. Une étude toxicologique à long terme chez le singe n'a pas montré de toxicité et aucune infection virale inhabituelle.

Les cultures de splénocytes d'animaux montrent que le Kinoïde n'induit pas de réponse cellulaire à l'IFN α : les splénocytes stimulés in vitro avec l'IFN α ne produisent pas de cellules T, IL2 ou IFN γ .

Une précédente génération de produit (utilisant un IFN α non conjugué délivré avec un adjuvant) a également été largement étudiée par Néovacs chez les patients infectés par le VIH, avec plus de 200 sujets ayant participé. Certains d'entre eux ont reçu des doses tous les 3 mois pendant une période allant jusqu'à 30 mois⁴⁸. Encore une fois, aucun événement indésirable matériel n'a été noté dans la population de cette étude. Point particulier, il n'y a pas eu de réactivation d'infections virales latentes. Les posologies utilisées étaient significativement plus élevées (500 μ g pour la dose de charge, 250 μ g pour la dose d'entretien) que ce qui est actuellement prévu pour les essais cliniques avec le Kinoïde pour les patients lupiques.

Pour résumer, Néovacs a une large base de données expérimentales pour confirmer la tolérance de l'immunothérapie active du Kinoïde IFN α .

L'utilité et la sécurité de cette approche sont confirmées par l'émergence naturelle d'anticorps chez l'adulte sain contre l'IFN α . Chez 200 donneurs de sang testés, tous ont présenté des anticorps qui inhibent l'activité antivirale par le test A549⁴⁹, suggérant peut-être que le système immunitaire humoral joue un rôle dans la régulation de cette cytokine.

6.4.7 Kinoïde IFN α : données clés d'efficacité

6.4.7.1 Le Kinoïde IFN α est immunogène et génère une réponse neutralisante contre tous les sous-types d'IFN α

Néovacs a pu étudier les anticorps anti-IFN α humains grâce à l'utilisation de souris transgéniques hIFN α . Ces souris tolèrent immunologiquement le Kinoïde IFN α humain et, lorsqu'immunisées avec le Kinoïde IFN α humain, développent des anticorps anti-IFN α humain.

De manière importante, Néovacs a démontré que la réponse polyclonale chez la souris transgénique hIFN α au Kinoïde humain a neutralisé l'activité contre les 13 sous-types d'IFN α , avec un degré d'activité en fonction de l'homologie de l'acide aminé avec l'IFN α_{2b} qui est utilisé pour fabriquer le Kinoïde. La large activité neutralisante peut donner un avantage au Kinoïde sur les approches basées sur l'immunothérapie passive (mAbs) qui ne peuvent pas avoir d'activité contre tous les sous-types d'IFN α ⁴⁰. Les anticorps polyclonaux ont également été testés contre l'IFN α dans les sérums obtenus à partir de patients lupiques et neutralisaient l'activité IFN α . De plus, et ceci est primordial au niveau de la tolérance du traitement, il n'y a pas d'activité neutralisante contre l'IFN β ou l'IFN γ , ce qui préserve les fonctions importantes de ces cytokines. Ces données ont été présentées à l'ACR 2009 (« American College of Rheumatology ») à Philadelphie en Octobre 2009.

44. Source : *The Journal of immunology*, 2005, 174 : 2499-2506, Mathian et al

45. Source : Moser et al, *Genes and Immunity* 2009, 1-7

46. Source : Rönnblom et al, *Curr Opin Rheumatol*. 11 juin 2009

47. Source : Yao et al : *Arthritis and Rheumatism*, Juin 2009

48. Source : Gringeri et al, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 20pp 358-370

49. Source : Ross et al. *Clin Exp Immunol*, 1990, 82 :57-62

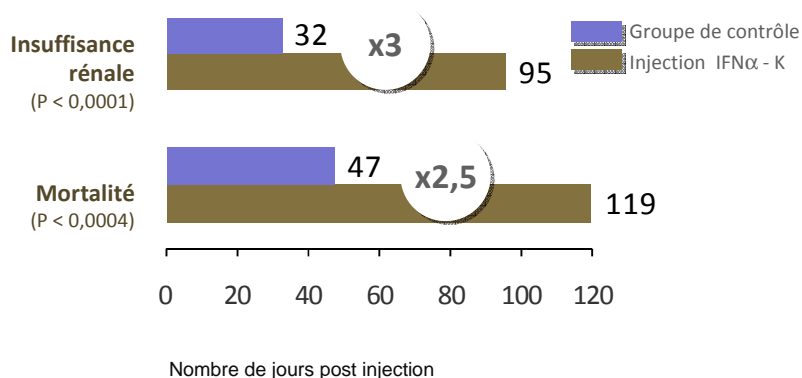
6.4.8 La Preuve de concept a été apportée dans un modèle de souris lupique

Néovacs a apporté la preuve préclinique du concept dans un modèle de maladie lupique. Le modèle développé par Mathian et al⁵⁰, dans lequel les souris NZB/W prédisposées au Lupus sont stimulées avec un adénovirus modifié pour exprimer l'IFN α , a été utilisé.

Plusieurs groupes de souris étaient étudiés : Certaines étaient immunisées avec le Kinoïde alors que d'autres recevaient différents produits : IFN α_{2b} simplement inactivé mais non couplé à la KLH, d'autres recevaient de la KLH seule alors qu'un groupe ne recevait que l'excipient (PBS). Chez la souris recevant soit le placebo (PBS) soit l'IFN α_{2b} inactivé sans KLH, l'adénovirus accélérail le processus pathologique avec un début rapide des symptômes du Lupus (protéinurie et lésion rénale) chez toutes les souris et le décès à 80 jours. Comparativement, la moitié des souris immunisées avec le Kinoïde IFN α avait survécu au 119^{ème} jour et la moitié de ces souris (c'est-à-dire une sur quatre en analyse ITT (« Intent To Treat »)) ne présentait ni protéinurie ni signe histologique de néphrite tels que des dépôts glomérulaires (Figure 20). Toutes les souris immunisées avec le Kinoïde qui sont mortes avaient des niveaux d'anticorps inférieurs à 800, contrairement aux survivantes chez qui ce titre était supérieur à 800. Il pourrait donc y avoir un seuil minimal de protection. Il convient de préciser que les souris immunisées avec KLH seul présentaient également une survie améliorée quoique substantiellement inférieure au groupe immunisé par le Kinoïde, et que toutes sont mortes du Lupus sauf une. Ceci peut être dû à l'activation par le KLH du système immunitaire inné, qui dans ce cas apporte une aide à l'approche par immunothérapie active.

Le Kinoïde IFN α a également montré qu'il induisait une forte réponse anticorps neutralisants, mais aucune réponse cellulaire T à la cytokine n'a été détectée. De manière importante, des résultats similaires, c'est-à-dire une forte réponse anticorps et une absence de réponse cellulaire anti-cytokine, ont été observés avec les Kinoïde TNF et Kinoïde VEGF⁵¹.

Figure 9 : Une preuve préclinique de concept apportée dans un modèle de souris lupique



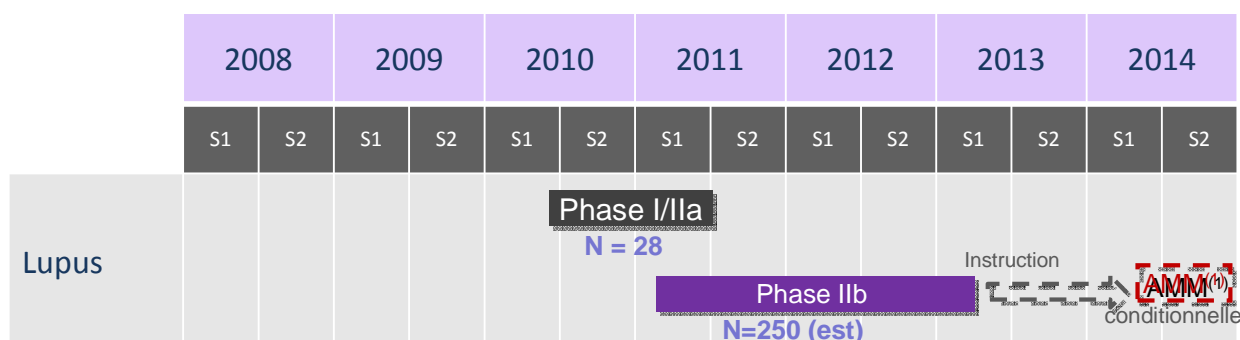
50. Source : The Journal of Immunology, 2005, 174 : 2499-2506, Mathian et al

51. Source : PNAS 2006/Vol 103/51/pp19442-19447, Le Buanec et al/ PNAS 22 janvier 2009 Zagury et al/ Haghir F.R et al., PNAS 2007, 104 (8), 2837-2842

6.4.9 Plans de développement clinique et réglementaires

Néovacs a prévu de soumettre un dossier de demande d'autorisation d'étude clinique pour le Kinoïde IFN α début 2010, avec pour objectif de débiter un essai de Phase I/IIa contrôlé en double aveugle contre placebo (4 :1) en 2010. Une demande d'IND (« Investigational New Drug ») aux USA est planifiée pour courant 2010. Les premiers essais incluront des doses croissantes de 50 μ g, 100 μ g, 200 μ g et 400 μ g chez 28 patients lupiques. Les principaux critères d'évaluation seront la tolérance et l'immunogénicité, avec des résultats attendus pour la fin 2010. Avec ces résultats, la société débutera un essai de phase IIb, en utilisant la diminution des doses de corticostéroïdes comme mesure de l'efficacité début 2011 (voir tableau ci-dessous). Cette étude devrait inclure environ 250 patients.

Figure 10 : Le plan de développement prévisionnel du Kinoïde IFN α



6.4.10 Taille et croissance du marché actuel

On estime que la valeur du marché des médicaments anti-lupiques sur les 7 marchés principaux était de 330m\$ en 2007. La taille de ce marché reflète le fait que tous les produits enregistrés pour une utilisation dans le Lupus sont génériques. Les nouveaux médicaments, utilisés hors AMM, pourraient représenter une meilleure base d'analyse commerciale potentielle. Les ventes de Cellcept de Roche ont augmenté de 1Md\$ en 2005 à 2Mds\$ en 2008 montrant une croissance de 13% dans les années les plus récentes. Cellcept était initialement indiqué en 1995 pour prévenir le rejet de greffe. Il est probable que l'essentiel de sa croissance provienne d'utilisation hors AMM comme par exemple la néphrite lupique. Le Rituxan, un autre immunosuppresseur fréquemment prescrit hors AMM, génère 4,6Mds\$ de ventes en 2007 pour toutes ses indications, dont 125M\$ pourraient venir d'une utilisation hors AMM pour le Lupus⁵².

Un second moyen d'évaluer l'opportunité est de regarder le nombre de patients, étant donné le besoin médical non couvert. D'après les hypothèses de la Société, si l'utilisation du médicament était limitée à ceux qui ont une forme active de la maladie, une population d'environ 500 000 personnes sur les 7 marchés pharmaceutiques principaux recevant une thérapie biologique avec un coût annuel de 10 000\$ par patient (au prix de vente le plus bas pour une nouvelle molécule biologique) pourrait générer un marché de 5Mds\$ par an⁵³.

Le Lupus et le syndrome de Sjögren sont tous deux des domaines avec un besoin médical non couvert très important. Un certain nombre de thérapies biologiques sont en cours de développement, mais Néovacs est la seule société avec une immunothérapie active dans ces indications. La cible IFN α est fortement impliquée dans la pathogénie de la maladie et a attiré trois autres sociétés qui explorent l'approche d'immunothérapie passive (mAbs). Néovacs a construit un dossier pré-clinique solide, a une base de données significative de tolérance chez l'homme et envisage de débiter des essais cliniques chez des patients lupiques début 2010.

Les thérapies actuelles contre le Lupus sont inadaptées et le pipeline de développement est principalement composé de produits biologiques. Par rapport aux autres développements biologiques, le Kinoïde IFN α pourrait avoir les avantages suivants :

1. Large réponse polyclonale, maximisant l'effet par rapport aux approches monoclonales ;
2. Pas de risque de résistance au traitement à cause des ADA ;
3. Faible ou absence d'immunosuppression large basée sur les études disponibles à ce jour ;
4. Rythme des injections moins fréquent, améliorant le confort et réduisant les coûts de traitement ;
5. Faible coût du produit.

52. Source: Nature Reviews in Drug Discovery, Volume 8, 2009)

53. Source : Société

6.5 LE KINOÏDE VEGF

6.5.1 Revue des maladies ciblées par le blocage du VEGF

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) est une protéine clé dans la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogénèse) à partir de vaisseaux sanguins existants. L'importance de son rôle est confirmée par l'absence de viabilité de fœtus d'animaux déficitaires en VEGF, et par le fait que la protéine est fortement homologue parmi les mammifères, et même quelques insectes.

6.5.1.1 Cancer

Chez l'adulte sain, excepté chez la femme enceinte, la vascularisation est largement quiescente, et les niveaux de VEGF circulants sont bas. Des taux plus élevés seront trouvés sur le site d'une blessure comme faisant partie du processus de cicatrisation. Cependant une angiogénèse anormale est un des caractères clés des tumeurs cancéreuses solides, avec le VEGF comme l'un des principaux déclencheurs. Les tumeurs solides représentent 85% des causes de mortalité liée au cancer. Une fois qu'une tumeur a atteint une taille de 2mm, elle ne peut plus détourner les nutriments et l'oxygène dont elle a besoin pour accompagner sa croissance. La tumeur exprime alors des protéines pro-angiogéniques, dont on pense que la plus importante d'entre elles est le VEGF qui incite les cellules à fabriquer des vaisseaux pour alimenter la tumeur. Ainsi des forts taux de VEGF sont associés à la plupart voire à toutes les tumeurs cancéreuses solides. L'angiogénèse et les hauts niveaux de VEGF sont également partie intégrante de la maladie biologique dans la plupart des cancers hématologiques. De hauts niveaux de VEGF sont associés à un mauvais pronostic dans ces maladies.

Dans le cancer on pense que la thérapie anti-angiogénique, via le blocage du VEGF, doit fonctionner par trois mécanismes : 1) en inhibant l'angiogénèse tumorale, les cellules tumorales sont alors privées d'oxygène et de nutriments et meurent ; 2) en normalisant la vascularisation tumorale (c'est-à-dire en réduisant les fuites) l'apport des médicaments tels que les chimiothérapies cytotoxiques à la tumeur est amélioré ; 3) certaines tumeurs cellulaires peuvent nécessiter du VEGF pour survivre et ainsi le blocage du VEGF est directement cytotoxique pour de telles cellules. De plus, le VEGF-A peut également contribuer à l'inhibition de cellules de maturation dendritiques et ainsi à l'échappement immunitaire des cellules cancéreuses.

Comme stratégie thérapeutique, l'anti-angiogénèse présente de nombreux atouts :

- (1) Elle cible des cellules non tumorales et donc génétiquement stables, rendant moins facile un échappement par mutation.
- (2) Etant donné le rôle limité du VEGF chez l'adulte, il ne devrait y avoir qu'une toxicité faible.

Les thérapeutiques anti-angiogénèse actuelles sont enregistrées aux USA et en UE pour le cancer colorectal métastatique, le cancer du sein métastatique, le cancer pulmonaire métastatique non à petites cellules, le glioblastome, le carcinome cellulaire rénal et les tumeurs stromales gastrointestinales. Additionnés, ces cancers tuent environ 27000 personnes par an aux USA, soit près de la moitié de la mortalité annuelle des cancers. Pour chaque thérapeutique il y a un programme d'essais cliniques coûteux pour explorer de nouvelles indications, différentes utilisations en combinaisons avec d'autres produits et différentes situations dans les standards de prise en charge. En juillet 2009, clinical trials.gov indiquait 541 études en cours avec bevacizumab, 179 avec sunitinib et 208 avec sorafenib.

6.5.1.2 Ophtalmologie

Une seconde application majeure des thérapeutiques anti-angiogénèse est l'ophtalmologie.

La cause de perte de vision la plus commune est le développement avec l'âge de la dégénérescence maculaire. Il y a deux formes de DMLA, atrophique ou sèche et exsudative ou humide.

La DMLA sèche est causée par une dégénérescence progressive des cellules de la macula.

La DMLA humide est une maladie de vascularisation excessive et qui fuit dans la choroïde de l'œil. La DMLA humide a souvent un début rapide et peut vite aboutir à une perte sévère de la vision. La DMLA est une maladie avec une prévalence élevée, identique au nombre global de cancer, qui touche environ 10 millions de personnes aux USA. La DMLA « sèche » compte pour 85 à 90% des cas, notamment les cas les plus modérés, et est à progression lente. On estime qu'il y a 1,5 millions de personnes avec une DMLA humide aux USA avec 200 000 nouveaux diagnostics par an et 500 000 au total dans les pays développés⁵⁴. Bien que la DMLA humide ne touche qu'une minorité des malades, elle présente une forme sévère chez les deux tiers d'entre eux et peut entraîner une perte de la vision.

54. Source : <http://www.genvec.com/download/2007%20ASGT%20Wei%20Clin%20Trial%20in%20AMD%20with%20AdPEDF%20-%20Final%20Out.pdf>

En plus de la DMLA humide, l'anti-angiogénèse est explorée comme option thérapeutique dans d'autres troubles ophtalmologiques où une vascularisation anormale joue un rôle causal tels que la rétinopathie diabétique et la myopie pathologique.⁵⁵

6.5.2 Standards actuels de prise en charge

6.5.2.1 Oncologie

Les standards de prise en charge des cancers varient en fonction de chaque cancer, du stade de la maladie, de la réponse du patient, et de nombreux autres facteurs. Au cours des cinq dernières années, l'anti-angiogénèse est devenue un composant clé des stratégies thérapeutiques pour beaucoup de cancers.

Il y a deux types d'anti-angiogénèse thérapeutique actuellement utilisés pour le cancer. L'un est un anticorps monoclonal humanisé, bevacizumab (Avastin), qui se fixe sur le VEGF-A ; le second type inclut des petites molécules (TKI) qui inhibent des enzymes spécifiques appelées tyrosines Kinases. En bloquant ces enzymes, les TKI peuvent diminuer la croissance et la dissémination du cancer. Des exemples de TKIs comprennent sunitinib (Sutent) et sorafenib (Nexavar). Bevacizumab est typiquement utilisé en combinaison avec des chimiothérapies. En comparaison, les TKIs sont utilisées en monothérapie et ne sont pas toujours efficaces lorsqu'ils sont utilisés avec d'autres chimiothérapies.

Bevacizumab tient son effet uniquement du mécanisme de blocage du VEGF et représente ainsi un comparateur direct pour le VEGF Kînoïde de Néovacs. Il est actuellement enregistré aux USA et en UE pour le cancer métastatique colorectal, le cancer pulmonaire métastatique non a petites cellules, aux USA pour le glioblastome et en UE pour le carcinome cellulaire rénal. Bevacizumab est délivré en perfusion IV, généralement toutes les deux semaines. Les posologies vont de 5 à 15 mg/kg

6.5.2.2 Dégénérescence maculaire liée à l'Age

La prise en charge standard pour la DMLA humide a évolué rapidement. Avant 2000, la photocoagulation laser était la seule option thérapeutique.

En 2000, la FDA a approuvé la thérapie photo-dynamique (PDT), par laquelle un médicament activé par la lumière, le verteporfin (Visudyne) est délivré en perfusion IV dans le bras. Une fois absorbé par la fuite vasculaire dans l'œil, le médicament est activé par une lumière laser froide et détruit les vaisseaux sanguins non souhaités. Pour être efficace ce procédé nécessite d'être répété plusieurs fois et, même en cas de succès, un retraitement est nécessaire après 3 à 5 ans chez environ 50% des patients. Finalement, PDT était uniquement indiqué comme thérapie appropriée pour environ 25% des cas de DMLA humide.

Ni la photo-coagulation laser ni la thérapie photo-dynamique ne restaurent la perte de vision : au mieux ils préviennent de nouvelles pertes de vision ou ralentissent le taux de détérioration.

En 2004, la FDA a approuvé le premier composé anti VEGF pour une utilisation ophtalmologique, le pegaptanib, (Macugen), un aptamer qui se fixe sélectivement sur le VEGF. Contrairement au PDT, pegaptanib peut être utilisé dans toutes les formes de DMLA humide, et permet non seulement d'arrêter l'évolution de la maladie mais peut aussi restaurer partiellement la vision perdue. En 2006, la FDA a enregistré ranibizumab (Lucentis), un fragment d'anticorps qui se fixe sur le VEGF, pour les DMLA humides ce qui permet de restaurer la vision perdue. Basé sur une efficacité matériellement supérieure, le ranibizumab est maintenant beaucoup plus largement prescrit que pegaptanib⁵⁶. Bevacizumab est également largement utilisé hors AMM dans cette indication sur le rationnel d'un coût beaucoup plus faible que ranibizumab. Le National Eye Institute soutient une étude qui compare les deux produits avec deux régimes thérapeutiques différents dans la DMLA humide, dont on attend les résultats en 2010.

6.5.3 Besoin médical non couvert : Cancer

6.5.3.1 Alors que le blocage du VEGF comme mécanisme d'action montre des gains relativement modestes sur la survie, il représente toujours un traitement important pour certains cancers.

Le cancer est une maladie complexe et les stratégies thérapeutiques avancent par gains modestes plus que par ruptures. En se basant sur les résultats cliniques du bevacizumab disponibles à ce jour, l'augmentation de survie cumulée pour la moyenne des patients est de 4,7 mois dans le cancer colorectal métastatique⁵⁷. Le bénéfice en termes de survie dans le NSCLC était de 2 mois et aucun bénéfice sur la survie n'a été observé dans le cancer du sein métastatique alors qu'une diminution de la tumeur était observée. Néanmoins, Avastin est toujours considéré comme un traitement important et ce médicament a généré des ventes de 2,7Mds\$ en 2008 aux USA uniquement, en croissance de 17% par rapport à 2007 (2,3 Mds US\$)

Les cellules cancéreuses sont capables d'échapper à la pression des anti-angiogénèse dirigés par mAb au cours du temps. Dans les expériences précliniques, Néovacs a démontré que chez l'animal traité avec Kînoïde VEGF ou

55. Source : Wakabayashi et al, AmJ ophtalm 8 Juillet 2009

56. Source : <http://www.macular.org/lucentis.html>

57. Source : NEJM 350 ;2406- 8 juin 2004 Meyer et al

bevacizumab, l'échappement tumoral paraît plus rapide pour les animaux traités par bevacizumab, ce qui pourrait être dû à l'unique épitope VEGF que cible le mAb. Ceci contraste avec le Kînoïde VEGF qui génère une réponse polyclonale contre des cibles multiples.

6.5.3.2 Les anticorps monoclonaux anti-VEGF bloquent l'action physiologique du VEGF

Les effets indésirables des traitements VEGF avec bevacizumab incluent le saignement, l'hypertension, le retard de cicatrisation et la perforation intestinale jusqu'à 2,4% des patients⁵⁸. La perforation intestinale a un taux de mortalité qui excède 20% et du coup le bevacizumab fait l'objet d'un avertissement (Black Box warning) imposé par la FDA. Ces effets secondaires sont probablement dus à la suppression de l'effet physiologique du VEGF, chose moins susceptible d'arriver avec le Kînoïde de Néovacs compte tenu de la plus faible avidité de la réponse polyclonale.

6.5.3.3 Le traitement par anticorps VEGF est très coûteux

On estime qu'un traitement par bevacizumab coûte entre 43 000 et 55 000\$, et jusqu'à 100 000\$ par an⁵⁹. En conjonction avec le gain de survie relativement modeste consécutif au traitement avec ce produit, cela a conduit les assureurs et les systèmes de santé nationaux à se poser la question du remboursement de ce médicament, de restreindre l'accès ou de majorer la part de financement par le patient. Les agents à large spectre sunitinib et sorafenib sont également très coûteux : avec sunitinib par exemple, le coût rapporté est d'environ 40 000\$ par an.

6.5.3.4 Le traitement par anticorps VEGF nécessite une délivrance chronique de dose élevée dans le cas d'une hospitalisation

Bevacizumab est administré tous les 14 jours en perfusion IV nécessitant pour le patient d'aller à la clinique ou chez son médecin. La perfusion prend jusqu'à 90 minutes avec les posologies recommandées de 5 à 15mg/kg.

6.5.4 Besoin médical non couvert : DMLA

6.5.4.1 Les traitements actuels nécessitent de fréquentes injections intraoculaires

Ranibizumab est délivré en injection intraoculaire dans l'humeur vitrée de l'œil. Le rythme de traitement recommandé est d'une injection mensuelle pendant deux ans. Ainsi, un patient qui suit le traitement recommandé reçoit 24 injections dans l'œil. Ces injections sont désagréables, peuvent être douloureuses et impliquent des coûts significatifs d'administration puisqu'elles sont faites par un ophtalmologue. Le Kînoïde VEGF de Néovacs est délivré en injection intra-musculaire.

6.5.4.2 Le traitement par anticorps VEGF est très coûteux

Les coûts du Ranibizumab dépassent 2400\$ par injection. Chez un patient suivant le traitement prévu pendant deux ans, le coût total de traitement de 57600\$.

6.5.5 Options thérapeutiques en développement

Selon la base de données de l'industrie, au moins 13 sociétés ont des candidats médicaments en développement qui utilisent le blocage du VEGF comme mécanisme d'action principal. De plus, comme mentionné plus haut, Genentech/Roche a un programme substantiel d'élargissement des indications pour bevacizumab dans le cancer, ainsi que des essais d'évaluation du ranibizumab dans d'autres indications ophtalmologiques. Cependant le pipeline est dominé par les petites molécules TKIs, et les indications de cancer, avec deux sociétés menant des stratégies basées sur les siRNA en ophtalmologie. A part Néovacs il n'y a qu'une grande molécule en développement, le VEGF Trap de Regeneron dans le cancer (avec Sanofi Aventis) et en ophtalmologie (avec Bayer). Néovacs est la seule société conduisant une approche d'immunothérapie active.

6.5.6 Kînoïde VEGF : données clés de tolérance

Le Kînoïde VEGF a été testé dans de multiples modèles animaux de cancer et de DMLA, démontrant un excellent profil de tolérance⁶⁰.

Comme pour les autres Kînoïdes candidats médicaments, la réponse immunitaire au Kînoïde est puissante mais transitoire, avec des pics de niveaux d'anticorps de 7 à 30 jours après l'immunisation et une diminution de 50% du pic après 2 mois. De plus chez la souris immunisée avec le Kînoïde VEGF murin, aucune réponse immunitaire cellulaire n'a été détectée soit par prolifération de cellules T soit par sécrétion d'IFN γ .

La réponse immunitaire polyclonale au Kînoïde VEGF a une plus faible avidité que les autres anti-VEGF pour son récepteur ou que le bevacizumab pour le VEGF. Il est donc plausible que l'immunisation avec le Kînoïde VEGF pourrait

58. Source : <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/avastin-prescribing.pdf>

59. NYT Berenson 15 février 2006

60. Source : Haghir F.R. et al., PNAS, 2007, 104 (8), 2837-2842

éviter des effets indésirables de l'immunothérapie passive probablement consécutifs à la suppression de la fonction physiologique naturelle du VEGF.

6.5.7 Kinoïde VEGF : données clés d'efficacité

6.5.7.1 Preuve du concept Kinoïde VEGF sur des modèles animaux cancéreux

Néovacs a démontré l'immunogénicité et l'efficacité du Kinoïde standard dans des modèles animaux de cancer et de DMLA.

Le sérum de souris immunisées avec le Kinoïde VEGF murin montre une activité biologique *in vitro*. Il inhibe spécifiquement la croissance des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine et inhibe aussi la fixation du VEGF murin sur son récepteur FLK-1.

Dans un modèle de tumeur métastatique de souris⁶¹, les souris immunisées avec le Kinoïde VEGF développaient beaucoup moins de métastases pulmonaires que les animaux-contrôles quatre semaines après l'injection des cellules CT26 de carcinome colique dans la veine caudale. Chez les animaux traités qui ont néanmoins développé des métastases, l'infiltration tumorale était beaucoup plus petite tandis que les souris contrôle avaient des tumeurs beaucoup plus grandes et mieux vascularisées.

Le modèle A673 de rhabdomyosarcome est un système expérimental validé pour l'évaluation de l'impact de candidats médicaments anti-angiogénèse, incluant le bevacizumab⁶². A673 est un modèle attractif parce que ce type de tumeur exprime un haut niveau de VEGF. Dans ce modèle, Néovacs a comparé l'inhibition d'une tumeur xénogreffe chez une souris « nude » avec deux doses de bevacizumab à celle observée chez des souris recevant des anticorps purifiés de souris immunisées avec un Kinoïde VEGF humain. Tous les groupes de traitement présentaient une inhibition significative de la tumeur par NCI standard (>42%). Cependant, alors que les tumeurs du groupe bevacizumab montraient la preuve d'un échappement à l'effet du traitement, le groupe traité par anticorps polyclonaux contre VEGF montrait un contrôle tumoral supérieur au cours du temps.

Néovacs a également comparé le Kinoïde VEGF au bevacizumab dans un troisième modèle de cancer, le modèle HT29 de xénogreffe de carcinome colique chez des souris NOD SCID. Cette lignée de tumeur cellulaire exprime moins de VEGF que la lignée A673. En conjonction avec du paclitaxel, l'IgG purifié d'animaux immunisés avec le Kinoïde VEGF montrait une capacité significative d'inhibition tumorale à un niveau comparable à bevacizumab. De plus, un phénomène suggérant un échappement au traitement a été observée chez la souris ayant reçu du bevacizumab. En tant que monoclonal, bevacizumab ne reconnaît qu'un seul épitope sur le VEGF humain, ce qui peut expliquer pourquoi un échappement tumoral apparaît plus rapidement pour les animaux traités par bevacizumab.

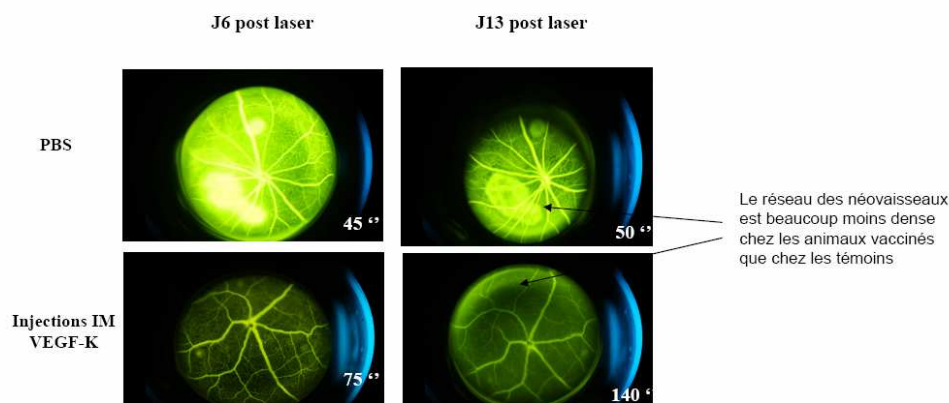
6.5.7.2 Preuve du concept Kinoïde VEGF dans un modèle animal de DMLA

Néovacs a également testé le VEGF Kinoïde dans un modèle validé de souris avec DMLA, qui implique l'utilisation d'un laser pour induire des lésions de la choroïde et une néovascularisation. Comme avec les immunisations Kinoïde, mais contrairement aux autres inhibiteurs de l'angiogénèse ophtalmique, la voie d'administration est intramusculaire et non intraoculaire. Les animaux traités par Kinoïde présentaient une amélioration significative des symptômes comparativement au contrôle non traité (à vérifier), basés à la fois sur l'évaluation angiographique et sur l'histologie. Néovacs pense que les premiers résultats sont très encourageants et permettent d'autres études dans cette indication (figure 31). Ces données ont été présentées à l'EVER en Slovénie en septembre 2009 et seront publiées dans Acta Ophthalmologica. Cette recherche avait reçu un support financier de l'association Rétina France.

61. Source : Nature Medecine Novembre 2002 Niethammer et al

62. Source : Presta et al, Cancer Res 1997 57 : 4593-4599

Figure 11 : Les injections intramusculaires du VEGF Kinoïde protègent l'œil de la néovascularisation



6.5.8 Taille et croissance du marché actuel

L'anti-angiogenèse est une stratégie thérapeutique relativement nouvelle, avec les premiers produits obtenant une AMM en 2004. Le marché des produits centrés sur ce mécanisme et le VEGF est actuellement dominé par les deux médicaments à base d'anticorps de Genentech/Roche, bevacizumab (Avastin) dans le cancer, et ranibizumab (Lucentis) dans la DMLA. En 2008, les ventes mondiales d'Avastin dépassaient 4Mds\$ alors que son équivalent pour Lucentis était de 1,8Mds\$. En évaluant la perspective de cette classe thérapeutique, il serait important de prendre deux autres facteurs en considération. Premièrement, ces deux produits sont loin d'être matures : ils ont tous les deux affiché 20 % de croissance d'un trimestre à l'autre en Q4 2008, s'expliquant à la fois par des extensions d'indication et l'acceptation grandissante des médecins et des financeurs. Deuxièmement, la démographie devrait accompagner la croissance de la demande pour les traitements des cancers d'une population vieillissante, voire même plus pour la DMLA. Etant donné ce que le BMJ (« British Medical Journal ») a baptisé « l'épidémie de vieillissement » dans les pays développés, l'accessibilité, plutôt que d'être une demande ou un besoin sous-jacent, pourrait être le défi le plus important.

6.5.9 Kinoïde VEGF : synthèse et positionnement compétitif

L'inhibition du VEGF, et par conséquent l'antiangiogenèse, est un mécanisme d'action thérapeutique récent mais maintenant complètement validé à la fois pour le cancer et les désordres ophtalmiques causés par une néovascularisation. L'immunothérapie passive domine actuellement le marché.

Néovacs est la seule société poursuivant une approche d'immunothérapie active contre le VEGF. La société a présenté les données précliniques preuves du concept pour son Kinoïde VEGF dans de multiples modèles animaux de cancer et un modèle animal de DMLA. Néovacs a également montré que son Kinoïde VEGF a une efficacité au moins équivalente au bevacizumab dans deux modèles précliniques de cancer.

Comme pour les autres Kinoïdes, l'immunothérapie active a les avantages potentiels suivants :

- Administration moins fréquente, avec à la fois une moindre contrainte et un bénéfice de coût d'administration ;
- Absence de risque de résistance due aux ADAs ;
- Coûts de traitement réduits.

Des travaux d'optimisation de la formulation humaine devront être entrepris avant de lancer les études précliniques nécessaires à la mise en place d'études cliniques.

La Société a du définir en fonction de ses ressources humaines et financières des priorités dans le cadre du développement de ses candidats-médicaments. Dans ce cadre là, la Société considère que les développements pré cliniques d'ores et déjà réalisés sur le VEGF sont de nature à faciliter le développement de ce produit avec un partenaire. La Société ne prévoit d'allouer que peu de fonds pour le VEGF sur les montants qui pourraient être levés lors de son introduction sur le marché Alternext.

6.6 AUTRES PRODUITS

Le potentiel de la plateforme Néovacs est vaste et peut être utilisé pour créer des Kinoïdes contre chaque cytokine thérapeutiquement pertinente. Ainsi, Datamonitor a recensé plus de 20 cibles (hors TNF, IFN et VEGF) contre lesquelles des anticorps monoclonaux sont en développement clinique avancé, à savoir en Phase III ou en pré-enregistrement. Ce sont autant de cibles potentielles validées que Néovacs pourrait inclure dans ces programmes de R&D.

Par exemple, un autre Kinoïde, dirigé contre l'IL4, a été testé dans un modèle d'allergie et les résultats ont été publiés en 2007 dans *Vaccine*. Le développement de ce produit n'est pas allé au-delà de cet essai de « Preuve de Concept » pour des raisons financières.

Néovacs possède également dans son portefeuille de produits le Tat Toxoid, antigène vaccinal thérapeutique dirigé contre la protéine Tat du virus HIV, qui a fait l'objet d'essais cliniques et dont le développement a été suspendu suite à l'arrêt de l'accord de partenariat avec Sanofi-Aventis en 2007 et au recentrage stratégique sur les Kinoïdes.

6.7 PROPRIETE INTELLECTUELLE

La forte position de Néovacs dans l'immunothérapie active est solidement protégée par des brevets. La recherche intensive dans la technologie et les applications en a généré un grand nombre : 15 brevets accordés.

La propriété intellectuelle est organisée en « familles » de brevets classées par sujet. De celles-ci, cinq familles sont plus pertinentes pour la technologie de plateforme kinoïde et les candidats médicaments individuels. Le statut de ces enregistrements dans ces cinq familles est résumé dans le tableau ci-dessous. Les protections accordées incluent l'utilisation de cytokines inactivées ou de fragments de celles-ci comme immunogènes, l'application de telles constructions au traitement de troubles autoimmuns, la formulation de candidats médicaments spécifiques et leur composition.

En plus des candidats médicaments actuels, les brevets accordés couvrent un bon nombre de cytokines d'intérêt potentiel.

Ainsi, les 3 candidats médicaments bénéficient d'une protection jusqu'en 2023 au moins, et dans le cas du Kinoïde TNFα le brevet déposé, s'il est accordé, prolongera la protection jusqu'en 2025.

La société pense avoir une position dominante de propriété intellectuelle dans le domaine des immunothérapies actives visant les cytokines. (Cf § 11.2.1)

La politique de la société est de continuer à chercher des opportunités pour protéger ses activités de recherche et ensuite la propriété intellectuelle.

Inventions (famille de brevets)	Titre	Pays désignés	Statut
WO 9222577 du 17 juin 1992 (priorité FR 9107399 du 17 juin 1991 – délivré le 17 novembre 1995) EP 0591281 (délivré le 29 septembre 1999) US 6,093,405 (délivré le 25 juillet 2000) US 6,455,045 (délivré le 24 septembre 2002)	Composés immunogènes à effet notamment anti- cytokine, procédé de préparation, compositions pharmaceutiques et kits les renfermant (Kinoid)	Allemagne, Autriche, Belgique, Canada, Danemark, Espagne, France, Grande-Bretagne, Grèce, Italie, Luxembourg, Monaco, Pays-Bas, Suède, Suisse, USA	Accordé 29 septembre 1999
WO 0064937 du 20 avril 2000 (priorité FR 9905258 du 26 avril 1999 – délivré le 6 juin 2003) EP1173481 (délivré le 26 novembre 2008) US 6,878,370 (délivré le 12 avril 2005) US 7,208,148 (délivré le 24 avril 2007)	Cytokines inactives pour l'immunisation (Kinoid II)	Allemagne, Autriche, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grande- Bretagne, Grèce, Irlande, Italie, Luxembourg, Monaco, Pays-Bas, Portugal, Suède, Suisse, USA	Accordé 6 juin 2003
WO 04024189 du 16 septembre 2003 (priorité FR 0211455 du 16 septembre 2002 – délivré le 19 octobre 2007) US 2006/0067944 (publié le 30 mars 2006) US 2006/0013800 (publié le 19 janvier 2006)	Produit immunogène stable comprenant des hétérocomplexes antigéniques (Heterocomplexes)	Afrique du Sud, Australie, Brésil, Canada, Chine, Europe, France, Inde, Japon, Nouvelle Zélande, USA	Accordé 19 octobre 2007
WO 0211759 du 8 août 2001 (priorité FR 0010480 du 9 août 2000 – délivré le 26 novembre 2004) US 2004/0028647 (publié le 12 février 2004) US 2008/0031849 (publié le 7 février 2008)	Vaccin contre les cytokines ou facteurs de croissance issus de tumeurs malignes (Extra-cellular Factors)	Canada, Europe, France, USA	Accordé 26 novembre 2004

WO 07022813 du 24 mai 2006 (priorité EP 05300404 du 24 mai 2005 – publié le 1 ^{er} mars 2007 – en cours) US 2008/0193473 (publié le 14 août 2008)	Procédé de préparation d'un produit immunogène stable comprenant des hétérocomplexes antigéniques de TNF Alpha et une protéine-support (TNFα Kinoid)	Afrique du Sud, Australie, Brésil, Canada, Chine, Europe, Hong Kong, Inde, Japon, Nouvelle Zélande, USA	En cours
--	--	---	----------

Il est par ailleurs précisé qu'aucun salarié n'a le statut d'inventeur et qu'aucune rémunération n'a donc été versée à ce titre.

6.8 FABRICATION

6.8.1 Revue de la composition et de la fabrication des Kinoïdes

Les Kinoïdes intègrent 3 composants majeurs :

- La cytokine visée, provenant de fabricants reconnus
- Une protéine porteuse, Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH), ou l'une de ses sous-unités, qui sert de support à la cytokine et recrute les cellules T helper qui sont essentielles pour activer les cellules B réactives à l'auto-antigène et casser ainsi la tolérance
- un adjuvant, Montanide ISA 51

6.8.1.1 Keyhole Limpet Hemocyanin

La KLH est une hémocyanine extraite de la lymphe d'un mollusque gastéropode marin *Megathura crenulata*. La KLH est un ingrédient pharmaceutique bien connu qui a été intégré à beaucoup d'études cliniques : une récente recherche dans clinical trials.gov montrait 83 essais de ce type. C'est le sujet d'un dossier soumis à la FDA et approuvé pour une utilisation clinique comme un stimulant immunitaire dans le traitement du cancer de la vessie aux Pays-Bas, en Corée du Sud et en Australie. Il est fourni par Sigma Aldrich; La lymphe vient d'animaux de culture permettant ainsi de contrôler les patelles et leur environnement. Tous les animaux sont marqués, offrant une bonne traçabilité, l'alimentation utilisée pour les animaux est sans éléments mammifères et l'eau de mer des aquariums est irradiée par UV, ce qui évite tout problème d'encéphalite spongiforme bovine/encéphalite spongiforme transmissible (BSE/TSE).

Néovacs travaille également avec une sous-unité de KLH qui est fournie par Stellar Biotechnologies Inc, un fournisseur travaillant selon les normes de BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication). Cette sous-unité est fabriquée à partir de lymphe ayant la même origine que celle décrite ci-dessus.

6.8.1.2 Adjuvant

L'adjuvant utilisé, Montanide ISA 51, est une émulsion huileuse. Il est fabriqué selon les normes de BPF par SEPPIC, une filiale de chimie fine du groupe Air Liquide, et est le sujet d'un dossier déposé auprès de la FDA aux USA.

6.8.1.3 Construction du candidat médicament TNFα

Le Kinoïde TNFα consiste en du TNFα humain conjugué à la KLH. Il est délivré avec l'adjuvant ISA51 Montanide;

Néovacs a mené un effort de développement substantiel et y a associé un développement analytique avec trois objectifs majeurs :

- I. Avoir un processus qui peut assurer de façon fiable et répétée qu'il n'y a pas d'activité TNFα résiduelle dans la préparation (obtenir une inactivation complète) ;
- II. Maximiser l'immunogénicité et la préservation des épitopes pertinents dans leur conformation native, sujet (1) ci-dessus ;
- III. Avoir des outils pour caractériser la molécule finale qui résulte de la conjugaison du TNFα sur KLH.

La société pense avoir accumulé suffisamment de savoir-faire sur ces sujets, ce qui a été validé par l'autorisation de mener un essai clinique de Phase II dans différents pays tels que la France, la Suisse et l'Afrique du Sud.

6.8.1.4 Construction du candidat produit IFNα

Le Kinoïde IFNα de Néovacs consiste en la conjugaison d'un IFNα_{2b} recombinant humain fixé sur une sous-unité de la KLH. Il est délivré avec l'adjuvant ISA51 Montanide., le procédé de fabrication et les composés sont les mêmes que pour le Kinoïde TNFα.

6.8.1.5 Construction du candidat médicament VEGF

Le Kinoïde VEGF de Néovacs consiste en la conjugaison de VEGF humain à une sous-unité de KLH. Il est délivré avec l'adjuvant ISA51 Montanide .

Autrement, les procédures de fabrication, incluant l'inactivation des cytokines sont comparables à celles mises en œuvre pour les autres candidats produits Kinoïde.

7. ORGANIGRAMME

7.1 DESCRIPTION DU GROUPE

A la date du présent du document, NÉOVACS ne détient aucune filiale et ne fait partie d'aucun groupe.

Néanmoins, Néovacs détenait 100% de la Société Antidote Pharma qui a été mise en liquidation le 20 juillet 2009. Néovacs ne porte aucun engagement au titre de sa filiale.

7.2 PRINCIPALES FILIALES DE L'EMETTEUR

Antidote Pharma était l'unique filiale du groupe Néovacs. Il s'agissait d'une société par actions simplifiée unipersonnelle au capital de 37 000 € située au 59 avenue Victor Hugo (75016).

Néovacs a décidé d'acquérir 100% du capital d'Antidote Pharma le 28 mai 2003. Cette société avait pour objet la recherche et le développement dans les domaines de hautes technologies et notamment dans le domaine de la lutte contre le terrorisme bactériologique. Compte tenu du fait que ce domaine d'intervention s'est avéré moins porteur qu'envisagé initialement par Néovacs, la Société a décidé d'arrêter l'ensemble des programmes de recherche sur cette filiale.

Antidote Pharma a réalisé au cours de l'exercice social clos le 31 décembre 2008, un chiffre d'affaires nul et une perte nette de 5 147 €.

La Société en tant qu'associée unique d'Antidote Pharma a décidé au cours de l'Assemblée Générale Extraordinaire du 20 juillet 2009, la dissolution anticipée de la société « Antidote Pharma » et sa liquidation à l'amiable sous le régime conventionnel, conformément aux dispositions des articles L. 237-2 à L. 237-13 du Code de Commerce. Par décision en date du 20 août 2009, l'associé unique a prononcé la clôture de liquidation d'Antidote Pharma.

La valeur nette comptable des titres d'Antidote Pharma a été passée en perte au cours de l'exercice 2009 (Cf. § 20.1.2.1 Note 18)

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

8.1 IMMOBILISATIONS CORPORELLES

8.1.1 Propriétés immobilières louées

La Société sous loue à Hybrigenics les locaux situés au 3/5 impasse Reille 75014 Paris, d'une surface totale d'environ 782,50m². Le bail commercial portant sur ces locaux a été conclu le 27 novembre 2009 pour une durée qui a commencé à courir le 1^{er} décembre 2009 pour expirer le 29 novembre 2018, avec faculté pour la Société seule de faire cesser le bail au 29 novembre 2012 ou au 29 novembre 2015. Le montant du loyer annuel assumé par la société est de 239 445 € hors taxes.

Adresse	Surface	Loyer HT	Bailleurs	Type bail	Date de début	Echéance
3/5 impasse Reille 75014 Paris	782,50 m ²	239 445€	Hybrigenics	Bail commercial	01/12/2009	29/11/2018

8.1.2 Autres immobilisations corporelles

Cf. 20.1.2.1 Note 3

8.2 QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES

La réglementation applicable aux activités de la Société ainsi que les risques environnementaux auxquels elle pourrait être confrontée sont décrits au paragraphe 4.6 « RISQUES RELATIFS A L'HYGIÈNE, A LA SÉCURITÉ, AUX INSTALLATIONS TECHNIQUES ET A L'ENVIRONNEMENT » du Prospectus.

9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET RESULTAT

9.1 SITUATION FINANCIERE

Le chapitre 9 est consacré à la présentation des résultats et de la situation financière de la Société pour les trois exercices clos au 31 décembre 2007, 2008 et 2009.

Le lecteur est invité à lire le présent chapitre au regard de l'ensemble du Prospectus. Il est en particulier invité à prendre connaissance du descriptif de l'activité de la Société exposé au chapitre 6 du présent document. De la même façon, le lecteur est invité à prendre connaissance des comptes des trois exercices clos au 31 décembre 2007, 2008 et 2009 y compris les notes annexes attenantes qui sont présentées dans le chapitre 20 du présent document. Les comptes de la Société ont été préparés conformément aux normes comptables françaises actuellement en vigueur pour les sociétés de droit français. La Société n'envisage pas à ce stade de changer de référentiel comptable dans un avenir proche.

9.2 ANALYSE DU COMPTE DE RESULTAT

9.2.1 Principaux facteurs ayant une incidence sur les résultats

L'activité principale de la Société est la Recherche et le Développement dans le domaine des biotechnologies et plus particulièrement dans le développement de produits d'immunothérapie permettant de combattre des pathologies telles que les maladies auto immunes, certains cancers et le Lupus.

Les efforts se sont concentrés exclusivement sur le développement des 3 produits suivants :

- Le Kinoïde TNF α ;
- Le Kinoïde IFN α ;
- Le Kinoïde VEGF.

Les activités de recherche et développement de la Société ont mobilisé l'essentiel des ressources de la Société, permettant des progrès notables dans la validation de la plateforme technologique et sont présentées plus en détail dans le chapitre 6 de la partie 1 du présent Prospectus.

La société consacre une part non négligeable de ses ressources à la protection de sa propriété intellectuelle en déposant des demandes de brevet au niveau international (cf §11).

Le modèle d'affaires de la Société est de développer ses produits jusqu'à un stade où elles puissent être prises en licence par des partenaires capables d'en assurer l'exploitation industrielle. Les premiers revenus d'exploitation de la société interviendront donc lorsque les produits arriveront aux étapes-clés où les accords de licence généreront des revenus.

Depuis sa création, la Société a constaté des pertes nettes importantes, puisque la recherche et le développement de ses produits ont nécessité des besoins financiers croissants, sans enregistrement de revenus d'exploitation. Toutes les charges de Recherche et Développement sont comptabilisées en charges d'exploitation de l'exercice sur lequel elles sont encourues.

9.2.2 Le compte de résultat présentation générale

(a) Produits d'exploitation

Comme expliqué dans le chapitre précédent, les produits développés par la société ne sont pas encore à un stade qui permette la génération de revenus. Ce poste est donc nul ou non significatif sur les exercices 2007-2008-2009. Les principaux revenus ont été générés par les subventions reçues de l'OSEO et de l'INSERM.

(b) Charges d'exploitation

Le poste de charges d'exploitation de la société le plus important est constitué des « autres achats et charges externes ». Il regroupe essentiellement les charges liées :

- aux études externes et à la sous traitance,
- aux « fournitures » administratives,
- aux « honoraires » des avocats, du cabinet de propriété intellectuelle et de divers prestataires administratifs
- aux « missions et déplacements »,
- aux « frais divers » qui regroupent essentiellement des petits frais généraux.

Le second poste de charges d'exploitation le plus important sont les « salaires, traitements et charges sociales ». Les « impôts, taxes et versements assimilés » comprennent diverses taxes comme la taxe d'apprentissage, la taxe foncière.

(c) Produits financiers

Les produits financiers de la société proviennent de la rémunération de placements monétaires et du dépôt à terme de ses liquidités. Les disponibilités sont systématiquement placées de façon sécurisée dans des produits monétaires sans risques.

(d) Charges financières

Les charges financières correspondent principalement en le paiement des intérêts sur les avances remboursables consenties par OSEO.

(e) Impôts

La société est déficitaire car son activité n'a quasiment pas encore généré de produits d'exploitation. Ce poste contient donc le Crédit d'Impôt Recherche (CIR) auquel la Société est éligible.

9.2.3 Compte de résultat - Chiffres comparés entre le 31 décembre 2007 et le 31 décembre 2009

9.2.3.1 Produits d'exploitation

La société se consacrant exclusivement au développement de ses produits, les Kinoïdes, elle a enregistré des revenus négligeables en 2008 et n'a pas enregistré de revenus en 2009. Des produits de services ont été enregistrés en 2007 pour 126 861 € et en 2008 pour 39 669 €.

Les produits d'exploitation sont donc principalement constitués de subventions. Elles se sont élevées à 1 679 029 € en 2008 et ont été reçus de l'Oseo pour 1 530 422 € pour le projet « Tracker » et de 145 606 € reçus de l'INSERM. En 2009, 247 678 € ont été reçus de l'INSERM.

9.2.3.2 Charges d'exploitation

Les achats de matières premières se sont respectivement élevés à 582 490 € en 2007, 1 093 550 € en 2008 et 686 791 € en 2009. Ces achats correspondent aux achats de KLH, de TNF et d'INF ainsi que d'adjuvants qui sont utilisés pour la fabrication par les sous-traitants des produits finis utilisés dans les études pré-cliniques et cliniques. L'augmentation constatée en 2008 correspond aux achats nécessaires pour produire les Kinoïdes destinés à la phase I/II du TNF K lancée en fin 2008 dans la maladie de Crohn.

Le détail par nature des autres achats et charges externes s'analyse comme suit :

	2009	2008	2007
Frais de sous-traitance et honoraires	5 092 861	3 412 752	2 461 593
Brevets	273 932	265 928	167 522
Loyers, locations et charges	314 868	216 101	189 557
Frais de déplacements	140 626	77 706	75 271
Frais de colloques scientifiques	46 977	55 900	17 508
Assurances	29 419	21 130	4 089
Autres frais	242 447	209 493	178 619
Autres achats et charges externes	6 161 130	4 259 010	3 094 159

Les charges d'exploitation sont en augmentation constante et significative de 2007 à 2009. Cette augmentation reflète la croissance des efforts en recherche et développement de la société et le succès de ses projets dont le passage en Phase clinique I/II du TNF pour la maladie de Crohn.

Les frais de sous-traitance et d'honoraires ont fortement augmenté de 2 461 593 € en 2007, à 3 412 752 € en 2008, à 5 092 861 € en 2009. L'explication principale est l'augmentation des frais de sous-traitance (qui représentent 90 % de ces frais) liés à la production des produits destinés aux études cliniques de phase I/II pour le TNF dans la maladie de Crohn en 2008 et 2009 et pour les produits destinés à l'étude clinique de phase II pour le TNF dans la Polyarthrite Rhumatoïde.

Selon les estimations de la Société, les efforts d'investissements de la Société sur le TNF-K représentent environ 65% des dépenses d'exploitation de l'exercice clos le 31 décembre 2009, 33 % pour l'IFN – K et 2% pour le VEGF.

Les frais de brevets ont augmenté entre 2007 et 2008 et sont restés stables en 2009 à 273 932 €. Ces frais reflètent la nécessité d'enregistrer et de protéger les brevets de la société qui représentent un de ses principaux actifs.

Les frais de loyer ont augmenté au cours des trois exercices suite à l'agrandissement des locaux loués par la société et notamment les laboratoires de recherche, nécessaires au développement des projets. Les frais d'assurance ont augmenté en proportion de cette augmentation de la surface des locaux loués par la société et aussi à cause des assurances relatives aux essais cliniques du projet TNF.

L'augmentation des frais de déplacements en 2009 alors qu'ils étaient relativement stables entre 2007 et 2008, s'explique par les voyages liés aux études cliniques réalisées en Suisse et en Afrique du Sud ainsi que par des voyages plus fréquents liés aux contacts de « business development » avec des entreprises pharmaceutiques, localisées dans le monde entier et particulièrement aux Etats-Unis d'Amérique.

Les salaires et charges sociales ont faiblement augmenté sur les années 2007 à 2009 et reflètent la stabilité des effectifs moyens de la société (cf chapitre 17). Le mix des effectifs moyens (19 en 2007 contre 16 en 2008 et 2009) explique l'augmentation des frais de salaires notamment suite au recrutement de deux nouveaux membres de direction.

Les autres charges d'exploitation constatées en 2009 pour 174 394 € correspondent aux jetons de présence des administrateurs indépendants et à la perte constatée sur une créance pour 138 261 €. Cette créance était provisionnée à hauteur de 122 325 € au 31 décembre 2008.

9.2.3.3 Résultat d'exploitation

Le résultat exceptionnel est structurellement en perte du fait de l'activité de la société. Cette perte d'exploitation de 8 376 648 € s'est aggravée en 2009 par rapport aux années 2008 et 2007 (respectivement 5 291 897 € et 5 206 843 €) en raison de l'accroissement des charges d'exploitation mentionnées ci-dessus et de l'absence de subventions significatives en 2009 par rapport à 2008.

9.2.3.4 Résultat financier

La perte financière de 2009 résulte d'une charge financière de 184 327 € partiellement compensée par des revenus financiers de 152 228 €. Par rapport à 2008 les revenus financiers ont diminué alors que les charges financières ont augmenté. Cette évolution est directement liée au niveau de cash disponible de la société qui s'était amélioré en 2008 grâce aux augmentations de capital de 8 287 130 €. En 2007 les revenus financiers étaient également relativement faibles car l'augmentation de capital de 8 124 734 € n'est intervenue qu'en fin d'année.

9.2.3.5 Résultat exceptionnel

Aucun résultat exceptionnel n'a été constaté en 2007. En 2008, l'essentiel des 154 655 € de produits exceptionnels provient de l'abandon de créances dont a bénéficié la société et qui correspond aux intérêts des obligations convertibles souscrites en 2006. En 2009, une perte exceptionnelle de 14 254 € a été enregistrée, principalement constituée d'un produit correspondant à l'annulation d'intérêts de retard datant de 2003 pour 12.806€ et de charges correspondant à la perte en capital supportée suite à la liquidation de la filiale Antidote Pharma.

9.2.3.6 Impôts sur les bénéfices

La société étant déficitaire, elle ne supporte pas de charges d'impôts. Les déficits fiscaux reportables sans limites s'élèvent à 29 939 515 € à fin décembre 2009. Les montants figurant sur la ligne impôts correspondent à des produits relatifs au crédit impôt recherche pour des montants respectifs de 569 235 € en 2007, 404 202 € en 2008 et 1 532 267 € en 2009. L'augmentation en 2009 est due au nouveau mode de calcul du crédit d'impôt recherche qui est basé sur 30 % des dépenses éligibles de la société. En 2008, l'augmentation due au nouveau mode de calcul n'a pas été constatée car la nouvelle loi fiscale oblige à déduire des frais éligibles les avances et subventions reçues, ce qui était significatif en 2008 contrairement à 2009.

9.2.3.7 Résultat de l'exercice

La société est structurellement déficitaire du fait de l'importance de ses efforts de recherche et développement et du fait de l'absence de ventes de produits. La perte de 2009, 6 890 734 €, est plus importante que les années précédentes en raison de l'accroissement des études cliniques et de la progression favorable du développement de ces produits.

9.3 ANALYSE DU BILAN

9.3.1 Actif

En €	31/12/2009			31/12/2008	31/12/2007
	Brut	Amort. dépréciat.	Net	Net	Net
ACTIF IMMOBILISE (Note 3)					
Immobilisations incorporelles					
Concessions, brevets, licences, logiciels, dits & val. similaire	66 612	44 070	22 542	25 440	28 392
Immobilisations corporelles					
Installations techniques, matériel et outillage industriels	130 254	80 739	49 515	51 982	60 863
Autres immobilisations corporelles	124 267	87 538	36 729	40 219	37 591
Immobilisations financières (2)					
Participations				4 913	10 061
Autres immobilisations financières	57 888		57 888	57 888	33 050
	379 021	212 347	166 674	180 444	169 957
ACTIF CIRCULANT					
Créances (3) (Note 4)					
Clients et comptes rattachés	23 981		23 981	48 981	73 981
Autres créances	2 027 787		2 027 787	1 062 811	980 557
Valeurs mobilières de placement (Note 5)					
Actions propres				1	1
Autres titres	2 284 000		2 284 000	1 033 059	572 453
Instruments de trésorerie (Note 6)				3 900 000	1 000 000
Disponibilités (Note 7)	4 460		4 460	2 376 836	1 205 017
Charges constatées d'avance (3) (Note 8)	16 716		16 716	100 410	3 326
	4 356 944		4 356 944	8 522 098	3 835 334
Écarts de conversion Actif	57 867		57 867	56 100	1 067
TOTAL GÉNÉRAL	4 793 832	212 347	4 581 485	8 758 640	4 006 359
(1) Dont droit au bail					
(2) Dont à moins d'un an (brut)					
(3) Dont à plus d'un an (brut)					

La valeur nette des immobilisations incorporelles s'élève à 22 542€ au 31/12/2009, 25 440€ au 31/12/2008 contre 28 392 € au 31/12/2007. La valeur brute des immobilisations incorporelles a légèrement augmenté de 2007 à 2009, de 64 905 € à 65 464 € en raison des achats de licences et de logiciels informatiques.

Les immobilisations corporelles nettes sont restées quasiment stables entre le 31 décembre 2007 et le 31 décembre 2009, passant de 98 454 € à 86 944 €. Les principales immobilisations corporelles de la société sont pour moitié des installations de matériels et d'équipement de laboratoires et pour le reste des agencements, mobiliers et équipements de bureau. Le faible niveau d'immobilisations corporelles s'explique par le recours important à la sous-traitance pour la fabrication des produits et pour la réalisation des essais précliniques et cliniques comme expliqué au chapitre 6 de ce document. En valeur brute, les immobilisations corporelles ont augmenté respectivement de 2007 à 2009, de 44 941€, 25 927 € et 26 524 €. Les acquisitions de ces trois exercices sont constituées à 50% par des achats de matériels et équipements de laboratoire.

Les immobilisations financières comprennent essentiellement les dépôts de garantie liés à la location des bureaux pour une valeur de 57 888 € en 2009. L'augmentation de ce dépôt de garantie entre 2007 et 2008 est dû au déménagement et à l'agrandissement des bureaux et des laboratoires de la société. Les titres de participation de 10 061 € au 31 décembre 2007 et de 4 913 € au 31 décembre 2008 représentaient la valeur nette de la filiale Antidote qui a été liquidée en 2009 (cf chapitre 7).

Les autres créances ont fortement augmenté du 31 décembre 2007 au 31 décembre 2009 de 980 557 à 2 027 787 €. La principale raison de cette augmentation est la créance au titre du crédit d'impôt recherche qui s'élève à 477 525 € au 31 décembre 2008 contre 1 532 267 € au 31 décembre 2009. L'augmentation du crédit d'impôt recherche est due à la nouvelle formule de calcul de ce crédit d'impôt. Avant 2008, ce crédit d'impôt recherche était remboursable dans la quatrième année suivant l'exercice de sa constatation. A partir de 2008, la créance est remboursable dans l'année suivant sa constatation. Ainsi, pour se financer, jusqu'à l'exercice 2007 inclus, la Société a procédé à la cession de ses créances au titre du crédit d'impôt recherche, auprès d'Oseo Financement. En contrepartie de la cession de créance, Oseo Financement a accordé des avances de trésorerie. Ces créances cédées à l'Oseo ont diminué fortement entre 2007 et 2008. Le net des créances au titre du crédit d'impôt recherche et des avances reçues de l'Oseo ont proportionnellement diminué de 841 024 € au 31 décembre 2007 à 367 701 € au 31 décembre 2008. En contrepartie, la créance vis-à-vis de l'état au titre de ce crédit d'impôt recherche a augmenté de 477 525 € entre 2007 et 2008, correspondant au crédit d'impôt de 2008 remboursable auprès de l'état en 2009.

Les valeurs mobilières de placement correspondent à des placements en SICAV monétaires qui ont augmenté respectivement de 572 453 € à 1 033 059 € et à 2 284 000 € entre le 31 décembre 2007 et le 31 décembre 2009. L'augmentation de ces placements en SICAV ont remplacé totalement en 2009 les placements en compte à terme qui s'élevaient à 3 900 000 € au 31 décembre 2008 et à 1 000 000 € au 31 décembre 2007. Les disponibilités correspondent aux comptes courants bancaires de la Société.

Les charges constatées d'avance sont principalement constituées de frais d'assurance. Le montant plus élevé de 100 410 € à fin 2008 s'explique par la constatation de frais d'avance sur les loyers des bureaux.

9.3.2 Bilan passif

En €	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
	Net	Net	Net
CAPITAUX PROPRES (Note 9)			
Capital (dont versé : € 1 263 690)	1 263 690	1 272 570	913 695
Primes d'émission, de fusion, d'apport	22 635 355	22 617 596	14 679 523
Réserves réglementées		8 880	8 880
Report à nouveau	-18 563 327	-13 930 823	-9 175 943
Résultat de l'exercice (bénéfice ou perte)	-6 890 734	-4 632 503	-4 754 881
	-1 555 016	5 335 719	1 671 275
AUTRES FONDS PROPRES			
Avances conditionnes (Note 10)	1 260 307	1 231 329	300 000
PROVISIONS			
Provisions pour risques (Note 11)	57 867	56 100	1 067
	57 867	56 100	1 067
DETTES (1)			
Emprunts obligataires convertibles (Note 13)	3 239 218		170 594
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédit (2)	4 720	8 829	8 258
Emprunts et dettes financières – Autres (3) (Note 14)	713 616	950 374	884 050
Fournisseurs et comptes rattachés	312 071	705 502	674 593
Dettes fiscales et sociales	496 263	445 076	272 145
Autres dettes	52 439	23 981	24 377
	4 818 327	1 2 133 762	2 034 017
Écarts de conversion Passif (Note 15-2)		1 730	
TOTAL GENERAL	4 581 485	8 758 640	4 006 359
(1) Dont à plus d'un an (a)	1 770 561	1 808 897	2 044 044
(1) Dont à moins d'un an (a)	4 308 072	1 556 194	289 972
(2) Dont concours bancaires courants et soldes créditeurs de banque			
(3) Dont emprunts participatifs			

(a) A l'exception des avances et acomptes reçus sur commandes en cours

La variation des capitaux propres au cours de ces trois exercices s'explique principalement par :

- Les pertes des trois exercices, 4 754 881 € en 2007, 4 623 503 € en 2008 et 6 890 734 € en 2009.
- Des augmentations de capital pour un total de 8 124 734 € en 2007
- Des augmentations de capital pour un total de 8 287 130 € en 2008.

Les autres fonds propres correspondent aux avances remboursables reçues d'Oseo Anvar et d'Oseo Innovation. L'augmentation entre fin décembre 2007 et fin décembre 2008 s'explique par le versement de 300 000 € au titre du projet VEGF et de 631 329 au titre du projet Tracker. En 2009, l'augmentation s'explique par la constatation des intérêts dus sur les avances remboursables liés au projet Tracker pour un montant de 28 978 €.

Les provisions pour risques correspondent au solde des écarts de conversion actif.

Un emprunt obligataire de 3 200 288 € a été souscrit au quatrième trimestre 2009 par les principaux actionnaires de la société. Une deuxième tranche de cet emprunt obligataire a été souscrite en janvier 2010 (cf chapitre 10). Les intérêts d'un montant de 38.930€ ont été provisionnés.

Les autres emprunts et dettes financières ont augmenté de 884 050 € au 31 décembre 2007, à 950 374 € au 31 décembre 2008. Ce montant inclut la dette vis-à-vis de Debiopharm exprimée en francs suisses (cf Chapitre 22) et l'évolution de ce poste est principalement due à la variation du taux de change entre l'euro et le franc suisse. Ce poste inclut aussi 400 000 € d'avances remboursables Oseo. Au 31 décembre 2009, la baisse à 713 616 € est principalement due au remboursement d'une partie de l'avance remboursable Oseo pour 225 616 €.

Les dettes fournisseurs ont été quasiment stables entre le 31 décembre 2007 (674 593 €) et le 31 décembre 2008 (705 502 €). La baisse de ce poste au 31 décembre 2009 à 312 071 € s'explique par le paiement plus rapide effectué vis-à-vis de certains fournisseurs étrangers au cours du quatrième trimestre 2009 comparé à 2008.

Les dettes fiscales et sociales ont fortement augmenté entre le 31 décembre 2007 et le 31 décembre 2008, de 272 145 € à 445 076 €. Cette augmentation s'explique par des charges de personnel plus importantes et des charges sociales afférentes pour environ 146 000 € supplémentaires. La légère augmentation au 31 décembre 2009 à 496 263 € s'explique par une augmentation des provisions pour congés payés et des provisions pour charges sociales.

L'augmentation des autres dettes au 31 décembre 2009, 52 439 €, par rapport au 31 décembre 2008, 23 981 €, s'explique pour un tiers par des notes de frais à payer et pour deux tiers par les jetons de présence à payer.

9.4 ANALYSE DES VARIATIONS ET FLUX DE TRESORERIE HISTORIQUES

a) Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles :

En €	2009	2008	2007
Flux de trésorerie liés activités opérationnelles			
Résultat de l'exercice	-6 890 734	- 4632 503	- 4 754 881
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés aux activités			
Amortissement et dépréciations	7 355	92 920	35 252
Provisions			
Plus / moins-values de cession d'actifs	- 30 821		
Variations du fonds de roulement	-1 036 172	52 832	400 437
Trésorerie nette absorbée par les opérations	- 7 950 372	- 4 486 751	- 4 319 191

L'augmentation du niveau de trésorerie nette absorbée entre 2008 et 2009 par les opérations résultent de deux éléments :

L'augmentation de la perte de l'exercice provenant de l'augmentation des charges d'exploitation. L'évolution négative de la variation du fonds de roulement pour 1 036 172 € due à l'augmentation de la créance de crédit d'impôt recherche entre 2008 et 2009.

b) Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement

En €	2009	2008	2007
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement			
Acquisitions d'actifs immobilisés	- 28 820	- 27 045	- 25 671
Variation des autres immobilisations financières		- 24 838	- 1 887
Trésorerie nette provenant des /(absorbée par les) activités d'investissement	- 28 820	- 51 883	- 27 559

c) Flux de trésorerie liés aux activités de financement

En €	2009	2008	2007
Flux de trésorerie liés aux activités de financement			
Produits net de l'émission d'actions		8 296 948	8 124 734
Encaissement provenant de nouveaux emprunts	3 200 288	931 329	1 211 140
Remboursements d'emprunts	-238 422	- 157 788	- 2 801 564
Trésorerie nette provenant des activités de financement	2 961 866	9 070 489	6 534 310

Les variations de la trésorerie nette provenant des activités de financement reflètent sur ces trois années les financements obtenus par la Société. En 2007 et 2008, deux augmentations de capital ont été réalisées pour respectivement 8 124 734 € et 8 296 948 €.

Les nouveaux emprunts de 2007 pour un montant total de 1 211 140 € sont principalement constitués d'emprunts obligataires pour 350 000 €, d'une avance remboursable OSEO / ANVAR de 300 000 € et du paiement / prêt reçu de Debiopharm pour 482 000 €. En 2008 ces nouveaux emprunts correspondaient aux avances remboursables d'Anvar pour 300 000 € et OSEO pour 631 329 €. En 2009, les financements proviennent de l'emprunt obligataire convertible émis au quatrième trimestre pour 3 200 288 €.

Les remboursements d'emprunts de 2007 sont constitués en totalité par le remboursement des obligations convertibles souscrites en 2006 et 2007 par un actionnaire. En 2009, les 238 422 € correspondent au remboursement partiel d'une avance remboursable ANVAR.

Cadrage de la trésorerie :

En €	2009	2008	2007
VMP	2 284 000	1 033 059	572 453
Instruments de trésorerie		3 900 000	1 000 000
Disponibilités	4 460	2 376 836	1 205 017
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	4 720	8 829	8 258
Trésorerie et équivalents de trésorerie	2 283 740	7 301 066	2 769 212

9.5 ENGAGEMENTS HORS BILAN

Cf 20.1.2.1 notes 16 et 21.

9.6 FACTEUR DE NATURE GOUVERNEMENTALE, ECONOMIQUE, BUDGETAIRE, MONETAIRE, OU POLITIQUE AYANT INFLUE SENSIBLEMENT OU POUVANT INFLUER SENSIBLEMENT, DE MANIERE DIRECTE OU INDIRECTE, SUR LES OPERATIONS DE L'EMETTEUR

Cf. §4.3.2.2 du présent Prospectus.

10. TRESORERIE ET CAPITAUX

10.1 INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX DE L'EMETTEUR

Données en K€	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
Capitaux Propres	- 1 555	5 336	1 671
Dette financière brute*	3 957	959	1 063
Trésorerie et équivalents de trésorerie	2 284	7 301	2 769
Endettement financier net	1 669	-6 351	-1 714
Endettement financier net sur capitaux propres	NA	NA	NA

* La dette financière est constituée :

- des emprunts obligataires convertibles ;
- des emprunts et dettes auprès d'établissement de crédit ;
- des emprunts et dettes financières diverses.

10.2 FLUX DE TRESORERIE

Flux de trésorerie issus des comptes annuels

En milliers d'euros	2009	2008	2007
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles			
Trésorerie nette absorbée par les opérations	- 7 950	- 4 487	- 4 319
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement			
Trésorerie nette provenant des / (absorbée par les) activités d'investissement	- 28	- 52	- 28
Flux de trésorerie liés aux activités de financement			
Trésorerie nette provenant des activités de financement	2 962	9 070	6 534
Variation de trésorerie nette*	5 017	4 532	2 188
Trésorerie d'ouverture	7 301	2 769	582
Trésorerie de clôture	2 284	7 301	2 769

*Les flux de trésorerie et le cadrage de la trésorerie sont décrits au §9.4 du présent document.

10.3 CONDITIONS D'EMPRUNTS ET STRUCTURE DE FINANCEMENT

10.3.1 Dettes bancaires

Historiquement, la Société s'est toujours financée par fonds propres ou quasi fonds propres auprès d'investisseurs institutionnels par des émissions d'actions ou d'obligations convertibles. La Société ne dispose pas véritablement de ressources financières de type bancaire compte tenu de la nature même de ses activités.

ETAT DES DETTES	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédit : (1)				
- à un an maximum à l'origine	4 720	4 720	0	0
- à plus d'un an à l'origine				
Total	4 720	4 720	0	0
(1) Emprunts souscrits en cours d'exercice				
(1) Emprunts remboursés en cours d'exercice				

10.3.2 Dettes en crédit Bail

Bénéficiaire	Banque	Début	Échéance	Périodicité	31/12/2009	1 an	1 à 5 ans	à + 5 ans
Néovacs	SG Equipment Finance	01/08/2009	01/08/2014	Trimestrielle	71 580,6€	15 069,6€	56 511€	3 767,4€
Néovacs	GE Capital	10/09/2008	01/10/2013	Trimestrielle	3 096,96€	774,24€	2 322,72€	0€
Néovacs	Lease Plan	18/11/2008	31/12/2012	Mensuelle	25 359,92€	8 950,56€	16 409,36€	0€
Néovacs	Diac	28/06/2006	09/08/2010	Mensuelle	7 358,33€	7 358,33€	0€	0€
Total CBI					107 395,81€	32 152,73€	75 243,08€	3 767,4€

10.3.3 Dettes obligataires

Le 2 septembre 2009, l'Assemblée Générale des actionnaires de la Société a autorisé l'émission au profit de ses actionnaires historiques d'un emprunt obligataire convertible d'un montant de 7.448.000 Euros, représentant 9.500 obligations convertibles en actions (« OCA »), d'une valeur nominale de 784 Euros chacune.

Cette émission a été réalisée par le Conseil d'Administration en deux tranches réparties comme suit :

	OCA (1 ^{ère} tranche souscrite le 19/10/09)		OCA (2 ^{ème} tranche souscrite le 27/01/10)		Solde des OCA (2 ^{ème} tranche souscrite le 15/02/10)		Total	
	Nombre d'OCA	Montant	Nombre d'OCA	Montant	Nombre d'OCA	Montant	Nombre d'OCA	Montant
Truffle Capital dont:	1 145	897 680	1 520	1 191 680	0	0	2 665	2 089 360
- FCPI UFF Innovation 5	712	558 208	945	740 880	0	0	1 657	1 299 088
- FCPI Europe Innovation 2006	134	105 056	178	139 552	0	0	312	244 608
- FCPR Truffle Capital II	299	234 416	397	311 248	0	0	696	545 664
Novartis Bioventures Ltd	2 312	1 812 608	2 000	1 568 000	1 069	838 096	5 381	4 218 704
OTC dont :	625	490 000	829	649 936	0	0	1 454	1 139 936
- FCPI OTC Entreprises 2	312	244 608	415	325 360	0	0	727	569 968
- FCPI OTC Entreprises 3	313	245 392	414	324 576	0	0	727	569 968
Total	4 082	3 200 288	4 349	3 409 616	1 069	838 096	9 500	7 448 000

La résolution n°15 de l'Assemblée Générale Extraordinaire du 15/02/2010 prévoit que les obligations convertibles souscrites soient automatiquement et immédiatement converties en actions de préférence de catégorie C au jour de l'admission et de la cotation des actions de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris, étant rappelé que lesdites actions de préférence de catégorie C seront automatiquement converties en actions ordinaires.

L'Assemblée Générale Extraordinaire du 15/02/2010 a voté cette résolution. les capitaux propres évolueront donc de la manière suivante :

	Au 31/12/2009	Au 27/01/2010	Au 15/02/2010	A la date de visa sur le Prospectus	A la première cotation des actions sur Alternext**
Montant cumulé des OCA souscrites (montant d'intérêts exclu) (en €)	3 200 288	6 609 904	7 448 000	7 448 000	0
Montant des OCA converties (en €)	0	0	0	0	7 448 000
Montant des capitaux propres (en €)	-1 555 016	-1 555 016	-1 555 016	-1 555 016	5 892 984

* *Capitaux propres hors résultat sur la période*

** *sans prise en compte de l'augmentation de capital résultant de l'Offre*

Modalités d'exercice des OCA :

Les OCA souscrites seront automatiquement converties en actions de Néovacs au jour de l'admission et de la cotation des actions de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris étant précisé qu'en conséquence, les titulaires d'OCA n'auront plus la faculté d'opter pour le remboursement de l'emprunt obligataire.

En cas de réalisation de l'Introduction en bourse, la Société devra émettre le nombre N d'actions nouvelles calculé selon la formule suivante :

- $N = (\text{créance obligataire}) / 90\% V$
- ou $N = (\text{Créance Obligataire} / 82,5\% V$ si la Société ne reçoit aucune offre d'un actionnaire ou d'un tiers non actionnaire permettant le financement de la Société à hauteur de 16M€ ou reçoit une offre d'un actionnaire ou d'un tiers non actionnaire permettant le financement de la Société à hauteur d'au moins 16M€ qu'elle rejette.

avec V correspondant au prix par action, nominal et prime d'émission compris, retenu à l'occasion de l'introduction en bourse.

10.3.4 Autres moyens de financements

En euros	31/12/2010			Total remboursé en 2010	
	31/12/2009	Nominal	Intérêts	Nominal	Intérêts
Oséo Anvar anti TNF(1)	174 384,38	0	0	174 384,38	0
Oséo Anvar VEGF(2)	600 000	600 000	0	0	
Debiopharm(3)	539 231,63	539 231,63			
Tracker(4)	631 329			631 329	
Intérêts sur Tracker	28 978				28 978
Total passifs financiers	1 973 923,01	1 139 231,63	0	805 713,38	28 978

(1) Une avance remboursable de 400 000 € a été accordée à la société en 2004 par l'Oséo Anvar pour le "développement d'un vaccin thérapeutique anti TNF alpha: réalisations des essais cliniques". 225 615,62 € ont été remboursés le 27 mars 2009, le solde étant à rembourser au 31 mars 2010.

Cette avance remboursable consentie par Oséo n'est pas porteuse d'intérêts.

(2) L'Oséo Anvar a accordé en janvier 2007 une avance remboursable conditionnée pour le « développement d'un vaccin anti-cytokine contre le cancer ciblant le VEGF » pour un total de 1 200 000 €, avance dont l'échéancier de versement contractuel est le suivant : 300 000€ à la signature, 2 échéances de 300 000€ chacune sur présentation de justificatifs de dépenses, et 300 000€ à l'achèvement des travaux.

Au 31 décembre 2009, la société a reçu un total de 600 000€ au titre de ce projet.

Cette avance est remboursable selon un échéancier établi à partir du chiffre d'affaires prévisionnel. En cas d'échec technique ou commercial du programme, 250 000 € devront être remboursés forfaitairement au plus tard le 30 septembre 2011 et 50 000 € au plus tard le 30 septembre 2012.

(3) La Société a mis fin en date du 8 juin 2007 à sa collaboration avec la société Debiopharm. A ce titre, elle a perçu une indemnité de rupture de contrat d'un montant de 800 000 CHF (539 231,63 € au 31 décembre 2009). Ce montant étant remboursable en cas de revenus générés par le TNF, il a été porté au passif du bilan. Un passif éventuel est associé à cette opération et se trouve décrit en note 16 de l'annexe des comptes. Il n'a pas d'effet à court terme sur la liquidité de la société.

(4) Sur l'exercice 2008, la société a également obtenu une aide accordée par Oséo Innovation pour le projet « Tracker ». L'aide prévoit le versement d'avances remboursables conditionnées à hauteur de 40% des dépenses de développement expérimental estimées et le versement de subventions d'exploitation à hauteur de 50% des dépenses de recherche industrielle estimées, les versements devant être effectués à la fin de chaque étape clé et sur présentation de justificatifs de dépenses. Le montant maximal des aides ne pourra excéder 4 180 935 € sous forme d'avances remboursables et 2 261 882 € sous forme de subventions.

La société a reçu à ce titre sur 2008 une avance remboursable d'un montant de 631 329 €, comptabilisée dans la rubrique « autres fonds propres », ainsi qu'une subvention de 1 530 422 €, comptabilisée en résultat d'exploitation.

L'aide reçue sous forme d'avance devra être remboursée lorsque la société atteindra un chiffre d'affaires cumulé supérieur à 10 000 000 €, à hauteur de 1% du chiffre d'affaires réalisé sur la commercialisation et la cession de licences du vaccin TNF a-kinoïde, sur une période de 8 ans. Dans ces conditions le montant des remboursements peut excéder le montant total des avances accordées.

Par construction, le remboursement des avances conditionnées inscrites en autres fonds propres et détaillées en note 10 de l'annexe des comptes ne constitue pas une contrainte de liquidité à court terme puisqu'il n'intervient pas avant la réalisation d'un chiffre d'affaires suffisant.

10.4 RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX AYANT INFLUE SENSIBLEMENT OU POUVANT INFLUER SENSIBLEMENT, DE MANIERE DIRECTE OU INDIRECTE, SUR LES OPERATIONS DE L'EMETTEUR

Néant.

10.5 SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES

Depuis sa création, la Société a constaté des pertes nettes importantes, puisque la recherche et le développement de ses produits ont nécessité des besoins financiers croissants, sans enregistrement de revenus d'exploitation. Les principaux revenus ou sources de financement ont été générés par des augmentations de capital, par des subventions, des avances et des aides provenant d'organismes publics.

Dans le cadre du financement de projet, Néovacs a obtenu des aides et / ou avances dont les versements sont conditionnés à l'atteinte d'objectifs :

- L'Oseo Anvar a accordé en janvier 2007 une avance remboursable conditionnelle pour le « développement d'un vaccin anti-cytokine contre le cancer ciblant le VEGF » pour un total de 1 200 000 €, avance dont l'échéancier de versement contractuel est le suivant : 300 000€ à la signature, 2 échéances de 300 000€ chacune sur présentation de justificatifs de dépenses, et 300 000€ à l'achèvement des travaux.
Au 31 décembre 2009, la société a reçu un total de 600 000€ au titre de ce projet.
Cette avance est remboursable selon un échéancier établi à partir du chiffre d'affaires prévisionnel. En cas d'échec technique ou commercial du programme, 250 000 € devront être remboursés forfaitairement au plus tard le 30 septembre 2011 et 50 000 € au plus tard le 30 septembre 2012.
- Sur l'exercice 2008, la société a également obtenu une aide accordée par Oseo Innovation pour le projet « Tracker ». L'aide prévoit le versement d'avances remboursables à hauteur de 40% des dépenses de développement expérimental estimées et le versement de subventions d'exploitation à hauteur de 50% des dépenses de recherche industrielle estimées, les versements devant être effectués à la fin de chaque étape clé et sur présentation de justificatifs de dépenses. Le montant maximal des aides ne pourra excéder 4 180 935 € sous forme d'avances remboursables et 2 261 882 € sous forme de subventions.
La société a reçu à ce titre sur 2008 une avance remboursable d'un montant de 631 329 €, comptabilisée dans la rubrique « autres fonds propres », ainsi qu'une subvention de 1 530 422 €, comptabilisée en résultat d'exploitation.
L'aide reçue sous forme d'avance devra être remboursée lorsque la société atteindra un chiffre d'affaires cumulé supérieur à 10 000 000 €, à hauteur de 1% du chiffre d'affaires réalisé sur la commercialisation et la cession de licences du vaccin TNF a-kinoïde, sur une période de 8 ans. Dans ces conditions le montant des remboursements peut excéder le montant total des avances accordées.

Les avances remboursables consenties par Oséo ne sont pas porteuses d'intérêts, en dehors de l'avance accordée pour le projet « Tracker » qui porte intérêt au taux annuel de 4,59%. Au 31 décembre 2009, 28 978 € d'intérêts ont été comptabilisés à ce titre.

En complément des versements qui pourraient intervenir selon l'atteinte d'objectifs ou le franchissement d'étape clés, la Société a émis en Octobre 2009 9 500 obligations convertibles en actions de préférence de catégorie C dites « OCA-C », d'une valeur nominale de 784 € chacune (avant division du nominal), correspondant à un emprunt obligataire total d'un montant de 7 448 000 €.

Une première tranche d'un montant de 3 200 288 €, correspondant à l'émission de 4 082 OCA-C d'une valeur nominale de 784 € chacune (avant division du nominal), a été intégralement souscrite par les investisseurs historiques de la Société.

Une seconde tranche d'un montant de 4 247 712 €, correspondant à l'émission de 5 418 OCA-C, attribuée par le Conseil d'administration du 12 janvier 2010 a été souscrite à hauteur de 4 349 OCA-C pour un montant de 3 409 616 € au 27 janvier 2010 par les mêmes investisseurs.

Le complément de cette seconde tranche, soit 1 069 OCA-C, d'un montant de 838 096 euros, a été souscrit le 15 février 2010 par les mêmes bénéficiaires.

Afin de pouvoir financer ses différents projets jusqu'au stade de la commercialisation de ses différents produits, Néovacs prépare son introduction en Bourse sur le marché Alternext afin de lever les 15 à 20 M€ de capitaux qui lui seront nécessaires pour les deux prochaines années à venir jusqu'à l'étape où les revenus pourront être perçus de la part des futurs partenaires. Les conditions et modalités de cette opération sont décrits dans la partie II du présent Prospectus.

11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1 RECHERCHE & DEVELOPPEMENT

L'activité principale de la Société est la recherche et le développement dans le domaine des biotechnologies et plus particulièrement dans le développement de vaccins thérapeutiques permettant de combattre des pathologies telles que les maladies auto immunes, le sida, certains cancers, ou l'allergie.

Les efforts se sont concentrés exclusivement sur le développement des 3 produits suivants :

- Le Kinoïde TNF α qui est développé pour le traitement des maladies auto-immunes liées au TNF α telles que l'arthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, le psoriasis.
- Le Kinoïde IFN α qui est développé dans le traitement du Lupus. Les études de toxicité réglementaire ont été lancées chez le macaque.
- Le Kinoïde VEGF qui est développé pour le traitement de certains cancers et de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA). Des résultats encourageants ont été obtenus dans un modèle murin de DMLA : les animaux ayant répondu à la vaccination par VEGF-K, par voie intramusculaire, ont eu une réponse clinique jugée prometteuse par les experts.

Les activités de recherche et développement de la Société ont mobilisé l'essentiel des ressources de la Société, permettant des progrès notables dans la validation de la plateforme technologique et sont présentées plus en détail dans le chapitre 6 de la partie 1 du présent Prospectus.

Néovacs comptabilise ses dépenses de recherche et développement conformément aux règles comptables en vigueur. La Société a ainsi pris l'option de ne pas immobiliser l'ensemble de ses dépenses de développement. Elle les enregistre donc au compte de résultat de la période au cours de laquelle elles sont engagées.

Le montant des dépenses de recherche et développement au titre des exercices 2009, 2008 et 2007 s'établit respectivement à 7 764 K€, 6 298 K€ et 4 484K€.

Le contenu des frais de recherche et développement est détaillé dans le tableau suivant :

En K€	2009	2008	2007
Achat de matières premières et autres approvisionnements	687	1 094	582
Autres achats et charges externes	5 774	3 917	2 587
Salaires, traitements et charges sociales	1 102	1 198	1 166
Autres frais	201	89	149
Total	7 764	6 298	4 484

Les frais de recherche et développement sont comptabilisés en charge et ne sont pas activés en immobilisations, étant donné que les chances de réussite technique et de rentabilité commerciale ne sont pas avérées au titre de l'exercice 2009.

11.2 BREVETS ET LICENCES

11.2.1 Brevets

Compte tenu de l'importance capitale des brevets dans son secteur d'activité, Néovacs mène une politique stricte de protection de ses résultats de recherche.

Les produits phares de Néovacs sont :

- TNF α Kinoid (traitement : maladie de Crohn, psoriasis, polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosant, arthrite psoriasique, rectocolique hémorragique) ;
- IFN α Kinoid (traitement : Lupus) ;
- VGEF Kinoid (traitement : cancers, dégénérescence maculaire, polyarthrite rhumatoïde).

Parmi les familles de brevets visées au sein du portefeuille Néovacs, cinq d'entre elles sont à remarquer tout particulièrement car essentielles dans le développement de la technologie Kinoid et des produits susvisés.

Le statut des dépôts relatifs à ces cinq familles est présenté au 6.7.

Néovacs considère qu'elle a une position dominante en terme de propriété industrielle dans le domaine de l'immunothérapie active aux cytokines.

En outre, plusieurs études réalisées en 2009 par des Cabinets de Conseil en Propriété Industrielle, confirment que Néovacs dispose d'une liberté d'exploitation (« *Freedom to Operate* »), tant aux Etats-Unis qu'en Europe, quant à ses trois produits phares pour les traitements thérapeutiques visés :

IFN α Kinoid – Il n'existerait pas de brevet en cours susceptible de remettre en cause une exploitation du produit en Europe pour les traitements du Lupus. Aux Etats-Unis, trois brevets ont été signalés, mais sur la base d'une étude « *Freedom to Operate* » l'importation et la commercialisation du produit ne constituerait pas une contrefaçon de ces brevets américains.

TNF α Kinoid – Au niveau mondial, les brevets en cours susceptibles d'être bloquants seront expirés avant la date prévisionnelle d'exploitation commerciale du produit (*i.e.* 2014). Aucun autre dépôt susceptible d'être bloquant n'a été relevé pour ce qui concerne les traitements thérapeutiques visés.

VGEF Kinoid – Un brevet susceptible de bloquer l'exploitation du produit en Europe expirera en mai 2014. Aucun brevet pouvant bloquer l'importation du produit aux Etats-Unis après 2011 n'a été identifié.

Il n'existe aucune procédure d'opposition en cours pour les brevets Néovacs, ni aucun précontentieux ou contentieux judiciaire.

11.2.2 Licences

▪ Néovacs / Sanofi Pasteur

Le 1er août 1999, Néovacs et la société Pasteur Mérieux Sérums et Vaccins (aujourd'hui Sanofi Pasteur) ont conclu un contrat de licence au profit de Sanofi Pasteur sur des brevets détenus par Néovacs dans le cadre d'un programme de recherche commun sur un vaccin contre le VIH.

En 2006, Sanofi Pasteur a décidé de stopper ces recherches et a notifié la résiliation du contrat de licence en juillet 2006.

Sanofi Pasteur et Néovacs se sont alors entendues sur les modalités de cette résiliation aux fins de permettre à Néovacs de poursuivre le développement d'un vaccin Tat/DC-Chol contre le VIH au moyen de la réalisation d'une étude clinique associant la protéine Tat purifiée avec les adjuvants DC-Chol et/ou ISA 51.

Dans ce contexte, Néovacs et Sanofi Pasteur ont conclu en décembre 2006 un contrat encadrant les conditions du transfert de matériel biologique et par lequel Sanofi Pasteur accorde à Néovacs une licence mondiale, non-exclusive et non transférable, sur le brevet DC-Chol (FR 9413606) et le brevet Tat (US 60/339,607) et leurs extensions internationales, ainsi qu'une sous-licence sur des brevets de la société Target Generics US 08/485,866 et US 07/751,873.

Ce contrat est entré en vigueur à sa date de signature et produira ses effets aussi longtemps que les brevets concernés par les licences ou la sous-licence susvisées seront en vigueur.

▪ Néovacs / Debiopharm

Le 16 juin 2005, Néovacs et la société Debiopharm ont conclu un contrat aux termes duquel Néovacs accordait à Debiopharm une licence exclusive sur le produit KLH-TNF α Kinoid.

En juin 2007, les parties ont décidé de cesser leurs recherches communes relativement à ce produit et ont formalisé au sein d'un « *Mutual Termination Agreement* » les conditions de la cessation de la licence.

Au titre de cet accord :

- les activités de Debiopharm concernées sont transférées à Néovacs ;
- l'ensemble des droits de propriété intellectuelle et savoir-faire concédés sous licence par Néovacs à Debiopharm reviennent à Néovacs ;
- Debiopharm concède à Néovacs une licence mondiale et non-exclusive sur tout droit de propriété intellectuelle et savoir faire à venir ;
- le matériel développé par Debiopharm est transféré à Néovacs.

En cas de "succès" d'un produit du portefeuille Néovacs utilisant des données, des informations, des droits de propriété intellectuelle / savoir-faire à venir de Debiopharm, Néovacs remboursera, au fur et à mesure des redevances perçues, à Debiopharm, le montant de la subvention (800 000 CHF) et des coûts de développement engagés par Debiopharm et ce, à hauteur maximale de 9 000 000 CHF.

- Néovacs / Université Pierre et Marie Curie (UPMC)

Néovacs a été créée en 1993 aux fins notamment de valoriser les travaux de recherche du laboratoire de physiologie cellulaire de l'UPMC.

Entre 1993 et 2003, Néovacs et l'UPMC ont conclu une série de contrats encadrant les conditions de leur collaboration scientifique.

Néovacs et l'UPMC ont décidé le 27 octobre 2006 de remettre à plat leurs relations contractuelles au travers d'un nouvel accord annulant et remplaçant l'ensemble des accords précédemment conclus et dont l'objet est de fixer les obligations de Néovacs quant à la rémunération proportionnelle dont pourra bénéficier l'UPMC en cas de revenus générés par l'exploitation par Néovacs de savoir faire et/ou de brevets issus de sa collaboration scientifique avec l'UPMC.

L'exploitation des brevets déposés développés conjointement avec l'UPMC et plus généralement de la technologie développée, avant le 21 décembre 2001, donnera lieu au versement par Néovacs d'une rémunération à l'UPMC dans les conditions suivantes :

- En cas d'exploitation par Néovacs : l'exploitation de la technologie par Néovacs donnera lieu au reversement à l'UPMC d'une redevance de un pour cent (1%) du montant des ventes nettes annuelles.
- En cas de licences, sous-licences ou actes ayant un effet similaire : la commission de droits d'exploitation de la technologie à des tiers tels que la licence, option sur licence, sous-licence donnera lieu au versement à l'UPMC d'une somme représentant cinq pour cent (5%) des sommes de toutes natures perçues par Néovacs à l'exception :
 - Des sommes versées par le tiers dans le but exclusif de financer les activités de développement de produits à réaliser en application du contrat d'exploitation
 - Les remboursements par le tiers des frais de brevets engagés par Néovacs.

11.3 MARQUES

La Société a déposé les marques suivantes :

Marque	Pays	Date de dépôt	Date d'enregistrement	N° de dépôt ou d'enregistrement
NÉOVACS	France	08/12/1994	08/12/1994	94548226
NÉOVACS	International, Pays désignés : Autriche, Benelux, Suisse, Chine, Allemagne, Espagne, Italie et Portugal.	17/07/1995	17/07/1995	639578
NÉOVACS	Canada	23/08/1995	09/09/1998	TMA500306
NÉOVACS	US	29/08/1995	09/09/1997	209411
NÉOVACS	Angleterre	17/07/1995	18/10/1996	2027052
ANTIFERON	International, Pays désignés : Autriche, Benelux, Chine, Allemagne, Danemark, Espagne, Finlande, Royaume Uni, Italie, Portugal, Suède et Vietnam.	18/09/1998	18/09/1998	699482
ANTIFERON	Canada	25/09/1998	03/10/2001	TMA551862
ANTIFERON	Argentine	22/09/1998	05/12/2005	2056034
ANTIFERON	Brésil	29/09/1998	07/08/2007	821107100
ANTIFERON	France	30/03/1998	30/03/1998	98725457
KINOID	International, Pays désignés : Autriche, Benelux, Allemagne, Espagne, Italie et Portugal.	28/12/1995	28/12/1995	648953
KINOID	France	10/07/1995	10/07/1995	95579781
KINOID	France (Renouvellement de la marque)	24/05/2005	23/12/2005	95579781
KINOID	Canada	09/01/1996	22/01/1999	TMA507300

11.4 NOMS DE DOMAINE

Les noms de domaine suivants sont enregistrés au nom de la Société (3 impasse Reille, 75014 Paris) :

- « neovacs.fr » créé le 30 juillet 2008
- « neovacs.com » créé le 3 juin 2003

12. INFORMATION SUR LES TENDANCES

12.1 PRINCIPALES TENDANCES AYANT AFFECTE LA PRODUCTION, LES VENTES ET LES STOCKS, LES COUTS ET LES PRIX DE VENTE DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE

Les événements survenus entre le 31 décembre 2009 et la date de visa sur le Prospectus et susceptibles d'influer de manière significative sur les décisions prises sur la base des présents états financiers sont les suivants :

(i) Tenue d'une Assemblée Générale le 15 février 2010.

(ii) Emission d'obligations convertibles en actions :

La Société a autorisé l'émission de 9 500 obligations convertibles en actions OCA, d'une valeur nominale de 784 € chacune, correspondant à un emprunt obligataire total d'un montant de 7 448 000 €.

Une première tranche d'un montant de 3.200.288 €, correspondant à l'émission de 4 082 OCA-C d'une valeur nominale de 784 € chacune, a été intégralement souscrite par les bénéficiaires de la suppression du droit préférentiel de souscription en 2009.

Une seconde tranche d'un montant de 4 247 712 €, correspondant à l'émission de 5 418 OCA-C, attribuée par le Conseil d'administration du 12 janvier 2010 a été souscrite à hauteur de 3 409 616 € correspondant à 4 349 OCA-C au 27 janvier 2010 par les bénéficiaires de la suppression du droit préférentiel de souscription

Le complément de cette seconde tranche, soit 1 069 OCA-C, d'un montant de 838 096 euros, a été souscrit le 15 février 2010 par les mêmes bénéficiaires.

(iii) Tenue d'un Conseil d'Administration le 15 février 2010

(iv) Projet d'introduction en Bourse sur le marché Alternext :

Afin de pouvoir financer ses différents projets jusqu'au stade de la commercialisation de ses différents produits, Néovacs prépare son introduction en Bourse sur le marché Alternext afin de lever 20 M€ de capitaux qui lui seront nécessaires pour les deux prochaines années à venir jusqu'à l'étape où les revenus pourront être perçus de la part des futurs partenaires. Les conditions et modalités de cette opération sont décrites dans la partie 2 du présent Prospectus.

12.2 EXISTENCE DE TOUTE TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE OU DEMANDE OU TOUT ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SENSIBLEMENT SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE

La stratégie de Néovacs est de créer de la valeur par le développement de ses produits. Les fonds levés dans le cadre de la présente opération sont destinés à générer des données cliniques de ses produits candidats validant leur sécurité et leur efficacité respective, notamment à travers la conduite d'études cliniques de phase II, maximisant ainsi la valeur de la technologie.

Néovacs a mis en place une stratégie de « business développement » visant à nouer un accord de partenariat avec un laboratoire pharmaceutique dans les deux prochaines années pour le développement d'au moins un candidat médicament. Celle-ci comprend des publications scientifiques, des conférences, la participation à des réunions de partenariat et la sensibilisation de partenaires potentiels.

Ces activités ont deux objectifs : premièrement, sensibiliser les partenaires potentiels à la technologie de Néovacs et deuxièmement établir des relations avec des partenaires potentiels stratégiques.

Actuellement, les tendances de l'industrie pharmaceutique semblent favorables avec 35 signatures d'accords de licences en 2009. La possibilité de signature d'un accord de partenariat est soutenue par deux facteurs de l'industrie :

- Tout d'abord parmi les domaines thérapeutiques, presque toutes les grandes entreprises pharmaceutiques ont déclaré un intérêt dans l'inflammation et l'auto-immunité. Par conséquent, Néovacs a le plus grand nombre possible de partenaires potentiels.
- Deuxièmement, de nombreuses grandes entreprises pharmaceutiques accordent de l'intérêt aux sociétés de biotechnologie pour développer leur portefeuille de produit. (cf Datamonitor, 2009 Pharmaceutical M & A Review).

13. PREVISION OU ESTIMATION DU BENEFICE

La Société ne fait pas de prévision ou d'estimation de bénéfice.

14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE

14.1 CONSEIL D'ADMINISTRATION

14.1.1 Composition du Conseil d'Administration

A la date de visa sur le présent Prospectus, le Conseil d'Administration est composé de 8 membres :

Nom et prénom ou dénomination sociale du membre	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat	Fonction principale exercée dans la société
M. Jean-Jacques Bertrand	28 mai 2003	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2014	Président du Conseil d'Administration
M. Guy Charles Fanneau de La Horie	11 avril 2007	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2014	Administrateur Directeur Général
M. Daniel Zagury	7 juin 1995*	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2014	Administrateur
Truffle Capital représenté par M. Philippe Pouletty	24 juillet 2007	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2014	Administrateur
Novartis Venture Fund représenté par M. Florent Gros	6 juillet 2007	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2014	Administrateur
OTC Asset Management représenté par M. Michel Gomart	13 décembre 2007	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2014	Administrateur
M. Thomas Kundig	13 décembre 2007	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2014	Administrateur
M. René Goedkoop	3 avril 2008	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2014	Administrateur

* nommé pour la 1ère fois le 7 juin 1995 jusqu'au 24 juillet 2007, puis représentant permanent d'Invest in Europe : du 24 juillet 2007 au 15 février 2010 et enfin de nouveau administrateur depuis le 15 février 2010

14.1.2 Composition de la Direction Générale

Nom et prénom ou dénomination sociale du membre	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat	Fonction principale exercée dans la société
Guy Charles Fanneau de La Horie	1 ^{er} juin 2006	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2014	Directeur Général

14.1.3 Renseignements personnels relatifs aux membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale

Jean-Jacques Bertrand, Président du Conseil d'Administration de Néovacs, a occupé depuis 1965 différentes fonctions au sein du groupe Rhône-Poulenc et d'Aventis. Il a été notamment Directeur Général des Opérations pharmaceutiques de Rhône-Poulenc Santé en France en 1985 puis Directeur Général de Rhône-Poulenc Rorer en 1990.

Il a poursuivi sa carrière en 1994 au sein de Pasteur Mérieux Connaught (Aventis Pasteur en 2000) en tant que Président Directeur Général jusqu'à la fin de 2002. Membre du Comité Exécutif de Rhône-Poulenc, en 1999 il est nommé Directeur Général délégué d'Aventis Pharma.

Jean-Jacques BERTRAND a été président du Syndicat Français de l'Industrie Pharmaceutique (aujourd'hui LEEM) en 2000 et 2001.

Il est actuellement président du Conseil de Surveillance des laboratoires GUERBET, du Conseil de Surveillance d'une société de biotechnologie, CYTHERIS et du Conseil d'Administration de NÉOVACS. Il est également administrateur de la « Fondation pour le Recherche Médicale ».

Jean Jacques Bertrand est diplômé d'HEC et Chevalier dans l'ordre du Mérite et dans l'ordre de la Légion d'Honneur.

Guy-Charles Fanneau de La Horie, Administrateur et Directeur Général, a rejoint Néovacs en mai 2006. Docteur vétérinaire et titulaire d'un MBA de l'INSEAD, Guy-Charles F. de la Horie a un long parcours dans l'industrie pharmaceutique et la biotechnologie. Ses plus récentes fonctions ont été Vice-Président Europe de IDM de 2004 à 2006, Vice-Président Europe pour les Affaires Réglementaires, Médicales et Marketing chez BIOGEN de 2001 à 2003. Auparavant, il avait exercé des fonctions managériales chez Biogen aux USA de 1999 à 2001 et avait créé et dirigé la filiale française de Biogen de 1995 à 1999. De 1990 à 1995, Guy-Charles F. de la Horie avait occupé des postes de management chez Schering-Plough, en France et aux USA.

Daniel Zagury, Docteur en Médecine, Docteur en Sciences et agrégé des Facultés de Médecine, biologiste des Hôpitaux (concours 1966) a une carrière d'enseignant-chercheur et de médecin hospitalier. Il a fondé en 1993 Néovacs SA, spin-off de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris), alors qu'il dirigeait le département de Physiologie Cellulaire de cette Université.

Daniel Zagury a exercé ses fonctions d'enseignant comme Professeur Associé d'Anatomie à l'Université de Columbia (1966-1967), comme professeur d'Histologie, Embryologie et de Cytogénétique à la Faculté de Médecine de Reims (1967-1976) et comme professeur de Physiologie Cellulaire (1977-1995) et directeur scientifique du DEA d'Immunobiotechnologie, Immunogénétique et Transfusion sanguine de l'Université Pierre & Marie Curie (1980-1988).

Médecin hospitalier, il a dirigé le laboratoire de Cytologie et d'Immunologie du centre anti-cancéreux Jean Godinot (Reims, 1967-1992).

Chercheur, il a publié plus de 150 articles dans des revues internationales dont Nature, Science et PNAS.

Fondateur de Néovacs, il a développé les vaccins toxoides et kinoides. Il est co-inventeur de 14 brevets relatant le concept et les procédés de fabrication de ces molécules immunogènes à visée thérapeutique. Il est actuellement directeur du département Sciences et Recherches de Néovacs et gérant de Médecine & Innovation E.U.R.L.

Philippe Pouletty, représentant permanent de Truffle Capital au Conseil d'Administration de la société Néovacs, est docteur en médecine, immunologiste, ancien major de l'Institut Pasteur, ancien chercheur à l'Université de Stanford, ancien interne des Hôpitaux de Paris, inventeur de 29 brevets. Il est co-fondateur et directeur général du fonds de capital risque Truffle Capital, ancien président et actuel président d'honneur de l'association française des entreprises de biotechnologie, France Biotech et fondateur de trois entreprises de biotechnologie en Amérique du Nord dont deux ont été cotées en bourse (SangStat Medical Corp., Conjuchem Biotechnologies Inc.). Il est président de quatre et administrateur de neuf entreprises européennes de biotechnologies. Il est Chevalier de la légion d'honneur.

Florent Gros, managing director de Novartis Venture Funds à Bâle en Suisse, possède de multiples expériences en propriété intellectuelle, transaction et finance. Il a débuté sa carrière en tant que conseil en brevet chez Nestlé en Suisse, et depuis 18 ans, a occupé différents postes de directeur de la propriété intellectuelle dans l'industrie pharmaceutique et celle des biotechnologies pour des multinationales telles que Pasteur Mérieux Connaught (actuellement Sanofi-Pasteur) et Novartis, en France, en Suisse et aux Etats-Unis. Avant de rejoindre le Novartis Venture Funds, il était responsable global des transactions en propriété intellectuelle. Florent Gros, diplômé de l'Ecole Supérieure de Biotechnologie, mandataire européen en brevet, maître en droit et Kauffmann Fellow, est également administrateur de six sociétés de biotechnologie dans divers pays européens, dont Néovacs en France qu'il a rejoint en 2007.

Michel Gomart, représentant Permanent d'OTC Asset Management au Conseil d'Administration de la société Néovacs., Directeur de Participations au sein de cette société de gestion, il a débuté sa carrière en 1983 chez Sopromec-Idi, filiale de capital-risque du Groupe IDI. Entre 1988 et 1998, il a occupé successivement des postes de responsabilité dans diverses PME industrielles, comme Directeur Financier chez Art Tech Gigadisc, Directeur Général de la société Lectra Systemes, puis du Groupe C3F. Après avoir fondé Zélos 21 spécialisée dans les missions de restructuration, il a rejoint OTC Asset Management en 2003.

Il est par ailleurs Représentant Permanent d'OTC Asset Management aux Conseils d'Administration de la société Supertec, de la société Trophos et aux Conseils de Surveillance de la société Capsule, de la société L4 Logistics, et de la société RBS. Il est diplômé d'HEC et est licencié en droit .

René Goedkoop, Docteur en Médecine, diplômé de l'Université d'Amsterdam, est consultant indépendant pour Shogu consulting dont il est le fondateur (2007) et le dirigeant. Son domaine d'expertise couvre la stratégie et le développement cliniques de produits médicaux pour l'immunologie, la cardiologie et l'oncologie. Il a développé cette expertise en tant que Vice Président et Directeur Médical de sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques comme Centocor, Eli Lilly, Serono (1994 à 2001), Modex/Isotis (2001 à 2003) et Apoxis (2003 à 2007). Cette expérience a été acquise en Europe et aux Etats Unis. Parallèlement, René a participé activement à des projets d'in licensing et de recherche de financement. René possède la double nationalité néerlandaise et suisse. Il a à son actif plus de 30 publications scientifiques ainsi que de très nombreuses participations à des colloques scientifiques internationaux. Il a aussi eu de nombreuses interactions avec les autorités réglementaires (EMA et FDA).

Dr. Kündig, Docteur en médecine, expert en immunologie formé par le Dr. Rolf Zinkernagel (lauréat du prix nobel) et en biologie moléculaire au Département de biophysique médicale à l'Hôpital Princess Margret à Toronto, est dermatologue clinique, allergologue et immunologiste clinique à l'hôpital universitaire de Zurich. Il y dirige la recherche et les laboratoires du département de dermatologie. Il a publié de nombreux articles scientifiques dans des revues de premier plan telles que « *Nature* », « *Science* », « *Cell* » et « *Immunity* » avec un facteur d'impact cumulatif supérieur à 900 et des citations cumulées supérieures à 8000. Depuis 1998, le Dr Kündig anime des conférences en dermatologie, allergologie et immunologie à l'Université de Zurich. Son groupe de recherche est également certifié par la Société médicale Suisse en tant que site d'enseignement pour le développement pharmaceutique.

14.1.4 Liste des mandats et fonctions exercés par les membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale dans toutes sociétés au cours des 5 dernières années

Nom et prénom ou dénomination sociale du membre	Autres mandats et fonctions exercés actuellement dans toutes sociétés	Mandats ayant été exercés au cours des 5 dernières années
M. Jean-Jacques Bertrand	<ul style="list-style-type: none"> Président du CA de Néovacs Président du CS de Cytheris Président du CS de Guerbet Administrateur de la Fondation pour la Recherche Médicale Président du CA du CA Briviste 	
M. Guy Charles Fanneau de La Horie	<ul style="list-style-type: none"> Administrateur de Néovacs Administrateur, Membre du CS de Santévet 	<ul style="list-style-type: none"> Administrateur de Nanobiotix de 2004 à 2006 Administrateur d'Allied health en 2008
M. Daniel Zagury	<ul style="list-style-type: none"> Administrateur de Néovacs Gérant de l'EURL Médecine et Innovation 	
Truffle Capital représenté par M. Philippe Pouletty	<ul style="list-style-type: none"> Président du CA de BMD SA Président du CA de Deinove SAS Président du CA de Splicos SAS Président du CA de Théraclion SAS Administrateur de Carmat SAS, Néovacs SAS, Pharnext SAS, Plasmaprime SAS, Truffle Capital SAS, Vexim SAS, Wittycell SAS, Immune Targeting Systems Ltd (RU) et Symetis (Suisse) Membre du CS de Cytomics SA, de Innate Pharma SA. Administrateur de France Biotech (association loi 1901) 	<ul style="list-style-type: none"> Administrateur de Conjuchem Biotechnologies Inc. (Canada) (jusqu'en 2008) et de DrugAbuse Sciences SAS (France) (jusqu'en 2007) Président de France Biotech de 2001 à 2009 (Association loi 1901)
Novartis Venture Fund représenté par M. Florent Gros	Administrateur de <ul style="list-style-type: none"> Néovacs Immune Targeting Systems Ltd, UK Cellerix SA, Espagne Nanopowers SA, Suisse Opsona Ltd, Irlande Merus, Pays-Bas 	
OTC Asset Management représenté par M. Michel Gomart	<ul style="list-style-type: none"> Administrateur de Néovacs, Supertec, Trophos Membre du CS de Capsule, L4 Logistics et RBS 	
M. René Goedkoop	<ul style="list-style-type: none"> Administrateur de Néovacs Fondateur et gérant de Shogu Consulting 	
M. Thomas Kündig	Néant	Néant

14.1.5 Déclarations concernant les membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale

Au cours des cinq dernières années, aucun des membres du Conseil d'Administration de la Société :

- n'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude, d'une incrimination ou d'une sanction publique officielle prononcée contre lui par les autorités statutaires ou réglementaires ;
- n'a été impliqué dans une faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que dirigeant ou mandataire social ;
- n'a été empêché d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou de participer à la gestion d'un émetteur.

14.1.6 Déclaration sur la nature de tout lien familial entre les administrateurs

Il n'existe pas de lien familial entre les administrateurs.

14.2 CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION GENERALE

14.2.1 Conflits d'intérêts potentiels

Truffle Capital actionnaire principal et administrateur de Néovacs est également actionnaire de BMD (Biomedical Diagnostics), partenaire de la Société dans le projet « Tracker ». Le projet « Tracker » est un programme de recherche visant à lutter contre la polyarthrite rhumatoïde en développant un kit diagnostic des médicaments anti-TNF α , un vaccin thérapeutique et un kit diagnostic de suivi du vaccin. Les deux partenaires (Néovacs, BMD) et OSEO Innovation ont conclu un contrat aux termes duquel cette dernière accorde une aide financière de 7 965 547 €. Le projet a débuté le 31 décembre 2008 pour une durée de 51 mois plus un délai complémentaire de 12 mois.

Néovacs a également conclu un contrat de prestation de services auprès de la société Médecine et Innovation dont le gérant est Monsieur Daniel Zagury, actionnaire de la Société et administrateur (Cf. §19).

A la date de visa sur le présent Prospectus et à l'exception des éléments indiqués ci-dessus, il n'existe pas de conflit actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres du conseil d'administration de la Société et l'intérêt de la Société.

De même, la Société n'a connaissance, à cette même date, d'aucun conflit actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres du comité scientifique, du comité des rémunérations et l'intérêt de la Société.

Par ailleurs, le pacte signé entre les actionnaires historiques de la Société le 17 mars 2006 sera résilié à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext de Nyse Euronext Paris.

Le protocole d'investissement signé le 18 juin 2007 entre Novartis Venture Fund, les fonds gérés par Truffle Capital, OTC (ayant adhéré au protocole) et la Société sera résilié au jour de l'admission à la cotation des actions de la Société sur le marché Alternext de Nyse Euronext.

Il n'existe pas, à la connaissance de la Société, d'autre pacte ou accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres aux termes duquel l'un des administrateurs de la Société a été nommé.

14.2.2 Engagement de conservation des actions par les administrateurs et les membres de la direction générale

Il est indiqué que les principaux actionnaires et porteurs de valeurs mobilières sont en discussion afin de mettre en place un engagement de conservation des actions de la société Néovacs qu'ils détiennent dont les caractéristiques pourraient être les suivantes :

- (iv) la totalité desdites actions pendant une durée de 180 jours à compter de la date de première cotation des actions sur le marché Alternext d'Euronext Paris,
- (v) puis, 70% desdites actions pendant une durée de 270 jours à compter de la date de la première cotation des actions sur le marché Alternext d'Euronext Paris ;
- (vi) enfin, 50% desdites actions pendant une durée de 360 jours à compter de la date de la première cotation des actions sur le marché Alternext d'Euronext Paris.

15. REMUNERATION ET AVANTAGES

15.1 REMUNERATION BRUTE GLOBALE DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE

Le tableau ci-après présente les rémunérations de toute nature ainsi que les avantages en nature et autres éléments de rémunération versés et/ou consentis aux membres du Conseil d'Administration et la Direction Générale de NÉOVACS au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009:

En €	Fonction	Rémunération fixe	Rémunération variable comptabilisée*	Rémunération exceptionnelle	Jeton de présence	Avantages en nature	Autres éléments de rémunération
M. Jean-Jacques Bertrand	Président du Conseil d'Administration	0	0	0	0	Aucun	0
M. Guy Charles Fanneau de La Horie	Directeur Général Administrateur	193 992,73	50 266	0	0	3 633,60	0
M. Philippe Pouletty	Administrateur	0	0	0	0	Aucun	0
Novartis Venture Fund représenté par M. Florent Gros	Administrateur	0	0	0	0	Aucun	0
Truffle Capital représenté par M. Daniel Zagury	Administrateur	0	0	0	0	Aucun	0
M. Thomas Kundig	Administrateur	0	0	0	9 000	Aucun	0
OTC Asset Management représenté par M. Michel Gomart	Administrateur	0	0	0	0	Aucun	0
M. René Goedkoop	Administrateur	0	0	0	9 000	Aucun	0

Le tableau ci-après présente les rémunérations de toute nature ainsi que les avantages en nature et autres éléments de rémunération versés et/ou consentis aux membres du Conseil d'Administration et la Direction Générale de NÉOVACS au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008:

En €	Fonction	Rémunération fixe	Rémunération variable*	Rémunération exceptionnelle	Jeton de présence	Avantages en nature	Autres éléments de rémunération
M. Jean-Jacques Bertrand	Président du Conseil d'Administration	0	0	0	0	Aucun	0
M. Guy Charles Fanneau de La Horie	Directeur Général Administrateur	175 666,52€	41 405	0	0	3 633,60	0
M. Philippe Pouletty	Administrateur	0	0	0	0	Aucun	0
Novartis Venture Fund représenté par M. Florent Gros	Administrateur	0	0	0	0	Aucun	0
Truffle Capital représenté par M. Daniel Zagury	Administrateur	0	0	0	0	Aucun	0
M. Thomas Kundig	Administrateur				9 000	Aucun	0
OTC Asset Management représenté par M. Michel Gomart	Administrateur	0	0	0	0	Aucun	0
M. René Goedkoop	Administrateur	0	0	0	9 000	Aucun	0

- *Calcul de la rémunération variable :

Le calcul de la rémunération variable est réalisé au cours du comité de rémunération qui se déroule généralement au début de chaque année civile. Le comité de rémunération évalue en fonction des objectifs la prime à attribuer à l'ensemble des dirigeants.

La nature des objectifs fixés aux dirigeants de la Société relève de deux logiques :

- une logique d'entreprise permettant d'indexer la rémunération variable individuelle des dirigeants sur la performance de l'entreprise (Evolution du portefeuille produits, nombre de publications dans des journaux scientifique prestigieux dans l'année considérée, etc.). Cet objectif « Corporate » représente une part de 60% du montant de la prime ; et
- une logique personnelle permettant d'évaluer la performance individuelle (nombre de contacts à établir, nombre de partenariats à signer, etc.). Cet objectif individuel représente une part de 40% du montant de la prime.

Il est précisé que la Société n'a pris aucun engagement, de quelque nature que ce soit, au bénéfice des membres du Conseil d'Administration ou de la Direction Générale, correspondant à des éléments de rémunération, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise, de la cessation ou du changement de leurs fonctions respectives ou postérieurement à celles –ci autres que ceux cités au § 17.1.4 de la partie 1 du présent Prospectus.

Il est par ailleurs indiqué que les administrateurs bénéficient de titres donnant accès au capital décrits au §17.2 de la partie 1 du présent Prospectus.

15.2 SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR AILLEURS PAR LA SOCIETE AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES

La Société n'a provisionné ni constaté aucune somme aux fins de versements de pensions, retraites et autres avantages au profit des membres du Conseil d'Administration ou de la Direction Générale.

16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1 ECHEANCE DES MANDATS D'ADMINISTRATEURS

La Société est une société anonyme. La composition du Conseil d'Administration et l'échéance des mandats des administrateurs en cours est détaillée au paragraphe 14.1 de la partie 1 du Prospectus.

Il n'existe pas d'administrateurs dont la cooptation est soumise à la ratification de l'Assemblée Générale conformément à l'article 225-24 du Code de commerce.

16.2 INFORMATIONS SUR LES CONTRATS DE SERVICES LIANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE A LA SOCIETE OU L'UNE DE SES FILIALES

A la date de visa sur le présent Prospectus, les contrats entre les administrateurs et la Société sont les suivants :

M. Daniel Zagury, administrateur de Néovacs, a conclu avec la Société le 14 octobre 2005 une convention de prestations de services par l'intermédiaire de la société Médecine & Innovation, EURL dont il est le gérant. La convention a été renouvelée par avenants pour des périodes supplémentaires de 12 mois, et est, à la date du présent document, effective jusqu'au 30 septembre 2010.

La société Médecine & Innovation met à la disposition de la Société ses compétences techniques et scientifiques dans le domaine des kinois pour contribuer aux programmes de recherche et développement de la Société et former les chercheurs dans ce domaine. A ce titre, la société Médecine & Innovation facture un montant forfaitaire annuel de 80.000 € hors taxes.

Aucun autre membre d'un organe de direction ou de surveillance de la Société n'a conclu de contrat de services ou de consultant avec la Société prévoyant l'octroi d'avantages aux termes d'un tel contrat.

Monsieur Guy Charles Fanneau de la Horie, Directeur Général de la Société et administrateur, est titulaire d'un contrat de travail au terme duquel il pourrait bénéficier, en cas de rupture à l'initiative de la Société (en dehors d'une faute grave ou lourde) d'une indemnité spécifique égale à 3 mois de salaire brut de base hors bonus et primes.

16.3 COMITES

A la date de visa sur le présent Prospectus, la Société a mis en place les comités suivants :

16.3.1 Comité des rémunérations

La Société s'est dotée d'un Comité des rémunérations qui est, à la date du présent document, composé de trois membres, nommés pour une durée non limitée : Messieurs Jean-Jacques Bertrand, Philippe Pouletty (Président du Comité et administrateur) et Florent Gros (représentant de Novartis Venture Fund).

Le Comité des rémunérations présente des recommandations au Conseil d'administration en matière de rémunération des mandataires sociaux et des principaux cadres dirigeants, ainsi qu'en matière de politique d'actionnariat et d'outils d'intéressement des dirigeants et des salariés, en tenant compte des objectifs de la Société et des performances individuelles et collectives réalisées.

Il participe également à la mise en place des organes de gouvernement d'entreprise de la Société.

Il rend compte régulièrement de ses travaux au Conseil d'administration. Le Comité s'est réuni 1 fois au cours de l'exercice 2009, avec tous ses membres. Il s'est réuni 2 fois depuis le début de l'année 2010 avec tous ses membres.

16.3.2 Comité scientifique

La Société s'est dotée d'un Comité scientifique qui est, à la date du présent document, composé de 6 membres : Messieurs Daniel Zagury (Président du Comité et administrateur), Robert C. Gallo (Vice-Président), Arsène Burny (Vice-Président), Armand Bensoussan, Thomas Kündig (administrateur) et Madame Marie-Lise Gougeon.

Le Comité scientifique, chargé de superviser l'ensemble des recherches menées par la Société dans ses domaines d'intervention et de définir les actions à engager afin de poursuivre au mieux des intérêts de la Société lesdites recherches.

Le Comité se réunit une fois par an en séance plénière. L'ensemble des travaux des départements scientifiques de la Société ainsi que ses objectifs lui sont présentés. Après analyse de ces éléments, il formule ses recommandations.

Par ailleurs, le Président du Comité réunit régulièrement au cours de l'exercice certains membres du Comité sur des sujets scientifiques spécifiques selon leurs compétences, en vue de recueillir des recommandations complémentaires qui sont présentées lors de la réunion annuelle en assemblée plénière.

Les membres du Comité scientifique ne sont pas salariés de la Société. Monsieur Daniel Zagury et Monsieur Thomas Kündig sont également administrateurs de la Société. Les membres ne reçoivent pas de rémunération pour leurs travaux dans le cadre du Comité.

La Société envisage se doter d'un Comité d'audit postérieurement à l'admission à la cotation.

16.3.3 Collège de censeurs

L'article 16 des statuts (tels qu'en vigueur à compter de l'admission des actions de la Société sur le marché) prévoit la faculté pour l'Assemblée Générale ordinaire de nommer, à sa discrétion, deux personnes, physiques ou morales, actionnaires ou non, pour un mandat d'une année expirant lors de l'Assemblée des actionnaires appelée à statuer sur les derniers comptes annuels clos après la première date anniversaire de leur nomination. Ce mandat est renouvelable sans limite.

Les censeurs participent à toutes les réunions du conseil d'administration avec voix consultative et non délibérative, selon des modalités identiques à celles prévues à l'égard des membres du conseil d'administration. Ils bénéficient des mêmes informations et communications que ces derniers et sont tenus aux mêmes obligations de confidentialités et de discrétion.

16.4 DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

16.4.1 Gouvernance d'entreprise

La Société a mis en place certaines mesures visant à se conformer aux recommandations de la gouvernance d'entreprise existantes en France. Il est en outre envisagé de compléter le dispositif existant en mettant en place des mesures compatibles avec les recommandations du code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées émis par l'AFEP/MEDEF en décembre 2008 tout en veillant à adapter ce dispositif à la taille et aux moyens de la Société (mise en place notamment d'un comité d'audit à venir).

Le Conseil d'administration a opté pour la dissociation des mandats de président du conseil et de directeur général lors du conseil d'administration réuni le 28 mai 2003.

Les pouvoirs du directeur général sont limités, sans que cette limitation ne soit opposable aux tiers, uniquement s'agissant des deux opérations suivantes, pour lesquelles une autorisation préalable du conseil d'administration statuant à la majorité qualifiée des 2/3 des membres présents ou représentés, est requise :

- Céder, transférer, concéder ou prendre sous forme de licence, nantir des droits de propriété intellectuelle nécessaires à l'activité de la Société ;
- Conclure un mandat de vente de la Société avec un intermédiaire financier.

Le Conseil d'administration s'est doté d'un règlement intérieur dont l'objet est de définir les modalités de son organisation et fonctionnement en complément des dispositions légales et statutaires en vigueur.

La Conseil d'administration dispose actuellement de deux membres indépendants tel que défini par AFEP /MEDEF (Un administrateur est indépendant lorsqu'il n'entretient aucune relation de quelque nature que ce soit avec la société, son groupe ou sa direction, qui puisse compromettre l'exercice de sa liberté de jugement). La Société envisage d'en nommer un supplémentaire à moyen terme en fonction du nombre d'administrateurs au sein du conseil d'administration, lequel est composé au minimum de 5 administrateurs et au maximum de 12 administrateurs. En conséquence :

Conseil composé de 5 à 6 administrateurs : 1 administrateur indépendant
Conseil composé de 7 à 8 administrateurs : 2 administrateurs indépendants
Conseil composé de 9 à 12 administrateurs : 3 administrateurs indépendants

Le conseil d'administration s'est réuni 8 fois au cours de l'année 2009 avec un taux moyen de présence de 96,87%.

Des jetons de présence ont été attribués uniquement aux deux administrateurs indépendants, à hauteur de 9.000 € au titre de l'exercice 2009. Ces deux administrateurs ont également reçu des bons de souscription d'actions de la Société.

Les comités actuellement en place (comité des rémunérations et comité scientifique) sont décrits au paragraphe 16.3 ci-dessus.

16.4.2 Contrôle interne

La Société n'a pas (et n'aura pas à compter de la première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext) l'obligation d'établir un rapport sur son contrôle interne prévue à l'article L. 225-37 du Code de Commerce.

A la date du présent document, la Société dispose néanmoins de procédures de contrôle interne, en particulier dans les domaines scientifique, comptable et financier, en vue de l'accomplissement de ses orientations stratégiques.

La Société fait appel à un cabinet d'expertise comptable pour le traitement de l'ensemble de sa comptabilité, qui est présent 2 jours par mois au sein de la Société.

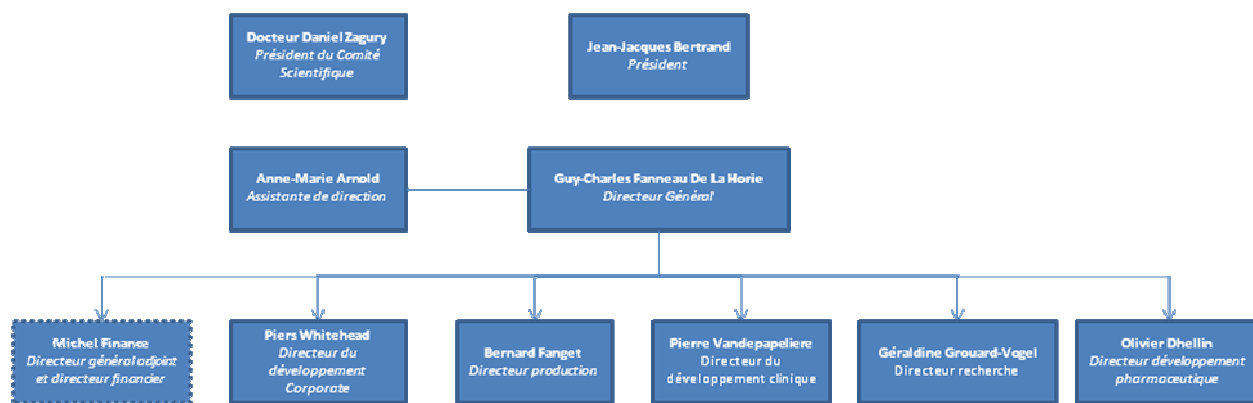
L'ensemble des demandes de dépenses fait l'objet d'une double signature par le directeur opérationnel concerné et par le Directeur Général de la Société.

Dans le cadre de son développement et en vue de l'admission de ses titres à la négociation sur le marché Alternext, la Société entend améliorer ses principes en matière de contrôle interne en s'inspirant notamment du Guide de mise en œuvre pour les valeurs moyennes et petites du cadre de référence du contrôle interne publié par l'AMF le 9 janvier 2008.

17. SALARIES

17.1 SALARIES ET RESSOURCES HUMAINES

17.1.1 Organigramme opérationnel



Guy-Charles Fanneau de La Horie, Directeur Général, a rejoint NéoVacs en mai 2006. Docteur vétérinaire et titulaire d'un MBA de l'INSEAD, Guy-Charles Fanneau de la Horie a un long parcours dans l'industrie pharmaceutique et la biotechnologie. Ses plus récentes fonctions ont été Vice-Président Europe de IDM de 2004 à 2006, Vice-Président Europe pour les Affaires Réglementaires, Médicales et Marketing chez BIOGEN de 2001 à 2003. Auparavant, il avait exercé des fonctions managériales chez Biogen aux USA de 1999 à 2001 et avait créé et dirigé la filiale française de Biogen de 1995 à 1999. De 1990 à 1995, Guy-Charles F. de la Horie avait occupé des postes de management chez Schering-Plough, en France et aux USA.

Michel Finance, Directeur Général adjoint et directeur financier, a rejoint NéoVacs en novembre 2009. Michel Finance a depuis 25 ans occupé différents postes de Directeur Général et de Directeur Financier dans la pharmacie et la biotechnologie, notamment comme Senior VP d'Aventis (2000 à 2005) et DG de Carmat (2008 à 2009). Il est diplômé de l'EM Lyon et expert comptable.

Pierre Vandepapelière, Directeur du développement clinique, a rejoint NéoVacs en juin 2008. Pierre Vandepapelière, médecin de formation et titulaire d'un doctorat (PhD) en sciences biomédicales, a passé 18 ans chez GlaxoSmithKline Biologicals, participant puis dirigeant le développement de vaccins, dont certains vaccins thérapeutiques.

Bernard Fanget, Directeur production, a travaillé plus de 30 ans dans le domaine du développement et de la production de vaccins chez Mérieux-Pasteur puis Aventis-Pasteur, son dernier poste étant celui de Corporate Vice-President Manufacturing chez Sanofi-Pasteur.

Olivier Dhellin, Directeur du développement pharmaceutique, a rejoint NéoVacs en 2005, après avoir passé 6 ans chez Anosys où son dernier poste était celui de Directeur de la Fabrication et du Contrôle Qualité. Olivier est docteur en Pharmacie et détient un doctorat (PhD) en Virologie de l'Institut Gustave Roussy.

Géraldine Grouard-Vogel, Directeur de la recherche, a rejoint NéoVacs en 2005 après avoir travaillé 6 ans aux Etats-Unis notamment pour Aventis-Pasteur. Géraldine a également travaillé 2 ans dans des laboratoires académiques aux Etats-Unis. Géraldine est docteur en Pharmacie et titulaire d'un doctorat (PhD) en Immunologie.

Piers Whitehead, Directeur du développement Corporate, a rejoint NéoVacs en septembre 2009. Il a plus de 15 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique, en ayant été à la fois Senior Executive dans une compagnie de biotechnologie cotée et consultant pour des clients des secteurs privé ou public. Auparavant il était Vice President du Corporate and Business Development de VaxGen Inc une compagnie de biotechnologie cotée. Il a également été au Board of Directors de Celltrion, Inc, une compagnie biopharmaceutique. Piers était anciennement Vice-Président de Mercer Management Consulting (Oliver Wyman), à la tête du bureau de San Francisco. Il menait ainsi des projets industriels, de stratégie et de marketing avec un focus sur les sciences de la vie.

* CDD jusqu'à fin juin 2010

17.1.2 Organisation des activités de la Société

La gouvernance de Néovacs est assurée par un Conseil d'Administration dirigé par un Président non exécutif et par un Directeur Général exécutif. Le conseil d'Administration se réunit 6 à 7 fois par an. Deux comités sont constitués de manière permanente : le comité de rémunération et le comité scientifique (Cf. 16.3).

La Société comporte 19 salariés et dirigeants à la date d'enregistrement du présent document, 17 sont dédiés à la plateforme technologique de développement des produits, les 2 autres salariés étant affectés aux tâches administratives, financières et commerciales.

- Direction générale

Guy-Charles Fanneau de La Horie, Directeur Général, anime les organes de direction de la Société. Il supervise la politique commerciale, la stratégie de recherche et développement et assure la coordination entre les différents départements.

- Département recherche et préclinique :

Le département recherche et préclinique identifie de nouvelles cibles potentielles, met au point les Kinoïdes et les teste in vitro et sur des modèles animaux. Il met au point les méthodes de dosage et de mesure des anticorps. Il élabore et met en place le plan de développement préclinique.

- Département développement pharmaceutique et production

Le département développement pharmaceutique et production optimise la formule des Kinoïdes élaborés par le département R&D, élabore et met en place un plan de développement de la formulation. Il Identifie des sous-traitants pour la fabrication selon les normes BPF, transfère la technologie et gère les campagnes de mise au point et fabrication des produits.

- Département développement clinique, affaires réglementaires

Le département développement clinique, affaires réglementaires élabore la stratégie de développement clinique, la valide auprès de Leaders d'Opinion, identifie les prestataires de service pour conduite d'essais clinique et gère la constitution des dossiers réglementaires nécessaires en relation avec les autorités de tutelle. Il communique les résultats obtenus dans des revues scientifiques et dans des congrès internationaux.

- Direction administrative et financière

Le département assure l'établissement des comptes de la société en liaison avec l'expert comptable, assure le contact avec les Commissaires aux Comptes et gère l'ensemble des processus administratifs de la société, incluant la paie, les achats, la gestion des locaux.

17.1.3 Effectifs

Evolution des effectifs moyens au cours des 3 dernières années :

	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
Cadres	13	12	15
Non cadres	3	4	4
Total	16	16	19

A la date du présent document, l'effectif de la Société s'élève à 19 salariés (16 cadres, 3 non cadres).

Trois salariés sont employés à temps partiel et un salarié est employé selon un contrat de travail à durée déterminée.

L'effectif de la Société est stable : il était de 17 salariés au 31 décembre 2007 et de 19 salariés au 31 décembre 2008.

Au sein de la Société, la répartition hommes/femmes est 48/52%. L'âge moyen du personnel est de 42 ans et l'ancienneté moyenne de 4,5 ans.

La société n'a pas de perspective d'embauche importante. Elle pourrait être amenée à recruter 2 à 3 personnes sur les 12 prochains mois.

17.1.4 Ressources humaines

Les contrats de travail des salariés français sont soumis à la convention collective « *Pharmacie : fabrication et commerce des produits à usage pharmaceutique, parapharmaceutique et vétérinaire* ».

La Société estime avoir de bonnes relations avec son personnel.

- Hommes clés

Les hommes clés de la Société sont indiqués dans le tableau ci-après :

Nom	Fonction	Ancienneté
Guy-Charles Fanneau de la Horie	Directeur Général	15 mai 2006
Michel Finance	Directeur Général Adjoint et Directeur Financier	23 novembre 2009
Bernard Fanget	Directeur production	1 ^{er} juillet 2005
Pierre Vandepapeliere	Directeur du développement clinique	15 juin 2008
Piers Whitehead	Directeur du développement Corporate	1 ^{er} septembre 2009
Géraldine Grouard-Vogel	Directeur recherche	17 juin 2005
Olivier Dhellin	Directeur du Développement Pharmaceutique	14 mars 2005

Les contrats de travail de ces salariés clés ne font pas apparaître de clauses spécifiques susceptibles d'entraîner des engagements particuliers de la Société (notamment, pas d'avantages en matière de retraite supplémentaire), à l'exception de deux cadres qui bénéficient de clause d'indemnité de rupture spécifique :

- **Monsieur Pierre Vandepapeliere** bénéficierait, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative de la Société pour un motif autre qu'une faute grave ou lourde et en plus de l'indemnité légale de licenciement, d'une indemnité spécifique de rupture égale à 6 mois de salaire brut de base hors bonus et hors primes, incluant le paiement des salaires mensuels dus au titre du préavis qui ne serait pas effectué (soit du fait de la Société soit du fait du salarié).
- **Monsieur Guy-Charles Fanneau de la Horie** bénéficierait, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative de la Société, pour un motif autre qu'une faute grave ou lourde, en plus de l'indemnité légale de licenciement, d'une somme correspondant à 3 mois de salaire (salaire mensuel brut de base, hors bonus et primes). Son contrat de travail précise également que cette disposition ne s'appliquera pas en cas de rupture du contrat de travail consécutive à l'acquisition de la Société donnant lieu à l'exercice par Guy-Charles Fanneau de la Horie de tout ou partie des BCE qui lui auraient été attribués par le Conseil d'administration.

En plus de ses fonctions salariées qu'il occupe depuis le 15 mai 2006, Monsieur Guy-Charles Fanneau de la Horie est Directeur Général (mandataire social) de la Société. Il est rémunéré au titre de ses fonctions de mandataire social (3.166,66 € bruts par mois).

- Politique de rémunération

Données générales

	Au 31/12/2007	Au 31/12/2008	Au 31/12/2009
Effectif	17	19	19
Montant des rémunérations brutes	1.048.650 €	1.102.281 €	1.149.121

Structure de la rémunération

En plus de leur salaire de base et d'une prime d'ancienneté (prévue par la convention collective), les salariés de la Société bénéficient d'un bonus annuel reposant sur les performances et déterminé en fonction d'objectifs à atteindre au niveau de la Société fixés par le conseil d'administration ainsi que d'objectifs personnels.

Le montant de ce bonus est limité à un certain pourcentage du salaire annuel brut (allant jusqu'à 30% du salaire annuel brut pour Messieurs Piers Whithead et Pierre Vandepapeliere).

▪ Statut collectif

La Société applique la convention collective « *Pharmacie : fabrication et commerce des produits à usage pharmaceutique, parapharmaceutique et vétérinaire* ».

Il n'existe pas d'accords d'entreprise ni d'usages d'entreprise.

▪ Durée du travail

La durée du travail au sein de la Société est de 35 heures par semaine.

▪ Représentation du personnel

Deux délégués du personnel (un membre titulaire, un membre suppléant) ont été élus en mai 2007.

La représentation du personnel au sein de la Société est actuellement assurée par le délégué du personnel titulaire, le délégué du personnel suppléant ayant démissionné.

Les relations avec le représentant du personnel sont bonnes.

▪ Prévoyance/Mutuelle/retraite supplémentaire

L'ensemble du personnel de la Société bénéficie d'un régime de prévoyance dont les conditions sont prévues par la convention collective.

Par ailleurs, les salariés employés selon contrat de travail à durée indéterminée bénéficient d'un régime de frais de santé (mutuelle).

Aucun régime de retraite supplémentaire n'est mis en place au sein de la Société.

17.2 PARTICIPATIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX

	<i>Nombre d'actions détenues dans la Société</i>	<i>% du capital</i>	<i>BSA</i>	<i>BCE</i>	<i>Obligations convertibles</i>	<i>BSA – C*</i>
M. Jean-Jacques Bertrand	1	0%	508	670	0	0
M. Guy Charles Fanneau de La Horie	1	0%	0	3.392	0	0
M. Daniel Zagury	1.223	1,45%	0	0	0	0
Novartis Venture Fund représenté par M. Florent Gros	19.204	22,80%	0	0	5.381	5.381
Truffle Capital représenté par M. Philippe Pouletty	41.398	49,14%	0	0	2.665	2.665
OTC Asset Management représenté par M. Michel Gomart	8.841	10,49%	0	0	1.454	1.454
M. Thomas Kundig	1	0%	300	0	0	0
M. René Goedkoop	1	0%	300	0	0	0

*Cf. 21.1.4

INFORMATION SUR LES BSA*			
	Plan n°1 : BSA 2003	Plan n°2 : BSA 2005	Plan 3 : BS A 2008
Date d'assemblée	26/11/2003	16/05/2005	27/06/2008
Date du conseil d'administration			
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou être achetées dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par:	100	408	600
Bénéficiaires			
M. Jean-Jacques Bertrand	100	408	
M. Thomas Kundig			300
M. René Goedkoop			300
Point de départ d'exercice des options	26/11/2003	16/05/2005	27/06/2008
Date d'expiration	26/11/2013	16/05/2015	27/06/2013
Prix de souscription ou d'achat	196,36€	312,95€	268€
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	Exerçables librement à ce jour	Exerçables librement à ce jour	600 exerçables à raison d'1/48 ^{ème} par mois sur 48 mois à compter du 1 ^{er} juillet 2008
Nombre d'actions souscrites à la date de visa sur le Prospectus	0	0	0
BSA annulés durant l'exercice	0	0	0
BSA restants	100	408	600

(*) BSA existants au 31 décembre 2009. Voir § 21.1.4.6 pour les nouveaux engagements d'émission de BSA pris par le Conseil d'Administration du 15 février 2010 sous condition de l'admission aux négociations et de la première cotation de la Société sur le marché Alternext de Nyse Euronext Paris.

INFORMATION SUR LES BCE			
	Plan n°3 : BCE 2005	Plan n°4 : BCE 2006	Plan 5 : BC E 2007
Date d'assemblée	16/05/05	05/12/2006	11/04/2007
Date du conseil d'administration	17/01/2006 et 24/10/2006	15/06/2007	6/07/2007 et 5/09/2007
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou être achetées dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par:	815	300	6.108
Bénéficiaires			
M. Guy-Charles Fanneau De La Horie	615	100	2.677
M. Jean Jacques Bertrand			670
Point de départ d'exercice des options	16/05/2005	5/12/2006	27/06/2008
Date d'expiration	16/05/2010	05/12/2011	11/04/2007
Prix de souscription ou d'achat	312,95€	313€	335€
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	<p>- 550 BCE exerçables librement à ce jour</p> <p>- 65 BCE exerçables comme suit : 12 BCE aux 1^{er} février, mars, avril, mai 2010 ; 17 BCE au 1^{er} juin 2010 ; dont 32 BCE (50 % du solde non exerçable) exerçables en cas d'introduction en bourse (si levée de fonds d'au moins 15M€)</p>	<p>- 89 BCE exerçables librement à ce jour</p> <p>- 11 BCE exerçables comme suit : 2 BCE aux 1^{er} février, mars, avril, mai 2010 3 BCE exerçables au 1^{er} juin 2010 Dont 5 BCE (50% du solde non exerçable) exerçables en cas d'introduction en bourse (si levée de fonds d'au moins 15M€)</p>	<p>Pour Guy Charles F de la Horie + Jean Jacques Bertrand (cumulé): - 836 BCE 2007 exerçables en cas de 1^{ère} injection sans effet indésirable dans la phase II d'étude du TNF-K dans le RA (Tracker).</p> <p>- 630 BCE 2007 exerçables comme suit : 34 BCE au 18 de chaque mois à compter du 18 janvier 2010 et ce jusqu'au 18 mai 2011 ; 52 BCE le 18 juin 2011 ; dont 30% du solde non exercé des BCE, deviennent exerçables en cas d'IPO qualifiée de réussie par le CA.</p>
Nombre d'actions souscrites à la date de visa sur le Prospectus	0	0	0
BCE annulés	50	125	2 021
BCE restants	765	175	4.087

17.3 ACCORD PREVOYANT UNE PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE

17.3.1 Contrats d'intéressement et de participation

Néovacs n'a mis en place aucun contrat d'intéressement ou de participation à la date de visa sur le présent Prospectus.

17.3.2 Options consenties aux salariés

Le tableau ci-dessous récapitule le nombre et les principales caractéristiques des options de souscription consenties aux salariés à la date d'enregistrement du présent document:

	Plan n°1 : BCE 2003	Plan n°2 : BCE 2003	Plan n°3 : BCE 2005	Plan n°4: BCE 2006	Plan n°5 : BCE 2007
Date d'assemblée	26/11/2003	26/11/2003	16/05/2005	12/05/2006	11/04/2007
Date du conseil d'administration	NA	18/03/2004, 11/05/2004, 28/09/04 et 26/11/2004	17/01/2006 et 24/10/2006	2/15/2007	06/07/2007, 5/09/07
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou être achetées	848	393	815	300	6.108
Bénéficiaires	6 salariés	7 salariés	M. Guy-Charles FANNEAU de la HORIE (615) 3 salariés	M. Guy-Charles FANNEAU de la HORIE (100) 4 salariés	M. Guy-Charles FANNEAU de la HORIE (2.677), Jean Jacques Bertrand (670) 12 salariés
Point de départ d'exercice des BCE	26/11/2003	11/26/2004	16/05/2005	12/05/2006	11/04/2007
Date d'expiration	26/11/2013	11/26/2014	16/05/2010	12/05/2011	11/04/2012
Prix de souscription ou d'achat	196,36 €	196,36 €	312,5 €	313,0 €	335,0 €
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	90% exerçables par 1/48ème par mois à compter du 26 novembre 2003 et 10% en fonction de la réalisation d'objectifs	1/48ème par mois à compter du 26 novembre 2004	25% au 1er anniversaire de l'entrée dans la société, 1/36ème du solde, mensuellement sur 36 mois d'emploi à plein temps. Exercice accéléré de 50% du solde non exercé en cas d'introduction en bourse avec un montant levé supérieur à 15M€	Pour Guy-Charles FANNEAU de la HORIE : 25% au 1er anniversaire de l'entrée dans la société ; 1/36ème du solde, mensuellement sur 36 mois d'emploi à plein temps. Pour les Salariés, 1/48ème par mois à partir d'un an de présence à compter du 5/12/06. Exercice accéléré de 50% du solde non exercé en cas d'introduction en bourse (si montant levé supérieur à 15M€) pour Guy Charles de la Horie ou de 30% si introduction en bourse réussie pour les salariés	25% en fonction d'objectifs, 25% à compter d'un an de présence à compter du 18/06/07, 25% à compter de la 2ème année de présence à compter du 18 juin 2007, le solde par tranche de 1/24ème par mois, entre le 25ème et le 48ème mois de présence à compter du 18/06/07, soit à partir du 18/06/09 et jusqu'au 18/06/11. Exercice accéléré de 30% du solde non exercé en cas d'introduction en bourse réussie
Nombre d'actions souscrites à la date de visa sur le Prospectus	50	0	0	0	0
BCE annulés / caducs	773	383	50	125	2 021
BCE restants	25	10	765	175	4.087

Par ailleurs, il est précisé que l'assemblée générale du 15 février 2010 a autorisé des plans d'options de souscription ou d'achats d'actions, de BSA et d'actions gratuites qui sont décrits au §21.1.1.4 et que le Conseil d'Administration a pris l'engagement d'émettre et d'attribuer des BSA, des OSA et des actions gratuites sous conditions de l'admission aux négociations et de la première cotation de la Société sur le marché Alternext de Nyse Euronext Paris (Cf. §21.1.4.6).

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES AU 31 DECEMBRE 2009

Le tableau ci-dessous indique la répartition du capital et des droits de vote de la Société au cours des 3 dernières années :

Evolution de l'actionnariat sur 3 ans						
Actionnaires	31/12/2009		31/12/2008		31/12/2007	
	Nb d'actions	% DDV et capital	Nb d'actions	% DDV et capital	Nb d'actions	% DDV et capital
Famille Zagury	6 567	7,80%	6 567	7,80%	6 567	10,78%
M. Jean François Bensahel	2 044	2,43%	2 044	2,43%	2 044	3,36%
Sous total fondateurs	8 611	10,22%	8 611	10,22%	8 611	14,14%
Fonds gérés par Truffle Capital*	41 398	49,14%	41 397	49,14%	33 864	55,59%
Novartis Venture Fund	19 204	22,80%	19 204	22,80%	7 463	12,25%
OTC Asset Management	8 841	10,49%	8 841	10,49%	3 434	5,64%
Sous total investisseurs	69 443	82,43%	69 442	82,43%	44 761	73,48%
Personnes physiques	2 348	2,79%	2 348	2,79%	2 298	3,77%
Société THE NEPHEWS Ltd	1 234	1,46%	1 234	1,46%	1 234	2,03%
Société ALPHA FI	999	1,19%	999	1,19%	999	1,64%
DEBIOINNOVATION	834	0,99%	834	0,99%	834	1,37%
Comité scientifique	634	0,75%	634	0,75%	634	1,04%
Société Korian	0	0,00%	0	0,00%	809	1,33%
Société JAPAN CLINIC	138	0,16%	138	0,16%	138	0,23%
Administrateurs	5	0,01%	6	0,01%	3	0,00%
Autres actionnaires	6 192	7,35%	6 193	7,35%	6 949	11,41%
Actions auto détenues	0	0,00%	0	0%	592	0,97%
TOTAL	84 246	100%	84 246	100,00%	60 913	100,00%

* Truffle Capital est la société de gestion des fonds actionnaires suivants : FCPR Truffle Venture, FCPI Europe Innovation 2002, FCPI Europe Innovation 2003, FCPI Europe Innovation 2004, FCPI UFF 2005, FCPI Europe Innovation 2006 et FCPR Truffle Capital 2

Présentation des fonds d'investissements présents au capital de Néovacs :

- Truffle Capital :

Fondée en 2002 à Paris, Truffle Capital est un leader européen du capital-risque qui investit dans les domaines des Technologies de l'Information, des Sciences de la Vie et de l'Energie / Développement Durable. Fort d'environ 400 millions d'euros gérés, Truffle Capital est dirigée par une équipe de quatre associés aux expériences entrepreneuriales et d'investissements réussies, tant en Europe que dans la Silicon Valley.

Truffle Capital a fortement diversifié ses investisseurs de base, depuis sa création et a ainsi développé des partenariats avec :

- Des investisseurs institutionnels (compagnies d'assurance, banques, sociétés, fonds de fonds) pour laquelle Truffle Capital a créé une gamme de fonds institutionnels.
- Des investisseurs de détail (particuliers) pour qui Truffle Capital a développé des fonds de détail (FCPI, Holdings Incubatrices) destinés à être distribués par les banques de détail avec lequel il a été établi des accords pluriannuels de distribution.

- Novartis Venture Fund

Créée en 1996, Novartis Venture Fund est le leader mondial du capital risque dans le domaine de la santé. Novartis Venture Fund est la filiale spécialisée en Capital Risque du groupe Novartis. Novartis Venture Fund gère environ 750m USD et est présent à Bâle en Suisse et à Cambridge, MA USA. En 2009, le portefeuille a augmenté de douze nouveaux investissements et compte aujourd'hui plus de 60 participations actives. L'objectif des investissements est d'assurer un retour financier et stimuler le développement de nouveaux produits thérapeutiques.

- OTC Asset Management

OTC Asset Management est une société de gestion de portefeuille agréée par l'AMF en août 2001 dédiée à l'investissement dans des entreprises majoritairement non cotées. Indépendante, son capital est détenu à 100% par ses collaborateurs. Au 30 juin 2009, OTC gère 337M€ au travers de 16 OPCVM. Depuis 2001, 110 PME ont été financées grâce à la collecte réalisée sur les OPCVM. L'objectif d'OTC Asset Management est d'effectuer une gestion diversifiée, non indicielle, en fonction des opportunités du marché.

18.2 DROITS DE VOTE DOUBLE

Conformément aux dispositions du code de commerce, toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire bénéficieront à compter de la première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext de Nyse Euronext Paris d'un droit de vote double de celui conféré aux autres actions eu égard à la quotité de capital social qu'elles représentent.

18.3 CONTROLE DE L'EMETTEUR

A la date du présent Document, aucun actionnaire ne détient à lui seul le contrôle de la Société.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'autre accord que celui présenté ci-après et relatif à la conclusion d'un projet de pacte d'actionnaires post introduction portant sur une sortie conjointe, il n'existe pas d'accord dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, avoir une incidence sur le contrôle de la Société. Les fonds FCPR Truffle Venture, FCPI Europe Innovation 2002, FCPI Europe Innovation 2003, FCPI Europe Innovation 2004, FCPI UFF 2005, FCPI Europe Innovation 2006 et FCPR Truffle Capital 2 sont gérées par une même société de gestion Truffle Capital). L'ensemble des autres fonds sont gérés de façon autonome par des sociétés de gestion distinctes. Bien qu'ayant un poids prépondérant dans le capital de Néovacs sans en avoir le contrôle exclusif, les fonds gérés par Truffle Capital ne disposent que de 2 sièges au conseil d'administration sur un total de 8. Cette répartition au sein du conseil garantit que le contrôle ne soit pas exercé de manière abusive.

Pacte d'actionnaires :

Les principaux actionnaires de la Société Néovacs indiquent être sur le point de signer un pacte d'actionnaires dans lequel les fonds gérés par Truffle Capital, Novartis Venture Funds ainsi que la société OTC Asset Management ont mis en place une politique de cession commune pour une offre de tout tiers non actionnaire ainsi que de tout actionnaire existant de Neovacs, offre qui porterait sur au moins 50 % du capital de la Société ou 50% des actifs de la Société.

Il est toutefois précisé que les actionnaires ont déclaré ne pas avoir mis en place une politique commune relative à la gestion de la société et n'entendent pas en conséquence déclarer une action de concert vis-à-vis de Neovacs à l'occasion de la signature de ce pacte.

18.4 ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE

A la connaissance de la Société et à la date de visa sur le présent Prospectus, il n'existe aucun accord dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement de son contrôle.

19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

19.1 TRANSACTIONS AVEC LES PARTIES LIEES (Cf § 20.1.2.1 NOTE 20)

- Exercice clos le 31 décembre 2009

La Société Néovacs a comptabilisé en charge 80 000 € au cours de l'exercice clos 2008 au titre de prestation de services auprès de la société Médecine et Innovation dont le gérant est Monsieur Daniel Zagury, actionnaire de la Société et administrateur.

- Exercice clos le 31 décembre 2008

La Société Néovacs a comptabilisé en charge 80 000 € au cours de l'exercice clos 2008 au titre de prestation de services auprès de la société Médecine et Innovation dont le gérant est Monsieur Daniel Zagury, actionnaire de la Société et administrateur.

Médecine et Innovation a pour activité la recherche dans le domaine des kinoïdes. Médecine & Innovation met à la disposition de Néovacs ses compétences techniques et scientifiques spécifiques dans le domaine des kinoïdes pour accomplir notamment les missions suivantes :

- Contribuer au programme de Recherche et de Développement de Néovacs dans le domaine des kinoïdes en apportant sa contribution intellectuelle et scientifique ;
- Rédiger des rapports sur l'avancement des recherches et les applications thérapeutiques ;
- Former les chercheurs de Néovacs ;
- Participer à des réunions avec des tiers dans le cadre des travaux de recherche.

- Exercice clos le 31 décembre 2007

Les emprunts obligataires émis en 2007 ont été souscrits par des actionnaires de la société et ont donné lieu à l'enregistrement de charges financières de 78 505 € sur l'exercice, conformément aux contrats d'émission.

Par ailleurs, Néovacs a comptabilisé en charge 80 000 € au titre de prestations de service auprès de la société Médecine et Innovation dont le gérant est un actionnaire de la société, également administrateur.

La société a réalisé un chiffre d'affaires de 127 000 € avec Debiopharm (actionnaire de Debioinnovation) dans le cadre du contrat de licence signé le 16 juin 2005 octroyant à Debiopharm une licence exclusive et mondiale sur un produit spécifique faisant l'objet de travaux de recherche par Néovacs. Ce contrat a été rompu en date du 8 juin 2007 (Cf. : §20.1.2.1 notes 14.1 et 16).

**19.2 RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES
CONVENTIONS REGLEMENTEES (EXERCICE SOCIAL CLOS LE 31
DECEMBRE 2009)**

NEOVACS

**RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES
SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES**

(Exercice clos le 31 décembre 2009)

RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES

(Exercice clos le 31 décembre 2009)

Aux Actionnaires
Neovaes
3-5 impasse Reille
75014 Paris

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence de conventions mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de celles dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attache à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Conventions autorisées au cours de l'exercice

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention conclue au cours de l'exercice et soumise aux dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce.

Conventions approuvées au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie durant l'exercice

Par ailleurs, en application du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, approuvées au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

Société d'expertise comptable inscrite au tableau de l'ordre de Paris - Ile de France • Strasbourg - Alsace • Lille - Nord Pas de Calais • Loiraine • Lyon - Rhône Alpes • Provence - Côte d'Azur - Corse • Pays de Loire • Rouen - Normandie • Toulouse - Midi Pyrénées.
Société de commissariat aux comptes membre de la compagnie régionale de Versailles. Bureaux : Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Metz, Nantes, Neuilly-sur-Seine, Poitiers, Rennes, Rouen, Sophia Antipolis, Strasbourg, Toulouse.
Société Anonyme au capital de 2 510 460 €. RCS Nanterre B 672 006 483 - code APE 6920 Z - TVA n° FR 76 672 006 483
Siret 672 006 483 00362 - Siège social : 63, rue de Villiers 92208 Neuilly-sur-Seine cedex.

Accord d'investissement et pacte d'actionnaires entre NEOVACS, la société NOVARTIS VENTURE FUND, les fonds gérés par INVEST IN EUROPE SAS, d'une part, et par la société OTC Asset Management, d'autre part

Le Conseil d'Administration a autorisé en date du 13 juin 2007 la conclusion d'un accord d'investissement entre votre société, la société NOVARTIS VENTURE FUND et les fonds gérés par la société INVEST IN EUROPE SAS aux termes duquel le fonds NOVARTIS VENTURE FUND a accepté d'apporter 5 millions d'euros et la société INVEST IN EUROPE SAS un montant variable d'au moins 1 149 720 euros à souscrire en actions de préférence. Par ailleurs, les investisseurs ont posé comme condition de leur engagement d'investir que les actionnaires de la société concluent avec eux un pacte d'actionnaire auquel serait partie votre société, ledit pacte d'actionnaires ayant été signé le 18 juin 2007. Ce dernier prévoit notamment les modalités de gouvernance ainsi que les conditions de cession des actions.

Le Conseil d'administration a également autorisé en date du 13 décembre 2007 la conclusion d'un avenant à l'accord d'investissement du 18 juin 2007 entre Neovacs et les fonds gérés par la société OTC Asset Management aux termes duquel les fonds OTC Entreprise 2 et OTC Entreprise 3 s'engagent à investir dans Neovacs dans les conditions prévues à l'accord d'investissement initial. Au titre de cet avenant, les fonds OTC Entreprise 2 et OTC Entreprise 3 s'accordent à investir 2 300 780 euros et à souscrire à 6 868 bons de souscription d'actions de préférence de catégories B à un prix d'émission de 335 euros par actions, ainsi qu'à 6 868 options « BSA Ratchet » donnant droit à des bons de souscription d'actions de préférence de catégorie B. Ces fonds ont également adhéré au pacte d'actionnaires ci-dessus.

Contrat de travail entre la société NEOVACS et M. Guy-Charles Fanneau de la Horie, Directeur Général

Un contrat de travail est conclu entre la société NEOVACS et Monsieur Guy-Charles Fanneau de la Horie, Directeur Général. Ce contrat à durée indéterminée définit les conditions d'emploi de Monsieur Fanneau de la Horie en qualité de Directeur du développement pharmaceutique et de l'expansion internationale avec un statut de cadre supérieur dirigeant. Au titre de ce contrat Monsieur Fanneau de la Horie perçoit une rémunération annuelle fixe et un bonus annuel potentiel de 35% du salaire fixe sous réserve de la réalisation effective dans les délais prévus des objectifs professionnels définis par le Conseil d'administration sur proposition du Comité de Rémunération. Ces éléments sont réévalués chaque année. Le contrat prévoit également un avantage en nature sous forme de mise à disposition d'un véhicule de fonction.

Convention de prestation de services avec la société Médecine et Innovation

Le Conseil d'administration a autorisé, en date du 18 octobre 2005, la conclusion d'une convention de prestation de services avec la société Médecine et Innovation dont le gérant est Monsieur Daniel Zagury, représentant permanent de la société Invest In Europe SAS au conseil d'administration de Neovacs et gérant de la société Médecine et Innovation. Au titre de cette convention, la société Médecine et Innovation met à la disposition de la société NEOVACS ses compétences scientifiques et techniques spécifiques dans le domaine des kinômes pour contribuer au programme de R&D en apportant sa contribution scientifique et intellectuelle, former les scientifiques de la société NEOVACS et organiser des réunions avec des tiers dans le cadre de travaux de recherches.

Cette convention a été prolongée à plusieurs reprises par voie d'avenants. Le terme de la présente convention est dorénavant le 30 septembre 2010. Le montant des honoraires facturés par la société Médecine et Innovation à NEOVACS s'élève à 80 000 euros hors taxes au titre de l'exercice 2009.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Neuilly-sur-Seine, le 27 janvier 2010

Le commissaire aux comptes

PricewaterhouseCoopers Audit



Pierre Riou
Associé

**19.3 RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES
CONVENTIONS REGLEMENTEES (EXERCICE SOCIAL CLOS LE 31
DECEMBRE 2008)**

NEOVACS

**RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES
SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES**

(Exercice clos le 31 décembre 2008)

**RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES
SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES**

(Exercice clos le 31 décembre 2008)

Aux Actionnaires
NEOVACS
59 avenue Victor Hugo
75016 Paris

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de Commissaire aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence de conventions mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de celles dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article R.225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Conventions autorisées au cours de l'exercice

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention conclue au cours de l'exercice et soumise aux dispositions de l'article L.225-38 du Code de commerce.

Conventions approuvées au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie durant l'exercice

Par ailleurs, en application du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, approuvées au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

Société d'expertise comptable inscrite au tableau de l'ordre de Paris - Ile de France - Strasbourg - Alsace - Lille - Nord Pas de Calais - Lorraine - Lyon - Rhône Alpes - Provence - Côte d'Azur - Corse - Pays de Loire - Rouen - Normandie - Toulouse - Midi Pyrénées.
Société de commissariat aux comptes membre de la compagnie régionale de Versailles. Bureaux : Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Metz, Nantes, Neuilly-sur-Seine, Poitiers, Rennes, Rouen, Sophia Antipolis, Strasbourg, Toulouse.
Société Anonyme au capital de 2 510 460 €. RCS Nanterre B 672 006 483 - code APE 6920 Z - TVA n° FR 76 672 006 483
Siret 672 006 483 00362 - Siège social : 63, rue de Villiers 92208 Neuilly-sur-Seine cedex.

Accord d'investissement et pacte d'actionnaires entre NEOVACS, la société NOVARTIS VENTURE FUND et les fonds gérés par INVEST IN EUROPE SAS

Le Conseil d'Administration a autorisé en date du 13 juin 2007 la conclusion d'un accord d'investissement entre votre société, la société NOVARTIS VENTURE FUND et les fonds gérés par la société INVEST IN EUROPE SAS aux termes duquel le fonds NOVARTIS VENTURE FUND a accepté d'apporter 5 millions d'euros et la société INVEST IN EUROPE SAS un montant variable d'au moins 1 149 720 euros à souscrire en actions de préférence. Par ailleurs, les investisseurs ont posé comme condition de leur engagement d'investir que les actionnaires de la société concluent avec eux un pacte d'actionnaire auquel serait partie votre société, ledit pacte d'actionnaires ayant été signé le 18 juin 2007. Ce dernier prévoit notamment les modalités de gouvernance ainsi que les conditions de cession des actions.

Contrat de travail entre la société NEOVACS et M. Guy-Charles Fanneau de la Horie, Directeur Général

Un contrat de travail est conclu entre la société NEOVACS et Monsieur Guy-Charles Fanneau de la Horie, Directeur Général. Ce contrat à durée indéterminée définit les conditions d'emploi de Monsieur Fanneau de la Horie en qualité de Directeur du développement clinique international avec un statut de cadre supérieur dirigeant. Au titre de ce contrat Monsieur Fanneau de la Horie perçoit une rémunération annuelle fixe et un bonus annuel potentiel de 25% du salaire fixe sous réserve de la réalisation effective dans les délais prévus des objectifs professionnels définis par le Conseil d'administration sur proposition du Comité de Rémunération. Ces éléments sont réévalués chaque année. Le contrat prévoit également un avantage en nature sous forme de mise à disposition d'un véhicule de fonction.

Convention de prestation de services avec la société Médecine et Innovation

Le Conseil d'Administration a autorisé, en date du 18 octobre 2005, la conclusion d'une convention de prestation de services avec la société Médecine et Innovation dont le gérant est Monsieur Daniel Zagury, actionnaire à hauteur de 1,44%. Cette convention a été prolongée à plusieurs reprises par voie d'avenants. Le terme de la présente convention est dorénavant le 30 septembre 2009. Le montant des honoraires facturés par la société Médecine et Innovation à NEOVACS s'élève à 80 000 euros au titre de l'exercice 2008.

NEOVACS

Rapport spécial du Commissaire aux comptes sur les conventions réglementées

Exercice clos le 31 décembre 2008 - Page 3

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Fait à Neuilly-sur-Seine, le 18 mai 2009

Le Commissaire aux comptes

PricewaterhouseCoopers Audit



Pierre Riou



**19.4 RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES
CONVENTIONS REGLEMENTEES (EXERCICE SOCIAL CLOS LE 31
DECEMBRE 2007)**

NEOVACS

**RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES
SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES**

(Exercice clos le 31 décembre 2007)

RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES

(Exercice clos le 31 décembre 2007)

Aux Actionnaires
NEOVACS
59 avenue Victor Hugo
75016 Paris

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de Commissaire aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Conventions autorisées au cours de l'exercice

En application de l'article L.225-40 du Code de commerce, nous avons été avisés des conventions qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable du conseil d'administration.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence éventuelle d'autres conventions mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de celles dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article R.225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Nous avons effectué nos travaux selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Société d'expertise comptable inscrite au tableau de l'ordre de Paris - Ile de France • Strasbourg - Alsace • Lille - Nord Pas de Calais • Lorraine • Lyon - Rhône Alpes • Provence - Côte d'Azur - Corse • Pays de Loire • Rouen - Normandie • Toulouse - Midi Pyrénées.
Société de commissariat aux comptes membre de la compagnie régionale de Versailles. Bureaux : Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Metz, Mulhouse, Nantes, Neuilly-sur-Seine, Rouen, Sophia Antipolis, Strasbourg, Toulouse.
Société Anonyme au capital de 2 510 460 €. RCS Nanterre B 672 006 483 - code APE 741 C - TVA n° FR 76 672 006 483
Siret 672 006 483 00362 - Siège social : 63, rue de Villiers 92208 Neuilly-sur-Seine cedex.

Emission d'un emprunt obligataire convertible en actions

Dans le cadre de l'autorisation donnée par l'assemblée générale extraordinaire du 11 avril 2007, un contrat d'emprunt obligataire d'un montant de 350 075 euros a été conclu par la société avec les actionnaires suivants :

- FCPR TRUFFLE VENTURE actionnaire à hauteur de 28,39% du capital,
- FCPI EUROPE INNOVATION 2002 actionnaire à hauteur de 10,40 % du capital,
- FCPI EUROPE INNOVATION 2003 actionnaire à hauteur de 8,72% du capital.

Les caractéristiques de cet emprunt sont les suivantes :

- 1045 obligations au prix unitaire de 335 euros convertibles en actions ;
- Chaque obligation est assortie d'un bon de souscription ;
- Taux d'intérêt de 6% par an, les intérêts étant payables, au choix des souscripteurs, soit en deniers, soit en actions de la société NEOVACS.

Les intérêts comptabilisés sur la période au titre de cet emprunt s'élèvent à 2 508,33 euros.

En date du 6 juillet 2007, l'intégralité des obligations ont été converties en actions de catégorie B.

Accord d'investissement et pacte d'actionnaires entre NEOVACS, la société NOVARTIS VENTURE FUND et les fonds gérés par INVEST IN EUROPE SAS

Le Conseil d'Administration a autorisé en date du 13 juin 2007 la conclusion d'un accord d'investissement entre votre société, la société NOVARTIS VENTURE FUND et les fonds gérés par la société INVEST IN EUROPE SAS aux termes duquel le fonds NOVARTIS VENTURE FUND accepte d'apporter 5 millions d'euros et la société INVEST IN EUROPE SAS un montant variable d'au moins 1 149 720 euros à souscrire en actions de préférence. Par ailleurs, les investisseurs ont posé comme condition de leur engagement d'investir que les actionnaires de la société concluent avec eux un pacte d'actionnaire auquel serait partie votre société, ledit pacte d'actionnaires ayant été signé le 18 juin 2007. Ce dernier prévoit notamment les modalités de gouvernance ainsi que les conditions de cession des actions.

Conventions approuvées au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie durant l'exercice

Par ailleurs, en application de l'article R.225-31 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, approuvées au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

Emprunt obligataire émis en 2006

Dans le cadre de l'autorisation donnée par l'assemblée générale extraordinaire du 2 mai 2006, un contrat d'emprunt obligataire d'un montant de 951 520 euros a été conclu par la société avec les actionnaires suivants :

- FCPR TRUFFLE VENTURE actionnaire à hauteur de 28,39% du capital,
- FCPI EUROPE INNOVATION 2003 actionnaire à hauteur de 8,72% du capital.

Les caractéristiques de cet emprunt sont les suivantes :

- 3040 obligations au prix unitaire de 313 euros convertibles en actions ;
- Chaque obligation est assortie d'un bon de souscription ;
- Taux d'intérêt de 6% par an, les intérêts étant payables, au choix des souscripteurs, soit en deniers, soit en actions de la société NEOVACS.

Les intérêts comptabilisés sur la période au titre de cet emprunt s'élèvent à 29 497,12 euros.

En date du 6 juillet 2007, l'intégralité des obligations ont été converties en actions de catégorie A.

Emprunt obligataire émis en 2004

Dans le cadre de l'autorisation donnée par l'assemblée générale du 20 août 2004, un contrat d'emprunt obligataire d'un montant de 1 499 969,35 euros a été conclu par la société avec les actionnaires suivants :

- FCPR TRUFFLE VENTURE actionnaire à hauteur de 28,39 % du capital,
- FCPI EUROPE INNOVATION 2002 actionnaire à hauteur de 10,40 % du capital,
- FCPI EUROPE INNOVATION 2003 actionnaire à hauteur de 8,72% du capital.

Les caractéristiques de cet emprunt sont les suivantes :

- 4793 obligations au prix de 312,95 euros convertibles en actions ;
- Taux d'intérêt de 6% par an, les intérêts étant payables, au choix des souscripteurs soit en deniers, soit en actions de la société NEOVACS.

Les intérêts comptabilisés sur la période au titre de cet emprunt s'élèvent à 46 499,05 euros.

En date du 6 juillet 2007, l'intégralité des obligations ont été converties en actions de catégorie A.

NEOVACS

Rapport spécial du Commissaire aux comptes sur les conventions réglementées
Exercice clos le 31 décembre 2007 - Page 4

Contrat de travail entre la société NEOVACS et M. Guy-Charles Fanneau de la Horie, Directeur Général

Un contrat de travail est conclu entre la société NEOVACS et Monsieur Guy-Charles Fanneau de la Horie, Directeur Général. Ce contrat à durée indéterminée définit les conditions d'emploi de Monsieur Fanneau de la Horie en qualité de Directeur du développement clinique international avec un statut de cadre supérieur dirigeant. Au titre de ce contrat Monsieur Fanneau de la Horie perçoit une rémunération annuelle fixe et un bonus annuel potentiel de 25% du salaire fixe sous réserve de la réalisation effective dans les délais prévus des objectifs professionnels définis par le Conseil d'administration sur proposition du Comité de Rémunération. Ces éléments sont réévalués chaque année. Le contrat prévoit également un avantage en nature sous forme de mise à disposition d'un véhicule de fonction.

Convention de prestation de services avec la société Médecine et Innovation

Le Conseil d'Administration a autorisé, en date du 18 octobre 2005, la conclusion d'une convention de prestation de services avec la société Médecine et Innovation dont le gérant est Monsieur Daniel Zagury, actionnaire à hauteur de 2,01%. Cette convention a été prolongée à plusieurs reprises par voie d'avenants. Le terme de la présente convention est dorénavant le 30 septembre 2008. Cette convention sera renouvelable par voie d'avenant à l'échéance de ce terme pour une période de 12 mois. Le montant des honoraires facturés par la société Médecine et Innovation à NEOVACS s'élève à 80 000 euros au titre de l'exercice 2007.

Fait à Neuilly-sur-Seine, le 13 juin 2008

Le commissaire aux comptes

PricewaterhouseCoopers Audit



Pierre Riou



20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE

20.1 INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES

20.1.1 Comptes consolidés

Non applicable

20.1.2 Comptes annuels des exercices clos le 31 décembre 2009, le 31 décembre 2008 et le 31 décembre 2007

20.1.2.1 Comptes annuels pour les exercices clos au 31 décembre 2009, au 31 décembre 2008 et au 31 décembre 2007

BILAN ACTIF

En Euros	31/12/2009			31/12/2008	31/12/2007
	Brut	Amort. dépréciat .	Net	Net	Net
ACTIF IMMOBILISE (Note 3)					
Immobilisations incorporelles					
Concessions, brevets, licences, logiciels, dits & val. similaire	66 612	44 070	22 542	25 440	28 392
Immobilisations corporelles					
Installations techniques, matériel et outillage industriels	130 254	80 739	49 515	51 982	60 863
Autres immobilisations corporelles	124 267	87 538	36 729	40 219	37 591
Immobilisations financières (2)					
Participations				4 913	10 061
Autres immobilisations financières	57 888		57 888	57 888	33 050
	379 021	212 347	166 674	180 444	169 957
ACTIF CIRCULANT					
Créances (3) (Note 4)					
Clients et comptes rattachés	23 981		23 981	48 981	73 981
Autres créances	2 027 787		2 027 787	1 062 811	980 557
Valeurs mobilières de placement (Note 5)					
Actions propres				1	1
Autres titres	2 284 000		2 284 000	1 033 059	572 453
Instruments de trésorerie (Note 6)				3 900 000	1 000 000
Disponibilités (Note 7)	4 460		4 460	2 376 836	1 205 017
Charges constatées d'avance (3) (Note 8)	16 716		16 716	100 410	3 326
	4 356 944		4 356 944	8 522 098	3 835 334
Écarts de conversion Actif	57 867		57 867	56 100	1 067
TOTAL GÉNÉRAL	4 793 832	212 347	4 581 485	8 758 640	4 006 359
(1) Dont droit au bail					
(2) Dont à moins d'un an (brut)					
(3) Dont à plus d'un an (brut)					

BILAN PASSIF

	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
En Euros	Net	Net	Net
CAPITAUX PROPRES (Note 9)			
Capital (dont versé : € 1 263 690)	1 263 690	1 272 570	913 695
Primes d'émission, de fusion, d'apport	22 635 355	22 617 596	14 679 523
Réserves réglementées		8 880	8 880
Report à nouveau	-18 563 327	-13 930 823	-9 175 943
Résultat de l'exercice (bénéfice ou perte)	-6 890 734	-4 632 503	-4 754 881
	-1 555 016	5 335 719	1 671 275
AUTRES FONDS PROPRES	1 260 307	1 231 329	300 000
Avances conditionnes (Note 10)			
PROVISIONS			
Provisions pour risques (Note 11)	57 867	56 100	1 067
	57 867	56 100	1 067
DETTES (1)			
Emprunts obligataires convertibles (Note 13)	3 239 218		170 594
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédit (2)	4 720	8 829	8 258
Emprunts et dettes financières – Autres (3) (Note 14)	713 616	950 374	884 050
Fournisseurs et comptes rattachés	312 071	705 502	674 593
Dettes fiscales et sociales	496 263	445 076	272 145
Autres dettes	52 439	23 981	24 377
	4 818 327	2 133 762	2 034 017
Écarts de conversion Passif (Note 15-2)		1 730	
TOTAL GENERAL	4 581 485	8 758 640	4 006 359
(1) Dont à plus d'un an (a)	1 770 561	1 808 897	2 044 044
(1) Dont à moins d'un an (a)	4 308 072	1 556 194	289 972
(2) Dont concours bancaires courants et soldes créditeurs de banque			
(3) Dont emprunts participatifs			

(b) A l'exception des avances et acomptes reçus sur commandes en cours

COMPTE DE RESULTAT

	2009			2008	2007
	France	Exportation	Total	Total	Total
Euros					
Produits d'exploitation (1)					
Ventes de marchandises				14 704	
Production vendue (services)				39 669	126 861
Chiffre d'affaires net				54 373	126 861
Subventions d'exploitation (Note 17)			247 678	1 679 029	
Reprises sur provisions et transfert de charges			122 325	8 166	9 509
Autres produits			195	3 763	3 151
			370 198	1 745 331	139 521
Charges d'exploitation (2)					
Achat de matières premières et autres approvisionnements			686 791	1 093 550	582 490
Autres achats et charges externes (a)			6 161 130	4 259 010	3 094 159
Impôts, taxes et versements assimilés			25 225	27 074	29 070
Salaires et traitements			1 149 121	1 102 281	1 048 650
Charges sociales			512 510	493 223	471 193
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions :					
- Sur immobilisations : dotations aux amortissements			37 674	35 941	32 363
- Sur actif circulant : dotations aux dépréciations				25 000	88 361
Autres charges			174 394	1 149	77
			8 746 845	7 037 228	5 346 364
RESULTAT D'EXPLOITATION			-8 376 648	-5 291 897	-5 206 843
Produits financiers					
D'autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé (3)			24 190	153 435	14 950
Reprises sur dépréciations, provisions et transfert de charges			88 186	1 067	
Différences positives de change			13 758	19 047	26
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement			26 094	65 224	30 815
			152 228	238 773	45 792
Charges financières					
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions			57 867	61 247	2 889
Intérêts et charges assimilées (4)			105 897	69 616	160 175
Différences négatives de change			20 563	7 373	
			184 327	138 236	163 064
RESULTAT FINANCIER			-32 100	100 537	-117 273
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS			-8 408 747	-5 191 360	-5 324 116

COMPTE DE RESULTAT (Suite)

	2009	2008	2007
	Total	Total	Total
Produits exceptionnels			
Sur opérations de gestion	16 567	155 026	
	16 567	155 026	
Charges exceptionnelles			
Sur opérations de gestion	30 821	60	
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions		310	
	30 821	370	
RESULTAT EXCEPTIONNEL (Note 18)	-14 254	154 655	
Impôts sur les bénéfices (Note 19)	-1 532 267	-404 202	-569 235
Total des produits	538 992	2 139 130	185 313
Total des charges	7 429 726	6 771 633	4 940 193
BENEFICE OU PERTE	-6 890 734	-4 632 503	-4 754 881
(a) Y compris :			
- Redevances de crédit-bail mobilier			
- Redevances de crédit-bail immobilier			
(1) Dont produits afférents à des exercices antérieurs			
(2) Dont charges afférentes à des exercices antérieurs			
(3) Dont produits concernant les entités liées			
(4) Dont intérêts concernant les entités liées			

TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE

En Euros	2009	2008	2007
Flux de trésorerie liés activités opérationnelles			
Résultat de l'exercice	-6 890 734	- 4632 503	- 4 754 881
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés aux activités			
Amortissement et dépréciations	7 355	92 920	35 252
Provisions			
Plus / moins-values de cession d'actifs	- 30 821		
Variations du fonds de roulement	-1 036 172	52 832	400 437
Trésorerie nette absorbée par les opérations	- 7 950 372	- 4 486 751	- 4 319 191
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement			
Acquisitions d'actifs immobilisés	- 28 820	- 27 045	- 25 671
Cession / (acquisition) d'instrument financiers courants			
Cession / (acquisition) d'actifs financiers détenus jusqu'à l'échéance		- 24 838	- 1 887
Trésorerie nette provenant des /(absorbée par les) activités d'investissement	- 28 820	- 51 883	- 27 559
Flux de trésorerie liés aux activités de financement			
Produits net de l'émission de l'émission d'actions		8 296 948	8 124 734
Encaissement provenant de nouveaux emprunts	3 200 288	931 329	1 211 140
Remboursements d'emprunts	-238 422	- 157 788	- 2 801 564
Trésorerie nette provenant des activités de financement	2 961 866	9 070 489	6 534 310
Gains / pertes de change sur la trésorerie			
Variation de la trésorerie et des équivalents de trésorerie	- 5017 326	4 531 855	2 187 561
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture (Note 2.15)	7 301 066	2 769 212	581 651
Trésorerie et équivalents de trésorerie à clôture (Note 2.15)	2 283 741	7 301 066	2 769 212

Cadrage de la trésorerie :

En €	2009	2008	2007
VMP	2 284 000	1 033 059	572 453
Instruments de trésorerie		3 900 000	1 000 000
Disponibilités	4 460	2 376 836	1 205 017
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	4 720	8 829	8 258
Trésorerie et équivalents de trésorerie	2 283 740	7 301 066	2 769 212

ANNEXE DES COMPTES ANNUELS

Les informations ci-après constituent l'Annexe des comptes faisant partie intégrante des états financiers de synthèse présentés pour les exercices clos le 31 décembre 2007, 2008 et 2009. Chacun de ces exercices a une durée de douze mois couvrant la période du 1^{er} janvier au 31 décembre.

Les comptes de l'exercice 2009, qui dégagent une perte de 6 890 734 euros, ont été arrêtés le 27 janvier 2010 par le conseil d'administration.

Le bilan, le compte de résultat et les notes annexes sont présentés en Euros.

1. EVENEMENTS MARQUANTS :

Exercice clos le 31 décembre 2009 :

Au cours de l'exercice, la société a procédé à :

- Une réduction de capital en date du 9 juin 2009 par annulation de 592 actions propres rachetées en 2007. Cette opération a ramené le capital social de 1 272 570 € à 1 263 690 € et la réserve indisponible de 8880 € à zéro, la prime d'émission se trouvant en contrepartie portée de 21 419 025,18 € à 21 436 784,18€ (cf. : note 9).
- Une émission, par le Conseil d'Administration, de 9 500 obligations convertibles (OCA-C), dont 4 082 ont été souscrites par les investisseurs pour un total de 3 200 288 € (cf. : note 13).

Le crédit d'impôt recherche relatif à l'exercice 2009 a été comptabilisé sur la ligne « Impôt sur les bénéfices » du compte de résultat pour un montant de 1 532 267 €, et figure en créances pour ce même montant.

La société a bénéficié au cours de l'exercice d'une subvention d'exploitation attribuée par l'INSERM pour un montant total de 247 678 € (cf. : note 17).

Exercice clos le 31 décembre 2008:

Au cours de l'exercice, la société a procédé aux trois augmentations de capital suivantes:

- Augmentation de capital en date du 3 avril 2008 par émission de 15 248 actions nouvelles de préférence de catégorie B. Cette opération a porté le capital social de 913 695 € à 1 142 415 € et a dégagé une prime d'émission de 4 879 360 €;
- Augmentation de capital en date du 27 juin 2008 par émission de 8 627 actions nouvelles de préférence de catégorie B. Cette opération a porté le capital social de 1 142 415 € à 1 271 820 € et a dégagé une prime d'émission de 3 049 644,50 €;
- Augmentation de capital en date du 27 juin 2008 par exercice de BSPCE (Bons de Souscription de Parts Créateurs d'Entreprises) amenant à l'émission de 50 actions nouvelles ordinaires. Cette opération a porté le capital social de 1 271 820 € à 1 272 570 € et a dégagé une prime d'émission de 9 068 €.

Le crédit d'impôt recherche relatif à l'exercice 2008 a été comptabilisé sur la ligne « Impôt sur les bénéfices » du compte de résultat pour un montant de 477 525 €, en diminution duquel a été appliquée une régularisation de 73 323 € au titre du crédit d'impôt recherche 2007.

La société a bénéficié d'un abandon de créance de la société « Invest In Europe » en date du 3 avril 2008, relatif aux intérêts des anciens emprunts obligataires qui n'avaient jamais été versés. Cela s'est traduit dans les comptes annuels de 2008 par un produit exceptionnel de 155 025,72 €.

La société a bénéficié au cours de l'exercice de subventions d'exploitation attribuées par l'OSEO et l'INSERM, pour un montant total de 1 679 029,92 €.

Exercice clos le 31 décembre 2007 :

Au cours de l'exercice, la société a procédé aux trois augmentations de capital suivantes :

- Emission de 9 353 actions nouvelles de préférence de catégorie A par conversion des 4 793 OCA (Obligations Convertibles en Actions) 2004, des 3 040 OCA 2006, exercice des 3 040 BSA (Bons de Souscription d'Actions) 2006 (donnant accès à 1.520 actions) et émission de 1 045 actions de préférence de catégorie B par conversion des OCA 2007 : ces opérations décidées lors du Conseil d'Administration du 6 juillet 2007 ont porté le capital social de 520 395 € à 676 365 € et ont dégagé une prime d'émission de 2 668 394 € ;
- Emission de 12 388 actions nouvelles de préférence de catégorie B auxquelles sont rattachés 12 388 BSA « Rachet » lors du Conseil d'administration du 6 juillet 2007 portant ainsi le capital social de 676 365 € à 862 185 € et dégageant une prime d'émission de 3 964 160 € ;

- Emission de 3 434 actions nouvelles de préférence de catégorie B auxquelles sont assorties 3 434 BSA lors du Conseil d'Administration du 13 décembre 2007 portant ainsi le capital de 862 185 € à 913 695 € et dégageant une prime d'émission de 1 098 880 €.

Ces opérations ont permis aux capitaux propres de rester positifs en dépit de la perte de 4 754 881 € constatée sur l'exercice.

Le crédit d'impôt recherche relatif à l'exercice 2007 a été comptabilisé sur la ligne « impôt sur les bénéfices » du compte de résultat pour un montant de 569 235 €.

La société a mis fin en date du 8 juin 2007 à sa collaboration avec la société Debiopharm. Elle a perçu à ce titre une indemnité de rupture de contrat de 800 000 CHF qui ont été portés au passif du bilan, ce montant étant remboursable en cas de revenus générés par le TNF.

2. PRINCIPES, REGLES ET METHODES COMPTABLES :

Les comptes de la société Néovacs ont été établis en conformité avec les dispositions du Code de Commerce (articles L123-12 à L123-28) et les règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels (PCG 99-03 modifié par les règlements émis ultérieurement par le Comité de la réglementation Comptable).

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses suivantes:

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices.

L'hypothèse de la **Continuité de l'exploitation** a été retenue par le conseil d'administration compte tenu des éléments suivants :

- La situation déficitaire historique de la société s'explique par le fait qu'elle est encore dans sa phase de développement pendant laquelle des dépenses de recherche non capitalisables sont encourues alors qu'aucun revenu récurrent ne peut être dégagé;
- La trésorerie disponible au 31 décembre 2009 ne permettra pas à la société de poursuivre ses activités de recherche pendant plus de 2 mois. Cependant, le conseil d'administration a d'ores et déjà pris les mesures suivantes pour assurer le financement nécessaire : (i) mise en place d'une deuxième tranche d'obligations convertibles pour un montant de 3,410 millions d'euros en janvier 2010 (cf. Note 24 – Evénements postérieurs à la clôture) ; ce financement permet d'assurer la continuité de l'exploitation sur un horizon de six mois, (ii) préparation d'une introduction des actions de la société en bourse sur le marché Alternext de Paris avec un objectif de levée de fonds de 15 à 20 millions d'euros au premier semestre 2010, ces capitaux devant permettre à la société de poursuivre ses activités sur une période d'environ 2 ans sur la base des charges actuelles et prévisibles, (iii) poursuite d'une recherche d'investisseurs dans le cadre d'un placement privé au cas où les conditions de marché ne permettraient pas de réaliser l'introduction en bourse envisagée. Cette levée de fonds privés serait d'environ 15 millions d'euros et des contacts avancés incluant la réalisation de « due diligence » ont eu lieu en 2009 et se poursuivent en 2010.

Pour une meilleure compréhension des comptes présentés, les principaux modes et méthodes d'évaluation retenus sont précisés ci-après, notamment lorsque :

- un choix est offert par la législation,
- une exception prévue par les textes est utilisée,
- l'application d'une prescription comptable ne suffit pas pour donner une image fidèle,
- il est dérogé aux prescriptions comptables.

2.1 - IMMOBILISATIONS INCORPORELLES :

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition et sont amorties linéairement sur la durée de leur utilisation prévue par la société. Les immobilisations incorporelles sont essentiellement composées de brevets principalement amortis sur une durée de 20 ans.

2.2 - IMMOBILISATIONS CORPORELLES :

Les immobilisations sont évaluées à leur coût d'acquisition ou à leur coût de production par l'entreprise, compte tenu des frais nécessaires à la mise en état d'utilisation de ces biens, et après déduction des rabais commerciaux, remises et escomptes de règlements obtenus.

Les éléments d'actif font l'objet de plans d'amortissement déterminés selon la durée réelle d'utilisation du bien. Le montant amortissable d'un actif peut être diminué de la valeur résiduelle. Cette dernière n'est toutefois prise en compte que lorsqu'elle est à la fois significative et mesurable.

Les durées et modes d'amortissement retenus sont principalement les suivants :

Immobilisations	Durée	Mode
▪ Matériel et outillage	5 ans	Linéaire
▪ Agencements et installations divers	3 à 8 ans	Linéaire
▪ Matériel de bureau et informatique	3 ans	Linéaire
▪ Mobilier	5 ans	Linéaire

2.3 - IMMOBILISATIONS FINANCIERES :

▪ Titres de participations

Ils sont inscrits au bilan à leur coût d'acquisition ou d'apport, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition. A la clôture de chaque exercice, la valeur d'usage de chaque ligne de titres est appréciée sur la base des capitaux propres, des résultats de la filiale et de ses perspectives d'avenir. Une provision pour dépréciation est constituée à la clôture de l'exercice lorsque la valeur d'usage est inférieure au coût d'acquisition.

▪ Autres immobilisations financières

Elles sont uniquement constituées de dépôts de garantie versés.

2.4 - CREANCES :

Les créances sont évaluées à leur valeur nominale. Elles sont, le cas échéant, été dépréciées par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles sont susceptibles de donner lieu. Les provisions pour dépréciation éventuelles sont déterminées par comparaison entre la valeur d'acquisition et la valeur probable de réalisation.

Les autres créances comprennent :

- (i) la valeur nominale du crédit d'impôt recherche qui est enregistré à l'actif sur l'exercice d'acquisition correspondant à l'exercice au cours duquel des dépenses éligibles donnant naissance au crédit d'impôt ont été engagées,
- (ii) les avances reçues auprès d'Oseo Financement suite à la cession préalable de ces créances.

2.5 - VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT :

Les valeurs mobilières de placement figurent à l'actif pour leur valeur d'acquisition. Le coût d'acquisition des valeurs mobilières de placement est constitué :

- du prix d'achat,
- des coûts directement attribuables,
- diminué des remises, rabais ou escomptes obtenus.

Les provisions pour dépréciation éventuelle sont déterminées par comparaison entre la valeur d'acquisition et la valeur probable de réalisation.

2.6 - OPERATIONS EN DEVICES ETRANGERES :

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre valeur à la date de l'opération.

Les créances et dettes en devises étrangères existantes à la clôture de l'exercice sont converties au cours en vigueur à cette date. La différence de conversion est inscrite au bilan dans les postes "écarts de conversion" actifs et passifs. Les écarts de conversion – Actif font l'objet d'une provision pour risques et charges d'un montant équivalent (cf. Note 2.8).

2.7 - RESERVES REGLEMENTEES :

Des réserves réglementées indisponibles sont constituées conformément à la réglementation pour un montant égal à la valeur nominale des actions propres détenues par la société et destinées à être annulées.

2.8 - PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES :

Ces provisions, enregistrées en conformité avec le règlement CRC N° 2000-06, sont destinées à couvrir les risques et les charges que des événements en cours ou survenus rendent probables, dont le montant est quantifiable quant à leur objet, mais dont la réalisation, l'échéance ou le montant sont incertains.

Ces provisions couvrent notamment le risque de change que représente l'écart de conversion – Actif (cf. Note 2.6).

2.9 - INDEMNITES DE DEPART A LA RETRAITE :

Les montants des paiements futurs correspondant aux avantages accordés aux salariés sont évalués selon une méthode actuarielle, en prenant des hypothèses concernant l'évolution des salaires, l'âge de départ à la retraite, la mortalité, puis ces évaluations sont ramenées à leur valeur actuelle. Ces engagements ne font pas l'objet de provisions mais figurent dans les engagements hors bilan.

2.10 – AVANCES REMBOURSABLES ACCORDEES PAR DES ORGANISMES PUBLICS :

Les avances reçues d'organismes publics pour le financement des activités de recherche de la société dont le remboursement est conditionnel sont présentées au passif sous la rubrique « Autres fonds propres – Avances conditionnées » (Note 10). Les autres avances reçues dont le remboursement n'est pas conditionnel, sont présentées en « Emprunts et dettes financières – Autres » et leurs caractéristiques sont détaillées en Note 14.

2.11 – EMPRUNTS :

Les emprunts sont valorisés à leur valeur nominale. Les frais d'émission des emprunts sont immédiatement pris en charge.

Les intérêts courus sont comptabilisés au passif, au taux d'intérêt prévu dans le contrat.

2.12 – RESULTAT COURANT - RESULTAT EXCEPTIONNEL :

Le résultat courant enregistre les produits et charges relatifs à l'activité courante de l'entreprise.

Les éléments inhabituels des activités ordinaires ont été portés en résultat courant. Il s'agit notamment des éléments suivants :

- Dotations et reprises sur provision pour dépréciation des créances,
- Subventions d'exploitation,
- Transferts de charges d'exploitation.

Les éléments exceptionnels hors activités ordinaires constituent le résultat exceptionnel.

2.13 – SUBVENTIONS RECUES :

Les subventions reçues sont enregistrées dès que la créance correspondante devient certaine, compte tenu des conditions posées à l'octroi de la subvention.

Les subventions d'exploitation sont enregistrées en produits courants en tenant compte, le cas échéant, du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.

Les subventions d'investissement destinées à l'acquisition de valeurs immobilisées sont initialement enregistrées en capitaux propres, puis font l'objet d'une reconnaissance en produits courants au rythme des amortissements pratiqués sur les valeurs immobilisées correspondantes.

2.14 – CHARGES DE SOUS-TRAITANCE :

Le stade d'avancement des contrats de sous-traitance à des tiers de certaines prestations de recherche est évalué à chaque clôture afin de permettre la constatation en charges à payer du coût des services déjà rendus.

2.15 – TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE

Pour les besoins du tableau de flux de trésorerie, la trésorerie et les équivalents de trésorerie sont définis comme égaux à la somme des postes d'actif « Valeurs mobilières de placement », « Instruments de trésorerie » et « Disponibilités », dans la mesure où les valeurs mobilières de placement et les instruments de trésorerie sont disponibles à très court terme et ne présentent pas de risque significatif de perte de valeur en cas d'évolution des taux d'intérêt. Les soldes créditeurs bancaires et les intérêts courus et non échus qui s'y rattachent sont déduits de cette somme lorsqu'ils correspondent à des découverts momentanés. L'analyse de la trésorerie ainsi définie est fournie au pied du tableau des flux de trésorerie.

3. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES, CORPORELLES ET FINANCIERES:

Exercice clos le 31 décembre 2009 - Valeurs brutes

		Valeur brute début d'exercice	Augmentations	
			Réévaluations	Acquisitions
Immobilisations incorporelles				
Autres postes d'immobilisations incorporelles		65 464		1 148
Immobilisations corporelles				
Installations techniques, matériel et outillage industriels		114 721		15 534
Installations générales, agencements et aménagements divers		69 206		2 719
Matériel de bureau et informatique, mobilier		42 923		9 420
		226 849		27 672
Immobilisations financières				
Autres participations		37 000		
Autres titres immobilisés				
Prêts et autres immobilisations financières		57 888		
		94 888		
TOTAL GENERAL		387 201		28 820
	Diminutions		Valeur brute fin d'exercice	Réévaluations
	Par virement	Par cession		Valeur d'origine
Immobilisations incorporelles				
Autres postes d'immobilisations incorporelles			66 612	
Immobilisations corporelles				
Installations techniques, matériel et outillage industriels			130 254	
Installations générales, agencements et aménagements divers			71 925	
Matériel de bureau et informatique, mobilier			52 343	
Total			254 521	
Immobilisations financières				
Autres participations		37 000		
Prêts et autres immobilisations financières			57 888	
Total		37 000	57 888	
TOTAL GENERAL		37 000	379 021	

Amortissements

SITUATION ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE				
Immobilisations Amortissables	Valeur en début d'ex.	Augment. Dotations	Diminutions Sorties / Rep.	Valeur en fin d'exercice
Immobilisations incorporelles				
Autres immobilisations incorporelles	40 024	4 046		44 070
Immobilisations corporelles				
Installations techniques, matériel et outillage industriels	62 739	18 000		80 739
Installations générales, agencements et aménagements divers	43 669	7 389		51 057
Matériel de bureau et informatique, mobilier	28 241	8 239		36 481
Total	134 649	33 628		168 277
TOTAL GENERAL	174 674	37 674		212 347

Exercice clos le 31 décembre 2008 - Valeurs brutes

		Valeur brute début d'exercice	Augmentations	
			Réévaluation s	Acquisitions
Immobilisations incorporelles		64 905,12		559,00
Frais d'établissement et de développement				
Autres postes d'immobilisations incorporelles				
Immobilisations corporelles				
Installations techniques, matériel et outillage industriels		106 727,04		7 993,70
Installations générales, agencements et aménagements divers		59 670,73		9 534,85
Matériel de bureau et informatique, mobilier		43 052,70		8 957,94
Total		209 900,47		26 486,49
Immobilisations financières				
Autres participations		37 000,00		
Prêts et autres immobilisations financières		33 050,25		61 161,11
Total		70 050,25		61 161,11
TOTAL GENERAL		344 855,84		88 206,60
	Diminutions		Valeur brute fin d'exercice	Réévaluations Valeur d'origine
	Par virement	Par cession		
Immobilisations incorporelles			65 464,12	
Autres postes d'immobilisations incorporelles				
Immobilisations corporelles				
Installations techniques, matériel et outillage industriels			114 720,74	
Installations générales, agencements et aménagements divers			69 205,58	
Matériel de bureau et informatique, mobilier		9 537,62	42 923,02	
Total		9 537,62	226 849,34	
Immobilisations financières				
Autres participations			37 000,00	
Prêts et autres immobilisations financières		36 323,86	57 887,50	
Total		36 323,86	94 887,50	
TOTAL GENERAL		45 861,48	387 200,96	

Amortissements

SITUATION ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE				
Immobilisations Amortissables	Valeur en début d'ex.	Augment. Dotations	Diminutions Sorties / Rep.	Valeur en fin d'exercice
Immobilisations incorporelles				
Autres immobilisations incorporelles	36 513,54	3 510,82		40 024,36
Immobilisations corporelles				
Installations techniques, matériel et outillage industriels	45 864,18	16 875,02		62 739,20
Installations générales, agencements et aménagements divers	36 165,90	7 502,80		43 668,70
Matériel de bureau et informatique, mobilier	29 416,35	8 362,62	9 537,62	28 241,35
Total	111 446,43	32 740,44	9 537,62	134 649,25
TOTAL GENERAL	147 959,97	36 251,26	9 537,62	174 673,61

Exercice clos le 31 décembre 2007 – Valeurs brutes

		Valeur brute début d'exercice	Augmentations	
			Réévaluation s	Acquisitions
Immobilisations incorporelles		64 905,12		
Frais d'établissement et de développement				
Autres postes d'immobilisations incorporelles				
Immobilisations corporelles				
Installations techniques, matériel et outillage industriels		84 689,19		22 037,85
Installations générales, agencements et aménagements divers		44 431,02		15 239,71
Matériel de transport				
Matériel de bureau et informatique, mobilier		35 838,70		7 664,00
Immobilisations corporelles en cours		19 270,58		
Total		184 229,49		44 941,56
Immobilisations financières				
Autres participations		37 000,00		
Prêts et autres immobilisations financières		31 162,62		3 103,15
Total		68 162,62		3 103,15
TOTAL GENERAL		317 297,23		48 044,71
	Diminutions		Valeur brute fin d'exercice	Réévaluations Valeur d'origine
	Par virement	Par cession		
Immobilisations incorporelles		19 270,58	64 905,12	
Frais d'établissement et de développement				
Autres postes d'immobilisations incorporelles				
Immobilisations corporelles				
Installations techniques, matériel et outillage industriels				
Installations générales, agencements et aménagements divers				
Matériel de bureau et informatique, mobilier			106 727,04	
Immobilisations corporelles en cours			59 670,73	
Total			43 502,70	
Immobilisations financières			209 900,47	
Autres participations			37 000,00	
Prêts et autres immobilisations financières		1 215,52	33 050,25	
Total		1 215,52	70 050,25	
TOTAL GENERAL		19 270,58	344 855,84	

Amortissements

SITUATION ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE				
Immobilisations Amortissables	Valeur en début d'ex.	Augment. Dotations	Diminutions Sorties / Rep.	Valeur en fin d'exercice
Immobilisations incorporelles				
Autres immobilisations incorporelles	33 016,66	3 496,88		36 513,54
Immobilisations corporelles				
Installations techniques, matériel et outillage industriels	30 124,47	15 739,71		45 864,18
Installations générales, agencements et aménagements divers	28 899,58	7 266,32		36 165,90
Matériel de bureau et informatique, mobilier	23 555,96	5 860,39		29 416,35
Total	82 580,01	28 866,42		111 446,43
TOTAL GENERAL	115 596,67	32 363,3		147 959,97

4. CREANCES :

Au 31 décembre 2009, il n'existe aucune provision pour dépréciation. La provision pour dépréciation des créances clients existant au 31 décembre 2008 a été intégralement reprise au cours de l'exercice 2009, la créance client correspondante, devenue irrécouvrable, ayant été passée en perte.

Le crédit d'impôt recherche acquis par la société est comptabilisé en créances jusqu'à son paiement par l'Etat. Ces créances étaient remboursables par le Trésor Public dans la quatrième année suivant l'exercice de leur constatation. A partir de 2008, elles sont remboursables dans l'année suivant celle de leur constatation.

Pour se financer, la société a procédé à des cessions des créances détenues au titre du crédit d'impôt recherche auprès d'Oseo Financement jusqu'en 2007 inclus. En contrepartie de la cession à Oseo Financement de 100% du nominal de ces créances envers l'Etat, Oseo Financement a attribué des avances de trésorerie à la société à hauteur de 82% du nominal des créances cédées. Ces avances sont porteuses d'intérêt, le taux appliqué est le taux moyen mensuel du marché monétaire (T4M) en 2007 et l'Euribor-1 mois du mois précédent pour les exercices suivants, majorés de 1,70% par an. Les intérêts sur avances consenties par Oseo Financement sont comptabilisés en charges financières.

Le paiement des créances échues au titre du crédit d'impôt recherche et préalablement cédées à Oseo Financement est effectué directement par le Trésor Public auprès d'Oseo Financement pour la totalité du nominal de la créance.

Dans ce cadre, lors de la cession de créance détenue au titre du crédit d'impôt recherche au profit d'Oseo Financement :

- La créance est reclassée de la rubrique d'actif « Impôts sur les bénéfices » à la catégorie « Débiteurs divers ».
- Les avances reçues d'Oseo Financement sont déduites de la rubrique « Débiteurs divers », de sorte que le solde de cette rubrique correspond à la retenue de garantie de 12% conservée par Oseo Financement.

Cette présentation, conforme à la présentation française, a été appliquée à partir de 2009. Les informations pour les exercices 2008 et 2007 ont été reclassées rétrospectivement afin d'assurer la comparabilité des informations d'un exercice à l'autre.

Les tableaux ci après détaillent les composantes du poste « Créances » au 31 décembre 2009, 2008 et 2007.

Exercice clos le 31 décembre 2009

ÉTAT DES CREANCES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
De l'actif immobilisé			
Autres immobilisations financières	57 888		57 888
De l'actif circulant			
Autres créances clients	23 981	23 981	
Impôts sur les bénéfices	1 532 267	1 532 267	
Taxe sur la valeur ajoutée	112 007	112 007	
Autres impôts taxes et versements assimilés	12 708	12 708	
Débiteur divers	370 805	281 541	89 264
Charges constatées d'avance	16 716	16 716	
Total	2 126 372	1 979 220	147 152

- Impôts sur les bénéfices : correspond à la créance au titre du crédit d'impôt recherche de 2009, recouvrable en 2010, soit 1 532 267 €,
- Débiteur divers: inclut principalement les créances au titre du crédit d'impôt recherche cédées à l'Oseo Financement pour 926 552 €, diminuées du montant des avances consenties à la société pour 558 851 €. Le montant des intérêts correspondant s'élève à 30 997 €.

Au 31 décembre 2009, les échéances des créances de crédit d'impôt recherche envers l'Etat, cédées à Oseo Financement, sont les suivantes :

- CIR 2006 : 430 640 €, payable en 2010
- CIR 2007 : 495 912 €, payable en 2011

Le crédit d'impôt recherche relatif à l'exercice 2009 a été comptabilisé sur la ligne « Impôt sur les bénéfices » du compte de résultat pour un montant de 1 532 267 euros, et figure en créances pour ce même montant »

Exercice clos le 31 décembre 2008

ÉTAT DES CREANCES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
De l'actif immobilisé			
Autres immobilisations financières	57 888		57 888
De l'actif circulant			
Autres créances clients	162 342	162 342	
Impôts sur les bénéfices	477 525	477 525	
Taxe sur la valeur ajoutée	202 455	202 455	
Autres impôts taxes et versements assimilés	2 013	2 013	
Groupe et associés	13 116	13 116	
Débiteurs divers	367 701	200 922	166 779
Charges constatées d'avance	100 410	100 410	
Total	1 383 450	1 158 783	224 667

- Impôts sur les bénéfices : correspond à la créance au titre du crédit d'impôt recherche de 2008, recouvrable en 2009, soit 477 525 €,
- Débiteurs divers : inclut principalement les créances au titre du crédit d'impôt recherche cédées à l'Oseo Financement pour 1 583 188 €, diminuées du montant des avances consenties à la société pour 1 215 487 €. Le montant des intérêts correspondants s'élève à 62 963 €.

Au 31 décembre 2008, Oseo Financement a accordé des avances de trésorerie de 1 215 486,66 € suite à la mobilisation des crédits impôt recherche (CIR) des années 2005 à 2007.

Les échéances de remboursement des crédits impôts recherche sont les suivantes:

CIR 2005 : 656 636 €, payable en 2009
CIR 2006 : 430 640 €, payable en 2010
CIR 2007 : 495 912 €, payable en 2011

Exercice clos le 31 décembre 2007

ÉTAT DES CREANCES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
De l'actif immobilisé			
Autres immobilisations financières	33 050		33 050
De l'actif circulant			
Autres créances clients	162 342	162 342	
Impôts sur les bénéfices	569 235		
Taxe sur la valeur ajoutée	130 805	130 805	
Autres impôts taxes et versements assimilés	188	188	
Groupe et associés	8 540	8 540	
Débiteurs divers	841 024	645 314	195 710
Charges constatées d'avance	3 326	3 326	
Total	1 748 410	1 519 650	228 760

- Impôts sur les bénéfices : correspond à la créance au titre du crédit d'impôt recherche de 2007, recouvrable en 2011, soit 569 235 €,
- Débiteurs divers : inclut principalement les créances au titre du crédit d'impôt recherche cédées à l'Oseo Financement pour 2 078 251 €, diminuées du montant des avances consenties à la société pour 1 237 227 €. Le montant des intérêts correspondants s'élève à 76 117 €.

Au 31 décembre 2007 Oseo Financement a accordé une avance de trésorerie de 1 237 227 € suite à la mobilisation des crédits d'impôt recherche (CIR) des années 2004 à 2006. Les échéances de la mobilisation des crédits impôts recherche sont les suivantes :

- CIR 2004 : 421 740 €, payable en 2008
- CIR 2005 : 656 636 €, payable en 2009
- CIR 2006 : 430 640 €, payable en 2010

5. VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT:

- **Actions propres**

Exercice clos le 31 décembre 2009

Ces actions ont été annulées en raison de leur non attribution en vue de la couverture de plans d'options d'achat d'action ou en vue de l'attribution gratuite d'actions, entraînant une baisse du capital social de 8 880 €, par contrepartie des primes d'émission. La diminution des capitaux propres entraînée par cette annulation est limitée à 1 €, ces actions propres ayant été rachetées pour une valeur symbolique.

Exercice clos le 31 décembre 2008

La société a effectué des prêts de consommation de 2 actions en date du 22 mai 2008, en conséquence le solde des actions propres détenues s'élève à 590 actions.

Exercice clos le 31 décembre 2007

La société a racheté en 2007, 592 actions propres, valorisés à 1 € dans l'actif au 31 décembre 2007. Conformément à la réglementation des réserves indisponibles de 8 880 € ont été constituées par prélèvement sur les primes d'émission pour le montant nominal des titres susceptibles d'être annulés.

- **Autres titres**

Les valeurs mobilières de placement sont composées uniquement de SICAV monétaires à court terme dont la valeur de marché à la clôture est précisée, ci-après :

	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
Valeur vénale VMP	2 284 912 €	1 035 724 €	575 256 €

6. INSTRUMENTS DE TRESORERIE :

Au 31 décembre 2008 et 2007, ce poste comprend un compte de dépôt à terme de respectivement 3 900 000 € et 1 000 000 €, ainsi que les intérêts courus correspondants.

7. DISPONIBILITES:

Ce poste comprend uniquement les comptes bancaires courants.

8. COMPTES DE REGULARISATION - ACTIF :

8.1 Détail des produits à recevoir

	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
Autres créances			
Fourn avoir à recevoir	3 103		
Produits à recevoir	12 708	2 013	
Total	15 811	2 013	0
Disponibilités			
Intérêts courus dat	0	34 177	0
Total	0	34 177	0
TOTAL GENERAL	15 811	36 190	0

8.2 – Charges constatées d'avance

	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
CCA	16 716	100 410	3 326

Au 31 décembre 2009, le montant des charges constatées d'avance est constitué principalement de frais d'assurance.

Au 31 décembre 2008, le montant des charges constatées d'avance est constitué principalement de frais d'assurance et de location des locaux.

8.3 – Ecart de conversion – Actif

Les écarts de conversion – Actif concernent principalement la dette envers Debiopharm libellée en Francs Suisses (Note 14 – Emprunts et Dettes financières – Autres). Ils font l'objet d'une provision pour risques et charges d'égale montant (Note 11 – Provisions pour risques et charges).

9. CAPITAUX PROPRES :

9.1 Les variations des capitaux propres sur les exercices 2007, 2008 et 2009 sont présentées ci-après :

	Capital	Prime d'émission	BSA	Réserves indisponibles	RAN	Résultat	Total
1/01/2007	520 395	5 758 398	1 198 570		(7 428 731)	(1 747 211)	(1 698 578)
Affectation du résultat 2006					(1 747 211)	1 747 211	
Augmentation de capital	155 970	2 668 394					2 824 364
Augmentation de capital	185 820	3 964 160					4 149 980
Augmentation de capital	51 510	1 098 880					1 150 390
Achat actions propres		(8 880)		8 880			
Résultat 2007						(4 754 881)	(4 754 881)
31/12/2007	913 695	13 480 952	1 198 570	8 880	(9 175 942)	(4 754 881)	1 671 275
Affectation du résultat 2007					(4 754 881)	4 754 881	
Augmentation de capital	228 720	4 879 360					5 108 080
Augmentation de capital	129 405	3 049 645					3 179 050
Exercice BSCPE	750	9 068					9 818
Résultat 2008						(4 632 503)	(4 632 503)
31/12/2008	1 272 570	21 419 025	1 198 570	8 880	(13 930 823)	(4 632 503)	5 335 720
Affectation du résultat 2008					(4 632 503)	4 632 503	
Annulation des actions propres	(8 880)	17 759		(8 880)			(1)
Résultat 2009						(6 890 734)	(6 890 734)
31/12/2009	1 263 690	21 436 784	1 198 570	0	(18 563 326)	(6 890 734)	(1 555 015)

9.2 Composition du capital social :

9.2.A - Synthèse à la clôture :

	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
Capital	1 263 690 €	1 272 570 €	913 695 €
Nombre d'actions	84 246	84 838	60 913
Valeur nominale	15 €	15 €	15 €

9.2.B – Analyse par catégorie d'actions :

Le capital social est composé d'actions ordinaires et d'actions de préférence (catégories A et B). Les actions de préférence offrent à leur titulaire le droit de bénéficier d'une préemption et d'un agrément à leur profit en cas de cession d'actions ordinaires ainsi qu'un droit de préférence dans le boni de liquidation.

31/12/2009 :

Différentes catégories de titres	Valeur nominale		Nombre de titres			
	Au début de l'exercice	En fin d'exercice	Au début de l'exercice	Créés pendant l'exercice	Annulés pendant l'exercice	En fin d'exercice
Actions ordinaires	15	15	16 201		592	15 609
Action de préférence A	15	15	27 895			27 895
Action de préférence B	15	15	40 742			40 742
Total des actions émises			84 838		592	84 246

31/12/2008 :

Différentes catégories de titres	Valeur nominale		Nombre de titres			
	Au début de l'exercice	En fin d'exercice	Au début de l'exercice	Créés pendant l'exercice	Annulés pendant l'exercice	En fin d'exercice
Actions ordinaires	15	15	16 151	50		16 201
Action de préférence A	15	15	27 895			27 895
Action de préférence B	15	15	16 867	23 875		40 742
Total des actions émises			60 913	23 925		84 838

31/12/2007 :

Différentes catégories de titres	Valeur nominale		Nombre de titres			
	Au début de l'exercice	En fin d'exercice	Au début de l'exercice	Créés pendant l'exercice	Annulés pendant l'exercice	En fin d'exercice
Actions ordinaires	15	15	16 151			16 151
Action de préférence A	15	15	18 542	9 353		27 895
Action de préférence B	15	15		16 867		16 867
Total des actions émises			34 693	26 220		60 913

9.3 Répartition du capital social

Exercice clos le 31 décembre 2009

Les 84 246 actions de 15 € de nominal composant le capital se répartissent comme suit :

Actionnaire	Nombre d'actions	Pourcentage de détention
Administrateur	4	N/S
Management	1	N/S
Salariés/anciens salariés	50	N/S
Debioinnovation	834	0,99
Fondateurs	8 611	10,22
Conseil Scientifique	825	0,98
Fonds d'investissement	69 443	82,43
Autres	4 478	5,22
Total	84 246	100%

Exercice clos le 31 décembre 2008

Les 84 838 actions de 15 € de nominal composant le capital se répartissent comme suit:

Actionnaire	Nombre d'actions	Pourcentage de détention
Administrateur	5	N/S
Management	1	N/S
Salariés/anciens salariés	50	N/S
Debioinnovation	834	0,98
Fondateurs	8 610	10,15
Conseil Scientifique	825	0,97
Fonds d'investissement	69 445	81,86
Actions propres	590	0,70
Autres	4 478	5,28
Total	84 838	100%

Exercice clos le 31 décembre 2007

Les 60 913 actions de 15 € de nominal composant le capital se répartissent comme suit :

Actionnaires	Nombre d'actions	Pourcentage de détention
Administrateurs	2	ns
Debioinnovation	834	1,37
Fondateurs	9 216	15,13
SAB	764	1,25
Fonds d'investissement	44 762	73,49
Actions propres	592	0,97
Autres	4 743	7,79
Total	60 913	100

9.4 - Instruments financiers dilutifs

▪ Bons de Souscription d'Actions (BSA)

Le tableau ci-dessous présente l'état des BSA émis depuis la création de la société et non encore exercés au 31 décembre 2009, ainsi que des informations complémentaires sur leur statut à cette date. Des précisions complémentaires sur chaque opération sont apportées ensuite, exercice par exercice.

	Emis	Souscrits	Annulés	Réserve	Exercés	Solde	Caducité
BSA Dahlia (2001)	479	368	111			368	12/12/2011
BSA Dahlia (2004)	1 070	831	239			831	20/08/2014
BSA DebiolInno	1 251	1 251			417	834	04/07/2015
BSA JJ Bertrand/P. Verstraete (2003)	200	100	100			100	26/11/2013
BSA Bertrand (2005)	408	408				408	16/05/2015
BSA 2008	600	600				600	27/06/2013
BSA-C	9 500	4 082		5 418		9 500	19/10/2017
TOTAL	13 508	7 640	450	5 418	417	12 641	

Exercice clos le 31 décembre 2009

L'assemblée Générale des actionnaires et le conseil d'administration agissant sur délégation de l'Assemblée Générale des actionnaires, ont autorisé l'émission et l'attribution de bons de souscriptions d'actions comme suit :

- 479 BSA émis par le Conseil d'administration du 21 décembre 2001 et par le Conseil d'administration du 4 mars 2002, agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 12 décembre 2001, dont 368 BSA souscrits par l'ANVAR OSEO et entièrement cédés au FCPR Dahlia le 19 février 2007, 88 BSA non souscrits devenus caducs suite à la clôture de la période de souscription le 28 février 2002 et 23 BSA émis mais non souscrits devenus caducs suite à la clôture de la période de souscription le 31 mars 2003, soit un solde de 368 BSA pouvant être exercés jusqu'au 12 décembre 2011 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 10 ans à compter de l'Assemblée Générale du 12 décembre 2001.

Chaque BSA donne le droit de souscrire à une action au prix de souscription de 1.626,20 €uros par action, soit un maximum de 368 actions.

- 1.070 BSA émis par le Conseil d'administration du 24 août 2004 et par le Conseil d'administration du 28 septembre 2004 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 20 août 2004, dont 831 BSA souscrits par l'ANVAR OSEO et entièrement cédés au FCPR Dahlia le 19 février 2007, 196 BSA émis mais non souscrits devenus caducs suite à la clôture de la période de souscription le 30 novembre 2004 et 43 BSA émis mais non souscrits devenus caducs suite à la clôture de la période de souscription le 31 décembre 2004, soit un solde de 831 BSA pouvant être exercés jusqu'au 20 août 2014 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 10 ans à compter de l'Assemblée Générale du 20 août 2004 ;

Chaque BSA donne le droit de souscrire à une action au prix de souscription de 722 €uros par action, soit un maximum de 831 actions.

- 1.251 BSA émis par l'Assemblée Générale du 4 juillet 2005, dont 1.251 BSA souscrits par l'actionnaire DEBIOINNOVATION dans le cadre du contrat d'entrée dans le capital signé le 16 juin 2005, prévoyant un investissement à terme de DEBIOINNOVATION dans NEOVACS de 2.001.600 €uros et 417 BSA exercés (constaté par le Conseil d'administration du 12 septembre 2006), soit un solde de 834 BSA pouvant être exercés jusqu'au 4 juillet 2015 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 10 ans à compter de l'Assemblée Générale du 4 juillet 2005 ;

Chaque BSA donne le droit de souscrire à une action au prix de souscription de 1 200 €uros par action, soit un maximum de 834 actions.

- 200 BSA émis par l'Assemblée Générale du 26 novembre 2003, dont 100 BSA souscrits par le Président du Conseil d'Administration et 100 émis au profit d'un administrateur, devenus caducs du fait de l'absence de souscription à l'issue de la période d'exercice des BSA initialement fixée au 26 novembre 2008, soit un solde de 100 BSA pouvant être exercés jusqu'au 26 novembre 2013, dans

la mesure où le délai d'exercice du solde de 100 BSA a été porté à 10 ans par l'Assemblée Générale du 1^{er} octobre 2008 ;
Chaque BSA donne le droit de souscrire à une action au prix de souscription de 196,36 €uros par action, soit un maximum de 100 actions.

- 408 BSA émis par l'Assemblée Générale du 16 mai 2005, dont 408 BSA souscrits par le Président du Conseil d'Administration ; les 408 BSA deviendront caducs le 16 mai 2015, dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 10 ans à compter de l'assemblée générale du 16 mai 2005 ;
Chaque BSA donne le droit de souscrire à une action au prix de souscription de 312,95 €uros par action, soit un maximum de 408 actions.

- 600 BSA émis par l'Assemblée Générale du 27 juin 2008, dont 600 BSA souscrits par des administrateurs ; les 600 BSA deviendront caducs le 27 juin 2013 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 5 ans à compter de l'Assemblée Générale du 27 juin 2008.
Chaque BSA donne le droit de souscrire à une action au prix de souscription de 268 €uros par action, soit un maximum de 600 actions.

- 9.500 BSA émis par le Conseil d'administration du 19 octobre 2009 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 2 septembre 2009, dont 4.082 BSA souscrits par les investisseurs et 5.418 BSA en réserve pouvant être attribués ; les 4.082 BSA deviendront caducs le 19 octobre 2017 dans la mesure où le délai d'exercice des BSA est de 8 ans à compter du Conseil d'administration du 19 octobre 2009.
Chaque BSA donne le droit de souscrire à un nombre d'actions compris entre 1/4 et 1/5 du nombre d'actions résultant de la conversion des OCA-C émises par le Conseil d'administration du 19 octobre 2009 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 2 septembre 2009, au prix de souscription de 15 €uros par action.

Sur 13.508 BSA émis, 7.640 BSA ont été souscrits, 417 BSA ont été exercés et 450 BSA sont devenus caducs.

Au 31 décembre 2009, il reste donc un solde de 7.223 BSA souscrits non encore exercés à la clôture et un solde de 5.418 BSA en réserve pouvant être attribués.

Exercice clos le 31 décembre 2008

L'Assemblée Générale des actionnaires et le conseil d'administration agissant sur délégation de l'Assemblée Générale des actionnaires, ont autorisé l'émission et l'attribution de bons de souscriptions d'actions comme suit :

- 1 549 BSA émis par l'Assemblée Générale du 12 décembre 2001 et par l'Assemblée Générale du 20 août 2004, dont 1 199 BSA souscrits par l'Anvar Oseo et entièrement cédés au FCPR Dahlia le 19 février 2007, et 350 BSA non souscrits devenus caducs, soit un solde de 1 199 BSA exerçables. Le délai d'exercice de ces BSA est de 10 ans, soit 368 BSA caducs au 12 décembre 2011 et 831 BSA caducs au 24 août 2014. 54 BSA émis sur délégation de l'Assemblée Générale du 20 août 2004 et annulés car non souscrits à la clôture de la période de souscription. Le prix d'émission ultérieure des actions est de 1 626,20 € pour les 368 BSA et 722 € pour les 831 BSA.
- 1 251 BSA émis par l'Assemblée Générale du 4 juillet 2005 dont 1 251 BSA souscrits par l'actionnaire DebiolInnovation dans le cadre du contrat d'entrée dans le capital signé le 16 juin 2005, prévoyant un investissement à terme de DebiolInnovation dans Neovacs de 2 001 600 € ; sur ces 1 251 BSA émis 417 BSA ont été exercés par DebiolInnovation (constaté par l'Assemblée Générale du 4 juillet 2005) soit un solde de 834 BSA exerçables au prix de 1 200 € ; le délai d'exercice de ces BSA est de 10 ans, soit jusqu'au 4 juillet 2015 ;
- 508 BSA émis par l'Assemblée Générale du 26 novembre 2003 et par l'Assemblée Générale du 16 mai 2005 dont 508 BSA souscrit par le Président du Conseil d'Administration ; le délai d'exercice de ces BSA est de :
 - 5 ans pour les 100 BSA émis par l'Assemblée Générale du 26 novembre 2003 et exerçables au prix de 196,36 €, prolongé de 5 ans par l'Assemblée Générale du 1^{er} octobre 2008, soit jusqu'au 26 novembre 2013 ;
 - 5 ans pour les 408 BSA émis par l'Assemblée Générale du 16 mai 2005 et exerçables au prix de 312,95 €, soit jusqu'au 16 mai 2015.
- 100 BSA émis par l'Assemblée Générale du 26 novembre 2003 au profit d'un administrateur mais non souscrits par ce dernier et devenus caduc le 26 novembre 2008.
- 600 BSA émis par l'Assemblée Générale du 27 juin 2008 dont 600 BSA souscrits ; le délai d'exercice de ces BSA est de 5 ans, soit jusqu'au 27 juin 2013. Le prix d'émission ultérieure des actions est de 268 €.

Sur 4 008 BSA émis, 3 558 BSA ont été souscrits, 417 BSA ont été exercés, 350 BSA sont devenus caducs. Au 31 décembre 2008, il reste donc un solde de 3 141 BSA souscrits non encore exercés à la clôture.

Exercice clos le 31 décembre 2007

Les 1 199 bons de souscription souscrits par Anvar-Oseo selon l'autorisation de l'Assemblée Générale Extraordinaire du 20 août 2004 ont été cédés au FCPR Dahlia le 19 février 2007. Ces BSA sont exerçables sur une durée de 10 ans.

Les 508 bons de souscription ont été souscrits par le Président du Conseil d'Administration. Sur ces 508 bons :

- 100 ont été autorisés par l'Assemblée Générale du 26 novembre 2003 et sont exerçables jusqu'au 26 novembre 2008 ;
- 408 ont été autorisés par le Conseil d'Administration du 16 mai 2005 et sont exerçables sur une durée de 5 ans (102 sont exerçables à tout moment et 302 sont exerçables à raison de 1 / 48^{ème} par mois sur une durée de 48 mois).

▪ **Bons de Souscription de Parts de Créateurs d'Entreprise (BSPCE)**

Le tableau ci-dessous présente l'état des BSPCE émis depuis la création de la société et non encore exercés au 31 décembre 2009, ainsi que des informations complémentaires sur leur statut à cette date. Des précisions complémentaires sur chaque opération sont apportées ensuite, exercice par exercice.

	Emis	Souscrits	Annulés	Réserve	Exercés	Solde	Caducité
BCE 2003 (émis par AG)	848	848	773		50	25	26/11/2013
BCE 2003 (émis par CA)	393	393	383			10	26/11/2014
BCE 2005	815	815	50			765	16/05/2010
BCE 2006	300	275	125			175	05/12/2011
BCE 2007	6 108	4 777	2 001			4 107	11/04/2012
BCE 2008	9 587	700		8 887		9 587	03/04/2013
TOTAL	18 051	7 808	3 332	8 887	50	14 669	

Exercice clos le 31 décembre 2009

L'Assemblée Générale des actionnaires et le Conseil d'Administration agissant sur délégation de l'Assemblée Générale des actionnaires, ont autorisé l'émission et l'attribution de BSPCE comme suit :

- 848 BSPCE émis par l'Assemblée Générale du 26 novembre 2003, dont 848 BSPCE souscrits, 50 BSPCE exercés (constaté par le Conseil d'Administration du 20 novembre 2008) et 773 BSPCE annulés, soit un solde de 25 BSPCE pouvant être exercés jusqu'au 26 novembre 2013 dans la mesure où le délai d'exercice des BSPCE a été porté à 10 ans par l'assemblée générale du 1er octobre 2008 ; Chaque BSPCE donne le droit de souscrire à une action au prix de souscription de 196,36 €uros par action, soit un maximum de 25 actions.
- 393 BSPCE émis par le Conseil d'administration du 18 mars 2004, le Conseil d'administration du 11 mai 2004 et le conseil d'administration du 26 novembre 2004, agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 26 novembre 2003, dont 393 BSPCE souscrits et 383 BSPCE annulés, soit un solde de 10 BSPCE pouvant être exercés jusqu'au 26 novembre 2014 dans la mesure où le délai d'exercice des BSPCE est de 10 ans à compter du Conseil d'administration du 26 novembre 2004 ; Chaque BSPCE donne le droit de souscrire à une action au prix de souscription de 196,36 €uros par action, soit un maximum de 10 actions.
- 815 BSPCE émis par le Conseil d'administration du 17 janvier 2006 et le Conseil d'administration du 24 octobre 2006, agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 16 mai 2005, dont 815 BSPCE souscrits et 50 BSPCE annulés, soit un solde de 765 BSPCE pouvant être exercés jusqu'au 16 mai 2010 dans la mesure où le délai d'exercice des BSPCE est de 5 ans à compter de l'Assemblée Générale du 16 mai 2005 ; Chaque BSPCE donne le droit de souscrire à une action au prix de souscription de 312,95 €uros par action, soit un maximum de 765 actions.
- 300 BSPCE émis par l'Assemblée Générale du 5 décembre 2006, dont 275 BSPCE souscrits et 125 BSPCE annulés, soit un solde de 175 BSPCE pouvant être exercés jusqu'au 5 décembre 2011 dans la mesure où le délai d'exercice des BSPCE est de 5 ans à compter de l'Assemblée Générale du 5 décembre 2006 ; Chaque BSPCE donne le droit de souscrire à une action au prix de souscription de 313 €uros par action, soit un maximum de 175 actions.

- 6 108 BSPCE émis par le Conseil d'administration du 6 juillet 2007 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 11 avril 2007, dont 4 777 BSPCE souscrits et 2 001 BSPCE annulés, soit un solde de 4 107 BSPCE pouvant être exercés jusqu'au 11 avril 2012 dans la mesure où le délai d'exercice des BSPCE est de 5 ans à compter de l'Assemblée Générale du 11 avril 2007 ; Chaque BSPCE donne le droit de souscrire à une action au prix de souscription de 335 €uros par action, soit un maximum de 4 107 actions.
- 9 587 BSPCE émis par l'Assemblée Générale du 3 avril 2008, dont 700 BSPCE attribués et 8 887 BSPCE en réserve, soit un solde de 9 587 BSPCE pouvant être exercés jusqu'au 3 avril 2013 dans la mesure où le délai d'exercice des BSPCE est de 5 ans à compter de l'Assemblée Générale du 3 avril 2008 ; Chaque BSPCE donne le droit de souscrire à une action au prix de souscription de 268 €uros par action, soit un maximum de 9 587 actions.

Sur 18 051 BSPCE émis, 7 808 BSPCE ont été souscrits, 50 BSPCE ont été exercés et 3 332 BSPCE ont été annulés.

Au 31 décembre 2009, il reste donc un solde de 7 808 BSPCE souscrits, non encore exercés à la clôture et de 8 887 BSPCE en réserve pouvant être attribués.

Exercice clos le 31 décembre 2008

L'Assemblée Générale des actionnaires et le Conseil d'Administration agissant sur délégation de l'Assemblée Générale des actionnaires, ont autorisé l'émission et l'attribution de BSPCE comme suit :

- 1 241 BSPCE émis par l'Assemblée Générale du 26 novembre 2003 et par différents Conseil d'Administration tenus sur l'exercice 2004 agissant sur la délégation de l'Assemblée Générale du 26 novembre 2003, dont 1 241 BSPCE souscrits, 50 BSPCE exercés (constaté par le Conseil d'Administration du 20 novembre 2008) 1 156 BSPCE annulés, soit un solde de 35 BSPCE exerçables. Le délai d'exercice de ces BSPCE exerçable au prix de 196,36 € est de :
 - 5 ans pour les 25 BSPCE encore exerçables émis par l'Assemblée Générale du 26 novembre 2003, prolongé de 5 ans par l'Assemblée Générale du 1er octobre 2008, soit jusqu'au 26 novembre 2013 ;
 - 5 ans pour les 10 BSPCE encore exerçables émis par le Conseil d'Administration du 26 novembre 2004 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 26 novembre 2003, soit jusqu'au 26 novembre 2014.
- 815 BSPCE émis par l'Assemblée Générale du 16 mai 2005, dont 815 BSPCE souscrits, 50 BSPCE annulés, soit un solde de 765 BSPCE exerçables au prix de 312,95 € ; le délai d'exercice de ces BSPCE est de 5 ans, soit jusqu'au 16 mai 2010.
- 300 BSPCE émis par l'Assemblée Générale du 5 décembre 2006, dont 275 BSPCE souscrits, 100 BSPCE annulés et 25 BSPCE en réserve, soit un solde de 175 BSPCE exerçables et de 25 BSPCE pouvant être souscrits ; le délai d'exercice de ces BSPCE exerçables au prix de 313 € est de 5 ans, soit jusqu'au 5 décembre 2011.
- 6 108 BSPCE émis par l'Assemblée Générale du 11 avril 2007, dont 4 797 BSPCE souscrits, 710 BSPCE annulés et 1 311 BSPCE en réserve, soit un solde de 4 087 BSPCE exerçables et 1.311 BSPCE pouvant être souscrits; le délai d'exercice de ces BSPCE exerçables au prix de 335€ est de 5 ans, soit jusqu'au 11 avril 2012.
- 9 587 BSPCE émis par l'Assemblée Générale du 3 avril 2008, dont 9 587 BSPCE en réserve, soit un solde de 9 587 BSPCE pouvant être souscrits ; le délai d'exercice de ces BSPCE exerçables au prix de 268 € est de 5 ans, soit jusqu'au 3 avril 2013.

Sur 18 051 BSPCE émis, 7 128 BSPCE ont été souscrits, 50 BSPCE ont été exercés et 2 016 BSPCE ont été annulés. Au 31 décembre 2008, il reste donc un solde de 5 062 BSPCE souscrits, non encore exercés à la clôture et de 10 923 BSPCE pouvant être souscrits.

Exercice clos le 31 décembre 2007

6 531 BSPCE ont été attribués aux membres du personnel de la société au cours des derniers exercices, dont 4 777 au cours de l'exercice 2007.

10. AVANCES CONDITIONNEES :

L'Oseo Anvar a accordé en janvier 2007 une avance remboursable conditionnée pour le « développement d'un vaccin anti-cytokine contre le cancer ciblant le VEGF » pour un total de 1 200 000 €, avance dont l'échéancier de versement contractuel est le suivant : 300 000€ à la signature, 2 échéances de 300 000€ chacune sur présentation de justificatifs de dépenses, et 300 000€ à l'achèvement des travaux.

Au 31 décembre 2009, la société a reçu un total de 600 000€ au titre de ce projet.

Cette avance est remboursable selon un échéancier établi à partir du chiffre d'affaires prévisionnel. En cas d'échec technique ou commercial du programme, 250 000 € devront être remboursés forfaitairement au plus tard le 30 septembre 2011 et 50 000 € au plus tard le 30 septembre 2012.

Sur l'exercice 2008, la société a également obtenu une aide accordée par Oseo Innovation pour le projet « Tracker ». L'aide prévoit le versement d'avances remboursables à hauteur de 40% des dépenses de développement expérimental estimées et le versement de subventions d'exploitation à hauteur de 50% des dépenses de recherche industrielle estimées, les versements devant être effectués à la fin de chaque étape clé et sur présentation de justificatifs de dépenses. Le montant maximal des aides ne pourra excéder 4 180 935 € sous forme d'avances remboursables et 2 261 882 € sous forme de subventions.

La société a reçu à ce titre sur 2008 une avance remboursable d'un montant de 631 329 €, comptabilisée dans la rubrique « autres fonds propres », ainsi qu'une subvention de 1 530 422 €, comptabilisée en résultat d'exploitation.

L'aide reçue sous forme d'avance devra être remboursée lorsque la société atteindra un chiffre d'affaires cumulé supérieur à 10 000 000 €, à hauteur de 1% du chiffre d'affaires réalisé sur la commercialisation et la cession de licences du vaccin TNF α -kinoïde, sur une période de 8 ans. Dans ces conditions le montant des remboursements peut excéder le montant total des avances accordées.

Les avances remboursables consenties par Oseo ne sont pas porteuses d'intérêts, en dehors de l'avance accordée pour le projet « Tracker » qui porte intérêt au taux annuel de 4,59%. Au 31 décembre 2009, 28 978 € d'intérêts ont été comptabilisés à ce titre.

11. PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES :

Au 31 décembre 2007, 2008 et 2009, les provisions pour risques et charges correspondent au solde des Ecart de conversion – Actif (Note 8.3).

12. ECHEANCES DES DETTES A LA CLOTURE :

Exercice clos le 31 décembre 2009

ETAT DES DETTES	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts obligataires convertibles : (1)				
Autres emprunts obligataires :	3 239 218	3 239 218		
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédit : (1)				
- à un an maximum à l'origine	4 720	4 720		
- à plus d'un an à l'origine				
Emprunts et dettes financières diverses (1) (2)	713 616	174 384	539 232	
Fournisseurs et comptes rattachés	312 071	312 071		
Personnel et comptes rattachés	251 452	251 452		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	221 429	221 429		
Taxe sur la valeur ajoutée	559	559		
Autres impôts, taxes et versements assimilés	22 823	22 823		
Autres dettes	52 439	52 439		
Total	4 818 327	4 279 095	539 232	
(1) Emprunts souscrits en cours d'exercice				
(1) Emprunts remboursés en cours d'exercice				
(2) Prêts et avances consenties aux associés				

Exercice clos le 31 décembre 2008

ETAT DES DETTES	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédit : (1)				
- à un an maximum à l'origine	8 829	8 829		
- à plus d'un an à l'origine				
Emprunts et dettes financières diverses (1) (2)	950 374	238 422	711 952	
Fournisseurs et comptes rattachés	705 502	705 502		
Personnel et comptes rattachés	238 648	238 648		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	186 516	186 516		
Taxe sur la valeur ajoutée				
Autres impôts, taxes et versements assimilés	19 912	19 912		
Autres dettes	23 981	23 981		
Total	2 133 762	1 421 810	711 952	
<i>(1) Emprunts souscrits en cours d'exercice</i> <i>(1) Emprunts remboursés en cours d'exercice</i> <i>(2) Prêts et avances consenties aux associés</i>				

Exercice clos le 31 décembre 2007

ETAT DES DETTES	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts obligataires convertibles (1)	170 594	170 594		
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédit : (1)				
- à un an maximum à l'origine	8 258	8 258		
- à plus d'un an à l'origine				
Emprunts et dettes financières diverses (1) (2)	882 560		882 560	
Fournisseurs et comptes rattachés	674 593	674 593		
Personnel et comptes rattachés	119 964	119 964		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	131 814	131 814		
Taxe sur la valeur ajoutée	69	69		
Autres impôts, taxes et versements assimilés	20 298	20 298		
Groupe et associés (2)	1 490	1 490		
Autres dettes	24 377	24 377		
Total	2 034 017	1 151 457	882 560	
<i>(1) Emprunts souscrits en cours d'exercice</i> <i>(1) Emprunts remboursés en cours d'exercice</i> <i>(2) Prêts et avances consenties aux associés</i>				

13. EMPRUNTS OBLIGATAIRES CONVERTIBLES:

Tableau récapitulatif des OCA :

	Emises	Souscrites	Annulées	Non souscrites	Exercées	Solde	Caducité
OCA-C (émis par AG)	9 500	4 082		5 418		9 500	31/03/2011

L'Assemblée Générale des actionnaires et le Conseil d'Administration agissant sur délégation de l'Assemblée Générale des actionnaires, ont autorisé l'émission et l'attribution d'OCA comme suit :

- 9.500 OCA émises par le Conseil d'administration du 19 octobre 2009 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 2 septembre 2009, dont 4.082 OCA souscrites par les investisseurs et 5.418 OCA pouvant être attribuées ; les 4.082 OCA pourront être converties le 31 mars 2011 dans la mesure où la période de conversion des OCA est de 3 mois à compter de la date de maturité des OCA le 31 décembre 2010. Toutefois en cas d'introduction en bourse il est prévu de convertir ces OCA en 2010.

Chaque OCA donne le droit de souscrire à un nombre d'actions qui varie en fonction du prix par action retenu au jour de la conversion, lequel prix ne peut être inférieur à la valeur nominale, soit 15 Euros par action.

Sur 9.500 OCA émises, 4.082 OCA ont été souscrites pour un montant de 3 200 288 € qui portent intérêt au taux fixe annuel de 6%, les intérêts provisionnés au 31 décembre 2009 s'élevant à 38 929,53 €.

Au 31 décembre 2009, il reste donc un solde de 4.082 OCA souscrites non encore converties et un solde de 5.418 OCA en réserve pouvant être attribuées.

Des obligations convertibles en actions souscrites avant le 31 décembre 2006 à hauteur de 350 000 € par des actionnaires de la société ont été converties en actions au cours de l'exercice 2007. Ces obligations ont donné lieu à l'enregistrement d'intérêts (78 505 € sur l'exercice 2007), portant la dette d'intérêts à 157 788 € au 31 décembre 2007. Ces intérêts ont fait l'objet d'un abandon de créance par les bénéficiaires en 2008 pour 155 026 €, entraînant la constatation d'un profit exceptionnel, les 2 762 € restant ayant été payés (Note 18 – Résultat exceptionnel).

14. EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES – AUTRES :

Ce poste est composé des éléments suivants :

	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
Prêt Debiopharm	539 232 €	537 568 €	482 560 €
Oseo avance remboursable	174 384 €	400 000 €	400 000 €
Intérêts courus	0 €	12 806 €	0 €
Compte courant Zagury	0 €	0 €	237 €
Compte courant Japan clinic	0 €	0 €	1 253 €
TOTAUX	713 616 €	950 374 €	884 050 €

14.1 - Dette envers Debiopharm :

La société a mis fin en date du 8 juin 2007 à sa collaboration avec la société Debiopharm. A ce titre, elle a perçu une indemnité de rupture de contrat d'un montant de 800 000 CHF (539 231,63 € au 31 décembre 2009). Ce montant étant remboursable en cas de revenus générés par le TNF, il a été porté au passif du bilan.

14.2 – Avances remboursables OSEO

Une avance remboursable de 400.000 € a été accordée à la société en 2004 par l'Oséo Anvar pour le "développement d'un vaccin thérapeutique anti TNF alpha: réalisations des essais cliniques". 225 615,62 € ont été remboursés le 27 mars 2009, le solde étant à rembourser au 31 mars 2010.

Cette avance remboursable consentie par Oséo n'est pas porteuse d'intérêts.

15. COMPTES DE REGULARISATION – PASSIF :

15.1 DETAIL DES CHARGES A PAYER

	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
Emprunts obligataires convertibles			
Emprunt oblig - Intérêts courus	38 930	0	0
Total	38 930	0	0
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit			
Banques - Intérêts courus	4 720	8 829	8 258
Total	4 720	8 829	8 258
Emprunts et dettes financières divers			
Intérêts courus		12 806	
Intérêts courus avance Oseo	28 978		
Total	28 978	12 806	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés			
Frs Fact. non parvenues	90 144	202 698	281 342
Total	90 144	202 698	281 342
Dettes fiscales et sociales			
Personnel - dettes prov c	77 937	59 357	48 394
Personnel charges à payer	173 515	179 291	71 515
Charges soc/cp	34 292	26 117	21 245
Charges soc à payer	76 346	78 888	31 395
États charges à payer	21 907	18 811	19 198
État tvs à payer	916	1 100	1 100
Total	384 913	363 565	192 847
Autres dettes			
Avoirs à établir	23 981	23 981	23 981
Charges à payer	18 000	0	0
Total	41 981	23 981	223 981
TOTAL GENERAL	589 666	611 879	506 428

15.2 – Ecart de conversion passif

Les écarts de conversion passif correspondent aux gains de change latents sur les créances et les dettes libellées en devises étrangères.

16. PASSIFS EVENTUELS LIES AUX CONTRATS COMMERCIAUX :

Dans le contrat de rupture avec Debiopharm (cf. note 20 – Parties liées au 31/12/2007 et Note 14 – Emprunts et dettes financières - Autres), il est prévu que Néovacs, en cas de succès d'un de ses produits (obtention d'une licence ou paiement reçu par une contrepartie relatif à ce produit) utilisant les données ou la technologie de Debiopharm, doit rembourser jusqu'à 9 millions de Francs Suisses. Ce remboursement n'interviendra qu'une seule fois lors du succès du premier produit développé par Néovacs et sera payé de la manière suivante :

- 3 millions de Francs Suisses seront remboursés lors du premier règlement reçu par Néovacs, pouvant aller jusqu'à 20% maximum du montant perçu.
- 6 millions de Francs Suisses seront remboursés avec les royalties reçues par Néovacs, jusqu'à un maximum de 20% des royalties reçues par Néovacs sur une base trimestrielle.

Par ailleurs, dans le cadre des accords signés avec certains tiers ayant participé au développement des brevets et du savoir faire constituant la technologie propriété intellectuelle de la société, cette dernière a reconnu à ces tiers un droit à rémunération en cas de distribution et de commercialisation de produits utilisant cette technologie ainsi qu'en cas de concession de droits d'exploitation de cette technologie. Ce droit à rémunération représente selon les cas 1% des ventes nettes ou 1 à 5% des autres revenus générés. Il sera dû jusqu'à la plus tardive des échéances suivantes :

- (i) l'expiration ou l'invalidation du dernier des brevets, certificats complémentaires de protection éventuels inclus ou,
- (ii) l'expiration d'une période de dix ans à compter de la date de première commercialisation du premier des produits concernés par la société, ou
- (iii) l'expiration ou la résiliation du dernier accord de concession des droits d'exploitation de la technologie à un tiers.

17. RESULTAT D'EXPLOITATION :

17.1 Subventions d'exploitation

Au cours de l'exercice 2009, la société a bénéficié d'une subvention d'exploitation attribuée par l'INSERM pour 247 678 €.

La société a bénéficié au cours de l'exercice 2008 de subventions d'exploitation attribuées par l'INSERM pour 145 606,92 € et par l'OSEO pour 1 530 422 € (voir Note 10).

17.2 Frais de recherche et développement

Néovacs comptabilise ses dépenses de recherche et développement conformément aux règles comptables en vigueur. En conséquence les dépenses de recherche sont comptabilisées en charges de la période au cours de laquelle elles sont engagées. De même, aucune des dépenses de développement n'est inscrite à l'actif, car il n'est pas possible à ce stade de démontrer que les conditions d'activation posées par le PCG (art. 311-3.2) sont toutes réunies.

Le montant des dépenses de recherche et développement au titre des exercices 2009, 2008 et 2007 s'établit respectivement à 7 764 K€, 6 298 K€ et 4 484K€, selon le détail ci-dessous :

En K€	2009	2008	2007
Achat de matières premières et autres approvisionnements	687	1 094	582
Autres achats et charges externes	5 774	3 917	2 587
Salaires, traitements et charges sociales	1 102	1 198	1 166
Autres frais	201	89	149
Total	7 764	6 298	4 484

18. RESULTAT EXCEPTIONNEL :

Le résultat exceptionnel de l'exercice 2009 est principalement constitué d'un produit correspondant à l'annulation d'intérêts de retard datant de 2003 pour 12 806 €, et de charges correspondant à la perte en capital supportée suite à la liquidation de la filiale Antidote Pharma.

Le résultat exceptionnel de l'exercice 2008 correspond à un abandon de créances dont a bénéficié la société (Note 13 – Emprunts obligataires convertibles).

Produits exceptionnels :

	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
Sur opérations de gestion			
Produits exceptionnels	16 567,00	155 025,72	0
Total	16 567,00	155 025,72	0
TOTAL GENERAL	16 567,00	155 025,72	0

Charges exceptionnelles :

	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
Sur opérations de gestion			
Pénalités amendes fiscales	0	60,00	0
Total	0	60,00	0
Sur opérations en capital			
VNC immo. Financières	30 820,72	0	0
Total	30 820,72	0	0
Dotations aux amortissements et provisions			
Dotations aux amortissements excep.		310,47	0
Total	30 820,72	310,47	0

19. IMPOT SUR LES BENEFICES :

La société étant déficitaire, elle ne supporte pas de charge d'impôt. Les montants comptabilisés en résultat au titre de l'impôt sur les sociétés sont des produits relatifs au Crédit impôt recherche. Pour l'exercice 2009, le produit correspondant au CIR 2009 s'élève à 1 532 267 €.

Pour l'exercice 2008, le montant comptabilisé en produit s'élève à 404 202 € et se décompose comme suit :

CIR 2008	477 525 €
Ajustement CIR 2007 comptabilisé en 2008	- 73 323 €
Total	404 202 €

Pour l'exercice 2007, le montant comptabilisé en compte de résultat s'élève à 569 235 € avant ajustement comptabilisé en 2008.

Les déficits fiscaux et amortissements reportables dont dispose la société s'établissent à 29 939 515 € au 31 décembre 2009. Ces reports déficitaires ne sont pas limités dans le temps.

20 – PARTIES LIEES :

20.1 Transactions réalisées avec des parties liées

Exercice clos le 31 décembre 2009

En 2009, la société Néovacs a comptabilisé en charge 80 000 € au titre de prestation de services auprès de la société Médecine et Innovation dont le gérant est un actionnaire de la société, également administrateur.

Exercice clos le 31 décembre 2008

En 2008, la société Néovacs a comptabilisé en charge 80 000 € au titre de prestation de services auprès de la société Médecine et Innovation dont le gérant est un actionnaire de la société, également administrateur.

Exercice clos le 31 décembre 2007

En 2007, les emprunts obligataires (Cf. : note 13) décrits ci-dessus ont été souscrits par des actionnaires de la société et ont donné lieu à l'enregistrement de charges financières de 78 505 € sur l'exercice, conformément aux contrats d'émission.

Par ailleurs, Néovacs a comptabilisé en charge 80 000 € au titre de prestations de service auprès de la société Médecine et Innovation dont le gérant est un actionnaire de la société, également administrateur.

La société a réalisé un chiffre d'affaires de 127 milliers d'Euros avec Debiopharm (actionnaire de Debioinnovation) dans le cadre du contrat de licence signé le 16 juin 2005 octroyant à Debiopharm une licence exclusive et mondiale sur un produit spécifique faisant l'objet de travaux de recherche par Néovacs. Ce contrat a été rompu en date du 8 juin 2007 (Cf. : notes 14.1 et 16).

20.2 - Rémunération des dirigeants (hors attribution d'instruments de capital)

En application de l'article 531-3 du Plan Comptable Général, sont à considérer comme des dirigeants sociaux d'une SA à conseil d'administration le Président du Conseil d'administration, les directeurs généraux (unique et délégués) ainsi que les administrateurs personnes physiques ou morales (et leurs représentants permanents).

Les rémunérations versées aux dirigeants de Néovacs au cours des exercices 2007 à 2009 sont :

Exercice clos le 31 décembre 2009

En euros	Fonction	Rémunération fixe	Rémunération variable comptabilisée	Rémunération exceptionnelle	Jeton de présence	Avantages en nature	Autres éléments de rémunération
Guy-Charles FANNEAU DE LA HORIE	Administrateur, Directeur Général	193 992,73	50 266			3 633,60	
René GOEDKOOP	Administrateur				9 000		
Thomas KUENDIG	Administrateur				9 000		
TOTAL		193 992,73	50 266		18 000	3 633, 60	

Exercice clos le 31 décembre 2008

En euros	Fonction	Rémunération fixe	Rémunération variable	Rémunération exceptionnelle	Jeton de présence	Avantages en nature	Autres éléments de rémunération
Guy-Charles FANNEAU DE LA HORIE	Administrateur, Directeur Général	175 666,52	41 405			3 633,60	
René GOEDKOOP	Administrateur				9 000		
Thomas KUENDIG	Administrateur				9 000		
TOTAL		175 666,52	41 405		18 000	3 633, 60	

Exercice clos le 31 décembre 2007

En euros	Fonction	Rémunération fixe	Rémunération variable	Rémunération exceptionnelle	Jeton de présence	Avantages en nature	Autres éléments de rémunération
Guy-Charles FANNEAU DE LA HORIE	Administrateur, Directeur Général	169 999,92	39 000			5 098,80	
TOTAL		169 999,92	39 000			5 098,80	

21. ENGAGEMENTS DONNES :

▪ Indemnité de départ à la retraite

Méthodologie de calcul :

Le but de l'évaluation actuarielle est de produire une estimation de la valeur actualisée des engagements de Néovacs en matière d'indemnités de départ à la retraite prévues par les conventions collectives. Cette évaluation est déterminée selon la méthode dite « formule rétrospective prorata temporis ». L'évaluation réalisée par Néovacs prend en compte la législation relative aux charges sociales applicables en cas de départ en retraite (mise à la retraite ou départ volontaire).

Pour chacun des exercices clos le 31 décembre 2007, 2008 et 2009, le calcul actuariel a été effectué sur la base des principales hypothèses suivantes :

Base de calcul :	Salaire annuel moyen
Taux d'actualisation :	4,75%
Taux de progression de salaires :	3%
Taux de rotation du personnel :	2%
Age de départ à la retraite :	65 ans
Table de mortalité utilisée :	Table réglementaire TV88/90
Taux de charges sociales :	45%

Les engagements pour indemnités de départ à la retraite ainsi estimés s'élèvent à respectivement à 28 015 €, 24 362 €, 29 523 € au 31 décembre 2009, 2008 et 2007.

▪ Droit Individuel à la Formation (DIF)

La législation française alloue au titre du DIF, pour les personnels ayant signé un contrat à durée indéterminée avec Néovacs, vingt heures de formation individuelle par an. Ce droit individuel à la formation peut être cumulé sur une période de six ans et les coûts sont comptabilisés en charges lorsqu'ils sont encourus.

Les droits accumulés mais non consommés sont d'environ :

- 1 269 heures au 31 décembre 2009,
- 969 heures au 31 décembre 2008,
- 929 heures au 31 décembre 2007.

- **Commandes fermes**

Le montant des commandes engagées mais non livrées (et donc non comptabilisées en factures à recevoir ou en fournisseurs) a été estimé à 2 812 910 € au 31 décembre 2009 et à 2 652 373 € au 31 décembre 2008.

22. EFFECTIFS :

	31/12/2009	31/12/2008	31/12/2007
Cadres	13	12	15
Agents de maîtrise et techniciens	0	1	1
Employés	3	3	3
Ouvriers			
Total	16	16	19

23. GESTION ET EVALUATION DES RISQUES FINANCIERS :

Néovacs peut se trouver exposée à différentes natures de risques financiers: risque de marché (notamment, risque de change), risque de crédit et risque de liquidité. Le cas échéant, Néovacs met en œuvre des moyens simples et proportionnés à sa taille pour minimiser les effets potentiellement défavorables de ces risques sur la performance financière. La politique de Néovacs est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation. Néovacs n'utilise pas d'instruments financiers dérivés.

- **Risque de change :**

Néovacs est exposée au risque de change. En effet, Néovacs a comptabilisé une dette auprès de Debiopharm pour un montant de 800 000 Francs suisses (539 231,63€ au 31 décembre 2009), correspondant à une indemnité de rupture de contrat (Cf. : note 14 – Emprunts et dettes financières autres).

- **Risque de taux d'intérêt :**

Néovacs a peu d'exposition au risque de taux d'intérêt, dans la mesure où les valeurs mobilières de placements sont constituées de SICAV monétaires à court terme et où aucune dette à taux variable n'a été souscrite. Seules les avances financières reçues d'Oseo Financement lors de la cession de créances détenues au titre du crédit d'impôt recherche (cf. : note 4) portent intérêt à taux variable.

- **Risque de crédit :**

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et des institutions financières.

L'encours de créances clients échues et non réglées s'élève à 23 981 € au 31 décembre 2009. Il est constitué d'une créance antérieure à 2008, entièrement couverte par un avoir à établir comptabilisé pour le même montant. Néovacs fait appel pour ses placements de trésorerie à des institutions financières de premier plan et ne supporte donc pas de risque de crédit sur sa trésorerie.

24. LITIGES

Les litiges présentés ci-après, Biosidus et ULB concernent des produits qui ne font pas partie de la famille des Kinoïdes et qui ne font plus l'objet de développement de la part de Néovacs.

- **Biosidus**

Faisant suite à un travail de collaboration associant les trois co-inventeurs Jean-François ZAGURY, Jay RAPPAPORT et Miguel CARCAGNO, relatif à un procédé d'obtention d'une protéine Tat du HIV-1 traitée chimiquement par « carboxyméthylation », NEOVACS a déposé, en date du 26 Décembre 1997, la demande de brevet français N°FR 97/16 589, destinée à protéger le nouveau principe actif immunogène Tat détoxifié.

Le dépôt de la demande de brevet français N°FR 97/1 6589 a été effectué au nom d'une Société BIOVACS INC. établie dans l'Etat Américain du Delaware.

La Société BIOVACS INC. devait être créée conjointement entre la Société NEOVACS, d'une part, et la Société BIOSIDUS, d'autre part, qui avait collaboré au projet.

Un désaccord entre NEOVACS et BIOSIDUS étant né dans l'intermédiaire, la Société BIOVACS INC. initialement projetée n'a jamais été créée.

Puis, dans le délai d'un an suivant le premier dépôt français du 26 Décembre 1997, l'extension de la protection de l'invention à l'étranger a été réalisée de manière parallèle et indépendante par :

- d'une part la Société NEOVACS, qui a déposé la demande Internationale PCT N°WO 99/33 872 en date du 14 Décembre 1998 ; et
- d'autre part, sous l'impulsion de la Société BIOSIDUS, par les co-inventeurs ZAGURY, RAPPAPORT et CARCAGNO, au travers de la demande PCT N°WO 99/33.346 déposée le 22 Décembre 1998.

Dans l'intermédiaire, sous l'impulsion de la Société BIOSIDUS, une Société BIOVACS INC., homonyme de la Société initialement projetée en commun par NEOVACS et BIOSIDUS, et établie dans l'état du Delaware, a été créée. Selon les informations dont la Société dispose, le co-inventeur Miguel CARCAGNO a cédé l'ensemble de ses droits sur l'invention à la Société BIOSIDUS (25 Juin 1999), qui elle-même les a cédés à la Société nouvellement créée BIOVACS Inc. (21 Juillet 1999).

Un litige est actuellement en instance, qui oppose NEOVACS et BIOSIDUS, notamment en ce qui concerne la propriété de l'invention.

Les demandes de NEOVACS ont été rejetées en première instance et l'affaire est en cours d'appel devant la Cour d'Appel de Paris.

▪ Litige ULB (Université Libre de Bruxelles)

Il convient de rappeler que NEOVACS poursuit depuis de nombreuses années des études visant à la mise au point de divers toxoïdes, y compris des toxoïdes de la protéine E7 du Papillomavirus humain, et tout particulièrement de la souche HPV-16. Pour information, divers aspects de compositions immunogènes comprenant un toxoïde de E7 sont susceptibles d'être protégées par des familles de brevets au nom de NEOVACS.

NEOVACS a entrepris en 2001 la mise au point d'une nouvelle composition vaccinale à base d'une protéine E7 mutée particulière, la protéine E7Δ21-26, dont les lots de produit de départ lui ont été fournis par l'ULB. Par la suite, un litige naît entre NEOVACS et l'ULB concernant la propriété de l'invention, l'ULB prétendant avoir des droits non seulement sur le procédé de production de la protéine mutée, mais également sur les aspects vaccinaux, sur la foi de résultats d'immunisation in vivo obtenus par l'ULB, postérieurement aux résultats obtenus par NEOVACS.

A ce stade, il existe deux familles de demandes de brevets parallèles en instance, et ayant la même date de priorité basée sur la demande de brevet français de NEOVACS d'Avril 2002, ce qui rend aujourd'hui l'exploitation par NEOVACS, ou un de ses licenciés, de compositions vaccinales comprenant le toxoïde E7Δ 21-27, très délicate.

A défaut de solution amiable, NEOVACS aurait juridiquement la possibilité d'initier une action judiciaire en revendication de propriété de l'invention, et donc des demandes de brevets « ULB » correspondantes.

En conclusion, aucune provision n'a été comptabilisée, dans la mesure où aucun risque significatif n'est avéré à ce stade.

25. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE :

Les événements survenus entre le 31 décembre 2009 et le 10 mars 2010, date de signature du rapport d'audit du Commissaire aux Comptes sur les présents comptes relatifs aux exercices clos le 31 décembre 2009, le 31 décembre 2008 et le 31 décembre 2007, et susceptibles d'influer de manière significative sur les décisions prises sur la base des présents états financiers sont les suivants :

(i) Emission d'obligations convertibles en actions

La Société a émis 9.500 obligations convertibles en actions de préférence de catégorie C dites « OCA-C », d'une valeur nominale de 784 Euros chacune, correspondant à un emprunt obligataire total d'un montant de 7.448.000 Euros.

Une première tranche d'un montant de 3.200.288 Euros, correspondant à l'émission de 4.082 OCA-C d'une valeur nominale de 784 Euros chacune, a été intégralement souscrite par les bénéficiaires de la suppression du droit préférentiel de souscription en 2009.

Une seconde tranche d'un montant de 4.247.712 Euros, correspondant à l'émission de 5.418 OCA-C, attribuée par le Conseil d'administration du 12 janvier 2010 a été souscrite à hauteur de 3.409.616 euros au 27 janvier 2010 par les bénéficiaires de la suppression du droit préférentiel de souscription. Le complément de cette seconde tranche, soit 1 069 OCA-C, d'un montant de 838 096 euros, a été souscrit le 15 février 2010 par les mêmes bénéficiaires.

(ii) Tenue d'une Assemblée Générale le 15 février 2010

Le 15 février 2010, la société a tenu une Assemblée Générale Ordinaire et Extraordinaire. Les principales décisions de cette assemblée ont concerné les éléments suivants :

De la compétence de l'assemblée générale ordinaire :

1. *Approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009 et approbation des charges non déductibles fiscalement ;*
2. *Affectation du résultat de l'exercice ;*
3. *Conventions visées aux articles L.225-38 du Code de Commerce ;*
4. *Constatation de la renonciation par Mme Elena Gueorguieva-Steenhoutte aux 20 Bons de souscription de parts des créateurs d'entreprise émis à son profit en 2007 (BCE 2007) et annulation des 20 BCE 2007 ;*
5. *Constatation de la démission des Administrateurs de la Société ;*
6. *Nomination de nouveaux Administrateurs ;*
7. *Fixation du montant des jetons de présence ;*
8. *Ratification du transfert du siège social.*

De la compétence de l'Assemblée Générale statuant à titre extraordinaire :

9. *Constatation que le montant des capitaux propres est inférieur à la moitié du capital social à la date du 31 décembre 2009 et décision de continuité d'exploitation à prendre en application de l'article L.225-248 du Code de commerce ;*
10. *Modification des conditions d'exercice et des règles de caducité des BSA 2003 émis par l'Assemblée Générale du 26 novembre 2003 ;*
11. *Modification des conditions d'exercice et des règles de caducité des BSA 2008 émis par l'Assemblée Générale du 27 juin 2008 ;*
12. *Modification des conditions d'exercice des BCE 2006 émis par l'Assemblée Générale du 5 décembre 2006 ;*
13. *Modification des conditions d'exercice des BCE 2007 émis par le Conseil d'administration du 6 juillet 2007 et le Conseil d'administration du 5 septembre 2007 agissant sur délégation de l'Assemblée Générale du 11 avril 2007 ;*
14. *Délégation de compétence au Conseil d'Administration aux fins d'émettre et d'attribuer des bons de souscription d'actions (« BSA ») ;*
15. *Constatation de la modification des conditions de conversion, sous conditions suspensives, des obligations convertibles en actions de préférence de catégorie C (les « OCA-C ») ;*
16. *Constatation de la modification des conditions d'exercice, sous conditions suspensives, des BSA-C ;*
17. *Constatation de la caducité des 8.887 BCE 2008 et annulation des 700 BCE 2008 ;.*
18. *Modification des conditions de conversion des actions de préférence de catégorie A en actions ordinaires, sous condition suspensive ;*
19. *Constatation de l'exercice, sous condition suspensive, du droit de conversion individuel des porteurs d'actions de catégorie B en actions ordinaires ;*
20. *Constatation de la caducité des BSA Ratchet sous conditions suspensives et annulation desdits BSA Ratchet ;*
21. *Division de la valeur nominale des actions par 100, sous condition suspensive ;*
22. *Modification corrélative de l'article 7 des statuts, sous condition suspensive ;*
23. *Approbation du principe d'introduction de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris ;*

24. Adoption des Nouveaux Statuts sous condition suspensive de l'admission aux négociations et de la première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris impliquant la suppression de la clause d'agrément figurant à l'article 9 des statuts et la création notamment (i) de la possibilité pour la Société de solliciter l'identification de ses actionnaires, (ii) de droits de vote double au profit des actionnaires justifiant d'une inscription nominative depuis 2 ans au moins au nom d'un même actionnaire, (iii) d'une obligation de déclaration de franchissement des seuils de détention de 5%, 10 %, 15 %, 20%, 25 %, 33,33%, 50 %, 66,66 %, 90 % ou 95 % du capital ou des droits de vote auprès de la Société (iv) d'une obligation de déclaration de franchissement des seuils de détention de 50 % et de 95 % auprès de l'Autorité de Marchés Financiers, (v) d'une garantie de cours et (vi) de deux postes de censeurs au Conseil d'Administration ;
25. Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration dans le cadre des dispositions de l'article L.225-129-2 du Code de commerce, à l'effet de décider l'émission d'actions ordinaires par offre au public de titres financiers, dans le cadre de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris ;
26. Autorisation à conférer au Conseil d'Administration d'augmenter le nombre d'actions ordinaires émises dans le cadre de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris, en cas de demande excédentaire conformément à l'article L.225-135-1 du Code de commerce ;
27. Délégation de compétence à conférer au Conseil d'Administration à l'effet de décider, sous condition suspensive de l'admission aux négociations et de la première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris soit l'émission, avec maintien du droit préférentiel de souscription, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, soit l'incorporation au capital de bénéfices, réserves ou primes ;
28. Délégation de compétence à conférer au Conseil d'Administration à l'effet de décider, sous la condition suspensive de l'admission aux négociations et de la première cotation des actions de la Société sur le Marché Alternext de NYSE Euronext Paris, l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de bénéficiaires ;
29. Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration, à l'effet de décider, sous la condition suspensive de l'admission aux négociations et de la première cotation des actions de la société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription sans indication de bénéficiaires et par offre au public ;
30. Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration, à l'effet de décider, sous la condition suspensive de l'admission aux négociations et de la première cotation des actions de la société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, par placement privé et dans la limite de 20% du capital social par an ;
31. Autorisation à donner au Conseil d'Administration, sous la condition suspensive de l'admission aux négociations et de la première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris, à l'effet d'augmenter le nombre de titres émis en cas de demande excédentaire conformément aux dispositions de l'article L.225-135-1 du Code de commerce, en cas de mise en œuvre des délégations de compétence visées aux quatre résolutions précédentes avec maintien ou suppression du droit préférentiel de souscription selon le cas ;
32. Autorisation à donner au Conseil d'Administration à l'effet de consentir des options de souscription et d'achat d'actions dans le cadre des dispositions des articles L.225-177 et suivants du Code de commerce ;
33. Autorisation à conférer au Conseil d'Administration à l'effet de procéder à l'attribution gratuite d'actions à émettre dans le cadre des dispositions des articles L.225-197-1 et suivants du Code de commerce ;
34. Délégation de pouvoirs pour procéder, dans le cadre des dispositions de l'article L.225-129-1 du Code de commerce, à une augmentation du capital social dans les conditions prévues à l'article L.3332-18 du Code du travail ;
35. Fixation du plafond global des autorisations d'émission d'actions et de valeurs mobilières donnant accès au capital applicables et de valeurs mobilières représentatives de créances ;
36. Autorisation à donner au Conseil d'Administration à l'effet d'opérer sur les titres de la Société aux fins de permettre l'achat d'actions de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité, sous la condition suspensive

de l'admission aux négociations et de la première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris ;

37. Délégation de pouvoirs au Conseil d'Administration aux fins de constater la réalisation des conditions suspensives prévues aux résolutions ;

38. Pouvoirs pour l'accomplissement des formalités.

(iii) Tenue d'un Conseil d'Administration le 15 février 2010 :

Le 15 février 2010, le Conseil d'Administration de la société s'est réuni postérieurement à l'assemblée générale des actionnaires. La principale décision prise lors de ce conseil est la suivante :

Engagement d'émission et d'attribution de titres donnant accès au capital social, conformément aux délégations de compétence et aux autorisations consenties par l'Assemblée Générale du 15 février 2010 ; cet engagement est pris au profit de salariés, dirigeants et mandataires sociaux pour l'émission de 138 000 bons de souscription d'actions donnant droit à la souscription d'actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,15 euros (sur un total maximum de 200 000 autorisé par l'assemblée), pour le consentement de 550 000 d'options donnant droit à l'achat d'actions sur la base d'une valeur nominale de 0,15 euros par action (sur un total maximum de 1 000 000 autorisé par l'assemblée) et pour l'attribution de 42 000 actions gratuites d'une valeur nominale de 0,15 euros (sur un total maximum de 100 000 attributions gratuites autorisées par l'assemblée), et sous la condition suspensive de l'admission aux négociations et de la première cotation des actions de la société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris avant le 30 septembre 2010.

(iv) Projet d'introduction en Bourse sur le marché Alternext :

Afin de pouvoir financer ses différents projets jusqu'au stade de la commercialisation de ses différents produits, Neovacs prépare son introduction en Bourse sur le marché Alternext afin de lever les 20 Millions € de capitaux qui lui seront nécessaires pour les deux prochaines années jusqu'à l'étape où les revenus pourront être perçus de la part des futurs partenaires. Les conditions et modalités de cette opération seront décrites dans un prospectus qui devrait être déposé à l'AMF prochainement.

26. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES :

	Exercice 2009		Exercice 2008		Exercice 2007		Exercice 2006	
	Montant HT	%	Montant HT	%	Montant HT	%	Montant HT	%
Audit								
* Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
. Emetteur	12 600	65,6	6 300	64,3	5 600	44,4	5 400	64,3
. Filiales intégrées globalement								
* Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
. Emetteur	6 600	34,4	3 500	35,7	7 000	65,6	3 000	35,7
. Filiales intégrées globalement								
Sous total	19 200	100,0	9 800	100,0	12 600	100,0	8 400	100,0
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement								
* Juridique, fiscal, social								
* Autres (à préciser si sup. 10% des honoraires d'audit)								
Sous total	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	19 200	100,0	9 800	100,0	12 600	100,0	8 400	100,0

27. LISTE DES FILIALES ET PARTICIPATIONS :

Jusqu'au 31 décembre 2008, la société détenait l'intégralité des titres de sa filiale, la société Antidote Pharma, sans activité. Les immobilisations financières correspondantes étaient dépréciées pour ramener leur valeur nette au bilan à la quote-part des capitaux propres détenus. Cette filiale a été liquidée en 2009 et la valeur nette comptable des titres été passée en perte (cf. : Note 18 – Résultat exceptionnel).

31/12/2008 :

	Capital	Réserves et report à nouveau avant affectation des résultats	Valeurs des titres :	Prêts/Avances consentis et non remb.	CA HT et	Dividendes encaissés par la société au cours de l'exercice	Observations
	Quote-part détenue (en %)		Valeur brute Valeur nette	Caution/Aval donnés par la sté	Résultat du dernier exercice écoulé		
Renseignements détaillés concernant les filiales et les participations							
Filiales (+ 50% du capital détenu)							
ANTIDOTE PHARMA 59 AV. VICTOR HUGO 75116 PARIS	37 000,00 100,00		37 000,00 4 914,72	13 116,03	-5 146,63		

31/12/2007 :

	Capital	Réserves et report à nouveau avant affectation des résultats	Valeurs des titres :	Prêts/Avances consentis et non remb.	CA HT et	Dividendes encaissés par la société au cours de l'exercice	Observations
	Quote-part détenue (en %)		Valeur brute Valeur nette	Caution/Avance I donnés par la sté	Résultat du dernier exercice écoulé		
Renseignements détaillés concernant les filiales et les participations							
Filiales (+ 50% du capital détenu)							
ANTIDOTE PHARMA 59 AV. VICTOR HUGO 75116 PARIS	37 000,00 100,00		37 000,00 10 061,35	8 539,51	-2 437		

20.1.2.2 Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur les comptes des exercices clos le 31 décembre 2007, le 31 décembre 2008 et le 31 décembre 2009, établis pour les besoins du Prospectus

NEOVACS

**RAPPORT D'AUDIT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES
SUR LES COMPTES DES EXERCICES CLOS LE 31
DECEMBRE 2007, LE 31 DECEMBRE 2008 ET LE 31
DECEMBRE 2009, ETABLIS POUR LES BESOINS DU
PROSPECTUS**

**RAPPORT D'AUDIT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES
SUR LES COMPTES DE NEOVACS POUR LES
EXERCICES CLOS LE 31 DECEMBRE 2007,
LE 31 DECEMBRE 2008 ET LE 31 DECEMBRE 2009,
ETABLIS POUR LES BESOINS DU PROSPECTUS**

A Monsieur Jean-Jacques Bertrand
Président
Neovacs
59, avenue Victor Hugo
75116 Paris

Monsieur le Président,

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société NEOVACS et en application du règlement (CE) n° 809/2004 dans le cadre de l'établissement du prospectus en vue d'une offre au public, nous avons effectué un audit des comptes relatifs aux exercices clos le 31 décembre 2007, le 31 décembre 2008 et le 31 décembre 2009, tels qu'ils sont inclus au chapitre 20 du prospectus. Ces comptes, établis pour les besoins du présent prospectus, ont été préparés conformément aux normes comptables françaises.

Les comptes ont été établis sous votre responsabilité pour les besoins du prospectus. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives et la présentation d'ensemble de ces comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

A notre avis, les comptes relatifs aux exercices clos le 31 décembre 2009, le 31 décembre 2008 et le 31 décembre 2007, établis pour les besoins du présent prospectus, présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs, la situation financière de la société et le résultat de ses opérations pour les exercices clos à ces dates, conformément aux règles et principes comptables français.

Société d'expertise comptable inscrite au tableau de l'ordre de Paris - Ile de France • Strasbourg • Alsace • Lille • Nord Pas de Calais • Lorraine • Lyon • Rhône Alpes • Provence • Côte d'Azur • Corse • Pays de Loire • Rouen • Normandie • Toulouse • Midi Pyrénées.
Société de commissariat aux comptes membre de la compagnie régionale de Versailles. Bureaux : Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Metz, Nantes, Neuilly-sur-Seine, Poitiers, Rennes, Rouen, Sophia Antipolis, Strasbourg, Toulouse.
Société Anonyme au capital de 2 510 460 €. RCS Nanterre B 672 006 483 - code APE 6920 Z - TVA n° FR 76 672 006 483
Siret 672 006 483 00362 - Siège social : 63, rue de Villiers 92208 Neuilly-sur-Seine cedex.

NEOVACS

Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur les comptes des exercices clos le 31 décembre 2007, le 31 décembre 2008 et le 31 décembre 2009, pour les besoins du prospectus

Page 2

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la situation financière de la société au 31 décembre 2009 et sur les mesures annoncées par la direction pour permettre à la société de poursuivre son exploitation telles que décrites dans la note 2 de l'annexe des comptes (« Principes, règles et méthodes comptables »).

Ce rapport est émis aux seules fins de l'offre au public, en France et dans les autres pays de l'Union Européenne dans lesquels le prospectus visé par l'Autorité des Marchés Financiers serait notifié, et ne peut être utilisé dans un autre contexte.

Fait à Neuilly-sur-Seine, le 10 mars 2010

Le commissaire aux comptes

PricewaterhouseCoopers Audit



Pierre Riou
Associé

20.2 INFORMATIONS FINANCIERES PRO FORMA

Néant

20.3 ETATS FINANCIERS

Il est renvoyé sur ce point à la section 20.1 de la partie 1 du présent Prospectus.

20.4 VERIFICATIONS DES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES ANNUELLES

Le rapport du commissaire aux comptes pour les comptes annuels des exercices clos les 31 décembre 2009, 31 décembre 2008 et 31 décembre 2007 pour les besoins du Prospectus figure au § 20.1.2.2 de la partie 1 du présent Prospectus.

20.5 DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES

Les dernières informations financières contenues dans le présent prospectus sont les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

20.6 INFORMATIONS INTERMEDIAIRES ET AUTRES

Néant

20.7 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES

La Société n'a pas distribué de dividende au cours des exercices clos 2007, 2008 et 2009 compte tenu de ses pertes.

La Société n'envisage pas de distribuer de dividendes au cours des trois années à venir. Pour les exercices suivants, la politique de distribution de dividendes dépendra des résultats dégagés et de l'appréciation des moyens nécessaires au développement de la Société.

20.8 PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

Il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des douze derniers mois un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière ou sa rentabilité, à l'exception des litiges ou différends pré-contentieux présentés au § 4.3.2 de la partie 1 du présent Prospectus, qui sont considérés comme non significatifs par la Société.

20.9 CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE DU GROUPE DEPUIS LE 31/12/2009

Entre la date de signature du rapport par le Commissaire aux comptes et la date de visa sur le présent Prospectus, aucun changement significatif de la situation financière ou commerciale n'est intervenu.

21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

21.1 CAPITAL SOCIAL

21.1.1 Montant du capital social

A la date de visa sur le présent Prospectus, le capital est de 1.263.690 € (un million deux cent soixante trois mille six cent quatre vingt dix euros), il est divisé en 84 246 actions (quatre vingt quatre mille deux cent quarante six) de 15€ (quinze euros) entièrement libérées réparties de la manière suivante :

- 15 609 actions ordinaires ;
- 27 895 actions de préférence A ;
- 40 742 actions de préférence B ;

Il est par ailleurs indiqué :

- qu'il existe une catégorie d'actions de préférence C mais qu'à ce jour aucune action de cette catégorie n'a été émise.
- que toutes les actions de préférence A, B et C éventuellement émises, seront converties en actions ordinaires à la date de première cotation de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris avec une parité d'une action ordinaire pour une action de préférence.
- Une division du nominal par 100 a été adoptée lors d'Assemblée Générale du 15 février 2010 sous condition suspensive de l'admission à la cotation. Le nombre total d'actions sera multiplié par 100 en conséquence.

21.1.2 Actions non-représentatives du capital

A la date de visa sur le présent Prospectus, la Société n'a émis aucun titre non représentatif du capital.

21.1.3 Autocontrôle

A la date de visa sur le présent Prospectus, il n'existe pas d'action détenue en autocontrôle.

21.1.4 Capital potentiel

Nature de l'opération	Date	Nb d'actions pouvant être émises*	Prix d'exercice/de conversion (OCA)	% du capital**
Emission de BSA Dahlia	12/12/2001	119 900	0,15	1,01%
Emission de BSA Debio	04/07/2005	83 400	12	0,70%
Emission de BSA 2003	26/11/2003	10 000	1,96	0,08%
Emission de BSA 2005	16/05/2005	40 800	3,1295	0,34%
Emission de BSA 2008	27/06/2008	60 000	2,68	0,50%
Emission de BCE 2003	26/11/2003	3 500	1,96	0,03%
Emission de BCE 2005	16/05/2005	76 500	3,1295	0,64%
Emission de BCE 2006	12/05/2006	17 500	3,13	0,15%
Emission de BCE 2007	11/04/2007	408 700	3,35	3,44%
Emission d'obligations convertibles***	19-oct-09	1 642 464	82,5% du prix d'introduction en bourse	13,80%
Emission de BSA concomitamment aux obligations convertibles (BSA-C)****	19-oct-09	364 060	0,15	3,06%
Emission d'options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles	Engagement du 15 février 2010	550 000	Moyenne pondérée des 5 jours de bourse précédant l'attribution	4,62%
Emission de BSA	Engagement du 15 février 2010	138 000	idem	1,16%
Emission d'actions gratuites	Engagement du 15 février 2010	42 000	NA	0,35%
Total		3 514 824		29,89%

* Après division du nominal par 100 (Cf 21.1.1).

** % du capital avant Opération calculé sur la base d'un nombre total d'actions incluant les actions issues de la conversion des OCA et de l'exercice des BSA-C.

*** Calcul du nombre d'actions issus de la conversion d'OCA sur la base du prix théorique par action de 5,60€ (point médian de la fourchette de prix).

**** le calcul du nombre d'actions résultant de l'exercice des BSA-C est fonction du nombre d'actions issues de la conversion des OCA-C (lui-même calculé dans ce tableau sur la base du prix théorique par action de 5,60€ point médian de la fourchette de prix)

21.1.4.1 Obligations convertibles en actions et bons de souscription d'actions au profit des investisseurs

Le 19 octobre 2009, la Société a émis un emprunt obligataire d'un montant de 7.448.000 €, représentant 9.500 obligations convertibles en actions, d'une valeur nominale de 784 € chacune, assorties de 9.500 bons de souscription d'actions.

Cette émission a été réalisée en deux tranches :

- Une tranche entièrement souscrite et libérée le 19 octobre 2009 d'un montant total de 3.200.288€ constituée de 4.082 obligations réparties de la manière suivante :
 - 712 OCA et 712 BSA au profit du FCPI UFF Innovation 5 (Truffle Capital) ;
 - 134 OCA et 134 BSA au profit du FCPI Europe Innovation 2006 (Truffle Capital) ;
 - 299 OCA et 299 BSA au profit du FCPR Truffle Capital II (Truffle Capital);
 - 2.312 OCA et 2.312 BSA au profit de la société Novartis Bioventures Ltd ;
 - 312 OCA et 312 BSA au profit du FCPI OTC Entreprises 2 ;
 - 313 OCA et 313 BSA au profit du FCPI OTC Entreprises 3 ;
- Une seconde tranche d'OCA au profit des investisseurs attribuée par le Conseil d'Administration du 12 janvier 2010 au prorata du nombre d'OCA attribués à l'occasion de la première tranche d'OCA, selon la répartition suivante :
 - 945 OCA et 945 BSA au profit du FCPI UFF Innovation 5 (Truffle Capital) ;
 - 178 OCA et 178 BSA au profit du FCPI Europe Innovation 2006 (Truffle Capital) ;
 - 397 OCA et 397 BSA au profit du FCPR Truffle Capital II (Truffle Capital);
 - 3.069 OCA et 3.069 BSA au profit de la société Novartis Bioventures Ltd ;
 - 415 OCA et 415 BSA au profit du FCPI OTC Entreprises 2 ;
 - 414 OCA et 414 BSA au profit du FCPI OTC Entreprises 3 ;

Cette seconde tranche a été souscrite au conseil du 27 janvier 2010 à hauteur de 3.409.616 € constitué de 4.349 obligations réparties de la manière suivante :

- 945 OCA et 945 BSA au profit du FCPI UFF Innovation 5 (Truffle Capital) ;
- 178 OCA et 178 BSA au profit du FCPI Europe Innovation 2006 (Truffle Capital) ;
- 397 OCA et 397 BSA au profit du FCPR Truffle Capital II (Truffle Capital);
- 2.000 OCA et 2.000 BSA au profit de la société Novartis Bioventures Ltd ;
- 415 OCA et 415 BSA au profit du FCPI OTC Entreprises 2 ;
- 414 OCA et 414 BSA au profit du FCPI OTC Entreprises 3.

Le solde de cette seconde tranche, représentant 1.069 OCA et 1.069 BSA, a été souscrit par la société Novartis Bioventures le 15 février 2010.

Modalités d'exercice des OCA

Les OCA souscrites seront automatiquement converties en actions de Néovacs au jour de l'admission et de la cotation des actions de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris étant précisé qu'en conséquence, les titulaires d'OCA n'auront plus la faculté d'opter pour le remboursement de l'emprunt obligataire.

En cas de réalisation de l'Introduction en bourse, la Société devra émettre le nombre N d'actions nouvelles calculé selon la formule suivante :

- **$N = (\text{créance obligataire}) / 90\% V$**
- **$\text{ou } N = (\text{Créance Obligataire}) / 82,5\% V$** si la Société ne reçoit aucune offre d'un actionnaire ou d'un tiers non actionnaire permettant le financement de la Société à hauteur de 16M€ ou reçoit une offre d'un actionnaire ou d'un tiers non actionnaire permettant le financement de la Société à hauteur d'au moins 16M€ qu'elle rejette.

avec V correspondant au prix par action, nominal et prime d'émission compris, retenu à l'occasion de l'introduction en bourse.

Modalités d'exercice des BSA :

- L'exercice des BSA est subordonné à la condition suivante : la conversion préalable des Obligations Convertibles OCA émises par le Conseil d'administration et détenues par les titulaires des BSA ;

- En cas de réalisation de la condition d'exercice ci-dessus, l'exercice de chaque BSA permet de souscrire à un nombre N d'actions ordinaires nouvelles dans le cas de l'admission et de la cotation des actions de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris, calculé selon la formule suivante:

$$N = \{[A1 / 4] / Y + [A2 / 5] / Y\}$$

avec :

A1 correspondant au nombre total d'actions nouvelles résultant de la conversion des OCA résultant de la souscription à la première tranche attribuée par le Conseil d'Administration du 19 Octobre 2009 en vertu de la délégation de l'Assemblée Générale du 2 septembre 2009 et dont sont titulaires les Bénéficiaires ;

A2 correspondant au nombre total d'actions nouvelles résultant de la conversion des OCA résultant de la souscription à la deuxième tranche attribuée par le Conseil d'Administration ultérieur à celui du 19 Octobre 2009 en vertu de la délégation de l'Assemblée Générale du 2 septembre 2009 et dont sont titulaires les Bénéficiaires ;

Y correspondant au nombre de BSA souscrits par les Bénéficiaires.

21.1.4.2 Bons de souscription d'actions au profit des administrateurs et des partnaires de la société

A la date d'enregistrement du présent document, la Société a émis les bons de souscription d'actions (BSA) suivants :

Il est indiqué que l'Assemblée Générale Mixte du 15 février 2010 a procédé à la division du nominal de la société par 100 sous condition suspensive de l'admission et de la 1^{ère} cotation sur le Marché Alternext de Nyse Euronext Paris. L'ensemble des actions et autres valeurs mobilières précédant cette assemblée générale avaient une valeur nominale de 15€. Depuis cette assemblée générale et sous réserve de la cotation, le nouveau nominal sera de 0,15€. Le nombre d'actions et/ou valeurs mobilières précédant la tenue de l'assemblée générale sont donc à multiplier par 100 pour pouvoir être comparé aux représentations actionnariales « post » AGM.

Nom du bénéficiaire	BSA émis, attribués et souscrits	Vestés* à 100% (oui/non)	BSA exerçables au 1 ^{er} janvier 2010	BSA exerçables sous conditions	Décision d'émission et d'attribution des BSA
DAHLIA (EX. ANVAR)	368	Oui	368 BSA 2001 donnant le droit de souscrire à 368 actions ordinaires au prix de 15 Euros par action		AG du 12/12/01 + CA du 21/12/01 + CA du 04/03/02 + CA du 07/02/03
	831	Oui	831 BSA 2004 donnant le droit de souscrire à 831 actions ordinaires au prix de 15 Euros par action		AG du 20/08/04 + CA du 24/08/04 + CA du 28/09/04
DEBIOINNOVATION	834	Non	(834 BSA 1 et BSA 2) donnant le droit de souscrire à 834 actions ordinaires au prix de 1.200 Euros par action	<ul style="list-style-type: none"> - 417 BSA 2 exerçables en cas de réalisation de l'un ou l'autre des événements suivants : <ul style="list-style-type: none"> (i) acceptation par la FDA du dossier de soumission d'une IND (accord d'essai clinique) ; ou (ii) acceptation par l'agence européenne du médicament (EMA) du dossier de soumission d'une IMPD (demande d'essai clinique) pour le produit défini au contrat de licence signée entre Neovacs et Debiopharm - 417 BSA 3 exerçables en cas de réalisation de l'un ou l'autre des événements suivants : <ul style="list-style-type: none"> (i) approbation par la FDA de l' IND (demande d'essai clinique) ; ou (ii) approbation par l'agence européenne du médicament (EMA) de l'IMPD (demande d'essai clinique) pour le produit défini au contrat de licence signée entre Néovacs Debiopharm 	AG du 04/07/05 + CA du 12/09/06

* dont le droit à exercice est acquis

M. Jean-Jacques BERTRAND (Président CA)	100	Oui	100 BSA 2003 donnant le droit de souscrire à 100 actions ordinaires au prix de 196,36 Euros par action		AG du 26/11/03 + AG du 09/06/09 + AG du 15/02/10
	408	Oui	408 BSA 2005 donnant le droit de souscrire à 408 actions ordinaires au prix de 312,95 Euros par action		AG du 16/05/05 + AG du 01/10/08
M. Thomas KUENDIG Administrateur indépendant	300	Oui (accélération du vesting par l'IPO)	112 BSA 2008 donnant droit de souscrire à 106 actions ordinaires au prix de 268 Euros par action	188 BSA 2008 exerçables par tranche de 1/30 ^{ème} à compter du 1 ^{er} janvier 2010	AG du 27/06/08 + AG du 15/02/10
M. René GOEDKOOP Administrateur indépendant	300	Oui (accélération du vesting par l'IPO)	112 BSA 2008 donnant droit de souscrire à 106 actions ordinaires au prix de 268 Euros par action	188 BSA 2008 exerçables par tranche de 1/30 ^{ème} à compter du 1 ^{er} janvier 2010	AG du 27/06/08+ AG du 15/02/10

Par ailleurs, l'assemblée générale mixte des actionnaires, réunie en date du 15 février 2010, a autorisé la division du nominal par cent ainsi que l'émission de bons de souscription d'actions dans sa 14^{ème} résolution. La durée de validité de cette autorisation est de 18 mois à compter du 15 février 2010, les conditions d'émission sont les suivantes :

- Le nombre maximum de BSA pouvant être émis est égal à 200 000 donnant droit à 200 000 actions ordinaires nouvelles de valeur nominale de 0,15€;
- Chaque BSA donnerait le droit de souscrire à une action ordinaire nouvelle de la Société de valeur nominale (après division) 0,15€, à un prix de souscription au moins égal à la moyenne pondérée des cinq dernières séances de bourse précédant la mise en œuvre de la délégation par le Conseil d'administration, diminuée le cas échéant d'une décote maximale de 20 % ; chaque BSA serait émis à un prix compris entre 8% et 15% du prix de souscription de l'action sous-jacente ainsi déterminé par le Conseil d'administration à la date d'usage de la délégation.

21.1.4.3 Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises

Cf § 17.2, et § 17.3.2.

21.1.4.4 Options de souscription et d'achat d'actions

L'assemblée générale mixte des actionnaires, réunie en date du 15 février 2010, a autorisé la division du nominal par cent ainsi que l'émission des options de souscription et d'achat d'actions dans sa 32^{ème} résolution. La durée de validité de cette autorisation est de 38 mois à compter du 15 février 2010, les conditions d'émission sont les suivantes :

- Le nombre maximum d'options de souscription et d'achat d'actions ne pourra dépasser un million (1.000.000) d'options et donnera droit à l'achat d'actions de la Société ou à la souscription d'actions ordinaires nouvelles de la Société à émettre à titre d'augmentation de son capital, de valeur nominale de 0,15 euro.
- Le prix de souscription ou d'achat de l'action offerte en Option sera déterminé par le Conseil d'administration le jour où il prendra la décision d'attribuer les Options, conformément aux dispositions de l'article L.225-177 du Code de commerce. Le prix de souscription ou d'achat sera fixé conformément aux méthodes objectives retenues en matière d'évaluation d'actions en tenant compte, selon une pondération appropriée à chaque cas, de la situation nette comptable, de la rentabilité et des perspectives d'activité de l'entreprise. Ces critères sont appréciés le cas échéant sur une base consolidée ou, à défaut, en tenant compte des éléments financiers issus de filiales significatives.

21.1.4.5 Actions gratuites

L'assemblée générale mixte des actionnaires, réunie en date du 15 février 2010, a autorisé la division du nominal par cent ainsi que l'émission d'actions gratuites dans sa 33^{ème} résolution. La durée de validité de cette autorisation est de 38 mois à compter du 15 février 2010, les conditions d'émission sont les suivantes :

- le nombre total d'actions susceptibles d'être attribuées gratuitement au titre de cette autorisation ne pourra dépasser cent mille (100.000) et ne pourra représenter plus de 10% du capital de la société au jour de l'attribution.
- l'attribution des actions gratuites à leurs bénéficiaires sera définitive au terme d'une période d'acquisition qui ne pourra être inférieure à deux (2) ans ; pendant cette période, les bénéficiaires ne seront pas titulaires des actions qui leur auront été attribuées et les droits résultant de cette attribution seront incessibles. La durée minimale de l'obligation de conservation des actions à compter de l'attribution définitive des actions ordinaires est fixée à deux (2) ans.

21.1.4.6 Engagement d'émission et d'attribution de valeurs mobilières donnant accès au capital sous condition suspensive de l'admission aux négociations et de la première cotation de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris

Conformément aux délégations et aux autorisations qui lui ont été accordées, le Conseil d'administration du 15 février 2010 s'est engagé de manière ferme, définitive et irrévocable, sous la condition suspensive de l'admission aux négociations et de la première cotation de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris avant le 30 septembre 2010, à faire usage de ces délégations de compétences et autorisations au plus tard dans un délai de 30 jours à compter de la première cotation des titres de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris, afin :

- (i) d'émettre 40.000 Bons de Souscription d'Actions (les « **BSA-2010-1** ») et d'attribuer les 40.000 BSA-2010-1 au profit de Monsieur Guy-Charles FANNEAU de la HORIE, conformément aux dispositions de l'article L.228-91 du Code de commerce et selon les conditions et le règlement prévus dans la première décision du projet de procès-verbal du Conseil d'administration ;
- (ii) d'émettre 48.000 Bons de Souscription d'Actions (les « **BSA-2010-2** ») et d'attribuer les 48.000 BSA-2010-2 au profit de Monsieur Jean-Jacques BERTRAND, conformément aux dispositions de l'article L.228-91 du Code de commerce et selon les conditions et le règlement prévus dans la deuxième décision du projet de procès-verbal du Conseil d'administration;
- (iii) d'émettre, conformément aux dispositions de l'article L. 228-91 du Code de commerce et selon les conditions et le règlement prévus dans la troisième décision du projet de procès-verbal du Conseil d'administration, 20.000 Bons de Souscription d'Actions (les « **BSA-2010-3** ») et de les attribuer au profit des bénéficiaires suivants :
 - a. 10.000 BSA-2010-3 au profit de Monsieur Thomas KUENDIG ;
 - b. 10.000 BSA-2010-3 au profit de Monsieur René GOEDKOOP ;

- (iv) d'émettre 30.000 Bons de Souscription d'Actions (les « BSA-2010-4 ») et d'attribuer les 30.000 BSA-2010-4 émis au profit de Monsieur Michel FINANCE, conformément aux dispositions de l'article L. 228-91 du Code de commerce et selon les conditions et le règlement prévus dans la quatrième décision du projet de procès-verbal du Conseil d'administration ;
- (v) de consentir à Monsieur Pierre VANDEPAPELIERE 70.000 options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de la Société « OSA-2010-1 », conformément aux dispositions des articles L.225-177 à L.225-184 du Code de commerce et selon les conditions et le règlement prévus dans la cinquième décision du projet de procès-verbal du Conseil d'administration ;
- (vi) de consentir à Monsieur Piers WHITEHEAD 70.000 options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de la Société « OSA-2010-2 », conformément aux dispositions des articles L.225-177 à L.225-184 du Code de commerce et selon les conditions et le règlement prévus dans la sixième décision du projet de procès-verbal du Conseil d'administration ;
- (vii) de consentir conformément aux dispositions des articles L.225-177 à L.225-184 du Code de commerce et selon les conditions et le règlement prévus dans la septième décision du projet de procès-verbal du Conseil d'administration, 390.000 options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de la Société « OSA-2010-3 », au profit des bénéficiaires suivants :
 - Monsieur Guy-Charles FANNEAU DE LA HORIE à hauteur de 66.000 OSA-2010-3 ;
 - Monsieur Pierre VANDEPAPELIERE à hauteur de 42.000 OSA-2010-3 ;
 - Monsieur Piers WHITEHEAD à hauteur de 42.000 OSA-2010-3 ;
 - Monsieur Bernard FANGET à hauteur de 56.000 OSA-2010-3 ;
 - Monsieur Olivier DHELLIN à hauteur de 42.000 OSA-2010-3 ;
 - Madame Géraldine GROUARD-VOGEL à hauteur de 42.000 OSA-2010-3 ;
 - Madame Anne-Marie ARNOLD à hauteur de 10.000 OSA-2010-3 ;
 - Monsieur Philippe HAUMONT à hauteur de 10.000 OSA-2010-3 ;
 - Madame Estelle ADAM à hauteur de 10.000 OSA-2010-3 ;
 - Madame Emilie BERNIER à hauteur de 10.000 OSA-2010-3 ;
 - Monsieur Fabien CALAONE à hauteur de 10.000 OSA-2010-3 ;
 - Madame Béatrice DROUET à hauteur de 10.000 OSA-2010-3 ;
 - Madame Marion LABORIE à hauteur de 10.000 OSA-2010-3 ;
 - Madame Sarah CREACH à hauteur de 10.000 OSA-2010-3 ;
 - Monsieur Camille ROUCAIROL à hauteur 10.000 OSA-2010-3 ;
 - Madame Elena GUEORGUEVA-STENNHOUTE à hauteur de 10.000 OSA-2010-3 ;
- (viii) de consentir à Monsieur Michel FINANCE 20.000 options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de la Société « OSA-2010-4 », conformément aux dispositions des articles L.225-177 à L.225-184 du Code de commerce et selon les conditions et le règlement prévus dans la huitième décision du projet de procès-verbal du Conseil d'administration ;
- (ix) d'attribuer à Monsieur Pierre VANDEPAPELIERE 21.000 actions gratuites « AAG-2010-1 » à émettre à titre d'augmentation de son capital, conformément aux dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de commerce et selon les conditions et le règlement prévus dans la neuvième décision du projet de procès-verbal du Conseil d'administration ;
- (x) d'attribuer à Monsieur Piers WHITEHEAD 21.000 actions gratuites « AAG-2010-2 » à émettre à titre d'augmentation de son capital conformément aux dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de commerce et selon les conditions et le règlement prévus dans la neuvième décision du projet de procès-verbal du Conseil d'administration.

21.1.5 Capital autorisé non émis

Le tableau ci-après présente les différentes délégations financières qui ont été consenties au Conseil d'Administration par l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires de la Société en date du 15 février 2010 sous conditions suspensives de l'obtention d'un visa de l'Autorité des Marchés Financiers et de l'admission des titres de la Société sur le marché Alternext de Nyse Euronext Paris :

Résolution	Objet de la résolution	Montant maximal (en nominal)	Durée de l'autorisation
27 ^{ème}	Emission, avec maintien du droit préférentiel de souscription, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, soit l'incorporation au capital de bénéfices, réserves ou primes	450 000 €	26 mois à compter du 15/02/2010
28 ^{ème}	Emission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de bénéficiaires	450 000 €	18 mois à compter du 15/02/2010
29 ^{ème}	Emission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription sans indication de bénéficiaires et par offre au public	450 000 €	26 mois à compter du 15/02/2010
30 ^{ème}	Emission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, par placement privé et dans la limite de 20% du capital social par an	450 000 €	26 mois à compter du 15/02/2010

21.1.6 Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital social

Cf 21.1.5

21.1.7 Informations sur le capital de tout membre du groupe faisant l'objet d'une option, d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

Néant

21.1.8 Tableau d'évolution du capital de la Société depuis sa création

Dates	Nature de l'opération	Augmentation/réduction de capital en nominal	Prime d'émission ou d'apport	Nombre d'actions créées/annulées	Nombre total d'actions	Capital après opération
11 mars 1993	Constitution de la Société	250.000 F	0	2 500	2 500	250 000 F
7 juin 1995	Augmentation de capital en numéraire	27 800 F	2 972 200 F	278	2 778	277 800 F
7 juin 1995	Incorporation de la prime d'émission	833 400 F	NA	8 334	11 112	1 111 200 F
28 mai 1997	Augmentation de capital en numéraire	40 700 F	1 839 233 F	407	11 519	1 151 900 F
4 février 1998	Augmentation de capital en numéraire	40 700 F	1 839 233 F	407	11 926	1 192 600 F
8 juillet 1998	Augmentation de capital en numéraire	42 000 F	1 898 134 F	420	12 346	1 234 600 F
13 janvier 1999	Augmentation de capital en numéraire	25 800 F	1 228 080 F	258	12 604	1 260 400 F
27 juillet 1999	Augmentation de capital en numéraire	73 000 F	6 340 320 F	730	13 334	1 333 400 F
4 septembre 2000	Augmentation de capital en numéraire	218 200 F	0	2 182	15 516	1 551 600 F
12 décembre 2001	Réduction de capital	-24 925,6782 F	NA	0	15 516	1 526 674,3218 F
28 mai 2003	Augmentation de capital en numéraire	267 360 €	3 232 560,64 €	17 824	33 340	500 100 €
4 juillet 2005	Augmentation de capital en numéraire	6 255 €	0€	417	33 757	506 355 €
28 juin 2006	Augmentation de capital par compensation de créance	7 785 €	154 636,05€	519	34 276	514 140 €
11 juillet 2006	Augmentation de capital en numéraire	6 255€	494 145 €	417	34 693	520 395 €
11 avril 2007	Conversion des OCA	155 970 €	2 668 394,35 €	10 398	45 019	676 365 €
6 juillet 2007	Augmentation de capital en numéraire	185 820 €	3 964 160 €	12 388	57 479	862 185 €
13 décembre 2007	Augmentation de capital en numéraire	51 510 €	1 098 880 €	3 434	60 913	913 695 €
3 avril 2008	Augmentation de capital en numéraire	228 720 €	4 879 360 €	15 248	76 161	1 142 415 €
27 juin 2008	Augmentation de capital en numéraire	129 405 €	3 049 644,5 €	8 627	84 788	1 271 820 €
20 novembre 2008	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSPCE	750 €	9 068 €	50	84 838	1 272 570 €
9 juin 2008	Réduction du capital	-8 880 €	NA	592	84 246	1 263 690 €

21.2 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

Les statuts ont été adoptés le 15 février 2010 en Assemblée Générale Mixte sous condition suspensive de l'admission des actions de la Société sur le marché Alternext de Nyse Euronext Paris.

21.2.1 Objet social (article 2)

La Société a pour objet directement ou indirectement, tant en France qu'à l'étranger :

- La réalisation de recherches et de développements, ainsi que la production et la commercialisation de nouveaux protocoles thérapeutiques utilisant le concept de régulation homéostatique réalisée par une vaccination suivant le concept développé, entre autres, dans la demande de brevet enregistrée sous le n°1.N.P.I. 91.07399 dont le Professeur Daniel ZAGURY de l'Université de Paris VII est l'inventeur, et de réaliser des recherches et des développements, ainsi que la production et la commercialisation de produits issus des recherches menées dans tous les autres domaines de la biologie, procéder à l'achat ou à la cession de brevets ainsi qu'à la concession ou la prise de licences de brevets,
- sous réserve le cas échéant du respect des dispositions légales et réglementaires propres à ces activités,
- le tout directement ou indirectement, pour son compte ou pour le compte de tiers, soit seule, soit avec des tiers, par voie de création de sociétés nouvelles, d'apport, de commandite, de souscription, d'achat de titres ou droits sociaux, de fusion, d'alliance, de société en participation ou de prise ou de dation en location ou en gérance tous biens ou droits, ou autrement,
- et généralement toutes opérations financières, commerciales, industrielles, civiles, mobilières ou immobilières pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'un des objets spécifiés ou à tout objet similaire ou connexe ou de nature à favoriser le développement du patrimoine social.

21.2.2 Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société concernant les membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale (Articles 14 à 19)

Conseil d'Administration (Article 14)

La société est administrée par un Conseil composé de cinq (5) membres au moins et de douze (12) membres au plus, dont :

- Un (1) membre au minimum sera obligatoirement un administrateur indépendant si le Conseil est composé de cinq (5) ou de six (6) membres ;
- Deux (2) membres au minimum seront obligatoirement des administrateurs indépendants si le Conseil est composé de sept (7) ou huit (8) membres ;
- Trois (3) membres au minimum seront obligatoirement des administrateurs indépendants si le Conseil est composé de neuf (9), dix (10), onze (11) ou douze (12) membres.

Nomination et révocation des administrateurs (Article 15)

I. Nomination / Révocation des administrateurs

Au cours de la vie sociale, les administrateurs sont nommés par l'Assemblée Générale Ordinaire. Toutefois, en cas de fusion ou de scission, la nomination peut être faite par l'Assemblée Générale Extraordinaire. La durée de leurs fonctions est de six (6) années. Elle prend fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit administrateur.

Tout administrateur sortant est rééligible sous réserve de satisfaire aux conditions du présent article.

Les administrateurs peuvent être révoqués et remplacés à tout moment par l'Assemblée Générale Ordinaire.

Les personnes physiques âgées de plus de quatre vingt dix ans ne peuvent être administrateurs ; lorsqu'elles dépassent cet âge en cours de mandat, elles sont réputées démissionnaires d'office lors de la plus prochaine Assemblée Générale.

Toute nomination intervenue en violation des dispositions précédentes est nulle, à l'exception de celles auxquelles il peut être procédé à titre provisoire.

Tout administrateur personne physique devra, tant lors de sa nomination que pendant toute la durée de son mandat, se conformer aux dispositions légales en matière de cumul de mandats qu'une même personne physique peut détenir au sein de sociétés anonymes ayant leur siège en France métropolitaine, sauf les exceptions prévues par la loi.

Un salarié de la Société ne peut être nommé administrateur que si son contrat de travail correspond à un emploi effectif. Le nombre des administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

II. Administrateur personne morale

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était administrateur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente. Le représentant permanent d'une personne morale administrateur est soumis aux conditions d'âge qui concernent les administrateurs personnes physiques.

Le mandat du représentant permanent désigné par la personne morale nommée administrateur lui est donné pour la durée du mandat de cette dernière.

Si la personne morale révoque le mandat de son représentant permanent, elle est tenue de notifier sans délai à la Société, par lettre recommandée, cette révocation ainsi que l'identité de son nouveau représentant permanent. Il en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

La désignation du représentant permanent ainsi que la cessation de son mandat sont soumises aux mêmes formalités de publicité que s'il était administrateur en son nom propre.

III. Vacance, décès, démission

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le Conseil d'Administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Lorsque le nombre des administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restant doivent convoquer immédiatement l'Assemblée Générale Ordinaire en vue de compléter l'effectif du conseil.

Les nominations provisoires effectuées par le Conseil sont soumises à ratification de la plus prochaine Assemblée Générale Ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le conseil n'en demeurent pas moins valables.

Organisation et délibérations du conseil (Article 16)

I. Président

Le Conseil d'Administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Le Conseil d'Administration détermine sa rémunération.

Le Président du Conseil d'Administration organise et dirige les travaux de celui-ci dont il rend compte à l'assemblée. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société, et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Pour l'exercice de ses fonctions, le Président du Conseil d'Administration doit être âgé de moins de soixante-quinze (75) ans. Lorsqu'en cours de fonction cette limite d'âge aura été atteinte, le Président du Conseil d'Administration sera réputé démissionnaire d'office et il sera procédé à la désignation d'un nouveau Président dans les conditions prévues au présent article.

Le Président est nommé pour une durée qui ne peut pas excéder celle de son mandat d'administrateur. Il est rééligible.

Le Conseil d'Administration peut le révoquer à tout moment.

En cas d'empêchement temporaire ou de décès du Président, le Conseil d'Administration peut déléguer un administrateur dans les fonctions de Président.

En cas d'empêchement temporaire, cette délégation est donnée pour une durée limitée ; elle est renouvelable. En cas de décès, elle vaut jusqu'à l'élection du nouveau Président.

II. Réunions du conseil

Le Conseil d'Administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige sur convocation du Président et au moins tous les trois (3) mois.

Lorsqu'il ne s'est pas réuni depuis plus de deux (2) mois, le tiers au moins des membres du Conseil d'administration peut demander au Président de convoquer celui-ci sur un ordre du jour déterminé.

Le Directeur Général peut également demander au Président de convoquer le Conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé.

Le Président est lié par les demandes qui lui sont adressées en vertu des deux alinéas précédents.

Les convocations sont faites par tous moyens et même verbalement.

Le Conseil se réunit au siège social ou en tout autre lieu (en France ou à l'étranger) désigné dans la convocation, sous la présidence de son Président ou, en cas d'empêchement, du membre désigné par le Conseil pour le présider.

Le Président du Conseil d'administration préside les séances. En cas d'empêchement du Président, le Conseil désigne à chaque séance celui de ses membres présents qui présidera la séance.

Le Conseil peut nommer, à chaque séance, un secrétaire, même en dehors de ses membres.

Il est tenu un registre qui est signé par les administrateurs participant à la séance du conseil.

Les administrateurs, ainsi que toute personne appelée à assister aux réunions du Conseil d'Administration, sont tenus à une obligation de discrétion à l'égard des informations présentant un caractère confidentiel et données comme telles par le Président du Conseil d'administration.

III. Quorum, majorité

Le Conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins des administrateurs sont présents ou réputés présents sous réserve des aménagements apportés par le règlement intérieur en cas de recours à la visioconférence et autre moyen de télécommunication.

Sauf stipulation contraire des présents statuts et sous réserve des aménagements apportés par le règlement intérieur en cas de recours à la visioconférence ou autre moyen de télécommunication, les décisions sont prises à la majorité des voix des membres présents ou représentés ou réputés présents à l'exception des décisions suivantes qui devront être adoptées à la majorité des deux tiers (2/3) des voix des membres présents ou représentés ou réputés présents :

- L'octroi par la Société d'une licence sur ses actifs incorporels et la prise par la Société d'une licence sur des actifs incorporels appartenant à un tiers ;
- L'octroi d'un mandat de vente de la Société à un intermédiaire financier ;
- Toute décision portant sur une offre secondaire.

En cas de partage, la voix du Président est prépondérante.

Sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication dans les conditions définies par le règlement intérieur du conseil d'administration. Toutefois, la présence effective ou par représentation sera nécessaire pour toutes délibérations du conseil relatives à l'arrêté des comptes annuels et des comptes consolidés ainsi qu'à l'établissement du rapport de gestion et du rapport sur la gestion du groupe ainsi que pour les décisions relatives à la révocation du Président du Conseil d'administration, du Directeur Général et du Directeur Général Délégué.

Par ailleurs, la moitié des administrateurs en fonction pourra s'opposer à la tenue d'une réunion du Conseil d'Administration par des moyens de visio-conférence ou de télécommunication. Cette opposition devra être notifiée dans les formes et délais qui seront arrêtés par le règlement intérieur et/ou dans celles qui seraient déterminées par les dispositions légales ou réglementaires.

IV. Représentation

Tout administrateur peut donner, par écrit, mandat à un autre administrateur de le représenter à une séance de conseil.

Chaque administrateur ne peut disposer, au cours d'une même séance, que d'une seule des procurations reçues par application de l'alinéa précédent.

Ces dispositions sont applicables au représentant permanent d'une personne morale administrateur.

V. Procès-verbaux des délibérations

Les délibérations du Conseil d'Administration sont constatées par des procès-verbaux établis sur un registre spécial, coté et paraphé, et tenu au siège social conformément aux dispositions réglementaires.

VI. Censeurs

Au cours de la vie sociale, l'Assemblée Générale Ordinaire pourra procéder à la nomination de censeurs choisis parmi les actionnaires ou en dehors d'eux.

Le nombre de censeurs ne peut excéder deux (2).

Les censeurs sont nommés pour une durée d'un (1) an. Leurs fonctions prennent fin à l'issue de l'Assemblée Générale Ordinaire des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leurs fonctions.

Tout censeur sortant est rééligible sous réserve de satisfaire aux conditions du présent article.

Les censeurs peuvent être révoqués et remplacés à tout moment par l'Assemblée Générale Ordinaire, sans qu'aucune indemnité ne leur soit due. Les fonctions de censeurs prennent également fin par décès ou incapacité pour le censeur personne physique, dissolution ou mise en redressement judiciaire pour le censeur personne morale ou démission.

Les censeurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était censeur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente.

Les censeurs ont pour mission de veiller à la stricte application des statuts et de présenter leurs observations aux séances du conseil d'administration.

Les Censeurs exercent auprès de la société une mission générale et permanente de conseil et de surveillance. Dans le cadre de leur mission, ils peuvent faire part d'observations au conseil et demander à prendre connaissance, au siège de la Société

Les censeurs devront être convoqués à chaque réunion du Conseil d'Administration au même titre que les administrateurs.

Les censeurs ne disposeront à titre individuel ou collectif que de pouvoirs consultatifs et ne disposeront pas du droit de vote au conseil.

Le défaut de convocation du censeur ou de transmission des documents préalablement à la réunion du Conseil d'Administration au(x) censeur(s) ne peuvent en aucun cas constituer une cause de nullité des délibérations prises par le Conseil d'Administration.

Pouvoirs du Conseil d'Administration et du Président (Article 17)

Le Conseil d'Administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre.

Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, le Conseil d'Administration se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même pour les actes du Conseil d'Administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le Conseil d'Administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

Chaque administrateur doit recevoir les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut obtenir auprès de la direction générale tous les documents qu'il estime utiles.

Le Conseil d'Administration peut décider la création de comités d'études chargés d'étudier les questions que le Conseil ou son Président lui soumet.

Direction générale (Article 18)

I. Principes d'organisation

Conformément aux dispositions légales, la Direction générale de la Société est assumée sous sa responsabilité, soit par le Président du Conseil d'Administration, soit par une autre personne physique nommée par le Conseil d'Administration et portant le titre de Directeur Général.

Le choix entre ces deux modalités d'exercice de la direction générale est effectué par le Conseil d'Administration qui doit en informer les actionnaires et les tiers dans les conditions réglementaires.

La délibération du conseil relative au choix de la modalité d'exercice de la direction générale est prise à la majorité des administrateurs présents ou représentés ou réputés présents sous réserve des dispositions spécifiques prévues à l'Article 16-III en cas de participation des administrateurs au Conseil par visioconférence ou autre moyen de télécommunication.

Le changement de modalité d'exercice de la direction générale n'entraîne pas une modification des statuts.

Lorsque la direction générale de la Société est assumée par le Président du Conseil d'Administration, les dispositions ci-après relatives au Directeur Général lui sont applicables.

II. DIRECTION GENERALE

Directeur Général

En fonction du choix effectué par le Conseil d'Administration conformément aux dispositions du paragraphe ci-dessus, la direction générale de la Société est assumée soit par le Président du Conseil d'Administration, soit par une personne physique, administrateur ou non, actionnaire ou non, nommée par le Conseil d'Administration, et portant le titre de Directeur Général.

Lorsque le Conseil d'Administration choisit la dissociation des fonctions de Président et de Directeur Général, il procède à la nomination du Directeur Général, fixe la durée de son mandat, détermine sa rémunération et, le cas échéant, les limitations de ses pouvoirs.

Nul ne peut être nommé Directeur Général s'il est âgé de plus de quatre vingt dix (90) ans. D'autre part, si un Directeur Général en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'Administration. Lorsque le Directeur Général n'assume pas les fonctions de Président du Conseil d'Administration, sa révocation peut donner lieu à dommages-intérêts, si elle est décidée sans juste motif.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Il exerce ces pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'Administration.

Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

A l'égard des actionnaires et sans que cette limitation soit opposable aux tiers, le Directeur Général ne saurait prendre, au nom de la Société, une quelconque décision dans les domaines suivants, sans avoir l'autorisation préalable du Conseil d'Administration :

- L'octroi par la Société d'une licence sur ses actifs incorporels et la prise par la Société d'une licence sur des actifs incorporels appartenant à un tiers ;
- L'octroi d'un mandat de vente de la Société à un intermédiaire financier.

Directeurs Généraux délégués

Sur proposition du Directeur Général, que cette fonction soit assumée par le Président du Conseil d'Administration ou par une autre personne, le Conseil d'Administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques, nommées Directeurs Généraux délégués, choisies ou non parmi les administrateurs et les actionnaires, chargées d'assister le Directeur Général. Le nombre de Directeurs Généraux délégués ne peut excéder cinq. Si le Directeur Général délégué est administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Nul ne peut être nommé Directeur Général délégué s'il est âgé de plus de soixante-quinze (75) ans. Si un Directeur Général délégué en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Les Directeurs Généraux délégués sont révocables à tout moment par le Conseil d'Administration sur proposition du Directeur Général. Leur révocation sans juste motif peut donner lieu à dommages et intérêts.

En accord avec le Directeur Général, le Conseil d'Administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux Directeurs Généraux délégués. Les Directeurs Généraux délégués disposent, à l'égard des tiers, des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

Lorsque le Directeur Général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, les Directeurs Généraux délégués conservent, sauf décision contraire du conseil, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à nomination du nouveau Directeur Général.

Le Conseil d'Administration détermine la rémunération des Directeurs Généraux délégués.

III. Délégation de pouvoirs

Le Conseil d'Administration peut confier à des mandataires, administrateurs ou non, des missions permanentes ou temporaires qu'il détermine, leur déléguer des pouvoirs et fixer la rémunération qu'il juge convenable.

Rémunération des administrateurs (Article 19)

L'Assemblée Générale peut allouer aux administrateurs, en rémunération de leur activité, à titre de jetons de présence, une somme fixe annuelle, que cette assemblée détermine sans être liée par des décisions antérieures. Le montant de celle-ci est porté aux charges d'exploitation.

Le Conseil d'Administration répartit librement entre ses membres les sommes globales allouées aux administrateurs sous forme de jetons de présence ; il peut notamment allouer aux administrateurs, membres des comités d'études, une part supérieure à celle des autres administrateurs.

Il peut être alloué par le Conseil d'Administration des rémunérations exceptionnelles pour les missions ou mandats confiés à des administrateurs.

Le Conseil d'Administration peut autoriser le remboursement des frais de voyage et de déplacement et des dépenses engagées par les administrateurs dans l'intérêt de la Société.

Conventions entre la Société un administrateur, le Directeur Général ou un Directeur Général délégué (Article 20)

I. Conventions soumises à autorisation.

Sauf celles portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, toute convention intervenant, directement ou par personne interposée, entre la Société et l'un de ses administrateurs, Directeurs Généraux et Directeurs Généraux délégués ou actionnaire détenant plus de 10 % des droits de vote de la Société, ou s'il s'agit d'une société actionnaire, la société la contrôlant au sens de l'article L.233-3 du Code de commerce, doit être soumise à l'autorisation préalable du Conseil d'Administration.

Il en est de même des conventions auxquelles une des personnes visées à l'alinéa précédent est indirectement intéressée.

Sont également soumises à autorisation préalable les conventions intervenant entre la Société et une entreprise, si le Directeur Général, l'un des Directeurs Généraux délégués ou l'un des administrateurs de la Société est propriétaire, associé indéfiniment responsable, gérant, administrateur, membre du conseil de surveillance ou, d'une façon générale, dirigeant de l'entreprise.

Ces conventions doivent être autorisées et approuvées dans les conditions légales.

II. Conventions interdites

A peine de nullité du contrat, il est interdit aux administrateurs autres que les personnes morales de contracter, sous quelque forme que ce soit, des emprunts auprès de la Société, de se faire consentir par elle un découvert, en compte courant ou autrement, ainsi que de faire cautionner ou avaliser par elle leurs engagements envers les tiers.

La même interdiction s'applique au Directeur Général, aux Directeurs Généraux délégués et aux représentants permanents des personnes morales administrateurs. Elle s'applique également aux conjoints, ascendants et descendants des personnes visées au présent article ainsi qu'à toute personne interposée.

III. Conventions courantes

Les conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, ne sont pas soumises à la procédure légale d'autorisation et d'approbation. Cependant ces conventions, sauf lorsqu'en raison de leur objet ou de leurs implications financières elles ne sont significatives pour aucune des parties, doivent être communiquées par l'intéressé au Président du Conseil d'Administration. La liste et l'objet des dites conventions sont communiqués par le Président aux membres du Conseil d'Administration et aux Commissaires aux comptes au plus tard le jour du Conseil d'Administration arrêtant les comptes de l'exercice écoulé.

Les actionnaires peuvent également obtenir communication de cette liste et de l'objet des conventions.

21.2.3 Actions (articles 9 à 13)

Libération des actions (Article 9)

Lors d'une augmentation de capital, les actions de numéraire sont libérées, lors de la souscription, d'un quart au moins de leur valeur nominale et, le cas échéant, de la totalité de la prime d'émission.

La libération du surplus doit intervenir en une ou plusieurs fois sur appel du Conseil d'Administration, dans le délai de cinq ans à compter du jour où l'opération est devenue définitive en cas d'augmentation de capital.

Les appels de fonds sont portés à la connaissance des souscripteurs et actionnaires trente (30) jours au moins avant la date fixée pour chaque versement par un avis inséré dans un journal d'annonces légales du lieu du siège social ou par lettre recommandée individuelle avec demande d'avis de réception.

L'actionnaire qui n'effectue pas les versements exigibles sur les actions à leur échéance est, de plein droit, et sans mise en demeure préalable, redevable à la Société d'un intérêt de retard calculé jour par jour, à partir de la date de l'exigibilité, au taux légal en matière commerciale, majoré de trois points.

La Société dispose, pour obtenir le versement de ces sommes, du droit d'exécution et des sanctions prévues par les articles L.228-27 et suivants du Code de commerce.

Forme des actions (Article 10)

Les actions sont nominatives ou au porteur au choix des titulaires. Elles ne peuvent revêtir la forme au porteur qu'après leur complète libération.

La Société est autorisée à identifier les détenteurs de titres au porteur par simple demande, à l'organisme chargé de la compensation des titres, du nom ou de la dénomination, de la nationalité, de l'année de naissance ou de l'année de constitution, de l'adresse des détenteurs de titres ainsi que de la quantité des titres détenue par chacun d'eux.

Transmission des actions - Droits et obligations liés aux actions – Franchissement de seuils (Article 11)

11.1 – Transmission des actions

Les actions sont librement négociables dès leur émission selon les modalités prévues par la loi.

Elles demeurent négociables après dissolution de la Société et jusqu'à clôture de la liquidation.

Elles donnent lieu à une inscription en compte et se transmettent par virement de compte à compte dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi et les règlements en vigueur.

Les dispositions du présent article sont applicables, d'une manière générale, à toutes les valeurs mobilières émises par la Société.

11.2 – Droits et obligations attachés aux actions

Chaque action donne droit, dans les bénéfices et dans l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente. Elle donne le droit de participer, dans les conditions fixées par la loi et les présents statuts, aux assemblées générales et au vote des résolutions.

La propriété d'une action comporte de plein droit adhésion aux statuts et aux décisions de l'Assemblée Générale de la Société.

Les actionnaires ne sont responsables du passif social qu'à concurrence de leurs apports.

Les droits et obligations attachés à l'action suivent le titre quel qu'en soit le titulaire.

Chaque fois qu'il sera nécessaire de posséder plusieurs actions pour exercer un droit quelconque, en cas d'échange, de regroupement, d'attribution de titres, d'augmentation ou de réduction de capital, de fusion ou de toute opération sociale, les propriétaires de titres isolés, ou en nombre inférieur à celui requis, ne peuvent exercer ce droit qu'à condition de faire leur affaire personnelle du groupement et, éventuellement, de l'achat ou de la vente du nombre de titres nécessaires.

11.3 – Franchissement de seuil

Toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, au sens de l'article L. 233-10 du Code de Commerce, qui vient à détenir ou cesse de détenir un nombre d'actions représentant une fraction égale à 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 33,33%, 50 %, 66,66%, 90% ou 95 % du capital social ou des droits de vote, est tenue d'en informer la Société au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, en précisant le nombre d'actions et de droits de vote détenus. La personne tenue à l'information prévue ci-dessus précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés.

En outre, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à détenir ou cesse de détenir un nombre d'actions représentant une fraction égale à 50 % ou 95 % du capital social ou des droits de vote, est tenue d'en informer l'Autorité des Marchés Financiers au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, dans les conditions fixées par le règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers.

A défaut d'avoir été déclarées dans les conditions ci-dessus, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées du droit de vote dans les conditions prévues par les dispositions du Code de Commerce.

11.4 – Garantie de cours

Tant que les titres émis par la Société sont admis aux négociations d'Alternext de NYSE-Euronext Paris, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert au sens de l'article L.233-10 du code de commerce, qui acquiert ou est convenue d'acquérir un bloc de titres lui conférant, compte tenu des titres ou des droits de vote qu'elle détient déjà, la majorité du capital ou des droits de vote de la Société, est tenue de déposer un projet de garantie de cours dans les conditions légales et réglementaires en vigueur.

Indivisibilité des actions – nue propriété – usufruit (Article 12)

1 - Les actions sont indivisibles à l'égard de la Société.

Les copropriétaires d'actions indivises sont représentés aux assemblées générales par l'un d'eux ou par un mandataire unique. En cas de désaccord, le mandataire est désigné en justice à la demande du copropriétaire le plus diligent.

2 - Le droit de vote appartient à l'usufruitier dans les assemblées générales ordinaires et au nu-propriétaire dans les assemblées générales extraordinaires. Cependant, les actionnaires peuvent convenir de toute autre répartition du droit de vote aux assemblées générales. La convention est notifiée par lettre recommandée à la Société, qui sera tenue d'appliquer cette convention pour toute assemblée qui se réunirait après l'expiration d'un délai d'un mois suivant l'envoi de cette lettre.

Le droit de vote est exercé par le propriétaire des titres remis en gage.

Droit de vote double (Article 13)

Le droit de vote attaché aux actions de capital ou de jouissance est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent. Chaque action donne droit à une voix.

Toutefois, un droit de vote double de celui conféré aux autres actions eu égard à la quotité du capital qu'elles représentent est attribué à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux (2) ans au moins au nom d'un même actionnaire.

Ce droit de vote double est également conféré dès leur émission en cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficiera de ce droit.

21.2.4 Conditions de modification des droits des actionnaires

Les statuts de la Société ne prévoient aucune règle particulière dérogeant au droit commun des sociétés.

21.2.5 Assemblées générales d'actionnaires (articles 23 à 30)

Quorum et majorité (Article 23)

Les assemblées générales délibèrent dans les conditions fixées par la loi.

L'Assemblée Générale Ordinaire prend toutes les décisions autres que celles qui sont réservées à la compétence de l'Assemblée Générale Extraordinaire par la loi et les présents statuts. Elle ne délibère valablement sur première convocation que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. Sur deuxième convocation, aucun quorum n'est requis. Elle statue à la majorité des voix dont disposent les actionnaires présents ou représentés.

L'Assemblée Générale Extraordinaire est seule habilitée à modifier les statuts dans toutes leurs dispositions. Elle ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins, sur première convocation, le quart et, sur deuxième convocation, le cinquième des actions ayant le droit de vote. A défaut de ce dernier quorum, la deuxième assemblée peut être prorogée à une date postérieure de deux mois au plus à celle à laquelle elle avait été convoquée. Elle statue à la majorité des deux tiers des voix dont disposent les actionnaires présents ou représentés.

En cas de recours à la visioconférence ou autre moyen de télécommunication admis par la loi dans les conditions exposées à l'article 24 ci-après, seront réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, les actionnaires qui participent aux assemblées par visioconférence ou par des moyens de télécommunication.

Convocation des assemblées générales (Article 24)

Les Assemblées Générales sont convoquées soit par le Conseil d'Administration, soit par les Commissaires aux Comptes, soit par un mandataire désigné en justice dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi.

Elles sont réunies au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Lorsque les actions de la Société sont admises aux négociations sur un marché réglementé ou si toutes ses actions ne revêtent pas la forme nominative, elle est tenue, trente-cinq (35) jours au moins avant la réunion de toute assemblée de publier au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (BALO) un avis de réunion contenant les mentions prévues par les textes en vigueur.

La convocation des assemblées générales est réalisée par l'insertion dans un journal habilité à recevoir les annonces légales dans le département du siège social et, en outre, au Bulletin des Annonces Légales et Obligatoires (BALO).

Toutefois, les insertions prévues à l'alinéa précédent peuvent être remplacées par une convocation faite, aux frais de la Société, par lettre simple ou recommandée adressée à chaque actionnaire. Cette convocation peut également être transmise par un moyen électronique de télécommunication mis en œuvre dans les conditions réglementaires.

Tout actionnaire pourra également, si le Conseil le décide au moment de la convocation de l'assemblée, participer et voter aux assemblées par visioconférence ou par tous moyens de télécommunication permettant leur identification, dans les conditions et suivant les modalités prévues par la loi et les décrets.

Toute Assemblée irrégulièrement convoquée peut être annulée. Toutefois, l'action en nullité n'est pas recevable lorsque tous les actionnaires étaient présents ou représentés.

Ordre du jour de l'assemblée (Article 25)

L'ordre du jour des assemblées est arrêté par l'auteur de la convocation.

Toutefois, un ou plusieurs actionnaires détenant une fraction de capital telle que fixée par les dispositions légales (ou une association d'actionnaires répondant aux conditions légales) ont la faculté de requérir, dans les conditions prévues par la loi, l'inscription à l'ordre du jour de projets de résolution. La demande est accompagnée du texte des projets de résolution qui peuvent être assortis d'un bref exposé des motifs.

Ces projets de résolution, qui doivent être portés à la connaissance des actionnaires, sont inscrits à l'ordre du jour et soumis au vote de l'assemblée.

L'assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour.

Néanmoins, elle peut, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs administrateurs et procéder à leur remplacement.

L'ordre du jour de l'assemblée ne peut être modifié sur deuxième convocation.

Lorsque l'assemblée est appelée à délibérer sur des modifications de l'organisation économique ou juridique de l'entreprise sur lesquelles le comité d'entreprise a été consulté en application de l'article L.432-1 du Code du travail, l'avis de celui-ci lui est communiqué.

Admission aux assemblées (Article 26)

Tout actionnaire peut participer personnellement, par mandataire, ou par correspondance aux assemblées générales, de quelque nature qu'elles soient.

Il est justifié du droit de participer aux assemblées générales :

- pour les actions nominatives, par leur inscription dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, au troisième jour ouvré précédent l'assemblée à zéro heure, heure de Paris ;
- pour les actions au porteur, par leur enregistrement dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité, au troisième jour ouvré précédent à l'assemblée à zéro heure, heure de Paris.

L'inscription ou l'enregistrement comptable des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité est constaté par une attestation de participation délivrée par ce dernier.

Toutefois, le Conseil d'Administration peut abréger ou supprimer ces délais, à condition que ce soit au profit de tous les actionnaires.

Les actionnaires qui n'ont pas libéré leurs actions des versements exigibles n'ont pas accès à l'assemblée.

Représentation des actionnaires et vote par correspondance (Article 27)

I. Représentation des actionnaires

Un actionnaire peut se faire représenter par un autre actionnaire ou par son conjoint.

Tout actionnaire peut recevoir les pouvoirs émis par d'autres actionnaires en vue d'être représentés à une assemblée, sans autres limites que celles résultant des dispositions légales fixant le nombre maximal des voix dont peut disposer une même personne tant en son nom personnel que comme mandataire.

II. Vote par correspondance

A compter de la convocation de l'assemblée, un formulaire de vote par correspondance et ses annexes sont remis ou adressés, aux frais de la Société, à tout actionnaire qui en fait la demande par écrit.

La Société doit faire droit à toute demande déposée ou reçue au siège social au plus tard six jours avant la date de réunion.

Bureau de l'assemblée (Article 28)

Les assemblées d'actionnaires sont présidées par le Président du Conseil d'Administration ou, en son absence, par un administrateur délégué à cet effet par le conseil. A défaut, l'assemblée élit elle-même son président.

En cas de convocation par les commissaires aux comptes, par un mandataire de justice ou par les liquidateurs, l'assemblée est présidée par celui ou par l'un de ceux qui l'ont convoquée.

Sont scrutateurs de l'assemblée les deux membres de ladite assemblée disposant du plus grand nombre de voix et acceptant cette fonction.

Le bureau de l'assemblée en désigne le secrétaire qui peut être choisi en dehors des actionnaires.

Procès-verbaux des délibérations (Article 29)

Les délibérations des assemblées d'actionnaires sont constatées par des procès-verbaux établis par les membres du bureau et signés par eux.

Ils indiquent la date et le lieu de réunion, le mode de convocation, l'ordre du jour, la composition du bureau, le nombre d'actions participant au vote et le quorum atteint, les documents et rapports soumis à l'assemblée, un résumé des débats, le texte des résolutions mises aux voix et le résultat des votes.

Les procès-verbaux sont établis sur un registre spécial tenu au siège social dans les conditions réglementaires.

Si, à défaut du quorum requis, une assemblée ne peut délibérer régulièrement, il en est dressé procès-verbal par le bureau de ladite assemblée.

Droit d'information et de contrôle des actionnaires (Article 30)

Avant chaque assemblée, le Conseil d'Administration doit mettre à la disposition des actionnaires les documents nécessaires pour permettre à ceux-ci de se prononcer en connaissance de cause et de porter un jugement informé sur la gestion et la marche des affaires de la Société.

A compter de la communication prévue ci-dessus, tout actionnaire a la faculté de poser par écrit des questions auxquelles le Conseil d'Administration sera tenu de répondre au cours de l'assemblée.

A toute époque, tout actionnaire a le droit d'obtenir communication des documents que le Conseil d'Administration a obligation, selon les cas, de tenir à sa disposition au siège social, ou de lui adresser, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

21.2.6 Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société qui pourraient avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle

Les statuts de la Société ne prévoient aucune règle particulière dérogeant au droit commun des sociétés.

21.2.7 Franchissements de seuils (article 11)

Toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à détenir ou cesse de détenir un nombre d'actions représentant une fraction égale à 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 33,33%, 50 %, 66,66%, 90% ou 95 % du capital social ou des droits de vote, est tenue d'en informer la Société au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, en précisant le nombre d'actions et de droits de vote détenus. La personne tenue à l'information prévue ci-dessus précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés.

En outre, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à détenir ou cesse de détenir un nombre d'actions représentant une fraction égale à 50 % ou 95 % du capital social ou des droits de vote, est tenue d'en informer l'Autorité des Marchés Financiers au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, dans les conditions fixées par le règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers.

A défaut d'avoir été déclarées dans les conditions ci-dessus, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées du droit de vote dans les conditions prévues par les dispositions du Code de Commerce.

21.2.8 Modification du capital (article 7)

I - Le capital social peut être augmenté par tous procédés et selon toutes modalités prévus par la loi.

L'Assemblée Générale Extraordinaire est seule compétente pour décider, sur le rapport du Conseil d'Administration, une augmentation de capital.

Les actionnaires ont proportionnellement au montant de leurs actions, un droit de préférence à la souscription

des actions de numéraire émises pour réaliser une augmentation de capital, droit auquel ils peuvent renoncer à titre individuel. L'Assemblée Générale Extraordinaire peut décider de supprimer ce droit préférentiel de souscription dans les conditions légales.

II - La réduction du capital est autorisée ou décidée par l'Assemblée Générale Extraordinaire et ne peut en aucun cas porter atteinte à l'égalité des actionnaires.

La réduction du capital à un montant inférieur au minimum légal ne peut être décidée que sous la condition suspensive d'une augmentation de capital destinée à amener celui-ci au moins au minimum légal, à moins que la Société ne se transforme en société d'une autre forme n'exigeant pas un capital supérieur au capital social après sa réduction.

A défaut, tout intéressé peut demander en justice la dissolution de la Société. Celle-ci ne peut être prononcée si au jour où le Tribunal statue sur le fond, la régularisation a eu lieu.

22. CONTRATS IMPORTANTS

L'ensemble des contrats importants sont décrits ci-dessous :

➤ Les contrats de fourniture de matières premières

- Approvisionnement en cytokines

Néovacs a signé des contrats d'approvisionnement avec des fournisseurs de tout premier rang afin de s'assurer l'obtention de l'IFN α_{2b} et du TNF α .

- Approvisionnement en KLH

Néovacs et SFAC ont conclu en date du 21 novembre 2006, un contrat aux termes duquel SFAC fournit à Néovacs la protéine KLH purifiée.

Un second contrat a été signé en date du 15 décembre 2006 aux termes duquel les parties définissent les conditions de production, stockage, contrôle qualité et livraison de la protéine KLH purifiée.

- Approvisionnement en sous-unité KLH

Néovacs et Stellar Biotechnologies ont conclu en date du 1^{er} janvier 2008, un contrat aux termes duquel Stellar Biotechnologies fournit à Néovacs la protéine Subunit KLH.

La période initiale du contrat expire le 1er janvier 2010. Il sera ensuite renouvelé tacitement par périodes annuelles.

➤ Les contrats de prestations de services

- Néovacs / Cobra Biologics

Néovacs et Cobra Biologics ont conclu un contrat en date du 9 octobre 2007, aux termes duquel Cobra Biologics réalise des travaux de développement et de production de lots de substance pharmaceutique TNF α Kinoid.

Ce contrat est conclu pour une durée initiale de 3 ans et sera ensuite tacitement renouvelé par périodes successives d'une année.

En outre, le 25 janvier 2008, Néovacs et Cobra Biologics ont conclu un contrat aux termes duquel les parties définissent les conditions de production, stockage, contrôle qualité et livraison des lots de substance pharmaceutique TNF α Kinoid produits par Cobra Biologics au titre du contrat susvisé.

- Néovacs / Rentschler Biotechnologie

Néovacs et Rentschler Biotechnologie ont conclu en date du 7 mai 2008, un contrat aux termes duquel Rentschler Biotechnologie exécute des prestations de services au bénéfice de Néovacs dans le cadre de ses travaux sur le TNF-K. Le contenu de ces prestations est fixé au sein de propositions de services conclues séparément.

Ce contrat est entré en vigueur le 27 juin 2009 pour une durée indéterminée, chacune des parties pouvant y mettre fin à tout moment moyennant un préavis de 3 mois.

Par ailleurs, Néovacs, Rentschler Biotechnologie et Eurogentec ont conclu, en juin 2009, un contrat fixant les conditions dans lesquelles les parties repartissent leurs obligations aux fins de la fabrication du produit IFN-K.

- Néovacs / Fischer Clinical Services

Néovacs et Fischer Clinical Services ont conclu un contrat en date du 6 décembre 2009, aux termes duquel Fischer Clinical Services exécute des prestations de services de conditionnement, étiquetage, stockage et contrôle au bénéfice de Néovacs.

- Néovacs / Eurogentec

Néovacs et Eurogentec ont conclu le 1^{er} mars 2006 un contrat aux termes duquel Eurogentec réalise des services de recherche et développement en relation avec le produit VEGF Kinoid. Les services confiés à Eurogentec sont détaillés au sein de commandes de projet. La Commande de Projet n°1, signée par les parties à la même date que le contrat, concerne l'élaboration de la souche.

En outre, en date du 9 octobre 2006, Néovacs et Eurogentec ont conclu un contrat aux termes duquel Néovacs a confié à Eurogentec l'élaboration d'une banque de cellules souches. Ce contrat est en vigueur après la livraison de la banque de cellules et un stockage initial de 6 mois.

➤ **Les contrats de partenariat et collaboratifs**

- Néovacs / Université Pierre et Marie Curie (UPMC)

Néovacs a été créée en 1993 aux fins notamment de valoriser les travaux de recherche du laboratoire de physiologie cellulaire de l'UPMC.

Entre 1993 et 2003, Néovacs et l'UPMC ont conclu une série de contrats encadrant les conditions de leur collaboration scientifique.

Néovacs et l'UPMC ont décidé le 27 octobre 2006 de remettre à plat leurs relations contractuelles au travers d'un nouvel accord annulant et remplaçant l'ensemble des accords précédemment conclus et dont l'objet est de fixer les obligations de Néovacs quant à la rémunération proportionnelle dont pourra bénéficier l'UPMC en cas de revenus générés par l'exploitation par Néovacs de savoir faire et/ou de brevets issus de sa collaboration scientifique avec l'UPMC.

- Néovacs / Eurogentec

Dans le cadre du projet international de recherche contre le cancer « Eureka », Néovacs et Eurogentec, à travers leurs travaux de recherche commune sur le produit VEGF-Kinoid débutées en 2006, ont conclu un contrat le 28 avril 2008, par lequel les parties formalisent leur collaboration, Néovacs étant en charge des études pré-cliniques et cliniques et Eurogentec en charge du processus de développement et de fabrication du produit.

Ce contrat est entré en vigueur de manière rétroactive le 1^{er} mars 2006 et il expirera le 1^{er} mars 2010.

Dans le cadre de ses travaux de développement d'un vaccin anti-citokine contre le cancer ciblant le VEGF, Néovacs a pu bénéficier d'une aide financière d'OSEO Innovation de 1,2 million d'euros sur la base d'un contrat conclu avec 31 janvier 2007. Les remboursements se feront en quatre versements annuels à partir de 2011.

- Néovacs / INSERM / SPI-BIO / Institut Polytechnique Lassalle Beauvais / CEA

Néovacs a mis en place un projet dénommé « Twinkle » dont l'objectif est de corréler le rôle central de l'IFN α dans le Lupus Erythémateux Disséminé avec la preuve de l'efficacité et l'innocuité de l'immunisation active du vaccin IFN α -Kinoid.

Dans le cadre de ce projet, Néovacs en tant que chef de file, a sollicité les parties susvisées compte tenu de leurs compétences respectives. Cet accord de collaboration est entré en vigueur le 30 juin 2008 pour une durée de 2 ans.

Par décision en date du 6 décembre 2007, l'ANR (Agence Nationale de la Recherche) a accepté de participer au financement du projet Twinkle à hauteur de 1.156.494,08 euros, chacune des parties ayant ensuite conclu des conventions de soutien individuelles. Néovacs a pour sa part conclu en février 2008 une convention ANR 07 RIB 018 01 avec l'INSERM, agissant pour le compte de l'ANR, pour un montant de 495.536,40 euros.

- Néovacs / OSEO Innovation / BMD-Biomedical Diagnostics

Néovacs a mis en place le projet « Tracker », un programme de recherche visant à lutter contre la polyarthrite rhumatoïde en développant un kit diagnostic des médicaments anti-TNF α , un vaccin thérapeutique et un kit diagnostic de suivi du vaccin.

Dans le cadre de ce projet, Néovacs en tant que chef de file, collabore avec la société BMD-Biomedical Diagnostics.

Les deux partenaires et OSEO Innovation ont conclu un contrat aux termes duquel cette dernière accorde une aide financière de 7.965.547 euros. Le projet a débuté le 31 décembre 2008 pour une durée de 51 mois plus un délai complémentaire de 12 mois.

23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS

Néant

24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Pendant la durée de validité du présent Prospectus, les documents suivants (ou copie de ces documents) peuvent être consultés, sur support physique, au siège social de la Société: 3-5 Impasse Reille, 75014 Paris.

- l'acte constitutif et les statuts de la Société ;
- tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la Société, dont une partie est incluse ou visée dans le présent Prospectus ;
- les informations financières historiques de la Société pour chacun des trois exercices précédant la publication du présent Prospectus.

L'information réglementée au sens de Règlement Général de l'AMF sera disponible sur le site internet de la société : www.neovacs.fr/ ainsi que sur celui de l'AMF, www.amf-france.org et sur le site internet d'Euronext, www.euronext.com.

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Il est renvoyé sur ce point au paragraphe 7.2 « *Présentation des Sociétés du Groupe* » de la partie 1 du présent Prospectus.

**II INFORMATIONS ATTENDUES AU TITRE DE L'ANNEXE III DU
REGLEMENT EUROPEEN N°809/2004**

1. PERSONNES RESPONSABLES

1.1 RESPONSABLE DU PROSPECTUS

Monsieur Guy Charles Fanneau de La Horie,
Directeur Général
3-5 Impasse Reille, 75014 Paris
Tél : 01 53 10 93 00
Fax : 01 53 10 93 03

1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU PROSPECTUS

Cf §1.2 de la partie 1 du présent Prospectus.

1.3 RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE

Monsieur Michel Finance,
Directeur Général Adjoint et Directeur Financier
3-5 Impasse Reille, 75014 Paris
Tél : 01 53 10 93 00
Fax : 01 53 10 93 03

2. FACTEURS DE RISQUE DE MARCHÉ LIÉS À L'OPÉRATION POUVANT INFLUER SENSIBLEMENT SUR LES VALEURS MOBILIÈRES OFFERTES

Un investissement dans les actions de la Société implique des risques. Tous les risques significatifs que la Société a identifiés à la date du présent Prospectus sont décrits dans le chapitre 4 de la partie 1 du présent Prospectus.

Toutefois, d'autres risques et incertitudes non connus de la Société à ce jour ou qu'elle juge aujourd'hui négligeables pourraient perturber son activité. Si l'un de ces risques ou l'un des risques décrits dans le chapitre 4 de la partie 1 du présent Prospectus, venait à se concrétiser, les activités, la situation financière, les résultats ou les perspectives de la Société pourraient en être affectés.

Dans une telle éventualité, le cours des actions de la Société pourrait baisser, et l'investisseur pourrait perdre la totalité ou une partie des sommes qu'il aurait investies dans les actions de la Société.

Les compléments suivants sont apportés à ces renseignements :

Le cours des actions de la Société sur le marché Alternext de Nyse Euronext Paris pourrait connaître des variations significatives.

Le cours des actions de la Société sur le marché Alternext de Nyse Euronext Paris est susceptible d'être affecté de manière significative par des événements tels que des variations de performance de la Société, et une évolution des conditions de marché propres à son secteur d'activité.

De plus, les marchés boursiers ont connu des variations de cours significatives au cours des dernières années, qui souvent ne reflétaient pas les performances opérationnelles des entreprises cotées. Les fluctuations des marchés boursiers ainsi que du contexte économique, peuvent affecter de façon significative le cours des actions de la Société.

Absence de garantie de bonne fin

Le placement ne fera pas l'objet d'une garantie de bonne fin. Le début des négociations sur le titre n'interviendra donc qu'à l'issue des opérations de règlement livraison et après délivrance du certificat du dépositaire.

Il est par ailleurs précisé que si les trois-quarts (75%) de l'augmentation de capital n'étaient pas réalisés, l'opération serait annulée et les ordres seraient caducs.

En cas de réalisation de l'opération à 75%, le produit brut de l'émission serait égal à 15M€. Il est précisé qu'une limitation de l'enveloppe de l'augmentation de capital à 75% n'aurait pas d'impact significatif sur la stratégie que la Société souhaite poursuivre au cours des prochains exercices.

Admission des actions de la société sur un marché non réglementé

Les actions de la Société ne seront pas admises aux négociations sur un marché réglementé et ne bénéficieront pas des garanties correspondantes. Néanmoins, la nature de l'opération réalisée implique de respecter les règles de l'offre au public.

3. INFORMATIONS DE BASE

3.1 DECLARATION SUR LE FONDS DE ROULEMENT NET

La Société ne dispose pas, à la date de visa du présent Prospectus, d'un fonds de roulement net consolidé suffisant pour faire face à ses obligations et à ses besoins de trésorerie d'exploitation des douze prochains mois.

La trésorerie disponible au 31 décembre 2009, la souscription de la deuxième tranche d'obligations convertibles pour un montant de 4,2 M€ au cours du premier trimestre 2010 et les versements de crédit d'impôt recherche et des subventions OSEO permettront à la Société de poursuivre ses activités de recherche pendant les 5 prochains mois environ à partir de la date de visa sur le présent Prospectus. Le montant nécessaire à la poursuite de son exploitation au cours des 12 prochains mois est estimé à 13 M€.

La préparation de l'introduction en bourse et le financement de 20M€ à 26,45 M€ qui en découle, constitue la solution privilégiée à l'heure actuelle par la Société pour remédier à cette situation de trésorerie. En cas de réalisation partielle de l'opération, i.e. une limitation de l'enveloppe de l'augmentation de capital à 15M€, la Société pourra faire face à ses besoins de trésorerie pour les 18 prochains mois.

La Société entend poursuivre sa recherche d'investisseurs dans le cadre d'un placement privé au cas où les conditions de marché ne permettraient pas de réaliser l'introduction en bourse envisagée. Cette levée de fonds privés serait d'environ 15 millions d'euros et des contacts avancés incluant la réalisation de « due diligence » ont eu lieu en 2009 et se poursuivent en 2010.

3.2 CAPITAUX PROPRES ET ENDETTEMENT AU 31 DECEMBRE 2009

La situation des capitaux propres et de l'endettement financier net au 31/12/2009 est respectivement de

-1 555 016 euros et de 1 401 305 euros telle que détaillée ci-après :

Rubriques	31/12/2009 – en K€
Total dettes financières courantes	4 720
<i>faisant l'objet de garanties</i>	0
<i>faisant l'objet de nantissements</i>	0
<i>sans garanties ni nantissements</i>	4 720
Total dettes financières non courantes	3 952 834
<i>faisant l'objet de garanties</i>	0
<i>faisant l'objet de nantissements</i>	0
<i>sans garanties ni nantissements</i>	3 952 834
Capitaux propres au 31/12/2009*	-1 555 016
<i>Capital social</i>	1 263 690
<i>Primes</i>	22 635 355
<i>Réserves consolidées</i>	0
<i>Autres réserves et résultat</i>	-25 454 061
(A) Trésorerie	4 460
(B) Equivalent de trésorerie	0
(C) Titres de placement	2.284.000
(D) Liquidités (A)+(B)+(C)	2.288 460
(E) Créances financières à court terme	271.789
(F) Dettes bancaires à court terme	4 720
(G) Part courante des dettes non courantes	0
(H) Autres dettes financières à court terme	174 384
(I) Endettement financier courant (F)+(G)+(H)	179 104
(J) Endettement financier courant net (I)-(E)-(D)	- 2 381 145
(K) Dettes financières bancaires à plus d'un an	0
(L) Obligations émises	3 239 218
(M) Autres dettes financières à plus d'un an	539 232
(N) Endettement financier non courant net (K)+(L)+(M)	3 778 450
(O) Endettement financier net (J)+(N)	1 401 305

Les dettes indirectes et/ou conditionnelles sont décrites au chapitre 20 de la partie 1 du présent Prospectus (note 16- Passifs éventuels liés aux contrats commerciaux).

3.3 INTERETS DES PERSONNES PHYSIQUES ET MORALES PARTICIPANT A L'OFFRE

A la connaissance de la Société, le Prestataire de Services d'Investissement n'a pas d'intérêt autre que ceux au titre desquels il fournit ses services professionnels dans le cadre de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext de Nyse Euronext Paris, pouvant influencer sensiblement sur l'offre d'actions de la Société.

3.4 MOTIFS DE L'OFFRE ET UTILISATION DU PRODUIT

L'Offre et l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext de Nyse Euronext Paris sont destinées à permettre à la Société de poursuivre le développement des deux principaux produits que sont le TNF-K (à hauteur de 75% de la levée de fonds) et l'IFN-k (à hauteur de 25% de la levée de fonds) et plus particulièrement de :

- ✓ Poursuivre et finaliser les 2 phases II pour le Kinoïde TNF α (PR et Crohn);
- ✓ Lancer la phase IIb/III pour la PR;
- ✓ Lancer et finaliser une Phase I/IIa pour le Kinoïde IFN α (Lupus);
- ✓ Lancer une phase IIb pour le Kinoïde IFN α (Lupus);

Il est précisé qu'une limitation de l'enveloppe de l'augmentation de capital à 75% n'aurait pas d'impact significatif sur la stratégie que la Société souhaite poursuivre au cours des prochains exercices.

4. INFORMATIONS SUR LES ACTIONS DEVANT ETRE ADMISES À LA NEGOCIATION

4.1 NATURE ET CATEGORIE DES ACTIONS

Il est demandé l'admission sur Alternext de Nyse Euronext Paris de la totalité des actions ordinaires composant le capital social de Néovacs à la date de visa sur le présent Prospectus (les « Actions Existantes »), toutes entièrement libérées, les actions de la Société émises par suite de la conversion des obligations convertibles et de l'exercice des BSA-C (les « Actions Additionnelles ») et les actions ordinaires nouvelles (les « Actions Nouvelles ») qui seront émises dans le cadre de l'Offre (les Actions Nouvelles, les Actions Additionnelles et les Actions Existantes étant collectivement désignées comme les « Actions »).

Les Actions Nouvelles seront de même catégorie que les Actions Existantes et seront assimilées dès leur admission aux négociations sur le marché d'Alternext de Nyse Euronext Paris aux Actions Existantes de la Société, admises simultanément aux négociations sur le marché Alternext d'Euronext Paris.

Elles seront, dès leur création, soumises à l'ensemble des stipulations des statuts de la Société. Elles porteront jouissance à compter du 1^{er} janvier 2010.

- Valeur nominale des titres dont l'admission est demandée

Les Actions ont chacune une valeur nominale de 0,15 euros.

- Code Mnémonique

ALNEV

- Code ISIN

FR0004032746

4.2 DROIT APPLICABLE ET TRIBUNAUX COMPETENTS

Les Actions Nouvelles sont émises dans le cadre de la législation française et les tribunaux compétents en cas de litige sont ceux du siège social de la Société lorsque la Société est défenderesse et sont désignés en fonction de la nature des litiges, sauf disposition contraire du Nouveau Code de procédure civile.

4.3 FORME ET INSCRIPTION EN COMPTE DES ACTIONS

Les Actions Nouvelles pourront revêtir la forme nominative ou au porteur, au choix des souscripteurs.

En application des dispositions de l'article L. 211-4 du Code monétaire et financier, les actions, quelle que soit leur forme, sont dématérialisées. Les Actions Nouvelles seront, en conséquence, obligatoirement inscrites en comptes tenus, selon le cas, par la Société ou un intermédiaire habilité.

Le service des titres de la Société (tenue du registre des actionnaires nominatifs) et le service financier (paiement des dividendes) seront assurés par BNP PARIBAS Securities Services. Les droits des titulaires des actions seront représentés par une inscription à leur nom chez :

- BNP PARIBAS Securities Services, mandaté par la Société, pour les titres conservés sous la forme nominative pure ;
- Un intermédiaire habilité de leur choix et de BNP PARIBAS Securities Services, mandaté par la Société, pour les titres conservés sous la forme nominative administrée ;
- Un intermédiaire habilité de leur choix pour les titres conservés sous la forme au porteur.

Le transfert de propriété des Actions Nouvelles résultera de leur inscription au crédit du compte du souscripteur conformément aux dispositions de l'article L. 431-2 du Code monétaire et financier.

La Société a demandé l'admission des actions constituant son capital et des actions susceptibles d'être émises dans le cadre de l'Offre aux opérations d'Euroclear France et aux systèmes de règlement-livraison d'Euroclear.

4.4 DEVISE D'EMISSION DES ACTIONS

Les titres dont l'admission est demandée seront émis en euros.

4.5 DROITS ATTACHES AUX ACTIONS

Les Actions Nouvelles seront, dès leur création, soumises à l'ensemble des stipulations des statuts de la Société.

Droit à dividendes (Article 33 des Statuts)

Si les comptes de l'exercice approuvés par l'Assemblée Générale font apparaître un bénéfice distribuable tel qu'il est défini par la loi, l'Assemblée Générale décide de l'inscrire à un ou plusieurs postes de réserves dont elle règle l'affectation ou l'emploi, de le reporter à nouveau ou de le distribuer.

L'Assemblée Générale peut accorder aux actionnaires pour tout ou partie du dividende mis en distribution ou des acomptes sur dividende, une option entre le paiement du dividende en numéraire ou en actions dans les conditions légales.

Les pertes, s'il en existe, sont après l'approbation des comptes par l'Assemblée Générale, reportées à nouveau, pour être imputées sur les bénéfices des exercices ultérieurs jusqu'à extinction.

La part de chaque actionnaire dans les bénéfices et sa contribution aux pertes est proportionnelle à sa quotité dans le capital social.

Droit de vote (Article 13 des statuts)

Le droit de vote attaché aux actions de capital ou de jouissance est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent. Chaque action donne droit à une voix.

Toutefois, un droit de vote double de celui conféré aux autres actions eu égard à la quotité du capital qu'elles représentent est attribué à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux (2) ans au moins au nom d'un même actionnaire. Il s'exerce sous réserve du respect des dispositions de l'article 11.2 § III des statuts.

Ce droit de vote double est également conféré dès leur émission en cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficiera de ce droit.

Le transfert d'action par suite de succession, de liquidation de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs au profit d'un conjoint ou d'un parent au degré successible ne fait pas perdre le droit acquis et n'interrompt pas les délais prévus ci-dessus.

Le transfert d'action par un FCPR ou un FCPI, à tout FCPR ou FCPI que gère sa société de gestion, ainsi qu'à tout FCPR ou FCPI géré par une société de gestion se trouvant dans le périmètre du groupe de sociétés auquel appartient cette société de gestion, et s'il est une société, à toute société se trouvant dans le périmètre du groupe auquel il appartient (au sens de l'article L.511-7 alinéa 3 du code monétaire et financier), ne fait pas perdre le droit acquis et n'interrompt pas les délais prévus ci-dessus.

Le transfert d'action par la société de gestion aux porteurs d'actions suite à la liquidation d'un FCPR ne fait pas perdre le droit acquis et n'interrompt pas les délais prévus ci-dessus.

Droit préférentiel de souscription de titres de même catégorie (Article 7 des Statuts)

Les actionnaires ont proportionnellement au montant de leurs actions, un droit de préférence à la souscription des actions de numéraire émises pour réaliser une augmentation de capital, droit auquel ils peuvent renoncer à titre individuel. L'Assemblée Générale Extraordinaire peut décider de supprimer ce droit préférentiel de souscription dans les conditions légales.

Droit d'information (Article 30 des Statuts)

Avant chaque assemblée, le Conseil d'Administration doit mettre à la disposition des actionnaires les documents nécessaires pour permettre à ceux-ci de se prononcer en connaissance de cause et de porter un jugement informé sur la gestion et la marche des affaires de la Société.

A compter de la communication prévue ci-dessus, tout actionnaire a la faculté de poser par écrit des questions auxquelles le Conseil d'Administration sera tenu de répondre au cours de l'assemblée.

A toute époque, tout actionnaire a le droit d'obtenir communication des documents que le Conseil d'Administration a obligation, selon les cas, de tenir à sa disposition au siège social, ou de lui adresser, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

4.6 AUTORISATIONS D'EMISSION DES ACTIONS

4.6.1 Décision de l'Assemblée Générale du 15 février de déléguer sa compétence au Conseil d'administration à l'effet de procéder à une augmentation de capital (l'« Augmentation de Capital »), en numéraire en offrant au public des titres financiers, par émission d'actions ordinaires nouvelles avec suppression du droit préférentiel.

L'Assemblée Générale Mixte des actionnaires qui s'est tenue le 15 février 2010 a délégué au Conseil d'Administration sa compétence à l'effet de décider l'émission d'actions ordinaires par offre au public de titres financiers, dans le cadre de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris au terme de sa 25^{ème} résolution :

« L'Assemblée Générale,

- connaissance prise du rapport du Conseil d'Administration et du rapport spécial du Commissaire aux Comptes sur la suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires sans indication de bénéficiaires, par offre au public de titres financiers, et après avoir constaté que le capital est entièrement libéré ; et
- après avoir rappelé l'intention de la Société de demander l'admission de ses actions aux négociations sur marché Alternext de NYSE Euronext Paris ;

Sous condition suspensive de la décision de NYSE-Euronext Paris d'admettre les actions de la Société aux négociations sur le marché organisé Alternext :

Délègue sa compétence au Conseil d'administration conformément aux dispositions des L.225-129, L.225-129-2, L.225-135 et L.225-136 et suivants du Code de commerce, à l'effet de procéder à une augmentation de capital (l'« Augmentation de Capital »), en numéraire, dans la proportion et la période qu'il décidera, en offrant au public des titres financiers, par émission d'actions ordinaires nouvelles avec suppression du droit préférentiel des actionnaires, sans indication de bénéficiaires et selon les modalités définies ci-dessous ;

Décide que la présente délégation de compétence est conférée au Conseil d'administration pour une durée allant jusqu'à la date de règlement-livraison des actions à émettre lors de l'introduction des actions de la Société sur marché Alternext de NYSE Euronext Paris ;

Fixe le plafond maximal du montant nominal de l'Augmentation de Capital à la somme de sept cent cinquante mille (750.000) euros, par émission d'un nombre maximum de 5.000.000 actions de valeur nominale de 0,15 euro ;

Décide, pour cette Augmentation de Capital, de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires, prévu par l'article L.225-132 du Code de commerce, sans indication de bénéficiaires ;

Décide que le prix d'émission des actions ordinaires nouvelles sera fixé par le Conseil d'administration à l'issue de la période de placement et résultera de la confrontation du nombre d'actions offertes à la souscription et des demandes de souscription émanant des investisseurs dans le cadre du placement global, selon la technique dite de « construction d'un livre d'ordres » telle que développée par les usages professionnels de la place ;

Décide que les actions ordinaires nouvelles émises au titre de l'Augmentation de Capital seront complètement assimilées aux actions anciennes et soumises à toutes les dispositions des statuts et aux décisions des assemblées générales. Elles porteront jouissance au premier jour de l'exercice au cours duquel elles auront été souscrites ;

Décide que le Conseil d'administration aura tous pouvoirs pour mettre en œuvre ou non la présente délégation dans les conditions légales ainsi que dans les limites et conditions ci-dessus précisées, à l'effet notamment de :

- décider l'Augmentation de Capital faisant l'objet de la présente délégation de compétence ;
- en arrêter le montant, les modalités et conditions et notamment de fixer les dates d'ouverture et de clôture des souscriptions, et de recueillir les souscriptions ;

- décider, dans l'hypothèse où les souscriptions n'auraient pas absorbé la totalité de l'émission, de limiter le montant de l'augmentation de capital au montant des souscriptions reçues sous condition que celui-ci atteigne au moins les trois-quarts de l'émission décidée ;
- à sa seule initiative, imputer les frais de l'Augmentation de Capital sur le montant de la prime qui y est afférente et prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après augmentation ;
- fixer, et procéder à tous ajustements, afin de prendre en compte l'incidence d'opérations sur le capital de la Société ;
- constater la réalisation définitive de l'Augmentation de Capital et procéder aux modifications corrélatives des statuts ;
- d'une manière générale, passer toute convention, notamment pour parvenir à la bonne fin des émissions envisagées, prendre toutes mesures et effectuer toutes formalités utiles à l'émission, à la cotation et au service financier des titres émis en vertu de la présente délégation ainsi qu'à l'exercice des droits qui y sont attachés.

Les modalités définitives de l'opération feront l'objet d'un rapport complémentaire, conforme aux prescriptions de l'article L.225-129-5 du Code de Commerce, que le Conseil d'administration établira au moment où il fera usage de la délégation de compétence à lui conférée par la présente Assemblée. Les Commissaires aux comptes établiront également un rapport complémentaire à cette occasion. »

4.6.2 Décision de l'Assemblée Générale du 15 février de déléguer sa compétence au Conseil d'administration en vue d'exercer une éventuelle Option de Surallocation

L'Assemblée Générale a conféré au Conseil d'Administration l'autorisation d'augmenter le nombre d'actions ordinaires émises dans le cadre de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris, en cas de demande excédentaire conformément à l'article L.225-135-1 du Code de commerce au terme de sa 26^{ème} résolution :

« L'Assemblée Générale, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'Administration et, conformément aux dispositions de l'article L.225-135-1 du Code de commerce, sous condition suspensive de l'admission aux négociations et de la première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris :

Autorise le Conseil d'Administration à i) augmenter le nombre de titres à émettre en cas de demande excédentaire de souscriptions et aux fins de couvrir d'éventuelle sur-allocations dans le cadre d'une émission, avec ou sans maintien du droit préférentiel de souscription, d'actions ordinaires et/ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme, à tout moment ou à date fixe, au capital de la Société ou donnant droit à un titre de créance, par souscription soit en espèces soit par compensation de créances, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière, en application des Vingt-septième à Trentième Résolutions et ii) à procéder aux émissions correspondantes au même prix que celui retenu pour l'émission initiale et dans la limite de 15 % de cette dernière, conformément aux dispositions de l'article R.225-118 du Code de Commerce ou toute autre disposition applicable ;

Décide que la présente autorisation, conférée au Conseil d'administration pour une durée de vingt six (26) mois à compter de la présente Assemblée, devra être mise en œuvre dans les trente (30) jours de la clôture de la souscription de l'émission initiale concernée ; si le Conseil d'administration n'en a pas fait usage dans ce délai de 30 jours, elle sera considérée comme caduque au titre de l'émission concernée ;

Décide que le montant nominal des émissions correspondantes s'imputera sur le montant du plafond global applicable, prévu à la Trente-cinquième Résolution ;

Constata que, dans l'hypothèse d'une émission avec maintien du droit préférentiel de souscription, la limite prévue au 1^{er} du I de l'article L.225-134 du Code de commerce, sera augmentée dans les mêmes proportions. »

Le Conseil d'administration des administrateurs qui s'est tenue le 15 mars 2010 a décidé :

4.6.3 Décision du Conseil d'Administration du 15 mars de mise en œuvre de la délégation de compétence relative à l'augmentation de capital avec suppression du DPS et par voie d'offre au public – Décision de principe quant à la mise en œuvre d'une Clause d'Extension

Le Président rappelle qu'après avoir approuvé le principe de l'introduction en bourse de la Société et l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché organisé Alternext de NYSE Euronext Paris, l'Assemblée Générale du 15 février 2010 a, en conséquence, aux termes de la vingt-cinquième résolution, délégué sa compétence au Conseil d'Administration dans le cadre des dispositions de l'article L.225-129-2 du Code de commerce, à l'effet de décider l'émission d'actions ordinaires par offre au public, sous condition suspensive de la décision de NYSE Euronext Paris d'admettre les actions de la Société aux négociations sur le marché organisé Alternext de NYSE Euronext Paris.

Il ajoute que l'Assemblée Générale du 15 février 2010 avait fixé les principales caractéristiques de la délégation de compétence ainsi qu'il suit :

- Montant nominal maximum de l'augmentation de capital fixé à 750.000 euros par émission d'un nombre maximum de 5.000.000 d'actions nouvelles de valeur nominale de 0,15 euro ;
- Durée de la délégation de compétence : jusqu'à la date de règlement-livraison des actions à émettre lors de l'introduction des actions de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris.

L'Assemblée Générale avait, par ailleurs, décidé que le prix d'émission des actions ordinaires nouvelles serait fixé par le Conseil d'Administration à l'issue de la période de placement et résulterait de la confrontation du nombre d'actions offertes à la souscription et des demandes de souscription émanant des investisseurs dans le cadre du Placement Global, selon la technique dite de « construction d'un livre d'ordres » telle que développée par les usages professionnels de la place.

Il rappelle par ailleurs que l'Assemblée Générale du 15 février 2010 a autorisé le Conseil d'Administration (i) à augmenter le nombre de titres émis dans la limite de 15 % des Actions Nouvelles émises dans le cadre de l'augmentation de capital aux fins de couvrir d'éventuelles sur-allocations, cette faculté devant être mise en œuvre dans les 30 jours de la clôture de la souscription et ce, aux termes de la vingt-sixième résolution ou, (ii) en cas d'insuffisance de souscription, de limiter le montant de l'augmentation de capital au montant des souscriptions reçues sous réserve que celles-ci atteignent au moins 75 % du montant initialement fixé, conformément aux dispositions de l'article L.225-134 du Code de commerce applicable sur renvoi de l'article L.225-135-1 du même code, ainsi qu'il résulte des termes de la vingt-cinquième résolution.

Au regard de l'avancement du processus d'introduction et d'admission des titres de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris, le Président propose que le Conseil d'Administration fasse usage de cette délégation de compétence conférée par l'Assemblée Générale à l'effet de décider la réalisation d'une augmentation de capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de bénéficiaires non dénommés, pour un montant maximal de 576.923,10 euros en nominal, par émission d'un nombre maximum de **3.846.154** actions (les « **Actions Nouvelles** ») de valeur nominale de 0,15 euro. Il ajoute que cette décision d'augmentation de capital serait prise sous condition suspensive de la décision d'Euronext Paris d'admettre les actions de la Société aux négociations sur le marché organisé Alternext de NYSE Euronext Paris.

Après en avoir délibéré, et après avoir rappelé que le capital de la Société est entièrement libéré, le Conseil d'Administration décide, à l'unanimité, de faire usage de la délégation de compétence conférée par l'Assemblée Générale du 15 février 2010 aux termes de sa vingt-cinquième résolution et décide, sous condition suspensive de la décision de NYSE Euronext d'admettre les actions de la Société aux négociations sur le marché organisé Alternext, l'émission d'un nombre maximal de **3.846.154 Actions Nouvelles** de la Société de valeur nominale de 0,15 euro, représentant un montant nominal d'augmentation de capital maximal de 576.923,10 euros.

Clause d'Extension

Par ailleurs, le Président indique au Conseil d'Administration, comme cela est prévu au titre de la Clause d'extension prévue par le Prospectus, qu'en fonction des demandes exprimées dans le cadre de l'Offre et afin de pouvoir servir des demandes excédentaires, il conviendrait que le nombre initial maximal d'Actions Nouvelles tel qu'arrêté au terme de la décision ci-dessus, puisse être augmenté de 15 % (soit 576.923 Actions Nouvelles supplémentaires) pour être porté à un nombre maximum de **4.423.077** Actions Nouvelles.

Le Conseil, après en avoir délibéré, décide, à l'unanimité, qu'au titre de la Clause d'extension prévue par le Prospectus, le nombre des Actions Nouvelles pourra être augmenté de 15 % au maximum pour être porté à un nombre maximum de **4.423.077** Actions Nouvelles, correspondant à une augmentation de capital de 663.461,55 euros, et que l'exercice éventuel de cette Clause d'extension sera décidée par le Conseil d'Administration devant se prononcer sur les modalités définitives de l'Offre et la fixation du prix définitif de l'introduction de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris, soit à titre indicatif le 31 mars 2010.

Les Actions Nouvelles ordinaires émises au titre de l'augmentation de capital seront complètement assimilées aux actions anciennes et soumises à toutes les dispositions des statuts et aux décisions des assemblées générales. Par conséquent, elles auront droit à toutes distributions de dividendes décidées à compter de leur date d'émission.

Dans la mesure où l'ensemble des conditions de l'émission ne sont pas totalement définies, notamment le prix d'émission des Actions Nouvelles, le Conseil d'Administration arrêtera au cours d'une prochaine réunion, lorsque le prix d'introduction sera fixé, les termes du rapport complémentaire à émettre en application des dispositions de l'article R.225-115 du Code de commerce, applicable à l'ensemble des actions offertes au public.

En cas d'insuffisance des souscriptions reçues, le Conseil d'Administration aura la faculté de limiter l'augmentation de capital par rapport au montant autorisé en fonction des souscriptions recueillies à la condition que celui-ci atteigne au moins les trois-quarts, conformément aux dispositions de l'article L.225-134 du Code de commerce, ainsi qu'il résulte des termes de la vingt-cinquième résolution.

4.6.4 Décision de principe du Conseil d'Administration du 15 mars relative la mise en oeuvre d'une Option de Surallocation.

Le Président rappelle qu'aux termes de la vingt-sixième résolution adoptée par l'Assemblée Générale du 15 février 2010, ladite Assemblée a autorisé le Conseil d'Administration à augmenter le nombre d'actions ordinaires émises dans le cadre de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris aux fins de couvrir d'éventuelles sur-allocations et de faciliter ultérieurement les opérations de stabilisation, au même prix que celui retenu pour l'émission initiale (l'« **Option de Surallocation** ») et ce pendant un délai de trente (30) jours de la clôture de la souscription et dans la limite de 15% de l'émission initiale. Ainsi, théoriquement, le nombre d'Actions Nouvelles Supplémentaires susceptibles d'être émises porterait sur un nombre maximum de **663.461** Actions Nouvelles Supplémentaires (en supposant la Clause d'Extension décidée au point 2 ci-dessus intégralement exercée).

En conséquence, le Président indique en pratique qu'aux fins de couvrir d'éventuelles sur-allocations dans le cadre de l'introduction en bourse décidée précédemment, et de faciliter ultérieurement les opérations de stabilisation, il serait consenti à Invest Securities, une option, exerçable dans les 30 jours de la date de clôture de la souscription, qui, si elle était mise en œuvre en totalité, conduirait la Société à augmenter le nombre d'Actions Nouvelles, dans une limite de 15% du montant initial des actions émises, soit **663.461** Actions Nouvelles Supplémentaires (en supposant la Clause d'extension décidée au point 2 ci-dessus intégralement exercée), cette augmentation intervenant dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-135-1 du Code de commerce.

Le Président, en conséquence, invite le Conseil à statuer sur le principe de la réalisation de cette augmentation de capital supplémentaire, à hauteur de 15 % du montant maximal des Actions Nouvelles émises (soit 4.423.077 Actions Nouvelles en supposant la Clause d'extension intégralement exercée), représentant **663.461** Actions Nouvelles Supplémentaires, en cas d'exercice de l'Option de Surallocation autorisée par la vingt-sixième résolution de l'Assemblée Générale du 15 février 2010.

Faisant usage des pouvoirs qui lui ont été conférés par l'Assemblée Générale en date du 15 février 2010, aux termes de sa vingt-sixième résolution, et compte tenu de ce qui précède, le Conseil, après en avoir délibéré, décide, à l'unanimité, le principe d'une augmentation du capital social supplémentaire par offre au public, par émission de **663.461** Actions Nouvelles Supplémentaires en cas d'exercice intégral de l'Option de Surallocation (et en supposant au préalable la Clause d'extension intégralement exercée), consentie par la Société à Invest Securities afin de couvrir d'éventuelles surallocations, permettant ainsi de faciliter les opérations de stabilisation. En conséquence, le nombre maximal d'Actions Nouvelles créées dans le cadre de l'augmentation de capital et de l'Offre, avec mise en œuvre de la Clause d'extension et de l'Option de Surallocation, serait de **5.086.538** Actions Nouvelles, conduisant à une augmentation de capital d'un montant maximal de 762.980,70 euros.

Les actions visées par ladite Option de Surallocation seront mises à la disposition du marché au prix de l'introduction en bourse, tel que celui-ci sera déterminé par le Conseil à la clôture de l'Offre. Ladite Option de Surallocation pourra être exercée, en tout ou partie, par Invest Securities pendant une période de 30 jours suivant la date de clôture de la période de souscription.

Le Conseil d'administration prend acte qu'il devra se prononcer sur les modalités définitives concernant la mise en œuvre de cette Option de Surallocation autorisée par l'Assemblée Générale du 15 février 2010 lors de la réunion du Conseil d'Administration relative à la fixation du prix définitif de l'introduction sur le marché Alternext.

4.7 DATE PREVUE D'EMISSION DES ACTIONS

Les Actions Nouvelles seront émises à la date du règlement-livraison de l'Offre, soit, à titre indicatif, le 7 avril 2010 et après établissement, par l'établissement centralisateur, du certificat de dépôt des fonds.

Un calendrier indicatif des opérations envisagées dans le cadre de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext de Nyse Euronext Paris figure au paragraphe 5.1.3.1 de la partie 2 du présent Prospectus.

4.8 RESTRICTION A LA LIBRE NEGOCIABILITE DES ACTIONS

Aucune clause statutaire ne restreint la libre négociation des actions composant le capital de la Société.

4.9 REGLEMENTATION FRANÇAISE EN MATIERE D'OFFRES PUBLIQUES

La Société est soumise aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur en France relatives aux offres publiques obligatoires, aux offres publiques de retrait et au retrait obligatoire.

4.9.1 Offre publique obligatoire

L'article L. 433-3 du Code monétaire et financier et les articles 234-1 et suivants du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers prévoient les conditions de dépôt obligatoire d'une offre publique visant la totalité des titres de capital et des titres donnant accès au capital ou aux droits de vote d'une société dont les actions sont admises aux négociations sur un marché réglementé ou régulé.

La procédure d'Offre publique obligatoire n'est pas applicable à ce jour sur le marché Alternext.

4.9.2 Garantie de cours

Aux termes de la réglementation française, un projet de garantie de cours visant la totalité du capital et des titres donnant accès au capital ou aux droits de vote de la Société doit être déposée auprès de l'Autorité des marchés financiers lorsqu'une personne physique ou morale, agissant seule ou de concert au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce (ci-après l'« Initiateur »), acquerrait ou conviendrait d'acquérir, directement ou par l'intermédiaire d'une ou plusieurs sociétés que l'Initiateur contrôlerait ou dont il viendrait à prendre le contrôle au sens de l'article L.233-3 I et II du Code de commerce, un bloc de titres lui conférant, compte tenu des titres ou des droits de vote qu'il détient déjà, la majorité du capital ou des droits de vote de la Société, l'Initiateur devra proposer à tous les autres actionnaires d'acquérir toutes les actions qu'ils détiennent respectivement au jour du franchissement du seuil susmentionné (article 235-4 renvoyant aux articles 235-1 et 235-2 du règlement général de l'AMF, livre II).

4.9.3 Offre publique de retrait et retrait obligatoire

L'article L. 433-4 du Code monétaire et financier et les articles 236-1 et suivants (offre publique de retrait), 237-1 et suivants (retrait obligatoire à l'issue d'une offre publique de retrait) et 237-14 et suivants (retrait obligatoire à l'issue de toute offre publique) du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers prévoient les conditions de dépôt d'une offre publique de retrait et de mise en œuvre d'une procédure de retrait obligatoire des actionnaires minoritaires d'une société dont les actions sont admises aux négociations sur un marché réglementé ou régulé.

La procédure d'Offre publique de retrait et retrait obligatoire n'est pas applicable sur le marché Alternext.

4.10 OFFRES PUBLIQUES D'ACQUISITION LANCEES PAR DES TIERS SUR LE CAPITAL DE L'EMETTEUR DURANT LE DERNIER EXERCICE ET L'EXERCICE EN COURS

Aucune offre publique d'acquisition émanant de tiers n'a été lancée sur le capital de la Société durant le dernier exercice et l'exercice en cours.

4.11 RETENUE A LA SOURCE SUR LES DIVIDENDES VERSES A DES NON-RESIDENTS FISCAUX FRANÇAIS

En l'état actuel de la législation française, les dispositions suivantes résument les conséquences fiscales françaises susceptibles de s'appliquer aux investisseurs qui ne sont pas résidents de France et qui recevront des dividendes à raison des actions de la Société qu'ils détiendront. Ceux-ci doivent néanmoins s'assurer, auprès de leur conseiller fiscal habituel, de la fiscalité s'appliquant à leur cas particulier.

Les non-résidents fiscaux français doivent également se conformer à la législation fiscale en vigueur dans leur État de résidence, telle qu'éventuellement modifiée par la convention fiscale internationale signée entre la France et cet État.

Les dividendes distribués par la Société font, en principe, l'objet d'une retenue à la source de 25%, prélevée par l'établissement payeur des dividendes, lorsque le domicile fiscal ou le siège social du bénéficiaire effectif est situé hors de France.

Toutefois, cette retenue à la source peut être réduite, voire supprimée, en application, notamment de l'article 119 *ter* du Code général des impôts, applicable, sous certaines conditions, aux actionnaires résidents de la Communauté européenne, et des conventions fiscales internationales.

Il appartient aux actionnaires de la Société concernés de se rapprocher de leur conseiller fiscal habituel afin de déterminer s'ils sont susceptibles de bénéficier d'une réduction ou d'une exonération de la retenue à la source et afin de connaître les modalités pratiques d'application de ces conventions telles que notamment prévues par l'instruction du 25 février 2005 (4 J-1-05) relative à la procédure dite « normale » ou dite « simplifiée » de réduction ou d'exonération de la retenue à la source.

5. CONDITIONS DE L'OFFRE

5.1 CONDITIONS, STATISTIQUES DE L'OFFRE, CALENDRIER PREVISIONNEL ET MODALITES D'UNE DEMANDE DE SOUSCRIPTION

5.1.1 Conditions de l'Offre

Préalablement à la première cotation, il est prévu que la diffusion des Actions Nouvelles dans le public (l'**Offre**) se réalise dans le cadre :

- d'une offre au public en France réalisée sous forme d'une offre à prix ouvert, principalement destinée aux personnes physiques (l'**Offre Publique ou l'OPO**) ;
- d'un placement global principalement destiné aux investisseurs institutionnels (le **Placement Global**), comportant :
 - un placement public en France
 - et un placement privé international dans certains pays, à l'exclusion, notamment, des Etats-Unis d'Amérique.

A titre purement indicatif, il est envisagé d'allouer à l'OPO, sous réserve de la demande, 10% du nombre initial d'actions offertes soit un maximum de 384 616 actions avant exercice éventuel de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation.

Le nombre définitif d'Actions offertes diffusées dans le cadre de l'OPO d'une part et dans le cadre du Placement Global d'autre part est susceptible d'ajustement en fonction de la nature de la demande.

En particulier, le nombre définitif d'actions offertes dans le cadre du Placement Global pourra être augmenté par prélèvement sur l'OPO (dans le cas où l'OPO ne serait pas entièrement couverte).

Le nombre définitif d'Actions offertes respectivement dans le cadre du Placement Global et de l'OPO fera l'objet d'un avis publié par NYSE Euronext.

5.1.2 Montant de l'Offre

La diffusion des actions de la Société dans le cadre de l'Offre préalablement à leur admission à la cotation s'effectuera par la Société, dans les proportions décrites ci-après.

Actions mises à la disposition du marché par la Société par voie d'augmentation de capital

Il est prévu que la Société réalise une augmentation de son capital par émission d'un nombre initial maximal de 3 846 154 Actions Nouvelles, représentant 27,46% du nombre total d'actions et 17,15% du nombre de droits de vote de la Société après opération, ce nombre initial d'actions étant susceptible d'être porté à un nombre maximum de 5 086 538 actions en cas d'exercice en totalité de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation décrites au paragraphe 5.2.5 de la partie 2 du Prospectus.

Le produit brut de l'Offre, calculé sur la base du point médian de la fourchette, soit 5,60€ euros, ressort à 20 000 002 €.

En cas d'exercice en totalité de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation, le produit brut de l'Offre serait égal à 26 449 998 €.

5.1.3 Période et procédure de souscription

5.1.3.1 Calendrier indicatif des opérations

Le calendrier ci-dessous et les dates figurant par ailleurs dans le présent Prospectus pourront faire l'objet de modifications ultérieures.

Ainsi, en cas de report de l'OPO et/ou de modification des modalités de l'Offre, les nouvelles modalités (y compris le nouveau calendrier, avec la nouvelle date de clôture de l'OPO, et la nouvelle date de règlement-livraison) seront portées à la connaissance du public au moyen d'un avis diffusé par NYSE Euronext et d'un communiqué de presse.

15 février 2010	Assemblée Générale Mixte des actionnaires de la Société
18 mars 2010	Visa de l'Autorité des marchés financiers sur le Prospectus
19 mars 2010	Diffusion par Nyse Euronext de l'avis relatif à l'ouverture de l'Offre à Prix Ouvert Diffusion d'un communiqué de presse décrivant les principales caractéristiques de l'augmentation de capital Ouverture de l'OPO et du Placement Global
22 mars 2010	Réunion SFAF
30 mars 2010	Clôture de l'OPO et du Placement Global*
31 mars 2010	Fixation du Prix de l'Offre Publication par Nyse Euronext de l'avis de résultat de l'OPO Diffusion d'un communiqué de presse confirmant le nombre définitif des Actions Nouvelles dans le cadre de l'Offre et indiquant le prix de l'Offre 1ère cotation des actions de la Société sur le Marché Alternext Début de la période de stabilisation éventuelle
7 avril 2010	Règlement-livraison des actions dans le cadre de l'OPO, du Placement Global
8 avril 2010	Début des négociations des actions de la Société sur le Marché Alternext de Nyse Euronext Paris
30 avril 2010	Date limite d'exercice de l'Option de Surallocation Fin de la période de stabilisation

5.1.3.2 Procédure

Offre Publique à Prix Ouvert (OPO) :

Les ordres émis dans le cadre de l'Offre Publique devront être passés par écrit auprès de tous établissements de crédit ou entreprises d'investissement habilités à la réception et à la transmission d'ordres pour le compte d'investisseurs.

Les personnes désireuses de participer à l'OPO devront déposer leurs ordres auprès d'un intermédiaire financier habilité en France.

Les personnes ne disposant pas en France d'un compte permettant l'acquisition ou la souscription d'actions de la Société dans le cadre de l'Offre Publique devront à cette fin ouvrir un tel compte chez un prestataire de services d'investissement habilité lors de l'émission de leurs ordres.

Les ordres reçus pendant la période d'ouverture de l'Offre Publique seront irrévocables même en cas de réduction, sous réserve des dispositions applicables en cas de survenance de tout fait nouveau significatif ou toute erreur ou inexactitude concernant les informations contenues dans le Prospectus.

Pour être pris en compte, les ordres émis dans le cadre de l'Offre Publique devront être reçus par des prestataires de services d'investissement habilités pendant la période d'ouverture de l'Offre Publique, soit au plus tard 30 mars 2010 à 17 heures.

Les prestataires de services d'investissement habilités en assureront, conformément aux modalités prévues dans l'avis d'ouverture de l'Offre Publique de NYSE Euronext, la transmission à NYSE Euronext aux fins de centralisation.

Les ordres émis dans le cadre de l'Offre Publique pourront être servis avec réduction, suivant les modalités indiquées ci-dessous.

La fraction des ordres inférieure ou égale à 200 actions et la fraction des ordres supérieure à 200 actions pourront chacune faire l'objet d'une réduction proportionnelle, étant précisé que la fraction des ordres inférieure ou égale à 200 actions bénéficiera d'un taux de service préférentiel par rapport à la fraction des ordres supérieure à 200 actions.

Au cas où l'application des taux de réduction éventuels n'aboutirait pas à l'attribution d'un nombre entier d'actions, ce nombre serait arrondi au nombre entier inférieur.

L'avis de résultat de l'OPO qui sera publié par NYSE Euronext indiquera les réductions éventuelles appliquées aux ordres.

Placement Global :

Pour être pris en compte, les ordres émis dans le cadre du Placement Global devront être reçus par INVEST SECURITIES, société de bourse, au plus tard le 30 mars 2010 à 17 heures.

5.1.4 Révocation/suspension de l'offre – Modification des modalités

En cas de modification des modalités initialement arrêtées pour l'Offre Publique ou le Placement Global non prévue par le présent Prospectus, les nouvelles modalités de l'Offre seront mentionnées dans une note complémentaire soumise, préalablement à sa diffusion, au visa de l'Autorité des marchés financiers, dont le résumé sera publié dans au moins un journal à diffusion nationale ou à large diffusion. La clôture de l'Offre Publique sera, le cas échéant, reportée de telle sorte que les donneurs d'ordres dans le cadre de cette offre disposent d'au moins deux jours de négociation après la publication de cette note complémentaire pour, s'ils le souhaitent, retirer leur acceptation avant la clôture de l'Offre Publique. De nouveaux ordres irrévocables pourront être émis jusqu'à la nouvelle date de clôture de l'Offre Publique.

Il est précisé que les ordres émis dans le cadre de l'Offre Publique et du Placement Global seraient nuls si l'Autorité des marchés financiers n'apposait pas son visa sur cette note complémentaire.

L'Offre pourra être annulée par la Société à la date de règlement-livraison si le certificat du dépositaire des fonds relatif aux Actions Nouvelles n'était pas émis.

Si les ¾ de l'augmentation de capital, soit 2 678 572 actions représentant un montant de 15 000 003€ calculé sur la base du point médian de la fourchette, soit 5,60 € n'étaient pas atteints, l'opération serait annulée et les ordres seraient caducs.

5.1.5 Réduction de la souscription

Cf. 5.1.3.2

5.1.6 Montant minimum et/ou maximum des demandes de souscription

Les ordres émis dans le cadre de l'Offre Publique et du Placement Global seront exprimés en nombre d'actions demandées sans qu'il soit imposé de minimum ou de maximum, aux demandes de souscription.

Offre Publique :

Les ordres devront être exprimés sans limitation de prix et seront réputés stipulés au Prix de l'Offre Publique. Il est précisé qu'un ordre ne peut être dissocié entre plusieurs intermédiaires financiers et devra donc être confié à un seul intermédiaire ; s'agissant d'un compte comportant plusieurs titulaires, il ne peut être émis au maximum que le nombre d'ordres égal au nombre de titulaires de ce compte.

Placement Global :

Les ordres pourront comprendre des conditions relatives au prix.

5.1.7 Révocation des demandes de souscription

Les ordres reçus dans le cadre de l'Offre Publique seront irrévocables même en cas de réduction.

5.1.8 Versement des fonds et modalités de délivrance des actions

Le prix des Actions Nouvelles souscrites dans le cadre de l'Offre devra être versé comptant par les donneurs d'ordre à la date prévue pour le règlement-livraison de l'Offre, soit, selon le calendrier indicatif, le 7 avril 2010.

Les actions seront enregistrées au compte des donneurs d'ordres dès que possible à compter de la publication de l'avis de résultat de l'Offre par NYSE Euronext soit, selon le calendrier indicatif, à partir du 31 mars 2010 et au plus tard à la date de règlement livraison soit, selon le calendrier indicatif, le 7 avril 2010.

Les fonds versés à l'appui des souscriptions seront centralisés auprès de Parel, 50 Boulevard Haussmann 75009 Paris, qui sera chargée d'établir le certificat de dépôt des fonds constatant la réalisation de l'augmentation de capital.

5.1.9 Publication des résultats de l'Offre

Le résultat de l'Offre fera l'objet, le 31 mars 2010 d'un avis de NYSE Euronext et, le même jour, d'un communiqué de la Société.

5.1.10 Droits préférentiels de souscription (procédure d'exercice - négociabilité)

N/A

5.2 PLAN DE DISTRIBUTION ET ALLOCATION DES ACTIONS

5.2.1 Catégories d'investisseurs potentiels – Pays dans lesquels l'offre est ouverte – Restrictions de l'Offre

Catégories d'investisseurs potentiels :

Les personnes physiques sont habilitées à émettre des ordres en réponse à l'Offre Publique.

Les entités autres que les personnes physiques sont habilitées à émettre des ordres dans le cadre du Placement Global.

Pays dans lesquels l'offre est ouverte :

L'offre est ouverte au public en France.

Restrictions applicables aux résidents de certains pays autres que la France :

La diffusion du présent Prospectus, ou l'offre ou la vente des actions, peuvent faire l'objet d'une réglementation spécifique dans certains pays. Les personnes qui viendraient à être en possession du présent Prospectus doivent s'informer de ces éventuelles restrictions locales et s'y conformer.

Toute personne recevant le présent Prospectus doit s'abstenir de le distribuer ou de le faire parvenir dans de tels pays, en contravention avec les lois et réglementations qui y sont applicables.

Toute personne qui, pour quelque cause que ce soit, transmettrait ou permettrait la transmission du Prospectus ou d'une composante de celui-ci, dans de tels pays, doit attirer l'attention du destinataire sur les stipulations du présent paragraphe.

Aucune mesure n'a été prise aux fins de permettre une offre publique des actions dans une quelconque juridiction autre que la France, ou à la détention ou la distribution du présent Prospectus ou de tout autre document d'offre dans un pays ou territoire où des mesures sont nécessaires à cet effet.

Le Prospectus ou tout autre document ou communication relatif aux actions, ne pourra être transmis et ne pourra constituer une offre de souscription ou d'achat d'actions dans les pays où une telle offre enfreindrait la législation applicable.

Etats-Unis d'Amérique

En particulier, les actions n'ont pas fait ni ne feront l'objet d'un enregistrement en vertu de la loi américaine sur les valeurs mobilières de 1933 (US Securities Act of 1933), telle que modifiée. En conséquence, les actions ne peuvent être offertes, vendues ou remises aux Etats-Unis d'Amérique ou à des ressortissants américains.

Aucune communication portant sur cette offre ou aucun appel au public en vue de la souscription ou de la cession d'actions ne pourra être adressée aux Etats-Unis d'Amérique ou viser les personnes résidant ou présentes aux États-Unis d'Amérique. Notamment, ni le Prospectus (ou l'une quelconque de ses composantes) ni aucun autre document d'offre relatif à l'offre d'actions ne peut être distribué ou diffusé par un intermédiaire ou tout autre personne aux États-Unis d'Amérique.

Royaume-Uni

Le Prestataire de Services d'Investissement a garanti qu'il s'est conformé et qu'il se conformera à l'ensemble des dispositions de la loi sur les services financiers et marchés de 2000 (Financial Services and Markets Act 2000 or FSMA) applicables à chacun de ses actes concernant les actions, que ce soit au Royaume-Uni, à partir du Royaume-Uni ou dans toute autre circonstance impliquant d'une quelconque façon le Royaume-Uni.

Japon

Les actions n'ont pas fait, ni ne feront, l'objet d'un enregistrement en vertu de la loi sur la bourse et les valeurs mobilières en vigueur au Japon (la "Loi sur la bourse et les valeurs mobilières"). En conséquence, le Prestataire de Services d'Investissement a déclaré et garanti qu'il n'a offert ni vendu, directement ou indirectement, et qu'il n'offrira ni ne vendra, directement ou indirectement, des actions au Japon ou à un résident japonais sauf dans le cadre d'une dispense des obligations d'enregistrement ou autrement conformément à la Loi sur la bourse et les valeurs mobilières et à toute autre législation ou réglementation japonaise applicable. Dans le présent paragraphe, l'expression "résident japonais" désigne toute personne résidant au Japon, y compris toute société ou autre entité constituée en vertu du droit japonais.]

5.2.2 Intention de souscription par les actionnaires ou administrateurs actuels

Les trois principaux actionnaires historiques de la Société se sont engagés à souscrire à la présente augmentation de capital selon la répartition suivante :

- Novartis Venture Fund à hauteur de 1M€ ;
- Truffle Capital à hauteur de 1M€ ;
- OTC à hauteur de 0,5M€ ;

Ces investisseurs détiennent également des obligations convertibles pour un montant de 7,4M€ qui seront intégralement converties en Actions Additionnelles le jour de première cotation sur le marché Alternext de Nyse Euronext Paris.

Le montant des OCA n'est pas inclus dans le produit brut de l'Opération

5.2.3 Information de pré-allocation

Si la demande exprimée dans le cadre de l'Offre Publique le permet, le nombre définitif d'actions allouées en réponse aux ordres émis dans le cadre de l'Offre Publique sera au moins égal à 10% du nombre total d'actions offertes dans le cadre du Placement, avant exercice éventuel de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation.

5.2.4 Résultats de l'Offre – Début des négociations

Le résultat de l'Offre Publique fera l'objet d'un avis de NYSE Euronext le 31 mars 2010 et d'un communiqué de la Société qui préciseront les réductions éventuellement appliquées aux ordres émis.

Les souscripteurs seront informés par leur intermédiaire de leur souscription effective. Il est précisé que la négociation débutera le 8 avril 2010.

5.2.5 Surallocation et rallonge

- Clause d'Extension :

Afin de satisfaire les demandes de souscription reçues dans le cadre de l'Offre, la Société pourra, en fonction de la demande et en accord avec Invest Securities, décider d'augmenter le nombre initial d'Actions Nouvelles tel qu'arrêté par le Conseil d'Administration du 15 mars 2010 faisant usage de la délégation de l'Assemblée Générale Mixte du 15 février 2010 à un nombre maximum de 576 923 Actions Nouvelles supplémentaires, soit à un maximum de 15% du nombre initial d'Actions Nouvelles, portant le nombre d'Actions Nouvelles pouvant être émises à 4 423 077 Actions Nouvelles. Cette clause pourra être mis en œuvre par le Conseil d'Administration fixant les modalités définitives et le prix de l'Offre et se tenant le jour de la Centralisation, le 31 mars 2010,

conformément à la 25^{ème} résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 15 février 2010 telle que présentée au 4.6 de la partie 2 du présent prospectus.

Les Actions Nouvelles visées par la Clause d'Extension seront mises à la disposition du marché au prix de l'Offre.

▪ Option de Surallocation

Afin de couvrir d'éventuelles surallocations, la Société consentira à Invest Securities une option permettant la création d'un nombre d'actions représentant un maximum de 15 % du nombre d'Actions Nouvelles dans le cadre de l'Offre (incluant la Clause d'Extension intégralement exercée), soit un maximum de 663 461 Actions Nouvelles supplémentaires représentant 13,04% de l'Opération sur la base du bas de fourchette (5,20€), permettant ainsi de faciliter les opérations de stabilisation (l'« Option de Surallocation »).

Conformément à la 26^{ème} résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 15 février 2010, cette Option de Surallocation pourra être exercée, en tout ou partie, au Prix de l'Offre, en une seule fois à tout moment par Invest Securities (tel que défini à la section 6.5 de la partie 2 du présent Prospectus), pendant une période de 30 jours calendaires à compter du jour de la fixation du Prix de l'Offre soit, selon le calendrier indicatif, jusqu'au 30 avril 2010 (inclus).

5.3 FIXATION DU PRIX

5.3.1 Modalités de fixation du prix de l'Offre à Prix Ouvert et du Placement

Le prix des actions dans le cadre de l'Offre à Prix Ouvert sera égal au prix des actions dans le cadre du Placement Global et sera arrêté en même temps que celui-ci.

Le Prix de l'Offre résultera de la confrontation de l'offre de titres et des demandes d'achat émises par les investisseurs selon la technique dite de "construction du livre d'ordres" telle que développée par les usages professionnels.

Cette confrontation sera effectuée, notamment, sur la base des critères de marché suivants :

- capacité des investisseurs retenus à assurer un développement ordonné du marché secondaire,
- quantité demandée, et
- sensibilité au prix des demandes exprimées par ces investisseurs.

Le Prix de l'Offre pourrait se situer dans une fourchette indicative comprise entre 5,20 euros et 6 euros par action. Cette information est donnée à titre strictement indicatif et ne préjuge pas du prix définitif du Placement Global et du prix de l'Offre à Prix Ouvert, qui pourront être fixés en dehors de ces fourchettes.

En cas de modification de la fourchette de prix comme en cas de fixation du Prix de l'Offre Publique et du Prix du Placement Global en dehors de la fourchette indicative de prix, les nouvelles modalités de l'offre seront mentionnées dans une note complémentaire soumise, préalablement à sa diffusion, au visa de l'Autorité des marchés financiers, dont le résumé sera publié dans au moins un journal à diffusion nationale ou à large diffusion. La clôture de l'Offre Publique sera, le cas échéant, reportée de telle sorte que les donneurs d'ordres dans le cadre de cette offre disposent d'au moins deux jours de négociation après la publication de cette note complémentaire pour, s'ils le souhaitent, retirer leur acceptation avant la clôture de l'Offre Publique. De nouveaux ordres irrévocables pourront être émis jusqu'à la nouvelle date de clôture de l'Offre Publique.

Eléments d'appréciation du prix

L'émission des Actions Nouvelles sera réalisée avec suppression du droit préférentiel de souscription avec offre au public, afin de permettre l'ouverture du capital de la Société à de nouveaux investisseurs dans le cadre de l'admission aux négociations.

La fourchette indicative de prix, telle qu'elle est proposée dans le présent Prospectus, a été fixée le 15 mars 2010 par le Conseil d'Administration de la Société et fait ressortir une capitalisation de la Société (après conversion des obligations convertibles et exercice des BSA-C et réalisation de l'Offre), de 78M€ pour un Prix de l'Offre qui serait égal au point médian de cette fourchette indicative de prix.

Cette fourchette indicative de prix a été déterminée conformément aux pratiques de marché au terme d'un processus au cours duquel a été prise en compte une série de facteurs, parmi lesquels une analyse financière indépendante réalisée sur la Société par Invest Securities, la perception de l'Offre par les investisseurs et l'état actuel des marchés financiers.

La fourchette indicative de prix proposée peut être appréciée à la lumière notamment des critères suivants :

▪ **Valorisation par méthode rNPV (« risk adjusted Net Present Value »)**

La valorisation rNPV constitue l'une des méthodes les plus pertinentes pour évaluer la Société.

Un scenario-type, classique dans l'industrie des biotechnologies a été appliqué :

1. Paiement initial (« Upfront ») à la signature du contrat de licence, égal en moyenne à 14% de la valeur du contrat, basé sur les statistiques de deals post phase II passés. Pour l'accord en DMLA, signé avant les essais cliniques, un « upfront » de 3% de la valeur du contrat a été appliqué ;
2. Paiements d'étape (« milestones ») échelonnés à chaque entrée en phase clinique suivante, puis à l'approbation (FDA, EMEA...) et enfin à la mise sur le marché. Le total « upfront + milestones » (« Deal value ») a été estimé entre 6% (DMLA) et 27% (lupus) des ventes prévues pour chaque produit en vitesse de croisière ;
3. Royalties reçus des laboratoires partenaires : en moyenne 15% des ventes réalisées par le partenaire, ce qui est normal pour des deals « late stage ». Pour les deals « early stage » comme celui envisagé pour la DMLA, un taux réduit de 5% a été appliqué.

Les flux de revenus ont été calculés en fonction des éléments ci-dessus pour chaque produit et pour chaque année jusqu'en 2023 (expiration des premiers brevets). Ils ont ensuite été probabilisés en fonction des taux d'attrition usuels.

Produit	Stade début 2010	Probabilité de succès %
TNFα-K Crohn	Phase I/II	19
TNFα-K PR	Phase IIa	28
IFNα-K lupus	Début phase I	10
VEGF-K DMLA	préclinique	4

Les flux de revenus, ainsi ajustés du risque et sommés sur la période prise en compte, permettent de calculer la rNPV (« risk adjusted Net Present Value ») de chaque produit puis, par somme des parties, celle de la société. Pour les produits cédés, les dépenses de développement ultérieur à la signature de l'accord de licence, de mise sur le marché, de production et de commercialisation sont à la charge du partenaire.

En plus de cette prise en compte du risque inhérent à chaque produit, les flux ont été actualisés pour tenir compte du risque entreprise. Celui-ci est fonction :

- du taux sans risque (bons du trésor, OAT...) ;
- du risque du marché boursier (« prime de risque » sur le marché actions) ;
- du risque entreprise, mesuré par le beta qui exprime la volatilité de chaque entreprise par rapport à l'indice de référence (CAC 40, Dow Jones ...) :

▪ **Valorisation par les comparables cotés**

La méthode des sociétés comparables vise à appréhender la valeur de la Société par comparaison à des sociétés cotées de son secteur ayant des produits en phase d'avancement équivalent à la Société (des produits en phase I ou II d'essais cliniques, pas forcément dans les mêmes indications). Cette méthode a l'avantage d'aborder la valorisation de la Société par une approche plus représentative de fonctionnement des marchés financiers, mais présente néanmoins les limites suivantes :

- Les sociétés de biotechnologies présentent toutes des modèles économiques différents, ne sont pas au même niveau d'avancement et n'adressent pas des marchés de taille équivalente. Il est donc difficile de constituer un échantillon de sociétés présentant des caractéristiques comparables ;
- Les sociétés de biotechnologies ne se prêtent pas à une analyse des comparables par multiples d'agrégats financiers, la majorité de ces entreprises n'ayant pas encore atteint le seuil de rentabilité. La méthode ne doit donc être fondée que sur l'observation des valeurs d'entreprise de sociétés considérées comme comparable.

Si l'on retient les plus comparables, et en calculant la valeur de la technologie (capitalisation boursière – trésorerie), la valorisation de Néovacs ressort à :

M€	Capitalisation boursière 22/02/10	Trésorerie estimée	Valeur de la technologie
Genfit	72	15	57
ImmuPharma	81	30	51
Innate	82	47	35
ExonHit	104	24	80
Biotie	92	19	73
4SC	118	10	108
Moyenne	91	24	67
Néovacs	95 (valeur d'équilibre)	20 + 7	68

5.3.2 Publication du Prix de l'Offre

Le Prix de l'Offre sera déterminé le lendemain de la clôture de l'Offre à Prix Ouvert, soit le 31 mars 2010 et fera l'objet d'un communiqué de presse diffusé par la Société et d'un avis de Nyse Euronext Paris S.A.

5.3.3 Disparité de Prix

Nature de l'opération	Date	Actionnaires bénéficiaires	Nb d'actions	Prix
				Décote / Cours médian d'introduction
Emission de BSA Dahlia	12/12/2001	Dahlia	119 900	Au nominal (0,15€) soit 97,32% de décote
Emission de BSA Debio	04/07/2005	Debioinnovation	83 400	Prix d'exercice 12€ soit une prime de 114%
Emission de BSA 2003	26/11/2003	Cf. 17.2 de la partie 1 du Prospectus	10 000	Prix d'exercice de 1,96€, soit une décote de 64,94%
Emission de BSA 2005	16/05/2005	Cf. 17.2 de la partie 1 du Prospectus	40 800	Prix d'exercice de 3,1295€, soit une décote de 44,12%
Emission de BSA 2008	27/06/2008	Cf. 17.2 de la partie 1 du Prospectus	60 000	Prix d'exercice de 2,68€, soit une décote de 52,14%
Emission de BCE 2003	26/11/2003	Cf. 17.3.2 de la partie 1 du Prospectus	3 500	Prix d'exercice de 1,96€, soit une décote de 64,94%
Emission de BCE 2005	16/05/2005	Cf. 17.3.2 de la partie 1 du Prospectus	76 500	Prix d'exercice de 3,1295€, soit une décote de 44,12%
Emission de BCE 2006	12/05/2006	Cf. 17.3.2 de la partie 1 du Prospectus	17 500	Prix d'exercice de 3,13€, soit une décote de 44,11%
Emission de BCE 2007	11/04/2007	Cf. 17.3.2 de la partie 1 du Prospectus	408 700	Prix d'exercice de 3,35€, soit une décote de 40,18%
Emission d'obligations convertibles	19-oct-09	Truffle Capital, OTC Asset Management et Novartis Venture Fund	1 642 464	82,5% du prix de l'introduction en bourse soit une décote de 17,5%
Emission de BSA concomitamment aux obligations convertibles (BSA-C)	19-oct-09	Truffle Capital, OTC Asset Management et Novartis Venture Fund	364 060	Au nominal (0,15€) soit 97,32% de décote
Emission d'options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles	Engagement du 15 février 2010	Cf. 21.1.4.6 de la partie 1 du Prospectus	550 000	Moyenne pondérée des cinq derniers cours de bourse avec une décote maximale de 20%
Emission d'actions gratuites	Engagement du 15 février 2010	Cf. 21.1.4.6 de la partie 1 du Prospectus	42 000	NA
Emission de BSA	Engagement du 15 février 2010	Cf. 21.1.4.6 de la partie 1 du Prospectus	138 000	Moyenne pondérée des cinq derniers cours de bourse avec une décote maximale de 20%

* sur la base du point médian de la fourchette, soit 5,60€

5.4 PLACEMENT

5.4.1 Coordonnées du Prestataire de Service d'investissement en charge du placement

Prestataire de Services d'Investissement
INVEST SECURITIES
126, rue Réaumur
75002 PARIS

5.4.2 Etablissements en charge du service des titres et du service financier

Le service des titres de la Société (tenue du registre des actionnaires nominatifs) et le service financier (paiement des dividendes) seront assurés par BNP Paribas Securities Services (9 rue du Débarcadère, 93500 Pantin). L'établissement dépositaire des fonds de l'émission des Actions Nouvelles est Parel, 50 Boulevard Haussmann 75009 Paris (A vérifier).

5.4.3 Garantie

L'Offre ne fera pas l'objet d'une garantie de bonne fin.

En cas d'insuffisance de la demande, l'augmentation de capital envisagée dans le cadre de l'Offre pourrait être limitée aux souscriptions reçues à condition que celles-ci atteignent 75% du montant initialement prévu. Si le seuil de 75% n'était pas atteint, l'opération serait annulée.

6. ADMISSION AUX NEGOCIATIONS ET MODALITES DE NEGOCIATION

6.1 ADMISSION AUX NEGOCIATIONS

Les Actions Existantes composant le capital de la Société à la date du présent Prospectus et les Actions Additionnelles et les Actions Nouvelles à émettre ont fait l'objet d'une demande d'admission aux négociations sur le marché Alternext de Nyse Euronext Paris.

Les conditions de cotation des Actions seront fixées dans un avis de NYSE Euronext.

La première cotation des Actions de la Société devrait avoir lieu le 31 mars 2010. Les négociations devraient débuter au cours de la séance de bourse du 8 avril 2010.

6.2 AUTRES PLACES DE COTATION EXISTANTE

Les Actions de la Société ne sont actuellement admises aux négociations sur aucun marché boursier.

6.3 OFFRES SIMULTANEEES D' ACTIONS DE LA SOCIETE

Néant.

6.4 CONTRAT DE LIQUIDITE

Il est envisagé que Néovacs signe un contrat de liquidité avec Invest Securities dans les jours qui suivent le début des négociations des actions de la Société en vue de favoriser la liquidité des transactions et la régularité des cotations des actions Néovacs cotées sur le marché Alternext de Nyse Euronext Paris. Ce contrat de liquidité sera mis en œuvre en vertu de la 36^{ème} résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 15 février 2010.

En application de ce contrat d'une durée initiale de 24 mois, renouvelable par tacite reconduction pour des périodes d'un an, conforme à la charte AFEI, Néovacs mettrait des titres et/ou espèces à disposition d'INVEST SECURITIES afin qu'elle puisse intervenir pour leur compte sur le marché en vue de favoriser la liquidité et la régularité des transactions, ainsi que d'éviter des décalages de cours non justifiés par la tendance du marché.

6.5 STABILISATION

Agissant en qualité de gestionnaire de la stabilisation au nom et pour le compte de la Société, Invest Securities pourra réaliser sur tout marché, toutes interventions d'achat ou de vente d'actions.

Les interventions seront susceptibles d'affecter le cours des actions peuvent notamment aboutir à la fixation d'un prix de marché plus élevé que celui qui prévaudrait autrement.

Eu égard aux caractéristiques de la présente offre d'actions réalisée avec suppression des droits préférentiels de souscription des actionnaires, les interventions sur le marché du gestionnaire de la stabilisation pourraient ne pas constituer des opérations de stabilisation au sens du paragraphe 7 de l'article 2 du règlement CE no 2273/2003 du 22 décembre 2003.

Si de telles opérations sont réalisées, elles le seront dans le respect de l'intégrité du marché et de la directive 2003/06/CE du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2003 sur les opérations d'initiés et les manipulations de marché (Directive « abus de marché »).

Ces interventions pourront avoir lieu à compter du 31 mars 2010 et jusqu'à l'expiration d'une période de 30 jours à compter de cette date soit jusqu'au 30 avril 2010 inclus. Le gestionnaire de la stabilisation n'est toutefois en aucun cas tenu de réaliser de telles opérations et si de telles opérations étaient mises en œuvre, elles pourraient être interrompues à tout moment.

7. DETENTEURS DE VALEURS MOBILIERES SOUHAITANT LES VENDRE

7.1 ACTIONNAIRE CEDANT

Néant.

7.2 NOMBRE DE TITRES OFFERTS PAR L'ACTIONNAIRE CEDANT

Néant.

7.3 CONVENTION DE BLOCAGE

Les actionnaires détenant plus de 2,5% du capital de la Société ainsi que les membres de la direction se sont engagés irrévocablement à conserver les actions de la société Néovacs qu'ils détiennent et en conséquence à ne pas offrir, céder, nantir ou transférer de quelque manière que ce soit :

- (vii) la totalité desdites actions pendant une durée de 180 jours à compter de la date de première cotation des actions sur le marché Alternext d'Euronext Paris,
- (viii) Puis, 70% desdites actions pendant une durée de 270 jours à compter de la date de la première cotation des actions sur le marché Alternext d'Euronext Paris ;
- (ix) Enfin, 50% desdites actions pendant une durée de 360 jours à compter de la date de la première cotation des actions sur le marché Alternext d'Euronext Paris ;

8. DEPENSES LIEES A L'OFFRE

Le produit brut de l'émission des 3 571 429 Actions Nouvelles est égal à 20 M€ sur la base du point médian de la fourchette, soit 5,60 €. La rémunération globale des intermédiaires financiers et le montant des frais juridiques, comptables et administratifs sont estimés 1,2 M€ HT. L'ensemble des frais sera payé par la Société.

Le produit brut global de l'émission, incluant les 1 151 785 Actions Nouvelles supplémentaires en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation, sera de 26,45 M€ sur la base d'un prix de 5,60 euros par action, soit le point médian de la fourchette de prix indicative. Sur les mêmes bases, la rémunération globale des intermédiaires financiers et le montant des frais juridiques, comptables et administratifs sont estimés 1,6 M€ HT.

En cas de réalisation de l'Opération à 75%, le produit brut de l'émission serait égal à 15M€. Sur les mêmes bases, la rémunération globale des intermédiaires financiers et le montant des frais juridiques, comptables et administratifs sont estimés 1 M€ HT.

9. DILUTION

9.1 INCIDENCE DE L'ÉMISSION SUR LA QUOTE PART DES CAPITAUX PROPRES

En cas d'émission réalisée à 100%, soit 3 571 429 Actions Nouvelles hors exercice de la Clause d'Extension et Option de Surallocation, et en considérant que l'émission est réalisée au prix de 5,60€ par action, le produit brut de l'émission s'élèverait à 20.000.002 € soit une augmentation de capital social de 535 714,35 € et une prime d'émission de 19.464.288,05 €.

Sur la base du prix de 5,60€ par Action (point médian de la fourchette indicative de prix), les capitaux propres de la Société s'établiraient comme suit :

	Au 31/12/2009	Après division du nominal de l'action par 100	Après émission des Actions Nouvelles*	Après émission des Actions Nouvelles et après exercice de la Clause d'Extension	Après émission des Actions Nouvelles et après exercice de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation
Capitaux propres**	-1 555 016	-1 555 016	24 670 595	27 513 093	30 624 466
Nombre d'actions existantes	84 246	8 424 600	14 002 547	14 538 261	15 154 332
Capitaux propres de la Société par action (€)	-18,46	-0,18	1,76	1,89	2,02

* incluant la conversion des obligations convertibles et l'exercice des BSA-C décrits au §10 et au §21 de la partie I du Prospectus et hors résultat sur la période

** Après prise en compte des frais liés à la présente opération (Cf §8 de la partie 1 du présent prospectus)

En cas de réalisation de l'augmentation de capital à 75% sur la base du prix de souscription de 5,60 € par action (point médian de la fourchette indicative de prix), les capitaux propres de Néovacs évolueront de la manière suivante.

	Au 31/12/2009	Après division du nominal de l'action par 100	Après émission des Actions Nouvelles
Capitaux propres	-1 555 016	-1 555 016	19 878 487
Nombre d'actions existantes	84 246	8 424 600	12 745 636
Capitaux propres de la Société par action (€)	-18,46	-0,18	1,56

9.2 INCIDENCE DE L'ÉMISSION SUR LA SITUATION DE L'ACTIONNAIRE

En supposant un nombre d'Actions Nouvelles émises égal à 3 571 429 hors exercice de Clause d'Extension et à 4 723 214 après exercice de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation, l'incidence de l'émission sur la situation de l'actionnaire serait la suivante :

Incidence sur la participation dans le capital d'un actionnaire

Un actionnaire qui détiendrait 1% du capital de la Société préalablement à l'émission et qui déciderait de ne pas souscrire à l'émission des Actions Nouvelles verrait sa participation dans le capital de la Société passer à :

	Participation de l'actionnaire en %	
	Base non diluée	Base diluée ⁽¹⁾
Avant émission des Actions Nouvelles provenant de la présente Opération	1 %	0,71%
Après émission de 3.571.429 ⁽²⁾ Actions Nouvelles provenant de la présente Offre et de 1.642.464 Actions Nouvelles issues de la conversion des obligations convertibles et de 364.060 provenant de l'exercice des BSA-C	0,60%	0,54%
Après émission de 2.678.572 Actions Nouvelles provenant de la présente Offre ⁽³⁾ et de 1.642.464 Actions Nouvelles issues de la conversion des obligations convertibles et de 364.060 provenant de l'exercice des BSA-C	0,64%	0,58%

(1) Incluant les obligations convertibles ainsi que l'ensemble des valeurs mobilières donnant accès au capital décrites au § 21 de la partie 1 du présent Prospectus.

(2) Calcul du nombre d'actions sur la base du point médian de la fourchette, soit 5,60€.

(3) En cas de réalisation de l'augmentation de capital à 75% (sur la base du point médian de la fourchette).

	Participation de l'actionnaire en %	
	Base non diluée	Base diluée
Avant émission des actions nouvelles provenant de la présente Opération	1 %	0,71%
Après émission de 4.107.143 Actions Nouvelles provenant de la présente Offre après exercice de l'intégralité de la Clause d'Extension et de 1.642.464 Actions Nouvelles issues de la conversion des obligations convertibles et de 364.060 provenant de l'exercice des BSA-C	0,58%	0,53%
Après émission de 4.483.050 Actions Nouvelles provenant de la présente Offre après exercice de l'intégralité de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation et de 1.642.464 Actions Nouvelles issues de la conversion des obligations convertibles et de 364.060 provenant de l'exercice des BSA-C	0,56%	0,51%

(Calcul sur la base du point médian de la fourchette, soit 5,60€)

Incidence sur la composition du capital social et des droits de vote avant et après opération

- Répartition de l'actionnariat actuelle :

Actionnaires	A la date de visa sur le prospectus				Après division du nominal par 100 et attribution des droits de vote double*			
	Nb d'actions	% capital	Nb de droits de vote	% de droits de vote	Nb d'actions	% capital	Nb de droits de vote	% de droits de vote
Famille Zagury	6 567	7,80%	6 567	7,80%	656 700	7,80%	1 313 400	7,80%
M. Jean François Bensahel	2 044	2,43%	2 044	2,43%	204 400	2,43%	408 800	2,43%
Sous total fondateurs	8 611	10,22%	8 611	10,22%	861 100	10,22%	1 722 200	10,22%
Fonds gérés par Truffle Capital	41 398	49,14%	41 398	49,14%	4 139 800	49,14%	8 279 600	49,15%
Novartis Venture Fund	19 204	22,80%	19 204	22,80%	1 920 400	22,80%	3 840 800	22,80%
OTC Asset Management	8 841	10,49%	8 841	10,49%	884 100	10,49%	1 768 200	10,50%
Sous total investisseurs	69 443	82,43%	69 443	82,43%	6 944 300	82,43%	13 888 600	82,45%
Personnes physiques	2 348	2,79%	2 348	2,79%	234 800	2,79%	464 600	2,76%
Société THE NEPHEWS Ltd	1 234	1,46%	1 234	1,46%	123 400	1,46%	246 800	1,47%
Société ALPHA FI	999	1,19%	999	1,19%	99 900	1,19%	199 800	1,19%
DEBIOINNOVATION	834	0,99%	834	0,99%	83 400	0,99%	166 800	0,99%
Comité scientifique	634	0,75%	634	0,75%	63 400	0,75%	126 800	0,75%
Société JAPAN CLINIC	138	0,16%	138	0,16%	13 800	0,16%	27 600	0,16%
Administrateurs (hors investisseurs)	5	0,01%	5	0,01%	500	0,01%	1 000	0,01%
Dahlia	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Autres actionnaires	6 192	7,35%	6 192	7,35%	619 200	7,35%	1 233 400	7,32%
								0,00%
Managers/salariés	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
								0,00%
TOTAL	84 246	100%	84 246	100%	8 424 600	100,00%	16 844 200	100,00%

* sous condition suspensive de première cotation de la Société sur le marché Alternext de Nyse Euronext Paris

Répartition de l'actionnariat post conversion des OC et exercice des BSA-C :

Actionnaires	Après conversion des OC et exercice des BSA-C* ("Actions Additionnelles")				Sur une base totalement diluée			
	Nb d'actions	% capital	Nb de droits de vote	% de droits de vote	Nb d'actions	% capital	Nb de droits de vote	% de droits de vote
Famille Zagury	656 700	6,30%	1 313 400	6,97%	656 700	5,52%	1 313 400	6,46%
M. Jean François Bensahel	204 400	1,96%	408 800	2,17%	204 400	1,72%	408 800	2,01%
Sous total fondateurs	861 100	8,26%	1 722 200	9,14%	861 100	7,24%	1 722 200	8,48%
Fonds gérés par Truffle Capital	4 702 677	45,08%	8 842 477	46,91%	4 702 677	39,52%	8 842 477	43,52%
Novartis Venture Fund	3 056 936	29,31%	4 977 336	26,40%	3 056 936	25,69%	4 977 336	24,50%
OTC Asset Management	1 191 205	11,42%	2 075 305	11,01%	1 191 205	10,01%	2 075 305	10,21%
Sous total investisseurs	8 950 818	85,81%	15 895 118	84,32%	8 950 818	75,23%	15 895 118	78,23%
Personnes physiques	234 800	2,25%	464 600	2,46%	234 800	1,97%	464 600	2,29%
Société THE NEPHEWS Ltd	123 400	1,18%	246 800	1,31%	123 400	1,04%	246 800	1,21%
Société ALPHA FI	99 900	0,96%	199 800	1,06%	99 900	0,84%	199 800	0,98%
DEBIOINNOVATION	83 400	0,80%	166 800	0,88%	83 400	0,70%	166 800	0,82%
Comité scientifique	63 400	0,61%	126 800	0,67%	63 400	0,53%	126 800	0,62%
Société JAPAN CLINIC	13 800	0,13%	27 600	0,15%	13 800	0,12%	27 600	0,14%
Administrateurs (hors investisseurs)	500	0,00%	1 000	0,01%	246 300	2,07%	246 800	1,21%
Dahlia	0	0,00%	0	0,00%	119 900	1,01%	119 900	0,59%
Autres actionnaires	619 200	5,94%	1 233 400	6,54%	984 900	8,28%	1 599 100	7,87%
Managers/salariés	0	0,00%	0	0,00%	1 101 200	9,26%	1 101 200	5,42%
TOTAL	10 431 118	100,00%	18 850 718	100,00%	11 898 018	100,00%	20 317 618	100,00%

*Calcul du nombre d'actions créées sur la base du point médian de la fourchette, soit 5,60€

Répartition de l'actionnariat après levée de fonds de 20M€ :

Actionnaires	Après levée de fonds de 20M€* correspondant à l'Offre initiale				Après levée de fonds de 20M€ sur une base totalement diluée			
	Nb d'actions	% capital	Nb de droits de vote	% de droits de vote	Nb d'actions	% DDV et capital	Nb de droits de vote	% de droits de vote
Famille Zagury	656 700	4,69%	1 313 400	5,86%	656 700	4,25%	1 313 400	5,50%
M. Jean François Bensahel	204 400	1,46%	408 800	1,82%	204 400	1,32%	408 800	1,71%
Sous total fondateurs	861 100	6,15%	1 722 200	7,68%	861 100	5,57%	1 722 200	7,21%
Fonds gérés par Truffle Capital*	4 881 248	34,86%	9 021 048	40,23%	4 881 248	31,55%	9 021 048	37,76%
Novartis Venture Fund	3 235 507	23,11%	5 155 907	22,99%	3 235 507	20,92%	5 155 907	21,58%
OTC Asset Management	1 280 490	9,14%	2 164 590	9,65%	1 280 490	8,28%	2 164 590	9,06%
Sous total investisseurs	9 397 245	67,11%	16 341 545	72,88%	9 397 245	60,75%	16 341 545	68,41%
Personnes physiques	234 800	1,68%	464 600	2,07%	234 800	1,52%	464 600	1,94%
Société THE NEPHEWS Ltd	123 400	0,88%	246 800	1,10%	123 400	0,80%	246 800	1,03%
Société ALPHA FI	99 900	0,71%	199 800	0,89%	99 900	0,65%	199 800	0,84%
DEBIOINNOVATION	83 400	0,60%	166 800	0,74%	83 400	0,54%	166 800	0,70%
Comité scientifique	63 400	0,45%	126 800	0,57%	63 400	0,41%	126 800	0,53%
Société JAPAN CLINIC	13 800	0,10%	27 600	0,12%	13 800	0,09%	27 600	0,12%
Administrateurs (hors investisseurs)	500	0,00%	1 000	0,00%	246 300	1,59%	246 800	1,03%
Dahlia	0	0%	0	0%	119 900	0,78%	119 900	0,50%
Autres actionnaires	619 200	4,42%	1 233 400	5,50%	984 900	6,37%	1 599 100	6,69%
Managers/Salariés	0	0,00%	0	0,00%	1 101 200	7,12%	1 101 200	4,61%
Nouveaux investisseurs	3 125 002	22,32%	3 125 002	13,94%	3 125 002	20,20%	3 125 002	13,08%
TOTAL	14 002 547	100,00%	22 422 147	100,00%	15 469 447	100,00%	23 889 047	100,00%

*Calcul du nombre d'actions créées sur la base du point médian de la fourchette, soit 5,60€

Répartition de l'actionnariat après Offre incluant l'intégralité de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation :

Actionnaires	Après Opération incluant l'exercice de l'intégralité de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation*				Après Opération incluant l'exercice de l'intégralité de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation sur une base totalement diluée			
	Nb d'actions	% du capital	Nb de droits de vote	% de droits de vote	Nb d'actions	% DDV et capital	Nb de droits de vote	% de droits de vote
Famille Zagury	656 700	4,33%	1 313 400	5,57%	656 700	3,98%	1 313 400	5,32%
M. Jean François Bensahel	204 400	1,35%	408 800	1,73%	204 400	1,24%	408 800	1,66%
Sous total fondateurs	861 100	5,68%	1 722 200	7,31%	861 100	5,22%	1 722 200	6,98%
Fonds gérés par Truffle Capital*	4 881 248	32,21%	9 021 048	38,27%	4 881 248	29,58%	9 021 048	36,56%
Novartis Venture Fund	3 235 507	21,35%	5 155 907	21,87%	3 235 507	19,61%	5 155 907	20,90%
OTC Asset Management	1 280 490	8,45%	2 164 590	9,18%	1 280 490	7,76%	2 164 590	8,77%
Sous total investisseurs	9 397 245	62,01%	16 341 545	69,32%	9 397 245	56,95%	16 341 545	66,23%
Personnes physiques	234 800	1,55%	464 600	1,97%	234 800	1,42%	464 600	1,88%
Société THE NEPHEWS Ltd	123 400	0,81%	246 800	1,05%	123 400	0,75%	246 800	1,00%
Société ALPHA FI	99 900	0,66%	199 800	0,85%	99 900	0,61%	199 800	0,81%
DEBIOINNOVATION	83 400	0,55%	166 800	0,71%	83 400	0,51%	166 800	0,68%
Comité scientifique	63 400	0,42%	126 800	0,54%	63 400	0,38%	126 800	0,51%
Société JAPAN CLINIC	13 800	0,09%	27 600	0,12%	13 800	0,08%	27 600	0,11%
Administrateurs (hors investisseurs)	500	0,00%	1 000	0,00%	246 300	1,49%	246 800	1,00%
Dahlia	0	0%	0	0%	119 900	0,73%	119 900	0,49%
Autres actionnaires	619 200	4,09%	1 233 400	5,23%	865 000	5,24%	1 233 400	5,00%
Managers/Salariés	0	0,00%	0	0,00%	1 101 200	6,67%	1 101 200	4,46%
Nouveaux investisseurs	4 276 787	28,22%	4 276 787	18,14%	4 276 787	25,92%	4 276 787	17,33%
TOTAL	15 154 332	100,00%	23 573 932	100,00%	16 501 332	100,00%	24 675 132	100,00%

*Calcul du nombre d'actions créées sur la base du point médian de la fourchette, soit 5,60€

10. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

10.1 CONSEILLERS AYANT UN LIEN AVEC L'OFFRE

Néant.

10.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES

Commissaire aux comptes titulaire

PricewaterhouseCoopers Audit
63 Rue de Villiers 92200 Neuilly Sur Seine
Représenté par Pierre Riou

Date de 1^{ère} nomination : Assemblée Générale Ordinaire annuelle du 27 janvier 2004.

Date de renouvellement : Assemblée Générale Ordinaire annuelle du 1^{er} juin 2005.

Durée de mandat en cours : 6 exercices.

Expiration du présent mandat : Assemblée Générale Ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

PwC Audit est membre de la Compagnie Régionale des Commissaires aux Comptes de Versailles.

Commissaire aux comptes suppléant

Monsieur Yves Nicolas
63 Rue de Villiers 92200 Neuilly Sur Seine

Date de 1^{ère} nomination : Assemblée Générale Ordinaire annuelle du 27 janvier 2004.

Date de renouvellement : Assemblée Générale Ordinaire annuelle du 1^{er} juin 2005.

Durée de mandat en cours : 6 exercices.

Expiration du présent mandat : Assemblée Générale Ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

10.3 RAPPORT D'EXPERT

Néant.

10.4 INFORMATIONS PROVENANT D'UNE TIERCE PARTIE

Néant.