



(société anonyme constituée selon le droit belge, ayant son siège social à Liège, Belgique)

OFFRE EN SOUSCRIPTION D'UN MAXIMUM DE €35 MILLIONS D' ACTIONS NOUVELLES

LES ACTIONS OFFERTES SERONT OFFERTES AUX INVESTISSEURS PARTICULIERS EN BELGIQUE ET AUX PAYS-BAS ET DANS LE CADRE D'UN PLACEMENT PRIVE AUX INVESTISSEURS INSTITUTIONNELS EN BELGIQUE, AUX PAYS-BAS ET EN EUROPE

Les lead managers bénéficieront d'une option de surallocation, exerçable pendant 30 jours à compter du premier jour de cotation, correspondant à un maximum de 15% des actions offertes dans le cadre de l'offre principale au prix définitif de l'offre, dans le seul but de permettre aux lead managers de couvrir les éventuelles surallocations. Les actions couvertes par l'option de surallocation seront toutes des actions nouvelles de la Société.

L'offre et la diffusion de ce prospectus sont soumises à certaines restrictions.

Voyez le paragraphe «Restrictions relatives à l'offre et à la distribution du prospectus» à la page 27.

TOUT INVESTISSEMENT EN ACTIONS COMPREND UN DEGRÉ ÉLEVÉ DE RISQUE.

Voyez également la partie intitulée "Facteurs de risques" à la page 14.

Les actions que la Société offre, qui font l'objet du présent prospectus, impliquent des risques substantiels. Avant de décider d'investir dans les actions de la Société, les investisseurs potentiels doivent lire attentivement l'intégralité du prospectus, en accordant une attention particulière aux facteurs de risques décrits au paragraphe « Facteurs de risques » à la page 14. Ces risques sont notamment liés au fait qu'OncoMethylome dépend (a) d'éléments de propriété intellectuelle qui sont soit obtenus sous licence soit sa propriété, et (b) d'un nombre actuellement réduit de partenaires pour la commercialisation de ses produits. Actuellement, aucun des produits d'OncoMethylome n'a encore été commercialisé. Depuis sa constitution en janvier 2003, la Société n'a pas été rentable, et a engendré des pertes d'exploitation.

ADMISSION SUR EUROLIST BY EURONEXT BRUSSELS ET EURONEXT AMSTERDAM DE TOUTES LES ACTIONS OFFERTES, Y COMPRIS LES ACTIONS SOUMISES A L'OPTION DE SURALLOCATION, AINSI QUE DE TOUTES LES ACTIONS EXISTANTES ET DE TOUTES LES ACTIONS A EMETTRE LORS DE L'EXERCICE DES WARRANTS EXISTANTS.



Lead managers



KEMPEN & CO
Co-manager

TABLE DE MATIÈRES

Résumé	5
Définitions et expressions	5
Résumé des opérations	5
Gouvernance d'entreprise	6
Synthèse de l'offre	7
Données financières sélectionnées	10
Données du compte de résultats consolidé	10
Données du bilan consolidé	11
Données du tableau de financement consolidé	11
Facteurs de risques	11
Dilution	12
Transactions entre parties liées	12
Complément d'informations	13
Facteurs de risques	14
Risques liés à l'activité d'OncoMethylome	14
Risques liés à l'offre	23
Limitations de la responsabilité et communications générales	27
Absence de déclarations	27
Décision d'investir	27
Restrictions relatives à l'offre et à la distribution du prospectus	27
Informations prévisionnelles	29
Informations relatives au secteur, à la part de marché, aux classements et autres informations	30
Arrondissement des informations financières et statistiques	30
1. Informations générales et informations relatives à la responsabilité pour le prospectus et pour le contrôle des comptes	31
1.1. Responsabilité du contenu du prospectus	31
1.2. Responsabilité du contrôle des comptes	31
1.3. Approbation et notification du prospectus	31
1.4. Publications légales	32
1.5. Informations disponibles	32
1.5.1. Prospectus	32
1.5.2. Documents de la Société et autres informations	33
2. Informations générales relatives à l'offre et à l'admission sur l'Eurolist by Euronext Brussels et Euronext Amsterdam	34
2.1. Informations relatives à l'augmentation de capital	34
2.2. Informations clés	35
2.2.1. Déclaration relative au fonds de roulement	35
2.2.2. Capitalisation et endettement	35
2.2.3. Raisons de l'offre et de l'utilisation du produit	36
2.3. Intérêt des personnes physiques et morales impliquées dans l'offre	37
2.4. Conditions et modalités de l'offre	37
2.4.1. Conditions et nature de l'offre	37
2.4.2. Prix de l'offre	38
2.4.3. Période de l'offre	39
2.4.4. Procédure de souscription	39
2.4.5. Allocation des actions	40
2.4.6. Paiement, règlement et remise des actions	41
2.4.7. Forme des actions	41
2.4.8. Dividendes	42
2.5. Cotation et premières négociations	42
2.6. Underwriting agreement	43
2.7. Option de surallocation et stabilisation	44

2.8.	Intentions des actionnaires	44
2.8.1.	Actionnaires cédants	44
2.8.2.	Accords de lock-up et de blocage («standstill»)	44
2.8.3.	Intentions des actionnaires lors de l'offre et après l'offre	45
2.9.	Frais et rémunération des intermédiaires	45
2.10.	Service financier	45
2.11.	Loi applicable et tribunaux compétents	46
2.12.	Fiscalité belge	46
2.12.1.	Dividendes	46
2.12.2.	Plus-values et moins-values	47
2.12.3.	Taxe sur les opérations de bourse	48
2.12.4.	Taxe sur la livraison matérielle des titres au porteur	48
2.13.	Fiscalité néerlandaise	48
2.13.1.	Retenue à la source aux Pays-Bas	49
2.13.2.	Impôt des sociétés et impôt des personnes physiques	49
2.13.3.	Impôts sur les donations ou les successions	50
2.13.4.	Autres taxes et droits	51
2.13.5.	Taxe sur la valeur ajoutée	51
3.	Informations générales relatives à OncoMethylome et à son capital social	52
3.1.	Généralités	52
3.2.	Objet de la Société	53
3.3.	Structure du groupe	53
3.4.	Capital social et actions	54
3.4.1.	Capital social et actions	54
3.4.2.	Description des droits et avantages attachés aux actions	56
3.4.3.	Forme et transférabilité des actions	60
3.4.4.	Achat et vente d'actions propres	60
3.4.5.	Capital autorisé	61
3.5.	Warrants	62
3.6.	Instruments financiers en circulation	64
3.7.	Actionnaires	64
3.7.1.	Actionnaires avant la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote	64
3.7.2.	Actionnaires après la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote	65
3.8.	Publicité des participations importantes	68
3.9.	Offres publique d'achat (OPA)	68
3.10.	Cession forcée de titres (squeeze-out)	69
4.	Gouvernance d'entreprise	70
4.1.	Généralités	70
4.2.	Conseil d'administration	70
4.2.1.	Généralités	70
4.2.2.	Président	72
4.2.3.	Administrateurs indépendants	72
4.2.4.	Composition du conseil d'administration	73
4.3.	Commissions du conseil d'administration	76
4.3.1.	Généralités	76
4.3.2.	Comité d'audit	76
4.3.3.	Comité de nomination et de rémunération	77
4.4.	Comité exécutif	77
4.4.1.	Généralités	77
4.4.3.	Autres membres du comité exécutif	78
4.4.4.	Composition du comité exécutif	78
4.5.	Comité de Conseil scientifique	80
4.6.	Rémunération des administrateurs et du comité exécutif	82
4.6.1.	Administrateurs	82
4.6.2.	Comité exécutif	83
4.7.	Actions et warrants détenus par les administrateurs et les membres du comité exécutif	85
4.7.1.	Actions et warrants détenus par les administrateurs	85
4.7.2.	Actions et warrants détenus par les membres du comité exécutif	85
4.7.3.	Programme d'option sur actions	85

4.8.	Les commissaires	86
4.9.	Opérations avec des sociétés liées	86
4.9.1.	Généralités	86
4.9.2.	Conflits d'intérêt d'administrateurs	86
4.9.3.	Opérations avec des sociétés liées	87
4.10.	Relations avec les actionnaires significatifs	88
5.	Activités d'OncoMethylome	89
5.1.	Introduction	89
5.2.	Les marchés	90
5.3.	Approche d'OncoMethylome	91
5.3.1.	Diagnostic moléculaire du cancer	92
5.3.2.	Tests de personnalisation thérapeutique	93
5.4.	Stratégie d'OncoMethylome	94
5.4.1.	Stratégie de développement des produits	94
5.4.2.	Stratégie de commercialisation	94
5.5.	Portefeuille de produits en développement	96
5.5.1.	Diagnostic moléculaire du cancer	97
5.5.2.	Personnalisation thérapeutique	105
5.5.2.1.	Domaine de la pharmacogénomique	105
5.5.2.2.	Prédiction de la résurgence d'un cancer	107
5.6.	Collaborations	108
5.6.1.	Partenaires d'entreprise	108
5.6.2.	Collaborateurs académiques et cliniques	110
5.7.	La technologie	111
5.7.1.	Méthylation des gènes	111
5.7.2.	Composants des tests de diagnostic moléculaire	112
5.8.	Portefeuille de brevets et autres propriétés intellectuelles	114
5.8.1.	Propriété intellectuelle	114
5.8.2.	Liberté d'exploitation	120
5.8.3.	Risques concernant la propriété intellectuelle	120
5.9.	Concurrence	121
5.10.	Remboursements	122
5.11.	Cadre réglementaire	123
5.12.	Infrastructure	126
5.12.1.	Installations en Belgique	126
5.12.2.	Installations aux Pays-Bas	127
5.12.3.	Installations aux États-Unis	127
5.13.	Les ressources humaines	127
5.13.1.	Vue d'ensemble	127
5.13.2.	Évolution de l'effectif	127
5.14.	Subsides	128
5.15.	Procédures juridiques	129
6.	Commentaires et analyse par le management de la situation financière et des résultats d'exploitation	130
6.1.	Présentation	130
6.2.	Compte de résultats consolidé	132
6.3.	Analyse du résultat d'exploitation	134
6.4.	Tableau des flux de trésorerie consolidé	138
6.5.	Bilan consolidé	140
6.6.	Investissements	141
6.7.	Sources de liquidités et de financement	142
6.8.	Engagements contractuels à long terme	142
6.9.	Besoins de financement futurs	142
6.10.	Risques financiers	143
6.11.	Événements commerciaux récents	143
6.12.	Perspectives	144

7.	Informations financières	145
7.1.	Comptes annuels consolidés 2003 -2004 -2005	145
7.1.1.	Compte de résultats consolidé	145
7.1.2.	Bilan consolidé	146
7.1.3.	Tableau consolidé des flux de trésorerie	147
7.1.4.	État consolidé des variations des capitaux propres	148
7.1.5.	Notes relatives aux états financiers consolidés	148
7.1.5.1.	Informations générales	148
7.1.5.2.	Règles d'évaluation	149
7.1.5.3.	Résultat d'exploitation	154
7.1.5.4.	Charges de personnel	154
7.1.5.5.	Résultats financiers	155
7.1.5.6.	Impôts	155
7.1.5.7.	Perte par action	156
7.1.5.8.	Immobilisations incorporelles	156
7.1.5.9.	Immobilisations corporelles	157
7.1.5.10.	Clients et autres créances	158
7.1.5.11.	Subsides à recevoir	158
7.1.5.12.	Trésorerie et équivalents de trésorerie	159
7.1.5.13.	Placements disponibles à la vente	159
7.1.5.14.	Gestion du risque financier	159
7.1.5.15.	Capital et réserves	160
7.1.5.16.	Obligations au titre de contrats de location-financement et d'autres contrats de location	162
7.1.5.17.	Dettes	163
7.1.5.18.	Régimes de pensions	163
7.1.5.19.	Programmes de warrants	163
7.1.5.20.	Parties liées	166
7.1.5.21.	Principaux contrats et engagements importants	167
7.1.5.22.	Événements postérieurs à la clôture	169
7.1.5.23.	Rapprochement entre les comptes annuels consolidés établis en local GAAP et en IFRS	170
7.1.5.24.	Rapport établi en vertu de l'article 114 de l'arrêté royal du 30 janvier 2001 portant exécution du code belge des sociétés	171
7.2.	Rapport de l'auditeur indépendant sur les comptes annuels clôturés le 31 décembre 2005, 2004 et 2003	172
7.3.	Comptes annuels statutaires 2003 -2005	173
7.3.1.	Compte de résultats statutaire 2003 -2005	173
7.3.2.	Bilan statutaire 2003 -2005	174
7.3.3.	Méthodes comptables (référentiel comptable belge)	175
8.	Glossaire	179
8.1.	Glossaire financier	179
8.2.	Glossaire de biotechnologie	179
	Annexe 1 : Communiqués de presse 2005-2006	182
	Annexe 2 : Bibliographie	185
	Annexe 3 : Formulaire de souscription	187

RÉSUMÉ

Ce résumé doit être lu comme une introduction au prospectus. Il contient des informations sélectionnées concernant OncoMethylome et l'offre. Il ne comprend pas toutes les informations qui peuvent être importantes pour les investisseurs. Ce résumé doit être lu conjointement avec les informations plus détaillées et les états financiers consolidés et les annexes s'y rapportant repris ailleurs dans ce prospectus. Il doit également être lu conjointement avec les informations figurant dans le paragraphe «Facteur de Risques». Toute décision d'investir dans les actions offertes doit être basée sur l'entièreté du prospectus. La Société ou le conseil d'administration n'assume aucune responsabilité quant à ce résumé, y compris ses traductions, à moins qu'il ne soit trompeur, imprécis ou incompatible avec les autres paragraphes du prospectus. Lorsqu'une réclamation afférente à l'information contenue dans un prospectus est portée à la connaissance d'un tribunal, il se pourrait que l'investisseur plaignant doive, selon le droit national applicable, supporter les coûts liés à la traduction du prospectus avant le commencement de la procédure judiciaire.

Définitions et expressions

Au fil de ce prospectus sont utilisés certains termes et expressions. Sauf si le contexte dans lequel ces termes et expressions sont utilisés ne le permet pas, ou si ces termes ou expressions sont définis différemment, il convient de les lire et de les comprendre comme suit :

- Toute référence à «la Société» doit être lue comme une référence à OncoMethylome Sciences SA. OncoMethylome Sciences est une société anonyme (SA) constituée et régie selon le droit belge, ayant son siège social à Tour 5 GIGA, Avenue de l'Hôpital 11, 4000 Liège, Belgique, et enregistrée au registre des personnes morales (RPM) sous le numéro RPM 0479.292.440 (Liège);
- Toute référence à «OncoMethylome» doit être lue comme une référence à la Société et à ses filiales.
- Toute référence aux «actions» doit être lue comme une référence aux actions de la Société.
- Toute référence au «conseil d'administration» doit être lue comme une référence au conseil d'administration de la Société.
- Toute référence au «commissaire» doit être lue comme une référence au commissaire de la Société.

Résumé des opérations

OncoMethylome est une entreprise spécialisée dans le diagnostic moléculaire qui développe des tests basés sur la méthylation de gènes pour la détection précoce de cancers et la personnalisation thérapeutique. Plus spécifiquement, OncoMethylome développe des tests destinés à permettre aux médecins (i) de dépister avec une précision élevée un cancer à un stade précoce et (ii) de prédire la réponse du patient au traitement anticancéreux ou la probabilité de récurrence du cancer. OncoMethylome a l'intention de mettre son produit sur le marché en coopération avec des partenaires commerciaux de premier plan, d'abord par le biais de services d'analyses effectuées par des laboratoires commerciaux situés aux États-Unis, pour ensuite vendre des kits de diagnostic dans le monde entier.

OncoMethylome finalise le développement d'un test de détection du cancer de la prostate et a conclu un accord de partenariat pour la commercialisation de ce test avec Veridex LLC, une société de Johnson & Johnson, en décembre 2004. Le marqueur principal de ce test a été testé sur plus de mille échantillons provenant de patients. En novembre 2005, OncoMethylome a également initié un partenariat avec Schering-Plough, selon lequel la Société fournit des tests de prédiction de la réaction tumorale à un médicament mis au point par Schering-Plough, le temozolomide, pour l'utilisation dans une ou plusieurs études cliniques, initialement pour le traitement du cancer du cerveau.



D'autres tests en cours de développement comprennent des tests diagnostiques pour le dépistage précoce du cancer du côlon, de la vessie, des poumons, du sein et du cancer du col de l'utérus ainsi que des produits permettant un traitement personnalisé grâce à la prédiction de la récurrence tumorale et de la réponse au traitement anticancéreux. Jusqu'ici, OncoMethylome a perçu des versements initiaux et des paiements jalon en vertu de ses contrats de collaboration. Dans le cadre des contrats en cours, OncoMethylome peut percevoir d'autres paiements liés à des développements ultérieurs avant la commercialisation de ses produits et, par la suite, des revenus récurrents sous forme de redevances et des paiements moins élevés liés à la commercialisation.

Les produits envisagés et développés par la Société sont basés sur les marqueurs de la méthylation de gènes ainsi que sur la technologie MSP (Methylation-Specific PCR – Technique PCR spécifique de la méthylation). Le potentiel clinique des marqueurs et de la technologie a été confirmé et publié par de nombreux chercheurs au sein de centres d'oncologie de pointe. Cette technologie permet de dépister un cancer à un stade précoce de son développement en identifiant des profils anormaux de la méthylation génétique corrélés au développement du cancer. OncoMethylome considère que ses tests destinés au diagnostic et à la personnalisation thérapeutique répondent à un besoin médical important et croissant du secteur des soins en oncologie. De plus, OncoMethylome s'attend à ce que ses produits soient facilement adoptés par le marché, étant donné que ces tests peuvent être effectués avec un équipement de laboratoire standard et ne nécessitent que des échantillons standards directement disponibles (tels que tissus, sang ou urine) et des manipulations de routine. Actuellement, aucun des produits de OncoMethylome n'a été commercialisé.

La technologie MSP et un portefeuille de base de marqueurs de méthylation ont été inventés et brevetés fin des années 1990 par l'Université Johns Hopkins à Baltimore, États-unis d'Amérique. Tibotec-Virco, une société active dans la recherche des médicaments et la pharmacogénétique, a acquis les licences pour les marqueurs et la technologie de détection de l'Université Johns Hopkins. Suite à l'acquisition de Tibotec-Virco par Johnson & Johnson en 2002, les licences pour la technologie MSP et les marqueurs ont été transférées à OncoMethylome. Depuis lors, OncoMethylome a renforcé et élargi ses activités de recherche internes et externes, afin de renforcer son portefeuille de marqueurs et de développer ses applications cliniques.

OncoMethylome a été constituée en janvier 2003 et a établi son siège social à Liège, Belgique, où se trouve son laboratoire de développement des analyses. Les activités de la Société relatives à la personnalisation thérapeutique et à la découverte de marqueurs sont situées à Louvain, Belgique. La Société dispose également d'un laboratoire de recherche et développement à Amsterdam, Pays-Bas, qui travaille en étroite collaboration avec plusieurs instituts néerlandais de pointe dans le domaine de la recherche sur le cancer. Les équipes de développement clinique et commercial d'OncoMethylome sont situées dans ses bureaux proches du Research Triangle Park à Durham, Caroline du Nord, États-Unis. OncoMethylome emploie actuellement 37 personnes.

Gouvernance d'entreprise

À la date de clôture, le conseil d'administration de la Société sera composé de 10 membres: 1 administrateur exécutif et 9 administrateurs non exécutifs, dont 3 administrateurs indépendants. Voyez le paragraphe 4.2.4. du chapitre 4.

Le commissaire de la Société est BDO Atrio Bedrijfsrevisoren / Réviseurs d'entreprises CVBA/SCRL, représentée par M. Luc Annick.

La Société a adopté une charte de gouvernance d'entreprise conformément aux recommandations contenues dans le Code belge de gouvernance d'entreprise publié le 9 décembre 2004 par le Comité belge de Corporate Governance. Le conseil d'administration de la Société a l'intention de respecter le Code belge pour la gouvernance d'entreprise, mais est d'avis que certaines dérogations à ses dispositions se justifient eu égard à la situation particulière de la Société. Le conseil d'administration de la Société reverra de temps à autre la charte de gouvernance d'entreprise et la modifiera s'il l'estime nécessaire et pertinent.

Synthèse de l'offre

Société	OncoMethylome Sciences SA
Lead managers	ING Belgium NV/SA et Fortis Bank NV/SA
Co-manager	Kempen & Co Corporate Finance B.V.
Underwriters	ING Belgium NV/SA et Fortis Bank NV/SA
Membres du syndicat de placement	ING Belgium NV/SA, Fortis Bank NV/SA et Kempen & Co Corporate Finance B.V.
Listing and paying agent	Fortis Bank (Nederland) N.V. interviendra en tant que listing and paying agent aux Pays-Bas.
Service financier	En Belgique, le service financier sera assuré par les lead managers. Aux Pays-Bas, le service financier sera assuré par le listing and paying agent.
Offre	<p>L'offre consiste en actions nouvelles jusqu'à concurrence d'un montant maximum de €35 millions.</p> <p>L'offre est subdivisée en deux tranches:</p> <p>Une première tranche de 20% maximum des actions offertes sera réservée aux investisseurs particuliers en Belgique et aux Pays-Bas, sous réserve de claw-back (qui ne réduira jamais la tranche réservée aux investisseurs particuliers en deçà de 10% des actions offertes pour autant que ces 10% aient été souscrits par des investisseurs particuliers).</p> <p>Le solde des actions sera réservé aux investisseurs institutionnels en Belgique, aux Pays-Bas et en Europe¹, sous réserve de claw-back.</p> <p>Les lead managers peuvent surallouer un nombre limité d'actions au prix définitif de l'offre. Le montant total des actions surallouées ne dépassera en aucun cas 15% des actions offertes dans l'offre principale.</p>
Option de surallocation	Les lead managers bénéficieront d'une option, exerçable pendant 30 jours à compter de la date de cotation en bourse, au prix définitif de l'offre, leur permettant de souscrire à un nombre maximum d'actions nouvelles correspondant à 15% des actions offertes dans l'offre principale. Cette option consiste en un warrant attribué aux lead managers. Les actions couvertes par l'option de surallocation seront donc toutes des actions nouvelles de la Société, à émettre lors de l'exercice du warrant. Les lead managers ne seront autorisés à exercer ce warrant que dans le but de couvrir d'éventuelles surallocations.
Actions offertes	Toutes les actions offertes seront assorties des mêmes droits et avantages y afférents que les autres actions de la Société. Les actions offertes participeront aux bénéfices de la Société à compter du 1er janvier 2006 et en conséquence donneront droit aux dividendes éventuels pour l'exercice clôturé au 31 décembre 2006 et pour les exercices suivants.

¹ Espace Economique Européen et la Suisse

<p>Période de l'offre</p>	<p>La période de l'offre commencera le 12 juin 2006 et sera clôturée le 23 juin 2006. La Société se réserve le droit, en concertation avec les lead managers, de clôturer la période de l'offre anticipativement ou de la prolonger. Toute clôture anticipée ou prolongation de la période de l'offre sera annoncée dans la presse financière en Belgique et aux Pays-Bas. Dans tous les cas, la période de l'offre restera ouverte pendant au moins 5 jours ouvrables bancaires.</p>
<p>Prix de l'offre</p>	<p>Le prix définitif de l'offre sera un prix unique exprimé en euros, applicable à tous les investisseurs, particuliers ou institutionnels. La fourchette dans laquelle le prix définitif de l'offre sera déterminé sera publiée dans la presse financière en Belgique et aux Pays-Bas vers le 10 juin 2006. Les lead managers et la Société détermineront le prix de l'offre, au sein de la fourchette de prix, sur la base d'une procédure de constitution d'un carnet d'ordres ("bookbuilding"), à laquelle seuls les investisseurs institutionnels peuvent participer. Le prix de l'offre sera déterminé dans les meilleurs délais après la clôture de la période de l'offre, qui est prévue pour le 23 juin 2006, et il sera publié dans la presse financière en Belgique et aux Pays-Bas le premier jour ouvrable bancaire suivant celui de sa détermination, à savoir probablement le 27 juin 2006. Les investisseurs particuliers en Belgique et aux Pays-Bas ne peuvent souscrire aux actions offertes qu'au prix définitif de l'offre. Le prix de l'offre applicable n'excèdera en aucun cas le haut de la fourchette.</p>
<p>Paiement, règlement et livraison</p>	<p>Les investisseurs doivent intégralement libérer le prix des actions en euros lors de la souscription. La livraison des actions aux souscripteurs est prévue pour le 30 juin 2006 ou aux alentours de cette date. Toutes les actions offertes seront livrées par le biais du système d'inscription en compte de la CIK, ainsi que par le biais de Euroclear Bank SA/NV en tant qu'opérateur du système Euroclear (Euroclear) et de Clearstream Banking SA en tant qu'opérateur de Clearstream Luxembourg, conformément aux procédures habituelles de ces derniers en matière de règlement d'actions. La livraison d'actions sera organisée au sein de l'office de dépôt central de titres pour les Pays-Bas, Euroclear Nederland.</p>
<p>Date de clôture</p>	<p>La date de clôture, à savoir la date à laquelle la réalisation de l'offre (y compris la souscription des actions offertes) sera constatée par le conseil d'administration de la Société, devrait être le 30 juin 2006, à savoir le troisième jour ouvrable bancaire suivant la date d'allocation. Cette date sera publiée dans la presse financière en Belgique et aux Pays-Bas avec l'annonce du prix définitif de l'offre et des résultats de l'offre.</p>

Accords de lock-up et de blocage (standstill)

Avant le début de l'offre, tous les actionnaires existants ont conclu avec les lead managers un contrat de lock-up de 12 mois à compter du premier jour de cotation des actions de la Société. Selon les termes de cet accord, aucun de ces actionnaires ne peut céder les actions qu'il détenait avant le début de l'offre sans l'autorisation préalable des lead managers. Ces dispositions sont décrites au paragraphe 2.8.2 du chapitre 2.

En vertu des termes des plans d'option sur actions existants, tous les détenteurs de warrants émis par la Société dans le cadre de plans d'option sur actions existants sont également soumis à certains arrangements de lock-up. Ces dispositions sont décrites au paragraphe 3.5 du chapitre 3.

En outre, la Société a conclu avec les lead managers un contrat de blocage (standstill) pour une période de 12 mois à compter du premier jour de cotation des actions de la Société. Ces dispositions sont décrites au paragraphe 2.8.2 du chapitre 2.

Affectation du produit de l'offre

La Société a l'intention d'utiliser le produit net de l'offre pour financer ses dépenses de recherche et développement, pour son fonds de roulement, pour des dépenses d'investissements, pour des acquisitions qui se présenteraient, et pour d'autres buts de l'objet social.

Frais et rémunération des intermédiaires

Les coûts de l'offre pour la Société sont estimés à environ 6,9% de l'offre.

Ces coûts comprennent des frais juridiques, administratifs et autres, les honoraires de la CBFA, le coût des publications légales, des conseillers, les coûts de gestion, de souscription et de placement, ainsi que les commissions initiales dues à Euronext Brussels et à Euronext Amsterdam. Les commissions de placement sont, dans une certaine mesure, réparties entre tous les intermédiaires financiers qui reçoivent des souscriptions et des demandes dans le cadre de l'offre.

Cotation

Une demande d'inscription de toutes les actions de la Société sur Eurolist by Euronext Brussels et Euronext Amsterdam a été introduite. La cotation devrait commencer le 27 juin 2006, étant la date d'allocation, ou aux alentours de cette date, mais avant la date de clôture de l'offre, lorsque les actions offertes sont remises aux actionnaires. Avant la livraison des actions, celles-ci seront négociées sur une base "if-and-when-issued". Avant la cotation des actions, il n'y avait pas de marché public pour les actions offertes.

Code des actions

ISIN:	BE 0003844611 sur Euronext Brussels
Code de sécurité :	3844.61 (Belgique) 29065 (Pays-Bas, Fondscode)
Euronext Symbol:	ONCOB sur Euronext Brussels ONCOA sur Euronext Amsterdam

Calendrier	Les dates suivantes sont des dates prévues, sous réserve de circonstances imprévues:
12 juin 2006	Début envisagé de la période de l'offre
23 juin 2006	Fin envisagée de la période de l'offre
27 juin 2006	Date d'allocation envisagée
27 juin 2006	Date de cotation envisagée (admission à la cotation en bourse et début des échanges boursiers)
30 juin 2006	Date de clôture envisagée (paiement, règlement et remise des actions)

Données financières sélectionnées

Les tableaux ci-dessous donnent une sélection des informations financières consolidées basées sur les états financiers consolidés. Ils doivent être lus en parallèle avec les états financiers consolidés préparés en conformité avec les normes IFRS pour chacun des exercices clôturés aux 31 décembre 2005, 2004 et 2003 inclus dans le prospectus (voir chapitre 7) ainsi qu'avec les «*Commentaires du management, ainsi que son analyse de la situation financière et des résultats d'exploitation*» (voir chapitre 6).

Les états financiers consolidés, préparés conformément aux normes IFRS pour chacun des exercices financiers clôturés au 31 décembre 2005, 2004 et 2003 ont été audités par le commissaire de la Société, qui a émis une attestation sans réserve.

Données du compte de résultats consolidé

<i>en milliers d'euros (€)</i>	2005	2004	2003
Chiffre d'affaires	3.081	388	0
Coûts des ventes	(114)	(9)	0
Marge bénéficiaire brute	2.967	379	0
Frais de recherche et développement	(5.784)	(4.596)	(2.888)
Frais administratifs, généraux et de vente	(1.519)	(1.032)	(1.112)
Autres produits opérationnels	(0)	(0)	(4)
Autres charges opérationnelles (-)	(2)	(3)	(2)
Bénéfice Opérationnel (EBIT)	(4.338)	(5.252)	(3.998)
Résultats financiers	56	58	(52)
Bénéfice avant impôts	(4.282)	(5.194)	(4.050)
Impôts sur le revenu	0	0	0
Bénéfice net	(4.282)	(5.194)	(4.050)

Données du bilan consolidé

ACTIFS			
<i>en milliers d'euros (€)</i>	2005	2004	2003
Total des actifs immobilisés	2.012	945	820
Total des actifs circulants	12.180	5.520	5.049
<i>Dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	9.421	229	887
<i>Dont trésorerie, équivalents de trésorerie et placements courants disponibles à la vente</i>	9.421	4.629	4.716
Total de l'actif	14.192	6.465	5.869

CAPITAUX PROPRES ET PASSIFS			
<i>en milliers d'euros (€)</i>	2005	2004	2003
Total des capitaux propres	10.089	5.196	5.485
Passifs à long terme	1.496	119	0
Passifs à court terme	2.607	1.150	384
Total des passifs et capitaux propres	14.192	6.465	5.869

Données du tableau de financement consolidé

<i>en milliers d'euros (€)</i>	2005	2004	2003
Flux de trésorerie nets relatifs aux activités opérationnelles	(4.095)	(4.527)	(3.876)
Flux de trésorerie nets relatifs aux activités d'investissement	4.313	(828)	(4.772)
Flux de trésorerie nets relatifs aux activités de financement	8.991	4.688	9.535
Variation nette de trésorerie et équivalents de trésorerie	9.209	(667)	887
Trésorerie et équivalents de trésorerie en fin de période	9.421	229	887
Dont trésorerie, équivalents de trésorerie et placements courants disponibles à la vente en fin de période	9.421	4.629	4.716

Facteurs de risques

L'activité d'OncoMethylome est soumise à divers risques, parmi lesquels figurent notamment les suivants:

- OncoMethylome est tributaire d'une protection continue et effective de sa propriété intellectuelle propre mais aussi sous licence. OncoMethylome n'a aucune garantie que sa propriété intellectuelle actuelle ne fera pas l'objet de contestations, ni que de nouveaux brevets de parties tierces n'affecteront la liberté d'exploitation d'OncoMethylome.
- Les droits d'OncoMethylome à utiliser les technologies licenciées par des tiers sont soumis à la condition du respect par OncoMethylome de certaines exigences. Il est possible qu'OncoMethylome ne soit pas en mesure de développer, produire ou vendre ses produits si elle perd ses droits actuels ou si elle ne peut obtenir de nouveaux droits à des conditions raisonnables.
- OncoMethylome peut encourir des coûts substantiels pour protéger et faire appliquer ses brevets et ses droits obtenus sous licence.
- OncoMethylome peut encourir des coûts et des passifs substantiels, voire des limitations ou des obstacles au développement ou à la vente de ses services, tests ou produits à la suite de litiges ou autres procédures liés à des droits portant sur les brevets ou autres droits similaires.

- OncoMethylome est tributaire de partenaires tiers pour le développement et la commercialisation de ses produits, ce qui peut causer des retards voire même des obstacles insurmontables à l'entrée sur le marché si ces tiers, pour quelque raison que ce soit, ne se concentrent pas suffisamment sur ces collaborations avec OncoMethylome.
- OncoMethylome est tributaire du respect de nombreuses réglementations ainsi que d'approbations relatives à l'autorisation de commercialiser ses produits futurs.

Ces risques et d'autres risques relatifs aux activités d'OncoMethylome et relatifs à l'offre sont décrits dans le paragraphe intitulé «Facteurs de risques».

Dilution

Le tableau ci-dessous présente un relevé de l'actionnariat actuel de la Société juste avant l'offre, sur une base intégralement diluée, ainsi que de la dilution de ces actionnaires à l'issue de l'offre, dans l'hypothèse où tant l'offre que l'option de surallocation sont entièrement souscrites. Ce tableau doit être lu conjointement avec le tableau et les notes présentées au paragraphe 3.7.2 du chapitre 3.

	Total des actions et warrants avant l'offre		Total des actions et warrants à l'issue de l'offre							
	Nombre	%	Prix de l'offre de €8		Prix de l'offre de €10		Prix de l'offre de €12		Prix de l'offre de €14	
			Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Actionnaires existants										
ING Belgium NV/SA	2.168.120	28,41%	2.168.120	17,12%	2.168.120	18,60%	2.168.120	19,73%	2.168.120	20,63%
PolyTechnos	1.084.065	14,20%	1.084.065	8,56%	1.084.065	9,30%	1.084.065	9,87%	1.084.065	10,32%
Technowal SA	375.560	4,92%	375.560	2,97%	375.560	3,22%	375.560	3,42%	375.560	3,57%
SIBL SA	113.930	1,49%	113.930	0,90%	113.930	0,98%	113.930	1,04%	113.930	1,08%
Meusinvest SA	187.780	2,46%	187.780	1,48%	187.780	1,61%	187.780	1,71%	187.780	1,79%
Life Sciences Partners II B.V.	1.126.695	14,76%	1.126.695	8,90%	1.126.695	9,67%	1.126.695	10,26%	1.126.695	10,72%
Edmond de Rothschild Investment Partners	947.580	12,42%	947.580	7,48%	947.580	8,13%	947.580	8,62%	947.580	9,02%
Autres	1.628.640	21,34%	1.628.640	12,86%	1.628.640	13,97%	1.628.640	14,82%	1.628.640	15,50%
Flottant										
Offre	-	0,00%	4.375.000	34,55%	3.500.000	30,02%	2.916.666	26,55%	2.500.000	23,79%
Option de Surallocation	-	0,00%	656.250	5,18%	525.000	4,50%	437.500	3,98%	375.000	3,57%
Sous-total		0,00%	5.031.250	39,73%	4.025.000	34,53%	3.354.166	30,53%	2.875.000	27,36%
Total	7.632.370	100%	12.663.620	100%	11.657.370	100%	10.986.536	100%	10.507.370	100%

1. Un tableau plus détaillé des titres existants figure au paragraphe 3.7.1.
2. Pour la facilité du lecteur, le nombre de warrants a déjà été multiplié par cinq (5) afin de prendre en compte la scission des actions. En conséquence de la scission des actions, à l'issue de l'offre, un (1) warrant, permettra à son détenteur d'obtenir cinq (5) actions. Voir également le paragraphe 3.5 du chapitre 3.

Transactions entre parties liées

ING Belgium NV/SA détient 2.168.120 actions de la Société par le biais de son département de capital-investissement (private equity) et est ainsi l'un des principaux actionnaires de la Société. ING Belgium NV/SA, division corporate finance, est également l'un des lead managers en ce qui concerne l'offre décrite dans le présent prospectus. Voyez également le paragraphe 4.10 du chapitre 4.

Complément d'informations

Capital souscrit

Avant l'offre et avant l'exercice des warrants, le capital de la Société s'élevait à €29.202.009,57 et était représenté par 7.077.620 actions nominatives ordinaires sans valeur nominale. Le capital est entièrement libéré.

Statuts

Les statuts coordonnés de la Société seront datés du 23 mai 2006. Ils contiendront, entre autres, des dispositions spécifiques relatives au management de la Société, aux assemblées générales des actionnaires (en ce compris des règles relatives au droit d'assister et de voter aux assemblées générales des actionnaires) et à la liquidation de la Société (voyez les paragraphes 3.2 et 3.4 du chapitre 3). L'entrée en vigueur de certaines dispositions des statuts de la Société est conditionnée à la réalisation de l'offre des actions et à l'admission des actions de la Société à la cotation en bourse (par exemple les dispositions relatives au capital autorisé).

Informations disponibles pour le public

Les documents communiqués conformément au droit applicable peuvent être consultés au siège social de la Société et/ou sur www.oncomethylome.com.

FACTEURS DE RISQUES

Tout investissement en actions comprend un degré élevé de risques. Avant de décider d'acquérir les actions de la Société, les investisseurs potentiels doivent lire attentivement l'intégralité du prospectus, en accordant une attention particulière aux facteurs de risques décrits ci-dessous. Des risques additionnels et des incertitudes dont OncoMethylome n'a pas conscience actuellement ou qu'OncoMethylome n'estime pas substantiels pour le moment pourraient également avoir une incidence défavorable substantielle sur son activité, sa situation financière ou ses résultats. Le cours de l'action de la Société pourrait baisser à cause de l'un de ces risques ou incertitudes, et les investisseurs pourraient perdre tout ou partie de leur investissement.

Risques liés à l'activité d'OncoMethylome

OncoMethylome est tributaire d'une protection continue et effective de sa propriété intellectuelle propre mais aussi sous licence. OncoMethylome n'a aucune garantie que sa propriété intellectuelle actuelle ne fera pas l'objet de contestations, ni que de nouveaux brevets de parties tierces n'affecteront pas la liberté d'exploitation d'OncoMethylome.

La capacité d'OncoMethylome à être concurrentielle et à atteindre et maintenir un niveau de rentabilité dépend de sa capacité à protéger ses découvertes et ses technologies propres ainsi que d'obtenir une licence pour certaines technologies. OncoMethylome est tributaire de la protection de brevets (propres et sous licence) ainsi que de la combinaison de la protection des secrets commerciaux ainsi que de d'autres restrictions contractuelles visant à protéger ses technologies. Ces dispositifs ne procurent qu'une protection limitée, et peuvent ne pas protéger adéquatement les droits d'OncoMethylome ni permettre à OncoMethylome d'obtenir ou de conserver un avantage compétitif. Si OncoMethylome n'arrive pas à protéger sa propriété intellectuelle, OncoMethylome sera incapable d'empêcher des tiers d'utiliser ses technologies, et ces tiers seront alors capables de concurrencer OncoMethylome plus efficacement.

OncoMethylome ne peut garantir qu'elle réussira ou que ses donneurs et/ou preneurs de licences réussiront à se défendre contre les contestations relatives à ses demandes de brevet et ses brevets, souvent pris sous licence. Il n'est pas certain que les demandes de brevet en cours ou futures d'OncoMethylome résultent en l'émission de brevets, ou que les brevets émis ou donnés en licence à OncoMethylome ne seront pas contestés, invalidés ou rendus inapplicables.

OncoMethylome ne peut garantir que les brevets émis ou obtenus sous licence seront suffisamment larges pour fournir une protection intéressante, et OncoMethylome ne peut garantir qu'aucun de ses concurrents ne développe des technologies, concepts ou méthodes plus efficaces pour traiter le cancer sans violer les droits de propriété intellectuelle d'OncoMethylome, ou qu'un de ses concurrents ne puisse développer un concept autour de ses technologies propres ou obtenues sous licence. Enfin, OncoMethylome ne peut exclure que le gouvernement des États-Unis n'ait pas déjà acquis ou n'acquière à l'avenir, dans le cadre de ses droits dits «d'entrée» (march-in rights) une licence non exclusive, irrévocable et payée relative à l'un des brevets d'OncoMethylome.

En plus de ses brevets, OncoMethylome est tributaire de restrictions contractuelles quant à la protection de sa propre technologie. Dans la plupart des cas, OncoMethylome exige de son personnel et de tiers de signer des contrats de confidentialité, et exige de son personnel de céder à OncoMethylome tous les droits de propriété intellectuelle découlant de leurs travaux pour OncoMethylome. OncoMethylome ne peut néanmoins garantir que ces mesures seront efficaces pour protéger ses droits de propriété intellectuelle.

Les droits d'OncoMethylome à utiliser les technologies licenciées par des tiers sont soumis à la condition du respect par OncoMethylome de certaines exigences. Il est possible qu'OncoMethylome ne soit pas en mesure de développer, produire ou vendre ses produits si elle perd ses droits actuels ou si elle ne peut obtenir de nouveaux droits à des conditions raisonnables.

Lorsque OncoMethylome obtient sous licence ou acquiert des technologies auprès de tiers, (i) elle s'oblige à respecter certaines conditions afin de maintenir ses droits sur la technologie et (ii) elle dépend de la protection, des poursuites judiciaires, de la maintenance et de la mise en application des droits de propriété intellectuelle par les concédants de licence. Ces conditions peuvent comprendre notamment des éléments tels que le paiement de redevances annuelles minimales, la fabrication de ses produits dans un territoire donné (pour distribuer dans ce territoire), de redevances annuelles de maintenance, la présentation de rapports d'avancement périodiques, le paiement de redevances lors de la réalisation d'étapes prédéfinies, la réalisation d'efforts de développement pour transformer la technologie en un produit commercial, et la défense de la situation de propriété intellectuelle de la technologie. Toute violation par OncoMethylome de ces conditions peut aboutir à une perte d'exclusivité de la technologie ou à la perte des droits à la technologie. Si OncoMethylome devait perdre ses droits sur certaines technologies obtenues sous licence ou si elle ne pouvait pas obtenir de nouveaux droits similaires à des conditions raisonnables, cela pourrait constituer un obstacle au développement, à la fabrication ou à la vente de ses produits. Si OncoMethylome devait perdre ses droits sur certaines technologies prises sous licence ou si elle ne pouvait pas obtenir de nouveaux droits similaires à des conditions raisonnables, cela pourrait constituer un obstacle au développement, à la fabrication ou à la vente de ses produits.

OncoMethylome peut encourir des coûts substantiels pour protéger et faire appliquer ses brevets et ses droits sous licence.

Afin de protéger ou de mettre en application ses brevets (propres ou obtenus sous licence), OncoMethylome peut poursuivre des tiers en justice. Toute action en justice relative à des brevets pourrait s'avérer longue et coûteuse et détourner la direction et le personnel occupant des postes clés de leur activité. En outre, cela pourrait entraîner le risque d'invalidation ou d'interprétation étroite des brevets d'OncoMethylome.

OncoMethylome peut encourir des coûts et des passifs substantiels, voire des limitations ou des obstacles au développement ou à la vente de ses services, tests ou produits à la suite de litiges ou autres procédures liées à des brevets ou à des droits similaires.

En effet, des tiers peuvent intenter contre OncoMethylome, ou des concédants de licence d'OncoMethylome, des actions en justice pour violation ou tout autre atteinte aux droits de propriété intellectuelle. Étant donné qu'aux États-Unis, les demandes d'obtention d'un brevet sont tenues secrètes jusqu'à la délivrance dudit brevet, il est possible que d'autres sociétés aient déposé une demande d'obtention de brevet pour une technologie déjà couverte par OncoMethylome dans le cadre d'une demande d'obtention d'un brevet en cours. Il peut exister des brevets, des demandes d'obtention de brevet ou d'autres droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers, pertinents pour les produits potentiels d'OncoMethylome, qui interfèrent ou sont en concurrence avec les produits ou processus d'OncoMethylome. Même si les demandes de tiers sont sans fondement, la défense à mettre en œuvre dans une action judiciaire peut entraîner des dépenses considérables et détourner l'attention des dirigeants et de certains salariés occupant des postes clés. En outre, OncoMethylome ne peut garantir qu'elle obtiendra gain de cause dans de tels procès, ni que les dommages-intérêts ou autres compensations éventuellement accordés à sa charge, ne seront pas significatifs. Des actions en violation de la propriété intellectuelle peuvent amener OncoMethylome à conclure avec des tiers des accords de redevance ou de licence qui pourraient éventuellement ne pas être disponibles dans ces conditions. OncoMethylome peut également faire l'objet d'injonctions l'empêchant de poursuivre le développement et l'utilisation de sa technologie, ce qui pourrait avoir une incidence négative considérable sur son activité, sa situation financière et les résultats de ses opérations. Suite à un litige sur un brevet ou autre, OncoMethylome peut également se trouver dans l'obligation de modifier son approche technologique de manière à ne plus enfreindre les droits (prétendus) de la partie adverse, ce qui pourrait lui valoir d'importants coûts et retards, sans qu'elle ait la garantie d'y parvenir.

De même, les brevets et les demandes d'obtention de brevets, détenus ou concédés sous licence par OncoMethylome, peuvent faire l'objet d'une action pour établir l'antériorité de l'invention (interference proceeding); une telle procédure pourrait entraîner des coûts considérables et se solder par une décision contraire sur l'antériorité de l'invention du brevet ou de la demande d'obtention de brevets concernée. Toute décision défavorable dans le cadre d'une action pour établir l'antériorité de l'invention peut déboucher sur la perte des droits provenant du brevet ou de la demande d'obtention de brevets qui fait l'objet de la procédure.

La rentabilité et la position concurrentielle d'OncoMethylome pourraient être pénalisées par la façon dont les partenaires commerciaux d'OncoMethylome font usage de certaines de ses technologies.

OncoMethylome a conclu, et entend continuer à conclure, des accords de partenariat avec des sociétés telles que Schering-Plough, Veridex et Serologicals. Le fait que certaines de ces sociétés ne parviennent pas à utiliser ou à commercialiser, ou décident unilatéralement de ne pas utiliser ni de commercialiser des technologies ou produits qu'OncoMethylome leur a concédés sous licence, ou encore d'en différer l'usage ou la commercialisation, pourrait lourdement pénaliser la rentabilité d'OncoMethylome. Si Ortho-Clinical Diagnostics devait accorder des sous-licences sur la technologie MSP et sur certains marqueurs clés, lesquels ont été eux-mêmes concédés sous licence par Johns Hopkins University à certains tiers, ou encore si Ortho-Clinical Diagnostic devait utiliser elle-même cette technologie et ces marqueurs clés, la position concurrentielle d'OncoMethylome pourrait s'en trouver compromise.

Les travaux de recherche et développement menés par OncoMethylome seront compromis si la Société n'est pas capable de conclure avec des tiers des contrats en vue d'avoir accès à des échantillons d'archives ou d'autres échantillons cliniques.

OncoMethylome s'appuie sur un certain nombre de médecins, de centres médicaux et de chercheurs pour lui fournir, à elle-même ou à ses collaborateurs, des échantillons humains, prélevés sur des sujets atteints ou non de cancer. Ces échantillons sont utilisés à des fins de recherche, à des fins de validation et pour des tests cliniques à des fins d'obtention d'autorisations. Si OncoMethylome ou ses collaborateurs sont dans l'incapacité d'avoir accès à une quantité suffisante d'échantillons de patients aux fins des différents tests, ou si ces échantillons ne sont pas appropriés (ADN en quantité insuffisante, groupe de patients incorrect, conservation et manipulation inadéquates des échantillons), cette situation pourrait avoir un effet dommageable sur les projets de recherche et de développement d'OncoMethylome, sur l'autorisation accordée aux produits d'OncoMethylome par les autorités de réglementation et in fine sur la mise sur le marché de ces produits. OncoMethylome et ses collaborateurs respectent les réglementations en vigueur sur la collecte d'échantillons humains. Ces réglementations imposent, entre autres, d'obtenir l'accord du patient et de préserver la confidentialité de son identité, d'obtenir l'approbation des tests cliniques par des comités (hospitaliers) d'éthique et/ou d'autres comités de surveillance. Si OncoMethylome et ses collaborateurs manquent à leur obligation de respecter ces réglementations ou si les réglementations en question venaient à être modifiées de manière désavantageuse, les projets et activités de recherche et de développement d'OncoMethylome pourraient être pénalisés.

Si OncoMethylome ne peut conserver ses collaborations cliniques actuelles ou ne peut conclure de nouvelles collaborations, le développement de ses produits pourrait en être retardé.

OncoMethylome s'appuie, et entend continuer à s'appuyer, sur des collaborateurs cliniques pour mener une part importante de ses activités de découverte sur les marqueurs, de validation de marqueurs et de fonctions d'essais cliniques. Si l'un des collaborateurs d'OncoMethylome venait à ne pas respecter ou à résilier son contrat avec OncoMethylome ou venait, de toute autre façon, à ne plus exercer ses activités de collaboration avec OncoMethylome avec succès et promptement, la recherche, le développement ou la commercialisation des produits envisagés dans le cadre de la collaboration en question pourraient être retardés ou résiliés. En cas de résiliation d'un des contrats de collaboration conclus par OncoMethylome ou dans l'hypothèse où OncoMethylome se trouverait dans l'impossibilité de renouveler ces collaborations dans des conditions acceptables, OncoMethylome se verrait dans l'obligation de se mettre en quête de nouvelles collaborations.

OncoMethylome pourrait se trouver dans l'impossibilité de négocier de nouvelles collaborations, ou alors selon des conditions inacceptables, et dans ce cas, ces nouvelles collaborations pourraient ne pas aboutir. OncoMethylome et ses collaborateurs respectent les réglementations en vigueur en matière d'essais cliniques. Ces réglementations imposent d'obtenir l'accord des patients et de préserver la confidentialité de leur identité, d'obtenir l'approbation de comités d'éthique et autres, et parfois d'obtenir certaines autorisations réglementaires. Si OncoMethylome et ses collaborateurs devaient ne pas respecter ces réglementations ou si les réglementations en question venaient à être modifiées de manière désavantageuse, les projets et activités de recherche et de développement d'OncoMethylome, ainsi que son calendrier en la matière pourraient en être compromis.

OncoMethylome dépend de sa capacité à recruter et à conserver des salariés occupant des postes clés. Tout manquement sur ce point pourrait avoir des conséquences sur sa capacité à mettre en œuvre sa stratégie d'entreprise.

Le succès d'OncoMethylome dépend en grande partie des actions et des efforts entrepris par ses dirigeants et son personnel technique et scientifique occupant des postes clés. Si OncoMethylome n'est pas capable de conserver ses dirigeants et scientifiques clés, cela risque de retarder ses activités de recherche et de développement, et pourrait avoir des effets défavorables sur sa capacité à mettre en œuvre sa stratégie d'entreprise. À mesure qu'OncoMethylome avance dans ses programmes et étend le champ de ses activités, elle peut être amenée à recruter des salariés supplémentaires possédant des compétences dans des domaines tels que les essais cliniques, les questions réglementaires, le remboursement, les ventes et le marketing. Dans le cadre du recrutement et de la fidélisation de son personnel qualifié, OncoMethylome se trouve confronté à une concurrence intense de la part d'autres sociétés du secteur, d'universités, d'établissements de recherche publics et privés, ainsi que d'autres organismes. À ce titre, elle ne peut donc garantir qu'elle sera en mesure de recruter et de conserver son personnel qualifié et adéquat. Si les efforts entrepris par OncoMethylome pour recruter et conserver son personnel ne sont pas couronnés de succès, elle risque de ne pas réaliser ses objectifs, ou de ne pas y parvenir en temps voulu.

Les collaborateurs scientifiques clés apportent un soutien essentiel pour le développement en temps opportun de produits et services optimaux. Sans ce soutien, OncoMethylome risque d'éprouver des difficultés à imposer ses produits comme la norme de conduite en matière de tests de dépistage du cancer.

OncoMethylome a noué des relations avec de grands scientifiques et des établissements de recherche renommés qu'elle estime indispensables pour imposer les tests basés sur sa technologie comme la future norme de conduite en matière de dépistage et de traitement du cancer. Si l'un des collaborateurs d'OncoMethylome décide que les tests utilisant la technologie d'OncoMethylome ne sont pas plus performants que les autres tests disponibles ou que d'autres technologies seraient plus efficaces pour le dépistage précoce ou le traitement personnalisé du cancer, il pourrait s'avérer difficile de poursuivre ces relations, pourtant indispensables, avec de grands scientifiques ou des établissements de recherche de pointe. Il sera également difficile de faire des produits d'OncoMethylome la future norme en matière de tests de dépistage du cancer. La rupture de ces relations risquerait de mettre un frein à la croissance du chiffre d'affaires et à la rentabilité d'OncoMethylome.

OncoMethylome dépend du résultat d'études cliniques pour démontrer l'efficacité de ses technologies. Des résultats cliniques défavorables pourraient considérablement retarder, voire empêcher la mise sur le marché d'un produit.

Il n'est pas exclu que les résultats d'études cliniques relatives à des produits d'OncoMethylome ne démontrent pas que les tests basés sur la technologie d'OncoMethylome apportent une valeur ajoutée par rapport aux méthodes existantes. Dans cette hypothèse, OncoMethylome devrait consacrer d'importantes ressources financières et autres pour faire progresser davantage sa recherche et son développement. De plus, la commercialisation des tests en question utilisant cette technologie serait différée, voire impossible.

OncoMethylome peut ne pas obtenir d'autorisation réglementaire pour ses produits-candidats au moment prévu, voire pas du tout. Même après obtention d'une telle autorisation, la Société devra se soumettre à la réglementation en cours.

En Europe, OncoMethylome doit obtenir le marquage CE et peut, dans certains cas, avoir besoin de l'autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence européenne du médicament. Elle doit obtenir l'accord de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et, dans les autres pays, des autorités de réglementation avant de pouvoir commercialiser ses produits-candidats tels que les kits de diagnostic sur un marché donné. Chaque organisme de réglementation est susceptible d'imposer ses propres conditions et de refuser son accord ou d'exiger des données supplémentaires avant de donner son autorisation de mise sur le marché, même si celle-ci a déjà été accordée par d'autres organismes comparables. Toute modification apportée à la politique d'approbation par les autorités de réglementation ou l'entrée en vigueur de conditions supplémentaires relatives à l'octroi d'une autorisation réglementaire peut retarder, voire empêcher l'obtention par la Société de l'autorisation de mise sur le marché de ses kits de diagnostic. OncoMethylome entend essayer de dégager des recettes préalables, en introduisant sa technologie dans des laboratoires cliniques de référence aux États-Unis, et ce dans l'attente du résultat de la procédure d'approbation de son produit de ses kits de diagnostic. Aucun kit de diagnostic de la Société n'a, à ce jour, été introduit dans un laboratoire clinique de référence aux États-Unis. OncoMethylome n'exclut d'ailleurs pas que l'introduction d'un tel produit ne se produise jamais ou seulement à une date ultérieure par suite de décisions prises par ses partenaires commerciaux ou par les laboratoires cliniques de référence.

La démarche d'obtention des autorisations réglementaires est une procédure longue et onéreuse et le moment précis d'autorisation de mise sur le marché d'un produit est difficile à prévoir. OncoMethylome n'a encore déposé aucune demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'un de ses kits de diagnostic et risque de ne pas posséder l'expérience requise pour se lancer dans cette démarche de manière efficace et avec succès. De surcroît, OncoMethylome prévoit actuellement que dans la plupart, voire la totalité des cas, cette demande d'autorisation relèvera de la compétence de ses partenaires commerciaux. OncoMethylome n'exercera donc qu'un impact limité, voire nul, sur la façon dont ses partenaires vont traiter cette procédure d'autorisation, susceptible d'entraîner des retards conséquents ou de ne jamais aboutir. Tout retard ou échec dans l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour ses kits de diagnostic pourrait avoir un effet défavorable sur sa capacité à commercialiser ses kits de diagnostic et pourrait sérieusement peser sur sa capacité à générer un chiffre d'affaires. Même après obtention des autorisations réglementaires, les produits peuvent être soumis à une obligation d'études postérieures à la mise sur le marché ou d'études de vigilance. Ils peuvent encore faire l'objet de limitations sur leurs usages prescrits et sont susceptibles d'être retirés du marché s'ils s'avèrent nocifs ou inefficaces.

OncoMethylome est ou peut être soumise à de nombreux règlements, notamment les lois sur l'environnement, la santé et la sécurité, ainsi que des lois sur la protection de la vie privée. Les coûts associés à la mise en conformité avec les règlements, obligations ou directives en vigueur peuvent être élevés, et tout manquement à cette obligation de conformité peut entraîner des sanctions, en ce compris des amendes, ordonnances, sanctions civiles, refus d'autorisation de mise sur le marché pour ses kits de diagnostic, retards, suspension ou retrait d'autorisations, révocation de licence, saisie ou rappel de produits, restriction d'emploi et poursuites pénales, susceptibles, individuellement, d'accroître de manière significative les coûts supportés par OncoMethylome, de retarder le développement et la commercialisation de ses produits-candidats et de compromettre sérieusement sa capacité à générer un chiffre d'affaires et à atteindre le seuil de rentabilité.

A l'heure actuelle, OncoMethylome ne possède ni n'exploite d'unités de fabrication, ni ne possède ses propres infrastructures commerciales et de marketing, pas plus que sa propre plate-forme de dosage. A ce titre, OncoMethylome compte sur des tiers pour développer ses produits, obtenir les autorisations réglementaires, fabriquer, livrer, vendre et commercialiser ses produits.

A l'heure actuelle, OncoMethylome agit essentiellement en qualité de société de recherche et développement qui dépend, dans une grande mesure, de fournisseurs, fabricants et partenaires commerciaux externes. Si OncoMethylome est incapable d'établir et d'entretenir des relations d'affaires fortes avec des partenaires commerciaux de qualité tels que des laboratoires cliniques de référence ou des laboratoires de services cliniques, des distributeurs de kits

de diagnostic, ainsi que des sociétés pharmaceutiques ou de diagnostic, qui soient disposés à (et capables de) (1) obtenir et conserver leur marge de manœuvre pour exploiter le produit, les analyses et les plates-formes, ainsi que les composants essentiels de la plate-forme d'analyse, lesquels ne sont pas fournis par OncoMethylome; (2) développer, mener des essais cliniques et obtenir les autorisations réglementaires; (3) obtenir le remboursement; (4) générer une production de qualité, dans les délais et en quantité suffisante; (5) commercialiser et vendre, ainsi que fournir des services techniques à ses clients et par ailleurs distribuer les produits et services d'OncoMethylome dans le monde; (6) remplir toutes les obligations réglementaires et se soumettre à toutes les réglementations, alors toute pénétration du marché par OncoMethylome et toute croissance de son chiffre d'affaires ont peu de chance de se concrétiser.

Le marché risque de ne pas être réceptif aux tests de dépistage du cancer proposés par OncoMethylome, ce qui pourrait avoir des conséquences négatives significatives sur la capacité d'OncoMethylome à générer du chiffre d'affaires et à atteindre son seuil de rentabilité.

Au moment de leur commercialisation, les tests proposés par OncoMethylome peuvent être reçus de manière négative ou très tardive par les patients, médecins et autres professionnels de la santé. Si OncoMethylome ne parvient pas à faire accepter par le marché les tests proposés, cela risque d'avoir des conséquences négatives considérables sur la capacité d'OncoMethylome à générer un chiffre d'affaires et atteindre son seuil de rentabilité.

L'acceptation par le marché et la rapidité de pénétration du marché par les produits d'OncoMethylome dépendront, entre autres, de la sensibilité, de la spécificité, de la sécurité, de la rentabilité, de la facilité et simplicité d'administration, du remboursement, de l'aspect non invasif des tests, de la simplicité de manipulation et d'expédition des échantillons, ainsi que des autres avantages qu'ils présenteront par rapport aux autres tests disponibles. En outre, la capacité d'OncoMethylome à promouvoir, commercialiser et distribuer ses produits et sa capacité à obtenir une couverture suffisante ou le remboursement par des tiers payeurs, peuvent avoir un impact sur le succès commercial de ses produits. OncoMethylome commencera essentiellement par commercialiser et distribuer ses produits aux États-Unis par deux circuits différents: la vente de kits de diagnostic, sous réserve de l'autorisation du FDA et par l'intermédiaire des laboratoires CLIA. Dans ce dernier cas, (commercialisation des produits d'OncoMethylome par l'intermédiaire des laboratoires CLIA), OncoMethylome ne pourra légalement pas assurer elle-même la promotion de ses produits. Son succès dépendra alors de l'utilisation des tests par les laboratoires CLIA. Dans l'hypothèse de la vente de kits de diagnostic, OncoMethylome pourra être, dans une large mesure, dépendante des actions de promotion menées par ses partenaires commerciaux.

Lorsque OncoMethylome travaille avec des sociétés pharmaceutiques pour les aider dans leurs programmes de développement de traitements du cancer, ces travaux peuvent ne déboucher sur des résultats tangibles en termes de vente de produits qu'après de nombreuses années, voire jamais.

OncoMethylome entend collaborer avec des sociétés pharmaceutiques dans le cadre de leurs programmes de développement de traitements contre le cancer, entre autres en identifiant des patients plus à même de réagir aux traitements proposés. Si le médicament obtient l'autorisation des autorités de réglementation, OncoMethylome peut alors espérer vendre ses tests de réaction à la molécule en rapport avec l'utilisation éventuelle du médicament en question. Cependant, la mise au point d'un médicament et son approbation est généralement un processus de longue haleine, sur plusieurs années, et qui débouche dans de nombreux cas sur l'impossibilité d'autoriser et de commercialiser le médicament concerné. Même si OncoMethylome compte percevoir des commissions au titre de ses services de recherche pendant la phase de mise au point d'un médicament, l'incertitude est grande quant à savoir si ces travaux de développement se traduiront, un jour, par des produits dont le produit de la vente reviendra à OncoMethylome.

Les résultats financiers d'OncoMethylome dépendent des recettes générées par la vente d'un nombre restreint de produits et OncoMethylome est tenue de générer un volume de chiffre d'affaires suffisant à partir de ces produits.

À ce jour, OncoMethylome a conclu un nombre limité de contrats commerciaux relatifs à la vente de ses produits. Même si OncoMethylome travaille au développement de plusieurs autres produits, il n'est nullement garanti que les produits déjà sous contrat de partenariat, ni ceux en cours de développement dégageront des recettes commerciales suffisantes pour assurer le financement des opérations en cours d'OncoMethylome à moyen et à long terme. Nonobstant le chiffre d'affaires généré par OncoMethylome au cours des deux dernières années à partir de ses contrats commerciaux, la plupart de ses recettes sont en fait issues de redevances initiales et de redevances jalon. Il n'est nullement garanti que OncoMethylome sera en mesure de continuer à générer ce type de redevances initiales et jalon, ni de poursuivre la vente de ses produits ou de générer des redevances de manière récurrente. Il n'est en outre pas garanti que le chiffre d'affaires généré à l'avenir soit suffisant pour permettre de couvrir toutes les dépenses d'exploitation engagées par OncoMethylome.

Le chiffre d'affaires généré par OncoMethylome risque d'être limité si seul un nombre restreint de médecins décide d'adopter ses tests.

Si les praticiens de la médecine ne commandent pas ses tests, OncoMethylome ne sera sûrement pas en mesure de créer une demande pour ses produits dans des volumes suffisants pour lui permettre d'atteindre son seuil de rentabilité. Afin de susciter cette demande, OncoMethylome devra continuer à sensibiliser oncologues, chirurgiens et autres anatomopathologistes aux atouts de ses produits et ce, par la publication d'articles, par des présentations lors de conférences scientifiques et par des entretiens individuels qui incomberont à sa force de ventes potentielle ou à celle de ses partenaires. En outre, OncoMethylome devra apporter la preuve de sa capacité à obtenir une couverture de remboursement appropriée de la part des organismes tiers payants. Pour finir, OncoMethylome dépendra, dans une large mesure, de ses partenaires commerciaux pour éveiller la sensibilité du marché et lui faire accepter ses produits et ses tests. Or, OncoMethylome ne détient aucun contrôle sur ces parties, qui sont susceptibles de revoir leurs priorités et ne pas accorder aux produits d'OncoMethylome toute l'attention qu'ils requièrent pour parvenir à pénétrer le marché et permettre à OncoMethylome de dégager un chiffre d'affaires.

En cas de non-remboursement ou de remboursement insuffisant des produits et services d'OncoMethylome par Medicare, la Sécurité sociale ou tout autre organisme tiers de paiement, les ventes des produits proposés par OncoMethylome pourraient s'en trouver considérablement diminuées.

Le succès commercial d'OncoMethylome dépendra, en partie, du niveau de remboursement de ses produits par les organismes de santé publique, les assureurs privés, les organismes de gestion intégrée des soins de santé et tout autre organisme. Rien n'est garanti quant au statut du remboursement qui sera attribué aux produits d'OncoMethylome, ni sur le caractère suffisant d'un tel remboursement. Si les produits d'OncoMethylome n'obtiennent pas un niveau de remboursement raisonnable, leur acceptation par le marché pourrait s'en trouver affectée de manière défavorable.

De plus, l'effet de mesures législatives ou réglementaires visant à maîtriser ou réduire les dépenses de santé ou à réformer les programmes de soins de santé pourrait se traduire par des prix de vente moins élevés pour les tests et produits proposés par OncoMethylome; auquel cas, un niveau de prix bas limiterait la capacité d'OncoMethylome à générer un chiffre d'affaires à l'avenir.

OncoMethylome est confrontée, et continuera à l'être, à une concurrence intense, susceptible de limiter ou de supprimer des opportunités de marché pour ses produits.

OncoMethylome est confrontée à une concurrence intense qui s'exerce sur deux éléments: ses produits et sa technologie. S'agissant de la concurrence liée aux produits, il existe, sur certains segments du marché du cancer

ciblés par OncoMethylome, des diagnostics traditionnels tels que les tests PSA pour le marché du cancer de la prostate et les tests FBOT sur le marché du cancer du colon. Ces tests, utilisés pour les diagnostics traditionnels, sont en général largement utilisés, relativement peu onéreux et sont remboursés. L'évolution des pratiques coutumières au sein du milieu médical à l'égard des produits et tests proposés par OncoMethylome pourrait prendre du temps, voire ne jamais survenir. Pour ce qui est de la concurrence au niveau technologique, il existe en effet d'autres technologies moléculaires pour le dépistage du cancer, telles que l'analyse des mutations de l'ADN, la formulation de l'ARN et la protéinique. Par ailleurs, d'autres sociétés développent également des produits pour détecter la méthylation aberrante des gènes dans les cas de cancer. En outre, de nouveaux services ou produits faisant appel à de nouvelles technologies mises au point par d'autres sociétés, pourraient avoir un impact défavorable sur la demande en produits proposés par OncoMethylome.

OncoMethylome est soumise à des risques de responsabilité du fait des produits.

L'utilisation à bon ou à mauvais escient des produits d'OncoMethylome lors de tests, ainsi que la vente, la promotion et l'utilisation de produits futurs y afférents, risquent d'exposer OncoMethylome à des actions en responsabilité. Le lancement de procédures en responsabilité civile risque d'entraîner pour OncoMethylome des charges importantes, de disperser ses efforts et de détourner l'attention des dirigeants de la conduite de ses affaires. Si OncoMethylome ne parvient pas à faire valoir sa défense en cas d'action en responsabilité du fait des produits, elle risque de devoir supporter des dettes significatives ou de se voir imposer des limites à la commercialisation de ses produits, voire d'y mettre un terme. Malgré l'assurance actuellement contractée par OncoMethylome pour couvrir sa responsabilité du fait des produits, il n'existe aucune garantie que cette assurance couvre de manière adéquate ou suffisante les risques associés à cette responsabilité du fait des produits. Par ailleurs, les collaborateurs d'OncoMethylome peuvent également être confrontés à des actions en responsabilité similaires. De telles actions menées à l'encontre des collaborateurs d'OncoMethylome pourraient avoir des conséquences défavorables sur les collaborations d'OncoMethylome avec les parties en question. Même si, dans certaines circonstances, OncoMethylome peut obtenir de ses entreprises partenaires un dédommagement pour pertes, cette indemnisation pourrait être inexistante ou inadéquate pour OncoMethylome dans le cas d'une telle action. De plus, même si OncoMethylome détient à ce jour une police d'assurance de responsabilité du fait des produits, il n'est nullement garanti que OncoMethylome soit en mesure de maintenir une telle assurance à l'avenir ou qu'elle soit capable de contracter une autre couverture d'assurance selon des conditions raisonnables.

OncoMethylome est à un stade précoce de son développement.

OncoMethylome est à un stade précoce de son développement. En effet, la Société a été constituée en janvier 2003 et l'historique de ses activités est donc limité. À ce jour, OncoMethylome procède au développement de plusieurs produits, dont certains sont encore en phase de développement précoce. Bien que OncoMethylome ait conclu des accords de partenariat commercial pour certains de ses produits ayant atteint un stade de développement plus avancé, il n'existe aucune certitude quant à la possibilité réelle d'une commercialisation massive d'un des produits d'OncoMethylome encore en phase de développement, sur tous les segments de marché, ni quant à son timing. Actuellement, aucun des produits d'OncoMethylome n'a encore été commercialisé.

OncoMethylome a encouru des pertes d'exploitation depuis sa création. Elle prévoit de continuer à en supporter dans un avenir prévisible et pourrait ne jamais atteindre son seuil de rentabilité ni une rentabilité durable.

Depuis sa création, OncoMethylome a subi des pertes et n'a versé aucun dividende. OncoMethylome ne peut pas garantir qu'elle va dégager un chiffre d'affaires à partir des produits et services prévus, ni atteindre son seuil de rentabilité ou un seuil de rentabilité durable. Il n'existe par ailleurs aucune garantie qu'OncoMethylome réduise ses pertes d'exploitation ou qu'elle procède, un jour, au paiement de dividendes.

OncoMethylome risque de connaître des difficultés à gérer sa croissance à mesure de l'élargissement du champ de ses activités.

OncoMethylome prévoit de croître et d'étendre le champ de ses activités de manière considérable, notamment d'intensifier ses efforts de recherche et développement. Toute croissance future imposera à OncoMethylome de continuer à recruter et à former du personnel qualifié, ainsi qu'à mettre en œuvre et améliorer ses systèmes et procédures financiers, de gestion et d'exploitation. OncoMethylome va également devoir trouver de nouveaux bureaux et laboratoires appropriés afin de faire face à sa croissance future. Faute de réussir à bien gérer sa croissance, OncoMethylome risque d'avoir du mal à mettre en place sa stratégie d'entreprise.

OncoMethylome pourrait avoir besoin de financements supplémentaires considérables qui risquent de ne pas être disponibles, ou alors selon des termes inacceptables.

OncoMethylome ne devrait normalement pas avoir besoin de capitaux supplémentaires à court terme pour le financement de ses activités en cours. La Société pourrait toutefois avoir besoin de tels capitaux supplémentaires pour tirer profit de nouvelles opportunités d'affaires dès 2007. En outre, les besoins de financement futur d'OncoMethylome dépendront de nombreux facteurs, entre autres: l'avancement, les coûts et le calendrier de ses activités de recherche et développement, les coûts et le calendrier d'obtention des autorisations réglementaires, les coûts d'obtention, de maintien et de mise en application de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle, les coûts et le calendrier nécessaires pour assurer ou obtenir la fabrication de ses produits, les coûts et le calendrier requis pour mettre en place des capacités de ventes et de promotion, ainsi que les modalités et le calendrier nécessaires à la mise en place des collaborations, accords de licence et autres partenariats.

La capacité d'OncoMethylome à lever des fonds supplémentaires dépendra des conditions financières, économiques et conjoncturelles, ainsi que d'autres facteurs, sur lesquels elle n'exerce aucun contrôle ou qu'un contrôle limité. De plus, OncoMethylome ne peut pas garantir que des fonds supplémentaires seront mis à sa disposition lorsqu'elle en aura besoin et, le cas échéant, qu'ils le seront dans des conditions commercialement acceptables. OncoMethylome peut être confrontée à la nécessité de lever des fonds par le biais de l'émission de titres participatifs, ce qui risque d'entraîner un effet dilutif non négligeable sur son actionnariat. OncoMethylome peut également être amenée à lever des fonds par le biais de collaborations et d'accords de licences, ce qui pourrait la conduire à renoncer à des droits importants sur ses plates-formes génératrices de produits ou à accorder des licences assorties de dispositions en sa défaveur. S'il n'est pas possible à OncoMethylome de disposer de financements adéquats, selon des modalités commercialement acceptables, la Société pourrait se voir contrainte de différer, réduire ou abandonner le développement ou la commercialisation de ses produits ou se trouver dans l'impossibilité de tirer parti d'opportunités commerciales susceptibles de se présenter à l'avenir.

La situation financière et les activités d'OncoMethylome risquent d'être pénalisées en cas de cours de change défavorables.

OncoMethylome utilise l'euro comme devise de référence dans le cadre de ses activités d'information et de communication financière. Cependant, une part importante des dépenses d'exploitation engagées par OncoMethylome est libellée en dollars américains (filiale américaine, collaborations en matière de recherche et développement aux États-Unis, collaborations autour de tests aux États-Unis et services professionnels contractés aux États-Unis) et elle reçoit déjà et entend continuer à percevoir une part importante de son chiffre d'affaires futur en dollars américains. À ce jour, OncoMethylome n'a pas encore opté pour des techniques actives de couverture, et n'a pas eu recours à des instruments financiers dérivés à cette fin. Or, des fluctuations de change défavorables entre l'euro et le dollar américain pourraient se traduire par un effet négatif significatif sur les résultats financiers d'OncoMethylome.

Risques liés à l'offre

Absence de marché public liquide

Préalablement à l'offre, les actions de la Société n'étant cotées sur aucun marché public, il n'est pas acquis qu'un marché actif se développe et se maintienne autour des actions de la Société. Le prix définitif de l'offre pour les actions offertes sera fixé par la Société, d'un commun accord avec les lead managers, à partir d'une procédure de constitution d'un carnet d'adresses laquelle seuls les investisseurs institutionnels sont autorisés à prendre part. Le prix définitif de l'offre peut ne pas être une bonne indication des cours de marché futurs, qui peuvent être inférieurs au prix définitif de l'offre. Parmi les facteurs susceptibles d'intervenir dans la procédure de constitution d'un carnet d'adresses, figurent notamment les éléments suivants:

- les conditions de marché qui prévaudront au moment de l'offre
- le nombre d'actions demandées, la taille des ordres reçus, la qualité des investisseurs soumettant leurs ordres et les prix auxquels les ordres seront passés
- les perspectives futures d'OncoMethylome, ainsi que les perspectives futures du secteur
- le chiffre d'affaires, le résultat et toutes autres informations financières et opérationnelles d'OncoMethylome sur les périodes récentes
- le cours de marché des titres et les informations financières et opérationnelles de sociétés exerçant des activités similaires.

Affectation du produit de la vente

La Société jouira d'une marge de manœuvre importante et pourra agir comme elle l'entend pour allouer et utiliser le produit net de la présente offre. Une allocation peu avisée de ce produit pourrait porter atteinte à la capacité de la Société à mener à bien son plan d'affaires. La Société a l'intention d'utiliser le produit net de l'offre pour financer ses dépenses de recherche et développement, son fonds de roulement, pour des dépenses d'investissements, pour des acquisitions qui se présenteraient, et pour d'autres objectifs généraux de la Société. Le conseil d'administration et le management de la Société détermineront, à leur entière discrétion et sans avoir besoin de l'approbation de l'assemblée des actionnaires, les montants et le calendrier des dépenses réelles que la Société pourra engager. Ces dépenses seront fonction de nombreux facteurs, entre autres, l'état d'avancement des travaux de développement et de commercialisation des produits de la Société, s'il en est, le montant du produit réellement levé à l'issue de l'offre et le montant en numéraire perçu dans le cadre des partenariats et activités de concession sous licence. La Société évalue, de façon constante, des opportunités d'acquisition d'entreprises et de technologies qu'elle estime être complémentaires à ses activités commerciales. La Société n'a pas déterminé les montants qu'elle prévoit de dépenser dans les domaines précédemment cités, ni le calendrier de ces décaissements; elle pourrait également décider d'utiliser le produit de l'offre à d'autres fins que celles citées ci-dessus.

Dilution future

La dilution résultant de l'exercice de warrants existants pourrait avoir une incidence défavorable sur le cours des actions. Voir aussi paragraphe 3.5 au chapitre 3. En outre, la Société peut décider d'augmenter son capital dans le futur via des instruments de capitaux propres ou des titres d'emprunt convertibles publics ou privés, ou des droits d'acquies de tels titres, et de supprimer ou de limiter le droit de préférence se rattachant aux actions qui existeront à cette époque. Si la Société lève des fonds pour des montants significatifs par ces moyens ou via d'autres moyens, cela pourrait causer une dilution significative pour les actionnaires existants.

Des ventes futures d'actions des actionnaires de la Société pourraient causer une chute significative du cours de l'action ordinaire de la Société, même si l'activité est bonne.

Si les actionnaires vendent des montants substantiels d'actions de la Société, le cours de ces actions pourrait chuter. Ces ventes pourraient également rendre plus difficile à l'avenir l'émission ou la vente par la Société d'actions ou instruments participatifs à son capital au moment et au prix que la Société estimerait adéquat. Voyez également le paragraphe 2.8.2 du chapitre 2 «*arrangements de lock-up et de blocage (standstill)*».



Les cours d'actions de sociétés de biotechnologie ont été très volatils et peuvent se montrer encore très volatils à l'avenir.

Les facteurs suivants, en plus des autres facteurs de risques décrits dans ce prospectus, peuvent avoir un impact significatif sur le cours de l'action et la volatilité de toutes les actions :

- les annonces de nouveaux contrats, d'innovations techniques, de nouveaux produits commerciaux ou de collaborations par les concurrents d'OncoMethylome ou par OncoMethylome elle-même;
- les développements concernant les droits de propriété intellectuelle, y compris les brevets;
- la publicité relative aux résultats réels ou potentiels des produits en cours de développement par les concurrents de la Société ou par elle-même;
- les développements en matière de réglementation et de remboursement en Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays;
- les litiges; ou
- les facteurs économiques, monétaires et d'autres facteurs externes.

Volatilité des résultats

Les résultats opérationnels d'OncoMethylome ont fluctué par le passé et il est probable qu'il en aille de même à l'avenir. Ces fluctuations pourraient causer une fluctuation ou un recul significatif du cours de ses actions. Parmi les facteurs susceptibles de causer des fluctuations des résultats opérationnels d'OncoMethylome, notons :

- le timing de la conclusion et de l'expiration de contrats de licence et d'accords de co-développement;
- le taux de succès des efforts de découverte de la Société et de ses preneurs de licence;
- le timing et la volonté de ses preneurs de licence de commercialiser les produits qui résulteraient en redevances et en autres paiements; et
- les conditions économiques générales et propres au secteur, qui pourraient affecter les dépenses de recherche et de développement de la Société et de ses preneurs de licence.

Une part importante des charges d'OncoMethylome est relativement fixe, et porte essentiellement sur des charges de personnel et des accords de recherche en collaboration. Il n'y a aucun lien direct entre le niveau de ses charges et celui de ses produits. Ainsi, si les produits déclinent ou ne poursuivent pas la croissance prévue, OncoMethylome peut ne pas être en mesure de réduire de manière correspondante ses charges opérationnelles et elle peut encourir des pertes en conséquence.

Compte tenu de la possibilité de fluctuation de ses produits et de ses charges, la Société estime que les comparaisons entre exercices de son résultat opérationnel ne constituent pas une bonne indication de sa performance future. Les résultats opérationnels d'OncoMethylome pour certains exercices peuvent ne pas répondre aux attentes des analystes boursiers et des investisseurs. Dans ce cas, le cours de ses actions reculerait probablement.

Actionnaires significatifs

À l'issue de la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote des actions de la Société, la Société comptera plusieurs actionnaires significatifs. Pour un relevé des actionnaires significatifs de la Société avant et après la réalisation de l'offre, il est fait référence au paragraphe 3.7 du chapitre 3.

Actuellement, la Société n'a pas connaissance que ses actionnaires existants ont conclu un pacte d'actionnaires relatif à l'exercice de leurs droits de vote dans la Société à l'issue de l'offre. Néanmoins, dans la mesure où ces actionnaires seraient amenés à combiner leurs droits de vote, ils pourraient avoir la possibilité d'élire ou de révoquer des administrateurs et, d'après la concentration des autres actions de la Société, approuver certaines décisions d'autres actionnaires qui doivent recueillir plus de 50% ou 75% des votes émis ou représentés aux assemblées générales où ces points de l'ordre du jour seraient soumis au vote par les actionnaires. D'un autre côté, dans la mesure où ces actionnaires ne disposeraient pas d'un nombre de votes suffisant pour imposer certaines résolutions d'actionnaires,

ils pourraient avoir la possibilité de bloquer des résolutions proposées par d'autres actionnaires qui doivent recueillir plus de 50% ou 75% des votes émis ou représentés aux assemblées générales où ces points de l'ordre du jour seraient soumis au vote par les actionnaires. Tout vote de ces actionnaires significatifs pourrait ne pas s'inscrire dans l'intérêt de la Société ou des autres actionnaires de la Société.

Des dispositions anti-OPA contenues dans les statuts de la Société ou dans le droit national pourraient compliquer un changement de direction pour un investisseur, et rendre également difficile une tentative d'OPA.

Les statuts autorisent le conseil d'administration à augmenter le capital de la Société en une ou plusieurs fois, à compter de la date de notification par la CBFA à la Société d'une offre publique sur ses actions.

En droit belge, une offre d'acquisition sur l'ensemble des titres assortis de droits de vote émis par la Société est soumise au contrôle de la CBFA. Si celle-ci estime que l'offre viole le droit belge, elle peut décider de la suspension de l'exercice des droits qui sont attachés aux actions acquises dans le cadre de l'offre d'acquisition envisagée. En outre, dans l'éventualité où un individu ou une société aurait l'intention d'acquérir le contrôle conjoint ou exclusif de la Société par le biais d'une ou de plusieurs transactions et où le prix de la cession envisagée comprend une prime de contrôle, l'acquéreur doit offrir à tous les autres actionnaires la possibilité de vendre leurs actions au prix le plus élevé offert par l'acquéreur pour les actions au cours des 12 mois qui précèdent l'acquisition du contrôle de la Société. L'acquéreur doit donner cette opportunité aux autres actionnaires dans les 30 jours qui suivent l'acquisition du contrôle soit (i) sous la forme d'une offre publique d'achat ou (ii) en vertu d'un engagement de maintien du cours de l'action.

La Directive européenne 2004/25/CE du 21 avril 2004 sur les offres publiques d'achat dispose que si une personne acquiert un certain pourcentage – à déterminer par chacun des états membres de l'UE – des droits de vote d'une société, lui octroyant le contrôle de cette société et quel que soit le prix payé, cette personne sera tenue d'émettre une offre adressée à tous les détenteurs de titres de cette société à un prix équitable. S'il était prévu que la Directive soit transposée en droit national pour le 20 mai 2006, ceci n'est pas encore le cas en Belgique. En conséquence, le pourcentage à partir duquel une offre obligatoire sera imposée en Belgique n'est pas encore connu.

Toutes ces mesures et dispositions peuvent avoir pour effet de décourager sensiblement toute offre publique d'achat par un tiers.

Si les analystes boursiers ou sectoriels ne publient pas d'articles de recherche ou de rapports sur la Société, ou s'ils modifient leurs recommandations relatives à leurs actions dans un sens défavorable, le cours et les volumes des actions pourraient baisser.

Le marché des actions sera influencé par les articles de recherche et par les rapports que des analystes boursiers ou sectoriels publieront sur la Société ou sur son secteur. Si un ou plusieurs analystes chargés de la Société ou de son secteur décident de revoir à la baisse leur appréciation de l'action, le cours de ses actions va probablement baisser. Si un ou plusieurs de ces analystes décident de cesser de se charger de la Société ou s'ils ne publient par régulièrement des rapports relatifs à la Société, celle-ci pourrait perdre de sa visibilité sur les marchés financiers, ce qui pourrait à son tour causer un déclin des cours ou des volumes des actions.

La Société va encourir un accroissement des charges du fait de sa qualité de société cotée.

En tant que société cotée, OncoMethylome va encourir d'importantes charges juridiques, comptables et autres qu'elle n'encourait pas comme société non cotée. Ainsi, la Société a récemment engagé des administrateurs indépendants supplémentaires, créé des comités supplémentaires au sein de son conseil d'administration et adopté des règlements supplémentaires en matière de gouvernance d'entreprise. En outre, la Société va encourir des coûts supplémentaires associés aux obligations d'information financière liées aux relations avec les investisseurs en Belgique et aux Pays-Bas ainsi que des frais de cotation.

La Société prévoit également que ces nouvelles réglementations rendent plus difficile et plus onéreuse l'obtention d'assurances couvrant la responsabilité de ses administrateurs et de ses cadres et il est possible qu'elle soit tenue d'accepter des limites de couverture réduites ou qu'elle encoure des coûts substantiels pour obtenir une couverture adéquate.

Dans la mesure où les actions de la Société seront cotées sur Eurolist by Euronext Brussels et Euronext Amsterdam sur une base «if-and-when-issued» à partir de la date de cotation et jusqu'à la date de clôture prévue, Euronext Brussels et Euronext Amsterdam pourraient annuler toutes les opérations sur les actions si les actions offertes ne sont pas émises ou remises à la date de clôture.

À compter de la date de cotation jusqu'à la date de clôture prévue, les actions seront cotées et négociées sur Eurolist by Euronext Brussels et Euronext Amsterdam sur une base «if-and-when-issued». Les investisseurs qui souhaitent effectuer des opérations sur les actions avant la date de clôture prévue, que ces opérations soient effectuées sur Eurolist by Euronext Brussels ou Euronext Amsterdam ou autrement, doivent être attentifs au fait que la date de clôture pourrait ne pas être le 30 juin 2006, ou pourrait ne pas avoir lieu du tout, si certaines conditions ne sont pas remplies, ou s'il n'y a pas été renoncé ou s'ils ne sont pas survenus avant ou à cette date. Ces conditions comprennent la réception des attestations par certains cadres de la Société, («officers' certificates») et des avis juridiques («legal opinions») et ces événements comprennent aussi la suspension des négociations sur Eurolist by Euronext Brussels ou Euronext Amsterdam ou toute modification significative de nature négative de la condition financière de la Société ou des activités commerciales de celle-ci ou des marchés financiers. Euronext Brussels et Euronext Amsterdam ont indiqué qu'elles annuleront toutes les transactions intervenues sur les actions si les actions offertes ne sont pas émises à la date de clôture prévue et qu'elles ne pourront être tenues responsables d'aucun dommage découlant de la cotation et des négociations sur une base «if-and-when-issued» à compter de la date de cotation jusqu'à la date de clôture prévue.

Pas de montant minimum pour l'offre

La Société a le droit d'effectuer une augmentation de capital pour un montant réduit. Aucun montant minimal d'actions n'a été prévu pour l'offre. Le nombre réel d'actions offertes sera confirmé dans la presse financière en Belgique et aux Pays-Bas (y compris dans la cote officielle quotidienne (*Officiële Prijscourant*) d'Euronext Amsterdam) avec le prix définitif de l'offre. Par conséquent, (i) seul un nombre limité d'actions pourrait être disponible pour être négociés sur le marché, ce qui pourrait limiter sa liquidité et (ii) les capacités financières de la Société en vue des utilisations de revenus décrites au paragraphe 2.2.3 du chapitre 2 pourraient être réduites. La Société pourrait en conséquence être obligée de réduire son niveau d'investissement ou d'avoir recours à des financements externes supplémentaires.

LIMITATIONS DE LA RESPONSABILITE ET COMMUNICATIONS GENERALES

Absence de déclarations

Aucun opérateur, aucun vendeur et aucune autre personne n'a été autorisé à fournir des informations ou à faire des déclarations relatives à l'offre et à l'admission à la cote qui ne seraient pas contenues dans ce prospectus et, si ces informations ont été données ou ces déclarations ont été faites, elles ne peuvent être considérées comme ayant été autorisées ou reconnues par OncoMethylome ou par les lead managers.

Les déclarations faites dans ce prospectus sont valables à la date indiquée sur la page de garde de ce prospectus. La livraison de ce prospectus ou la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote ne signifieront, en aucun cas, qu'il n'y a pas eu de changement dans les activités ou la situation financière d'OncoMethylome depuis la date de ce prospectus, ou que les informations contenues dans ce document sont exactes après la date de ce prospectus. Conformément au droit belge, si un fait nouveau significatif se produit, entre la date de ce prospectus et la réalisation de l'offre, qui serait de nature à affecter l'évaluation des actions offertes par les investisseurs, ce fait nouveau devra être mentionné dans un supplément au prospectus. Ce supplément fera l'objet de l'approbation de la Commission Bancaire, Financière et des Assurances («CBFA»), de la même manière que le prospectus et sera rendu public de la façon indiquée par la CBFA. Dans l'hypothèse où un addendum au prospectus serait publié avant la clôture de l'offre, les investisseurs se verront offrir la possibilité d'annuler leurs souscriptions réalisées avant la publication de cet addendum.

Décision d'investir

Pour pouvoir décider d'investir dans les actions offertes dans ce prospectus, les investisseurs doivent se baser sur leur propre examen d'OncoMethylome et des conditions de l'offre, en ce compris sur son opportunité et sur les risques que celle-ci implique tels qu'ils sont décrits dans le prospectus. Tout résumé ou toute description contenu(e) dans ce prospectus de dispositions légales, de structures de droit des sociétés ou de relations contractuelles sont fourni(e)s à titre exclusivement informatif et ne doivent en aucun cas être interprété(e)s comme des avis juridiques ou des conseils fiscaux, quant à l'interprétation ou au caractère contraignant de ces dispositions ou relations. En cas de doutes sur le contenu ou la signification d'informations contenues dans ce document, les investisseurs potentiels devraient consulter une personne autorisée ou une personne spécialisée dans le conseil en acquisition d'instruments financiers. Les actions n'ont été recommandées par aucune commission fédérale ou locale compétente en matière de valeurs mobilières ou autorité de régulation en Belgique, aux Pays-Bas ou à l'étranger.

Restrictions relatives à l'offre et à la distribution du prospectus

L'offre et la distribution de ce prospectus peuvent être soumises à des restrictions légales dans certaines juridictions autres que la Belgique et les Pays-Bas. OncoMethylome ne fait pas de déclaration selon laquelle ce prospectus pourrait être légalement distribué dans des juridictions autres que la Belgique et les Pays-Bas ou que les actions pourraient être légalement offertes conformément à une procédure d'enregistrement ou d'autres exigences applicables dans les juridictions autres que la Belgique et les Pays-Bas, ou conformément à une exemption valablement accordée selon ces mêmes règles. OncoMethylome n'assume aucune responsabilité pour de telles distributions ou de telles offres. En conséquence, les actions offertes ne peuvent être offertes ou vendues, directement ou indirectement,

et ni ce prospectus ni aucune publicité ou autre document relatifs à l'offre ne peuvent être distribués ou publiés dans une juridiction autre que la Belgique et les Pays-Bas, sauf dans des circonstances dans lesquelles les droits et réglementations applicables sont respectées. Ce prospectus ne constitue pas une offre de vente ou une sollicitation d'une offre d'achat ou de souscription, des actions d'OncoMethylome vis-à-vis de toute personne dans toute juridiction dans laquelle il est illégal de faire une telle offre ou sollicitation à une telle personne. Les personnes qui seront en possession de ce prospectus ou d'actions, doivent s'informer et respecter de telles restrictions.

Il est de la responsabilité de toute personne ne résidant pas en Belgique ou aux Pays-Bas désirant participer à cette offre de s'assurer du respect de la législation applicable dans son pays de résidence, et du respect de toutes autres formalités, qui peuvent être obligatoires, en ce compris le paiement de tous frais et taxes.

États-Unis

Les actions offertes n'ont pas été et ne feront pas l'objet d'un enregistrement sous le régime du Securities Act des États-Unis d'Amérique. Sous réserve de certaines exceptions, les actions ne peuvent être ni offertes ni vendues ou livrées aux États-Unis, ou à des américains ou encore pour le compte ou le bénéfice de ces personnes, à l'exception de certaines transactions exemptées des exigences en matière d'enregistrement du Securities Act. Les termes employés dans ce paragraphe ont la signification qui leur est donnée par le Règlement S. Les actions offertes n'ont pas été approuvées ou n'ont pas fait l'objet d'un refus d'approbation par la Securities and Exchange Commission américaine, par une quelconque commission de valeurs mobilières étatique ou par toute autre organisme de réglementation américain, et aucune des autorités de contrôle susmentionnées n'ont approuvé ou souscrit aux qualités des actions offertes ou à l'exactitude ou au caractère adéquat de ce prospectus. Toute déclaration contraire constitue une infraction pénale aux États-Unis.

États membres de l'espace économique européen

Les actions n'ont pas été et ne seront pas offertes au public dans un État membre de l'espace économique européen (ci-après l'«État membre») autre que la Belgique et les Pays-Bas, hormis le fait que l'offre peut être faite dans n'importe quel État membre en vertu d'une des exemptions suivantes, décrites dans la Directive de l'UE 2003/71/CE (la «Directive Prospectus», expression qui inclut toute mesure pertinente de transposition prise dans un État membre), dans l'hypothèse où ces exemptions ont été mises en application dans cet État membre:

- (a) à des entités juridiques qui sont autorisées ou soumises à un contrôle réglementaire en vue d'opérer sur les marchés financiers ou, faute d'autorisation ou de contrôle réglementaire, dont l'objet social consiste exclusivement à investir en valeurs mobilières;
- (b) à toute entité juridique qui répond à au moins deux des contraintes suivantes: (i) un nombre moyen de salariés d'au moins 250 personnes sur l'ensemble de l'exercice écoulé; (ii) un total de bilan de plus de €43.000.000 et (iii) un chiffre d'affaires annuel net de plus de €50.000.000, aux termes de ses derniers comptes annuels ou consolidés;
- (c) à moins de 100 personnes physiques ou morales (autres que les investisseurs qualifiés définis dans la Directive Prospectus); ou
- (d) dans toutes les circonstances relevant de l'article 3(2) de la Directive Prospectus,

pour autant qu'aucune offre ainsi formulée dans un État membre ne résulte en une obligation de publication par OncoMethylome d'un prospectus en vertu de l'article 3 de la Directive Prospectus.

Aux fins de cette disposition, l'expression «offre publique» dans le cadre d'actions offertes dans un État membre désigne la communication, sous quelque forme et par quelque moyen que ce soit, d'informations relatives aux conditions de l'offre, aux actions à offrir de manière à permettre à un investisseur de décider de souscrire à des actions, puisqu'elle peut varier d'un État membre à l'autre par des mesures de transposition de la Directive Prospectus dans le droit de cet État membre.

France

Le prospectus n'a pas été préparé dans le contexte d'une offre publique de titres en France au sens de l'article L.411-1 du Code monétaire et financier français et des articles 211-1 et suivants du règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers. En conséquence, le prospectus et tout autre document lié aux actions offertes n'ont pas été et ne seront pas soumis à l'Autorité des Marchés Financiers pour examen ou approbation.

Suisse

Aucune offre relative aux actions nouvelles n'a été ou ne sera faite au public en Suisse au sens de l'article 652a paragraphe II du Code suisse des obligations.

Royaume-Uni

OncoMethylome et les lead managers n'ont autorisé aucune offre des actions au public au Royaume-Uni au sens du Financial Services and Markets Act 2000 («FSMA»), qui aurait pour effet qu'un prospectus approuvé conformément à l'article 85 du FSMA devrait être disponible. Les actions offertes ne seront pas offertes ou vendues à des personnes au Royaume-Uni, à l'exception des personnes définies conformément à l'article 86(7) du FSMA comme étant des «qualified investors», ou bien le seront dans des circonstances qui n'aboutissent pas et n'aboutiront pas à une offre au public au Royaume-Uni pour laquelle il serait requis qu'un prospectus approuvé soit disponible conformément à l'article 85 du FSMA. Les lead managers ne peuvent communiquer directement ou indirectement des invitations ou incitations à s'engager dans des activités d'investissements (au sens de l'article 21 du FSMA) relatives à l'émission ou à la vente d'actions dans des circonstances où l'article 21(1) du FSMA ne s'appliquerait pas. Les lead managers doivent se conformer à toutes les règles applicables du FSMA relatives à tout ce qu'ils font concernant les actions au Royaume-Uni, à partir de ce pays ou impliquant celui-ci de toute autre façon.

Informations prévisionnelles

Ce prospectus contient des informations prévisionnelles et des estimations établies par le management de la Société relatives aux performances futures prévues d'OncoMethylome et du marché sur lequel OncoMethylome est actif. Certaines de ces déclarations, prévisions et estimations peuvent être reconnues par l'usage de mots tels que, sans que cette liste ne soit exhaustive, «croit», «anticipe», «attend», «envisage», «l'intention», «planifie», «cherche», «estime», «peut», et «continue», ainsi que des expressions similaires. Lesdites déclarations et estimations se basent sur différentes suppositions et appréciations de risques connus ou inconnus, d'incertitudes et d'autres facteurs, qui semblaient raisonnables lorsqu'ils ont été faits, mais qui pourront s'avérer corrects ou non. Les événements réels sont difficiles à prévoir et peuvent dépendre de facteurs au delà du contrôle de la Société. En conséquence, les résultats réels, la condition financière, les performances ou les réalisations de la Société, ou les résultats du marché, peuvent s'avérer être substantiellement différents des résultats futurs, des performances ou des réalisations exprimées ou suggérées par de telles déclarations ou estimations. Les facteurs qui peuvent causer de telles différences comprennent, de façon non-exhaustive, ceux exprimés au paragraphe «Facteurs de risques». Étant donné ces incertitudes, aucune déclaration ne peut être faite quant à la précision ou l'exactitude de telles informations prévisionnelles et estimations. De plus, les informations prévisionnelles et estimations ne valent qu'à la date du prospectus. La Société n'assume aucune obligation quant à la mise à jour de telles informations prévisionnelles ou estimations afin de refléter tout changement dans les attentes de la Société à cet égard, ou à tout changement d'événements, de conditions ou de circonstances sur lesquels se basent de telles informations ou estimations, sauf dans la mesure de ce qui est prévu par le droit belge.

Informations relatives au secteur, à la part de marché, aux classements et autres informations

Sauf mention contraire dans le présent prospectus, les informations, les données relatives au secteur, à la taille des parts de marché et les autres informations contenues dans le présent prospectus sont basées sur des publications émanant d'organismes de pointe (comme: l'American Cancer Society) et des journaux scientifiques et cliniques du domaine de l'oncologie (comme: InVivo, New England Journal of Medicine, Clinical Cancer Research et Journal of Clinical Oncology) ou sur les estimations de la direction de la Société, considérées comme raisonnables par celle-ci. Une bibliographie des sources utilisées est jointe au présent prospectus en Annexe 2. Ces informations ont été fidèlement reproduites. Pour autant que la Société le sache et soit en mesure de l'assurer à la lumière des données publiées par ces tierces parties, aucun fait n'a été omis qui serait susceptible de rendre inexactes ou trompeuses les informations reproduites. La Société et les lead managers, ainsi que leurs conseillers respectifs, n'ont pas vérifié ces informations de manière indépendante. De plus, les informations relatives au marché sont sujettes à des changements et ne peuvent être systématiquement vérifiées avec certitude à cause de la disponibilité et de la fiabilité limitée des données brutes, à cause de la participation volontaire au rassemblement de données, et à cause d'autres limitations et incertitudes inhérentes à toute étude statistique des informations de marché. En conséquence, les investisseurs potentiels doivent être conscients du fait que les informations relatives aux parts de marché, aux classements ou à toutes autres informations similaires contenues dans le présent prospectus, ainsi que les estimations et anticipations basées sur ces informations, peuvent ne pas s'avérer fiables.

Arrondissement des informations financières et statistiques

Certaines informations financières et statistiques contenues dans ce prospectus ont fait l'objet d'arrondissements et d'ajustements en matière de conversion de devises. Par conséquent, la somme de certaines données peut ne pas être égale au total exprimé.

1. INFORMATIONS GÉNÉRALES ET INFORMATIONS RELATIVES À LA RESPONSABILITÉ POUR LE PROSPECTUS ET POUR LE CONTRÔLE DES COMPTES

1.1. Responsabilité du contenu du prospectus

La Société, représentée par son conseil d'administration, assume la responsabilité du contenu de ce prospectus. Après avoir pris toutes les mesures raisonnables permettant de s'assurer que tel est bien le cas, la Société déclare qu'à sa connaissance, les informations contenues dans ce prospectus sont conformes à la réalité et ne comportent pas d'omissions de nature à en altérer la portée.

Les lead managers ne font aucune déclaration et ne donnent aucune garantie, que ce soit de manière expresse ou implicite, quant au caractère exact ou complet des informations contenues dans ce prospectus, et ce prospectus ne comporte, ni ne peut être considéré comme comportant, un quelconque engagement ou une quelconque déclaration des lead managers.

Ce prospectus est destiné à fournir des informations aux investisseurs potentiels dans le contexte et dans le seul but de l'évaluation d'un éventuel investissement dans les actions offertes. Il contient des informations sélectionnées et résumées, n'exprime aucun engagement, aucune reconnaissance ou aucune renonciation et ne crée aucun droit, que ce soit de manière expresse ou implicite, vis-à-vis de quiconque en dehors des investisseurs potentiels. Il ne peut être utilisé qu'en rapport avec l'offre. Le contenu de ce prospectus ne doit pas être considéré comme une interprétation des droits et obligations d'OncoMethylome, des pratiques du marché ou de conventions conclues par OncoMethylome.

1.2. Responsabilité du contrôle des comptes

BDO Atrio Bedrijfsrevisoren / Réviseurs d'entreprises CVBA/SCRL, une société civile ayant la forme d'une société coopérative à responsabilité limitée constituée et régie par le droit belge, dont le siège social est situé Boulevard de la Woluwe 60, à 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique, représentée par M. Luc Annick, a été renommée en tant que commissaire de la Société le 23 mai 2006 pour une durée de trois ans prenant fin immédiatement après la clôture de l'assemblée générale des actionnaires qui se tiendra en 2009, et qui aura délibéré et se sera prononcée sur les comptes annuels de l'exercice ayant pris fin le 31 décembre 2008.

Les comptes annuels de la Société pour les exercices clôturés respectivement le 31 décembre 2003, le 31 décembre 2004 et le 31 décembre 2005 ont été préparés conformément aux normes comptables belges généralement acceptées, ou Belgian GAAP. Les comptes consolidés de la Société pour les exercices clôturés respectivement le 31 décembre 2003, le 31 décembre 2004 et le 31 décembre 2005 ont été préparés conformément aux normes internationales d'information financière (International Financial Reporting Standards - IFRS). Les comptes annuels et les comptes consolidés respectifs ont été audités par BDO Atrio Bedrijfsrevisoren / Réviseurs d'entreprises CVBA/SCRL, représentée par M. Luc Annick, qui a émis des attestations sans réserve.

1.3. Approbation et notification du prospectus

Le 30 mai 2006, le CBFA a approuvé ce prospectus pour les besoins de l'offre publique en Belgique et de l'admission des actions de la Société sur l'Eurolist by Euronext Brussels et Euronext Amsterdam conformément à l'article 14 de

la loi belge du 22 avril 2003 relative aux offres publiques de titres. L'approbation du CBFA ne comporte aucune appréciation sur l'opportunité ou la qualité de l'offre, des actions offertes ou de la Société.

À la demande de la Société, le CBFA, conformément à l'article 18 de la Directive Prospectus et à sa communication du 16 juin 2005, a transmis à l'autorité néerlandaise des marchés financiers (*Autoriteit Financiële Markten*, en abrégé *AFM*) un certificat d'approbation attestant que le présent prospectus a été élaboré en conformité avec la Directive Prospectus, ainsi qu'une copie certifiée conforme du prospectus approuvé. Conformément à la Directive Prospectus, transposée en droit néerlandais en vertu de la loi et de l'arrêté relatifs à la réglementation des marchés financiers 1995 (*Wet Toezicht Effectenverkeer 1995* et *Besluit Toezicht Effectenverkeer 1995*), le présent prospectus est dès lors validé pour l'offre publique et l'admission à la cote aux Pays-Bas.

Ce prospectus a été préparé en langues anglaise, française et néerlandaise. La Société est responsable de la vérification de la cohérence entre les versions anglaise, française et néerlandaise du prospectus. En cas d'incohérences entre les différentes versions linguistiques, la version française prévaut.

L'offre et ce prospectus n'ont pas été soumis pour approbation à une quelconque autorité de contrôle ou gouvernementale en dehors de la Belgique.

1.4. Publications légales

L'avis requis par l'article 13, § 1 de la loi susmentionnée du 22 avril 2003 a été publié dans la presse financière belge le 10 juin 2006.

Cet avis a également été publié dans la presse financière aux Pays-Bas (y compris dans la cote officielle des cours d'Euronext Amsterdam – Officiële Pijscourant).

Toutes les publications relatives à l'offre seront effectuées dans la presse financière en Belgique et aux Pays-Bas (y compris dans la cote officielle des cours d'Euronext Amsterdam – Officiële Pijscourant).

1.5. Informations disponibles

1.5.1. Prospectus

Le prospectus est disponible en néerlandais, en français et en anglais. Le présent prospectus sera mis sans frais à la disposition des investisseurs au siège social de la Société, Tour 5 GIGA, Avenue de l'Hôpital 11, 4000 Liège, Belgique. En Belgique, le prospectus sera également mis sans frais à la disposition des investisseurs aux guichets des lead managers ou sur simple demande auprès des lead managers, aux adresses suivantes : ING Belgium NV/SA, Avenue Marnix 24, 1000 Bruxelles, numéros de téléphone +32.2.464.60.01 (en néerlandais), +32.2.464. 60.02 (en français) ou +32.2.464.60.04 (en anglais); et chez Fortis Bank NV/SA, Montagne du Parc 3, 1000 Bruxelles, numéro de téléphone 0800/90.301. Aux Pays-Bas, le prospectus sera également mis sans frais à la disposition des investisseurs par ING Bank N.V., Foppingadreef 7, Amsterdam-ZO, sur envoi d'un courriel à l'adresse secretariaat.ecm@ingcf.com ou sur envoi d'une télécopie au numéro +31.20.563.85.43; et par Fortis Bank (Nederland) N.V., Rokin 55, Amsterdam, numéro de téléphone +31.20.527.19.28 et numéro de télécopie +31.20.527.19.28. Sous réserve de certaines conditions, ce prospectus est aussi disponible, à titre informatif seulement, sur les sites Internet suivants: www.oncomethylome.com, www.ing.be, www.fortisbank.be/beleggen, www.fortisbanque.be/investir et sur les sites Internet d'Euronext.

La mise à disposition de ce prospectus sur Internet ne constitue pas une offre de vente ou une sollicitation d'offre d'achat des actions envers quiconque se trouvant dans un pays où une telle offre ou une telle sollicitation est interdite. La version électronique ne peut être copiée, mise à disposition ou imprimée à des fins de distribution. Ce prospectus ne fait légalement foi que dans la version originale imprimée circulant en Belgique et aux Pays-Bas conformément aux lois applicables. Les autres informations sur le site web de la Société ou sur d'autres sites web ne font pas partie du prospectus.

1.5.2. Documents de la Société et autres informations

La Société doit déposer ses statuts (mis à jour et amendés) et tout autre acte devant être publié aux annexes du Moniteur Belge auprès du greffe du Tribunal de Commerce de Liège (Belgique), où ils sont à la disposition du public. Une copie des statuts sera aussi disponible sur le site web de la Société.

Conformément au droit belge, la Société prépare également des comptes annuels statutaires et consolidés audités. Les comptes annuels statutaires et consolidés et les rapports du conseil d'administration et du commissaire y afférant sont déposés à la Banque Nationale de Belgique, où ils sont à la disposition du public. En outre, en tant que société cotée, la Société doit publier des synthèses de ses comptes annuels et semestriels. Ces communiqués seront généralement publiés dans la presse en Belgique et aux Pays-Bas sous la forme de communiqués de presse. Des copies de ceux-ci seront aussi disponibles sur le site web de la Société.

La Société devra également rendre publique des informations susceptibles d'avoir une influence sensible sur le cours d'un instrument financier et certaines autres informations. Conformément à la loi applicable, ces informations et cette documentation seront diffusées par la presse financière en Belgique et aux Pays-Bas, sur le site Internet de la Société, par le biais des canaux de communication d'Euronext Brussels et d'Euronext Amsterdam ou par une combinaison de ces médias.

Le site Internet de la Société peut être trouvé à l'adresse www.oncomethylome.com.

2. INFORMATIONS GÉNÉRALES RELATIVES À L'OFFRE ET À L'ADMISSION SUR L'EUROLIST BY EURONEXT BRUSSELS ET EURONEXT AMSTERDAM

2.1. Informations relatives à l'augmentation de capital

L'assemblée générale des actionnaires de la Société du 23 mai 2006 a décidé d'augmenter le capital de la Société par l'émission d'actions nouvelles en contrepartie d'apports en numéraire à hauteur d'un montant maximum (primes d'émission comprises) de €35 millions (montant qui, selon l'avis de la Société, devrait donner à la Société les moyens financiers adéquats afin de mener à bien ses affaires pour les prochaines années, partant qu'aucun évènement ou décision extraordinaire ne survienne). Toutes les actions nouvelles sont offertes dans le cadre de la présente offre.

Le prix définitif de l'offre des actions sera déterminé de commun accord entre les lead managers et la Société (agissant par son comité de fixation de prix) sur la base des résultats d'une procédure de constitution d'un carnet d'ordres (book-building) auprès d'investisseurs institutionnels. Le nombre d'actions nouvelles à émettre sera déterminé comme la fraction dont le dénominateur sera le montant total des souscriptions (acceptées) à l'augmentation de capital (avec un maximum de €35 millions) et le numérateur sera le prix définitif de l'offre. L'augmentation de capital et l'émission d'actions nouvelles sont conditionnées à la réalisation effective de l'offre des actions et à l'admission à la cote des actions de la Société.

Si l'augmentation de capital n'est pas intégralement souscrite, le conseil d'administration a le droit, mais pas l'obligation, de procéder à une augmentation de capital d'un montant réduit par l'émission du nombre d'actions qui auront été souscrites et qui auront été acceptées par la Société dans le cadre de l'offre.

Lors de la même réunion, l'assemblée générale des actionnaires a également décidé d'émettre un warrant en vue de couvrir l'option de surallocation accordée aux lead managers et d'accorder aux lead managers le droit de souscrire aux actions nouvelles par apport en numéraire au prix définitif de l'offre pour un montant cumulé maximum (primes d'émission comprises) de 15% de l'augmentation de capital visée ci-dessus. Le warrant est émis exclusivement en vue de permettre aux lead managers de couvrir d'éventuelles surallocations. Les actions supplémentaires à émettre en cas d'exercice de l'option de surallocation auront le même prix d'émission que les actions nouvelles à émettre lors de l'offre. Que l'augmentation de capital soit entièrement souscrite ou non, les lead managers pourront procéder à des surallocations dans un but de stabilisation, après le début des négociations des titres.

Dans le cadre de l'émission des actions ci-dessus et de l'option de surallocation, les actionnaires et les porteurs de warrants existants ont décidé de renoncer à leurs droits préférentiels de souscription.

Pour un relevé des autres résolutions adoptées lors de l'assemblée générale du 23 mai 2006, il est fait référence au paragraphe 3.1 du chapitre 3.

2.2. Informations clés

2.2.1. Déclaration relative au fonds de roulement

La Société a disposé historiquement d'un fonds de roulement net largement positif. Comme le montre le tableau ci-dessous, les soldes au 31 décembre 2005 ont progressé par rapport aux années précédentes. Cela est dû aux factures commerciales substantielles émises juste avant la fin de l'exercice 2005, à des subsides publics substantiels octroyés à la Société au cours du deuxième semestre 2005 et à une augmentation de capital réalisée en octobre 2005. Les subsides publics sont comptabilisés en tant que créances et dettes jusqu'à leur encaissement, leur utilisation et leur comptabilisation au compte de résultats. La Société considère que le fonds de roulement est suffisant pour couvrir les besoins actuels de la Société et qu'il couvre le besoin de fonds de roulement des douze prochains mois.

<i>en milliers d'euros (€)</i>	Exercices clôturés les 31 décembre		
	2005	2004	2003
Subsides à recevoir	1.065	136	0
Créances clients	1.265	385	16
Paiements anticipés et autres actifs circulants	429	370	317
Placements disponibles à la vente	0	4.400	3.829
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9.421	229	887
Total	12.180	5.520	5.049
Fournisseurs	978	775	341
Autres passifs à court terme	1.621	365	43
Total	2.599	1.140	384
Fonds de roulement net	9.581	4.380	4.665

2.2.2. Capitalisation et endettement

Le tableau ci-dessous présente la capitalisation d'OncoMethylome jusqu'au 31 décembre 2005. Ce tableau doit être lu conjointement avec les comptes consolidés audités IFRS de la Société (voyez le chapitre 7), en ce compris les commentaires y afférents, et avec le chapitre «Commentaires et analyse par le management de la situation financière et des résultats d'exploitation» (voyez le chapitre 6).

<i>en milliers d'euros (€)</i>	Exercices clôturés les 31 décembre		
	2005	2004	2003
Capital souscrit	23.202	14.202	9.535
Pertes cumulées, y compris la perte de l'exercice	(13.526)	(9.244)	(4.050)
Rémunération liée à des warrants	422	230	0
Écarts de conversion	(9)	8	0
Capitaux propres	10.089	5.196	5.485
Dettes financières (quote-part à court et à long terme sur des contrats de location-financement)	13	22	0
Dettes financières totale	13	22	0
Gearing ratio (Dettes financières/Fonds propres)	0%	0%	0%
Trésorerie, équivalents de trésorerie et placements courants disponibles à la vente en fin de période	9.421	4.629	4.716

Depuis sa constitution, la Société n'a eu aucune dette financière autre qu'un montant mineur relatif à un actif financé par un contrat de location financement qui prend fin en 2006.

Au cours du premier semestre 2006, la Société n'a conclu aucun nouvel accord financier de dette, et son ratio d'endettement reste donc nul. Au cours du premier trimestre 2006, la Société a augmenté son capital de €6 millions (voyez le paragraphe 3.4.1), portant le capital social total à la date de la présente offre à €29,2 millions. À la fin du premier trimestre 2006, la Société disposait d'un montant de trésorerie, équivalents de trésorerie et investissements courants disponibles à la vente équivalant à un total de €14,1 millions.

Ce tableau décrit la capitalisation (sur une base non consolidée) de la Société au 31 mars 2006. Les chiffres présentés dans ce tableau n'ont pas été audités.

en milliers d'euros (€)	31 mars 2006 ⁽¹⁾
Capital souscrit	29.202
Pertes cumulées, y compris la perte de l'exercice	(15.048)
Rémunération liée à des warrants	443 ⁽²⁾
Écarts de conversion	0
Capitaux propres	14.597
Dette financière (quote-part à court et à long terme sur des contrats de location-financement)	4
Dette financière totale	4
Gearing ratio (Dette financière/Fonds propres)	0%
Dont trésorerie, équivalents de trésorerie et placements courants disponibles à la vente en fin de période	13.695

(1) Tous les chiffres sont relatifs à la Société, conformément aux normes IFRS, sur une base non consolidé

(2) Compte tenu des warrants actuellement en circulation, l'incidence totale pour 2006 de la rémunération liée à des warrants est égale à €86.000. Elle est égale à €21.000 pour le premier trimestre 2006.

2.2.3. Raisons de l'offre et de l'utilisation du produit

Les principaux buts de l'offre sont le financement de la croissance de la Société, l'augmentation de la capitalisation et de la flexibilité financière de la Société, la création d'un marché public pour les actions de la Société et l'accès plus facile aux marchés des capitaux.

Si l'offre est entièrement souscrite, le produit net de l'émission d'actions offertes est estimé à un montant de € 32.579.810 qui sera attribué à la Société. Si l'option de surallocation accordée aux lead managers est exercée intégralement, le produit net de l'émission et de la cession d'actions additionnelles se montera à un supplément de €5.122.000, portant le produit cumulé total net de l'offre pour la Société à €37.701.810.

Pour plus d'informations sur les frais et dépenses de l'offre, voir paragraphe 2.9.

La Société a l'intention d'utiliser le produit net de l'offre (c.-à-d. après déduction des commissions et charges relatives à l'offre à payer par la Société) pour financer ses dépenses de recherche et développement, son fonds de roulement, pour des dépenses d'investissements, pour des acquisitions qui se présenteraient, et pour d'autres objectifs généraux de la Société.

Plus spécifiquement, la Société a l'intention d'affecter le produit net de l'offre comme suit :

- augmenter et étendre les collaborations existantes de recherche et de développement avec des instituts de recherche en oncologie de premier plan afin de s'assurer des actifs essentiels à la réussite du développement de produits ; à savoir l'accès en temps utile à des échantillons cliniques et à un know-how hautement spécialisé ;

- développer davantage des tests prédictifs de la réaction du patient aux traitements anticancéreux ;
- créer un partenariat pour ses produits sous forme de kit par des accords de commercialisation globaux ;
- financer des examens cliniques pour le FDA et créer des compétences internes en matière de réglementation et de remboursement ;
- étendre la capacité en laboratoires et en personnel afin de faire face aux volumes croissants d'études de validation de tests ;
- assurer la gestion active de la propriété intellectuelle ;
- si possible, constituer une petite équipe commerciale pour des produits de spécialité ;
- la Société évalue également, de façon constante, des opportunités d'acquisition d'entreprises et de technologies qu'elle estime être complémentaires à ses activités commerciales.

Les montants et le timing des dépenses réelles de la Société dépendront de nombreux facteurs, y compris le statut des efforts de développement et de commercialisation des produits de la Société, le montant des produits effectivement levés par le biais de l'offre, les montants de trésorerie reçus provenant de contrats de partenariat et d'activités d'octroi de licences. La Société n'a pas déterminé les montants qu'elle planifie de dépenser dans les domaines précédemment cités ou le calendrier de ces décaissements. Par conséquent, la direction de la Société disposera d'une importante flexibilité dans l'allocation du produit net de l'offre.

La Société a l'intention de conserver le produit qu'elle percevra dans le cadre de l'offre auprès de banques, investis en valeurs mobilières à court terme, génératrices d'intérêts et de catégorie investissements, ainsi qu'en instruments du marché monétaire, jusqu'à ce que la Société les utilise.

2.3. Intérêt des personnes physiques et morales impliquées dans l'offre

ING Belgium NV/SA détient 2.168.120 actions de la Société par le biais de son département de capital-investissement (private equity), représentant ainsi 30,63% de l'ensemble des actions émises et en circulation de la Société avant la clôture (voir également le paragraphe 3.7.1 du chapitre 3). ING Belgium NV/SA, division corporate finance, est l'un des lead managers. Dès la clôture, les actions détenues par ING Belgium NV/SA seront soumises au contrat de lock-up détaillé au paragraphe 2.8. ING Belgium NV/SA ne sera pas membre du comité pour la détermination du prix.

Aucune des actions existantes de la Société ne sera offerte dans le cadre de l'offre.

2.4. Conditions et modalités de l'offre

2.4.1. Conditions et nature de l'offre

L'offre consiste en actions nouvelles jusqu'à concurrence d'un montant maximum de 35 millions d'euros. Les actions nouvelles offertes ne bénéficieront pas d'un droit à un précompte mobilier réduit, connu sous le nom de «*Verminderde Voorheffing / Précompte Réduit*» ou «*VVPR*».

L'offre peut être majorée par un nombre supplémentaire d'actions pour un montant correspondant à un maximum de 15% des actions émises dans le cadre de l'offre principale, sous réserve de l'exercice de l'option de surallocation qui sera accordée aux lead managers pour couvrir d'éventuelles surallocations. Voyer également le paragraphe 2.7 ci-dessous. Les actions soumises à l'option de surallocation ne bénéficieront pas du statut VVPR. Dans le cas

où toutes les actions offertes ne sont pas souscrites, le conseil d'administration a le droit, mais non l'obligation, de procéder à la clôture de l'offre jusqu'à concurrence du montant des souscriptions reçu.

L'offre est soumise (i) à la constatation par le conseil d'administration que la quantité et la qualité de la souscription reçue est telle que l'offre peut être clôturée dans l'intérêt de la Société, et (ii) à la conclusion entre la Société et les lead managers d'un accord final sur les termes du contrat de prise ferme (underwriting agreement).

L'offre prend la forme d'une offre publique réalisée en Belgique et aux Pays-Bas pour les investisseurs particuliers, et d'un placement privé auprès d'investisseurs institutionnels en Belgique, aux Pays-Bas et en Europe¹.

L'offre est subdivisée en deux tranches :

- Une première tranche de 20% maximum des actions offertes (à l'exclusion des actions couvertes par l'option de surallocation attribuée aux lead managers) sera réservée aux investisseurs particuliers en Belgique et aux Pays-Bas, sous réserve de clawback ;
- Le solde des actions (y compris les actions soumises à l'option de surallocation attribuée aux lead managers) sera réservé aux investisseurs institutionnels en Belgique, aux Pays-Bas et en Europe, sous réserve de clawback.

Pour les besoins de l'offre, sont considérés comme étant des investisseurs particuliers (i) les personnes physiques résidentes en Belgique ou aux Pays-Bas et (ii) les personnes morales ayant leur siège social en Belgique ou aux Pays-Bas souscrivant à des actions pour un montant qui n'excède pas €250.000.

Les actionnaires existants n'auront aucune priorité ni droit de préférence pour la souscription ou l'allocation des actions.

Aucune tranche spéciale ne sera réservée au personnel d'OncoMethylome.

2.4.2. Prix de l'offre

Le prix de l'offre sera un prix unique exprimé en euros, applicable à tous les investisseurs, particuliers ou institutionnels.

Le prix définitif de l'offre sera déterminé dans une fourchette de prix. La fourchette de prix applicable sera publiée dans la presse financière en Belgique et aux Pays-Bas (y compris dans la cote officielle quotidienne (Officiële Prijscourant) d'Euronext Amsterdam) vers le 10 juin 2006. La Société déterminera le prix définitif de l'offre en accord avec les lead managers sur la base d'une procédure de constitution d'un carnet d'ordres («bookbuilding») durant la période de l'offre, à laquelle seuls les investisseurs institutionnels peuvent participer, et compte tenu également de divers éléments pertinents, qualitatifs et quantitatifs, y compris, de façon non-exhaustive, le nombre d'actions demandées, la taille des ordres reçus, la qualité des investisseurs passant ces ordres et les prix auxquels les ordres sont passés, de même que les conditions du marché à ce moment là. Le prix de l'offre sera déterminé dans les meilleurs délais après la clôture de la période de l'offre, qui est prévue pour le 23 juin 2006, et sera publié dans la presse financière en Belgique et aux Pays-Bas (y compris dans la cote officielle quotidienne d'Euronext Amsterdam – Officiële Prijscourant) le premier jour ouvrable bancaire suivant celui de sa détermination, qui est prévue pour le 27 juin 2006.

Les investisseurs particuliers en Belgique et aux Pays-Bas ne peuvent souscrire aux actions offertes qu'au prix définitif de l'offre. Le prix de l'offre applicable pour les investisseurs particuliers en Belgique et aux Pays-Bas ne dépassera en aucun cas le haut de la fourchette initiale, conformément à l'annonce qui sera diffusée vers le 10 juin 2006.

¹ Espace Economique Européen et la Suisse.

2.4.3. Période de l'offre

La période de l'offre commencera le 12 juin 2006 et se clôturera le 23 juin 2006 sauf clôture anticipée ou prolongation, selon ce que décidera la Société en concertation avec les lead managers. Toute clôture anticipée ou prolongation de la période de l'offre sera annoncée dans la presse financière en Belgique et aux Pays-Bas (y compris dans la cote officielle quotidienne (Officiële Prijscourant) d'Euronext Amsterdam). Dans tous les cas, la période de l'offre restera ouverte pendant au moins 5 jours ouvrables bancaires. La période de l'offre sera la même aussi bien pour les investisseurs institutionnels que pour les investisseurs particuliers.

En principe, les candidats investisseurs peuvent soumettre leurs demandes pendant la période de l'offre, sous réserve d'une clôture anticipée.

Compte tenu de ce que la période de l'offre peut être clôturée de manière anticipée, les investisseurs sont invités à soumettre leurs formulaires de souscription dans les meilleurs délais.

2.4.4. Procédure de souscription

Généralités

Les investisseurs peuvent soumettre sans frais leur souscription aux membres du syndicat. Les souscriptions n'engagent pas la Société tant qu'elles n'ont pas été acceptées, conformément aux règles d'allocation décrites ci-dessous au paragraphe 2.4.5.

Seul un formulaire de souscription par investisseur sera accepté. Si les lead managers constatent, ou ont des raisons de croire, qu'un investisseur unique a déposé plusieurs formulaires, par l'intermédiaire d'un ou de plusieurs membres du syndicat, ils peuvent ne pas tenir compte de ces formulaires de souscription. Il n'est fixé aucun montant minimum ou maximum sur le nombre d'actions qui peuvent être souscrites par formulaire de souscription.

Les investisseurs souhaitant souscrire par le biais d'intermédiaires autres que les membres du syndicat sont invités à s'informer sur les frais que ces intermédiaires pourraient réclamer et dont le paiement serait à leur seule charge.

Pour être valables, les formulaires de souscription devront être déposés au plus tard à 16h (heure de Bruxelles GMT +1) le dernier jour de la période de l'offre.

Investisseurs particuliers

Les investisseurs particuliers doivent indiquer dans leurs ordres le nombre d'actions offertes qu'ils s'engagent à souscrire. Les investisseurs particuliers ne peuvent souscrire aux actions offertes qu'au prix définitif de l'offre comme indiqué au paragraphe 2.4.2.

En Belgique, les formulaires des investisseurs particuliers peuvent être remis sans frais aux guichets des membres du syndicat. Aux Pays-Bas, les formulaires des investisseurs particuliers peuvent être remis sans frais aux guichets de leur propre banque, qui soumettra ces ordres à l'un des membres du syndicat.

Les investisseurs particuliers sont invités à déposer leurs ordres dans les meilleurs délais aux guichets des membres du syndicat en Belgique ou aux Pays-Bas. Sauf dans le cas où il y aurait lieu de publier un amendement au prospectus avant la clôture de l'offre, les ordres ne peuvent être retirés.

Investisseurs institutionnels

Les investisseurs institutionnels doivent indiquer dans leurs ordres le nombre d'actions offertes qu'ils s'engagent à acquérir, et les prix (dans la fourchette fixée) auxquels ils passent ces ordres.

Seuls les investisseurs institutionnels peuvent participer à la procédure de constitution du carnet d'ordres pendant la période de l'offre, qui court du 12 juin 2006 au 23 juin 2006, sauf clôture anticipée. Pendant la période de constitution du carnet d'ordres («bookbuilding»), les investisseurs institutionnels devront indiquer le nombre d'actions nouvelles qu'ils souhaitent acquérir ainsi que le prix proposé (à l'intérieur de la fourchette).

Les investisseurs institutionnels sont invités à introduire leurs ordres dans les meilleurs délais auprès des membres du syndicat. Sauf le cas où il y aurait lieu de publier un amendement au prospectus avant la clôture de l'offre, les ordres ne peuvent être retirés.

2.4.5. Allocation des actions

Généralités

Le nombre exact d'actions offertes allouées respectivement aux investisseurs particuliers et aux investisseurs institutionnels sera déterminé à la fin de la période de constitution du carnet d'ordres et de la période de l'offre, par les lead managers en concertation avec la Société. Elle dépendra de l'analyse quantitative et qualitative du carnet d'ordres.

Les actions seront allouées de manière équilibrée entre les investisseurs particuliers et les investisseurs institutionnels, compte tenu de la tranche de 20% réservée aux particuliers et à la tranche de 80% réservée aux investisseurs institutionnels comme décrit au paragraphe 2.4.1. ci-dessus, sans préjudice de la procédure de « clawback » décrite ci-dessous. En cas de sursouscription, l'allocation aux investisseurs particuliers et institutionnels sera réalisée sur la base d'une clé d'allocation. En cas de sursouscription des actions offertes, un traitement préférentiel pourra être donné aux souscriptions soumises aux guichets des membres du syndicat plutôt que par le biais d'autres intermédiaires financiers.

La clé d'allocation sera déterminée à la fin de la période de constitution du carnet d'ordres. Sans préjudice au traitement préférentiel potentiel donné aux ordres déposés aux guichets des membres du syndicat, tous les investisseurs particuliers se verront appliquer la même clé d'allocation, qui prendra en compte différents éléments, et en particulier le nombre d'actions souscrites. L'allocation d'actions entre investisseurs institutionnels prendra en compte d'autres éléments telle que la nature de l'investisseur concerné.

Les résultats de l'offre et la clé d'allocation pour les investisseurs particuliers seront publiés dans la presse financière en Belgique et aux Pays-Bas (y compris dans la cote officielle quotidienne (Officiële Prijscourant) d'Euronext Amsterdam) à la date d'allocation, qui est prévue pour le 27 juin 2006.

Clawback

Il est prévu qu'une tranche pouvant représenter jusqu'à 20% maximum des actions offertes effectivement allouées (à l'exclusion des actions couvertes par l'option de surallocation attribuée aux lead managers) sera réservée aux investisseurs particuliers en Belgique et aux Pays-Bas. Cependant, (i) la proportion d'actions offertes allouées à des investisseurs particuliers pourra être augmentée, éventuellement de manière significative, si les souscriptions reçues de leur part excèdent 10% des actions offertes effectivement allouées ou, à l'inverse, (ii) cette proportion pourra être réduite, mais pas à un niveau inférieur à 10% (dans la mesure où 10% de la tranche réservée aux

particuliers auront été souscrits) si la demande relative des investisseurs institutionnels, pour un prix égal ou supérieur au prix de l'offre, dépasse de manière significative celle des investisseurs particuliers.

2.4.6. Paiement, règlement et remise des actions

Le prix de l'offre doit être intégralement libéré en euros, ainsi que toute taxe de bourse applicable. Pour plus d'informations concernant les taxes applicables, voyez le paragraphe 2.12.3, «*Taxes sur les opérations de bourse*», et le paragraphe 2.12.4, «*Taxe sur la remise physique des actions au porteur*».

La date de paiement est fixée à trois jours après la date d'allocation, et est prévue pour le 30 juin 2006.

Il est prévu de remettre les actions aux souscripteurs vers le 30 juin 2006.

Toutes les actions offertes seront remises sous forme d'inscription en compte, représentées par un ou plusieurs certificats globaux qui auront été enregistrés auprès de la CIK, ainsi que par le biais d'Euroclear Bank SA/NV en tant qu'opérateur du système Euroclear (Euroclear) et de Clearstream Banking SA en tant qu'opérateur de Clearstream Luxembourg, conformément aux procédures habituelles de ces derniers en matière de règlement d'actions. La remise d'actions sera organisée au sein du dépositaire central de titres pour les Pays-Bas, Euroclear Nederland.

Comme décrit au paragraphe 2.4.7 ci-dessous, lors de la clôture de l'offre, les actions ne seront pas remises sous une forme physique mais seront disponibles exclusivement sous forme d'inscription en compte.

2.4.7. Forme des actions

Toutes les actions offertes seront assorties des mêmes droits et avantages y afférents que les autres actions de la Société. Pour une description complémentaire des actions de la Société et des droits y afférents, voyez le paragraphe 3.4.2, «*Description des droits attachés aux actions*», et le chapitre 3, «*Informations générales sur OncoMethylome et sur son capital*».

Comme indiqué au paragraphe 2.4.6 ci-dessus, toutes les actions seront livrées sous la forme d'une inscription en compte, représentée par un ou plusieurs certificats globaux qui auront été déposés auprès de la CIK qui en sera le dépositaire pour le compte des personnes bénéficiaires des actions.

Au moment de leur remise, les actions seront dès lors des titres au porteur sous forme d'inscription en compte. Les actions ne pourront pas encore être remises sous une forme physique. Les certificats physiques seront disponibles dans les meilleurs délais et au plus tard trois mois après le premier jour de cotation. Ils seront disponibles sous la forme de certificats physiques représentant 1, 10 ou 100 actions ou toute autre coupure que la Société sera capable d'imprimer, avec les coupons no.1 et suivants attachés. Jusqu'au moment de leur livraison sous forme physique, les actions au porteur seront représentées par un certificat global et seules des opérations par inscription en compte seront possibles.

Les actionnaires demandant la livraison physique d'actions au porteur doivent prendre en considération des frais de livraison s'élevant à €12,50 (+TVA) pour la remise en Belgique aux guichets de ING Belgium NV/SA et de €20,00 (+TVA) aux guichets de Fortis Bank NV/SA. La remise physique d'actions aux guichets des membres du syndicat aux Pays-Bas ne sera pas possible. Les actionnaires sont invités à s'informer quant aux différents frais que les autres institutions financières pourraient mettre à leur charge et que les actionnaires devront supporter eux-mêmes.

De plus, une taxe sur la livraison physique des actions au porteur équivalente à 0,6% du prix d'achat sera due. Voyez également le paragraphe 2.12.4. ci-dessous.

Pour les actionnaires optant pour des actions nominatives, les actions seront inscrites dans le registre des actionnaires de la Société. Les titulaires d'actions nominatives peuvent à tout moment demander que leurs actions nominatives soient converties en actions au porteur et vice versa. Tout coût lié à la conversion des actions nominatives en titres au porteur sera supporté par l'actionnaire. Toutes les actions pour lesquelles aura été demandée une remise physique au porteur au plus tard le 31 décembre 2007 peuvent rester au porteur jusqu'au 1^{er} janvier 2013 au plus tard, après quoi elles seront converties en actions dématérialisées ou enregistrées, au choix de leur propriétaire.

Conformément à la loi belge du 14 décembre 2005 sur l'abolition des actions au porteur, toutes les actions pour lesquelles la remise physique au porteur n'a pas été réclamée avant le 1^{er} janvier 2008 sera automatiquement convertie en actions dématérialisées à compter du 1^{er} janvier 2008.

Toutes les actions offertes seront entièrement libérées au moment de leur remise, et sont librement transférables.

2.4.8. Dividendes

Droit aux dividendes

Les actions offertes donneront droit à une partie des bénéfices à compter du 1^{er} janvier 2006 et en conséquence donneront droit aux éventuels dividendes pour l'exercice clôturé le 31 décembre 2006 et pour les exercices comptables suivants. Pour plus d'informations sur la déclaration et le paiement des dividendes, voyez également le paragraphe 2.12.1. «*Dividendes*».

Politique de distribution de dividendes

La Société n'a jamais déclaré ou payé de dividendes. À l'issue de cette offre, la politique de dividendes de la Société sera déterminée et pourra changer le cas échéant par décision du conseil d'administration de la Société. Toute déclaration de dividendes sera basée sur les bénéfices de la Société, sa situation financière, ses besoins en capitaux et d'autres facteurs considérés comme importants par le conseil d'administration. Ni le droit belge, ni les statuts de la Société n'imposent que la Société distribue des dividendes. Actuellement, le conseil d'administration prévoit de reporter tout bénéfice éventuel qui sera généré par les activités de la Société pour l'affecter au développement et à la croissance de son activité ; il ne prévoit pas de payer de dividendes aux actionnaires dans un avenir proche.

2.5. Cotation et premières négociations

Une demande a été introduite en vue de l'admission de toutes les actions de la Société sur l'Eurolist by Euronext Brussels et Euronext Amsterdam, y compris les actions soumises à l'option de surallocation attribuée aux lead managers, ainsi que de toutes les actions à émettre lors de l'exercice des warrants existants.

Les actions devraient être cotées sous le numéro de code et le symbole international ISIN BE 0003844611 et ONCOB sur l'Eurolist by Euronext Brussels et le symbole ONCOA sur l'Eurolist by Euronext Amsterdam. La Société s'attend à voir la cotation commencer vers le 27 juin 2006, c.-à-d. la date d'allocation, mais avant la date de clôture de l'offre, lorsque les actions offertes sont remises aux actionnaires. Voyez également le contrat de prise ferme (underwriting agreement) auquel il est fait référence au paragraphe 2.6.

Préalablement à la date de clôture et à la livraison des actions aux investisseurs, celles-ci seront cotées et négociées sur une base « if-and-when-issued ». Les investisseurs qui souhaitent effectuer des opérations sur les actions de la

Société avant la date de clôture prévue, que ces opérations soient effectuées sur l'Eurolist by Euronext Brussels ou Euronext Amsterdam ou autrement, doivent être attentifs au fait que la date de clôture pourrait ne pas avoir lieu le 30 juin 2006, ou pourrait ne pas avoir lieu du tout, si certaines conditions mentionnées dans le contrat de prise ferme ne sont pas remplies, ou s'il n'y a pas été renoncé ou si elles ne sont pas survenues avant ou à cette date. Ces conditions comprennent la réception des attestations par certains cadres de la Société, («officers' certificates») et des avis juridiques («legal opinions») et ces événements comprennent aussi la suspension des négociations sur l'Eurolist by Euronext Brussels ou Euronext Amsterdam ou toute modification négative significative de la condition financière de la Société ou des activités commerciales de celle-ci ou des marchés financiers. Euronext Brussels et Euronext Amsterdam ont indiqué qu'ils annuleront toutes les transactions intervenues si les actions offertes ne sont pas émises à la date de clôture prévue et qu'elles ne pourront être tenues responsables d'aucun dommage découlant de la cotation et des échanges sur une base "if-and-when-issued" à compter de la date de cotation jusqu'à la date de clôture prévue.

Avant la cotation des actions, il n'y avait pas de marché public pour les actions offertes.

2.6. Underwriting agreement

Sous réserve du droit des parties impliquées dans l'underwriting agreement de ne pas signer un tel contrat, il est prévu que la Société et les lead managers concluent un underwriting agreement au plus tard lors de la détermination du prix définitif de l'offre, qui est prévue pour le 23 juin 2006. La signature de ce contrat peut dépendre de différents facteurs comprenant, de façon non-exhaustive, les circonstances de marché et les résultats de la constitution du carnet d'ordres («bookbuilding procedure»).

Dans le contrat de prise ferme, il est prévu que la Société fasse certaines déclarations et garanties et accepte de tenir les lead managers quittes de certains engagements.

Sous réserve des modalités du contrat de prise ferme, les lead managers acceptent, de façon individuelle et non solidaire, de souscrire en leur propre nom mais pour le compte des investisseurs particuliers et institutionnels les pourcentages suivants des actions offertes en vue de distribuer immédiatement ces actions aux investisseurs concernés:

- ING Belgium NV/SA 50%
- Fortis Bank NV/SA 50%

Les lead managers distribueront les actions, pour autant qu'elles aient été préalablement émises, en anticipant sur le moment de leur émission, et en supposant qu'elles seront remises et acceptées («when, as and if delivered to and accepted by them»), et sous réserve de l'accomplissement ou de la renonciation des conditions dont il est attendu qu'elles soient contenues dans le contrat de prise ferme, telles que la réception par les lead managers d'attestations de certains cadres de la Société («officers' certificates»), ainsi que d'avis juridiques («legal opinions»).

Il est aussi prévu que le contrat de prise ferme prévoira qu'en cas de survenance de certains événements, tels que la suspension des négociations sur Eurolist by Euronext Bruxelles ou Euronext Amsterdam, une modification significative de nature négative de la situation financière de la Société, des activités commerciales de celle-ci ou des marchés financiers, ou tout autre cas de force majeure, les lead managers auront le droit, à certaines conditions et après consultation avec la Société, de se retirer du contrat de prise ferme et de l'offre avant la remise des actions.

2.7. Option de surallocation et stabilisation

Dans le cadre de l'offre, les lead managers peuvent, à compter de la date du premier jour de cotation jusqu'à 30 jours après la date de clôture, exercer l'option de surallocation ou effectuer des opérations qui stabilisent ou maintiennent le cours des actions à des niveaux supérieurs à ceux qui auraient autrement prévalu dans le marché. À cette fin, Fortis Bank NV/SA agira en tant qu'agent de stabilisation pour les lead managers. Cette possibilité existera que l'offre soit souscrite en totalité ou non. De telles transactions, le cas échéant, peuvent être effectuées sur l'Eurolist by Euronext Brussels ou Euronext Amsterdam, sur le marché de gré à gré ou autrement. Il n'y a aucune certitude qu'une telle stabilisation sera effectuée, et si tel est le cas, cette opération peut être interrompue à tout moment, et, en tous cas, sera interrompue 30 jours après la date de clôture. La stabilisation sera effectuée conformément à la législation en vigueur (et notamment le Règlement européen 2273/2003).

Si les lead managers prennent une position à découvert sur les actions dans le cadre de l'offre, ils peuvent réduire cette position à découvert en achetant des actions sur le marché. Les acquisitions d'actions visant à stabiliser le cours ou à réduire une position à découvert peuvent avoir pour effet de porter le cours des actions de la Société à un niveau supérieur à ce qu'il aurait été en l'absence de ces acquisitions. Ni la Société, ni les lead managers ne donnent aucune assurance ou prévision que ce soit quant au sens ou à l'ampleur des effets que peuvent produire les opérations décrites ci-avant sur le cours des actions.

Les lead managers peuvent aussi décider de réduire toute position à découvert en exerçant tout ou partie de l'option de surallocation qui leur a été accordée. Cette option de surallocation sera exerçable à compter du premier jour de cotation jusqu'à 30 jours après la date de clôture.

L'option de surallocation portera sur un nombre total d'actions, au prix définitif de l'offre, représentant au maximum 15% des actions allouées dans l'offre principale.

Afin de couvrir toute surallocation avant l'exercice de l'option de surallocation, il est prévu que les lead managers concluront un contrat de prêt d'actions avec un ou plusieurs actionnaires existants.

2.8. Intentions des actionnaires

2.8.1. Actionnaires cédants

Aucune action détenue par un des actionnaires existants de la Société n'est offerte. Toutes les actions offertes sont des actions nouvelles.

2.8.2. Accords de lock-up et de blocage («standstill»)

Le nombre d'actions disponibles à la vente sur le marché à la suite de l'admission à la cote des actions de la Société sera limité par différentes restrictions relatives au transfert des actions. Ces restrictions peuvent être résumées comme suit:

- En vertu du plan d'option sur actions approuvé par le conseil d'administration le 11 mai 2004 (voir également le paragraphe 3.5 du chapitre 3), aucun des warrants ne peut être exercé pendant la période qui commence à la date de la cotation des actions de la Société sur l'Eurolist by Euronext Brussels ou Euronext Amsterdam et qui prend fin 6 mois plus tard.
- En vertu du plan d'option sur actions approuvé par le conseil d'administration le 8 mars 2006 (voyez également le paragraphe 3.5 du chapitre 3), toute action émise avant ou après la date de cotation des actions de la Société sur l'Eurolist by Euronext Brussels ou Euronext Amsterdam à la suite de l'exercice de warrants ne sera pas transférable pendant la période qui commence à la date de cotation des actions de la Société sur l'Eurolist by Euronext Brussels ou Euronext Amsterdam et qui se clôture 6 mois plus tard.

- Tous les actionnaires existants ont conclu un accord de lock-up séparé. En vertu de cet accord, ces actionnaires ont accepté qu'aucune de leurs actions et des warrants en circulation à la date de cotation des actions de la Société sur l'Eurolist by Euronext Brussels ou Euronext Amsterdam, ni aucune des actions à émettre à la suite de l'exercice desdits warrants ne sera transférable pendant la période qui commence à la date de cotation des actions de la Société sur l'Eurolist by Euronext Brussels ou Euronext Amsterdam et qui se clôture 12 mois plus tard. Cette restriction ne s'applique pas aux transferts aux successeurs légaux. La restriction ne s'applique pas davantage aux cessions privées en vertu desquelles le cessionnaire adhère à la restriction de transmissibilité, ni aux cessions organisées d'actions qui sont autorisées par les lead managers et qui sont effectuées par les actionnaires qui, à ce moment, détiennent 30% des actions qui sont soumises à la restriction contractuelle de transfert. Enfin, la restriction ne s'appliquera pas davantage aux actions qui devront être prêtées par un ou plusieurs actionnaires existants aux lead managers afin de couvrir les surallocations avant tout exercice de l'option de surallocation (voyez également le paragraphe 2.7. ci-dessus), étant entendu que les actions qui doivent être restituées à ces actionnaires prêteurs seront soumises au contrat de lock-up décrit ci-dessus.
- La Société a conclu avec les lead managers un contrat de « standstill » en vertu duquel la Société, sous réserve de certaines exceptions ou de l'accord préalable des lead managers, s'abstiendra d'émettre de nouvelles actions ou d'autres titres pendant une période qui commencera à la date d'admission à la cote des actions de la Société sur l'Eurolist by Euronext Brussels et Euronext Amsterdam, et qui prendra fin 12 mois plus tard.

2.8.3. Intentions des actionnaires lors de l'offre et après l'offre

À la connaissance de la Société, tous les pactes d'actionnaires existants ont été résiliés avec effet au premier jour de cotation. La Société n'a pas connaissance de la conclusion de nouveaux pactes d'actionnaires ou du fait que l'un des actionnaires existants ou des membres de son management, organes de supervision ou d'administration ont l'intention de souscrire les actions offertes ou que toute personne a l'intention de souscrire plus de 5% des actions offertes.

2.9. Frais et rémunération des intermédiaires

Les coûts de l'offre à charge de la Société pour l'exercice en cours sont estimés à environ 6,9% du montant de l'offre. Ces coûts comprennent des coûts juridiques, d'audit, de conseil, des coûts administratifs, des coûts de publications légales et d'impression des actions et du prospectus et d'autres coûts (€907.500), la rémunération du CBFA (€15.690), les commissions initiales dues à Euronext Brussels et à Euronext Amsterdam, ainsi que les commissions de gestion, de prise ferme et de placement (estimées à €1.497.000 ou €1.625.000) selon que l'option de surallocation sera ou non exercée. Les commissions de placement sont, dans une certaine mesure, réparties entre tous les intermédiaires financiers qui enregistrent des souscriptions et des demandes dans le cadre de l'offre décrite dans ce prospectus.

2.10. Service financier

Le service financier relatif aux actions de la Société sera fourni en Belgique par les lead managers sans frais pour les actionnaires. En cas de changement par la Société de sa politique en cette matière, ce changement sera annoncé dans la presse financière belge.

Le service financier relatif aux actions de la Société sera fourni aux Pays-Bas par le Listing Agent (agent d'admission à la cote) sans frais pour les actionnaires. Le listing agent interviendra également en tant qu'agent payeur aux Pays-Bas. Si la Société devait modifier sa politique en la matière, elle en ferait l'annonce dans la presse financière aux Pays-Bas (y compris dans la cote officielle des cours d'Euronext Amsterdam – Officiële Prijscourant).

2.11. Loi applicable et tribunaux compétents

L'offre est soumise au droit belge. Les cours et tribunaux de Bruxelles seront seuls compétents dans le cadre de litiges relatifs à l'offre.

2.12. Fiscalité belge

Les paragraphes ci-dessous résument certaines conséquences de l'acquisition, la propriété et la vente d'actions de la Société en droit fiscal belge. Ce résumé se base sur les lois fiscales et les interprétations administratives en vigueur en Belgique telles qu'actuellement en vigueur et, sous réserve de modifications en droit belge, y compris de changements avec effet rétroactif. Le présent résumé ne prend pas en compte et n'aborde pas le droit fiscal d'autres pays que la Belgique et ne prend pas en compte les circonstances particulières propres à chaque investisseur. Les investisseurs potentiels sont invités à consulter leurs propres conseillers quant aux implications fiscales belges et étrangères relatives à l'acquisition, la propriété et la vente d'actions.

Aux fins de la présente synthèse, un résident belge est un particulier soumis à l'impôt belge des personnes physiques (c.-à-d. un particulier qui a son domicile en Belgique ou le siège de sa fortune en Belgique, ou une personne assimilée à un résident belge), une société soumise à l'impôt belge des sociétés (c.-à-d. une société dont le siège social, l'établissement principal, le siège administratif ou le siège de gestion est établi en Belgique) ou une entité juridique soumise à l'impôt belge des personnes morales (c.-à-d. une entité juridique autre qu'une société soumise à l'impôt des sociétés, dont le siège social, l'établissement principal, le siège administratif ou le siège de gestion en Belgique). Un non-résident belge est une personne qui n'est pas un résident belge.

2.12.1. Dividendes

Pour l'impôt belge sur les revenus, les montants bruts de toutes les distributions effectuées par la Société à ses actionnaires sont, de façon générale, taxés comme dividendes, à l'exception du remboursement du capital libéré effectué conformément au Code belge des sociétés dans la mesure où le capital est qualifié de capital «fiscal». Le montant brut payé par la Société pour rembourser ses actions et le montant brut des distributions effectuées par la Société à ses actionnaires en conséquence de la liquidation partielle ou totale de la Société est aussi, de façon générale, considéré comme dividende, dans la mesure où le paiement dépasse le montant du capital fiscal libéré de la Société. Généralement, un précompte mobilier belge de 10% est prélevé sur de tels remboursements et boni de liquidation.

D'une manière générale, un précompte mobilier belge de 25% (à l'heure actuelle) est prélevé sur les dividendes. Dans certaines circonstances, le précompte mobilier de 25% est réduit à 15%. La législation nationale belge prévoit cependant une exemption du précompte mobilier belge dans certains cas. Les actions existantes de la Société (à l'exception des actions qui seront émises par la Société lors de l'exercice de warrants antérieurement émis) ne bénéficieront pas du précompte mobilier à 15%. Les actions de la Société qui seront émises lors de l'exercice de warrants antérieurement émis devraient bénéficier du précompte mobilier à 15% jusqu'au moment où elles sont effectivement cotées ou bien qu'elles ne seront plus des actions nominatives. Les actions offertes ne bénéficieront pas du précompte mobilier à 15%.

Si le dividende est payé par le biais d'une institution financière belge, cette institution doit retenir le précompte susvisé le cas échéant.

Pour les investisseurs privés qui sont des résidents belges et pour les personnes morales faisant l'objet de l'impôt sur les personnes morales, le précompte mobilier belge est généralement libératoire sur les revenus provenant de dividendes. La base taxable est le montant des dividendes payés. Si un investisseur privé choisit de déclarer le revenu des dividendes sur sa déclaration à l'impôt des personnes physiques, il sera taxé distinctement sur ce

revenu au taux de 25% ou, le cas échéant, au taux réduit de 15%, majoré des centimes additionnels communaux, ou au taux progressif de l'impôt des personnes physiques en tenant compte des autres revenus déclarés par le contribuable, s'il est inférieur. Si le taux applicable est le taux d'impôt progressif, l'impôt sur le revenu dû est également majoré des centimes additionnels communaux.

Si une entité juridique soumise à l'impôt belge sur les personnes morales a perçu un dividende hors de Belgique, elle doit payer le précompte mobilier elle-même et déclarer le dividende sur sa déclaration d'impôts annuelle.

Pour les sociétés résidentes belges et pour les sociétés dont la résidence fiscale est située hors de Belgique détenant les actions de la Société par un établissement permanent ou une base fixe en Belgique, les dividendes bruts perçus, y compris le précompte mobilier, seront ajoutés à leurs revenus imposables, qui sont, en principe, taxés au taux général de l'impôt des sociétés dont le taux actuel est de 33,99%. Des taux plus bas peuvent être d'application dans certaines circonstances. Si une telle société détient, au moment de la distribution des dividendes, une participation en actions d'un minimum de 10% dans le capital de la Société, ou une participation en actions d'une valeur d'achat d'un minimum de €1.200.000, alors 95% du dividende brut perçu peut être, en principe, (sous réserve de certaines limitations dans certains cas), déduits du revenu imposable («déduction pour dividendes perçus»), à condition que la participation en actions dans la Société ait la nature d'immobilisation financière et que la participation soit détenue en pleine propriété pour une période ininterrompue d'au moins un an.

Certaines des conditions susmentionnées ne s'appliqueront pas à certaines sociétés d'investissement ainsi qu'à certaines institutions financières et compagnies d'assurances.

Les sociétés résidentes belges et les sociétés dont la résidence fiscale est située hors de Belgique, et détenant les actions de la Société par un établissement permanent ou une base fixe en Belgique, ont droit, dans certaines conditions, à compenser le précompte mobilier belge sur les dividendes avec leur dette d'impôt sur les sociétés, et de réclamer le remboursement du précompte mobilier belge qui excède cette dette.

Un actionnaire non résident, qui ne détient pas d'actions de la Société par l'intermédiaire d'un établissement stable ou d'une base fixe en Belgique, ne fera l'objet d'aucune autre taxation que le précompte mobilier relatif aux dividendes, qui est, en principe, libératoire en Belgique. Le droit fiscal belge établit certaines exceptions relatives au précompte mobilier sur les dividendes distribués en Belgique à des investisseurs non résidents. Dans le cas où aucune exemption n'est d'application conformément au droit belge, le précompte mobilier belge peut être éventuellement réduit pour les investisseurs qui ne sont pas résidents au sens des éventuels traités évitant la double imposition conclu entre l'État belge et le pays de résidence de l'actionnaire non résident de la Société.

2.12.2. Plus-values et moins-values

Les investisseurs particuliers qui sont résidents belges ne sont pas soumis, en principe, à l'impôt des personnes physiques sur les plus-values réalisées lors de la vente, l'échange ou tout autre transfert d'actions sauf si la plus-value résulte de spéculations ou ne peut être considérée comme le résultat de la gestion normale d'un patrimoine privé. Si la plus-value est réalisée lors de la cession à des résidents de l'UE d'actions appartenant à une participation importante de 25% ou plus, la plus-value ne doit normalement pas être taxable parce que la Cour Européenne de justice a estimé le 8 juin 2004 que la disposition légale belge stipulant que cette plus-value était taxable est incompatible avec la liberté de circulation des capitaux et la liberté d'établissement établies par le Traité des Communautés Européennes. Le législateur belge n'a toutefois pas encore indiqué comment il compte amender la disposition légale belge afin de la rendre compatible au Traité des Communautés Européennes. Toutefois, si la plus-value sur ces participations importantes est réalisée lors de la vente à un résident hors Union Européenne, elle sera en principe taxable au taux de 16,5%.

Les entités juridiques soumises à l'impôt belge sur les personnes morales ne sont en principe pas soumises à l'impôt belge sur les plus-values réalisées lors de la vente, de l'échange ou de tout autre transfert d'actions.

Les sociétés résidentes belges et les sociétés ayant leur résidence fiscale en dehors de la Belgique, qui détiennent des actions par l'intermédiaire d'un établissement stable ou d'une base fixe en Belgique, ne sont généralement pas soumises en Belgique à l'impôt sur les plus-values réalisées lors de la cession, de l'échange ou du transfert d'actions.

À l'inverse, les moins-values réalisées lors de la vente, de l'échange, du remboursement ou de tout autre transfert d'actions ne sont généralement pas déductibles en droit belge.

Un actionnaire non résident qui ne détient pas des actions par l'intermédiaire d'un établissement stable ou d'une base fixe en Belgique, n'est généralement pas soumis à l'impôt belge sur les plus-values réalisées lors de la cession, de l'échange ou du transfert d'actions.

2.12.3. Taxe sur les opérations de bourse

L'achat et la vente et toute autre acquisition et cession à titre onéreux en Belgique, par l'entremise d'un «intermédiaire professionnel», d'actions existantes (marché secondaire) fait l'objet d'une taxe sur les opérations boursières, s'élevant généralement à 0,17% du prix de la transaction, plafonnée à €500 par opération et par partie. Aucune taxe sur les opérations de bourse n'est due lors de l'émission d'actions nouvelles (marché primaire).

Les personnes suivantes, dans tous les cas, sont exemptées de la taxe sur les opérations de bourse: (i) les intermédiaires professionnels visés aux articles 2, 9° et 10° de la loi du 2 août 2002 relative à la surveillance du secteur financier et aux services financiers, agissant pour leur propre compte ; (ii) les sociétés d'assurances visées à l'article 2, § 1er, de la loi du 9 juillet 1995 relative au contrôle des entreprises d'assurances, agissant pour leur propre compte ; (iii) les fonds de pension visés à l'article 2, § 3, 6°, de la loi du 9 juillet 1995 relative au contrôle des entreprises d'assurances, agissant pour leur propre compte ; (iv) les organismes de placements.

Les actions existantes (empruntées) qui sont utilisées à des fins de surallocation, le cas échéant, seront allouées par priorité aux investisseurs exemptés de la taxe sur opérations de bourse.

2.12.4. Taxe sur la livraison matérielle des titres au porteur

Une taxe est généralement levée sur la livraison matérielle des actions au porteur acquises à titre onéreux sur le marché secondaire par le biais d'un intermédiaire professionnel en Belgique. La taxe est égale à 0,6% du prix d'acquisition. La taxe est également perçue sur la livraison matérielle d'actions au porteur en Belgique en cas de retrait des actions d'un dépôt à découvert ou suite à la conversion d'actions nominatives en actions au porteur.

Conformément à la loi belge du 14 décembre 2005 sur l'abolition des actions au porteur, toutes les actions pour lesquelles la livraison physique au porteur n'a pas été réclamée avant le 1^{er} janvier 2008 sera automatiquement convertie en actions dématérialisées à compter du 1^{er} janvier 2008.

Aucune taxe sur la livraison matérielle des titres au porteur n'est due au moment de l'émission des actions nouvelles.

2.13. Fiscalité néerlandaise

La synthèse ci-dessous décrit les principales conséquences de l'acquisition, la propriété, le remboursement et la vente d'actions de la Société en droit fiscal néerlandais. Cette synthèse traite des porteurs d'actions de la Société, résidents néerlandais ou présumés résider aux Pays-Bas (y compris les particuliers non résidents qui détiennent des

actions de la Société et qui ont opté pour une taxation en tant que résident des Pays-Bas), ainsi que des porteurs d'actions de la Société qui ne sont pas résidents aux Pays-Bas, qui détiennent leurs actions de la Société soit par le biais d'un établissement stable situé aux Pays-Bas soit par le biais d'une entreprise gérée aux Pays-Bas dans laquelle un détenteur a le droit à une part des bénéfices ou du capital.

Cette synthèse ne prétend pas décrire de manière exhaustive l'ensemble des considérations fiscales applicables aux Pays-Bas qui pourraient être pertinentes pour la décision d'acquérir, de détenir et de céder les actions de la Société. Les candidats acquéreurs d'actions offertes devraient consulter un conseiller professionnel pour ce qui concerne les conséquences fiscales d'un investissement dans les actions de la Société. La discussion de certaines taxes néerlandaises décrites ci-dessous n'y figure qu'à des fins d'information générale exclusivement. Cette synthèse est basée sur la législation fiscale néerlandaise, la jurisprudence, les traités, les règlements, réglementations et documents similaires, en vigueur à la date du présent prospectus, sans préjudice d'autres amendements introduits à une date ultérieure et mis en œuvre avec effet rétroactif.

Cette synthèse n'aborde pas les conséquences fiscales aux Pays-Bas pour un particulier porteur d'actions de la Société qui détient une participation notable (*aanmerkelijk belang*) dans la Société, au sens du paragraphe 4.3 de la loi de 2001 sur l'impôt sur le revenu. De manière générale, un porteur d'actions de la Société détient une participation substantielle dans la Société s'il détient, seul ou avec son ou sa partenaire (terme défini par voie réglementaire) ou certaines autres personnes apparentées, directement ou indirectement (i) une participation de 5% au moins du capital social total de la Société ou de 5% au moins du capital pour une catégorie donnée d'actions émises par la Société, ou (ii) les droits d'acquérir, directement ou indirectement une telle participation, ou (iii) certains droits de partage de bénéfices dans la Société. Un porteur d'actions détient une participation notable dans la Société si certains parents de ce porteur ou de son/sa partenaire détiennent également une participation notable dans la Société. Si un actionnaire ne détient pas une participation notable, une participation présumée notable sera présente si une (partie d'une) participation notable a été cédée ou est présumée avoir été cédée d'une base non comptabilisée.

La présente synthèse n'aborde pas davantage les conséquences fiscales aux Pays-Bas pour une entité qui (i) n'est pas soumise, ou qui est exemptée, en tout ou en partie, de l'impôt néerlandais des sociétés et (ii) un organisme de placement (*beleggingsinstelling*) tel que défini dans la loi néerlandaise de 1969 sur l'impôt des sociétés.

Aux fins des principales conséquences fiscales aux Pays-Bas décrites ici, il est supposé que la Société n'est ni un résident ni présumé être un résident des Pays-Bas en matière d'impôt néerlandais.

2.13.1. Retenue à la source aux Pays-Bas

Aucun impôt retenu à la source n'est dû aux Pays-Bas lors de paiements relatifs aux actions de la Société.

2.13.2. Impôt des sociétés et impôt des personnes physiques

Les revenus provenant de la Société et les plus-values réalisées lors de la cession, du transfert ou de l'aliénation d'actions de la Société par une entité soumise à l'impôt néerlandais des sociétés sont en principe soumis à l'impôt des sociétés aux Pays-Bas. Si les actions de la Société détenues par une entité ont la nature de participation (*deelneming*) au sens de l'article 13 de la Loi de 1969 sur l'impôt des sociétés, les revenus provenant de la Société et les plus-values réalisées lors de la cession, du transfert ou de l'aliénation d'actions de la Société sont exemptés de l'impôt des sociétés aux Pays-Bas.

Si le porteur d'actions de la Société est un particulier, résident néerlandais ou présumé résider aux Pays-Bas à des fins fiscales (y compris le particulier non résident porteur d'actions de la Société qui a opté pour la taxation

en tant que résident des Pays-Bas), le revenu dérivé d'actions de la Société et les plus-values réalisées lors du remboursement et de l'aliénation d'actions de la Société sont taxables aux taux progressifs prévus par la loi de 2001 sur l'impôt sur le revenu, si :

- (i) le porteur d'actions de la Société a une entreprise ou une participation dans une entreprise à laquelle les actions de la Société sont attribuables ; ou
- (ii) les revenus ou plus-values qui ont la nature de « produits d'activités diverses » au sens du paragraphe 3.4 de la loi de 2001 sur l'impôt sur les revenus, ce qui comprend les activités relatives aux actions de la Société qui dépassent une gestion de patrimoine active « normale » (*normaal, actief vermogensbeheer*).

Si ni la condition (i) ni la condition (ii) ne s'applique à un actionnaire individuel, le revenu réel provenant des actions de la Société et les plus-values réelles réalisées pour les actions de la Société ne seront pas taxables. En revanche, cet actionnaire de la Société sera taxé à un taux forfaitaire de 30% sur les revenus fictifs d'épargne et de placements (*sparen en beleggen*) au sens du paragraphe 5.1 de la loi de 2001 sur l'impôt sur les revenus. Ce revenu fictif s'élève à 4% du montant moyen, de la « base de rendement » du contribuable (*rendementsgrondslag*) au sens de l'article 5.3 de la loi de 2001 sur l'impôt sur les revenus au début de l'année civile et sa « base de rendement » à la fin de l'année civile, dans la mesure où cette moyenne dépasse un certain seuil. La juste valeur de marché des actions de la Société sera incluse dans la « base de rendement » du particulier.

Si le porteur d'actions de la Société n'est pas un résident des Pays-Bas, alors que les actions de la Société que détient cette personne sont attribuables soit à un établissement stable situé aux Pays-Bas ou à une entreprise gérée aux Pays-Bas dans laquelle cette personne dispose d'un droit sur une part de ses profits ou de son capital, le revenu provenant des actions de la Société et les plus-values réalisées lors du remboursement et de la cession des actions de la Société sont en principes soumises à l'impôt des sociétés ou des personnes physiques aux Pays-Bas.

Certains traités peuvent réduire la souveraineté des Pays-Bas en matière de perception d'impôts.

2.13.3. Impôts sur les donations ou les successions

Généralement, les impôts sur les donations ou les successions sont dus aux Pays-Bas dans le cadre de l'acquisition d'actions de la Société à la suite d'une donation, d'un legs ou du décès d'une personne détentrice d'actions de la Société qui est un résident ou présumée être un résident des Pays-Bas aux fins de l'impôt sur les donations ou les successions aux Pays-Bas au moment de la donation ou du décès.

Un particulier de nationalité néerlandaise est présumé résident des Pays-Bas aux fins de l'impôt néerlandais sur les donations et les successions s'il ou si elle a été résident(e) des Pays-Bas durant la période de dix ans qui précède la donation ou le décès. Un particulier de toute autre nationalité est présumé résident des Pays-Bas aux fins de l'impôt néerlandais sur les donations et les successions s'il ou si elle a été résident(e) des Pays-Bas à un moment donné pendant la période de douze mois qui précède la donation ou le décès.

En outre, les impôts sur les donations ou les successions sont aussi dus aux Pays-Bas dans le cadre de l'acquisition d'actions de la Société à la suite d'une donation, d'un legs ou du décès d'une personne détentrice d'actions de la Société si les actions de la Société qu'elle détenait sont attribuables soit à un établissement permanent situé aux Pays-Bas soit à une entreprise gérée aux Pays-Bas, dont le porteur des actions a droit à une part des bénéfices ou du capital. Dans ce cas, la valeur des actions de la Société est soumise à l'impôt sur les transferts (*recht van overgang*) aux Pays-Bas au moment de la donation ou du décès du porteur des actions.

Certains traités peuvent réduire la souveraineté des Pays-Bas en matière d'impôts sur les donations et les successions.

2.13.4. Autres taxes et droits

Il n'est pas prélevé aux Pays-Bas de droit d'enregistrement, de droit de douane, de taxe de transfert, de droit de timbre ou autre taxe ou droit documentaire similaire auprès d'un porteur d'actions de la Société dans le cadre de la souscription, de l'émission, du placement, de l'allocation ou de la livraison d'actions de la Société.

2.13.5. Taxe sur la valeur ajoutée

En général, aucune taxe néerlandaise sur la valeur ajoutée ne sera due dans le cadre de l'émission des actions de la Société ni pour les distribution ou autres paiements relatifs aux actions de la Société.

3. INFORMATIONS GÉNÉRALES RELATIVES À ONCOMETHYLOME ET À SON CAPITAL SOCIAL

3.1. Généralités

OncoMethylome Sciences SA a été constituée le 10 janvier 2003 pour une durée illimitée. La Société a la forme juridique d'une société anonyme (SA) de droit belge. Conformément au Code belge des sociétés, la responsabilité des actionnaires est limitée au montant de leur apport respectif au capital de la Société. La Société a établi son siège social à l'adresse Tour 5 GIGA, Avenue de l'Hôpital 11, B-4000 Liège, Belgique. La Société est enregistrée au Registre des personnes morales (RPM) sous le numéro de société RPM 0479 292.440 (Liège). La Société peut être contactée par téléphone au numéro +32.4 364.20.70.

Le chapitre 3 résume l'objet social, le capital social et la structure d'entreprise de la Société et les droits réels de ses actionnaires conformément au droit belge et aux statuts de la Société. Ce chapitre se base sur les statuts de la Société, modifiés par l'assemblée générale des actionnaires du 23 mai 2006, qui entreront en vigueur dès la réalisation de l'offre et l'admission à la cote des actions de la Société.

Lors de l'assemblée du 23 mai 2006, l'assemblée générale des actionnaires de la Société a adopté, entre autres choses, les résolutions suivantes :

- un amendement de l'article des statuts relatifs à l'objet social de la Société ;
- la décision d'augmenter le capital social de la Société dans le cadre de l'offre et de la cotation projetées, ainsi que la création d'une option de surallocation (voir également le paragraphe 2.1 du chapitre 2) ;
- la décision de supprimer les catégories existantes d'actions et la conversion de toutes les actions en actions ordinaires, la décision d'annuler les warrants anti-dilution ainsi que la décision d'amender les conditions générales régissant les warrants existants de la Société afin de prendre en compte l'annulation de toutes les catégories d'actions ;
- la décision d'amender et de reformuler les statuts en vue de l'admission à la cote projetée de la Société, et notamment la décision d'habiliter le conseil d'administration à majorer le capital social dans le cadre du capital autorisé ;
- une scission d'actions créant cinq (5) actions nouvelles pour une (1) action ancienne ;
- une réduction formelle de capital, sous réserve de la conclusion de l'offre, par l'incorporation des pertes de la Société (pour un montant total de €10.217.809,00), sans annulation d'actions.

L'annulation des catégories existantes d'actions et les amendements correspondants des conditions générales des warrants, ainsi que l'amendement et la reformulation des statuts de la Société sont soumis à la réalisation de l'offre et de l'admission des actions de la Société sur Eurolist by Euronext Brussels et Euronext Amsterdam.

La description ci-après n'est qu'un résumé et n'a pas pour objectif de donner un aperçu complet des statuts, ni de toutes les dispositions pertinentes du droit belge. Il ne doit pas davantage être considéré comme un avis juridique sur ces matières. La description ci-dessous suppose que les modifications aux statuts de la Société, approuvées le 23 mai 2006 sous réserve de la condition suspensive de la clôture de l'offre et de l'entrée en vigueur de l'admission des actions sur Eurolist by Euronext Brussels et Euronext Amsterdam, sont entrées en vigueur.

3.2. Objet de la Société

La Société a pour objet social, tant en Belgique qu'à l'étranger, pour compte propre ou pour compte de tiers ou en collaboration avec des tiers :

L'objet social de la Société est de s'engager, tant en Belgique qu'à l'étranger, en son nom propre et pour le compte de tiers, seule ou en collaboration avec des tiers, dans les activités suivantes :

- toutes formes de recherche et de développement sur ou impliquant des cellules et organismes biologiques (y compris la méthylation de gènes) et des composés chimiques, ainsi que l'industrialisation et la commercialisation des résultats obtenus suite à ces activités de recherche et de développement ;
- la recherche et le développement en matière de produits biotechnologiques et de produits dérivés pouvant avoir une valeur commerciale dans des applications relatives à la santé humaine et animale, à la diagnostique, à la pharmacogénomique et à la thérapeutique, sur base notamment de la technologie génétique, de l'ingénierie et de la détection génétiques, de la chimie et de la biologie cellulaire ;
- la commercialisation des produits susmentionnés et des domaines d'application ;
- l'acquisition, l'aliénation, l'exploitation, la commercialisation et la gestion de propriété intellectuelle, de droits de propriété et d'usage, de marques commerciales, de brevets, de dessins, de licences et de toutes autres formes de savoir-faire.

La Société est également autorisée à accomplir toutes opérations commerciales, industrielles, financières et immobilières se rapportant directement ou indirectement à son objet social ou pouvant contribuer à la réalisation de ce dernier.

Elle peut, par voie de souscription, d'apport, de fusion, de collaboration, de prise de participation financière ou autrement, s'intéresser ou participer à toute société, existante ou à constituer, à toute entreprise, activité ou association en Belgique ou à l'étranger.

La Société peut gérer, réorganiser ou vendre ces intérêts et peut également, directement ou indirectement, participer à l'administration, à la gestion, au contrôle et à la dissolution de sociétés, entreprises, activités et associations dans lesquelles elle a un intérêt ou détient une participation.

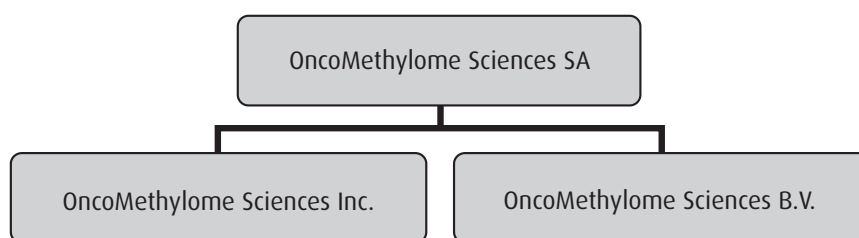
La Société peut fournir des garanties et des sûretés en faveur de ces sociétés, entreprises, activités et associations, agir en qualité d'agent ou de représentant de celles-ci et octroyer des avances, crédits, hypothèques et autres sûretés.

3.3. Structure du groupe

La principale activité d'OncoMethylome est menée par le biais de la Société. Comme ses principaux marchés commerciaux et ses principaux collaborateurs scientifiques sont établis aux États-Unis et en Europe, OncoMethylome a établi une présence dans ces deux entités géographiques. La présence physique de OncoMethylome au cœur de ces deux marchés majeurs permet à OncoMethylome (i) de collaborer aisément avec les principaux partenaires commerciaux et les chercheurs en oncologie de premier plan, (ii) d'avoir accès à des échantillons de patients dans le monde entier, et (iii) de préparer les produits OncoMethylome pour un marché global.

La Société possède deux filiales : OncoMethylome Sciences B.V., société constituée conformément au droit néerlandais, ayant son siège social Meibergdreef 59, 1105 BA Amsterdam, Pays-Bas et OncoMethylome Sciences Inc., société détenue à 100%, constituée conformément au droit de l'État du Delaware, États-Unis, ayant son siège social à 2505 Meridian Parkway, Suite 310, Durham, NC 27713, États-Unis.





3.4. Capital social et actions

3.4.1. Capital social et actions

À la date du présent prospectus, le capital social de la Société s'élevé à €29.202.009,57, représenté par 7.077.620 actions ordinaires nominatives sans désignation de valeur nominale. Le capital est entièrement libéré.

Le tableau ci-dessous présente un aperçu de l'historique du capital de la Société depuis sa constitution en 2003. Cet aperçu doit être lu conjointement avec les notes indiquées en dessous du tableau.

Date	Opération	Nombre (et catégorie) d'actions émises	Prix d'émission par action (€)	Prix d'émission par action (€) après scission	Augmentation de capital (€)	Capital social après la transaction	Nombre total d'actions après augmentation de capital
CONSTITUTION							
10 Janvier 2003	Constitution ⁽¹⁾	202.975	€0,30	€0,06	/	61.500,00	202.975
TOUR DE TABLE DE FINANCEMENT PHASE I, 20 DÉCEMBRE 2002 (ACTIONS PRIVILÉGIÉES DE CLASSE A)							
7 février 2003	Augmentation de capital en numéraire ⁽²⁾	197.025 (privilégiées de catégorie A)	€20,00	€4,00	3.940.500,00	4.002.000,00	400.000
30 juin 2003	Augmentation de capital en numéraire ⁽³⁾	33.333 (privilégiées de catégorie A)	€20,00	€4,00	666.660,00	4.668.660,00	433.333
30 Sept. 2003	Augmentation de capital en numéraire ⁽⁴⁾	218.139 (privilégiées de catégorie A)	€22,31	€4,46	4.866.681,09	9.535.341,09	651.472
30 juin 2004	Augmentation de capital en numéraire ⁽⁵⁾	195.504 (privilégiées de catégorie A)	€23,87	€4,77	4.666.680,48	14.202.021,57	846.976
TOUR DE TABLE DE FINANCEMENT PHASE II, 19 OCTOBRE 2005 (ACTIONS PRIVILÉGIÉES DE CLASSE B)							
28 octobre 2005	Augmentation de capital en numéraire ⁽⁶⁾	375.000 (privilégiées de catégorie B)	€24,00 ⁽⁷⁾	€4,80 ⁽⁷⁾	9.000.000 ⁽⁷⁾	23.202.021,57	1.221.976
31 mars 2006	Augmentation de capital en numéraire ⁽⁸⁾	193.548 (privilégiées de catégorie B)	€31,00	€6,20	5.999.988	29.202.009,57	1.415.524
SCISSON D'ACTIONS							
23 mai 2006	Scission des actions 5/1	/	/	/	/	/	7.077.620

Notes

- (1) Les actions ont été souscrites par BBL NV/SA (ING Belgium NV/SA) (202.974 actions) et PolyTechnos Venture Fund II GmbH & Co KG (1 action). Le 30 janvier 2003, 200.000 actions étaient cédées à la direction et aux consultants de la Société. Sur ces 200.000 actions, 199.999 ont été cédées par BBL NV/SA (ING Belgium NV/SA) et 1 action a été cédée par PolyTechnos Venture Fund II GmbH & Co KG.
- (1) Ces actions ont été souscrites par BBL NV/SA (ING Belgium NV/SA) (97.025 actions), PolyTechnos Venture Fund II GmbH & Co KG (11.833 actions), PolyTechnos Venture Fund II LP (47.500 actions), PolyTechnos Venture Fund Beteiligungs GmbH (6.667 actions), PolyTechnos Partners & Team GmbH (667 actions), Technowal SA (16.667 actions), Société d'Investissement du Bassin Liégeois (SIBL) SA (8.333 actions) et Société de Développement et de Participation du Bassin de Liège (Meusinvest) SA (8.333 actions). À la même occasion ont été créées deux catégories différentes d'actions, à savoir les actions ordinaires et les actions privilégiées de catégorie A. Toutes les actions émises à cette occasion et 2.975 actions émises lors de la constitution ont été reclassées comme actions privilégiées de catégorie A. Le solde, soit 200.000 actions, est composé d'actions ordinaires.
- (3) Ces actions ont toutes été souscrites par Life Sciences Partners II B.V.
- (4) Ces actions ont été souscrites par ING Belgium NV/SA (89.646 actions), PolyTechnos Venture Fund II GmbH & Co KG (4.997 actions), PolyTechnos Venture Fund II LP (20.062 actions), PolyTechnos Venture Fund Beteiligungs GmbH (2.816 actions), PolyTechnos Partners & Team GmbH (281 actions), Technowal SA (14.940 actions), SIBL SA (7.471 actions), Meusinvest SA (7.471 actions), Life Sciences Partners II B.V. (61.490 actions) et M. Pierre Hochuli (8.965 actions).
- (5) Ces actions ont été souscrites par ING Belgium NV/SA (83.787 actions), PolyTechnos Venture Fund II GmbH & Co KG (7.435 actions), PolyTechnos Venture Fund II LP (29.850 actions), PolyTechnos Venture Fund Beteiligungs GmbH (4.190 actions), PolyTechnos Partners & Team GmbH (419 actions), Technowal SA (13.965 actions), SIBL SA (6.982 actions), Meusinvest SA (6.982 actions) et Life Sciences Partners II B.V. (41.894 actions).
- (6) Ces actions ont été souscrites par ING Belgium NV/SA (105.658 actions), PolyTechnos Venture Fund II GmbH & Co KG (9.376 actions), PolyTechnos Venture Fund II LP (37.641 actions), PolyTechnos Venture Fund Beteiligungs GmbH (5.284 actions), PolyTechnos Partners & Team GmbH (528 actions), Technowal SA (19.484 actions), Meusinvest SA (9.742 actions), Life Sciences Partners II B.V. (58.453 actions), M. Pierre Hochuli (3.834 actions), BioDiscovery II FCPR (100.000 actions), Innovation Discovery 3 FCPI (10.500 actions), Sogé Innovation Evolution 2 FCPI (9.750 actions) et Sogé Innovation Evolution 4 FCPI (4.750 actions).
- (7) Le prix d'émission était de €24 (ou €4,80 après scission) soit €16,77 ((ou €3,35 après scission, c.-à-d. la valeur fractionnelle des actions), augmenté de €7,23 (ou €1,45 après scission, c.-à-d. la prime d'émission) par action. Le montant total de la prime d'émission a immédiatement été intégré au capital social de la Société.
- (8) Cette augmentation de capital s'est déroulée conformément aux termes et conditions d'un contrat conclu le 19 octobre 2005 relatif à la Phase II du financement. Ces actions ont été souscrites par ING Belgium NV/SA (54.533 actions), PolyTechnos Venture Fund II GmbH & Co KG (2.420 actions), PolyTechnos Venture Fund II LP (9.714 actions), PolyTechnos Venture Fund Beteiligungs GmbH (14.996 actions), PolyTechnos Partners & Team GmbH (137 actions), Technowal SA (10.056 actions), Meusinvest SA (5.028 actions), Life Sciences Partners II B.V. (30.169 actions), M. Pierre Hochuli (1.979 actions), BioDiscovery II FCPR (51.613 actions), Innovation Discovery 3 FCPI (5.419 actions), Sogé Innovation Evolution 2 FCPI (5.032 actions) et Sogé Innovation Evolution 4 FCPI (2.452 actions).

Les prix d'émission de €24 et €31 pratiqués respectivement à l'occasion de l'augmentation de capital du 28 octobre 2005 et du 31 mars 2006 résultaient d'une négociation à des conditions de marché avec une partie qui était à ce moment un tiers, entre mai en août 2005, pour aboutir à un accord final en octobre 2005. Parmi les éléments qui, dans l'opinion d'OncoMethylome, pourraient être considérés comme ayant changé depuis lors, remarquons notamment que (i) l'utilité clinique de la méthylation a été démontrée plus abondamment encore dans les selles, le sang et l'urine, (ii) OncoMethylome a conclu un accord de collaboration avec Schering-Plough, (iii) OncoMethylome a encore élargi et fait progresser sa portefeuille de produits, (iv) les brevets MSP de la Johns Hopkins University ont été accordés en Europe, et OncoMethylome a déposé de nouvelles demandes de brevet, (v) les approches de vérification de marqueurs à haut débit sont devenues opérationnelles pour OncoMethylome, et (vi) l'acceptation de la méthylation s'est généralisée.

Le 23 mai 2006, l'assemblée générale des actionnaires de la Société a également décidé d'autoriser l'augmentation de capital requise aux fins de la présente offre et de créer l'option de surallocation. Voir aussi le paragraphe 2.1 « Informations liées à l'augmentation de capital » du chapitre 2.

Tous les actionnaires ont accepté de mettre fin, au moment de la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote des actions, à l'ensemble des pactes d'actionnaires autres que les accords spécifiques de lock-up et moratoires décrits dans le paragraphe 2.8.2 du chapitre 2, et toutes les actions existantes seront converties en actions ordinaires assorties des mêmes droits et avantages et de même valeur fractionnelle que les actions offertes.

Par ailleurs, une réduction formelle du capital par incorporation des pertes encourues par la Société au 31 décembre 2005 aura lieu à l'issue de la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote des actions.

3.4.2. Description des droits et avantages attachés aux actions

Droits de vote

Chaque actionnaire de la Société a droit à un vote par action.

Les droits de vote peuvent être suspendus pour des actions :

- qui ne sont pas entièrement libérées, nonobstant la demande en ce sens du conseil d'administration de la Société ;
- sur lesquelles plusieurs personnes ont des droits, sauf si un représentant unique est désigné pour exercer le droit de vote ;
- qui donnent à leur porteur des droits de vote supérieurs au seuil de 3%, 5%, ou tout multiple de 5% du nombre total des droits de vote attachés aux instruments financiers de la Société en circulation à la date de l'assemblée générale des actionnaires correspondante, sauf si l'actionnaire en question a signifié à la Société et à la CBFA, au moins 20 jours avant la date de l'assemblée générale des actionnaires pendant laquelle il souhaite voter (voir également ci-dessous paragraphe 3.8), du fait que sa participation dépasse le seuil indiqué ci-dessus ; et
- dont le droit de vote a été suspendu par un tribunal compétent ou par la CBFA.

De manière générale, l'assemblée des actionnaires est seule habilitée à décider :

- d'approuver les comptes annuels de la Société ;
- de désigner et de révoquer des administrateurs et le commissaire de la Société ;
- de donner décharge aux administrateurs et au commissaire de la Société ;
- de déterminer la rémunération perçue par les administrateurs et par le commissaire pour l'exercice de leur mandat ;
- de distribuer les bénéfices ;
- d'intenter une action en responsabilité à l'encontre des administrateurs ;
- de prendre les décisions relatives à la dissolution, à la fusion et à certaines autres réorganisations de la Société ; et
- d'approuver des modifications statutaires.

Droit d'assister et de voter aux assemblées générales

Assemblée générale annuelle des actionnaires

L'assemblée générale annuelle des actionnaires se tient au siège social de la Société ou au lieu déterminé dans la convocation appelant les actionnaires à participer à l'assemblée générale. L'assemblée se tient chaque année, le dernier vendredi du mois de mai à 10 heures. En 2006, l'assemblée générale annuelle a eu lieu le 23 mai 2006. Lors de l'assemblée générale des actionnaires, le conseil d'administration soumet aux actionnaires les comptes annuels statutaires et consolidés audités ainsi que les rapports du conseil d'administration, ainsi que du commissaire à ce sujet. L'assemblée générale des actionnaires décide alors de l'approbation des comptes annuels, de la proposition d'affectation des bénéfices ou des pertes de la Société, de la décharge de responsabilité des administrateurs et du commissaire et, le cas échéant, de la (ré)élection ou de la démission du commissaire et / ou de tout ou partie des administrateurs.

Assemblée générale spéciale et extraordinaire des actionnaires

Le conseil d'administration ou le commissaire peut à tout moment décider, lorsque l'intérêt de la Société le requiert, de convoquer une assemblée générale spéciale ou extraordinaire des actionnaires. Ces assemblées doivent aussi être convoquées chaque fois qu'un ou plusieurs actionnaires détenant ensemble au moins 20% du capital social de la Société le demandent. Les actionnaires qui ne détiennent pas au moins 20% du capital social de la Société n'ont pas le droit de convoquer une assemblée générale des actionnaires. Les actionnaires qui détiennent au moins 5% du capital social de la Société peuvent toutefois soumettre au conseil d'administration des propositions visant à ajouter ou modifier des points à l'ordre du jour de l'assemblée générale des actionnaires. Ladite proposition doit être soumise avec un préavis suffisant avant la tenue de l'assemblée générale des actionnaires.

Convocation à l'assemblée générale

La convocation à participer à l'assemblée générale des actionnaires doit indiquer l'ordre du jour, le lieu, la date et l'heure de la réunion, de même que les propositions de résolutions qui seront soumises à l'assemblée. L'assemblée ne peut délibérer et voter sur des points qui ne figurent pas à l'ordre du jour, sauf si tous les actionnaires sont présents ou représentés et décident, à l'unanimité, de mettre ces points à l'ordre du jour. La convocation doit être publiée (i) aux annexes au Moniteur belge, (ii) dans un journal de diffusion nationale en Belgique et aux Pays-Bas et (iii) dans la cote officielle des cours d'Euronext Amsterdam (Officiële Prijscourant) au moins 24 jours avant la date de l'assemblée (ou, si une seconde assemblée est requise et si la date de la seconde assemblée a été mentionnée dans la convocation à la première assemblée au moins 17 jours avant la date de la seconde assemblée). Une publication aux annexes au Moniteur belge et dans l'Officiële Prijscourant est suffisante au titre de convocation à participer à l'assemblée générale annuelle des actionnaires, si cette assemblée a lieu à Liège et au lieu, à la date et à l'heure mentionnés ci-dessus et si l'ordre du jour se limite à la présentation des comptes annuels, des rapports du conseil d'administration et du commissaire à cet égard, ainsi qu'à la décharge des administrateurs et du commissaire. Les porteurs d'actions nominatives, de warrants et d'obligations sont convoqués personnellement par lettre au moins 15 jours avant l'assemblée.

Formalités en vue d'assister à l'assemblée générale

Tous les porteurs d'actions, de warrants ou d'obligations (le cas échéant) émis par la Société peuvent participer aux assemblées générales des actionnaires. Toutefois, seuls les actionnaires peuvent voter lors des assemblées des actionnaires. Pour participer à l'assemblée générale des actionnaires, les détenteurs d'instruments au porteur sous la forme d'une inscription en compte doivent déposer un certificat émis par une institution agréée ayant un compte auprès de l'organisme de compensation des instruments financiers concernés, ou par l'organisme de compensation lui-même, confirmant le nombre d'instruments financiers qui ont été enregistrés au nom du porteur concerné et établissant que ces instruments financiers sont bloqués jusqu'après la date de l'assemblée générale. Ce certificat doit être déposé au siège social de la Société ou en tout autre lieu indiqué dans la convocation des actionnaires à l'assemblée, au plus tard quatre jours ouvrables avant l'assemblée. Les porteurs d'instruments au porteur sous forme physique doivent déposer leurs instruments financiers, dans le même délai, au siège social de la Société ou en tout autre lieu indiqué dans la convocation à participer à l'assemblée des actionnaires. Les porteurs d'instruments nominatifs doivent être inscrits dans le registre adéquat. Le cas échéant, ils peuvent être invités à informer le conseil d'administration, au plus tard quatre jours ouvrables avant l'assemblée des actionnaires, s'ils participeront ou non à l'assemblée des actionnaires.

Date d'inscription

Les statuts permettent par ailleurs au conseil d'administration de préciser une date d'inscription dans la convocation à participer à l'assemblée générale des actionnaires. Si le conseil d'administration décide de définir dans la convocation une date d'inscription, seront seuls admis à participer et à voter à l'assemblée générale des actionnaires, les actionnaires qui disposent d'actions à minuit (24:00 heures - Central European Time, GMT+1) le jour de la date d'inscription, indépendamment du nombre d'actions qu'ils détiennent à la date effective de l'assemblée des actionnaires. La date d'inscription spécifiée doit être située au plus tôt le 15^e jour calendrier et au plus tard le 5^e jour ouvrable avant l'assemblée générale des actionnaires. Si le conseil d'administration décide de fixer une date d'inscription, la convocation à l'assemblée des actionnaires doit être publiée (i) aux annexes au Moniteur belge,

(ii) dans un journal de diffusion nationale en Belgique et aux Pays-Bas et (iii) dans la cote officielle quotidienne (Officiële Pijscourant) d'Euronext Amsterdam au moins 24 jours avant la date d'inscription (ou, si une seconde assemblée est requise et si la date de la seconde assemblée a été mentionnée dans la convocation à la première assemblée au moins 17 jours avant la date d'inscription fixée pour la seconde assemblée).

Procuration

Chaque actionnaire a le droit de participer et de voter à l'assemblée générale en personne ou par l'intermédiaire d'un mandataire. Il n'est pas exigé que le mandataire soit un actionnaire. Le conseil d'administration peut imposer aux participants à l'assemblée un modèle de procuration (avec instructions de vote), qui doit être déposé au siège social de la Société au moins quatre jours ouvrables avant l'assemblée.

Quorum et majorités

En général, il n'existe aucune exigence de quorum lors d'une assemblée générale des actionnaires ; les décisions sont généralement prises à la majorité simple des votes des actions présentes et représentées. Toute augmentation du capital qui n'a pas été décidée par le conseil d'administration dans le cadre du capital autorisé, les décisions relatives à la dissolution, aux fusions, aux scissions et à certains autres types de réorganisation de la Société, de modifications des statuts (autres qu'une modification de l'objet social), et certaines autres matières visées au Code belge des sociétés ne nécessitent pas uniquement la présence ou la représentation d'au moins 50% du capital social de la Société, mais aussi l'approbation d'au moins 75% des votes émis. Toute modification de l'objet social de la Société requiert l'approbation d'au moins 80% des votes émis lors de l'assemblée générale des actionnaires, qui ne peut en principe valablement adopter ladite résolution si au moins 50% du capital social de la Société et au moins 50% des certificats de participation bénéficiaire éventuels sont présents ou représentés. Si le quorum requis n'est pas présent ou représenté lors de la première assemblée, une seconde assemblée doit être convoquée par le biais d'une nouvelle convocation. La seconde assemblée générale des actionnaires peut délibérer et décider valablement indépendamment du nombre d'actions présentes ou représentées.

Dividendes

Toutes les actions participent de la même manière aux (éventuels) bénéfices de la Société dès le 1er janvier 2006 et pour l'exercice ayant débuté à cette date, ainsi que pour chaque exercice suivant. Conformément au Code belge des sociétés, l'assemblée générale annuelle des actionnaires peut en principe décider de l'affectation des bénéfices par un vote à la majorité simple, sur la base des comptes annuels audités les plus récents, préparés conformément aux principes comptables généralement admis en Belgique et sur la base d'une proposition (non contraignante) du conseil d'administration de la Société. Les statuts de la Société autorisent aussi le conseil d'administration à accorder des acomptes sur dividendes sur les bénéfices de l'exercice en cours, conformément aux dispositions du Code belge des sociétés.

Des dividendes ne peuvent être distribués que si, suite à la déclaration et à l'émission de dividendes, le montant de l'actif net de la Société à la date de clôture du dernier exercice comptable tel qu'il apparaît dans les comptes annuels (c.-à-d. le montant de l'actif présenté au bilan, moins les provisions et dettes, préparés conformément au référentiel comptable belge), moins les coûts non amortis de constitution et d'extension de la Société et moins les coûts non amortis de recherche et développement ne diminuent pas jusqu'à un montant inférieur à celui du capital libéré majoré du montant des réserves non distribuables. De plus, préalablement à la distribution de dividendes, 5% des bénéfices nets doivent être affectés à la réserve légale, jusqu'à ce que celle-ci atteigne 10% du capital social.

Pour ce qui est des actions au porteur, la loi belge du 24 juillet 1921 dispose que dans le cas où le paiement de dividendes sur des actions au porteur n'a pas été réclamé par leur détenteur légal, la société a le droit de déposer

le montant de ces dividendes auprès de la Caisse de Dépôts et Consignations. Le droit d'exiger la distribution des dividendes ainsi déposés s'éteint après trente années, après quoi ces dividendes deviennent la propriété de l'État belge. Pour ce qui est des actions nominatives, le droit au paiement de dividendes expire cinq ans après la date à laquelle le conseil d'administration a déclaré le dividende payable.

Droits relatifs à la liquidation

La Société ne peut être dissoute que par une décision des actionnaires adoptée à une majorité d'au moins 75% des votes exprimés lors de l'assemblée générale extraordinaire où au moins 50% du capital social est présent ou représenté. Si suite à des pertes, le ratio de l'actif net de la Société (déterminé conformément au droit et à la réglementation comptable belges) par rapport au capital social est inférieur à 50%, le conseil d'administration doit convoquer une assemblée spéciale des actionnaires dans un délai de deux mois à compter de la date où le conseil d'administration a découvert ou aurait dû découvrir cette sous-capitalisation. Lors de cette assemblée des actionnaires, le conseil d'administration doit proposer soit la dissolution de la Société, soit d'autres mesures visant à la continuité de la Société. Les actionnaires qui représentent au moins 75% des votes valablement émis à l'occasion de cette assemblée ont le droit de dissoudre la Société, pour autant toutefois qu'au moins 50% du capital social de la Société soit présent ou représenté à cette assemblée. Si, suite à des pertes, le ratio de l'actif net de la Société sur le capital social s'avère inférieur à 25%, la même procédure doit être suivie, étant entendu toutefois que dans ce cas, des actionnaires représentant ensemble 25% des votes émis lors de l'assemblée peuvent décider de dissoudre la Société. Si le montant de l'actif net de la Société est inférieur à €61.500 (montant minimum du capital social d'une société anonyme), chaque partie intéressée est en droit de demander la dissolution de la Société au tribunal compétent. Dans ce cas, la Société peut présenter un plan de poursuite de ses activités. Le tribunal peut ordonner la dissolution de la Société ou octroyer une période de grâce pendant laquelle la Société doit remédier à la situation. En cas de dissolution de la Société, l'actif ou le produit de la vente de l'actif restant, après règlement de toutes les dettes, frais de liquidation et taxes, doit être distribué à parts égales entre les actionnaires, compte tenu des droits éventuels de préférence pour la liquidation des actions disposant de ces droits éventuels. Au moment de la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote, aucune de ces actions ne dispose de droit de liquidation préférentiel quelconque.

Modification du capital social

Modification du capital social décidée par les actionnaires

L'assemblée générale des actionnaires peut à tout moment décider d'augmenter ou de diminuer le capital social de la Société. Cette décision doit répondre aux exigences en termes de quorum et de majorité applicables à une modification des statuts, conformément à la description qui en est faite au paragraphe 3.4.2.

Augmentation du capital par le conseil d'administration

Conformément aux mêmes exigences de quorum et de majorité, l'assemblée générale des actionnaires peut autoriser le conseil d'administration, dans certaines limites, à augmenter le capital social de la Société sans autre approbation de la part des actionnaires. Il s'agit du capital autorisé. Cette autorisation doit être limitée dans le temps (c.-à-d. qu'elle ne peut être octroyée que pour une période renouvelable de maximum cinq années), et dans son ampleur (c.-à-d. que le nombre maximum d'actions que le conseil d'administration peut être autorisé à émettre ne peut excéder le montant des actions en circulation de la Société au moment de l'autorisation). Le 23 mai 2006, l'assemblée générale des actionnaires a autorisé le conseil d'administration à augmenter le capital social de la Société dans le cadre du capital autorisé. Cette autorisation et ces pouvoirs sont évoqués plus en détail au paragraphe 3.4.5. ci-dessous.

Droit de souscription préférentiel

Dans le cas d'une augmentation de capital en numéraire avec émission d'actions nouvelles ou dans le cas d'une émission d'obligations ou de warrants convertibles, les actionnaires disposent d'un droit préférentiel à souscrire aux nouvelles actions, obligations ou warrants convertibles, au pro rata du capital social représenté par les actions qu'ils détiennent déjà. L'assemblée générale des actionnaires peut décider de limiter ou d'annuler ce droit de souscription préférentiel, sous réserve du respect d'exigences de présentation d'un rapport spécial. Ladite décision doit satisfaire aux mêmes exigences de quorum et de majorité que la décision d'augmenter le capital social de la Société.

Les actionnaires peuvent aussi décider d'autoriser le conseil d'administration à limiter ou annuler le droit de souscription préférentiel dans le cadre du capital autorisé, sous réserve des dispositions du Code belge des sociétés. Voir aussi paragraphe 3.4.5 ci-dessous.

Normalement, l'autorisation du conseil d'administration d'augmenter le capital social de la Société par apports en numéraire avec annulation ou limitation du droit de préférence des actionnaires existants, est suspendue dès la notification à la Société par la CBFA d'une offre publique d'achat sur les instruments financiers de la Société. L'assemblée générale des actionnaires peut toutefois autoriser le conseil d'administration à augmenter le capital social par l'émission d'actions à concurrence d'un montant n'excédant pas 10% des actions existantes de la Société au moment de ladite offre publique d'achat. Ladite autorisation a été accordée au conseil d'administration de la Société.

3.4.3. Forme et transférabilité des actions

Les actions de la Société peuvent revêtir la forme d'actions au porteur, nominatives ou dématérialisées. Les actions offertes prendront la forme d'actions au porteur.

Jusqu'à leur livraison physique, les actions au porteur seront représentées par un ou plusieurs certificats globaux et seul un règlement par inscription en compte sera possible.

Le Code belge des sociétés et les statuts accordent aux actionnaires le droit de demander, par écrit et à leurs propres frais, la livraison physique de leurs actions au porteur. Cette demande implique la livraison à l'actionnaire concerné d'un certificat individuel physique au porteur. Une taxe spéciale sur la livraison matérielle des titres au porteur est imposée. Voir aussi le paragraphe 2.12.4 au chapitre 2. Dès que cela sera légalement autorisé, les actions peuvent être converties en actions dématérialisées, conformément aux dispositions pertinentes des statuts de la Société.

L'ensemble des actions de la Société, y compris les actions offertes au moment de leur livraison, sont entièrement libérées et librement transférables, sous réserve toutefois des accords de lock-up décrits plus avant au paragraphe 2.8.2 au chapitre 2.

3.4.4. Achat et vente d'actions propres

Conformément aux statuts de la Société et au Code belge des sociétés, la Société ne peut acheter et vendre ses propres actions qu'en vertu d'une décision spéciale des actionnaires adoptée par au moins 80% des votes valablement émis lors d'une assemblée générale des actionnaires à laquelle au moins 50% du capital social et au moins 50% des certificats de participation bénéficiaire éventuels sont présents ou représentés. L'approbation préalable par les actionnaires n'est pas requise si la Société achète les actions afin de les offrir aux membres du personnel.

Conformément au Code belge des sociétés, une offre d'achat d'actions doit être proposée à tous les actionnaires aux mêmes conditions. Ce principe n'est pas applicable à l'acquisition d'actions par le biais d'un marché réglementé ou à l'acquisition d'actions qui a été unanimement décidée par les actionnaires lors d'une assemblée où tous les actionnaires étaient présents ou représentés. Les actions ne peuvent être acquises qu'à l'aide de fonds qui, dans d'autres circonstances, seraient disponibles à la distribution au titre de dividende aux actionnaires. Le montant total des actions détenues par la Société ne peut à aucun moment être supérieur à 10% de son capital social. À la date du présent prospectus, le conseil d'administration de la Société ne disposait d'aucune autorisation de l'assemblée des actionnaires de racheter des actions.

3.4.5. Capital autorisé

Le 23 mai 2006, l'assemblée générale des actionnaires a autorisé le conseil d'administration à augmenter le capital social de la Société, en une ou plusieurs fois, d'un montant maximum qui n'excède pas le montant du capital social de la Société au moment de la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote des actions de la Société (à l'exclusion des éventuelles primes d'émission).

Le conseil d'administration peut utiliser les pouvoirs ci-dessus à toutes fins ou pour tous les types de transactions que le conseil d'administration estimera adéquates ou nécessaires à l'intérêt de la Société (à démontrer par l'utilisation de ses pouvoirs par le conseil d'administration) en une ou plusieurs transactions, avec un montant maximum qui ne peut excéder 50% du capital social de la Société à la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote des actions de la Société (à l'exclusion des éventuelles primes d'émission).

Si le conseil d'administration a déjà fait usage de ses pouvoirs dans le cadre de l'augmentation du capital autorisé à hauteur d'un montant de 50% du capital social de la Société au moment la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote des actions de la Société (à l'exception des éventuelles primes d'émission), toute autre utilisation des pouvoirs dans le cadre du capital autorisé est soumise à l'approbation d'au moins deux tiers des votes valablement émis par les administrateurs et ne sera par ailleurs plus autorisée que pour les transactions suivantes :

- l'émission de rémunérations sur actions ou de plans d'intéressement, comme des plans d'options sur actions, des plans d'achat d'actions ou d'autres plans, en faveur d'administrateurs, de consultants et du personnel de la Société et de ses filiales ;
- l'émission d'instruments financiers en contrepartie de l'acquisition d'actions, d'actifs et de dettes, ou d'une combinaison d'actions, d'actifs et de dettes de sociétés, d'entreprises et d'associations ;
- l'émission d'instruments financiers en contrepartie de l'acquisition de licences, de droits de propriété intellectuelle ou d'autres droits relatifs à la propriété intellectuelle (qu'ils soient enregistrés ou non, ou qu'il s'agisse de demandes d'enregistrement), tels que des brevets, des copyrights, des bases de données, des dessins industriels, du know-how ou des secrets commerciaux; et
- l'émission d'instruments financiers en contrepartie de la conclusion d'un partenariat ou d'autres relations d'affaires.

Dans le cadre de l'utilisation de ses pouvoirs relatifs au capital autorisé, le conseil d'administration peut émettre des actions avec ou sans droit de vote, des warrants, des obligations convertibles ou une combinaison de ceux-ci ou d'autres titres. Le conseil d'administration peut augmenter le capital de la Société par des apports en numéraire réalisés par les actionnaires existants faisant usage de leur droit de souscription préférentiel, de même que par des apports en nature et des apports en numéraire avec limitation ou suppression du droit de préférence des actionnaires existants, et cela même au bénéfice de personnes physiques qui ne sont pas des employés de la Société ou de ses filiales. Le capital peut aussi être augmenté par incorporation de réserves ou de primes d'émission.

Les pouvoirs du conseil d'administration dans le cadre du capital autorisé seront effectifs au moment de la clôture

de l'offre, et seront valables pour une durée de cinq ans à compter de leur publication dans les annexes au Moniteur Belge.

Le conseil d'administration a encore été autorisé à émettre jusqu'à 10% d'actions nouvelles suite à la réception d'une notification qu'une offre d'achat a été lancée sur les actions de la Société. Cette autorisation sera effective à la clôture de l'offre et de l'admission à la cote des actions de la Société, et restera valable trois ans à compter de sa publication aux annexes au Moniteur Belge.

3.5. Warrants

La Société a créé des warrants. Ce paragraphe donne un aperçu des warrants en circulation à la date du présent prospectus. Pour obtenir une description plus détaillée des principaux termes et conditions des warrants, veuillez consulter le paragraphe 7.1.5.19 du chapitre 7.

Le conseil d'administration de la Société a approuvé le 11 mai 2004 un plan d'option sur actions prévoyant l'émission d'un nombre maximum de 45.000 warrants de la Société. Les warrants sont attribués à titre gratuit aux employés, administrateurs, prestataires de services indépendants de la Société et de ses filiales. Chaque warrant donne à son porteur le droit de souscrire une action ordinaire de la Société à un prix de souscription égal au prix de souscription payé à l'occasion de la dernière augmentation de capital qui a précédé l'émission des warrants. Les warrants ont une durée de 5 années. Ils deviennent exerçables par tranches cumulatives de 25% par an, c.-à-d. 25% à la date de leur émission, 50% à la date de leur premier anniversaire, 75% à la date de leur second anniversaire et 100% à la date du troisième anniversaire de leur émission, pour autant que le bénéficiaire ait fourni au moins une année de service.

Le 12 mai 2004, l'assemblée générale des actionnaires de la Société a émis 30.000 warrants, conformément au plan d'options sur actions. 29.750 de ces warrants ont été accordés aux bénéficiaires conformément au plan d'options sur actions. Les 250 autres warrants sont devenus nuls et sans valeur le 30 juin 2004. Les 29.750 warrants peuvent être exercés conformément au plan d'options sur actions dans les 5 années qui suivent leur émission. À l'expiration du délai de 5 années, les warrants deviennent nuls et sans valeur. De plus, pendant l'année 2006, 500 warrants (sur les 29.750 qui ont été octroyés) ont été annulés (techniquement, ils sont devenus définitivement inexerçables) suite au départ d'un membre du personnel de OncoMethylome Sciences B.V., portant ainsi à 29.250 le nombre total de warrants en circulation conformément au plan d'options sur actions.

Toujours le 12 mai 2004, à l'occasion de l'émission des 30.000 warrants mentionnée ci-dessus, l'assemblée des actionnaires a autorisé le conseil d'administration à procéder, dans les limites du capital autorisé (i) à l'émission de 15.000 nouveaux warrants et (ii) à une augmentation du capital social, suite à l'exercice des warrants jusqu'à €1.100.000.

Le 12 juillet 2005, le conseil d'administration de la Société a émis 15.000 nouveaux warrants dans le cadre du capital autorisé. Tous ces warrants ont été accordés aux bénéficiaires du plan d'options sur actions.

Le 8 mars 2006, le conseil d'administration de la Société a approuvé l'adoption d'un nouveau plan d'options sur actions en vue de l'émission d'un nombre maximum de 66.700 warrants de la Société, conformément aux conditions convenues lors du Tour de table de financement de la Phase II du 19 octobre 2005 (voir paragraphe 3.4.1 ci-dessus). Les warrants sont attribués à titre gratuit aux employés, administrateurs, prestataires de services indépendants de la Société et de ses filiales. Chaque warrant donne à son porteur le droit de souscrire une action ordinaire de la Société à un prix de souscription égal au prix de souscription payé à l'occasion de la dernière augmentation de capital qui a précédé l'émission des warrants. Les warrants ont une durée de 10 années. Ils deviennent exerçables par tranches cumulatives de 25% par an, c.-à-d. 25% à la date de leur émission, 50% à la date de leur premier anniversaire,

75% à la date de leur second anniversaire et 100% à la date du troisième anniversaire de leur émission, pour autant que le bénéficiaire ait fourni au moins une année de service.

Le 22 mars 2006, l'assemblée des actionnaires de la Société a émis 66.700 warrants, conformément au plan d'options sur actions. L'ensemble de ces 66.700 warrants a été attribué aux bénéficiaires conformément au plan d'options sur actions.

L'assemblée générale du 23 mai 2006 a décidé que suite à la scission des actions, chaque warrant, lorsqu'il sera exercé, donnera droit à son propriétaire d'obtenir cinq (5) actions nouvelles. En conséquence, à la suite de l'exercice des 110.950 warrants existants, la Société pourrait émettre 554.750 actions nouvelles.

Toutes les actions résultant de l'exercice des warrants, soit en vertu des conditions d'exercice du plan d'option sur actions de mars 2006, soit en vertu d'une décision du conseil d'administration de la Société qui pourrait être prise sur la base du contrat d'option sur actions prévu par le plan d'option sur actions de mai 2004, sont soumises à une période de blocage (lock-up) à compter de la réalisation de l'offre publique initiale.

Le tableau ci-dessous présente un relevé (au 30 mai 2006) du plan d'option sur actions décrit ci-dessus. Ce tableau doit être lu conjointement avec les notes mentionnées ci-dessous.

	Date d'émission	Echéance	Nombre de warrants émis ⁽¹⁾	Nombre de warrants attribués ⁽¹⁾	Prix d'exercice (€)	Prix d'exercice (€) après scission	Warrants devenus inexercçables ⁽¹⁾	Exercçables au 30 mai 2006
Attribué en 2004	12 mai 2004	11 mai 2009	150.000	148.750 ⁽²⁾	22.31	4.46	2.500 ⁽³⁾	110.315
Attribué en 2005	12 juillet 2005	11 juillet 2010	75.000	75.000	23.87	4.77	/	18.750
Attribué en 2006	22 mars 2006	21 mars 2016	333.500	333.500	24.00	4.80	/	52.250
Total	/	/	558.500	557.250	/	/	/	181.315

(1) Pour la commodité du lecteur, le nombre de warrants a déjà été multiplié par cinq (5) afin de prendre en compte la scission d'actions. En conséquence de la scission d'actions, un (1) warrant, à l'issue de l'offre, donnera droit à son détenteur d'obtenir cinq (5) actions.

(2) 250 warrants (ou 1.250 warrants après scission) sont devenus nuls et sans valeur le 30 juin 2004 (voir également ci-dessus).

(3) 500 warrants (ou 2.500 warrants après scission) sont devenus définitivement nuls et sans valeur suite au départ d'un membre du personnel (voir également ci-dessus).

Le 30 mai 2006, le montant total de tous les warrants attribués représente approximativement 7,3% du montant total des actions en circulation (sur une base pleinement diluée). Au cours des mois qui suivent l'introduction en bourse, la Société entend approuver un nouveau plan d'option sur actions à attribuer, sur recommandation du comité de nomination et de rémunération et sur décision finale du conseil d'administration, aux membres du personnel, aux consultants et aux administrateurs de OncoMethylome. La plupart de ces nouveaux warrants ne seront pas attribués immédiatement, mais seront destinés à être attribués ultérieurement, notamment à l'occasion de l'engagement de nouveaux collaborateurs. A l'issue de ce nouveau plan d'option sur actions, qui devrait être approuvé au cours des premiers mois qui suivent l'IPO, le montant total des warrants en circulation ne dépassera pas 7,3% du montant total de l'ensemble des titres en circulation (sur une base intégralement diluée) après introduction en bourse.

3.6. Instruments financiers en circulation

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des instruments financiers émis et en circulation, assortis du droit de vote, qu'ils représentent ou non le capital social de la Société, émis par la Société avant l'offre et l'admission à la cote des actions de la Société. Les chiffres mentionnés ci-dessous tiennent compte de la scission des actions et des warrants décidée lors de l'assemblée des actionnaires du 23 mai 2006. Cet aperçu doit être lu conjointement aux notes qui figurent en dessous du tableau.

Avant l'introduction en bourse		Nombre	%
A	Actions	7.077.620	92,73%
B	Actions à émettre lors de l'exercice des warrants exerçables⁽¹⁾	181.315	2,38%
C	Total (A)+(B)	7.258.935	95,11%
D	Actions à émettre lors de l'exercice des warrants qui ne sont pas encore exerçables⁽¹⁾	373.435	4,89%
E.	Total (B)+(D)	554.750	7,27%
F.	Total (A)+(B)+(D)	7.632.370	100,00%

(1) Au 30 mai 2006

3.7. Actionnaires

3.7.1. Actionnaires avant la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des actionnaires de la Société avant la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote des actions de la Société. Cet aperçu doit être lu conjointement avec les notes indiquées ci-dessous.

	Actions		Warrants ⁽¹⁾ :		Total des actions et des warrants ⁽¹⁾ :	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
A. Comité exécutif⁽²⁾:						
Herman Spolders (CEO)	532.500	7,52%	35.000	6,31%	567.500	7,44%
Autres membres du comité exécutif	272.500	3,85%	252.500	45,52%	525.000	6,88%
Sous-total	805.000	11,37%	287.500	51,83%	1.092.500	14,31%
B. Administrateurs indépendants⁽³⁾:						
Pierre Hochuli	73.890	1,04%	7.500	1,35%	81.390	1,07%
Robert Timmins	0	0,00%	22.500	4,06%	22.500	0,29%
Philip Schein	0	0,00%	15.000	2,70%	15.000	0,20%
Sous-total	73.890	1,04%	45.000	8,11%	118.890	1,56%

suite	Actions		Warrants ⁽¹⁾ :		Total des actions et des warrants ⁽¹⁾ :	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
C. Actionnaires institutionnels :						
ING Belgium NV/SA	2.168.120	30,63%	0	0,00%	2.168.120	28,41%
PolyTechnos ⁽⁴⁾	1.084.065	15,32%	0	0,00%	1.084.065	14,20%
Technowal SA	375.560	5,31%	0	0,00%	375.560	4,92%
SIBL SA	113.930	1,61%	0	0,00%	113.930	1,49%
Meusinvest SA	187.780	2,65%	0	0,00%	187.780	2,46%
Life Sciences Partners II B.V.	1.126.695	15,92%	0	0,00%	1.126.695	14,76%
Edmond de Rothschild Investment Partners ⁽⁵⁾	947.580	13,39%	0	0,00%	947.580	12,42%
Sous-total	6.003.730	84,83%	0	0,00%	6.003.730	78,66%
D. Autres :						
Consultants ⁽⁶⁾	195.000	2,76%	87.500	15,77%	282.500	3,70%
Personnel	0	0,00%	134.750	24,29%	134.750	1,77%
Sous-total	195.000	2,76%	222.250	40,06%	417.250	5,47%
Total (A)+(B)+(C)	6.882.620	97,24%	332.500	59,94%	7.215.120	94,53%
Total (A)+(B)+(C)+(D)	7.077.620	100,00%	554.750	100,00%	7.632.370	100,00%

(1) Pour la commodité du lecteur, le nombre de warrants a déjà été multiplié par cinq (5) afin de prendre en compte la scission d'actions. En conséquence de la scission d'actions, un (1) warrant, à l'issue de l'offre, donnera droit à son détenteur d'obtenir cinq (5) actions. Voir également le paragraphe 3.5 du chapitre 3.

(2) Voir aussi le paragraphe 4.7.2 ci-dessous.

(3) Voir aussi le paragraphe 4.7.1 ci-dessous.

(4) PolyTechnos comprend PolyTechnos Venture Fund II GmbH & Co KG (180.305 actions), PolyTechnos Venture Fund II LP (723.835 actions), PolyTechnos Venture Fund Beteiligungs GmbH (169.765 actions) et PolyTechnos Partners & Team GmbH (10.160 actions).

(5) Edmond de Rothschild Investment Partners comprend BioDiscovery II FCPR (758.065 actions), Innovation Discovery 3 FCPI (79.595 actions), Sogé Innovation Evolution 2 FCPI (73.910 actions) et Sogé Innovation Evolution 4 FCPI (36.010 actions).

(6) En ce compris certain membres du comité de conseil scientifique.

Alors que le Code de Gouvernance d'Entreprise (« Corporate Governance ») recommande qu'OncoMethylome divulgue le nombre d'actions et de warrants détenus par chaque membre individuel du management exécutif, OncoMethylome considère qu'une telle divulgation n'est pas recommandée en l'espèce pour des raisons de protection de la vie privée et parce que la politique de ressources humaines d'une société telle qu'OncoMethylome ne garantit pas que chaque cadre qui occupe une position clé a un accès complet au package de rémunération de ses collègues.

3.7.2. Actionnaires après la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des actionnaires de la Société après la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote des actions de la Société.

Le nombre d'actions et de warrants en circulation après la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote est basé sur la supposition que l'offre de €35 millions a été entièrement souscrite et que l'option de surallocation a été pleinement exercée.



Étant donné que le prix définitif de l'offre n'est pas encore connu, le relevé contient une simulation des hypothèses suivantes :

- **l'hypothèse selon laquelle les actions nouvelles sont émises au prix de €8 par action** : dans ce cas, 4.375.000 actions nouvelles sont émises lors de l'offre (en supposant que l'offre est intégralement souscrite), et 656.250 actions nouvelles sont émises lors de l'exercice de l'option de surallocation (en supposant que l'option de surallocation est pleinement exercée).
- **l'hypothèse selon laquelle les actions nouvelles sont émises au prix de €10 par action** : dans ce cas, 3.500.000,00 actions nouvelles sont émises lors de l'offre (en supposant que l'offre est intégralement souscrite), et 525.000,00 actions nouvelles sont émises lors de l'exercice de l'option de surallocation (en supposant que l'option de surallocation est pleinement exercée).
- **l'hypothèse selon laquelle les actions nouvelles sont émises au prix de €12 par action** : dans ce cas, 2.916.666 actions nouvelles sont émises lors de l'offre (en supposant que l'offre est intégralement souscrite), et 437.500 actions nouvelles sont émises lors de l'exercice de l'option de surallocation (en supposant que l'option de surallocation est pleinement exercée).
- **l'hypothèse selon laquelle les actions nouvelles sont émises au prix de €14 par action** : dans ce cas, 2.500.000 actions nouvelles sont émises lors de l'offre (en supposant que l'offre est intégralement souscrite), et 375.000 actions nouvelles sont émises lors de l'exercice de l'option de surallocation (en supposant que l'option de surallocation est pleinement exercée).

Cette simulation est donnée uniquement à titre d'information. Les prix de l'offre hypothétiques ne constituent pas une indication et n'expriment pas une attente quant au prix définitif de l'offre des actions offertes. Les investisseurs potentiels doivent noter que le prix définitif de l'offre pourrait être différent des prix hypothétiques présentés dans le relevé ci-dessous. Si le prix définitif de l'offre est supérieur, le nombre d'actions nouvelles émises sera inférieur, dans l'hypothèse où l'offre est entièrement souscrite et que l'option de surallocation est pleinement exercée. Si le prix définitif de l'offre est inférieur, le nombre d'actions nouvelles émises sera supérieur, dans l'hypothèse où l'offre est entièrement souscrite et que l'option de surallocation est pleinement exercée.

De plus, les investisseurs potentiels sont invités à noter qu'il est possible que l'offre ne soit pas entièrement souscrite ou que l'option de surallocation ne soit pas totalement exercée. Si l'offre n'est pas entièrement souscrite, le nombre d'actions nouvelles émises sera inférieur (à moins que l'offre ne soit annulée).

Cet aperçu doit être lu conjointement avec les notes indiquées sur la page suivante.

	Total des actions et warrants avant l'offre ⁽¹⁾		Total des actions et warrants à l'issue de l'offre					
	Nombre	%	Prix de l'offre de €8		Prix de l'offre de €10		Prix de l'offre de €14	
			Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
(A) Comité exécutif								
Herman Spolders	567.500	7,44%	567.500	4,34%	567.500	4,74%	567.500	5,29%
Autres membres du comité exécutif	525.000	6,88%	525.000	4,02%	525.000	4,38%	525.000	4,89%
Sous-total	1.092.500	14,31%	1.092.500	8,36%	1.092.500	9,12%	1.092.500	10,17%
(B) Administrateurs indépendants								
Pierre Hochuli	81.390	1,07%	81.390	0,62%	81.390	0,68%	81.390	0,76%
Robert Timmins	22.500	0,29%	22.500	0,17%	22.500	0,19%	22.500	0,21%
Philip Schein	15.000	0,20%	15.000	0,11%	15.000	0,13%	15.000	0,14%
Sous-total	118.890	1,56%	118.890	0,91%	118.890	0,99%	118.890	1,11%
(C) Investisseurs institutionnels								
ING Belgium NV/SA	2.168.120	28,41%	2.168.120	16,60%	2.168.120	18,09%	2.168.120	20,19%
PolyTechnos ⁽²⁾	1.084.065	14,20%	1.084.065	8,30%	1.084.065	9,05%	1.084.065	10,10%
Technowal SA	375.560	4,92%	375.560	2,87%	375.560	3,13%	375.560	3,50%
SIBL SA	113.930	1,49%	113.930	0,87%	113.930	0,95%	113.930	1,06%
Meusinvest SA	187.780	2,46%	187.780	1,44%	187.780	1,57%	187.780	1,75%
Life Sciences Partners II B.V.	1.126.695	14,76%	1.126.695	8,62%	1.126.695	9,40%	1.126.695	10,49%
Edmond de Rothschild Investment Partners ⁽³⁾	947.580	12,42%	947.580	7,25%	947.580	7,91%	947.580	8,83%
Sous-total	6.003.730	78,66%	6.003.730	45,96%	6.003.730	50,10%	6.003.730	55,91%
(D) Autres membres du personnel et consultants	417.250	5,47%	417.250	3,19%	417.250	3,48%	417.250	3,89%
(E) Warrants futurs⁽⁴⁾	0	0,00%	400.000	3,06%	325.000	2,71%	230.000	2,14%
(F) Flottant								
Offre	0	0,00%	4.375.000	33,49%	3.500.000	29,21%	2.916.667	25,91%
Option de surallocation	0	0,00%	656.250	5,02%	525.000	4,38%	437.500	3,89%
Sous-total	0	0,00%	5.031.250	38,51%	4.025.000	33,59%	3.354.167	29,80%
Total général	7.632.370	100,00%	13.063.620	100,00%	11.982.370	100,00%	10.737.370	100,00%

- (1) Le nombre d'actions et de warrants en circulation avant la réalisation de l'offre et l'admission à la cote repose sur l'aperçu présenté au paragraphe 3.7.1 et tient compte, entre autres choses, de la scission de titres approuvée lors de l'assemblée générale des actionnaires du 23 mai 2006.
- (2) PolyTechnos comprend PolyTechnos Venture Fund II GmbH & Co KG (180.305 actions), PolyTechnos Venture Fund II LP (723.835 actions), PolyTechnos Venture Fund Beteiligungs GmbH (169.765 actions) et PolyTechnos Partners & Team GmbH (10.160 actions).
- (3) Edmond de Rothschild Investment Partners comprend BioDiscovery II FCPI (758.065 actions), Innovation Discovery 3 FCPI (79.595 actions), Sogé Innovation Evolution 2 FCPI (73.910 actions) et Sogé Innovation Evolution 4 FCPI (36.010 actions)
- (4) Au cours des mois qui suivent l'introduction en bourse, la société entend approuver un nouveau plan d'option sur actions à attribuer, sur recommandation du Comité de nomination et de rémunération et sur décision finale du conseil d'administration, aux membres du personnel, aux consultants et aux administrateurs de OncoMethyLome. La plupart de ces nouveaux warrants ne seront pas attribués immédiatement, mais seront destinés à être attribués ultérieurement, notamment à l'occasion de l'engagement de nouveaux collaborateurs. A l'issue de ce nouveau plan d'option sur actions, qui devrait être approuvé au cours des premiers mois qui suivent l'IPO, le montant total des warrants en circulation ne dépassera pas 7,3% du montant total de l'ensemble des titres en circulation (sur une base intégralement diluée) après introduction en bourse. Voir aussi le paragraphe 3.5.

3.8. Publicité des participations importantes

Le Code belge des sociétés et les statuts de la Société prévoient que toute personne physique ou entité juridique qui acquiert des actions ou autres instruments financiers d'une société cotée octroyant à son détenteur des droits de vote, que ces instruments financiers soient ou non représentatifs du capital social de la Société (tels que des warrants, des options sur actions ou des obligations automatiquement convertibles, le cas échéant), doit informer la Société et la CBFA du nombre total d'instruments financiers qu'il ou elle détient chaque fois que, suite à l'acquisition, le nombre total de droits de vote attachés à ses instruments financiers dépasse un seuil de 3%, 5%, 10% ou 15% (ou tout autre multiple de 5% supérieur) du nombre total des droits de vote attachés aux instruments financiers de la Société au moment de l'acquisition. Si le nombre d'instruments avec droit de vote détenus excède 20%, la notification doit également décrire la politique dans le cadre de laquelle a lieu l'acquisition ou le transfert, ainsi que le nombre d'instruments financiers avec droit de vote qui ont été acquis au cours des 12 derniers mois et de quelle manière.

Toutes les personnes qui agissent à titre individuel doivent procéder à cette notification. Celle-ci doit aussi être transmise par les personnes affiliées ou agissant de concert, dans le cadre de la détention, l'acquisition ou le transfert d'instruments financiers assortis de droits de vote. Dans ce cas, il convient de combiner les instruments financiers avec droit de vote des personnes affiliées ou des personnes agissant de concert aux fins de déterminer si un seuil a été franchi. Les personnes qui ont individuellement ou conjointement transféré ou acquis le contrôle de droit ou de fait d'une personne détenant 3% des droits de vote de la Société ou davantage doivent également en informer la Société et la CBFA.

Les formulaires destinés aux publicités susmentionnées, ainsi que de plus amples informations sont disponibles sur le site Internet de la CBFA (www.cbfa.be). À la réception d'un avis de franchissement de seuil, la Société dispose d'un délai d'un jour ouvrable pour publier l'avis aux notices officielles Euronext Brussels et Euronext Amsterdam. De plus, la Société est tenue de divulguer dans son rapport annuel un relevé de ses actionnaires importants sur la base des avis de franchissement de seuil qu'elle a reçus.

La CBFA et le tribunal de commerce peuvent suspendre les droits de vote attachés aux instruments financiers qui n'ont pas fait l'objet d'une notification de franchissement de seuil conformément aux dispositions ci-dessus. De plus, le président du tribunal de commerce peut aussi ordonner la vente des instruments financiers à un tiers. Dans tous les cas, lors de l'assemblée générale, les actionnaires ne peuvent émettre un nombre de votes supérieur aux droits de vote ayant fait l'objet d'un avis de franchissement de seuil, conformément aux règles mentionnées ci-dessus, au moins 20 jours avant une assemblée d'actionnaires.

3.9. Offres publique d'achat (OPA)

Les offres publiques d'achat émises sur les actions et autres titres assortis du droit de vote (telles que warrants ou obligations convertibles, le cas échéant) sont soumises au contrôle de la CBFA. Les offres publiques d'achat doivent concerner toutes les titres assortis du droit de vote de la Société, ainsi que tous les autres titres qui donnent à leurs porteurs le droit de souscription, d'acquisition ou de conversion en titres assortis du droit de vote. Avant de lancer une offre, un candidat acquéreur est tenu d'émettre et de diffuser un prospectus qui doit être approuvé par la CBFA. Le candidat acquéreur doit aussi obtenir l'approbation des autorités de la concurrence compétentes, lorsque cette approbation est légalement requise en vue de l'acquisition de la Société.

Si une personne physique ou une entité juridique, seule ou de concert avec d'autres, a l'intention d'acquérir une participation de contrôle par le biais d'une ou de plusieurs transactions liées aux titres de la Société, elle est tenue d'informer la CBFA de la transaction envisagée au moins cinq jours ouvrables avant la réalisation de la transaction.

Si le prix du transfert envisagé est supérieur au prix du marché au moment de l'acquisition, l'acquéreur est tenu d'accorder à tous les autres actionnaires la possibilité de vendre leurs titres au même cours (si la participation de contrôle est acquise par le biais d'une acquisition unique de titres) ou au cours le plus élevé proposé par lui pour les titres de la Société au cours des douze mois qui précèdent l'acquisition de la participation de contrôle (si cette dernière est acquise par le biais de plusieurs acquisitions de titres). L'acquéreur est tenu de donner cette possibilité aux autres porteurs de titres dans les 30 jours ouvrables qui suivent l'acquisition de la participation de contrôle, soit sous la forme d'une offre publique d'achat, soit, sous certaines conditions, conformément à une opération de support du prix des titres à la bourse sur laquelle les actions de la Société seront cotées.

De plus, plusieurs dispositions de la législation belge sur les sociétés, ainsi que certaines autres dispositions de la loi belge, telles que l'obligation de divulguer les participations importantes (voir le paragraphe 3.8) et le contrôle des fusions, qui peuvent être applicables à la Société et pourraient donc rendre plus difficile toute offre d'achat hostile, fusion, changement de direction ou autre changement de contrôle de la Société. Ces dispositions pourraient décourager les éventuelles tentatives de rachat que d'autres actionnaires estimerait conformes à leur intérêt et pourraient affecter le prix des actions de la Société sur le marché. Ces dispositions pourraient aussi avoir pour conséquence de priver les actionnaires de la possibilité de vendre leurs actions moyennant une prime.

Normalement, l'autorisation du conseil d'administration d'augmenter le capital social de la Société par apports en numéraire avec annulation ou limitation du droit de préférence des actionnaires existants, est suspendue dès la notification à la Société par la CBFA d'une offre publique d'achat sur les titres de la Société. L'assemblée générale des actionnaires peut toutefois autoriser le conseil d'administration à augmenter le capital social par l'émission d'actions à concurrence d'un montant n'excédant pas 10% des actions existantes de la Société au moment de ladite offre publique d'achat. Ladite autorisation a été accordée au conseil d'administration de la Société.

3.10. Cession forcée de titres (squeeze-out)

Conformément à l'article 513 du Code belge des sociétés et aux réglementations promulguées conformément à ladite loi, une personne agissant seule ou de concert avec d'autres, qui détient 95% des titres assortis de droit de vote dans une société, peut acquérir la totalité des titres assortis du droit de vote dans cette société suite à une opération de cession forcée de titres. Les actions qui n'ont pas été présentées volontairement en réponse à une telle offre sont réputées transférées de plein droit à l'offrant à la fin de l'opération. A la fin de l'offre, la société n'est plus considérée comme une société ayant fait appel public à l'épargne, à moins que des obligations émises par la société soient encore répandues dans le public. La contrepartie des titres doit consister en une somme d'argent et doit représenter un prix équitable en vue de protéger les intérêts des actionnaires cédants.

Une procédure de cession forcée des titres simplifiée est applicable (Loi belge du 2 mars 1989) si, à la suite d'une offre publique d'achat volontaire en espèces et pourvu que l'offrant ait prévu cette possibilité dans le prospectus, l'offrant détient au minimum 95% des titres de la société cible et dans le cas où le candidat acquéreur était déjà un actionnaire contrôlant avant l'offre et qu'il a acquis 66% des titres qu'il ne possédait pas avant le lancement de l'offre. Dans ce cas, l'offrant peut rouvrir son offre aux mêmes conditions pendant une période 15 jours à compter de la date de publication des résultats de l'offre en vue de lancer une opération de cession forcée sur les titres restants.

La directive européenne 2004/25/CE du 21 avril 2004 sur les offres publiques d'achat dispose que si une personne acquiert un certain pourcentage – à déterminer par chacun des états membres de l'UE – des droits de vote d'une société, lui octroyant le contrôle de cette société et quel que soit le prix payé, cette personne sera tenue d'émettre une offre adressée à tous les porteurs de titres de cette société à un prix équitable. S'il était prévu que la Directive soit transposée en droit national pour le 20 mai 2006, ceci n'est pas encore le cas en Belgique. En conséquence, le pourcentage à partir duquel une offre obligatoire sera imposée en Belgique n'est pas encore connu.

4. GOUVERNANCE D'ENTREPRISE

4.1. Généralités

Le chapitre 4 résume les règles et les principes organisant la gouvernance d'entreprise de la Société, conformément au droit belge des sociétés, aux statuts de la Société et à la charte de gouvernance d'entreprise de la Société. Ce chapitre se base sur les statuts de la Société qui ont été modifiés par l'assemblée générale des actionnaires du 23 mai 2006 et sur la charte de gouvernance d'entreprise de la Société, qui prendront effet à l'issue de l'offre et de l'admission à la cote des actions de la Société.

La Société a adopté une charte de gouvernance d'entreprise conformément aux recommandations contenues dans le Code belge de gouvernance d'entreprise publié le 9 décembre 2004 par le Comité belge de gouvernance d'entreprise. Le principal objet du code belge de gouvernance d'entreprise consiste à favoriser la création de valeur à long terme en fournissant aux sociétés cotées belges un modèle de bonne gouvernance d'entreprise. La gouvernance d'entreprise est définie dans le Code comme un ensemble de règles et de comportements en fonction desquels les sociétés sont gérées et contrôlées. D'après le Code, un bon modèle de gouvernance d'entreprise atteindra son but en visant l'équilibre adéquat entre entrepreneuriat et contrôle, mais aussi entre performance et conformité. Le code se base sur le principe « se conformer ou expliquer » : les sociétés belges cotées doivent respecter le Code, mais elles peuvent déroger à ses dispositions et lignes de conduites (mais pas aux principes) pour autant qu'elles indiquent la justification de ces dérogations.

Le conseil d'administration de la Société a l'intention de respecter le Code belge pour la gouvernance d'entreprise, mais est d'avis que certaines dérogations à ses dispositions se justifient eu égard à la situation particulière de la Société. Ces dérogations sont expliquées ci-dessous.

Le conseil d'administration de la Société reverra de temps à autre la charte de gouvernance d'entreprise et la modifiera comme il l'estime nécessaire et pertinent. La charte sera publiée sur le site Internet de la Société (www.oncomethylome.com) et pourra être obtenue sans frais au siège social de la Société après la réalisation de l'Offre et l'admission à la cote des actions. Dans son rapport pour l'exercice clôturé le 31 décembre 2006, qui sera publié en 2007, le conseil d'administration consacra un chapitre spécifique à la gouvernance d'entreprise, qui décrira les pratiques de la Société en cette matière durant l'exercice et comprendra le cas échéant des explications quant aux dérogations au Code, conformément à la règle «se conformer ou expliquer».

4.2. Conseil d'administration

4.2.1. Généralités

Le conseil d'administration de la Société dispose de larges pouvoirs pour gérer et représenter la Société, sauf dispositions contraires dans la législation en vigueur ou dans les statuts de la Société. Le rôle du conseil d'administration consiste à assurer la réussite à long terme de la Société par l'impulsion d'une dynamique entrepreneuriale et en permettant l'évaluation et la gestion des risques. Le conseil d'administration opère comme un collège.

Dans l'exercice de son rôle et de ses pouvoirs, le conseil d'administration est chargé des tâches spécifiques suivantes :

- le conseil d'administration décide des grandes orientations en termes de valeurs, d'objectifs, de stratégies et de politiques.
- le conseil d'administration s'assure de la mise en place des ressources financières et humaines nécessaires pour que la Société puisse atteindre ses objectifs.

- Le conseil d'administration décide de la structure à donner à l'organisation, désigne le comité exécutif et détermine les pouvoirs et les tâches qu'il confie à ce dernier.
- le conseil d'administration exerce un rôle de supervision sur les activités de la Société, joue le rôle de «sounding board» à l'égard du comité exécutif, et procure un accompagnement et des conseils lorsque c'est nécessaire.
- En ce qui concerne ses responsabilités de supervision, le conseil d'administration :
 - vérifie l'existence et le bon fonctionnement d'un système de contrôle interne, qui doit notamment prévoir une identification et une gestion adéquate des risques (notamment les risques de conformité à la législation et à la réglementation existantes) ;
 - prend les mesures nécessaires pour assurer l'intégrité des états financiers de la Société,
 - examine la performance du comité exécutif ; et
 - contrôle la performance des auditeurs externes.
- Le conseil d'administration s'assure de la bonne compréhension et de la bonne exécution de toutes ses obligations à l'égard de tous les actionnaires. Il rend compte à l'assemblée générale en vue d'obtenir décharge de ses responsabilités.
- le conseil d'administration examine avant diffusion les communiqués de presse qui contiennent des informations susceptibles d'avoir une incidence sur les cours, les déclarations prévisionnelles importantes, ainsi que les estimations ou les avis importants.
- le conseil d'administration examine et approuve les états financiers annuels et semestriels avant leur publication.

En vertu des statuts, le conseil d'administration de la Société se compose d'au moins 3 administrateurs. Dans la mesure du possible, à l'issue de l'offre et de l'admission à la cote de ses actions, le conseil d'administration de la Société se composera d'au moins 5 administrateurs. Au moment de la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote des actions de la Société, le conseil d'administration sera composé de 10 membres. Dans la mesure du possible, le conseil d'administration sera composé au moins pour moitié d'administrateurs non exécutifs.

Le conseil d'administration de la Société considère que ses membres doivent se plier aux règles d'éthique et aux valeurs personnelles et professionnelles les plus élevées, en conformité avec les normes et valeurs de la Société. Ils doivent faire la preuve d'une grande expérience à des niveaux de décision élevés dans le monde des affaires, dans les pouvoirs publics, les milieux de l'enseignement, de la technologie ou du service public. Ils doivent s'engager à améliorer la valeur pour les actionnaires, disposer du temps nécessaire pour exécuter leur mission, faire preuve d'un bon sens pratique et de perspicacité basée sur l'expérience.

Les administrateurs de la Société sont désignés par l'assemblée générale des actionnaires. Toutefois, conformément au Code belge des sociétés, en cas de vacance d'un mandat d'administrateur pour cause de décès ou de démission, les administrateurs restants ont le droit de nommer provisoirement un nouvel administrateur pour pourvoir au remplacement, jusqu'à la première assemblée générale des actionnaires. Le nouvel administrateur achève le mandat de l'administrateur dont le mandat est devenu vacant. La charte de gouvernance d'entreprise prévoit que les administrateurs peuvent être désignés pour un mandat (renouvelable) de 4 ans maximum.

Au début de l'année, le président du conseil d'administration établit un calendrier et un ordre du jour de sujets à aborder au cours de l'année (dans la mesure où il est possible de le prévoir). Le conseil d'administration se réunira au moins quatre fois par an, à intervalles réguliers. Des réunions supplémentaires du conseil d'administration, hors calendrier, peuvent être convoquées à tout moment lorsque l'intérêt de la Société l'exige, ou sur requête de deux administrateurs.

La charte de gouvernance d'entreprise contient des règles et procédures spécifiques relatives à la nomination, l'initiation et l'évaluation d'administrateurs. La charte contient également des directives précises quant au respect de la conduite de réunions et quant à la conduite individuelle d'administrateurs.

4.2.2. Président

Le conseil d'administration nomme un président parmi les administrateurs non exécutifs. Le CEO ne peut pas être président du conseil d'administration.

Le président du conseil d'administration a la charge d'assurer le leadership du conseil d'administration. Le président prend les mesures nécessaires pour développer au sein du conseil d'administration un climat de confiance, contribuer à un débat ouvert et à une critique constructive, ainsi que soutenir les décisions du conseil d'administration. Le président favorise une interaction efficace entre le conseil d'administration et le comité exécutif. Le président établit une relation étroite avec le CEO, lui procure soutien et conseils, tout en respectant intégralement les responsabilités exécutives qui sont sa prérogative.

Le président est également chargé de certaines tâches spécifiques. Ces dernières sont décrites dans le règlement d'ordre intérieur du comité exécutif, tel qu'il figure dans la charte de gouvernance d'entreprise de la Société.

Au moment de la clôture de l'Offre, le président du conseil d'administration sera Dr. Robert Timmins.

4.2.3. Administrateurs indépendants

En l'occurrence, un administrateur ne peut être considéré comme un administrateur indépendant que s'il répond aux critères fixés par l'article 524 du Code belge des sociétés, qui se résument comme suit:

- (a) durant une période de deux années précédant sa nomination, il ne peut avoir exercé un mandat ou une fonction d'administrateur, de directeur, de membre du comité exécutif, de délégué à la gestion journalière ou de cadre auprès de la Société ou d'une filiale de la Société. Cette disposition ne s'applique pas au renouvellement du mandat d'un administrateur indépendant.
- (b) il ne peut détenir aucun droit social représentant une quotité supérieure à 10% du capital social, des capitaux de l'entreprise, ou d'une catégorie d'actions de la Société.
S'il détient des droits sociaux qui représentent une quotité inférieure à 10%, alors
 - (i) ces droits, ajoutés aux droits sociaux détenus dans la même Société par des sociétés dont il ou elle a le contrôle, ne peut représenter plus de 10% du capital social, des capitaux de l'entreprise, ou d'une catégorie d'actions de la Société ; ou
 - (ii) les actes de disposition relatifs à ces actions et l'exercice des droits y afférents ne peuvent être soumis à des stipulations conventionnelles ou à des engagements unilatéraux auxquels l'administrateur indépendant a souscrit.
- (c) Il n'est pas le conjoint, ou le cohabitant légal, ou le parent ou l'allié (par naissance ou par alliance) jusqu'au deuxième degré d'une personne qui (i) exerce un mandat d'administrateur, de directeur, de membre du comité exécutif, de délégué à la gestion journalière ou d'administrateur indépendant de la Société ou d'une filiale de la Société ou qui (ii) a un intérêt financier visé au point (b) ci-dessus.
- (d) Il a ou n'a pas avec la Société de relation de nature à remettre en cause son indépendance.

Le conseil d'administration de la Société considérera un administrateur comme étant indépendant pour les besoins du critère (d) ci-dessus s'il est libre de toute relation d'affaires, de liens familiaux ou de toute autre relation avec la Société, ses actionnaires de contrôle (le cas échéant), ou des personnes en charge de la gestion de celles-ci, créant un conflit d'intérêts tel qu'il affecte le jugement de l'administrateur indépendant.

Les critères repris dans le Code belge de gouvernance d'entreprise seront aussi pris en compte dans l'appréciation de l'indépendance d'un administrateur. Le conseil d'administration publiera dans le rapport annuel le nom des administrateurs considérés comme indépendants.

À la clôture de l'offre, les administrateurs indépendants de la Société seront M. Pierre Hochuli, Dr. Philip Schein et Dr. Robert Timmins.

4.2.4. Composition du conseil d'administration

Au moment de la réalisation de l'Offre et de l'admission à la cote des actions de la Société, le conseil d'administration sera composé de 10 membres.

Nom	Age	Fonction	Mandat expirant en ⁽¹⁾	Adresse professionnelle
Herman Spolders BVBA, représentée par Drs. Herman Spolders	59	Administrateur exécutif, CEO	2007	Tour 5 GIGA, Av. de l'Hôpital 11, 4000 Liège, Belgique
Dr. Robert Timmins	72	Président, administrateur non exécutif, indépendant	2007	Tour 5 GIGA, Av. de l'Hôpital 11, 4000 Liège, Belgique
M. Pierre Hochuli	58	Administrateur non exécutif, indépendant	2007	Tour 5 GIGA, Av. de l'Hôpital 11, 4000 Liège, Belgique
Dr. Philip Schein	67	Administrateur non exécutif, indépendant	2007	Tour 5 GIGA, Av. de l'Hôpital 11, 4000 Liège, Belgique
Edmond de Rothschild Investment Partners, représentée par M. Raphaël Wisniewski	36	Administrateur non exécutif	2007	Rue du Faubourg, Saint-Honoré 47, 75008 Paris, France
ING Belgium NV/SA(2), représentée par M. Alain Parthoens	46	Administrateur non exécutif	2007	Avenue Marnix, 24 - 1000 Bruxelles Belgique
PolyTechnos Venture Fund LP (2), représentée par Dr. Christian Schneider	41	Administrateur non exécutif	2007	Alexander House, PO Box 431, 13-15 Victoria Road, St. Peter Port, GY1 3ZD Guernesey
Life Sciences Partners II B.V., représentée par M. Mark Wegter	39	Administrateur non exécutif	2007	Johannes Vermeerplein 9, 1071 DV Amsterdam, Pays-Bas
Sparaxis SA, représentée par M. Jacques Seron	59	Administrateur non exécutif	2007	Avenue Maurice Destenay 13, 4000 Liège, Belgique
SOGAM SA, représentée par M. Denis Biju-Duval	49	Administrateur non exécutif	2007	Avenue Marnix, 24 - 1000 Bruxelles Belgique

(1) Le mandat des administrateurs expirera immédiatement après l'assemblée générale annuelle des actionnaires tenue au cours de l'année mentionnée à côté du nom des administrateurs

(2) ING Belgium NV/SA et PolyTechnos Venture Fund II GmbH & Co KG, filiale de PolyTechnos Venture Fund LP, sont également des actionnaires fondateurs de la Société.

Les paragraphes ci-après présentent quelques éléments de biographie de chacun des administrateurs ou, dans le cas des administrateurs personnes morales, celle de leurs représentants permanents, et mentionnent les autres mandats qu'ils ont exercé en tant que membre d'organismes administratifs, de gestion ou de surveillance dans d'autres sociétés au cours des cinq années précédentes (à l'exception des filiales de la Société):

Drs. Herman Spolders est le représentant permanent de la société Herman Spolders BVBA, *Administrateur délégué*. Drs. Herman Spolders compte 30 années d'expérience dans le secteur des biotechnologies en Europe et aux États-Unis. Cf. le paragraphe 4.4.4 pour une biographie plus détaillée de Drs. Herman Spolders. Drs. Herman Spolders a également occupé les fonctions de Vice-president Business Development and Operations chez Tibotec-Virco (2000-2002) et Vice-president Business Development chez Devgen (1998-2000).

Dr. Robert Timmins, *Président, administrateur non exécutif, indépendant*. Dr. Robert S. Timmins, Sc.D. est administrateur et président du conseil d'administration depuis février 2003. Il a occupé des fonctions dirigeantes dans le secteur des soins de santé pendant plus de 30 ans, notamment auprès de Abcor, Cobe Laboratories et plus récemment Organon Teknika, où il était président et CEO. Il a occupé des fonctions d'administrateur de nombreuses sociétés, et est actuellement président du North Carolina Biotechnology Center. Dr. Timmins a accumulé une expérience très spécifique dans le domaine des tests de diagnostic clinique et dans le développement et la commercialisation de produits de diagnostic. De 2001 à 2003, Dr. Robert Timmins a également été administrateur de TriVirix et d'Amplistar.

M. Pierre Hochuli, *administrateur non exécutif, indépendant*. M. Pierre Hochuli a travaillé 23 ans au sein de Monsanto Company, où il a occupé des fonctions dans le domaine de la stratégie, de la finance, du marketing, de la recherche et des fonctions de direction générale. Il a notamment assuré la direction de la division Agriculture, R&D/ Nouveaux produits au sein de Monsanto Company. Chez Monsanto, la dernière fonction qu'il occupait était celle de président international et corporate executive vice-president. Il a également été membre du comité directeur d'associations sectorielles telles que EuropaBio et U.S.-China Business Council. De 2000 à 2003, il a également été associé-gérant (managing partner) de PolyTechnos. M. Pierre Hochuli est actuellement membre du conseil d'administration de Royal DSM, Unibioscreen et Devgen.

Dr. Philip Schein, *administrateur non exécutif, indépendant*. Dr. Philip Schein est administrateur de la Société depuis novembre 2005. Il est actuellement professeur invité en pharmacologie du cancer à l'université d'Oxford, et président de The Schein Group. En 1987, Dr. Schein fondait U.S. Bioscience, un groupe pharmaceutique qui se consacrait à la recherche de substances thérapeutiques pour la lutte contre le cancer. Il a été auparavant chercheur senior et directeur de la section de pharmacologie clinique du National Cancer Institute, directeur scientifique du Lombardi Cancer Research Center au sein de la Georgetown University et vice-président du département mondial de R&D clinique au sein des laboratoires Smith Kline & French Labs. Il a été membre du National Cancer Advisory Board, il a présidé le comité scientifique pour les médicaments anticancéreux auprès de la Food and Drug Administration, et il a été le président de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO). De 2001 à 2006, il a également été administrateur de Targent. Dr. Philip Schein est actuellement également administrateur de Medicis.

M. Raphaël Wisniewski est le représentant permanent de Edmond de Rothschild Investment Partners (EDRIP), *administrateur non exécutif*. M. Raphaël Wisniewski est administrateur de la Société depuis novembre 2005. EDRIP est une société de gestion basée à Paris qui investit dans des entreprises privées par le biais de fonds spécialisés en capital investissement et en capital risque dans le secteur des sciences de la vie. M. Wisniewski, associé et membre de l'équipe des sciences de la vie, a rejoint EDRIP en 2001 ; il y a participé à plusieurs investissements dans des start-up européennes du secteur des sciences de la vie. Avant de rejoindre EDRIP, il a travaillé plusieurs années dans le secteur de la banque d'investissement chez Goldman Sachs et Salomon Smith Barney à Londres, comme conseiller dans le secteur des soins de santé. M. Wisniewski, ressortissant français, est diplômé de HEC à Paris. M. Raphaël Wisniewski est également le représentant d'EDRIP au conseil d'administration ou au conseil de surveillance des sociétés suivantes : Androclus Therapeutics, Biospace Instruments, Novagali Pharma, Nautilus Biotech, Pamgene et Theraptosis.

M. Alain Parthoens est le représentant permanent de ING Belgium NV/SA, *administrateur non exécutif*. M. Alain Parthoens est directeur des investissements chez ING Corporate Finance, où il s'est spécialisé dans le secteur de la biotechnologie. Il a acquis 20 ans d'expérience dans les secteurs alimentaire et des sciences de la vie en Europe et aux États-Unis. M. Parthoens est ingénieur biologiste de l'UCL (Belgique), titulaire d'une licence en sciences humaines et en informatique de l'ULB (Belgique) et d'un diplôme de gestion de la Solvay Business School (CEPAC). M. Alain Parthoens est également le représentant de ING Belgium au conseil d'administration des sociétés suivantes: Unibioscreen, Bienca, Crop Design, Tigenix, Maize Technologies International ; il est enfin administrateur de la Belgian Venturing Association. M. Alain Parthoens a également représenté ING Belgium en tant qu'administrateur de Tibotec-Virco (2002) et de Devgen (2002-2003).

Dr. Christian Schneider est le représentant permanent de PolyTechnos Venture Fund LP, *administrateur non exécutif*. Dr. Christian Schneider, Ph.D., DVM, MBA, est administrateur de la Société depuis sa création en janvier 2003. Dr. Schneider est un associé de PolyTechnos Venture Partners GmbH, cabinet de capital-risque basé à Munich, Allemagne qu'il a rejoint en 2001. Auparavant, et depuis 1992, Dr. Schneider avait occupé diverses fonctions auprès de plusieurs sociétés du secteur des tests diagnostiques et de la biopharmacie, aux États-Unis et en Europe, et notamment dans le développement de produits, développement commercial, et de la gestion de recherche et développement chez Boehringer Mannheim / Roche et Centocor, une filiale du groupe Johnson & Johnson. Dr. Schneider est actuellement responsable également des investissements de fonds dans Devgen et Jerini sur conseil de PolyTechnos. Dr. Schneider est docteur en médecine vétérinaire et titulaire d'un doctorat en immunologie, tous deux obtenus à l'Université de Munich, ainsi qu'un MBA avec orientation en gestion des soins de santé auprès de la Penn State University, en Pennsylvanie. De 2001 à 2003, il a également été membre du conseil de surveillance de NascaCell.

M. Mark Wegter est le représentant permanent de Life Sciences Partners II B.V., *administrateur non exécutif*. M. Mark Wegter est associé-gérant de Life Sciences Partners, cabinet paneuropéen de capital-risque spécialisé en investissements dans les sciences de la vie. Actuellement, M. Mark Wegter est également président du conseil de surveillance de Kiadis ; il représente également Life Sciences Partners en tant qu'administrateur auprès de PamGene, 4 Antibody et EyeSense. M. Mark Wegter est également membre du conseil de gestion de Life Sciences Partners Bioventure. En 2002, M. Mark Wegter était également administrateur de Life Sciences Partners Services Deutschland. En 2001, il était membre du conseil de gestion de Life Sciences Partners III Management et de Life Sciences Partners III Participation.

M. Jacques Seron est le représentant permanent de Sparaxis SA, *administrateur non exécutif*. Sparaxis SA est une filiale détenue à 100% par la société Régionale d'Investissement de Wallonie SA (SRIW). M. Jacques Seron est administrateur délégué de Technowal SA, autre filiale détenue à 100% par la SRIW, qui a investi dans 36 sociétés belges du secteur de la santé des capitaux au cours des 5 dernières années. M. Seron, reviseur d'entreprise honoraire, a rejoint Technowal en 2000. Il détient une licence en Administration des affaires de l'Université de Liège, où il a également été professeur assistant de Finance. M. Jacques Seron représente également Sparaxis ou d'autres filiales de la SRIW, en tant qu'administrateur, dans les entreprises suivantes : ABL Luxembourg, Aseptic Technologies, Biocode, Biotech Tools, Cardio3, DNAVision, Eurogentec, Henogen, Medsys, Medsys Invest, Nanocyl, Unibioscreen et Zentech.

M. Denis Biju-Duval est le représentant permanent de Sogam SA, *administrateur non-exécutif*. M. Denis Biju-Duval est titulaire d'un diplôme d'ingénieur chimiste de l'INSA Lyon et d'un MBA de HSE-ISA. Il a une longue expérience du conseil stratégique auprès du Boston Consulting Group et plus de 13 années d'expérience du secteur du capital investissement tant en France qu'en Belgique. Il est actuellement directeur Corporate Investments chez ING Belgique, et représente soit Sogam, soit ING Belgique en tant qu'administrateur représentant, auprès des sociétés suivantes : Bienca, Bioalliance, Devgen, Environnement, Numeca, Roller Grill, Sodir et Surf. Il est également membre du conseil d'administration de Sogam SA.

Déclaration judiciaire relative aux administrateurs ou à leurs représentants permanents

A la date du présent prospectus, et pour ce qui concerne au moins les cinq années précédentes, aucun des administrateurs de la Société et, dans le cas d'administrateurs personnes morales, aucun de leurs représentants permanents :

- n'a fait l'objet de condamnation pour un délit de fraude ;
- n'a exercé une fonction dirigeante en tant que directeur général ou en tant que membre des organes d'administration, de direction ou de surveillance d'une quelconque société au moment de sa faillite, mise sous séquestre ou liquidation ou antérieurement à ce moment ; ou n'a fait l'objet d'une incrimination et/ou sanction publique officielle par des autorités réglementaires ou de contrôle (y compris des organismes professionnels désignés); ou
- n'a été empêchée par un tribunal d'agir comme membre d'un organe d'administration, de gestion ou de surveillance d'une société, ou d'intervenir dans la gestion ou dans la conduite des affaires d'une société.

4.3. Comités du conseil d'administration

4.3.1. Généralités

Le conseil d'administration peut constituer des comités spécialisés chargés d'analyser des questions particulières et de donner un avis au conseil d'administration sur ces questions. Les comités ne sont que des organes consultatifs et les pouvoirs de prise de décision continuent de relever de la responsabilité collégiale du conseil d'administration. Le conseil d'administration détermine le règlement d'ordre intérieur de chaque comité quant à l'organisation, aux procédures, aux lignes de conduite et aux activités de ce comité.

4.3.2. Comité d'audit

Le conseil d'administration a désigné un comité d'audit. Le comité doit être composé de trois membres au moins. Le comité doit être exclusivement composé de directeurs non exécutifs. Dans la mesure du possible, une majorité de ses membres sera choisie parmi les administrateurs indépendants. La composition du comité peut déroger à ces dispositions si, de l'avis raisonnable du conseil d'administration, une composition différente pourrait apporter au comité davantage d'expérience et d'expertise pertinentes. Le comité désigne un président parmi ses membres. Le président du conseil d'administration ne doit pas présider le comité.

Le rôle du comité d'audit consiste à assister le conseil d'administration dans la mise en œuvre de ses responsabilités de contrôle financier, juridique et réglementaire. Le comité doit rendre compte régulièrement au conseil d'administration sur l'exercice de ses tâches, identifier toute question pour laquelle il estime indispensable d'entreprendre une action ou une amélioration, et exprimer des recommandations quant aux mesures à prendre. Le contrôle de l'audit et le compte rendu de ce contrôle doivent couvrir la Société et ses filiales considérées comme un ensemble.

Le comité est chargé de tâches spécifiques parmi lesquelles l'information financière, les contrôles internes et la gestion des risques, ainsi que les processus d'audit interne et externe. Ces dernières sont décrites dans le règlement d'ordre intérieur du comité d'audit, tel qu'il figure dans la charte de gouvernance d'entreprise de la Société.

Les membres de ce comité ont accès sans limite aux bureaux de la Société, ainsi qu'à toutes les informations et à tous les documents conservés par la Société et par ses filiales. Chaque administrateur peut demander au comité exécutif ou à tout autre membre du personnel de la Société ou de ses filiales de soumettre les informations qu'il estime utiles, adéquates ou nécessaires pour s'acquitter de ses tâches dans le cadre du comité. Au moment de

réclamer ces informations, chaque administrateur en informera les autres membres du comité et échangera ces informations avec les autres membres du comité. Si nécessaire ou utile, ces demandes seront relayées par le président du conseil d'administration.

Au moment de la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote des actions de la Société, les administrateurs suivants composeront le comité d'audit: M. Pierre Hochuli, administrateur indépendant, comme président du comité, ainsi que Sogam SA, représentée par M. Denis Biju-Duval et Sparaxis SA, représentée par M. Jacques Seron, administrateurs non exécutifs, comme autres membres.

4.3.3. Comité de nomination et de rémunération

Le conseil d'administration a désigné un comité de nomination et de rémunération. Le comité doit être composé de trois membres au moins. Le comité doit être exclusivement composé de directeurs non exécutifs. Dans la mesure du possible, une majorité de ses membres sera choisie parmi les administrateurs indépendants. La composition du comité peut déroger à ces dispositions si, de l'avis raisonnable du conseil d'administration, une composition différente pourrait apporter au comité davantage d'expérience et d'expertise pertinentes. Le comité désigne un président parmi ses membres. Le président du conseil d'administration peut présider le comité, mais ne doit pas présider le comité au moment d'aborder la désignation de son successeur. Le CEO doit participer aux réunions du comité lorsqu'il traite de la rémunération des autres membres du comité exécutif.

Le rôle du comité de nomination et de rémunération est le suivant :

- émettre à l'intention du conseil d'administration des recommandations relatives à l'élection des administrateurs, et veiller à ce que le processus de désignation et de renouvellement de mandat soit organisé de manière objective et professionnelle,
- formuler des propositions au conseil d'administration relatives à la politique de rémunération des administrateurs non exécutifs et aux propositions en découlant à soumettre à l'assemblée générale des actionnaires, et à la politique de rémunération du comité exécutif, et
- examiner et périodiquement remettre à jour une politique générale de rémunération pour l'ensemble du personnel et des administrateurs de la Société.

Le comité est chargé de tâches spécifiques. Ces dernières sont décrites dans le règlement d'ordre intérieur du comité de nomination et de rémunération, tel qu'il figure dans la charte de gouvernance d'entreprise de la Société.

Au moment de la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote des actions de la Société, les administrateurs suivants composeront le comité de nomination et de rémunération: Dr. Robert Timmins, administrateur indépendant, comme président du comité, ainsi que Dr. Philip Schein, administrateur indépendant, et PolyTechnos Venture Fund LP, représentée par Dr. Christian Schneider, administrateur non exécutif, comme autres membres.

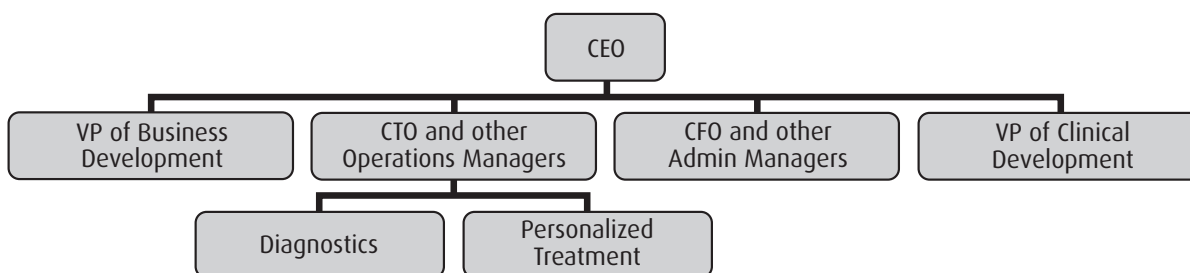
4.4. Comité exécutif

4.4.1. Généralités

Le conseil d'administration a nommé le comité exécutif de la Société. Le règlement d'ordre intérieur du comité exécutif a été déterminé par le conseil d'administration en étroite concertation avec le CEO.

La structure et l'organisation de OncoMethylome sont présentées ci-dessous :





4.4.2. Chief Executive Officer

Le CEO est désigné et peut être révoqué par le conseil d'administration de la Société.

Le CEO est chargé par le conseil d'administration de la gestion journalière de la Société, et est dès lors également administrateur délégué de la Société. Dans cette fonction, le CEO est chargé des responsabilités générales suivantes:

- il est responsable vis-à-vis du conseil d'administration de la gestion de la Société et de la mise en œuvre des décisions du conseil d'administration, dans le cadre de la stratégie, de la planification, des valeurs et du budget approuvés par le conseil d'administration.
- il dirige et supervise les différents départements centraux et unités d'exploitation de la Société, et fait rapport au conseil d'administration quant à ses activités.
- il est chargé d'élaborer à l'intention du conseil d'administration des propositions relatives à la stratégie, à la planification, aux finances, à l'exploitation, aux ressources humaines et aux budgets, ainsi qu'à toute autre matière qui doit être traitée au niveau du conseil d'administration.

Le CEO est également chargé de certaines tâches particulières. Ces dernières sont décrites dans le règlement d'ordre intérieur du comité exécutif, tel qu'il figure dans la charte de gouvernance d'entreprise de la Société.

4.4.3. Autres membres du comité exécutif

Les autres membres du comité exécutif à savoir les responsables des principales activités et des départements centraux (ainsi que leurs divisions) de OncoMethylome, sont désignés et révoqués par le CEO en étroite concertation avec le conseil d'administration de la Société.

Les tâches des responsables des principales activités et des départements centraux (et de leurs divisions) sont les suivantes :

- organiser leur unité d'exploitation ou leur département conformément aux directives déterminées par le CEO.
- ils rendent compte au CEO de l'exploitation et des activités de leur unité opérationnelle ou de leur département.

4.4.4. Composition du comité exécutif

Au moment de la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote des actions de la Société, le comité exécutif sera composé de 9 membres.

Ces membres sont:

Nom	Fonction	Age
Herman Spolders BVBA	Chief Executive Officer (CEO)	59
Joseph Bigley	Vice-President Clinical Development	53
Philip Devine	Chief Financial Officer (CFO)	39
Harry Schrickx	Vice-President Business Development & Marketing	48
Katja Bierau	Laboratories Director	32
Jim DiGuseppi	Chief Technology Officer (CTO)	52
Wim van Criekinge	Bio-informatics and Pharmacogenomics Director	35
Joost Louwagie	Vice-President Product Development	42
Lucija Turcinov	Investor Relations Manager	30

Le comité exécutif ne sera pas un comité de direction au sens de l'article 524bis du Code belge des sociétés.

Voici les biographies des membres du comité exécutif.

Herman Spolders BVBA, Chief Executive Officer (CEO). Drs. Spolders compte 30 années d'expérience dans le secteur des biotechnologies en Europe et aux États-Unis. Tout au long de sa carrière, Drs. Spolders a joué un rôle essentiel dans la mise en place d'importantes collaborations entre les secteurs de la pharmacie et de la biotechnologie, dans le développement d'organismes de recherche et de développement, la définition de nouvelles opportunités de produits, et la protection de la propriété intellectuelle. Outre son expérience immédiate de la gestion, Drs. Spolders a également été membre du conseil d'administration d'Organon Teknika (Akzo Nobel) et de nombreuses sociétés internationales de biotechnologie. De 1999 à 2001, Drs. Spolders a géré l'exploitation et le développement commercial de Tibotec-Virco, qui est devenue un intervenant majeur dans le domaine du diagnostic et du traitement dans le domaine du VIH et du SIDA, jusqu'à son acquisition par Johnson & Johnson. Avant de rejoindre Tibotec-Virco, Drs. Spolders était Vice President Business Development chez Devgen, où il a planifié et négocié les premiers contrats de licence qui sont depuis lors devenu le métier de base de Devgen. De 1993 à 1998, Drs. Spolders était Vice-President Business Development de IGEN International, dont il a accompagné l'introduction en bourse.

M. Joseph Bigley, Vice-President Clinical Development. M. Bigley a rejoint OncoMethylome après 25 ans de carrière dans les secteurs de la biotechnologie et de la pharmacie. M. Bigley occupait le poste de Director of Oncology Clinical Research chez Tibotec-Virco et de Director, Oncology Clinical Operations chez Triangle Pharmaceuticals. Il a occupé de nombreuses fonctions dans le domaine de la recherche et du développement clinique chez Burroughs Wellcome et Glaxo Wellcome, y compris celle de responsable du département oncologie expérimentale. Sa carrière a commencé chez Hoffmann-La Roche. M. Bigley exerce principalement ses fonctions dans les locaux d'OncoMethylome à Durham, Caroline du Nord.

M. Philip Devine, Chief Financial Officer (CFO). Avant de rejoindre OncoMethylome, M. Devine était Chief Financial Officer chez Tibotec-Virco, où il a géré la vente de la société à Johnson & Johnson. Il était auparavant Manager au cabinet de conseil de gestion McKinsey & Company et auditeur chez Deloitte & Touche, où il a mené de nombreuses opérations de fusion et acquisition, dirigé des introductions en bourse, et géré la croissance d'entreprises tant petites qu'appartenant au Fortune 500. M. Devine, ressortissant américain, est réviseur d'entreprises (Certified Public Accountant), titulaire d'un MBA de l'INSEAD, d'un MSA délivré par le Bentley College, et un BA délivré par le Dartmouth College.



M. Harry Schrickx, Vice-President Business Development & Marketing. M. Schrickx a rejoint OncoMethylome après 20 années d'expérience chez Organon Teknika (Akzo Nobel) et bioMérieux, où il a occupé plusieurs fonctions de cadre dirigeant et géré des projets de lancement de nouveaux produits et de développement commercial dans le marché des tests diagnostiques. Il a notamment occupé les fonctions de Business manager of hemostasis and molecular biology monodetection et Senior vice-president of North America Commercial operations. M. Schrickx exerce principalement ses fonctions dans les locaux d'OncoMethylome à Durham, Caroline du Nord.

Dr. Katja Bierau, Laboratories Director. Dr. Bierau a rejoint OncoMethylome après avoir travaillé pour PamGene International aux Pays-Bas, où elle occupait la fonction de group leader de ADMET, développant des tests de criblage à haut débit basés sur les gènes utilisés pour le développement préclinique de médicaments. Mme Biereau est titulaire d'un doctorat en cancérologie de l'université de Birmingham au Royaume-Uni, et d'un MSc en biotechnologie de l'université de Rheinland/Pfalz en Allemagne.

Dr. Jim DiGiuseppi, Chief Technology Officer (CTO). Dr. DiGiuseppi a occupé divers postes scientifiques et de gestion auprès de Organon Teknika Corp. et de bioMérieux, où il a notamment été Senior vice-president dans les domaines de la recherche et du développement, du marketing et du développement stratégique. Il était dernièrement Vice-president of process development and operations for biopharmaceutical products chez Diosynth-RTP. L'impulsion de Dr. DiGiuseppi a permis de développer et de commercialiser avec succès plusieurs produits de diagnostic. Dr. DiGiuseppi exerce principalement ses fonctions dans les locaux d'OncoMethylome à Durham, Caroline du Nord.

Dr. Wim Van Criekinge, Bioinformatics and Pharmacogenomics Director. Dr. Van Criekinge est un spécialiste reconnu en bioinformatique. Il est professeur à temps partiel de l'Université de Gand, où il dirige le laboratoire de génomique et de bioinformatique (Biobix) au sein du département de biotechnologie moléculaire. En 1997, il a été un des co-fondateurs de Devgen, société de biotechnologie dont l'introduction en bourse a été réalisée avec succès en juin 2005. Il a travaillé comme consultant pour plusieurs sociétés de biotechnologie telles que Galapagos, et fondé Bioinformatrix. Dr. Van Criekinge a rejoint OncoMethylome en tant que Director Pharmacogenomics en août 2005. Il est le directeur du site de Louvain (Belgique), où il est responsable à la fois de la découverte de marqueurs et de pharmacogénomique. Il a obtenu en 1994 un diplôme d'ingénieur chimiste décerné par l'université de Gand (Belgique), où il a également obtenu son doctorat en biologie moléculaire en 1998.

Dr. Joost Louwagie, Vice-President Product Development. Dr. Louwagie était le directeur groupe des activités de recherche et développement de diagnostics de la société Innogenetics, où il a occupé pendant plus de 10 ans diverses fonctions de direction en R&D au sein de la rentable division Diagnostics du groupe. Il a obtenu un doctorat de troisième cycle au Walter Reed Army Hospital aux États-Unis, complétés par un doctorat en biochimie et un MBA.

Mme Lucija Turcinov, Investor Relations Manager. Avant de rejoindre OncoMethylome, Mme Turcinov travaillait au sein du cabinet de conseil stratégique The Parthenon Group, situé à Boston, MA, États-Unis. Elle a accompagné de nombreuses sociétés privées et cotées sur des questions de croissance stratégique et d'amélioration opérationnelle. Mme Turcinov, ressortissante slovène, a obtenu un MBA en Finance auprès de la Wharton School de l'université de Pennsylvanie et un BSE de la Princeton University.

4.5. Comité de conseil scientifique

Le conseil d'administration a nommé le comité de conseil scientifique de la Société. Le règlement d'ordre intérieur du comité de conseil scientifique a été déterminé par le conseil d'administration en étroite concertation avec le CEO.

Le comité de conseil scientifique ne sera pas un comité de direction au sens de l'article 524bis du Code belge des sociétés.

Les principales tâches du comité de conseil scientifique sont les suivants :

- conseiller la Société sur la manière d'améliorer ses programmes de recherche et de développement de produits ;
- informer la Société au sujet des nouvelles idées de recherche et de technologies ;
- proposer et discuter de la faisabilité et du potentiel des idées nouvelles ; et
- étendre le réseau de la Société en termes d'accès à de nouvelles technologies, de nouveaux échantillons, de nouveaux experts du secteur et de know-how.

Au moment de la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote des actions de la Société, le comité de conseil scientifique sera composé de 10 membres.

Les membres du comité de conseil scientifique sont rémunérés pour les services qu'ils fournissent à la Société. En outre, certains membres du comité de conseil scientifique ont conclu des contrats de consultance avec la Société, et certains détiennent des actions ou des warrants de la Société.

Ces membres sont:

Nom	Institut de cancérologie	Fonction
Dr. Stephen Baylin	Johns Hopkins University	Chief of Cancer Biology Division
Dr. Steven Belinsky	Lovelace Respiratory Research Institute	Director Lung Cancer Program
Dr. Paul Cairns	Fox Chase Cancer Center	Member Medical Sciences Division
Dr. Manel Esteller	CNIO – Spanish National Cancer Institute	Director Epigenetics Division
Dr. Adi Gazdar	University of Texas	Deputy Director Therapeutic Oncology
Dr. James Herman	Johns Hopkins University	Professor Oncology
Dr. Chris Meijer	Free University of Amsterdam	Chairman Department of Pathology
Dr. Bruce Ponder	Cambridge University	Department Head of Oncology
Dr. David Sidransky	Johns Hopkins University	Director Head & Neck Cancer
Dr. Ate van der Zee	University Hospital Groningen	Head of Department Gynecology

Voici les biographies des membres du comité de conseil scientifique.

Stephen B. Baylin, M.D. - Johns Hopkins University (U.S.). Dr. Baylin est titulaire de la chaire Virginia and D.K. Ludwig de recherche en cancérologie, directeur adjoint du centre de recherche en cancérologie et de la division de biologie cancéreuse au service d'oncologie et au département de médecine à l'université Johns Hopkins de Baltimore, Maryland. Il est un chercheur de haut niveau en oncologie cellulaire et moléculaire. Il est le co-inventeur de la détection spécifique de la méthylation par PCR.

Steven A. Belinsky, Ph.D. - Lovelace Respiratory Research Institute (U.S.). Dr. Belinsky est directeur du programme de traitement du cancer du poumon au Lovelace Respiratory Research Institute d'Albuquerque, au Nouveau-Mexique. Ses découvertes dans le domaine des marqueurs de méthylation et dans le domaine du diagnostic du cancer du poumon forment la base du programme de développement du cancer du poumon d'OncoMethylome.

Paul Cairns, Ph.D - Fox Chase Cancer Center (États-Unis). Dr. Cairns est un chercheur senior au Fox Chase Cancer Center à Philadelphia, États-Unis. Il s'intéresse actuellement aux questions de la génétique humaine, du cancer de la prostate et du cancer de l'ovaire. Il a réalisé ses travaux de doctorat de troisième cycle à l'université Johns Hopkins dans le laboratoire du Dr. Sidransky.

Manel Esteller, M.D. - Spanish National Cancer Center CNIO (Espagne). Dr. Esteller est le directeur du laboratoire d'épigénétique du cancer au Spanish National Cancer Institute (CNIO). C'est un chercheur de premier plan dans l'étude de la manière dont les aberrations de la méthylation de l'ADN et la modification d'histones contribuent au développement du cancer humain ainsi que leur potentiel pour des applications diagnostiques et cliniques.

Adi Gazdar, M.D. - University of Texas, Dallas (États-Unis). Dr. Gazdar est directeur adjoint du Hamon Center for Therapeutic Oncology Research et professeur de pathologie au UT Southwestern Medical Center. Il est membre du conseil d'administration de l'association internationale pour l'étude du cancer du poumon. Il est également membre du comité de rédaction de l'International Journal of Cancer, Clinical Cancer Research and Cancer Research.

James G. Herman, M.D. - Johns Hopkins University (États-Unis). Dr. Herman est professeur associé d'oncologie et de biologie du cancer au centre d'oncologie de l'université Johns Hopkins. Son laboratoire a été l'un des pionniers dans la technologie MSP, et les travaux qu'il a publiés constituent une avancée significative dans le domaine de l'épigénétique et de son incidence sur le cancer humain.

Chris Meijer, M.D., PhD. - Free University Amsterdam (Pays-Bas). Dr. Meijer est président et directeur du service de pathologie au centre médical de la Vrije Universiteit Amsterdam. Il est membre du comité de rédaction de plusieurs revues médicales, et est membre du conseil de la recherche au sein de l'association néerlandaise de lutte contre le cancer. Sa recherche est axée sur les techniques moléculaires de criblage du cancer du col de l'utérus et du côlon.

Professor Bruce Ponder, FRS - University of Cambridge (Royaume-Uni). Dr. Ponder est professeur et directeur du service d'oncologie à la Cambridge University. Il est également co-directeur du Hutchison/MRC Research Institute. C'est un expert reconnu en matière de biologie moléculaire et de cancer. Il a mené d'importants travaux sur le cancer du sein et de l'ovaire, il est également président du comité de conseil scientifique d'OncoMethylome.

David Sidransky M.D. - Johns Hopkins University (États-Unis). Dr. Sidransky est professeur d'oto-laryngologie, de chirurgie de la tête et du cou, d'oncologie, de pathologie, de médecine cellulaire et moléculaire, d'urologie, de génétique, et directeur de la recherche sur le cancer de la tête et du cou à l'université Johns Hopkins. M. Sidransky est reconnu en tant qu'expert de premier plan en matière de diagnostic du cancer. Il préside le Early Detection Research Network, consortium multidisciplinaire au sein du National Cancer Institute.

Ate van der Zee, M.D., Ph.D. - University Hospital Groningen (Pays-Bas). Dr. van der Zee est professeur d'oncologie gynécologique et directeur du service de gynécologie à l'université de Groningen aux Pays-Bas. Il est président de la société néerlandaise d'oncologie gynécologique et membre du conseil de l'European Society of Gynaecologic Oncology.

4.6. Rémunération des administrateurs et du comité exécutif

4.6.1. Administrateurs

Le conseil d'administration entend proposer à l'assemblée générale, chaque année, un dispositif général de rémunération qui correspond à la pratique du marché et aux attentes compatibles avec de petites sociétés cotées en bourse actives dans le domaine de la biotechnologie. Ce dispositif de rémunération doit permettre à la Société d'offrir une rémunération appropriée afin d'attirer et de fidéliser des administrateurs expérimentés provenant de différents secteurs économiques.

De même, la Société peut envisager de rémunérer ses administrateurs indépendants par le biais de warrants, sans utiliser les ressources financières de la Société, ce qui est dans l'intérêt d'une société de croissance telle que OncoMethylome.

Conformément au Code belge de gouvernance d'entreprise, la rémunération d'administrateurs non exécutifs doit prendre en compte leurs responsabilités et leur engagement en temps ; les administrateurs non exécutifs ne doivent pas bénéficier de rémunérations liées à une performance donnée, tels que des bonus, des programmes à long terme d'incitation basés sur des actions, des avantages en nature ou des avantages sous forme de retraite.

Le dispositif de rémunération des administrateurs est soumis à l'approbation de l'assemblée générale des actionnaires. Le dispositif de rémunération approuvé lors de l'assemblée générale annuelle des actionnaires tenue le 23 mai 2006 est le suivant : un jeton de présence de €3.000 par réunion du conseil d'administration pour le président du conseil d'administration, de €2.000 par réunion du conseil d'administration ou d'un comité pour les administrateurs indépendants, et de €1.000 par réunion du conseil d'administration ou d'un comité pour les autres administrateurs. Le président du comité d'audit percevra €2.500 par réunion du comité d'audit. Les montants mentionnés ci-dessus s'entendent sur la base d'un jour entier.

Outre la rémunération précitée, les administrateurs auront droit au remboursement de leurs frais effectivement encourus pour participer aux réunions du conseil d'administration. Les frais de déplacement seront remboursés au tarif de classe «Economy», sauf accord contraire préalable.

Tout mandat d'administrateur peut être révoqué «ad nutum» (à tout moment) sans aucune forme d'indemnisation.

OncoMethylome n'a consenti aucun prêt aux membres du conseil d'administration.

Le montant total des rémunérations et des avantages payés aux administrateurs pour 2005, 2004 et 2003 s'élève à €353.000 euros, €317.000 euros et €288.000 respectivement (hors TVA et en excluant la rémunération basée sur des actions).

Le 23 mai 2006, le conseil d'administration décida, conformément à l'article 523 du Code belge des sociétés, que la Société indemniserait les administrateurs contre toute demande de tiers se fondant sur la responsabilité des administrateurs, sauf dans les cas de faute lourde et de mauvaise conduite volontaire. Le conseil d'administration est d'avis que cette indemnisation limitée est garantie afin de maintenir la position de dirigeant d'entreprise que cette Société requerra dans l'avenir. La Société a l'intention de souscrire prochainement une assurance responsabilité additionnelle pour les administrateurs.

4.6.2. Comité exécutif

Herman Spolders BVBA est actuellement rémunérée par la Société pour la fourniture de services d'administrateur délégué et de CEO de la Société. La rémunération de Herman Spolders BVBA au titre d'administrateur délégué et de CEO est déterminée par le conseil d'administration sur recommandation du comité de nomination et de rémunération.

La rémunération des autres membres du comité exécutif est également déterminée par le conseil d'administration sur recommandation du comité de nomination et de rémunération, après recommandation par le CEO à ce dernier.

La rémunération des membres du comité exécutif est conçue pour attirer, fidéliser et motiver ceux-ci. Le niveau et la structure de la rémunération sont soumis à un examen annuel par le comité de nomination et de rémunération, compte tenu de la pratique constatée sur le marché. L'examen annuel ne prévoit pas de mécanismes d'ajustement automatique, sauf pour des changements légalement imposés.

La rémunération des membres du comité exécutif se compose des éléments suivants :

- Chaque membre du comité exécutif bénéficie d'une rémunération fixe de base adaptée à ses responsabilités, son expérience et ses compétences pertinentes, en conformité avec les conditions du marché pour des fonctions équivalentes.
- La Société paie une rémunération variable en fonction de la réalisation par le membre du comité exécutif d'objectifs fixés à titre individuel ou collectif.
- Chaque membre du comité exécutif peut bénéficier de la possibilité de participer à un programme d'intéressement basé sur des actions, conformément aux recommandations émises par le comité de nomination et de rémunération, après recommandation du CEO à ce dernier.
- Chaque membre du comité exécutif qui est un collaborateur salarié peut avoir droit à certains avantages en nature, parmi lesquels notamment la participation à un régime de pension ou de retraite à cotisations définies (voir au paragraphe 7.1.5.18 du chapitre 7), une assurance invalidité, un véhicule de société, un téléphone mobile, un accès Internet et/ou un ordinateur portable conformément aux règlements internes généraux de la Société, ainsi qu'à d'autres avantages collectifs (tels qu'une assurance hospitalisation et des chèques repas).

Tous les membres du comité exécutif (à l'exclusion du CEO) sont engagés sur la base d'un contrat d'emploi. Ces contrats d'emploi sont généralement conclus à durée indéterminée, moyennant une période d'essai. Les contrats d'emploi peuvent être résiliés à tout moment par la Société, sous réserve de paiement d'une indemnité de préavis en accord avec les normes du marché. Les périodes de préavis contenues dans les contrats de gestion conclus avec Herman Spolders BVBA, M. Devine et M. Bigley ont été fixées à 9 mois. Toutefois, ces périodes de préavis sont étendues à douze mois en cas de résiliation dans les douze mois qui suivent une modification du contrôle de la Société. Les contrats d'emploi prévoient, le cas échéant, des engagements de non-concurrence, ainsi que des engagements de confidentialité et de transfert de propriété intellectuelle (visant à assurer au maximum la protection des intérêts de la Société, conformément à la législation en vigueur et sous réserve de l'accord du membre du personnel).

Le CEO est engagé aux termes d'un contrat de fourniture de services. Ce contrat de fourniture de services peut être résilié à tout moment, sous réserve de certaines périodes de préavis ou d'indemnités convenues d'avance. Les membres du comité exécutif qui sont engagés sur la base d'un contrat de prestations de services ne perçoivent pas d'avantages en nature, à l'exception de la mise à disposition d'un téléphone mobile et d'un ordinateur portable conformément aux règlements internes de la Société.

Le total des rémunérations et des avantages payés aux 10 membres du comité exécutif en 2005 s'élevait à €1,2 million (montant brut, hors TVA et rémunération liée à des warrants).

Pour l'exercice 2006/2007, le total des rémunérations et avantages payés aux membres du comité exécutif devrait progresser pour atteindre approximativement €1,4 million (montant brut, hors avantages extra-légaux et rémunération liée à des warrants). Contrairement au Code belge de gouvernance d'entreprise, le conseil d'administration a actuellement décidé de ne pas publier la rémunération individuelle du CEO, pour des raisons de respect de la vie privée et parce que le conseil d'administration est d'avis que la rémunération du CEO est raisonnable eu égard aux pratiques du marché.

4.7. Actions et warrants détenus par les administrateurs et les membres du comité exécutif

4.7.1. Actions et warrants détenus par les administrateurs

Le tableau ci-dessous présente un relevé (au 30 juin 2006) des actions et des warrants détenus par les administrateurs indépendants. Les administrateurs exécutifs détenant des actions ou des warrants figurent au paragraphe 4.7.2. ci-après). Certains actionnaires institutionnels (voir le paragraphe 3.7.1 du chapitre 3) sont également membres du conseil d'administration (voir paragraphe 4.2.4). Aucun de leurs représentants permanents respectifs ne détient cependant des actions ou des warrants de la Société. Cet aperçu doit être lu conjointement avec les notes indiquées ci-dessous.

	Actions		Warrants ⁽¹⁾		Total des actions et des warrants ⁽¹⁾ :	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Mr. Pierre Hochuli	73.890	1,04%	7.500	1,35%	81.390	1,07%
Dr. Robert Timmins	0	0,00%	22.500	4,06%	22.500	0,29%
Dr. Philip Schein	0	0,00%	15.000	2,70%	15.000	0,20%
Total	73.890	1,04%	45.000	8,11%	118.890	1,56%

(1) Pour la commodité du lecteur, le nombre de warrants a déjà été multiplié par cinq (5) afin de prendre en compte la scission d'actions. En conséquence de la scission d'actions, un (1) warrant, à l'issue de l'offre, donnera droit à son détenteur d'obtenir cinq (5) actions. Voir également le paragraphe 3.5 du chapitre 3.

4.7.2. Actions et warrants détenus par les membres du comité exécutif

Le tableau ci-dessous présente un relevé (au 30 juin 2006) des actions et des warrants détenus par les membres du comité exécutif, y compris les administrateurs exécutifs. Cet aperçu doit être lu conjointement avec les notes indiquées ci-dessous.

	Actions		Warrants ⁽¹⁾		Total des actions et des warrants ⁽¹⁾ :	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Herman Spolders BVBA, représentée par Drs. Herman Spolders ⁽²⁾	532.500	7,52%	35.000	6,31%	567.500	7,44%
Autres membres du comité exécutif ⁽³⁾	272.500	3,85%	252.500	45,52%	525.000	6,88%
Total	805.000	11,37%	287.500	51,83%	1.092.500	14,31%

(1) Pour la commodité du lecteur, le nombre de warrants a déjà été multiplié par cinq (5) afin de prendre en compte la scission d'actions. En conséquence de la scission d'actions, un (1) warrant, à l'issue de l'offre, donnera droit à son détenteur d'obtenir cinq (5) actions. Voir également le paragraphe 3.5 du chapitre 3.

(2) Herman Spolders BVBA ne détient pas d'actions ou de warrants de la Société. Toutes les actions et tous les warrants sont détenus par Drs. Herman Spolders en nom propre.

(3) Les autres membres du comité exécutif sont identifiés au paragraphe 4.4.4. ci-dessus. Aucun de ces autres membres ne détient individuellement plus de 1,5% des titres de la Société, sur une base intégralement diluée, avant l'offre décrite dans le présent prospectus.

4.7.3. Programme d'option sur actions

La Société a créé plusieurs warrants dans le contexte de programmes d'option sur actions destinés aux membres du personnel, aux administrateurs et aux prestataires de services indépendants de la Société et de ses filiales. Pour une description des différents programmes d'option sur actions, voir également le paragraphe 3.1 du chapitre 3.4.8.

4.8. Les commissaires

BDO Atrio Bedrijfsrevisoren / Réviseurs d'entreprises CVBA/SCRL, une société civile ayant la forme d'une société coopérative à responsabilité limitée constituée et régie par le droit belge, dont le siège social est situé Boulevard de la Woluwe 60, à 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique, représentée par M. Luc Annick, a été renommée commissaire de la Société le 23 mai 2006 pour une durée de trois ans prenant fin immédiatement après la clôture de l'assemblée générale des actionnaires qui sera tenue en 2009. La rémunération des commissaires pour l'exercice de leur mandat d'audit des comptes annuels établis selon les Belgian GAAP en 2005 pour la Société s'élevait à €10.000 (HTVA) et s'élèveront à €15.000 en 2006.

4.9. Opérations avec des sociétés liées

4.9.1. Généralités

Chaque administrateur et membre du comité exécutif est encouragé à organiser ses affaires privées et professionnelles de manière à éviter tout conflit d'intérêt direct et indirect avec la Société. La charte de gouvernance d'entreprise de la Société contient des procédures scientifiques destinées à gérer les conflits potentiels. Pour résumer, avant sa désignation, un administrateur ou un membre du comité exécutif doit informer le conseil d'administration de ses opérations avec des sociétés liées à la Société ou à ses filiales. Au cours de son mandat, il doit informer le président du conseil d'administration des opérations avec des sociétés liées qu'il envisage ou que les personnes liées à lui envisagent de conclure, et ces opérations avec des sociétés liées ne peuvent être conclues qu'après approbation par le conseil d'administration. Par «Opération avec des parties liées» d'un administrateur ou d'un membre du comité exécutif il faut entendre une transaction de prestation de services ou de fourniture de marchandises ou autres biens à la Société ou à ses filiales, soit par l'administrateur ou par le membre du comité exécutif lui-même, soit par son conjoint ou son cohabitant légal, un parent ou un allié jusqu'au deuxième degré, ou une entité directement ou indirectement soumise au contrôle de l'administrateur ou du membre du comité exécutif concerné, son conjoint ou son cohabitant légal, ou un de ses parents ou alliés jusqu'au deuxième degré. Ces règles s'entendent sans préjudice de certaines procédures juridiques qui sont abordées ci-après.

4.9.2. Conflits d'intérêt d'administrateurs

L'article 523 du Code belge des sociétés prévoit une procédure spéciale au sein du conseil d'administration dans le cas d'un conflit d'intérêt potentiel d'un ou plusieurs administrateurs à propos d'une décision ou d'une opération relevant du conseil d'administration.

Dans l'éventualité d'un conflit d'intérêt, l'administrateur concerné doit informer les autres administrateurs de son conflit d'intérêt avant que le conseil d'administration ne délibère et ne prenne une décision dans la matière concernée. En outre, l'administrateur en conflit ne pourra pas participer à la délibération et au vote du conseil d'administration sur la matière qui engendre un conflit d'intérêt potentiel. Le procès-verbal de la réunion du conseil d'administration doit contenir les déclarations pertinentes établies par l'administrateur en conflit, ainsi qu'une description établie par le conseil d'administration des intérêts conflictuels et de la nature de la décision ou de la transaction concernée.

Le procès-verbal doit contenir une justification par le conseil d'administration de la décision ou de la transaction, ainsi qu'une description des conséquences financières de celles-ci pour la Société. Le procès-verbal en question doit être incorporé au rapport annuel réglementaire du conseil d'administration. L'administrateur en conflit doit

également notifier l'existence du conflit au commissaire. Celui-ci doit décrire dans son rapport d'audit annuel les conséquences financières de la décision ou de la transaction qui a engendré le conflit potentiel.

La procédure ne s'applique pas aux décisions ou aux transactions prises dans le cadre de l'activité ordinaire à des conditions de marché usuelles. Elle ne s'applique pas davantage aux transactions ou aux décisions entre sociétés dont l'une détient (directement ou indirectement) au moins 95% des instruments financiers assortis de droit de vote de l'autre, et les transactions ou décisions entre sociétés dont au moins 95% des instruments financiers assortis de droit de vote sont (directement ou indirectement) détenus par une autre société.

L'article 524 ter du Code belge des sociétés prévoit une procédure similaire dans le cas de conflits d'intérêts de membres du comité exécutif. Dans le cas d'un tel conflit, seul le conseil d'administration sera autorisé à prendre la décision qui a engendré le conflit d'intérêt. Le comité exécutif de la Société ne sera pas un comité de direction au sens de l'article 524 bis du Code belge des sociétés.

A l'heure actuelle, les administrateurs et les membres du comité exécutif n'ont pas de conflits d'intérêts au sens de l'article 523 du Code des sociétés qui n'ont pas été communiqués au conseil d'administration. Outre les conflits potentiels liés à la présente offre en raison de l'intervention de ING Belgium NV/SA en tant que l'un des lead managers, la Société ne prévoit pas d'autre conflit d'intérêt potentiel dans un avenir proche.

4.9.3. Opérations avec des sociétés liées

L'article 524 du Code belge des sociétés prévoit une procédure spéciale qui s'applique aux transactions intragroupe ou entre parties liées avec des sociétés liées. La procédure s'applique aux décisions ou aux transactions entre la Société et des sociétés liées à la société qui ne sont pas des filiales de la Société. La procédure s'applique aux décisions ou aux transactions entre une des filiales de la Société et des sociétés liées de ces filiales qui ne sont pas des filiales de la Société. Avant toute décision ou transaction de la sorte, le conseil d'administration de la Société doit désigner un comité spécial composé de trois administrateurs indépendants, assistés d'un ou plusieurs experts indépendants. Ce comité doit évaluer les avantages et désavantages commerciaux de la décision ou de la transaction pour la Société. Il doit en quantifier les conséquences financières et déterminer si la décision ou la transaction cause ou non un désavantage pour la Société qui serait manifestement illégitime au regard des règlements internes de la Société. Si le comité détermine que la décision ou la transaction n'est pas manifestement illégitime, mais qu'il estime qu'elle pénalisera la Société, il doit clarifier les avantages qui sont pris en considération dans la décision ou la transaction pour compenser les désavantages. Tous ces éléments doivent être mentionnés dans l'avis du comité. Le conseil d'administration doit alors prendre une décision prenant en compte l'opinion du comité.

Tout écart par rapport à l'avis du comité doit être motivé. Les administrateurs qui ont un conflit d'intérêt n'ont pas le droit de participer à la délibération et au vote (comme indiqué au paragraphe 4.9.2 ci-dessus). L'avis du comité et la décision du conseil d'administration doit être notifiée au commissaire de la Société, qui doit émettre un avis séparé. La conclusion du comité, un extrait du procès-verbal du conseil d'administration et l'avis du commissaire doivent être intégrés au rapport annuel (statutaire) du conseil d'administration.

Cette procédure ne s'applique pas aux opérations et décisions conclues dans des conditions et sous les garanties normales du marché ni aux décisions et opérations dont la valeur n'excède pas 1% de l'actif net consolidé de la Société.

Outre la procédure qui précède, la Société doit également signaler dans son rapport annuel les éventuelles restrictions ou les charges notables imposées ou maintenues par la société mère qui contrôle la Société pendant l'exercice précédent.

4.10. Relations avec les actionnaires significatifs

ING Belgium NV/SA détient 2.168.120 actions de la Société par le biais de son département de capital-investissement (private equity) et est ainsi l'un des principaux actionnaires de la Société (voir aussi le paragraphe 3.7.1). ING Belgium NV/SA, division corporate finance, est également l'un des lead managers pour l'offre décrite dans le présent prospectus.

La Société a conclu un contrat de prestations de services avec Herman Spolders BVBA aux termes de laquelle Herman Spolders BVBA, représentée par Drs. Herman Spolders, assume la fonction de CEO de la Société (voir aussi le paragraphe 4.6.2.). Si Herman Spolders BVBA ne détient pas d'actions ou de warrants de la Société, Drs. Herman Spolders détient 532.500 actions (7,52%) et 35.000 warrants (6,31%) de la Société (voir aussi le paragraphe 4.7.2. ci-dessus).

La Société n'a pas connaissance de l'existence d'un pacte d'actionnaires qui serait en vigueur au moment de la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote des actions, outre les accords spécifiques de lock-up et de blocage décrits au paragraphe 2.8.2 du chapitre 2.

5. ACTIVITÉS D'ONCOMETHYLOME¹

5.1. Introduction

OncoMethylome est une entreprise spécialisée dans le diagnostic moléculaire qui développe des tests basés sur la méthylation de gènes pour la détection précoce de cancers et la personnalisation thérapeutique. Plus spécifiquement, OncoMethylome développe des tests destinés à permettre aux médecins (i) de dépister avec une précision élevée un cancer de stade précoce et (ii) de prédire la réponse du patient au traitement anticancéreux ou la probabilité de récurrence du cancer. OncoMethylome a l'intention de mettre ses produits sur le marché en coopération avec des partenaires commerciaux de premier plan, d'abord par le biais de services d'analyses effectuées par des laboratoires commerciaux situés aux États-Unis, pour ensuite vendre des kits de diagnostic dans le monde entier.

OncoMethylome finalise le développement d'un test de détection du cancer de la prostate et a conclu un accord de partenariat pour la commercialisation de ce test avec Veridex LLC, une société de Johnson & Johnson, en décembre 2004. Le marqueur principal de ce test a été testé sur plus de mille échantillons provenant de patients. En novembre 2005, OncoMethylome a également initié un partenariat avec Schering-Plough, selon lequel la Société fournit des tests de prédiction de la réaction tumorale au témozolomide, médicament mis au point par Schering-Plough, pour leur utilisation dans une ou plusieurs études cliniques, initialement pour le traitement du cancer du cerveau. D'autres tests en cours de développement comprennent des tests diagnostiques pour le dépistage précoce du cancer du côlon, de la vessie, des poumons, du sein et du cancer du col de l'utérus, ainsi que des produits permettant un traitement personnalisé grâce à la prédiction de la récurrence tumorale et de la réponse aux traitements anticancéreux. Jusqu'à présent, OncoMethylome a perçu des redevances initiales et des paiements d'étape sur base de ses contrats de collaboration. Dans le cadre des contrats en cours, OncoMethylome peut percevoir d'autres paiements liés à des développements ultérieurs avant la commercialisation de ses produits et, par la suite, des revenus récurrents sous forme de royalties ainsi que des paiements moins conséquents liés à la commercialisation.

Les produits envisagés et développés par la Société sont basés sur des marqueurs de méthylation de gènes ainsi que sur la technologie MSP (Methylation-Specific PCR – Technique PCR spécifique de la méthylation). Le potentiel clinique des marqueurs et de la technologie a été confirmé et publié par de nombreux chercheurs au sein de centres d'oncologie de pointe. Cette technologie permet de dépister un cancer à un stade précoce de son développement en identifiant des profils anormaux de la méthylation de gènes corrélés au développement du cancer. OncoMethylome considère que ses tests de diagnostic et de personnalisation thérapeutique répondent à un besoin médical important et croissant du secteur des soins en oncologie. De plus, OncoMethylome s'attend à ce que ses produits soient facilement adoptés par le marché, étant donné que ces tests peuvent être effectués avec un équipement de laboratoire standard et ne nécessitent que des échantillons standard disponibles (tels que tissus, sang ou urine) et des manipulations de routine. A l'heure actuelle, aucun des produits d'OncoMethylome n'a été commercialisé.

La technologie MSP et un portefeuille fondamental de marqueurs de méthylation ont été inventés et brevetés fin des années 1990 par l'Université Johns Hopkins à Baltimore, États-Unis. Tibotec-Virco, une société active dans la découverte de médicaments et en pharmacogénétique, a acquis les licences pour les marqueurs et la technologie de détection de l'Université Johns Hopkins. À la suite de l'acquisition de Tibotec-Virco par Johnson & Johnson en 2002, les licences pour la technologie MSP et les marqueurs ont été transférés à OncoMethylome. Depuis lors, OncoMethylome a renforcé et élargi ses activités de recherche internes et externes, afin de renforcer son portefeuille de marqueurs et afin de développer ses applications cliniques.

¹ Les données relatives à la taille du marché et certaines autres informations contenues dans ce chapitre sont basées sur des publications émanant d'organisations de pointe (comme notamment : l'American Cancer Society) et des journaux scientifiques et cliniques du domaine de l'oncologie (comme notamment : *InVivo*, *New England Journal of Medicine*, *Clinical Cancer Research* et *Journal of Clinical Oncology*). Une bibliographie des sources utilisées est jointe au présent prospectus en annexe 2. Ces informations sont rapportées avec exactitude et, dans les limites de connaissances et de capacité de vérification de la Société, aucun fait n'a été omis qui serait susceptible de rendre inexacts ou trompeuses les informations rapportées. La société ainsi que les « lead managers » et leurs conseillers respectifs n'ont pas vérifié ces informations de manière indépendante.

OncoMethylome a été fondée en janvier 2003 et a implanté son siège social à Liège, Belgique, où se trouve son laboratoire de développement de tests. Les activités de la Société relatives à la personnalisation thérapeutique et à la découverte de marqueurs sont situées à Louvain, Belgique. La Société dispose également d'un laboratoire de recherche et développement à Amsterdam, Pays-Bas, qui travaille en étroite collaboration avec plusieurs instituts néerlandais de pointe dans le domaine de la recherche sur le cancer. Les équipes de développement clinique et commercial d'OncoMethylome ont leurs bureaux basés près du Research Triangle Park à Durham, Caroline du Nord, États-Unis. OncoMethylome emploie actuellement 37 personnes.

5.2. Les marchés

Lorsque l'on considère l'Europe et les États-Unis, plus de 3,3 millions de personnes sont confrontées au diagnostic d'un cancer et environ 1,6 millions de personnes meurent de cancer chaque année. Étant donné le vieillissement de la population et l'augmentation de l'espérance de vie, l'incidence des cancers ne cessera de croître.

L'augmentation des prix des médicaments oncologiques s'ajoute à ce défi médical. Le coût moyen estimé du développement d'un médicament a augmenté de 600 millions de dollars entre 1995 et 2002, principalement à cause d'une augmentation des frais inhérents aux études cliniques, les sociétés pharmaceutiques ayant dû traduire cette augmentation en prix plus élevés. Pour les États-Unis, l'American Cancer Society estime que le coût direct des traitements anticancéreux dépasse 74 milliards de dollars américains par an.

La charge médicale et financière ne cessant de croître, le besoin de produits répondant au problème des insuffisances actuelles dans le dépistage et le traitement du cancer ne cesse de croître en parallèle.

Un besoin de tests permettant de dépister le cancer à un stade précoce de son développement. L'on sait qu'un dépistage précoce du cancer augmente significativement le taux de survie. Ainsi, le taux de survie à 5 ans d'un cancer du côlon détecté à un stade précoce est de 90% par rapport à 10% pour un dépistage à un stade plus avancé. Malheureusement, à cause des limites des tests diagnostiques existants, seuls 39% des cancers du côlon sont dépistés à un stade précoce, c'est-à-dire à un stade où ils peuvent le mieux être traités. Sur le marché, il y a un besoin important de tests de dépistage précoce pratiques et de bon rapport coût-performance pour une série d'autres cancers mortels et répandus tel que le cancer du poumon.

Un besoin de tests permettant de dépister le cancer de manière plus précise. Le risque d'un diagnostic de cancer «faux positif» (soit une détection erronée d'un cancer chez un patient) est inhérent à la plupart des approches des tests courants. Par exemple, le test ASP du cancer de la prostate est décrit dans la littérature comme engendrant des résultats faux positifs dans plus de 70% des cas testés aux États-Unis. Chaque diagnostic faux positif engendre des procédures de suivi inutiles, entraînant une congestion du système médical et un stress inutile pour les patients. De nombreux tests actuels engendrent également un grand nombre de résultats faux négatifs, ce qui signifie que de nombreuses tumeurs ne sont pas détectées à temps, celles-ci ayant ainsi le temps de progresser et de se disséminer.

Un besoin de tests permettant d'identifier le traitement le plus efficace pour chaque patient individuel. Aujourd'hui, lorsqu'un cancer est diagnostiqué chez un patient, le médecin traitant suit généralement un protocole standard, qui établit un traitement donnant une réponse favorable chez une large proportion de patients. Dans de nombreux cas individuels toutefois, ce traitement n'est pas nécessairement la solution la plus efficace. Typiquement, le médecin ne passera à un traitement alternatif que s'il observe une progression tumorale. Au cours de ce processus, les patients peuvent ainsi perdre un temps de traitement précieux tout en endurant néanmoins les effets indésirables sévères associés aux traitements chimiothérapeutiques toxiques. Ce processus est également très cher pour les payeurs et les systèmes d'assurance maladie, qui se voient obligés de payer des médicaments oncologiques montrant peu ou pas d'effet désiré. La FDA et autres autorités compétentes encouragent le développement de nouveaux médicaments anticancéreux conjointement au développement de tests permettant de prédire la réponse des patients à ces médicaments.

Un besoin de tests permettant d'évaluer le pronostic de récurrence d'un cancer. Actuellement, certains patients sont sous-traités parce que leur médecin traitant sous-estime la nature agressive de leur cancer, alors que d'autres patients, souffrant d'une forme de cancer non agressive, sont sur-traités et subissent inutilement les effets indésirables associés au traitement chimiothérapeutique. Dans la pratique médicale actuelle, évaluer le pronostic de persistance, le potentiel métastatique ou la probabilité d'une récurrence d'un cancer en se basant sur les informations fournies par les tests actuellement disponibles représente un défi. Un test supplémentaire, sondant la signature génétique de la tumeur afin de prédire son agressivité et de pronostiquer ainsi le risque d'une récurrence de la tumeur ou sa propension à la dissémination vers d'autres organes, pourrait aider le médecin à prendre des décisions thérapeutiques plus avisées.

Au vu des besoins cités plus haut, le marché de l'oncologie offre d'importantes opportunités pour des produits de diagnostic et de personnalisation thérapeutique innovants et plus performants.

Aux États-Unis et en Europe, approximativement 220 millions de personnes ont plus de 50 ans, la tranche d'âge la plus concernée par le dépistage du cancer et par sa détection, étant donné sa susceptibilité supérieure de développer un cancer. Dans ces régions, il faudrait également pouvoir disposer de meilleures méthodes, afin de guider les médecins dans leurs prises de décision thérapeutique pour les 3 millions de personnes chez lesquelles un cancer est diagnostiqué chaque année. En outre, de meilleurs outils de diagnostic sont nécessaires pour le suivi des 20 millions de personnes, aux États-Unis et en Europe, vivant avec un antécédent de diagnostic de cancer.

5.3. Approche d'OncoMethylome

OncoMethylome aborde les insuffisances du processus de traitement d'un cancer par le développement de tests de diagnostic moléculaire destinés à aider le médecin dans l'établissement d'un diagnostic et dans la prise de décisions thérapeutiques de manière plus informée. OncoMethylome développe deux types de tests :

- *Tests de diagnostic moléculaire du cancer* destinés à l'identification précise des personnes susceptibles d'avoir un cancer de stade de développement précoce et requérant donc des examens complémentaires.
- *Solutions pour la personnalisation thérapeutique* destinées à prédire la réponse d'un patient à un traitement médicamenteux spécifique ou le pronostic de récurrence du cancer ou son potentiel métastatique, afin d'arriver à un traitement plus personnalisé du cancer.

Les tests de diagnostic moléculaire sont une nouvelle génération de tests diagnostiques in-vitro (DIV). Les DIV sont des tests généralement effectués à l'extérieur du corps humain sur des échantillons cliniques comme du sang, de l'urine ou des tissus provenant d'une biopsie. L'évolution des tests de diagnostic moléculaire en partant des DIV traditionnels a été rendue possible par la cartographie du génome humain et les avancées consécutives en oncologie : nous comprenons de mieux en mieux que des dysfonctions dans l'expression d'un gène mènent à une croissance incontrôlée de la cellule et au début d'un cancer. Les tests de diagnostic moléculaire permettent d'analyser de l'ADN ou de l'ARN isolé d'échantillons cliniques et ainsi d'identifier ces dysfonctions génétiques sous-jacentes. Chaque test de diagnostic moléculaire comporte au moins deux composants-clé : le marqueur dont la présence indique la maladie et la technologie de détection permettant la mise en évidence du marqueur.

La technologie de détection d'OncoMethylome permet de détecter une méthylation anormale dans des séquences d'ADN. La méthylation est un mécanisme de contrôle réglant l'expression des gènes, toutefois une méthylation anormale peut également bloquer de manière inappropriée l'expression de gènes vitaux, comme les suppresseurs de tumeurs et les gènes de réparation de l'ADN, associés au développement du cancer. Les tests de diagnostic moléculaire d'OncoMethylome combinent des marqueurs de méthylation validés au sein d'instituts d'oncologie (corrélation prouvée avec la présence d'un cancer ou avec une réaction tumorale au traitement) avec la PCR

spécifique à la méthylation, la technologie protégée par brevet de la Société pour la détection de la méthylation. Les produits d'OncoMethylome fonctionnent avec de l'ADN isolé à partir d'échantillons cliniques facilement disponibles comme du sang, de l'urine ou du matériel de biopsie pré collectés et conservés à l'aide de procédures standard comme l'enchâssement en paraffine.

Les spécifications cliniques d'un test moléculaire sont définies en termes de sensibilité et de spécificité. La sensibilité clinique mesure le pourcentage de personnes ayant une certaine condition médicale identifiable par un test, alors que la spécificité mesure le pourcentage de personnes n'ayant pas cette condition et identifiées comme non malades par le test. Une spécificité de 70% signifie par exemple que le test est capable d'identifier 70% des personnes sans cette condition médicale, ce qui veut dire que les 30% résiduels ont des résultats de test faux positifs. Un test avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 100% n'obtiendrait respectivement aucun résultat faux négatif et aucun résultat faux positif. OncoMethylome considère que les produits basés sur la technologie MSP offrent un potentiel de sensibilité et de spécificité élevé pour leurs indications cibles.

OncoMethylome considère que ses produits en cours de développement seront adoptés facilement par la communauté médicale et les laboratoires cliniques pour les raisons suivantes :

- les tests d'OncoMethylome peuvent être effectués en un jour, ce qui permet au médecin traitant de prendre des décisions thérapeutiques opportunes ;
- les produits d'OncoMethylome utilisent des échantillons cliniques demandés en routine aux patients, comme du sang, de l'urine ou des tissus enchâssés en paraffine ;
- les échantillons cliniques nécessaires peuvent être transférés en routine entre le médecin et le laboratoire de test, l'ADN à la base de ces tests étant intrinsèquement stable et ne requérant pas de procédures contraignantes telle que la congélation sur neige carbonique ; et
- les tests d'OncoMethylome s'effectuent sur un équipement de laboratoire standard, plus spécifiquement sur un appareil à PCR, communément disponible dans les laboratoires commerciaux ou hospitaliers pour d'autres applications.

5.3.1. Diagnostic moléculaire du cancer

OncoMethylome développe trois types de tests de diagnostic moléculaire pour les cancers les plus répandus et les plus mortels, entre autres le cancer de la prostate, le cancer du côlon, le cancer du sein et le cancer du poumon :

- Le dépistage est l'utilisation en routine de tests diagnostiques permettant d'aider le médecin à détecter un cancer à un stade précoce. Les tests de dépistage d'OncoMethylome peuvent être particulièrement efficaces pour les personnes à haut risque de développer un cancer, soit en raison d'habitudes personnelles comme le tabagisme soit en raison de prédispositions génétiques, par exemple les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein. OncoMethylome développe ainsi un produit de dépistage non-invasif pour le cancer du côlon destiné aux hommes âgés de plus de 50 ans.
- Les tests diagnostiques précoces du cancer sont des tests complémentaires destinés à compléter le processus diagnostique existant lorsque les tests existants ne sont pas capables de diagnostiquer le cancer de manière précise et efficace. L'examen histopathologique des tissus prélevés au cours d'une biopsie de la prostate, par exemple, 'rate' en moyenne 20-30% des cancers de la prostate. C'est la raison pour laquelle OncoMethylome développe un test complémentaire destiné à confirmer que les résultats négatifs de la biopsie sont effectivement bien négatifs.
- Les tests de monitoring sont utilisés pour surveiller régulièrement l'évolution du patient afin de détecter immédiatement une résurgence potentielle du cancer. Ainsi, le cancer de la vessie resurgit chez approximativement 70% des patients diagnostiqués à un stade précoce du cancer de la vessie. OncoMethylome développe un test basé sur l'urine pour le monitoring en routine d'une résurgence du cancer de la vessie chez des patients qui ont été traité pour ce cancer.

OncoMethylome croit que ses produits de diagnostic moléculaire du cancer peuvent établir de nouveaux standards pour la détection précoce et précise du cancer, en effet :

- la technologie d'OncoMethylome est capable de détecter quelques cellules cancéreuses au sein d'un environnement de cellules normales retrouvées dans les différents types de fluides corporels, et devrait donc offrir l'avantage de détecter le cancer à un stade de développement précoce, permettant dès lors un traitement précoce.
- les produits en cours de développement d'OncoMethylome sont très prometteurs en termes de sensibilité et de spécificité; ils ont ainsi le potentiel de réduire significativement le coût élevé des traitements associés aux diagnostics tardifs dus aux résultats faux négatifs révélés par les diagnostics oncologiques traditionnels, ainsi que l'encombrement inutile de l'organisation globale de soins de santé dû aux diagnostics faux positifs des tests traditionnels.

5.3.2. Tests de personnalisation thérapeutique

Les tests de personnalisation thérapeutique d'OncoMethylome sont conçus pour aider les médecins à traiter le plus efficacement possible leurs patients cancéreux. Deux types de produits sont disponibles :

- Les tests pharmacogénomiques, qui prédisent quel médicament ou schéma thérapeutique sera le plus efficace chez un patient donné en analysant individuellement la structure moléculaire de la tumeur de ce patient. Le but des tests pharmacogénomiques est de fournir au médecin des informations permettant une optimisation rationnelle du traitement médicamenteux de chaque patient. Actuellement, il existe peu de tests prédictifs. Un exemple cependant est la détection d'une surexpression de la protéine HER2 au sein de tumeurs du sein, explicitant un traitement par Herceptin® uniquement pour les femmes dont la tumeur du sein surexprime HER2. Dans ce contexte, OncoMethylome développe un test de diagnostic moléculaire pharmacogénomique similaire destiné à être utilisé avec un agent alkylant, le médicament témozolomide, développé par Schering-Plough initialement pour le cancer du cerveau.
- Les tests de pronostic de récurrence, qui font la distinction entre les tumeurs agressives et non-agressives, une fois de plus en se basant sur la structure moléculaire de la tumeur. Ainsi, OncoMethylome développe un test déterminant la probabilité de récurrence du cancer du poumon, dans le but d'aider le médecin à prendre des décisions thérapeutiques plus informées.

OncoMethylome croit que ses tests de personnalisation thérapeutique ont le potentiel de créer une valeur ajoutée significative pour le patient en fournissant des informations précieuses au médecin traitant qui lui permettront d'opter pour un traitement plus personnalisé. Ces tests devraient également être profitables aux organismes « payeurs » des soins de santé, en supprimant les thérapies inutiles et onéreuses testées à la recherche du traitement efficace.

Les tests pour la personnalisation thérapeutique d'OncoMethylome, particulièrement ses tests pharmacogénomiques, peuvent être des instruments précieux pour les sociétés pharmaceutiques développant des médicaments. Ces tests distinguant potentiellement les répondeurs et les non-répondeurs aux médicaments, sont conçus pour aider les sociétés pharmaceutiques à cibler les traitements médicamenteux et à démontrer ainsi des taux d'efficacité plus élevés de leurs médicaments. Les tests d'OncoMethylome pourraient donc permettre aux sociétés développant des médicaments d'accélérer et d'augmenter leurs chances d'homologation de médicaments et de réduire les frais généraux de développement.

5.4. Stratégie d'OncoMethylome

L'objectif d'OncoMethylome est de développer et de commercialiser des tests de diagnostic moléculaire innovants et haut de gamme pouvant être utilisés pour le diagnostic précoce du cancer et la personnalisation des traitements anticancéreux.

5.4.1. Stratégie de développement des produits

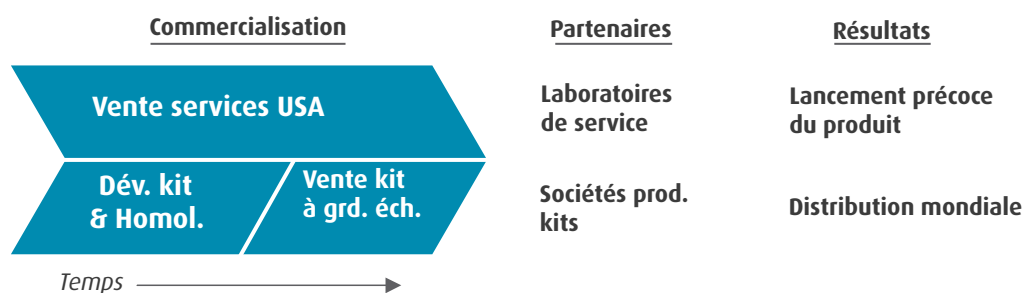
OncoMethylome entend renforcer sa technologie MSP protégée par brevet, afin de développer un large portefeuille de produits ciblant des cancers multiples. Plus spécifiquement, les produits en cours de développement sont conçus pour améliorer le diagnostic du cancer, estimer la probabilité de résurgence de la maladie et prédire la réaction de la tumeur au traitement. La stratégie initiale du développement de produits de la Société était focalisée sur l'octroi de licence pour des marqueurs de méthylation bien caractérisés afin de réduire les délais et les risques de développement de produit. Cette approche a permis à OncoMethylome d'arriver au stade final de développement de ses deux produits phares en moins de trois ans. Alors qu'OncoMethylome continue à tirer profit de l'acquisition de marqueurs de méthylation prometteurs mis en évidence par d'autres organisations, la Société a mis en place une capacité de recherche significative pour la découverte et la validation interne de nouveaux marqueurs. La Société s'attend donc à conserver un avantage compétitif en sélectionnant les meilleures combinaisons de marqueurs pour chaque application individuelle afin d'améliorer continuellement la performance de ses tests. En outre, OncoMethylome projette de bénéficier de marges améliorées des produits en incorporant un plus grand nombre de ses marqueurs internes, peut-être sans obligation de royalties, dans les panels de marqueurs de méthylation.

OncoMethylome a l'intention de poursuivre le développement de son important réseau de collaborateurs de recherche et de leaders reconnus dans le domaine de l'oncologie. Ceci permettrait à la Société de bénéficier des technologies complémentaires de ses partenaires, de leurs validations de marqueurs et de leur expertise en développement clinique. Le partenariat existant entre la Société et l'Université Johns Hopkins, l'inventeur de la technologie MSP et le détenteur de nombreux brevets originaux pour les marqueurs, est un exemple important dans ce contexte. De plus, la Société s'attend à ce que, par cette approche, l'acceptation scientifique de ses tests diagnostiques basés sur la MSP soit facilitée par les publications des résultats des études cliniques dans des journaux révisés par des pairs.

Les priorités de la Société au niveau du développement de produit sont régies par des critères de marché stricts, en consultation avec des partenaires commerciaux potentiels. Parmi d'autres, OncoMethylome développe actuellement des produits de diagnostic pour le cancer de la prostate, du côlon, de la vessie, du poumon, du sein et pour le cancer du col de l'utérus. Elle développe également des produits pour la personnalisation thérapeutique à utiliser avec des agents alkylants ainsi que d'autres catégories importantes de médicaments oncologiques.

5.4.2. Stratégie de commercialisation

OncoMethylome a l'intention de commercialiser ses tests diagnostiques en initiant des partenariats avec des laboratoires de service de pointe et des sociétés de tests diagnostiques. Un élément clé de la stratégie de commercialisation de la Société est de générer des recettes précoces en rendant ses tests disponibles aux États-Unis par le biais de laboratoires de service ayant obtenu une certification « CLIA ». La certification « CLIA » permet à ces laboratoires de vendre des services d'analyse aux médecins avant l'homologation des kits d'analyse par la « FDA ». Étant donné que, contrairement à la situation en Europe, le marché des laboratoires de service aux États-Unis est fortement concentré et comprend environ un tiers du marché total des tests de diagnostic, la Société se focalisera sur des laboratoires de référence basés aux États-Unis. À la suite du développement d'un format kit des tests de la Société et de l'homologation par les autorités compétentes, un partenaire important dans le domaine du diagnostic sera responsable de la commercialisation globale des kits. La stratégie de commercialisation de la Société est expliquée de manière plus détaillée ci-après.



Commercialisation via des laboratoires de service avec certification CLIA

OncoMethylome envisage de mettre ses tests à la disposition des laboratoires de service américains via une licence commerciale habilitant spécifiquement la Société à recevoir des redevances initiales et des paiements d'étape, ainsi que des royalties sur la vente des services. Dans certains cas, OncoMethylome pourrait opter pour la commercialisation de ses tests diagnostiques en vendant aux laboratoires de service les composants nécessaires pour effectuer les services d'analyse, également connus en tant que « Analyte Specific Reagent » (ASR). Les ASR consisteront potentiellement en amorces spécifiques aux marqueurs de méthylation combinés au droit d'utilisation de la technologie MSP. Typiquement, OncoMethylome sous-traiterait la production effective de telles amorces à un tiers.

Commercialisation des kits de diagnostic

OncoMethylome a l'intention de s'associer à des sociétés de tests diagnostiques, leaders sur le marché, pour la commercialisation globale de ses produits sous forme de kit. Dans un premier temps, la Société envisage de tels partenariats structurés en accords de licences, les partenaires étant responsables du développement final du produit, de l'obtention de l'homologation par les autorités, de la production du kit, de son marketing et de la vente. OncoMethylome recevrait des redevances initiales et des paiements d'étape, ainsi que des royalties sur les ventes.

La stratégie d'OncoMethylome est d'augmenter sa valeur en se servant de ses propres ressources pour financer davantage ses produits au cours des stades de développement plus avancés et ainsi d'initier les partenariats en vue de la commercialisation à un stade ultérieur. Ceci pourrait se faire une fois l'homologation des tests par les autorités compétentes accomplie et un format kit développé. Cette stratégie permettrait à la Société soit de concéder ses tests en licence à des taux de royalties supérieurs, soit de mettre en place des accords de distribution permettant de conserver une part plus importante de la valeur du produit. En ce qui concerne cette dernière option, OncoMethylome sous-traiterait probablement la production des kits à un tiers tout en s'assurant que les kits soient développés sur la plate-forme de son partenaire de distribution.

En plus des stratégies de commercialisation décrites plus haut, pour les produits de personnalisation thérapeutique, OncoMethylome pourrait s'associer à une société pharmaceutique pour la promotion du produit. Par exemple, Schering-Plough, le partenaire d'OncoMethylome dans le développement du test pharmacogénomique pronostiquant la réponse à un des médicaments de Schering-Plough, a reçu une licence lui permettant d'utiliser les résultats du test et de former les cliniciens à son usage. À ce jour, OncoMethylome discute de la distribution commerciale de ce test avec d'importantes sociétés de tests diagnostiques et des laboratoires de service.

5.5. Portefeuille de produits en développement

OncoMethylome utilise sa technologie MSP de base pour développer un portefeuille de produits consistant en de nombreux tests d'applications cancéreuses diverses.

Produits :	Étape de développement					Partenaire ⁽¹⁾
	Découverte marqueur	Dév. marqueur et test	Val. clin.	Labo service et Dev. kit	Homol. par Aut.	
Diagnostic	Cancer de la prostate diagnostic précoce			█		✓
	dépistage		█			✓
	Cancer du côlon dépistage		█			✓
	dépistage de la méthylation uniquement	█				
	Cancer de la vessie diagnostic précoce et monitoring		█			
	Cancer du poumon dépistage		█			
Personnalisation thérapeutique	Cancer du col de l'utérus diagnostic précoce		█			
	Cancer du sein diagnostic précoce	█				
	Agent Alkylant test pharmacogénomique			█		✓
	Thérapeutique non divulguée test pharmacogénomique	█				
	Cancer du poumon test de résurgence		█			
Durée attendue des stades de développement (en mois):		12 - 21	9 - 15	6 - 15	9-24	

(1) Le test de diagnostic précoce et de dépistage du cancer de la prostate ainsi que le test pharmacogénomique de l'agent alkylant pour le cancer du cerveau sont commercialisés en partenariat (encore aucun produit commercial sur le marché actuellement). Le test de dépistage du cancer du côlon fait l'objet d'une collaboration scientifique.

OncoMethylome dépend, dans les étapes précoces de développement d'un produit, des résultats de la recherche scientifique qui est par définition aléatoire, et, dans les étapes ultérieures du développement, de ses collaborateurs et autres tiers, tels que les organismes de contrôle, qui ne sont pas sous le contrôle d'OncoMethylome. Les délais fournis dans le schéma ci-dessus sont dès lors indicatifs, établis sur une base générale et ne reflètent pas nécessairement le délai de développement de chaque produit de la Société.

Les stades de développement des produits sont les suivants :

1. **Identification des marqueurs:** Afin de créer et d'améliorer des produits hautement sensibles et spécifiques pour un nombre croissant d'indications cancéreuses, OncoMethylome se concentre continuellement sur l'identification et la priorité de marqueurs de méthylation prometteurs. Cette phase d'identification est effectuée sur des lignes cellulaires de cancer et des échantillons de patients en combinant des tests génétiques à haut débit avec des outils bioinformatiques développés en interne par OncoMethylome.
2. **Développement des marqueurs & des tests:** Après l'identification de marqueurs prometteurs, ceux-ci sont testés cliniquement sur un petit nombre d'échantillons cliniques rétrospectifs, souvent en collaboration avec des centres d'oncologie partenaires (voir la section 5.6). Si les résultats de ces études sont positifs, une preuve du concept (ainsi que de la sensibilité et de la spécificité) est établie pour le marqueur de méthylation concerné dans le cadre d'une indication cancéreuse définie. Ensuite seulement, un test robuste et reproductible est développé

pour le marqueur en question. Le développement d'un marqueur prend généralement entre 6 et 12 mois, tandis que celui du test inclut 6 à 9 mois supplémentaires. Des écarts dans le temps sont toujours possibles.

3. Vérification clinique: Une fois développé et considéré comme reproductible, le test associé à un marqueur spécifique est vérifié soit indépendamment soit combiné à un panel de tests prototypes, sur un large set d'échantillons cliniques pour une indication cancéreuse définie. Ce stade de développement du produit prend généralement entre 9 et 15 mois avec des possibilités d'écart dans certains cas.
4. Développement de services de laboratoire et de kit: Les stades du développement final sont spécifiques à la voie de distribution prévue pour le produit concerné.
 - *Développement de services de laboratoires* : Pour arriver à une commercialisation rapide, des accords seront pris avec des laboratoires situés aux États-Unis et possédant une homologation CLIA. Ces organisations de services développeront et valideront le test sur leur propre plate-forme avant de le commercialiser en tant que service d'analyse.
 - *Développement de kit* : Avant de pouvoir convertir le produit prototype en un kit de test commercial, il faut procéder à une série d'étapes menant au développement final du produit. Celles-ci comprennent : la mise en conformité du kit avec la plate-forme technologique du partenaire de commercialisation ou du distributeur, la mise en conformité avec les standards de développement, de fabrication et d'assurance qualité, ainsi que la préparation de la demande d'homologation par les autorités. Afin de préparer au mieux les produits d'OncoMethylome à une homologation par les autorités dans les délais, la préparation de l'étude clinique (y compris le schéma de l'étude, la sélection des centres médicaux impliqués, l'obtention des approbations institutionnelles et la collecte des échantillons caractérisés) a lieu parallèlement au développement du marqueur et du test par l'équipe d'OncoMethylome basée aux États-Unis.

Le développement dans les laboratoires de service prend généralement 6 à 9 mois pour le développement du test et la validation clinique, alors que le développement du kit de diagnostic dure généralement entre 12 et 15 mois. L'homologation du produit sous forme de kit par les autorités peut prendre 9 à 24 mois supplémentaires. Étant donné qu'OncoMethylome a l'intention de mettre ses produits sur le marché en coopération avec des partenaires commerciaux, ces délais dépendront dans une large mesure du partenaire commercial.

5.5.1. Diagnostic moléculaire du cancer

OncoMethylome s'est engagée dans le développement de nouveaux tests diagnostiques moléculaires dans le domaine du cancer afin d'aider les médecins à détecter avec précision un cancer à un stade précoce de son développement. Un résumé des produits en cours de développement est donné plus bas.

Cancer de la prostate

Marché

La prostate est une glande du système reproducteur masculin, dont la fonction principale est de fournir du fluide véhiculant le sperme lors de l'éjaculation. Cette glande développe fréquemment une tumeur cancéreuse chez les hommes âgés de plus de 50 ans. Elle est la forme de cancer la plus courante chez l'homme et est la deuxième cause de décès dû à un cancer chez l'homme. Un homme sur six développera un cancer de la prostate au cours de sa vie.



Le cancer de la prostate est actuellement dépisté à l'aide d'un test sanguin recherchant la présence de l'antigène spécifique de la prostate (ASP) accompagné d'un toucher rectal (Digital Rectal Exam - DRE), suivi d'une biopsie si l'un des résultats des deux premiers tests est anormal. Les tissus prélevés au cours de la biopsie sont analysés par un histopathologiste afin de vérifier la présence de cellules cancéreuses. Là où cette pratique est effectuée, le dépistage du cancer de la prostate est généralement offert aux hommes âgés de 50-79 ans, ce qui correspond approximativement à 75 millions d'hommes en Europe et aux États-Unis. Dans ces régions, bien que ce dépistage ne soit effectué que chez moins de la moitié des hommes ayant atteint l'âge requis, approximativement 2 millions de biopsies sont effectuées chaque année et un cancer de la prostate est diagnostiqué chez plus de 425.000 hommes par an. Malheureusement, ces tests d'utilisation courante présentent certaines limites:

Test ASP

Le test ASP peut être un instrument précieux pour la détermination d'un cancer lorsque la valeur rapportée est très élevée, mais des valeurs basses à intermédiaires sont équivoques. D'une part, 10-15% des hommes avec un résultat "normal" du test ASP sont atteints d'un cancer de la prostate non détecté par le test ASP. D'autre part, un résultat ASP anormal est souvent dû, non au cancer de la prostate, mais à d'autres facteurs, y compris l'âge, des infections, des inflammations ou d'autres maladies bénignes comme une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Approximativement 75% des hommes présentant un résultat anormal au test ASP ne sont pas réellement atteints du cancer de la prostate.

Biopsie

Une biopsie de la prostate est une procédure impliquant généralement le prélèvement de 6-12 échantillons à l'aide d'une aiguille (carottes de tissus) dans différentes zones de la glande prostatique. Cette procédure invasive peut entraîner le développement d'infections, des saignements excessifs ou d'autres complications. De plus, la lecture histopathologique des biopsies de la prostate rate 20% à 30% des cas de cancer. En raison de ce taux élevé de faux négatifs, les hommes révélant un taux d'ASP élevé doivent subir de nombreuses biopsies répétées et inutiles afin de pouvoir exclure avec certitude la présence d'un cancer.

Produits

OncoMethylome développe deux produits destinés à pallier les défauts du dépistage actuel du cancer de la prostate et du processus diagnostique.

Test de diagnostic précoce

Ce produit est un test basé sur l'analyse de tissus et est destiné à se positionner en tant que test complémentaire au processus diagnostique actuel. Il a été conçu pour confirmer un résultat de biopsie négatif ou suspect. Pour la majorité des patients présentant un résultat négatif de la biopsie et chez qui le pathologiste et le médecin traitant ne peuvent déterminer de manière concluante l'absence de cancer, ce test de méthylation permettra de confirmer la nécessité ou non d'examen supplémentaires. Le test de méthylation est réalisé sur les échantillons de tissus prélevés au cours de la biopsie originelle et ne requiert donc pas un deuxième examen ou une deuxième intervention.

Ce test basé sur du tissu confirmerait la nécessité d'un suivi biopsique chez les patients présentant un test de méthylation positif et éviterait un suivi inutile aux patients présentant un résultat négatif à ce test. Étant donné le coût élevé et les désagréments d'une biopsie ainsi que le nombre élevé de cancers non détectés par la procédure actuelle, le test d'OncoMethylome peut offrir des avantages significatifs au niveau de la détection et du diagnostic du cancer de la prostate.

Dans les résultats publiés, un test de marqueur unique basé sur le marqueur de méthylation GST-Pi d'OncoMethylome a démontré une sensibilité initiale supérieure à 85% et une spécificité approchant 100% dans des études incluant des échantillons de cancer de la prostate et des échantillons de contrôle non cancéreux provenant de plus de 1.300 patients. Une sensibilité plus élevée a même été démontrée par OncoMethylome en testant des marqueurs supplémentaires sans compromettre de manière significative la spécificité. Le produit est couvert par des brevets accordés et des demandes de brevet détaillés dans le paragraphe 5.8.

Test de dépistage

En collaboration avec Veridex, OncoMethylome développe également un test de méthylation basé sur l'analyse d'urine pour une amélioration du dépistage et du monitoring du cancer de la prostate. Le test est conçu pour identifier les hommes présentant un risque élevé de développer un cancer de la prostate malgré des résultats normaux ou modérément anormaux du test ASP. Dans une étude publiée, un prototype de test multi marqueurs incluant le marqueur GST-Pi a démontré une sensibilité de 87% et une spécificité de 100% chez des hommes ayant des taux élevés et modérés d'ASP. OncoMethylome et Veridex explorent également le développement d'un test basé sur du sang.

Statut du développement

Test de diagnostic précoce

La licence pour le produit de diagnostic précoce du cancer de la prostate a été accordée sur une base exclusive à Veridex LLC, une société de Johnson & Johnson. Dans le cadre de cet accord, OncoMethylome a transféré à Veridex la gestion d'une étude clinique prospective se déroulant dans quatre centres de pointe en oncologie de la prostate situés aux États-Unis, qui avait été initiée par OncoMethylome en janvier 2004. La sélection des patients est terminée pour cette étude. Selon les termes du même accord, OncoMethylome fournit à Veridex des services de recherche et de développement relatifs au produit sous licence. OncoMethylome prévoit la soumission d'un rapport de recherche et de développement à Veridex courant 2006 qui, sous réserve de l'acceptation de Veridex, donnera lieu à des paiements pour la recherche et le développement.

Veridex négocie également avec des laboratoires de service la possibilité d'une licence de la technologie pour la vente via ces laboratoires de service. Une fois qu'un laboratoire décide de développer un nouveau test, il faut généralement 6 à 9 mois avant que le test ne soit commercialement disponible. OncoMethylome continue à seconder Veridex dans l'amélioration du produit.

Test de dépistage du cancer de la prostate

OncoMethylome valide actuellement les procédures de collection d'urine et les méthodes optimales d'isolation de l'ADN à partir de l'urine et du sang, et vérifie que les meilleurs marqueurs pour la détection tissulaire sont également optimaux pour l'urine et le sang. Veridex LLC possède une option sur l'acquisition d'une licence exclusive pour un test de méthylation basé sur l'urine, destiné à l'amélioration du dépistage et du monitoring du cancer de la prostate. Dans le cadre du développement du test et de sa validation clinique, une étude clinique prospective analysant l'urine collectée chez des hommes devant subir une biopsie de la prostate pour un dépistage du cancer est en cours. Les études en cours seront rapidement suivies par d'autres études prospectives examinant des hommes présentant des taux d'ASP plus faibles.

Cancer du côlon

Marché

Chaque année, approximativement 400.000 nouveaux cas de cancer du côlon sont diagnostiqués aux États-Unis et en Europe et entraînent plus de 180.000 décès par an. Le taux de survie à cinq ans du cancer du côlon varie drastiquement en fonction du stade du cancer au moment de sa détection. Si le cancer est détecté de manière précoce, le taux de survie à cinq ans est de 90%. Ce taux tombe à 10% si le cancer est détecté à un stade plus avancé. Aujourd'hui, seuls 39% des cancers du côlon sont dépistés au stade précoce, localisé.

En définitive, le cancer du côlon est diagnostiqué par une évaluation histologique des tissus prélevés lors de la colonoscopie. La colonoscopie, procédure endoscopique invasive, est la méthode standard pour le diagnostic du cancer du côlon. Dans certains pays, particulièrement aux États-Unis, elle est également utilisée pour le dépistage. Néanmoins, en raison du coût élevé de la procédure et de la pénurie de médecins qualifiés pour cette dernière, cette procédure n'est pas disponible ou n'est pas adoptée par tout le monde. De plus, la préparation nécessaire des intestins, qui implique une journée de diète, et la nature invasive de l'examen dissuade de nombreuses personnes. Enfin, la procédure en elle-même n'est pas sans risque, étant donné qu'elle peut entraîner des infections et même une perforation du côlon.

De nombreuses méthodes sont utilisées aujourd'hui pour sélectionner les personnes devant subir une colonoscopie. Chaque méthode a ses propres limites.

Test de sang dans les selles (Fecal Occult Blood Test - FOBT)

Ce test basé sur les selles nécessite la collecte de nombreux échantillons de selles qui sont ensuite testés sur la présence d'hémoglobine. Bien que non-invasif et bon marché, la performance du test est limitée en raison du nombre significatif de résultats faux négatifs et de résultats faux positifs.

PreGen-Plus

PreGen-Plus, un test basé sur les selles développé par Laboratory Corporation of America Holdings, Inc. (LabCorp) est basé sur certaines technologies brevetées par et exclusivement donné en licence par EXACT Sciences Corporation. LabCorp est le deuxième plus grand laboratoire de diagnostic aux États-Unis. PreGen-Plus n'est actuellement disponible qu'aux États-Unis via un laboratoire de service avec homologation CLIA de LabCorp pour utilisation dans la population asymptomatique de risque moyen des personnes âgées de 50 ans et plus – une population de plus de 80 millions d'adultes aux États-Unis. Le test tente de détecter des mutations génétiques qui ont été mises en relation avec le cancer du côlon. Les fourchettes de sensibilité publiées du test se situent entre 52% et 91%, avec des données rapportées les plus récentes de sensibilité de 88% pour une nouvelle version de la technologie.

Description du produit

OncoMethylome a initié une collaboration de recherche avec EXACT Sciences dans le but d'évaluer l'hyper-méthylation dans le contexte du développement d'une version améliorée de détection ADN basée sur les selles pour le cancer du côlon. Plus spécifiquement, l'objectif de la collaboration de recherche entre OncoMethylome et EXACT est d'améliorer significativement la sensibilité de détection ADN basée sur les selles en ajoutant des marqueurs de méthylation aux technologies d'EXACT en vue d'une utilisation potentielle dans les services de tests PreGen-Plus de LabCorp.

Parallèlement à la collaboration avec EXACT, OncoMethylome étudie les possibilités de dépistage du cancer du colon à partir d'ADN issus soit de selles soit de sérum, en se basant uniquement sur les profils de méthylation des gènes liés à l'initiation et à la progression de ce cancer. Des études avec un marqueur unique effectuées par un des

laboratoires collaborant avec OncoMethylome, montrent une discrimination prometteuse entre les tissus cancéreux et les tissus sains du côlon, avec une sensibilité supérieure à 75% et une spécificité approchant 100%. L'ajout d'un autre marqueur a augmenté la sensibilité à 84%.

Statut du développement

En se servant de sa propre plate-forme de découverte de marqueurs, OncoMethylome a identifié de nombreux marqueurs-candidats prometteurs destinés à augmenter la sensibilité du test de méthylation basé sur les selles. Ces marqueurs sont actuellement validés en interne et en collaboration avec différents centres d'oncologie. De plus, OncoMethylome tente d'optimiser la technologie afin de détecter le cancer du côlon dans le sang où les concentrations de cellules cancéreuses et d'ADN sont faibles. Plusieurs approches technologiques de MSP, tels que les tests PCR à deux étapes, sont évaluées dans ce but. La collecte d'échantillons de sang pour les essais a également débuté.

OncoMethylome étudie actuellement différentes voies de développement et de commercialisation dans le domaine du cancer du côlon, à la fois via des laboratoires de service ou encore une société de tests de diagnostic de pointe, avec laquelle OncoMethylome pense pouvoir conclure un accord de partenariat dès la première moitié 2007.

Le cancer de la vessie

Marché

Au sein de l'Union européenne, l'on estime à 73.000 par an le nombre de nouveaux cas de cancer de la vessie, ceux-ci entraînant approximativement 30.000 décès chaque année. Aux États-Unis, les chiffres annoncés sont de 61.400 nouveaux cas et 13.000 décès pour l'année 2006.

La détection précoce du cancer de la vessie est cruciale puisque le taux de survie à 5 ans de la maladie à un stade localisé dépasse les 90%. Le cancer de la vessie n'entraîne généralement pas de signaux ou de symptômes à un stade précoce. Le premier signal d'avertissement du cancer de la vessie est généralement la présence de sang dans l'urine (hématurie).

La majorité des patients atteints d'un cancer de la vessie sont diagnostiqués avec une maladie superficielle et, malgré les avancées thérapeutiques, 70-80% de ces patients seront confrontés à une résurgence de la maladie. C'est pour cette raison que les patients avec un diagnostic du cancer de la vessie doivent subir des examens cystoscopiques fréquents, de manière à détecter rapidement la résurgence de la maladie. Le cancer de la vessie est devenu le cancer le plus onéreux en termes de soins et de gestion à cause du besoin de monitoring constant de chacun des 800 000 patients et plus aux États-Unis et en Europe ayant des antécédents de cancer de la vessie.

Les options pour la détection précoce du cancer de la vessie primaire ainsi que pour la détection précoce de la résurgence de la maladie incluent à la fois des techniques non invasives et invasives.

Cytologie urinaire

Les cellules cancéreuses qui peuvent avoir été larguées à partir de la paroi de la vessie peuvent être visibles au microscope. Lorsque des cellules cancéreuses sont présentes et visibles, la cytologie urinaire prédit avec précision la présence d'un cancer de la vessie dans 95% des cas. Étant donné que la précision du test dépend de la présence des cellules dans l'urine, la sensibilité de ce test peut être plutôt faible (valeur médiane de 35%), résultant en un diagnostic manqué chez un grand nombre de patients cancéreux. En raison de cette faible sensibilité, la cytologie est généralement couplée à une cystoscopie invasive.

Cystoscopie

La cystoscopie est la procédure la plus courante pour la détection et le diagnostic du cancer de la vessie. Un cystoscope est inséré dans la vessie via l'urètre et permet ainsi de visionner directement l'intérieur de la vessie. Une histopathologie des tissus suspects prélevés au cours de la cystoscopie est utilisée pour confirmer le diagnostic du cancer de la vessie. Cette procédure peut être effectuée sous anesthésie locale au cabinet du médecin. Malheureusement, la procédure est désagréable, peut être onéreuse et entraîne un risque d'infection.

Tests alternatifs basés sur l'urine

Il existe de nombreux nouveaux tests basés sur l'urine destinés à aider le médecin dans le diagnostic et le monitoring du cancer de la vessie (y compris « NMP22 Bladder-check et Vysis UroVysion »), qui ne sont homologués qu'en tant que compléments à la cytologie et à la cystoscopie.

Produit

OncoMethylome développe un test basé sur l'urine pour le dépistage des personnes présentant du sang dans l'urine et le monitoring de patients ayant été diagnostiqués et traités pour le cancer de la vessie. Ce produit est destiné à déterminer le bien-fondé d'une cystoscopie. Une validation du marqueur dans un de nos laboratoires collaborateurs a montré une sensibilité potentielle du test approchant les 85% et une spécificité proche de 100%.

Étant donné le coût élevé de la gestion du cancer de la vessie, une alternative sensible, spécifique et non invasive à la cystoscopie représenterait un avantage important au niveau de la gestion de la maladie et de son coût.

Statut du développement et étapes suivantes

OncoMethylome optimise actuellement un produit prototype. Des études cliniques prospectives ont été lancées aux États-Unis, en Grande-Bretagne et en Belgique pour le développement du test et sa validation clinique.

Détection précoce du cancer du sein

Marché

Dans le monde entier, le cancer du sein est le cancer le plus courant parmi les cancers n'appartenant pas à la catégorie des cancers de la peau, et est la deuxième cause de décès dû à un cancer chez les femmes. Aux États-Unis, une femme sur huit risque de développer un cancer du sein au cours de sa vie. Alors que 75% de tous les cancers du sein apparaissent chez les femmes au-delà de l'âge de 50 ans, le cancer du sein chez les femmes plus jeunes tend à être plus agressif et mortel.

La mammographie, examen à faibles doses de rayons X permettant la visualisation de la structure interne du sein, est le dépistage standard du cancer du sein. Souvent, la mammographie peut détecter un cancer du sein à un stade précoce, généralement avant l'apparition des symptômes cliniques. Il y a cependant des limitations, même pour cet instrument de dépistage bien établi qui fonctionne très bien chez la femme âgée. Chez les femmes ayant un tissu du sein dense, ce qui est plus commun chez la femme jeune, la sensibilité de la mammographie est inférieure à 50%. La densité des tissus du sein est maintenant considérée comme un des facteurs de risque les plus importants dans le cancer du sein et complique également la détection du cancer à l'aide de la mammographie. De plus, les limitations d'accès et une faible conformité aux recommandations d'un dépistage annuel font qu'un tiers des cancers du sein est diagnostiqué à un stade avancé. Environ 80% de toutes les biopsies du sein effectuées après un scanner anormal sont négatives.

Produit

En collaboration avec des instituts américains de pointe spécialisés dans le cancer du sein, OncoMethylome étudie l'état de méthylation d'un gène spécifique au cancer dans les cellules du sein obtenues par lavage canalaire, aspiration à l'aide d'une fine aiguille, et autres techniques envisagées pour le dépistage chez les femmes à haut risque de développer un cancer du sein. Etant donné que des études ont montré que des modifications de la méthylation corrélaient avec la progression des modifications histologiques dans le temps, de telles modifications pourraient identifier potentiellement les femmes à plus grand risque, permettant ainsi une surveillance plus étroite.

L'objectif final d'OncoMethylome est de développer un test basé sur le sérum détectant l'ADN du cancer du sein.

Statut du développement

OncoMethylome sélectionne actuellement les marqueurs en interne ainsi qu'en partenariat avec différents centres d'oncologie. La sélection initiale des marqueurs était basée sur les résultats des collaborateurs d'OncoMethylome. Des marqueurs additionnels, découverts par le biais d'un programme interne d'OncoMethylome, sont en cours de validation par les collaborateurs. Enfin, OncoMethylome évalue l'utilisation de technologies comme la MSP à deux étapes pour augmenter la sensibilité du test.

Cancer du poumon

Marché

Dans le monde entier, le cancer du poumon tue plus d'un million de personnes chaque année. Le cancer du poumon est la cause majeure des décès dus au cancer aux États-Unis et, avec plus de 160.000 décès imputés chaque année, ce cancer tue plus que les cancers du sein, de la prostate et du côlon réunis. En Europe, le cancer du poumon engendre plus de 200.000 décès chaque année. Bien que le taux de survie à 5 ans pour le cancer du poumon ne soit que de 15%, le taux de survie à 5 ans des tumeurs localisées est significativement meilleur (50%) que celui de la maladie régionalisée (16%) ou métastasée (2%). Malheureusement, seuls 16% des cancers du poumon sont diagnostiqués à un stade précoce.

L'utilisation des examens radiologiques, comme la radiographie pulmonaire (Chest X-ray) et le scan tomographique informatisé (Computed tomography), a été évaluée dans la détection précoce du cancer du poumon chez les patients à haut risque comme les fumeurs et ex-fumeurs. La valeur de l'utilisation des rayons X en tant qu'instrument de dépistage s'est avérée limitée et les données présentées à ce jour inhérentes à la tomographie « en spirale », qui est toujours en cours d'évaluation, indiquent un manque de spécificité relatif quant à l'identification du cancer parmi d'autres facteurs provoquant des opacités du tissu pulmonaire.

Produit

OncoMethylome développe un produit basé sur les expectorations pour un dépistage chez la population à haut risque ou symptomatique des fumeurs et ex-fumeurs. Ce produit est conçu pour identifier les patients susceptibles d'avoir un cancer du poumon, et qui nécessiteront des examens complémentaires comme les tomographies ou bronchoscopies invasives.

De nombreuses études publiées ont démontré la présence de gènes méthylés dans l'ADN extrait d'expectorations provenant de patients atteints d'un cancer du poumon. Ces études ont démontré qu'une augmentation du nombre de gènes méthylés spécifiques détectés au sein d'expectorations est associée à une augmentation de la probabilité de la présence d'un cancer du poumon.



Statut du développement

Plusieurs marqueurs ont été étudiés par divers instituts de recherche dans le domaine de l'oncologie, sans pouvoir dégager à ce jour un panel de marqueurs spécifiques offrant la sensibilité et la spécificité nécessaire à un produit commercialement viable. OncoMethylome poursuit ses recherches de marqueur dans ce domaine avec ses collaborateurs de l'Université Johns Hopkins, de l'Université du Colorado et du Lovelace Respiratory Research Institute. Parallèlement, des possibilités de collection d'échantillons non invasifs sont étudiées, principalement la collection d'expectorations.

En anticipation du développement de test, OncoMethylome s'est engagée dans plusieurs études cliniques prospectives pour collecter des échantillons pour des analyses ultérieures, y compris des échantillons de sang et d'expectorations mentionnés plus haut.

Cancer du col de l'utérus

Marché

Le cancer du col de l'utérus était la cause majeure de décès chez les femmes, mais l'adoption à large échelle du test Pap dans le dépistage du cancer du col de l'utérus a significativement réduit la mortalité de cette maladie dans les pays où les programmes de dépistage sont disponibles. Aux États-Unis par exemple, le cancer du col de l'utérus a chuté de la cause numéro un de décès lié au cancer chez la femme à la cause numéro treize.

Malgré le succès des programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus, les options actuelles présentent des limites.

Le test Pap

Le test Pap est un prélèvement de cellules du col de l'utérus qui sont ensuite examinées par un cytologiste en vue d'identifier des structures cellulaires anormales. Approximativement 50 millions de tests Pap sont effectués chaque année rien qu'aux États-Unis. Malgré l'adoption réussie du test Pap, ce dernier laisse de la place pour l'amélioration du processus de dépistage du cancer du col. D'une part, les résultats du test dépendent de la performance de la méthode utilisée par le cytologiste et, d'autre part, la sensibilité du test Pap ne permet pas de détecter les stades précancéreux.

Le test VPH

Le test VPH introduit récemment pallie à certaines insuffisances du test Pap. Le test VPH a été conçu pour détecter la présence du virus du papillome humain (VPH), démontré comme étant la cause majeure du cancer du col de l'utérus. Malgré la corrélation significative entre le VPH et le cancer du col de l'utérus, approximativement 70%-80% des infections à VPH sont passagères, asymptomatiques et disparaissent sans traitement. C'est la raison pour laquelle le test VPH n'est pas recommandé chez la femme de moins de 30 ans. Chez la femme âgée de 30 ans au moins, le test VPH peut écarter efficacement la possibilité d'un cancer, mais un résultat positif seul ne peut pas être utilisé pour indiquer la présence d'un cancer.

Colposcopie

La colposcopie (examen visuel du col de l'utérus) et la biopsie sont les méthodes de base d'évaluation des femmes présentant des tests Pap anormaux.

Produit

OncoMethylome développe un test destiné à améliorer les voies de dépistage du cancer du col de l'utérus. L'écouvillon cervical utilisé pour l'analyse cytologique des tests Pap et VPH, peut être utilisé pour le test de méthylation afin d'améliorer la sensibilité du test Pap et de confirmer éventuellement la présence possible d'un cancer chez la femme présentant un test positif du virus VPH.

Statut du développement

Avec ses collaborateurs de l'Université de Groningen et de l'Université Johns Hopkins, OncoMethylome a identifié des marqueurs prometteurs pour le test de dépistage du cancer du col de l'utérus. Ces marqueurs sont actuellement testés sur des échantillons cliniques et le développement du test est en cours.

5.5.2. Personnalisation thérapeutique

Les tests de personnalisation thérapeutique sont destinés à aider le médecin traitant à prescrire des traitements anticancéreux plus individualisés en pronostiquant la réponse du patient au traitement anticancéreux ou la probabilité de résurgence d'un cancer. Un aperçu des produits actuels d'OncoMethylome pour la personnalisation thérapeutique en cours de développement est donné plus bas.

5.5.2.1. *Domaine de la pharmacogénomique*

Test de méthylation de MGMT pour la prédiction de la réponse au médicament témozolomide

Opportunité du marché

Chez un individu sain, le gène MGMT code pour une enzyme essentielle de réparation de l'ADN, mais il est souvent « rendu silencieux » au cours du développement d'un cancer à cause d'une méthylation anormale. Cette perte d'expression augmente la susceptibilité de l'individu à des lésions de l'ADN et le rend plus enclin au développement d'une tumeur. La perte de l'activité de MGMT qui rend d'abord la cellule plus susceptible à se développer en cellule cancéreuse, rend également les cellules tumorales plus sensibles à la radiothérapie et à un traitement par certains agents alkylants comme le témozolomide. Avec la perte de la capacité de MGMT à réparer l'ADN, les cellules tumorales peuvent ne pas survivre aux lésions causées par le traitement.

Une étude significative publiée dans le « New England Journal of Medicine » en 2005 a rapporté le profil de méthylation de MGMT dans les biopsies de tumeurs provenant de patients atteints de tumeurs avancées du cerveau appelées glioblastomes qui avaient été traités par témozolomide et par radiothérapie. L'étude a montré que les patients possédant un gène MGMT non-méthylé (fonctionnant) n'ont pas bénéficié de manière significative de l'addition du témozolomide au traitement standard de radiothérapie. Par contre, les patients présentant un gène MGMT méthylé (expression réprimée) ont démontré une survie significativement plus longue avec la combinaison de la radiothérapie et du témozolomide. Dans cette étude et dans d'autres, l'état de méthylation de MGMT corrélait avec la réponse au traitement du témozolomide et était un indice fort de survie du patient.

Aux États-Unis et en Europe, des glioblastomes, un type de cancer du cerveau, sont diagnostiqués approximativement chez 30 000 patients chaque année. Des études ont montré que 40% de ces patients environ présentent un gène MGMT méthylé. En plus des cancers du cerveau, des études publiées ont également montré que MGMT est anormalement méthylé dans un pourcentage non négligeable d'autres tumeurs solides comme les cancers du poumon, du côlon et de l'œsophage. Cette découverte offre une opportunité d'identification d'un sous-ensemble

de patients (plus 800.000 chaque année aux États-Unis et en Europe) présentant un gène MGMT méthylée, qui pourraient également bénéficier d'un traitement par agents alkylants.

Description du produit et positionnement

Le test de méthylation du gène MGMT est un test basé sur des tissus. Au départ, le test sera utilisé dans des études cliniques supplémentaires sur les tumeurs cérébrales afin de valider la corrélation observée entre l'état de méthylation de MGMT et la réaction tumorale au traitement par thérapies alkylantes.

Ensuite, OncoMethylome a l'intention d'utiliser le test MGMT pour étudier l'effet d'alkylants sur d'autres types de tumeurs.

Enfin, le test de méthylation de MGMT devrait être disponible pour la gestion des patients. Les patients dont la tumeur est méthylée sont susceptibles d'avoir une réponse plus favorable au traitement par alkylants, alors que les patients avec MGMT non méthylé pourraient être dirigés vers des schémas posologiques différents ou des thérapies alternatives ou combinés.

Statut du développement et étapes suivantes

En collaboration avec l'« European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC- Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer OERTC) », le « Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) » américain conduit actuellement une étude randomisée comparant le témozolomide comme adjuvant conventionnel à l'administration de témozolomide à dose élevée chez les patients ayant un glioblastome (cancer du cerveau) nouvellement diagnostiqué (RTOG 0525). L'objectif de cette étude est d'analyser si tous les patients avec glioblastome, et particulièrement ceux dont le gène MGMT n'est pas méthylé, peuvent bénéficier d'un traitement plus intensif de témozolomide. Afin de participer à cet effort, OncoMethylome fournit des services d'analyse permettant de déterminer l'état de méthylation du gène MGMT de plus de 800 patients souffrant de tumeurs cérébrales enrôlés dans cette étude.

OncoMethylome a également signé un accord avec Schering-Plough, qui commercialise le témozolomide, afin d'effectuer des tests de MGMT dans le cadre de l'étude RTOG et, potentiellement pour une autre étude clinique sur l'effet du témozolomide sur les tumeurs du cerveau ayant montré un taux de méthylation de MGMT significatif. Afin de pouvoir effectuer ces analyses dans des laboratoires certifiés, OncoMethylome a sous-traité les analyses à deux laboratoires, l'un aux Pays-Bas et l'autre aux États-Unis. Le laboratoire néerlandais est devenu opérationnel au niveau des analyses la deuxième moitié de 2005, entraînant un paiement d'étape. Un autre paiement d'étape sera dû lorsque le laboratoire américain sera opérationnel. OncoMethylome pense, mais sans garantie, que ceci pourrait encore avoir lieu en 2006.

OncoMethylome a entamé des discussions de partenariats potentiels pour la commercialisation du test MGMT avec plusieurs laboratoires de service et une société de tests de diagnostic de pointe. Les données collectées dans l'étude RTOG 0525 peuvent être utilisées afin d'obtenir l'homologation du test MGMT d'OncoMethylome par les autorités compétentes.

Autres opportunités pharmacogénomiques

Les gènes impliqués dans les processus principaux de réponse aux lésions de l'ADN, comme le contrôle du cycle cellulaire, l'apoptose (mort cellulaire) et la réparation de l'ADN, sont fréquemment méthylés et rendus silencieux épigénétiquement dans les tumeurs. Ceci pourrait entraîner des différences de sensibilité intrinsèque des tumeurs à la chimiothérapie, selon la fonction spécifique du gène inactivé. Alors que la méthylation de certains gènes pourrait entraîner une résistance au médicament, la méthylation d'autres gènes au cours du développement de la tumeur pourrait entraîner une sensibilité au médicament.



OncoMethylome développe une technologie permettant de mesurer l'état de méthylation d'un panel de gènes soigneusement sélectionné pouvant être utilisés pour améliorer les thérapies inhérentes aux médicaments existants (ou nouveaux) ou pour optimiser la combinaison prescrite.

Les méthodes pharmacogénomiques peuvent également être utilisées pour accélérer les études cliniques et le processus d'homologation des médicaments en développement grâce à un meilleur ciblage des patients. En stratifiant les participants des études cliniques afin d'inclure les patients les plus susceptibles de bénéficier du médicament testé, les études cliniques s'appuyant sur la pharmacogénomique pourraient arriver à des résultats spécifiques et positifs avec un petit nombre de patients.

Les produits pharmacogénomiques, basés sur un ou plusieurs marqueurs de méthylation, ont le potentiel de faire avancer le concept de la personnalisation thérapeutique chez les patients, les médecins, les systèmes des soins de santé et les sociétés pharmaceutiques.

OncoMethylome est actuellement en pourparlers avec différentes sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques ainsi qu'avec des laboratoires de service spécialisés en oncologie afin d'explorer les opportunités pharmacogénomiques décrites plus haut. OncoMethylome pense que ces discussions pourraient aboutir à un partenariat formel, peut-être même dès la première moitié de l'année 2007.

5.5.2.2. Prédiction de la résurgence d'un cancer

Marché

L'histopathologie des tissus prélevés en cours de biopsie est utilisée pour diagnostiquer le cancer et aider à déterminer les approches chirurgicales et thérapeutiques initiales pour chaque patient. Les biopsies positives sont suivies de l'ablation chirurgicale de la tumeur et, dans de nombreux cas, l'ablation des nodules lymphatiques adjacents et distaux. L'histopathologie des tissus tumoraux et des nodules lymphatiques excisés est effectuée pour évaluer l'agressivité de la tumeur ainsi que le risque métastatique, et permettre ainsi de mieux définir le schéma thérapeutique.

Dans la plupart des cas, les patients présentant un stade précoce d'un cancer et sans atteinte histologiquement détectable des nodules lymphatiques, ne reçoivent que peu ou pas de traitement adjuvant après l'intervention chirurgicale. Toutefois le taux de résurgence du cancer chez ces patients peut aller jusqu'à 30%. OncoMethylome pense que des méthodes plus sensibles, basées sur la méthylation pourraient permettre d'identifier les patients ayant une probabilité plus élevée de résurgence du cancer. De tels produits pourraient aider le médecin à prescrire la thérapie potentiellement la mieux adaptée au profil du patient, et ce de manière plus précoce dans le processus de la maladie.

Statut du développement

OncoMethylome collabore avec l'Université Johns Hopkins pour l'analyse de la valeur des tests de méthylation chez les patients atteints d'un cancer du poumon, dont les nodules lymphatiques ne présentent histologiquement pas de cancer. Des recherches antérieures montrent qu'un test de méthylation pourrait identifier les patients qui ont un risque accru de résurgence de la tumeur. Cette approche pourrait inciter les médecins à surveiller plus fréquemment ces patients et à les traiter de manière plus efficace que ce qui se ferait dans la pratique médicale courante. Par exemple, cette approche permettrait d'identifier les patients sur lesquels un traitement adjuvant aurait un effet bénéfique, sans obliger tous les patients qui présenteraient des nodules lymphatiques négatifs à suivre une chimiothérapie.

En collaboration avec son réseau de partenaires de recherche, OncoMethylome travaille sur la découverte de marqueurs et teste des échantillons tumoraux archivés afin d'identifier des marqueurs capables de prédire une

résurgence, entre autres pour les cancers des ovaires, du sein et du côlon. OncoMethylome a l'intention dans l'avenir d'étendre cette approche à d'autres types de tumeurs solides.

5.6. Collaborations

5.6.1. Partenaires d'entreprise

OncoMethylome a l'intention de mettre ses produits sur le marché en coopération avec des sociétés de tests diagnostiques mondiales, au départ par le biais d'une offre de services d'analyse effectués par des laboratoires commerciaux situés aux États-Unis, pour ensuite vendre des kits de diagnostic dans le monde entier.

OncoMethylome parle régulièrement avec des tiers de sa technologie et/ou de ses produits en cours de développement. Ces discussions sont généralement couvertes par des documents non contraignants des accords de confidentialité liant réciproquement les parties. La nature de ces partenariats peut varier au cas par cas. Les termes-clé de l'accord de collaboration sont résumés ci-après.

Ortho-Clinical Diagnostics, Inc, une société de Johnson & Johnson

La technologie MSP et un portefeuille fondamental de marqueurs de méthylation ont été inventés et brevetés fin des années 1990 par l'Université Johns Hopkins à Baltimore, États-Unis. Tibotec-Virco, une société active dans la recherche des médicaments et la pharmacogénétique, a acquis les licences pour les marqueurs et la technologie de détection de l'Université Johns Hopkins.

Conformément à certains accords datant du 30 janvier 2003, entre, *inter alia*, l'Université Johns Hopkins, Ortho-Clinical Diagnostics, Inc ("OCD") et OncoMethylome après le rachat de Tibotec-Virco par Johnson & Johnson, les droits pour une série de technologies-clé dans le domaine de la méthylation des gènes, y compris la technologie de base MSP et les droits pour certains marqueurs diagnostiques spécifiques de la méthylation (rassemblés sous le terme "Technologie de l'Université Johns Hopkins"), ont été transférés à OncoMethylome (pour une description plus détaillée des termes et conditions de ce transfert, voir paragraphe 5.8 Brevets).

Selon les termes de cet accord, OncoMethylome a accepté de céder en priorité à OCD les droits exclusifs de fabrication, d'utilisation et de vente à des conditions commercialement raisonnables (acceptation nécessaire par les deux parties, y compris les conditions offertes par un tiers), pour tout produit du domaine du diagnostic in vitro humain, qu'OncoMethylome désire commercialiser et qui est couvert par la Technologie de l'université Johns Hopkins. Au cas où OCD renoncerait à exercer ses droits prioritaires au cours d'une période de soixante jours, ou si les parties ne parviennent pas à s'entendre sur les conditions de la licence au cours d'une période subséquente de nonante jours, OncoMethylome est libre (sujet à d'autres droits d'OCD décrits ci-après) de fabriquer, d'utiliser et de vendre elle-même le produit ou de concéder une sous-licence de fabrication, d'utilisation et de vente du produit concerné à des tiers. Le droit d'OncoMethylome de concéder des sous-licences à des tiers est sujet au droit d'OCD ou tout autre affilié d'ajuster sa proposition aux conditions offertes par la tierce partie pendant une période de trente jours, auquel cas la sous-licence sera concédée à OCD (et non à la tierce partie).

Ces droits prioritaires et « d'ajustement » sont valables aussi longtemps que les brevets transférés à OncoMethylome selon les accords est valide, avec une période minimum de dix ans. Toutefois, ces droits expirent plus tôt en ce qui concerne de futurs produits si tous les actifs ou les intérêts d'OncoMethylome, ou une partie substantielle de ceux-ci, sont transférés à un tiers.

Veridex LLC, une société de Johnson & Johnson

En 2004, OCD agissant par le biais de sa société affiliée Veridex LLC, a exercé le droit de priorité décrit plus haut pour un test diagnostique précoce destiné à l'analyse des tissus prostatiques prélevés par biopsie. OncoMethylome a ainsi conclu un accord de licence avec Veridex LLC le 17 décembre 2004. Selon cet accord, Veridex a reçu, sous certaines conditions, d'OncoMethylome une licence exclusive et mondiale pour la fabrication et la vente des tests diagnostiques du cancer de la prostate destinés à l'analyse des tissus prostatiques prélevés par biopsie. De plus, les deux parties se sont mises d'accord sur un programme de développement et sur une option, à des conditions préfixées, octroyant à Veridex LLC la licence exclusive pour d'autres tests du cancer de la prostate d'OncoMethylome, basés sur l'analyse de l'urine et du sang.

Selon les conditions de cet accord, OncoMethylome a reçu une redevance initiale, certaines redevances de recherche et développement et certains paiements d'étape pour la technologie, et a le droit, sous certaines conditions, de recevoir d'autres redevances de recherche et développement, paiements d'étape, et des royalties sur la vente des tests par Veridex.

Schering-Plough Corporation

Le 7 novembre 2005, OncoMethylome a signé un accord de collaboration et de licence avec la Schering-Plough Corporation lui octroyant le droit d'utiliser toute technologie provenant d'OncoMethylome mesurant l'état de méthylation du gène MGMT chez les patients. Schering-Plough utilise dans un premier temps cette technologie dans des études cliniques impliquant l'utilisation du témozolomide pour le traitement du glioblastome multiforme (GBM), une forme maligne du cancer du cerveau, mais pourrait également appliquer la technologie d'OncoMethylome à d'autres types de tumeurs et à d'autres produits de Schering-Plough. Selon les conditions de cet accord, les droits relatifs au test MGMT lui-même sont détenus par OncoMethylome.

Sous cette collaboration, l'état de méthylation du gène MGMT est dans un premier temps évalué au niveau de son rôle potentiel dans l'optimisation du traitement par témozolomide chez les patients atteints du cancer du cerveau GBM.

Selon la licence, Schering-Plough reçoit d'OncoMethylome le droit mondial, non-exclusif, d'utiliser les résultats des tests MGMT pour évaluer l'état de méthylation du gène MGMT chez les patients GBM traités ou devant être traités par témozolomide ou par d'autres produits de Schering-Plough.

OncoMethylome fournit des services d'analyse de MGMT pour certaines études cliniques gérées par Schering-Plough impliquant le témozolomide. Ces tests sont réalisés via des laboratoires cliniques situés aux États-Unis et en Europe. OncoMethylome peut utiliser les résultats de ces études dans un but d'homologation par les autorités.

La collaboration se concentrera initialement sur le cancer du cerveau GBM avec la possibilité d'élargissement à d'autres types de cancers et, potentiellement, à d'autres produits de Schering-Plough.

OncoMethylome a reçu de Schering-Plough une redevance initiale pour la licence, un paiement d'étape, et a le droit sous certaines conditions, de recevoir de Schering-plough d'autres paiements d'étape et des droits pour le traitement des échantillons.

EXACT Sciences Corporation

Le 9 mai 2005, OncoMethylome a entamé une collaboration de recherche avec EXACT Sciences Corporation afin d'évaluer la performance de certains marqueurs de méthylation de gènes testés avec la technologie « nouvelle génération » et non-invasive mise au point par EXACT pour le dépistage du cancer du côlon. Les marqueurs d'intérêt à tester par OncoMethylome dans le cadre de cette collaboration ont été identifiés par des chercheurs de l'Université Johns Hopkins et la licence exclusive pour ces marqueurs a été accordée à OncoMethylome.



Serologicals Corporation

Le 26 septembre 2003, OncoMethylome a concédé moyennant des royalties à Serologicals Corporation une sous-licence pour la technologie de méthylation en vue d'une utilisation sur le marché de la recherche scientifique uniquement. À la suite de cet accord, les sous-licences existantes ont été restructurées, OncoMethylome acquérant le droit sur la technologie pour le marché du développement clinique (en plus de ses droits pour les affaires relatives au diagnostic in-vitro). Serologicals Corporation a de plus obtenu une option pour le développement, l'utilisation et la vente de certains nouveaux produits basés sur la MSP pour le marché de la recherche scientifique. Selon l'accord, Serologicals Corporation a le droit de concéder des sous-licences pour ses droits. Un de ses nombreux bénéficiaires de sous-licences est Epigenomics, qui peut utiliser la technologie uniquement pour ses propres objectifs de recherche.

Serologicals Corporation, avec sa division de produits de recherche Chemicon International, Inc., est un leader mondial en marketing et en vente des technologies de méthylation sur le marché de la recherche. OncoMethylome reçoit des royalties sur toutes les ventes actuelles et futures de Serologicals Corporation sur cette part du marché.

5.6.2. Collaborateurs académiques et cliniques

Le programme de recherche et de développement clinique d'OncoMethylome implique des collaborations dans le monde avec de nombreux instituts de recherche en oncologie de premier plan. Ces relations importantes sont, *inter alia*, destinées à fournir à la Société des ressources et une expertise supplémentaires pour la validation clinique des marqueurs ainsi que l'accès aux échantillons des patients pour ces tests.

Bien qu'aucun de ces accords de recherche ne soit identique, OncoMethylome accepte généralement de sponsoriser financièrement les recherches conduites par un ou plusieurs scientifiques désignés au sein des laboratoires des instituts collaborateurs. De plus, OncoMethylome structure généralement les accords de collaboration soit de manière à conserver le droit de breveter les résultats issus de cette recherche, soit à obtenir une option de licence exclusive sur les brevets introduits par les instituts collaborateurs (avec le droit pour le collaborateur d'acquérir une sous-licence pour la recherche et des objectifs scientifiques).

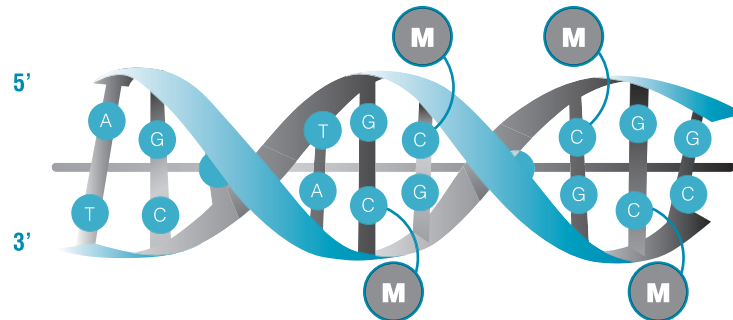
Parmi les nombreux centres médicaux universitaires et gouvernementaux, ainsi que les organisations implantées aux États-Unis, en Europe, au Canada et en Australie avec lesquels OncoMethylome collabore régulièrement, figurent les institutions suivantes : Johns Hopkins University Medical Institutions (États-Unis), University of Colorado Medical Center (États-Unis), Lovelace Respiratory Recherche Institute (États-Unis), Duke University Medical Center (États-Unis), GROW Institute au centre hospitalier universitaire de Maastricht (Pays-Bas), Free University Medical Center (Pays-Bas), Université de Liège (Belgique), Fox Chase Cancer Center (États-Unis), hôpital universitaire de Groningen (Pays-Bas), Spanish National Cancer Institute (Espagne) et l'Université de Gand (Belgique).

5.7. La technologie

5.7.1. Méthylation des gènes

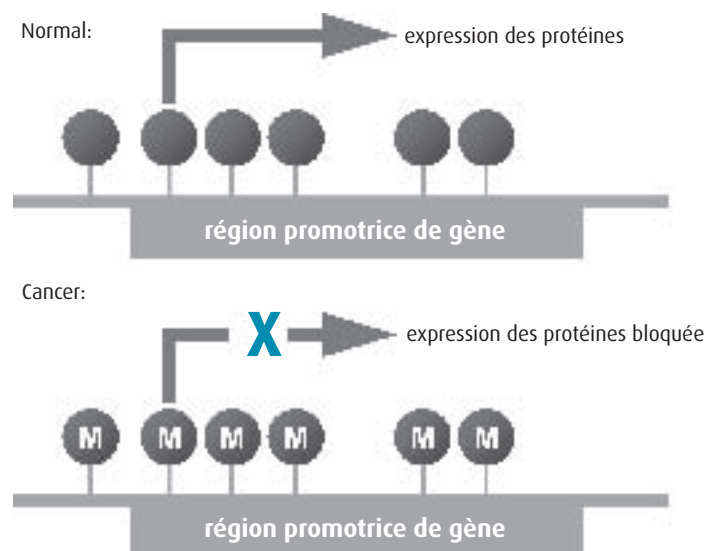
La méthylation des gènes est un mécanisme de contrôle réglant l'expression des gènes au niveau de l'ADN. Une méthylation des gènes a lieu lorsqu'un groupe méthyle est ajouté à l'une des quatre bases de l'ADN, une cytosine, comme montré en Figure 1.

Figure 1 : Méthylation de la cytosine



Les régions régulatrices des gènes actifs sont sensibles à la méthylation. Dans les cellules normales, ces régions promotrices sont réglées, selon les besoins, par le processus de méthylation. Dans de nombreuses maladies cependant, les régions promotrices peuvent être anormales ou hyper-méthylées ; ce qui bloque leurs fonctions et inhibe la production des protéines qu'elles codent, comme démontré en Figure 2. Cette méthylation anormale de gènes spécifiques tels que les gènes suppresseurs de tumeurs est associée à la présence et au développement de la plupart des cancers.

Figure 2 : La méthylation des régions promotrices de gène bloque l'expression de ces gènes et la production de protéines



La signature de l'hyperméthylation des gènes dans les cellules tumorales est souvent spécifique aux tissus d'origine et peut être utilisée pour améliorer la détection du cancer, évaluer l'agressivité du cancer et prédire la réaction tumorale au traitement.

5.7.2. Composants des tests de diagnostic moléculaire

Comme tout test DIV, un test moléculaire est constitué de trois composants : le marqueur, la technologie de détection et la plate-forme du test.

Un marqueur est une substance propre à l'organisme, dont la présence indique une condition médicale particulière. Par exemple, dans un test de grossesse à domicile, la présence de l'hormone hCG dans l'urine indique qu'il y a grossesse. En oncologie, les marqueurs font souvent référence aux séquences d'ADN, aux protéines produites par ces gènes, ou à l'état de méthylation du gène en question. La technologie de détection est la procédure utilisée pour détecter le marqueur dans un échantillon humain. Pour reprendre l'exemple du test de grossesse à domicile, le produit chimique contenu dans le bâtonnet-testeur, qui réagit avec l'hormone hCG et détecte ainsi sa présence, comprend la technologie de détection. Enfin, la plate-forme du test est le matériel utilisé pour effectuer le test. Toujours dans l'exemple du test de grossesse à domicile, la plate-forme de test est le bâtonnet-testeur que la femme trempe dans l'échantillon d'urine.

Lors du développement de ses produits, OncoMethylome utilise des marqueurs et une technologie de détection uniques (décrits plus bas). La polyvalence de la technologie de détection d'OncoMethylome devrait permettre à la Société d'adapter ses tests aux différents types de plate-forme de test qui seront éventuellement choisis conjointement avec ses partenaires commerciaux.

Le potentiel clinique des marqueurs et de la technologie utilisés par OncoMethylome a été confirmé et publié par des chercheurs de plusieurs centres oncologiques de pointe, par exemple Johns Hopkins University, Duke University Medical Center, Max Planck Institute, Harvard University, Fox Chase Cancer Center, the University of California (San Diego) et MD Anderson Cancer Center.

Marqueurs

OncoMethylome possède un portefeuille de marqueurs de méthylation (sous licence ou propres). Parmi ceux-ci, de nombreux marqueurs ont été identifiés comme possédant une sensibilité et spécificité élevée au niveau du diagnostic oncologique et/ou de tests de personnalisation thérapeutique et ont souvent été décrits dans des journaux revus par des pairs.

La majorité de ces marqueurs de méthylation ont été découverts et/ou validés dans des centres d'oncologie avec l'approche du "gène candidat". Brièvement, les chercheurs utilisant cette approche ont analysé de multiples lignées cellulaires humaines de différents types de tumeur, à la recherche d'une méthylation anormale de nombreux marqueurs candidats. Les gènes candidats ont été choisis sur base de l'activité connue du gène ou des voies enzymatiques (ex. gènes suppresseurs de tumeur ou gènes de réparation de l'ADN). OncoMethylome a obtenu la licence pour un panel de marqueurs de méthylation pour lesquels l'état de méthylation a été lié et validé comme jouant un rôle dans l'initiation et la progression du développement d'une tumeur. Des brevets ont été accordés ou sont en cours pour ces marqueurs. Des exemples de marqueurs de méthylation incluent GST-Pi, MGMT et RASSF1A. Les premiers produits d'OncoMethylome sont basés sur ces marqueurs de méthylation validés. OncoMethylome a l'intention de continuer à obtenir des licences pour des marqueurs de méthylation prometteurs si l'opportunité se présente.

En outre, OncoMethylome a identifié et poursuit l'identification de marqueurs supplémentaires prometteurs pour l'amélioration des produits en cours de développement et pour de nouvelles applications. Cette recherche de marqueurs est effectuée via des techniques à haut rendement, dont l'une d'entre elle détermine les gènes réprimés

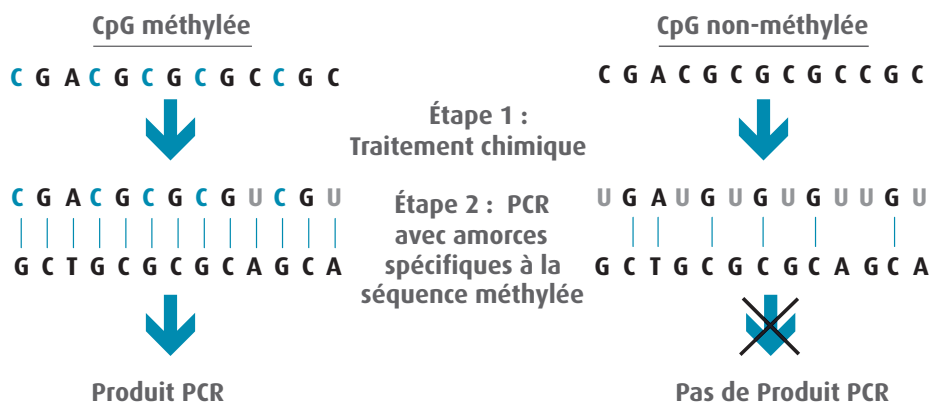
dans les lignes cellulaires cancéreuse et vérifie s'il y a ré-expression des gènes lorsque les lignées sont traitées avec un agent déméthylant. La re-expression indique que l'absence d'expression était probablement causée par la méthylation, et ces gènes sont identifiés comme marqueurs candidats. OncoMethylome utilise également l'approche innovante basée sur la "séquence ou le motif" pour identifier les marqueurs prometteurs. Dans cette approche, le choix d'un gène pour l'investigation en tant que marqueur de méthylation n'est pas basé sur l'activité du gène mais sur une certaine séquence de la région promotrice. Cette approche a permis d'identifier plusieurs centaines de gènes dont la méthylation est probablement liée au cancer.

OncoMethylome a développé des technologies en interne afin de vérifier et de valider les marqueurs prometteurs de manière rapide et efficace. Des brevets ont été introduits pour un grand nombre de ces nouveaux marqueurs de méthylation.

Technologie de détection – PCR spécifique à la méthylation (Methylation-specific PCR ou MSP)

Au cours des années 1990, des scientifiques de l'Université Johns Hopkins ont fait une invention capitale lorsqu'ils ont développé une méthode permettant la détection d'une méthylation anormale identifiant quelques cellules cancéreuses au sein d'un environnement de cellules saines. OncoMethylome a obtenu de l'Université Johns Hopkins la licence exclusive pour cette technologie protégée par brevet, qui peut être appliquée au diagnostic et au dépistage du cancer, au pronostic de son agressivité et de la résurgence possible, à la détermination du stade de développement, ainsi que pour prédire la réponse probable à certains médicaments (pour une description plus détaillée de la licence voir section 5.8. *Portefeuille de brevets et autres propriétés intellectuelles*). Bien que cette technologie soit potentiellement adaptée à la détection de la méthylation au sein d'un certain nombre de catégories de maladies, OncoMethylome se concentre sur ses applications dans le domaine de l'oncologie.

Les produits d'OncoMethylome sont conçus pour détecter les cellules cancéreuses en identifiant le marqueur de méthylation spécifique dans l'ADN extrait de l'échantillon d'un patient. La détection de ces marqueurs de méthylation anormale se fait à l'aide du procédé breveté de PCR spécifique à la méthylation (MSP), fonctionnant sur une machine à PCR. Cette approche permet de retrouver les quelques séquences d'ADN anormalement méthylées parmi les milliers de séquences d'ADN normales environnantes. Cette séquence unique est alors répliquée jusqu'à ce qu'il y en ait suffisamment pour sa détection. En tant qu'élément du procédé MSP, l'échantillon d'ADN est d'abord traité avec un produit chimique de modification de l'ADN, qui convertit les cytosines non-méthylées (C) en uracile (U), tout en laissant les cytosines méthylées (C) inchangées. Ensuite des méthodes PCR standard utilisant des amorces spécifiques ciblant soit les séquences modifiées de gènes méthylés ou non-méthylés amplifient et détectent les profils de méthylation. Ainsi seules les séquences de gènes méthylés avant la modification seront amplifiées et détectées.



Détection basée sur le gel

Une fois les gènes appropriés amplifiés, la présence de la séquence amplifiée doit être détectée. La méthode de base, qui est toujours utilisée dans de nombreux laboratoires académiques, utilise le gel électrophorèse. Du courant électrique est utilisé pour faire migrer le mélange réactif au sein d'un gel poreux. Tous les brins d'ADN de la même longueur se mettront en file dans le gel et seront visualisés en tant que bande. En sélectionnant soigneusement les amorces spécifiques utilisées, les produits PCR méthylés et non-méthylés peuvent avoir deux longueurs différentes et donc apparaître comme bandes distinctes dans le gel.

Amélioration de la technologie de détection

En collaboration avec ses chercheurs académiques, OncoMethylome poursuit l'amélioration du procédé MSP afin qu'il convienne pour des applications commerciales de routine.

Premièrement, une MSP quantitative en temps réel (Real Time Quantitative MSP) a été développée, permettant de faire fonctionner la détection sur des instruments PCR standards fabriqués par des sociétés comme Cepheid et Applied Biosystems. La méthode quantitative élimine la subjectivité de l'analyse et permet une meilleure discrimination entre les résultats positifs et négatifs.

Deuxièmement, afin d'améliorer la sensibilité du procédé MSP lorsqu'il n'y a qu'un petit nombre d'échantillons du patient disponible ou lorsque le nombre de cellules cancéreuses dans un échantillon est si faible que la détection est difficile, une technique appelée PCR à deux étapes peut être utilisée pour surmonter cet obstacle. Dans cette méthode, une deuxième paire d'amorces est sélectionnée pour pré-amplifier une région plus large du gène, offrant plus de matériel de départ pour l'étape de réaction MSP à proprement parler et augmentant ainsi la sensibilité du test.

Enfin, les réactions PCR peuvent être multiplexes, ce qui veut dire que l'on peut effectuer simultanément plus d'une réaction sur le même échantillon dans le même test. Ceci est accompli, *inter alia*, en utilisant une molécule détectrice qui fluoresce à différentes longueurs d'ondes pour chaque réaction PCR effectuée. Les instruments de mesure disponibles sont capables de faire la différence entre ces signaux en donnant un signal indépendant à chaque amplification. En incluant des amorces pour chaque marqueur intéressant et les molécules détectrices également spécifiques pour chaque marqueur, un seul échantillon peut ainsi générer un résultat indépendant pour chaque marqueur individuel. Cette technique peut renforcer l'efficacité du procédé de test au niveau du laboratoire et permettre la détection simultanée de multiples marqueurs de méthylation à partir d'un seul échantillon.

5.8. Portefeuille de brevets et autres propriétés intellectuelles

5.8.1. Propriété intellectuelle

Politique d'OncoMethylome concernant la propriété intellectuelle

OncoMethylome considère que la protection des technologies à la base de ses produits est un facteur-clé essentiel de son succès.

La politique d'OncoMethylome en matière de propriété intellectuelle comprend les éléments-clés suivants :

- Obtenir la plus large protection par brevet possible pour ses produits existants et futurs par une politique agressive de dépôt et de suivi de la procédure de brevets qu'elle détient seule ou en commun avec des tiers, ainsi que par la prise de sous licence (de préférence exclusive) sur des brevets appartenant à des tiers ;
- Obtenir la liberté d'exploitation pour ses produits existants et futurs soit en sélectionnant des technologies/ marqueurs qui ne sont pas brevetés par des tiers, soit en obtenant les licences appropriées ;

- Déposer des brevets et en assurer le suivi des procédures d'examen pour des technologies/marqueurs issus de ses propres activités de recherche, de travaux de recherche conjoints ou de la recherche effectuée par des partenaires d'OncoMethylome qui peuvent ne pas être pertinentes pour des produits existants et futurs d'OncoMethylome, mais qui pourraient être précieux pour négocier des accords de licence croisés et/ou générer des recettes sur licence ; et
- Défendre pro-activement et dans les limites possibles et appropriées, la propriété intellectuelle d'OncoMethylome contre toute violation de ses droits.

Le portefeuille de propriété intellectuelle d'OncoMethylome est géré par un gestionnaire de propriété intellectuelle interne, travaillant en étroite collaboration avec des avocats externes qualifiés spécialisés en brevets, en Europe et aux États-Unis.

En principe, OncoMethylome recherche la protection par brevet au moins aux États-Unis, en Europe et au Japon. Dans des cas spécifiques, les demandes de brevet sont également déposées en Australie, au Canada, en Chine et à Hongkong.

En plus des brevets et des demandes de brevet détenus ou co-détenus par OncoMethylome, le portefeuille de propriété intellectuelle d'OncoMethylome se compose principalement de brevets accordés et de demandes de brevet en cours détenus par les institutions avec lesquelles OncoMethylome collabore ou par d'autres tiers, auprès desquels OncoMethylome a obtenu une licence (le plus souvent exclusive) en échange de royalties pour la durée du brevet concerné.

Le portefeuille de brevets d'OncoMethylome

Le portefeuille des brevets d'OncoMethylome se compose actuellement de quelques 40 familles de brevets, qui sont soit (co)détenus ou pris sous licence. Il comprend principalement des positions liées à la technologie de détection de la méthylation de l'acide nucléique, à la technologie d'identification de (panels de) marqueurs potentiels de méthylation, des positions liées à des marqueurs de méthylation spécifiques et des applications cliniques pour l'analyse de l'état de méthylation des acides nucléiques. Le portefeuille contient également certaines positions qui ne sont pas liées à la méthylation de l'acide nucléique.

Technologie de détection de la méthylation

OncoMethylome considère que la portée de ses droits de brevet pour la technologie de détection de la méthylation est telle que toute utilisation de la technologie MSP, nonobstant l'utilisation de la technologie par Veridex, OCD ou leurs sociétés affiliées telle que régie par la convention de licence du 30 janvier 2003, indépendamment du marqueur utilisé, porte très probablement atteinte aux droits d'OncoMethylome.

Les brevets et demandes de brevet suivants couvrent des positions liées à la technologie MSP (y compris la technologie d'identification de (panels de) marqueurs potentiels de méthylation).

Code OMS	Titre	Octroyés	En instance
96001	Méthode de détection de l'acide nucléique en utilisant des agents modifiant la cytosine non-méthylée et distinguant les acides nucléiques méthylés et non-méthylés modifiés (WO, EP : Détection spécifique de la méthylation)	US 5,786,146 US 6,017,704 US 6,200,756 US 6,265,171 IL 127342 JP 3612080 JP 3725535 EP 0954608	CA 2257104 JP 2004290200
00002	Méthode de détection du cancer par «Nested PCR» spécifique de la méthylation		US 20040038245 AU 0188379 CA 2421102 EP 1352089 ⁽²⁾
02001	Sélection génomique des gènes suppresseurs rendus silencieux épigénétiquement		US 20040081976 AU 3230616 CA 2478510 EP 1578924 CN 03809647.1 JP 2005532041
02002	Sélection génomique des gènes suppresseurs rendus silencieux épigénétiquement associés au cancer		US 20030224040 AU 3230615 CA 2478592 CN 1650033 EP 1497462 IL 163740 JP 2005518822
04002	PCR quantitative multiplexe spécifique à la méthylation		US 20050239101 WO 05/042713
05005	Oligonucléotides pour l'amplification des acides nucléiques avec sondes de transfert d'énergie moléculaire et méthodes basées là-dessus	US 5,866,336 US 6,090,552 US 6,117,635 EP 0912597 JP 035978698 CA 2260973	

(1) Tous les brevets énumérés au tableau ci-avant sont donnés en licence.

(2) Accord sous peu : le rapport R51(4)EPC est attendu

L'Université Johns Hopkins est l'inventeur d'une technologie-clé dans le domaine de la méthylation des gènes, la technologie MSP de base, qui est couverte par les positions de brevet OMS 96001, de certains marqueurs de méthylation diagnostiques spécifiques et de leurs applications, couverts par les positions de brevet OMS 94002 et OMS 00001 (voir paragraphe *Applications cliniques*) et d'autres technologies pour le diagnostic génétique du cancer non liées à la méthylation couvertes par les positions de brevet OMS 93001, OMS 94001, OMS 95001, OMS 98001, OMS 98002 et OMS 00004 (voir paragraphe *Autres*) (Ces positions de brevet sont appelées ici la « technologie de l'Université Johns Hopkins »).

Ortho-Clinical Diagnostics, Inc («OCD»), une filiale de Johnson & Johnson, a acquis (par sa société apparentée Virco Central Virological Laboratoire (Ireland) Limited), auprès de l'Université Johns Hopkins le droit de développer et commercialiser certains produits et méthodes basés sur la Technologie de l'Université Johns Hopkins.

Conformément à certains accords datant du 30 janvier 2003, entre, *inter alia*, l'Université Johns Hopkins, OCD et OncoMethylome, tous les droits et obligations liés à la Technologie de l'Université Johns Hopkins acquis par OCD auprès de l'Université Johns Hopkins ont été transférés à OncoMethylome après le rachat de Tibotec-Virco en 2003.

OncoMethylome doit des royalties à OCD sur les ventes de produits et de méthodes dans le domaine du diagnostic humain in vitro réalisées par OncoMethylome dans la mesure où la fabrication, l'utilisation ou la vente de ces produits ou méthodes est couverte par la Technologie de l'université Johns Hopkins.

OncoMethylome a accordé à OCD (i) un droit non exclusif et libre de royalties de fabriquer, d'utiliser ou de vendre des produits ou méthodes, dans le domaine du diagnostic humain in vitro, couverts par la Technologie de l'université Johns Hopkins et (ii) le droit de céder jusqu'à deux sous-licences à des tiers pour la fabrication, l'utilisation ou la vente de tels produits. Dans le cas où une sous-licence serait accordée, OCD doit payer à OncoMethylome 25% des royalties reçues pour cette sous-licence.

Selon les termes de ses accords avec OCD, OncoMethylome n'a cédé aucune licence à OCD sur des nouvelles technologies ou marqueurs qu'elle aurait développés ou pourrait développer après la date d'exécution de l'accord indépendamment de la Technologie de l'Université Johns Hopkins; et a conservé le droit de développer des produits ou des méthodes utilisant des technologies de tiers autres que la Technologie de l'université Johns Hopkins, à l'exception des droits donnés en licence à Veridex en vertu de la convention conclue entre OncoMethylome et Veridex le 17 décembre 2004 comme décrit à la section 5.6.1.

OncoMethylome ne peut transférer la totalité ou la quasi-totalité de ses actifs ou de ses intérêts à un tiers que si OncoMethylome a développé au moins quatre produits couverts par la Technologie de l'Université Johns Hopkins et que certains objectifs de revenus ont été satisfaits à ce niveau.

Dans la mesure où ces conditions seraient remplies, et où un tiers offrirait d'acquérir la totalité ou la quasi-totalité des actifs ou intérêts d'OncoMethylome, OCD aurait un droit de premier refus pour acquérir elle-même ces actifs ou intérêts aux mêmes conditions. Dans la mesure où OCD n'exercerait pas ce droit pendant une période de soixante jours, OncoMethylome devrait payer à OCD la partie du prix de vente des actifs et des intérêts d'OncoMethylome reflétant la contribution de la Technologie de l'université Johns Hopkins à la juste valeur de marché des actifs ou intérêts d'OncoMethylome.

Après la conclusion des accords en date du 30 janvier 2003 précités, OncoMethylome a pris sous licence différentes autres inventions de l'Université Johns Hopkins ne faisant pas partie de la "Technologie de l'Université Johns Hopkins", et sur lesquelles OCD n'a pas de droits en vertu des accords du 30 janvier 2003.

Marqueurs de méthylation

Les brevets et demandes de brevet suivants couvrent des positions liées à des marqueurs de méthylation spécifiques et à la technologie d'identification de (panels de) marqueurs potentiels de méthylation.

Code OMS	Titre ⁽¹⁾	Octroyées	En instance
94002	Diagnostic génétique du cancer de la prostate	US 5,552,277 AU 0695420 EP 0771362 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)	CA 2195396 JP 10504187
00003	Diagnostic et traitement des troubles associés aux supprimeurs de tumeurs	US 6,596,493	US 20030165974 AU 0186514 CA 2419529 EP 1339871
01001	Méthode de détection du cancer de la prostate		US 20030124600 AU 2352745 CA 2467455 EP 1456413 JP 2005509445
01002	Monitoring du cancer par la méthylation aberrante de promoteurs des gènes facteurs de transcription PAX5 Alpha, PAX5 Beta, Novel Loop Helix Protein, Novel Gene 2 et Beta3 Genes		US 20040248171 EP 1442129 JP 2005515787
02001	Sélection génomique des gènes supprimeurs rendus silencieux épigénétiquement		US 20040081976 AU 3230616 CA 2478510 EP 1578924 CN 03809647.1 JP 2005532041
02002	Sélection génomique des gènes supprimeurs rendus silencieux épigénétiquement associés avec le cancer		US 20030224040 AU 3230615 CA 2478592 CN 1650033 EP 1497462 IL 163740 JP 2005518822
04001	Gènes méthylés de manière aberrante en tant que marqueurs de malignité du sein	US 6,756,200 US 6,835,541	US 20050191640
04004	Méthylation aberrante dans le carcinome pancréatique		WO 04/083399 AU 4221394 CA 2519456 EP 1604013
04005	Compositions diagnostiques de la néoplasie et méthode d'utilisation		WO 05/089414
04007	ESR1 et cancer du col de l'utérus		GB 0415988 WO 06007980
04008	Gène suppresseur de tumeur	US 6,596,488	
04013	Biomarqueurs génétiques méthylés pour la détection du cancer		WO 05/017183 CA 2530748 EP 1646530
05008	Méthode de détection du cancer des ovaires		WO 06/031831
05009	Méthode de détection du cancer du rein		US 20060084104
05010	Répression des gènes supprimeurs de tumeur par la méthylation CpG dans le cancer de la prostate		WO 05/111232
05011	Détection des cancers invasifs induits par VHP et de leurs lésions précoces à potentiel invasif		EP 1464709 WO 04/087962

(1) Tous les brevets repris au tableau ci-avant sont donnés en licence, à l'exception des brevets ayant un code OMS 04007.

Applications cliniques

Les brevets et demandes de brevet suivants couvrent des positions liées aux applications cliniques d'analyse de l'état de méthylation des acides nucléiques:

Code OMS	Titre ⁽¹⁾	Octroyées	En instance
94002	Diagnostic génétique du cancer de la prostate	US 5,552,277 AU 0695420 EP 0771362 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)	CA 2195396 JP 10504187
00001	Méthode de prédiction de la réponse clinique au traitement chimiothérapeutique par agents alkylants	US 6,773,897	US 20040265887 AU 0196511 CA 2422890 EP 1328656 JP 2004509643
01001	Méthode de détection du cancer de la prostate		US 20030124600 AU 2352745 CA 2467455 EP 1456413 JP 2005509445
03007	Méthodes et kits de prédiction de la probabilité de réussite du traitement du cancer		US 20050118613 WO 05/012569 CA 2534456 EP 1649052
04001	Gènes méthylés de manière aberrante en tant que marqueurs de malignité du sein	US 6,756,200 US 6,835,541	US 20050191640
04004	Méthylation aberrante dans le carcinome pancréatique		WO 04/083399 AU 4221394 CA 2519456 EP 1604013
04007	ESR1 et cancer du col de l'utérus		GB 0415988 WO 06/007980
05008	Méthode de détection du cancer des ovaires		WO 06/031831
05009	Méthode de détection du cancer du rein		US 2006/0084104
05011	Détection des cancers invasifs induits par VHP et de leurs lésions précoces à potentiel invasif		EP 1464709 WO 04/087962

(1) Tous les brevets repris au tableau ci-avant sont donnés en licence, à l'exception des brevets ayant un code OMS 04007.

Autres

Les brevets et demandes de brevet suivants couvrent des positions liées à la détection de mutations plutôt que la méthylation de gènes associés au cancer.

Code OMS	Titre ⁽¹⁾	Octroyées	En instance
93001	Détection des mutations de l'acide nucléique par l'analyse d'expectoration	US 5,561,041 US 5,726,019 AU 690943 EP 0728217 (AT, BE, FR, DE, GB)	NO 20004504 JP 2002502888 EP 1602732
94001	Détection des mutations de l'acide nucléique dans le tissu histologique	US 6,025,127 AU 687510 EP 0749495 (FR, DE, UK)	US 20020098480 CA 2,181,147 EP 1396548
95001	Méthode de détection des cellules néoplasiques	US 5,856,094 US 5,767,258 US 5,908,920 US 6,204,374	US 20040171567
98001	Détection de néoplasme par l'analyse de salive	US 6,235,470 AU 769035	US 20050009040 AU 2003266475 CA 2323060 EP 1062366 JP 2004159661 NO 20004504
98002	Mutations mitochondriales subtiles en tant que marqueurs tumoraux	US 6,344,322; US 6,750,021 AU 0773956 EP 1104492 (AT, BE, FR, DE, GB)	CA 2340175 JP 2002523061 NO 20010843 US 20020164622
00004	Dosimètre mitochondrial	US 6,605,433	US 20040018538

(1) Tous les brevets repris au tableau ci-avant sont donnés en licence.

5.8.2. Liberté d'exploitation

Deux cabinets externes d'avocats spécialisés en brevets (l'un aux États-Unis, l'autre en Europe) ont effectué des analyses concernant la liberté d'exploitation (freedom to operate - FTO) pour la technologie MSP en 2002. Un troisième cabinet d'avocats spécialisé en brevets européens a effectué une analyse similaire en 2005 et 2006. Les investigations n'ont pas identifié de brevets individuels qui limiteraient de manière substantielle les possibilités pour OncoMethylome de commercialiser ses tests basés sur la MSP.

Bien qu'OncoMethylome considère que ces cabinets d'avocats indépendants ont tout fait pour effectuer des recherches approfondies en toute bonne foi, il n'existe aucune garantie que tous les documents pertinents ont effectivement été découverts. De plus, de nombreuses demandes de brevet identifiées sont toujours en cours d'examen et la portée de la couverture accordée peut différer de manière significative de celle qui a été demandée. Il se peut également que des demandes de brevet en instance aient été déposées auprès de l'office américain des brevets et/ou d'offices étrangers sans avoir encore été publiés.

5.8.3. Risques concernant la propriété intellectuelle

OncoMethylome élargit et protège activement et agressivement son portefeuille de propriété intellectuelle et a l'intention de poursuivre dans cette voie. Il est toutefois impossible d'exclure qu'à l'avenir des conflits ne puissent survenir avec des tiers qui prétendraient que les produits, méthodes ou activités d'OncoMethylome portent atteinte

à leurs droits. D'autres parties, universités et autres instituts scientifiques non-commerciaux ainsi que des sociétés commerciales ont introduit des demandes de brevet dans ce domaine et continueront de le faire. Certaines de ces demandes de brevet pourraient interférer avec la liberté d'exploitation d'OncoMethylome.

Comme c'est le cas pour de nombreuses autres sociétés actives sur le marché du diagnostic moléculaire, le double défi auquel OncoMethylome se trouve confrontée, est qu'il lui faut d'une part maintenir à tous moments sa liberté d'exploiter son activité sans porter atteinte aux droits de propriété intellectuelle de tiers et, d'autre part, restreindre suffisamment la liberté d'exploitation de ses concurrents dans le domaine dans lequel elle est active ou se propose d'étendre ses activités. Le risque qu'OncoMethylome perde sa propre liberté d'exploitation ou ne parvienne pas à restreindre suffisamment la liberté d'exploitation de tiers dans son domaine est toujours présent et ne pourra jamais être éliminé. S'il était prouvé qu'OncoMethylome porte atteinte aux droits de tiers, OncoMethylome pourrait être obligée (i) de retirer tous ou certains de ses produits ou tests du marché et/ou de modifier radicalement sa stratégie en matière de technologie ou (ii) d'accepter de payer des royalties à des tiers, ce qui pourrait réduire significativement les marges bénéficiaires d'OncoMethylome ou (iii) d'essayer de modifier son approche en matière de technologie de manière à ne plus porter atteinte aux droits de tiers, encourageant ainsi des frais et des retards substantiels sans garantie de réussite. Si des tiers portaient atteinte aux droits d'OncoMethylome, la Société pourrait se voir confrontée à des frais substantiels irrécupérables et des retards significatifs dans l'exécution de son plan d'affaires (avec comme résultat la perte irrécupérable de parts de marché) avant d'être capable, si elle l'est, de faire cesser la violation de ses droits (cette action pouvant dépendre, s'il s'agit de droits de brevet sous licence, de la coopération du détenteur du brevet). De plus, les litiges liés aux violations de droits de brevet sont onéreux et laborieux. Le seul fait qu'OncoMethylome soit impliquée, directement ou indirectement, dans des litiges concernant un brevet pourrait avoir sur son exploitation et sa santé financière un impact significatif, même si OncoMethylome l'emporte finalement dans la procédure juridique concernée.

À ce jour, aucune action en violation d'un brevet n'a été émise contre OncoMethylome, ni par OncoMethylome contre des tiers.

5.9. Concurrence

Historiquement, l'industrie diagnostique in vitro a été dominée par de grands groupes disposant de canaux de distribution et de vente bien établis, tels que Roche Diagnostics, une division de F. Hoffmann-La Roche Ltd, Abbott Laboratories, Johnson & Johnson, Bayer HealthCare Diagnostics Division, une division de la société allemande de soins de santé Bayer Healthcare AG, ainsi que d'importants laboratoires de service américains comme Quest Diagnostics, Laboratory Corporation of America et Genzyme Genetics.

Pour une société de tests de diagnostic moléculaire innovante comme OncoMethylome, les sociétés citées peuvent d'une part être considérées comme concurrentes (particulièrement si elles distribuent des produits concurrents), mais elles peuvent également servir potentiellement de partenaires commerciaux de valeur en raison de leur réseaux internationaux de marketing et de vente ainsi que de leur expérience dans l'obtention des homologations des autorités. C'est la raison pour laquelle les sociétés de tests de diagnostic moléculaire innovantes se battent pour conclure des partenariats avec les opérateurs bien établis sur le marché.

De nombreuses petites sociétés, parfois privées, tentent d'exploiter la promesse des tests de diagnostic moléculaire dans le domaine de l'oncologie par des approches technologiques différentes. La liste reprise ci-après n'est pas exhaustive, mais elle inclut certains des principaux concurrents potentiels actuellement connus d'OncoMethylome. Ces concurrents sont soit des sociétés privées pour lesquelles aucune information financière n'est disponible ou pour lesquelles seulement des informations financières limitées sont disponibles, ou des sociétés publiques pour lesquelles des informations financières sont généralement disponibles.

Méthylation de l'ADN – Dans le domaine de la méthylation, le concurrent principal d'OncoMethylome devrait être Epigenomics AG (Berlin, Allemagne). Epigenomics a signé un accord avec Roche Diagnostics pour le développement

de tests basés sur la méthylation et destinés au dépistage du cancer du poumon, du côlon, du sein et du cancer de la prostate. Leur programme de recherche en collaboration se concentre principalement sur le développement de marqueurs sanguins pour des applications de dépistage.

D'autres concurrents dans le domaine de la méthylation incluent la société américaine Rubicon Genomics (Ann Arbor, MI), et récemment, Orion Genomics (Saint Louis, MO).

Approches ARN – L'expression de l'ARN, et l'épissage alternatif de l'ARN, traduisent les gènes en protéines. Parmi les nombreux acteurs dans ce domaine, l'on trouve entre autres : Genomic Health (Redwood City, CA) qui a développé et commercialise Oncotype DX, un test pronostiquant la probabilité d'une récurrence du cancer du sein ; DiagnoCure (Sainte-Foy, QC), une société cotée canadienne, dont l'uPM3™ est un test basé sur l'urine destiné à la détection du cancer de la prostate et qui a développé un partenariat avec Gen-Probe pour certains de ses produits; Exonhit Therapeutics (Paris, France), une société française concentrée sur la plate-forme technologique de l'épissage de l'ARN et Agendia (Amsterdam, Pays-Bas), une société privée dont le produit primaire est Mammaprint®, un service de profilage de l'expression de gènes destiné à évaluer le risque de récurrence d'un cancer du sein.

La technologie des mutations de l'ADN analyse les mutations héréditaires ou acquises.

Les sociétés actives dans ce domaine incluent Myriad Genetics (Salt Lake City, UT) et Exact Sciences (Marlborough, MA).

L'approche protéomique est basée sur des marqueurs protéiques, généralement des antigènes associés aux tumeurs dont l'expression est liée au cancer. Parmi les sociétés actives dans ce domaine émergent, citons : CIPHERgen (Fremont, CA) et Correllogic Systems, Inc (Bethesda MD)

Hybridation in situ sur chromosome (Fluorescent In Situ Hybridization - FISH) : la technologie FISH utilise des microscopes manuels ou automatiques pour la détection visuelle directe des anomalies chromosomiques et la quantification des cellules anormales en utilisant des sondes fluorescentes.

Les sociétés actives dans ce domaine incluent Abbott Laboratories (Abbott Park, IL).

5.10. Remboursements

L'optimisation des ventes de nouvelles technologies et produits dépendra de la possibilité de remboursement par les régimes de santé publique et d'assurances maladies privées et publiques et, aux États-Unis, par les organisations de gestion intégrée des soins de santé. Le processus de remboursement par des tiers sera probablement confié aux partenaires commerciaux d'OncoMethylome.

Aux États-Unis, depuis le 16 octobre 2003, tous les régimes des soins de santé et les fournisseurs transmettant des informations par voie électronique doivent utiliser des codes et jeux de codes standardisés au niveau national.

La Current Procedural Terminology (CPT) est une liste de descriptifs et de codes d'identification pour les services médicaux rapportés et leurs procédures. Le but de la CPT est de fournir un langage uniforme décrivant précisément les services médicaux, chirurgicaux et diagnostiques, et servant ainsi de moyen efficace pour une communication fiable au niveau national entre médecins et autres fournisseurs de soins de santé, patients et tiers.

Ce langage uniforme s'applique également à l'enseignement médical et à la recherche en offrant une base utile pour des comparaisons d'utilisation locales, régionales et nationales.

L'American Medical Association (AMA) assigne les codes spécifiques de la Current Procedural Terminology (CPT) pour le remboursement de tests diagnostiques. Un nouveau code CPT a été établi pour les nouvelles technologies et/ou les nouveaux produits et le Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) déterminera le montant du remboursement et les critères de couverture.



L'établissement d'un code CPT de catégorie I est une étape critique et nécessaire pour assurer le traitement et le paiement en routine d'un test de laboratoire par les organismes payeurs privés et gouvernementaux.

Le remboursement d'un nouveau test est possible au cours du long processus visant à l'obtention du code CPT de catégorie I. Les codes CPT représentant les étapes analytiques nécessaires pour générer les résultats basés sur la plate-forme MSP peuvent être utilisés. Le remboursement est généré comme résultat de la soumission de cette compilation d'étapes et correspondrait donc à l'addition des taux des codes soumis. OncoMethylome et ses partenaires commerciaux ont l'intention d'établir un panel recommandé de ces codes, afin de guider les fournisseurs lors de la soumission de demande de remboursement.

Des procédures spécifiques existent pour l'addition ou la suppression d'un code CPT ou la modification d'une nomenclature existante en vue d'incorporer un nouveau test dans un code existant. Pour un test totalement nouveau, si le personnel de l'AMA décide que la demande correspond à un nouveau point ou que des nouvelles informations significatives sont reçues sur un point que la commission d'enquête a revu auparavant, la demande est renvoyée aux membres compétents du CPT Advisory Committee. Si les conseillers s'accordent pour considérer qu'il ne faut pas de nouveau code ou de révision, le staff de l'AMA fournit au requérant des informations sur la manière d'utiliser les codes existants pour rapporter la procédure. Si toutefois tous les conseillers considèrent qu'une modification est nécessaire ou en cas de désaccord ou d'informations conflictuelles de la part de deux conseillers ou davantage, le point est renvoyé au CPT Editorial Panel (commission d'enquête CPT) pour résolution.

Le personnel de l'AMA prépare les documents relatifs à l'ordre du jour de chaque réunion du CPT Editorial Panel. Les points à l'ordre du jour proviennent de sources diverses. Des associations médicales, des médecins individuels, des hôpitaux, des tiers payeurs et autres parties intéressées peuvent soumettre des points à l'examen de l'Editorial Panel. Les membres du comité reçoivent l'ordre du jour au moins 30 jours avant chaque réunion, ce qui leur laisse le temps de vérifier les points soumis et de prendre avis le cas échéant auprès d'experts sur chaque sujet.

Le CPT Editorial Panel se réunit trimestriellement pour évaluer les problèmes complexes associés aux technologies nouvelles et émergentes, ainsi que les difficultés rencontrées avec des procédures démodées. Le Panel évalue environ 350 sujets majeurs par an, ce qui implique généralement plus de 3.000 votes sur des points individuels.

En Europe, les mécanismes de remboursement par des sociétés d'assurance privées et publiques varient de pays à pays. Dans les systèmes publics, le remboursement est déterminé selon des lignes de conduite établies par le législateur ou l'autorité nationale responsable. Comme ailleurs, l'inclusion dans le catalogue de remboursement dépend de l'utilité médicale, du besoin, de la qualité et du bénéfice économique pour les patients et des systèmes de soins de santé. L'acceptation du remboursement entraîne des contraintes de coût, d'utilisation et souvent de volume, ceci varie aussi de pays à pays.

5.11. Cadre réglementaire

Le cadre réglementaire pour les nouveaux tests diagnostiques du cancer représente à la fois un défi et une opportunité. Les autorités de régulation reconnaissent le besoin d'instruments diagnostiques nouveaux pour améliorer le diagnostic du cancer et contribuer à la tendance de la personnalisation thérapeutique. Des directives ont été publiées et des nouveaux documents sont en cours de rédaction, afin de fournir à la fois aux sociétés de diagnostic et aux sociétés pharmaceutiques une feuille de route pour les nouveaux produits de diagnostic et le co-développement de médicaments et de tests diagnostiques complémentaires. L'objectif de ces nouvelles initiatives de réglementation est de faciliter les progrès dans les domaines de la thérapeutique et du diagnostic du cancer en réduisant ainsi les temps de développement et de révision, en facilitant le transfert rapide des nouvelles technologies du laboratoire de recherche vers le laboratoire clinique et en encourageant l'utilisation de procédés pharmacogénomiques dans la pratique clinique.

Domaine du diagnostic

En Europe, la réglementation applicable au sein de l'Union européenne (UE) est consignée dans la directive 98/79/CE (Directive relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro) et les dispositions nationales correspondantes. La Directive DIV pose des exigences détaillées en vue d'assurer la sécurité, l'efficacité et la conformité des produits au système standard (ISO 13485), à un étiquetage et à une performance diagnostique de qualité. Pour pouvoir être vendus dans l'UE, tous les produits DIV doivent porter la marque CE, qui confirme que le produit est conforme à la directive DIV ainsi qu'aux dispositions associées et aux standards de références. Néanmoins, de nombreux producteurs DIV peuvent auto certifier la conformité à la directive et apposer la marque CE sur le produit sans contrôle préalable à la mise sur le marché.

Aux États-Unis, les produits de diagnostic sont considérés comme des procédés médicaux et, en tant que tels, sont réglementés par la Medical Device Law et ses amendements de la FDA. Les procédés médicaux sont classés dans une des trois catégories suivantes.

Les procédés de la Classe I sont les moins contrôlés. Leur potentiel de danger pour l'utilisateur est minime.

Les procédés de la Classe II sont ceux pour lesquels des contrôles généraux seuls ne suffisent pas pour assurer la sécurité et l'efficacité, et pour lesquels des méthodes existantes sont disponibles pour procurer de telles assurances y compris un contrôle préalable à la mise sur le marché. En plus des contrôles généraux, les procédés de la Classe II sont également assujettis à des contrôles spéciaux. La plupart des procédés de la Classe II doivent soumettre une demande d'avis préalable à la mise sur le marché (Pre-Market Notification (510(k)) qui est traditionnellement examiné dans les 90 jours après sa réception.

Les procédés de la Classe III sont assujettis à la catégorie la plus stricte de réglementation. Les procédés de la Classe III sont ceux pour lesquels l'information disponible est insuffisante pour en assurer la sécurité et l'efficacité uniquement par le biais de contrôles généraux et spéciaux, ou de nouveaux procédés pour lesquels il n'existe pas de prédicat.

Certains procédés de la Classe III peuvent être homologués par la procédure 510(k) si un prédicat existe et que le profil de risque du produit n'est pas considéré comme élevé. Pour des procédés diagnostiques à haut risque ou des nouveaux procédés pour lesquels il n'y a pas de prédicat, une demande d'approbation préalable à la mise sur le marché (PMA) est souvent exigée, afin de démontrer la sécurité et l'efficacité du dispositif. Les exigences posées aux produits PMA sont nettement plus strictes et nécessitent une validation clinique par des études cliniques externes extensives accompagnées d'informations détaillées sur le produit, ses caractéristiques, sa fabrication et son système de qualité. De plus, une inspection GMP positive du site de fabrication est une condition pour l'approbation.

La réglementation PMA exige que la FDA complète la vérification d'une soumission PMA dans un délai de 180 jours. Souvent, les vérificateurs demandent des informations complémentaires et/ou des études exigeant un amendement de la PMA, ce qui allonge la période de vérification. Les nouveaux procédés DIV présentés pour la première fois doivent parfois être examinés également par le FDA Scientific Advisory Panel (Comité consultatif de la FDA). L'ensemble de la procédure, même lorsqu'elle est couronnée de succès, peut prendre entre 1 et 2 années.

Il y a peu, la FDA a lancé une procédure 510(k) *de novo* pour les procédés qui seraient considérés comme de Classe II s'il existait un prédicat. Ceux-ci sont supposés présenter un risque inférieur aux procédés de la Classe III et peuvent suivre une voie intermédiaire, située entre un avis 510(k) typique et une PMA.

En plus de diagnostiquer la présence d'une maladie, les tests diagnostiques peuvent être appliqués à de nombreuses situations médicales, par ex. ils permettent d'étudier une population cible pour pronostiquer certains risques, confirmer un diagnostic obtenu par d'autres moyens, le monitoring de la récurrence ou de l'évolution d'une maladie connue et une évaluation pronostique. Les différentes applications d'un test ainsi que sa nature intrinsèque déterminent son cheminement réglementaire. Par exemple, les tests diagnostiquant le cancer sont souvent des procédés de Classe III, alors que ceux utilisés pour le monitoring de la résurgence d'un cancer diagnostiqué auparavant appartiennent souvent à la Classe II.

À côté de l'autorisation classique ou de l'approbation pour des procédés DIV par la FDA, il existe des voies de commercialisation alternatives des technologies diagnostiques. Les laboratoires cliniques peuvent développer leurs propres tests diagnostiques en interne, souvent appelés test "homebrew" (« fait maison »). Ces tests « homebrew » peuvent utiliser des Analyte Specific Reagents (ASRs) de vendeurs homologués, ainsi que des réactifs et des plates-formes d'équipement traditionnels lorsqu'ils offrent un service d'analyses diagnostiques.

La FDA définit les ASRs comme des anticorps, à la fois polyclonaux et monoclonaux, des récepteurs protéiques spécifiques, des ligands, des séquences d'acide nucléique, et autres réactifs similaires, qui, eu égard à leur propriété de liaison spécifique ou de réaction chimique avec des composés d'un échantillon, sont destinés à l'utilisation dans des applications diagnostiques d'identification et de quantification d'un composé chimique déterminé dans des échantillons biologiques. En termes simples, un ASR est une substance active utilisée par un fabricant d'DIV ou un laboratoire développant un kit de diagnostic ou un test « homebrew ».

Les ASRs doivent clairement montrer une activité en tant que substances actives d'un test développé en interne. Les fournisseurs d'ASR sont limités par la réglementation dans ce qu'ils peuvent fournir et dire sur le procédé. La position de la FDA est que les ASRs ne doivent pas être livrés avec des instructions d'utilisation sur la manière de développer le test, ni avec son protocole associé. De plus, les fournisseurs d'ASRs ne peuvent pas revendiquer une indication d'utilisation clinique spécifique, une performance analytique ou clinique. L'utilisation des ASRs et des réactifs auxiliaires et systèmes pour développer la « recette » du test est sous la responsabilité du laboratoire de recherche. Ceci vaut également pour la conduite d'une validation propre, y compris l'établissement des performances analytiques et cliniques du test.

La distribution des ASRs est limitée aux fabricants d'DIV et aux laboratoires certifiés, autorisés à effectuer des analyses très complexes sous Clinical Laboratory Improvement Amendments (Loi sur l'amélioration des laboratoires cliniques - CLIA). Sous CLIA, les laboratoires sont assujettis à des dispositions spécifiques du système de qualité, y compris la validation de tests et l'établissement des caractéristiques des performances du test. Tous les tests développés en laboratoire utilisant des ASRs d'une source externe doivent indiquer son statut de test interne dans le rapport du test. La réglementation ASR exige la mention : « Ce test a été développé et ses performances déterminées par [Nom du laboratoire]. Il n'a pas été vérifié ou homologué par la Food and Drug Administration américaine ». Certains laboratoires ajoutent la mention « et ne doit pas l'être » ou quelque chose d'équivalent.

Domaine de la pharmacogénomique

En complément à une utilisation en vue de tester des patients individuels pour déterminer si ceux-ci souffrent d'une maladie ou pour mieux comprendre l'état de leur maladie, les tests diagnostiques peuvent également être utilisés pour évaluer la réponse d'un patient à un traitement particulier. L'utilisation de marqueurs génétiques pour de tels tests incombe au domaine de la pharmacogénomique.

Les régulateurs européens et américains ont commencé à fournir des conseils pour le co-développement de médicaments et de tests diagnostiques associés. Bien que cette initiative soit relativement récente et ne soit pas encore pleinement développée, elle reconnaît les concessions nécessaires pour une maximisation des avantages d'une telle coopération. L'objectif est de fusionner les exigences et les délais plutôt différents du développement du produit pharmaceutique et du produit diagnostique.

En général, les exigences ne sont pas différentes pour les tests diagnostiques, mais l'utilisation ultime visée de ces tests a un impact important sur l'utilisation thérapeutique du médicament. Ceci veut dire que les études cliniques exigeront la même rigueur et étendue que pour le médicament. Idéalement, il faudrait élaborer un plan d'étude clinique commun tenant compte des doubles exigences du médicament et du test diagnostique. Cette exigence peut également être satisfaite dans certains cas en analysant les échantillons collectés au cours d'études préalables conduites pour étudier la sécurité et l'efficacité d'un médicament.

Stratégie réglementaire

Les partenaires commerciaux d'OncoMethylome seront responsables de la soumission auprès de la FDA des produits qu'ils développent et commercialisent. Dans certains cas, la soumission d'un 510k sera possible. Les exemples peuvent inclure des tests pouvant compléter des produits existants comme le test ASP pour le cancer de la prostate ou CA-125 pour le cancer des ovaires. D'autres peuvent inclure des tests uniquement destinés au monitoring de la récurrence d'un cancer. Pour d'autres applications où il n'y a pas de prédiat disponible, un *de novo* 510(k) sera probablement requis. Finalement, dans les cas déterminés comme à haut risque, une PMA sera requise. Ces cas correspondraient aux tests diagnostiquant à eux seuls un cancer, et ceux dictant le traitement d'un patient.

L'utilisation de tissus tumoraux rétrospectivement collectés pour les tests de méthylation peut être un outil précieux d'analyses rétrospectives pour les deux types d'applications, diagnostic et pharmacogénomique.

Avant de pouvoir commercialiser les kits homologués par la FDA et l'UE, OncoMethylome et ses partenaires commerciaux pourront signer des contrats avec des sociétés de laboratoires de service, comme LabCorp, Quest ou Genzyme Genetics aux États-Unis. Cette stratégie permettrait d'avoir des recettes précoces, une conscience du marché et des bénéfices cliniques. Une extension de cette stratégie pourrait également inclure la vente par OncoMethylome d'ASRs fabriqués par un fabricant homologué en tant que tierce partie.

5.12. Infrastructure

5.12.1. Installations en Belgique

Liège

L'installation comprenant le siège social et administratif de la Société et la division de développement des tests se situe à Liège, Belgique.

La Société a emménagé dans ses nouveaux locaux loués en janvier 2006. La Société dispose approximativement de 566 m² pour la recherche et les bureaux. Les locaux se trouvent dans la Tour GIGA sur le Site du Centre Hospitalier Universitaire (CHU). Le bail locatif d'OncoMethylome couvre une période de 3 ans et est soumis à reconduction (tacite) par périodes consécutives de 2 ans.

La Société considère que ces installations sont suffisantes pour ses activités actuelles. En cas d'expansion future, la Société dispose d'un droit préférentiel pour la location d'un espace additionnel adjacent aux installations actuelles.

Louvain (Leuven)

Les activités de la Société s'occupant de la personnalisation thérapeutique et de la découverte des marqueurs sont situées à Louvain, Belgique. La Société est locataire d'installations de laboratoire à la Katholieke Universiteit Leuven (KUL) dans un immeuble situé à Louvain (Belgique), Kapucijnenvoer 33. La surface totale des installations est de 286,40 m².

En outre, la Société de Louvain a l'intention de déménager ses activités actuelles vers le nouveau site bio-incubateur exploité par la KUL à Louvain. Dans ce contexte, la Société a signé une option avec Bio-incubator Leuven NV.

5.12.2. Installations aux Pays-Bas

OncoMethylome Sciences B.V., la filiale néerlandaise de la Société, occupe des bureaux et laboratoires dans les locaux de Primagen Holding B.V. à Amsterdam, Pays-Bas.

5.12.3. Installations aux États-Unis

OncoMethylome Sciences Inc., la filiale américaine de la Société, occupe actuellement des bureaux loués, d'une superficie approximative de 160 m², situés Suite 310, 2505 Meridian Parkway, Durham, North Carolina 27713, dont le bailleur est la société CMD Properties Inc. Le bail actuel expire le 31 octobre 2006 et des négociations ont déjà été entamées pour conclure un nouveau bail (ou reconduire le bail actuel).

5.13. Les ressources humaines

5.13.1. Vue d'ensemble

OncoMethylome est consciente que la réussite de la Société dépend largement de son capital humain. C'est pourquoi OncoMethylome sélectionne des professionnels de talent pour mener ses programmes de développement.

OncoMethylome tente d'offrir un environnement de travail dynamique, international et entreprenant. Au 31 mai 2006, OncoMethylome avait 37 employés, 78% d'entre eux travaillant dans les activités de recherche et de développement. Parmi d'autres disciplines, l'équipe scientifique d'OncoMethylome possède une expertise dans le domaine de la biologie moléculaire, de la PCR et de l'oncologie.

Depuis la constitution d'OncoMethylome, seules trois personnes ont quitté OncoMethylome. Pour plus de détails sur l'évolution de l'effectif, voir le paragraphe 5.13.2 ci-après.

De nombreux employés ont bénéficié de warrants dans le cadre de plans d'option sur actions (voir aussi paragraphe 3.5 du chapitre 3).

5.13.2 Évolution de l'effectif

Évolution de l'effectif total

	31 mai 2006	31 décembre 2005	31 décembre 2004	31 décembre 2003
Total	37	33	21	15

Évolution de l'effectif total par entité de groupe

	31 mai 2006	31 décembre 2005	31 décembre 2004	31 décembre 2003
OncoMethylome Sciences SA (Belgique)	25	22	13	10
OncoMethylome Sciences BV (Pays-Bas)	5	4	2	0
OncoMethylome Sciences Inc. (États-Unis)	7	7	6	5
Total	37	33	21	15



Évolution de l'effectif par niveau de formation

	31 mai 2006	31 décembre 2005	31 décembre 2004	31 décembre 2003
Doctorat	12	13	7	5
Diplôme universitaire	15	12	9	7
Enseignement supérieur non universitaire	10	8	5	3
Humanités générales	0	0	0	0
Total	37	33	21	15

Évolution de l'effectif par département

	31 mai 2006	31 décembre 2005	31 décembre 2004	31 décembre 2003
Recherche & Développement	29	26	14	11
Ventes et administration	8	7	7	4
Total	37	33	21	15

5.14. Subsidés

Depuis la création de la Société, OncoMethylome a obtenu de nombreux subsides du Gouvernement belge et du Gouvernement néerlandais.

À ce jour, OncoMethylome a reçu l'approbation pour des subsides s'élevant à un total de €3.495.990 et a reçu le paiement de subsides pour un montant total de €1.242.946. Un montant total de €648.051,09 a déjà été reconnu comme produit pour la période 2003-2005. Si la Société respecte les conditions des subsides déjà accordées, la Société recevra encore €2.253.044 millions comme paiement des subsides.

Les subsides suivants sont les principaux :

(1) Nom (2) Source (3) description (4) applicabilité	Date de début	Date de fin	Montant approuvé en €	Montant reçu en €	Conditions essentielles
(1) Détection du cancer du poumon (2) gouvernement belge – Retech (3) recherche relative à des tests de détection précoce du cancer du poumon (4) couvre une partie des frais de personnel et de laboratoire, des coûts des collaborateurs, et des coûts de prélèvement d'échantillons	1/11/05	31/10/07	1.297.361	486.510	Prévisions et budget respectés. 25% du montant est payé au début de chaque période semestrielle, sauf pour le dernier semestre, où le paiement est effectué en fin de période.
(1) Projet MECCAD (2) gouvernement néerlandais – SenterNovem (3) recherche et développement relatifs à des tests de détection précoce du cancer du côlon (4) couvre une partie des frais de personnel et de laboratoire, des coûts des collaborateurs, et des coûts de prélèvement d'échantillons	1/08/05	31/07/09	1.803.464	450.866	Prévisions et budget respectés. 25% du montant est payé au début de chaque période semestrielle, sauf pour le dernier semestre, où le paiement est effectué en fin de période.
(1) Prime à l'investissement (2) Gouvernement belge (3) investissements d'extension du laboratoire (4) couvre les dépenses d'investissement de l'extension du laboratoire	17/02/03	31/12/05	160.000	80.000 ⁽¹⁾	Plans d'investissement et clauses d'emploi 50% payés d'avance, 50% après la fin de la période
(1) Cancerdegradome (2) Union européenne (3) Recherche sur la méthylation des gènes Degradome (4) couvre une partie des coûts de personnel/de laboratoire	1/01/04	31/12/05	184.425	184.425	Prévisions et budget respectés. Montants du subside payés conformément au calendrier des dépenses budgétaires
(1) Subside à la formation (2) gouvernement belge (3) formation technique du personnel de laboratoire (4) couvre une partie des frais de personnel et des frais du formateur	1/09/04	31/07/05	65.020	32.510 ⁽¹⁾	Prévisions et budget de formation respectés. 50% payés d'avance, 50% après la fin de la période
(1) Subside à la consultance (2) gouvernement belge (3) subside au recours à un consultant en vue de conseil opérationnel et marketing (4) couvre une partie des frais du consultant	18/12/03 15/12/04	18/06/03 15/03/05	1.395 7.750	1.395 7.750	Prévisions et budget du projet de consultance respectés. 100% payés à la fin du projet.

(1) La Société prévoit de percevoir le solde de ces subsides sous peu

Les subsides sont soumis à un processus de rapport périodique explicitant l'état d'avancement des projets et les coûts périodiques engagés dans le projet. Les montants approuvés sont les montants maximaux que la Société peut recevoir. Si la Société dépense moins pour les projets que le budget original ou s'écarte des plans sans consentement, elle risque de recevoir un montant inférieur à celui du subside initialement octroyé.

Lorsque des subsides gouvernementaux sont accordés, la Société comptabilise le montant total à la fois comme créance et comme dette. Aucun revenu n'est reconnu lorsque les subsides sont approuvés mais les revenus sont complètement différés à ce stade. Lorsqu'elle est reçue, la créance est réduite à concurrence du montant. Lorsque l'octroi est reconnu comme revenus, la dette est réduite à concurrence du montant. L'octroi n'est comptabilisé que comme une dette/créance lorsque (i) l'octroi a été approuvé par la partie qui accorde les subsides, (ii) les montants sont mesurables et que (iii) la Société considère qu'elle remplira les conditions nécessaires pour être capable de recevoir/d'utiliser les subsides.

5.15. Procédures juridiques

À ce jour, OncoMethylome n'est impliquée dans aucune procédure juridique importante.



6. COMMENTAIRES ET ANALYSE PAR LE MANAGEMENT DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DES RÉSULTATS D'EXPLOITATION

Les commentaires émis ci-après contiennent des informations prévisionnelles, ainsi que des informations relatives aux estimations et aux anticipations de la Société. Les informations prévisionnelles comportent nécessairement des risques et incertitudes et ne sont valables qu'à la date de leur émission. La Société avertit les investisseurs que divers facteurs importants pourraient provoquer une différence significative entre les résultats réels et les résultats escomptés dans des informations prévisionnelles quelconques. Voir aussi «Informations prévisionnelles» à la page 29.

En ce qui concerne les prévisions pour 2006, aucune garantie ne peut être donnée que ces prévisions se réaliseront, compte tenu notamment des facteurs suivants : la situation générale de l'économie et des affaires, la tendance dans le secteur, la disponibilité et les conditions des financements disponibles, la concurrence, les fluctuations des devises, l'incapacité d'atteindre les résultats prévus en matière de recherche et de développement, la perte de membres du personnel occupant des postes clés, la disponibilité de personnel qualifié adéquat dans des délais commercialement raisonnables et autres facteurs, dont certains sont mentionnés ailleurs dans le présent prospectus. Voir aussi «Facteurs de risques» à la page 14.

Toutes les informations financières présentées dans le présent chapitre sont extraites des comptes annuels consolidés audités de OncoMethylome au 31 décembre 2005, au 31 décembre 2004 et au 31 décembre 2003 des exercices financiers clôturés à ces dates. Les informations financières sont présentées conformément aux normes International Financial Reporting Standards (IFRS).

6.1. Présentation

Le paragraphe 5.1 du chapitre 5 présente un aperçu global des activités de la Société.

Depuis son lancement, OncoMethylome se concentre sur la recherche et le développement de la méthylation d'ADN destinée au marché du cancer. Cette activité a mené la Société (1) à engager du personnel affecté principalement aux projets de recherche et de développement, (2) à collaborer avec des experts en oncologie dans le monde entier pour améliorer et valider la technologie et ses produits, (3) à mener des recherches et la validation des marqueurs de la méthylation des gènes, (4) à mener des activités de recherche et de développement de tests moléculaires, et (5) à breveter et donner sous licence dans le monde entier une technologie clé de la méthylation.

Depuis sa création, OncoMethylome a atteint les principaux résultats suivants :

Développement commercial

- Conclusion, en 2003, d'un contrat avec Serologicals Corporation en vue de la distribution des marqueurs et de la technologie de la Société sur les marchés de la recherche dans le monde entier.
- Conclusion, en 2004, d'une convention commerciale significative avec Veridex LLC en vue de la commercialisation de ses tests de détection du cancer de la prostate.
- Conclusion, en 2005, d'un accord commercial avec Schering-Plough en vue du développement et de l'utilisation du test de traitement personnalisé d'OncoMethylome destiné à aider les patients qui souffrent d'un cancer du cerveau et, potentiellement, d'autres types de cancer.

Recherche & Développement

- Création de 2 laboratoires exploités par la Société, avec embauche du personnel.
- Conclusion de plusieurs contrats de collaboration pour la recherche et des essais cliniques avec des experts et des institutions en oncologie dans le monde entier.
- Mise sur pied d'un programme propre de bioinformatique et d'une base de données propre destinés à accélérer la découverte et la validation des marqueurs génétiques.
- Développement et test de plusieurs produits prototypes.
- Validation de la technologie dans le cas de plusieurs types de cancers. Certains résultats ont été publiés dans des revues telles que le *New England Journal of Medicine*.

Propriété intellectuelle (PI)

- Obtention de brevets sur la technologie clé (MSP) et les marqueurs génétiques clés.
- Dépôt de demandes de brevets pour des centaines de marqueurs de la méthylation de gènes.
- Nombreuses licences exclusives pour plusieurs marqueurs de gènes et propriété intellectuelle de la technologie de la méthylation.

Secrétariat général de l'entreprise

- Levée de €29,2 millions de capitaux propres auprès de fonds spécialisés dans l'investissement dans les sciences de la vie, dont €23,2 levés pendant l'exercice clôturé le 31 décembre 2005.
- Obtention de subsides d'un montant total de €3,5 millions, dont €2,3 millions sont toujours disponibles.
- Constitution d'une équipe de direction qui dispose d'une vaste expertise dans ce secteur.
- Création de 2 filiales (aux États-Unis et aux Pays-Bas) et 4 bureaux (Louvain, Liège, Amsterdam, Durham) dans le Groupe, de manière à travailler en étroite collaboration avec des oncologues de premier plan dans le monde et maintenir la proximité avec les principaux marchés d'écoulement des produits de la Société.

Malgré les nombreux résultats atteints depuis sa création, la Société en est toujours à un stade de développement, et elle n'a pas encore atteint son seuil de rentabilité. Pendant ses trois premières années d'existence, la Société a généré une perte cumulée de €13,5 millions. OncoMethylome s'attend à subir de nouvelles pertes pendant les prochaines années, car elle continue à étendre ses projets de recherche et de développement.

Au cours des prochaines années, OncoMethylome prévoit d'atteindre les résultats suivants :

- Continuer à collaborer avec des experts en oncologie et des centres médicaux et à les financer, afin de valider la technologie et les produits de la Société.
- Étoffer ses équipes de recherche et développement et l'organisation de support interne de la Société, de façon à élargir et faire progresser la chaîne de produits de la Société.
- Rechercher et développer des tests pour le diagnostic du cancer et des tests destinés au traitement personnalisé du cancer.
- Concéder des licences sur certains produits et certaines technologies à des partenaires commerciaux en échange de redevances initiales, de paiements jalon et de royalties.
- Étendre son portefeuille de propriété intellectuelle par le dépôt de nouvelles demandes de brevets et de prises sous licence.

6.2. Compte de résultats consolidé

en milliers d'euros (€)	Exercices cloturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
COMPTE DE RÉSULTAT CONSOLIDÉ			
Ventes de produits et de services	2.435	387	0
Subventions versées par les pouvoirs publics	646	1	0
Ventes et prestations	3.081	388	0
Coût des ventes	114	9	0
Marge brute	2.967	379	0
Frais de recherche et développement	5.784	4.596	2.888
Frais de vente, généraux et administratifs	1.519	1.032	1.112
Autres produits opérationnels	0	0	4
Autres charges opérationnelles (-)	2	3	2
Total des charges opérationnelles	7.305	5.631	3.998
Résultat d'exploitation : EBIT	(4.338)	(5.252)	(3.998)
Résultat financier	56	58	(52)
Résultat avant impôts	(4.282)	(5.194)	(4.050)
Impôts sur le résultat	0	0	0
Résultat net	(4.282)	(5.194)	(4.050)

Sources de chiffre d'affaires et comptabilisation du chiffre d'affaires

La Société a généré son chiffre d'affaires à partir des sources suivantes :

- *Des redevances dues à la signature de contrats commerciaux* : ces commissions sont comptabilisées en chiffre d'affaires pour l'exercice pendant lequel le contrat est signé, si les travaux liés à la signature ont été réalisés, si les commissions ne sont pas remboursables et si elles représentent une faible partie du chiffre d'affaires futur total prévu pour le contrat. Si les commissions dues à la signature ne respectent pas ces conditions, le chiffre d'affaires est réparti sur la durée de vie du contrat.
- *Des paiements jalon liés à des contrats* : les paiements sont comptabilisés comme chiffre d'affaires lorsque les conditions de l'étape jalon sont remplies et que leur encaissement est hautement probable.
- *Royalties* : ce chiffre d'affaires est comptabilisé en produits lorsque les ventes du produit ou des services ont été réalisées par le partenaire commercial de la Société.
- *Subsides* : ces éléments sont comptabilisés comme chiffre d'affaires lorsque les conditions de leur approbation et de leur paiement sont remplies et, dans la plupart des cas, pendant la période pendant laquelle les coûts subsidiés ont été encourus.

Chiffre d'affaires

À ce jour, le chiffre d'affaires se compose entièrement de redevances dues à la signature de paiements jalon, de royalties et de subsides publics. La majeure partie du chiffre d'affaires actuel a été générée dans le cadre des contrats commerciaux signés en 2004 et 2005 avec Veridex et Schering-Plough.

Dans la mesure où, jusqu'à ce jour et pour les années à venir, la majeure partie du chiffre d'affaires provient de commissions non récurrentes (redevances initiales et paiements jalon), le chiffre d'affaires de la Société connaîtra probablement une grande volatilité d'un exercice à l'autre. Le chiffre d'affaires de la Société ne deviendra plus prévisible que lorsque les partenaires commerciaux de la Société ou la Société elle-même réaliseront des ventes récurrentes de tests et de produits. Le chiffre d'affaires généré par les royalties sur les ventes récurrentes de produits resteront relativement faibles et ne devraient pas prendre une part significative dans le chiffre d'affaires de la Société pendant au moins 2 années encore. Au vu de cette volatilité et de son historique d'exploitation limité, la Société estime que des comparaisons de ses résultats d'exploitation historiques sur plusieurs exercices n'ont pas beaucoup de sens et qu'il ne faut pas se fier à ces comparaisons pour évaluer ses performances futures.

Coût des ventes et prestations

Le coût des ventes et prestations se compose principalement des royalties, payées aux partenaires stratégiques, qui peuvent être directement affectées au chiffre d'affaires. La Société est tenue de payer des royalties à certains partenaires lorsqu'elle utilise leur technologie prise sous licence dans les produits OncoMethylome commercialisés.

Frais de recherche et développement

Les frais liés à la recherche et au développement se composent principalement de frais associés :

- à la recherche menée en interne et en externe sur divers tests de dépistage du cancer ;
- aux efforts de développement de produits financés en interne ;
- à l'expansion et à la maintenance du portefeuille des propriétés intellectuelles.

Ces coûts sont principalement composés :

- des frais de personnel directs et des coûts de matériel ;
- des fournitures de laboratoire ;
- des coûts liés aux brevets et aux licences ;
- des frais de sous-traitance pour la recherche, la validation et les essais cliniques ;
- des frais d'amortissement des équipements de recherche et développement.

À ce jour, aucune dépense de développement générée par la Société elle-même n'a été incorporée à l'actif dans les comptes annuels consolidés IFRS.

Les frais de recherche et développement devraient augmenter dans les prochaines années, dans la mesure où la Société étend ses activités et cherche à développer de nouveaux produits.

Actuellement, la Société a principalement encouru des frais de recherche et développement pour les projets suivants :

- découverte et validation des marqueurs de la méthylation de gènes pour divers types de cancers ;
- développement d'un produit de diagnostic du cancer de la prostate ;
- développement d'un produit destiné au diagnostic et au traitement personnalisé pour le cancer du côlon ;
- programme et base de données bioinformatique propres ;
- développement d'un produit pour le diagnostic du cancer cervical ;
- développement d'un produit pour le diagnostic et le traitement personnalisé du cancer du poumon ;
- développement d'un produit pour le diagnostic et le traitement personnalisé du cancer du sein ;

- développement d'un produit pour le diagnostic du cancer de la vessie ;
- techniques d'isolation de l'ADN ;
- collecte d'échantillons de cancer et d'échantillons de contrôle pour la validation du produit.

La Société consacre une part significative de son budget recherche et développement à des contrats de collaboration externe. La Société utilise ces contrats de collaboration pour accéder à des oncologues et experts scientifiques de premier plan dans le monde entier, de manière à améliorer ses programmes de recherche et développement. Ces contrats peuvent couvrir des travaux de découverte de marqueurs, de validation de marqueurs et de collecte d'échantillons, ainsi que des essais cliniques. Il s'agit généralement de contrats de un à trois ans. En vertu de ces contrats, la Société conserve généralement les droits sur l'intégralité des éléments de propriété intellectuelle qui en résulte ou s'en fait concéder la licence exclusive. Les partenaires de collaboration affectent du personnel aux projets financés par la Société et transmettent à la Société des rapports d'avancement périodiques.

Frais de vente, généraux et administratifs

Les coûts des ventes se composent principalement des services professionnels (tels que financiers, légaux, sur la propriété intellectuelle, comptable, d'audit, d'administration IT, d'assurance), des rémunérations et autres frais de personnel (en ce compris des paiements en actions), des frais généraux et des paiements consacrés à la location des équipements.

Nous pensons que les frais de vente, généraux et administratifs augmenteront encore suite à l'embauche de personnel supplémentaire.

Autres produits et charges opérationnels

Les autres charges opérationnelles consistent principalement en taxes fédérales, régionales et locales qui ne sont pas liées à l'impôt sur les revenus.

6.3. Analyse du résultat d'exploitation

Exercice clôturés le 31 décembre 2005 comparé à l'exercice clôturés le 31 décembre 2004

Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires a augmenté de €388.000 en 2004 à €3.081.000 en 2005, soit une augmentation de 794%. Cette augmentation significative est principalement due à la réalisation en 2005 de certaines étapes (jalons) liées au contrat commercial sur le cancer de la prostate signé en décembre 2004 avec Veridex et aux commissions initiales et la réalisation d'un jalon sur le contrat commercial relatif au cancer du cerveau conclu avec Schering-Plough en novembre 2005.

Depuis sa création, la Société a bénéficié de €3,5 millions de subsides, dont €646.000 ont été enregistrés au titre du chiffre d'affaires 2005. Les subsides enregistrés en 2005 représentent 21% du chiffre d'affaires total. Ils ont été octroyés par les gouvernements belge et néerlandais, principalement pour les travaux de développement sur les produits de diagnostic du cancer du poumon et du côlon. Les subsides octroyés prennent généralement la forme de remboursements de certains frais encourus dans le cadre d'activités de recherche scientifique approuvées. La Société pense recevoir de 2006 à 2009 la totalité ou la majeure partie des fonds encore disponibles dans le cadre des subsides approuvés.

Coût des ventes

Le coût des ventes se compose des royalties payées à l'Université Johns Hopkins pour l'utilisation de sa technologie dans certains des produits OncoMethylome pour lesquels un partenariat commercial a été conclu avec Veridex, Schering-Plough et Serologicals. L'augmentation de €9.000 en 2004 à €114.000 est due à l'expansion du chiffre d'affaires global de la Société.

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement s'élevaient à €5.784.000 en 2005, contre €4.596.000 en 2004, soit une augmentation de 26%. 45% de cette augmentation consiste en frais de personnel suite à l'expansion des activités de laboratoire de la Société en Belgique et aux Pays-Bas, matérialisée par de nouvelles embauches. Le personnel supplémentaire a été affecté au développement de nouveaux tests, mais aussi de plus en plus à la validation des tests OncoMethylome par le traitement d'échantillons prélevés sur des patients cancéreux et non cancéreux. Le montant des collaborations externes en matière de recherche et de développement a augmenté à cause de la mise en place de nouvelles collaborations destinées à obtenir de nouveaux échantillons utilisés à des fins de test et de validation. Les autres frais de recherche et développement ont augmenté principalement sous l'effet de nouveaux travaux de développement de logiciels pour le programme et la base de données bioinformatiques et suite à l'augmentation des frais de voyage des membres de l'équipe de recherche et développement. Le détail des frais de recherche et développement est présenté dans le tableau suivant.

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre	
	2005	2004
Charges de personnel	1.757	1.224
Fournitures de laboratoire	160	151
Collaborateurs de recherche et développement externes	2.760	2.371
Brevets et licences	322	285
Amortissements	228	241
Autres charges	557	324
Total	5.784	4.596

Frais de vente, généraux et administratifs

En 2005, les frais de vente, généraux et administratifs s'élevaient à €1.519.000 contre €1.032.000 en 2004, soit une augmentation de 47%. Cette augmentation est principalement due à l'augmentation des frais professionnels liés aux frais juridiques engagés pour les nouvelles demandes de brevets de la Société et à des activités nouvelles de recherche de contrats et de collecte de fonds. Les frais de personnels et autres frais de ventes, généraux et administratifs ont augmenté en 2005 suite à l'embauche de personnel supplémentaire et aux fonctions de support supplémentaires destinées à accompagner la croissance de la Société.

Le détail des frais administratifs et des ventes est présenté dans le tableau suivant.

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre	
	2005	2004
Charges de personnel	580	444
Amortissements	9	2
Honoraires	819	536
Autres charges	111	50
Total	1.519	1.032

Résultats financiers

En 2004, la Société a clôturé l'année avec un bénéfice de €58.000, contre un bénéfice de €56.000 en 2005. Ces montants se composaient principalement d'intérêts perçus.

Perte nette

La perte nette s'élevait à €4.282.000 en 2005 contre €5.194.000 en 2004, soit une diminution de 18%. La perte a principalement diminué grâce au chiffre d'affaires supplémentaire enregistré en 2005.

Exercice clôturés le 31 décembre 2004 comparé à l'exercice clôturés le 31 décembre 2003

Chiffre d'affaires

En décembre 2004, OncoMethylome signait son premier contrat commercial avec Veridex LLC pour la commercialisation de tests de dépistage du cancer de la prostate, donnant lieu à une redevance initiale qui constituait la principale composante du chiffre d'affaires. Avant 2004, la Société n'avait réalisé aucune facturation de produits.

Coût des ventes et prestations

Le coût des ventes et prestations s'élevait à €9.000 en 2004, contre €0 en 2003. Ces coûts se composent de royalties dues à des centres médicaux qui ont concédé leur technologie sous licence à OncoMethylome et qu'OncoMethylome a mise en œuvre dans les produits qu'elle a commencé à commercialiser par le biais de Serologicals sur le marché de la recherche.

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement s'élevaient à €4.596.000 en 2004, contre €2.888.000 en 2003, soit une augmentation de 59%. La création de la Société a eu lieu en 2003, et le personnel de laboratoire interne a donc été embauché principalement pendant la seconde moitié de l'année 2003. La majeure partie de l'augmentation des frais de recherche et développement enregistrée en 2004 (47%) s'explique par les frais de personnel, étant donné que la Société a connu une année complète de frais de personnel de recherche et développement interne, qu'elle a étendu ses activités de laboratoire interne en Belgique et qu'elle a lancé un second laboratoire aux Pays-Bas en 2004. Les frais de collaboration à la recherche et au développement externe ont augmenté en 2004, suite à plusieurs nouvelles collaborations à la fois en matière de recherche liée à la méthylation de gènes et de collecte d'échantillons. Les autres frais de recherche et développement ont augmenté suite à l'engagement de personnel supplémentaire et à leurs frais de voyage et de formation, mais aussi suite à l'augmentation des frais de location des locaux de laboratoire plus étendus en 2004.

Les principales composantes des charges de recherche et développement pour les exercices clôturés au 31 décembre sont les suivantes :

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre	
	2004	2003
Charges de personnel	1.224	414
Fournitures de laboratoire	151	52
Collaborateurs de recherche et développement externes	2.371	1.962
Brevets et licences	285	222
Amortissements	241	71
Autres charges	324	167
Total	4.596	2.888

Frais de vente, généraux et administratifs

Les frais de vente, généraux et administratifs s'élevaient à €1.032.000 en 2004, contre €1.112.000 en 2003, soit une diminution de 7%. Les honoraires ont diminué de €337.000 en 2004 puisqu'en 2003 la Société a dû engager des frais juridiques non-récurrents importants à l'occasion de la constitution de la Société. Cette diminution a été partiellement compensée par une augmentation des frais de personnel administratif lorsque la Société a commencé à créer certaines fonctions administratives en son sein.

Les principales composantes des frais administratifs et de vente pour les exercices clôturés au 31 décembre sont les suivantes :

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre	
	2004	2003
Charges de personnel	444	203
Amortissements	2	0
Honoraires	536	873
Autres charges	50	36
Total	1.032	1.112

Résultats financiers

En 2004, la Société a enregistré un résultat financier positif de €58.000 contre un résultat financier négatif de €52.000 en 2003. Les écarts de change sont les principaux responsables des résultats financiers négatifs enregistrés en 2003.

Perte nette

La perte nette s'élevait à €5.194.000 en 2004 contre €4.050.000 en 2003, soit une augmentation de 28%. Cette augmentation est principalement due au fait que, même si la Société a été créée en janvier 2003, les activités de recherche et développement internes n'ont pas véritablement démarré avant la seconde moitié de l'exercice 2003. En 2004, la Société a connu une année complète d'activités de recherche et développement internes. L'augmentation globale des frais de recherche et développement qui en a résulté a largement contribué à la perte nette enregistrée en 2004.

6.4. Tableau des flux de trésorerie consolidé

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
FLUX DE TRÉSORERIE RELATIFS AUX ACTIVITES OPÉRATIONNELLES			
Résultat d'exploitation	(4.338)	(5.252)	(3.998)
Amortissements et dépréciations sur actifs corporels et incorporels	237	241	71
Paielements sur base d'actions	192	230	0
Intérêts payés	0	0	0
Impôts sur le résultat	0	0	0
(Augmentation) diminution des créances	(3.029)	(608)	(333)
Augmentation (diminution) des dettes	2.843	863	384
Total des ajustements	243	725	122
Flux de trésorerie nets relatifs aux activités opérationnelles	(4.095)	(4.526)	(3.876)
FLUX DE TRÉSORERIE RELATIFS AUX ACTIVITES D'INVESTISSEMENT			
(Augmentation) diminution des placements disponibles à la vente	4.400	(571)	(3.829)
Intérêts reçus	33	82	83
Autre résultat financier	23	(24)	(135)
Acquisitions d'immobilisations corporelles	(163)	(316)	(378)
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	20	0	(513)
Flux de trésorerie nets relatifs aux activités d'investissement	4.313	(829)	(4.772)
FLUX DE TRÉSORERIE RELATIFS AUX ACTIVITES DE FINANCEMENT			
Paielements sur contrats de location-financement à long terme	(9)	0	0
Produits de contrats de location-financement à long terme	0	22	0
Produits de l'émission d'actions (net des frais d'émission)	9.000	4.666	9.535
Flux de trésorerie nets relatifs aux activités de financement	8.991	4.688	9.535
Augmentation (diminution) nette de trésorerie et des équivalents de trésorerie	9.209	(667)	887
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture de l'exercice	229	887	0
Effet de la variation des cours de change	(17)	9	0
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture de l'exercice	9.421	229	887

Flux de trésorerie provenant des activités opérationnelles

La trésorerie utilisée pour les activités opérationnelles a diminué en 2005 à €4,1 millions contre €4,5 millions en 2004, principalement sous l'effet d'une perte nette en recul (chiffre d'affaires supplémentaire généré en 2005), et à une variation nette de dettes commerciales (sous l'effet des subsides octroyés en 2005) et des créances (à la fois les créances commerciales et, principalement, les créances liées à des subsides).

La trésorerie utilisée pour les activités opérationnelles a augmenté en 2004 à €4,5 millions, contre €3,9 millions en 2003, principalement suite à une augmentation de la perte nette (principalement des activités supplémentaires de recherche et développement interne en 2004, par rapport à une année incomplète de frais de recherche et développement pendant l'année 2003, année de constitution de la Société), et à une variation nette des dettes commerciales (qu'explique une expansion des activités de recherche et développement en 2004), et des créances commerciales (qu'explique le contrat commercial de dépistage du cancer de la prostate conclu avec Veridex en décembre 2004).

La trésorerie utilisée dans les activités opérationnelles, de €4,1 millions en 2005, s'explique principalement par (1) les flux de trésorerie entrants relatifs aux contrats commerciaux conclus avec Schering-Plough, Veridex et Serologicals et de nouveaux subsides publics, (2) les flux de trésorerie sortants liés aux activités internes et externes de recherche et développement, et (3) les flux de trésorerie sortants liés aux activités de vente, générales et administratives.

La trésorerie utilisée dans les activités opérationnelles, de €4,5 millions en 2004, s'explique principalement par (1) les flux de trésorerie entrants relatifs aux contrats commerciaux, (2) les flux de trésorerie sortants liés aux activités internes et externes de recherche et développement, et (3) les flux de trésorerie sortants liés aux activités de vente, générales et administratives.

La trésorerie utilisée dans les activités opérationnelles, de €3,9 millions en 2003, s'explique principalement par (1) les flux de trésorerie sortants liés aux activités internes et externes de recherche et développement, et (2) les flux de trésorerie sortants liés aux activités de vente, générales et administratives.

Flux de trésorerie provenant des activités de placement

Les flux de trésorerie provenant des activités de placement ont augmenté en 2005 à €4,3 millions, partant d'une utilisation nette de trésorerie de €0,8 millions en 2004, principalement suite à la conversion d'un compte d'investissement (compte investi sur le marché monétaire) en trésorerie en 2005.

Les flux de trésorerie utilisés pour les activités de placement ont diminué à €0,8 millions en 2004, contre une utilisation nette de trésorerie de €4,8 millions en 2003, principalement due à la baisse des fonds nouveaux placés sur le compte d'investissement (instruments investis sur le marché monétaire) et à la réduction des investissements en immobilisations incorporelles (en 2003, la Société avait acquis des droits de brevet, comptabilisés en immobilisations incorporelles).

Les flux de trésorerie apportés par les activités de placement, de €4,3 millions en 2005, s'expliquent principalement par la vente de titres dans un compte de placement investi sur le marché monétaire (€4,4 millions) et à l'achat des équipements nécessaires à l'extension des laboratoires de la Société.

Les flux de trésorerie utilisés dans les activités de placement, à €0,8 millions en 2004, s'expliquent principalement par l'acquisition de titres disponibles à la vente placés sur un compte investi sur le marché monétaire (€0,6 millions), ainsi qu'à l'achat d'équipements de laboratoire supplémentaires.

Les flux de trésorerie utilisés pour les activités de placement, de €4,8 millions en 2003, s'expliquent principalement par l'acquisition de titres disponibles à la vente placés sur un compte investi sur le marché monétaire (€3,8 millions) et à l'achat d'équipements de laboratoire supplémentaires, ainsi qu'à l'acquisition de droits de propriété intellectuelle (augmentation des actifs incorporels).

Flux de trésorerie provenant des activités de financement

Les flux de trésorerie provenant des activités de financement en 2005 sont principalement dus à l'émission de nouvelles actions, qui résultent d'une augmentation de capital de €9 millions en octobre 2005.

En 2004, la Société a levé €4,7 millions de capitaux propres par émission d'actions nouvelles.

La Société a été constituée en janvier 2003. Au cours de cette année, elle a collecté €9,5 millions de capital représentés par des actions nouvelles.

6.5. Bilan consolidé

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
BILAN CONSOLIDÉ : ACTIFS			
Immobilisations incorporelles	271	385	487
Immobilisations corporelles	530	510	333
Subsides à recevoir (> 1 an)	1.211	50	0
Actifs immobilisés	2.012	945	820
Subsides à recevoir (< 1 an)	1.065	136	0
Créances commerciales	1.265	385	16
Charges à reporter et autres actifs circulants	429	370	317
Placements disponibles à la vente	0	4.400	3.829
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9.421	229	887
Actifs circulants	12.180	5.520	5.049
TOTAL DE L'ACTIF	14.192	6.465	5.869
BILAN CONSOLIDÉ : CAPITAUX PROPRES ET PASSIFS			
Capital social	23.202	14.202	9.535
Résultats accumulés non distribués	(9.244)	(4.050)	0
Résultat de l'exercice	(4.282)	(5.194)	(4.050)
Paiements sur base d'actions	422	230	0
Écart de conversion	(9)	8	0
Fonds propres attribuables aux actionnaires	10.089	5.196	5.485
Total des capitaux propres	10.089	5.196	5.485
Subsides à verser (> 1 an)	1.491	107	0
Dettes de location-financement	5	12	0
Passifs à long terme	1.496	119	0
Dettes de location financement à plus d'un an échéant dans l'année	8	10	0
Dettes commerciales	978	775	341
Autres Passifs à court terme	1.621	365	43
Passifs à court terme	2.607	1.150	384
TOTAL DU PASSIF	14.192	6.465	5.869

En 2005, outre le poste de trésorerie, les autres principales catégories d'actifs de la Société sont les subsides dus par les pouvoirs publics et les créances commerciales. Les immobilisations corporelles ont légèrement augmenté par rapport à 2004, suite à l'extension des installations de laboratoire.

L'augmentation significative des autres Passifs à court terme et des créances non courantes relatives à des subsides résulte directement de nouveaux subsides publics obtenus en 2005.

En 2004 et 2003, outre la trésorerie et les placements disponibles à la vente détenus par la Société, les principales catégories d'actifs détenus étaient les brevets et équipements achetés. Ces actifs résultent de la constitution de la Société, du développement de produits de diagnostic et de l'achat de droits de propriété intellectuelle qui soutiennent les activités de diagnostic et d'élaboration de traitements personnalisés.

La Société a investi la majeure partie de ses fonds opérationnels disponibles dans des comptes investis sur le marché monétaire (« placements disponibles à la vente ») et dans des comptes à terme et des comptes d'épargne générateurs d'intérêts (« Trésorerie et équivalents de trésorerie »).

Engagements hors bilan

La Société a des engagements hors bilan liés à la location de bureaux et d'équipements de laboratoire. Au 31 décembre 2005, ces engagements s'élevaient à €560.000 (y compris des engagements relatifs à des contrats de location-financement de véhicules (€110.000), des locations de bureaux (€443.000) et de matériel informatique et de bureau (€17.000).

Impôts

Depuis sa création, OncoMethylome n'a pas enregistré de bénéfices et n'a donc pas payé d'impôt des sociétés. Ses pertes cumulées s'élevaient à €13,5 millions au 31 décembre 2005. Ces pertes peuvent être compensées par d'éventuels bénéfices futurs lorsque ceux-ci se réaliseront. Aucun actif d'impôt différé n'a été comptabilisé jusqu'à présent, étant donné le stade de développement de la Société et l'absence de garantie qu'elle pourra générer à l'avenir des bénéfices susceptibles de venir en compensation des pertes actuelles.

6.6. Investissements

Investissements en actifs immobilisés

Les investissements en actifs immobilisés réalisés en 2005 à concurrence de €298.000 étaient principalement composés d'investissements en équipements de laboratoire (€211.000) et informatiques (€64.000).

Les investissements en actifs immobilisés réalisés en 2004 à concurrence de €317.000 étaient principalement composés d'investissements en équipements de laboratoire (€157.000) et informatiques (€113.000).

Les investissements en actifs immobilisés réalisés en 2003 à concurrence de €378.000 étaient principalement composés d'investissements en équipements de laboratoire (€189.000) et informatiques (€153.000).

Investissements en immobilisations incorporelles

Les investissements réalisés en 2003 en immobilisations corporelles, à concurrence de €513.000, sont principalement attribuables à l'acquisition de droits de propriété intellectuelle liés à la technologie de la méthylation des gènes.

Investissements en placements disponibles à la vente

La Société a régulièrement investi des fonds d'exploitation en instruments à faible risque investis sur le marché monétaire.

6.7. Sources de liquidités et de financement

Depuis 2003, les financements obtenus par la Société proviennent essentiellement de placements privés de ses actions et de subsides publics. L'émission d'actions a généré un produit total de €23,2 millions (€9,5 millions en 2003, €4,7 millions en 2004 et €9 millions en 2005).

Depuis 2003, mais surtout pendant la seconde moitié de 2005, la Société s'est vue octroyer des subsides publics d'un montant de €3,5 millions. Le 31 décembre 2005, la Société avait perçu une somme de €1,2 millions sur ces subsides. La Société s'attend à recevoir et à utiliser la majeure partie des montants restants des subsides accordés.

Au 31 décembre 2005, la Société avait un endettement de €13.000 lié à des dettes de location-financement. La Société n'avait conclu aucun engagement commercial en cours, tel que des lignes de crédit ou des garanties susceptibles d'affecter sa liquidité pendant les cinq prochaines années, si ce n'est des garanties locatives sur le laboratoire et les bureaux loués.

6.8. Engagements contractuels à long terme

Le 31 décembre 2005, la Société n'avait aucun engagement contractuel à long terme.

6.9. Besoins de financement futurs

La Société considère que le produit net de la présente offre, joint à sa trésorerie, ses équivalents de trésorerie et ses placements disponibles à la vente, suffira à couvrir ses besoins d'exploitation et d'investissement pour l'avenir prévisible. Toutefois, les besoins présents et futurs de financement dépendront de nombreux facteurs, et notamment :

- du niveau de recherche et développement requis pour mettre sur le marché les produits en développement de la Société ;
- du niveau de validation et d'essais cliniques indispensables pour obtenir l'agrément des produits de la Société ;
- du degré de succès des partenaires commerciaux de la Société en termes de commercialisation des produits de la Société ;
- des coûts associés à la préservation, la défense et l'expansion de la position de la Société en matière de propriété intellectuelle ;
- l'environnement réglementaire, de remboursement et de concurrence dans lequel la Société évolue ;
- la capacité à attirer et à conserver le personnel clé et les collaborateurs scientifiques clés et les coûts qui y sont associés.

La Société a l'intention d'étendre ses capacités de recherche et développement, d'étendre le nombre de produits en cours de développement, de mener d'autres développements de produits finaux pour certains produits, d'étendre la gamme de ses activités, de couvrir à la fois le domaine du dépistage du cancer et les outils de recherche de traitements personnalisés et de développer, de prendre sous licence et d'acquérir des droits de propriété intellectuelle et du savoir-faire supplémentaires. Ces intentions d'expansion augmenteront vraisemblablement les pertes nettes et la

consommation de trésorerie de la Société dans les prochaines années. Il n'est pas exclu que la Société ait besoin de fonds supplémentaires pour mener à bien son expansion, ses activités en cours et d'éventuelles acquisitions.

6.10. Risques financiers

La principale exposition de la Société aux risques du marché est due aux fluctuations des cours de change entre le dollar des États-Unis et l'euro, ainsi qu'aux taux d'intérêt sur ses placements de trésorerie.

Gestion des risques de change

La quasi-totalité du risque de change est actuellement liée au dollar des États-Unis. L'ensemble du chiffre d'affaires, à l'exception des subsides publics, est libellé en dollars américains. La Société encoure d'importants coûts en dollars américains liés à l'activité de sa filiale américaine et aux nombreux contrats de collaboration en matière de recherche et développement, des honoraires et des redevances sur brevets et licences avec des contreparties américaines. En 2005, les activités de la filiale américaine représentent environ 14 % des frais d'exploitation de la Société.

Au cours des dernières années, le cours de change euro / dollars américain a connu une grande volatilité. La Société n'a pas utilisé d'instruments dérivés pour couvrir son risque de change.

Gestion des risques de taux d'intérêt

Afin d'améliorer les revenus des placements en trésorerie et équivalents de trésorerie, une partie des liquidités disponibles a été investie dans des instruments investis sur le marché monétaire définis comme « placements disponibles à la vente ». Ces investissements sont par nature exposés aux risques des prix. Ce risque est réduit, compte tenu du niveau limité des montants investis et du soin apporté à la sélection d'émetteurs assortis de notations élevées, ou d'instruments assortis d'une notation de catégorie investissement (« investment grade »).

6.11. Événements commerciaux récents

Au cours du premier trimestre 2006, la Société a commencé à vendre son test MGMT prédictif de la réactivité du patient à certains médicaments contre le cancer du cerveau dans le cadre d'essais cliniques réalisés par Schering-Plough avec l'EORTC en Europe et le RTOG aux États-Unis.

Au cours du premier trimestre 2006, la Société a encaissé €1,3 millions de créances liées aux paiements jalon facturés à Veridex et Schering-Plough en décembre 2005.

Pendant le premier trimestre 2006, conformément aux termes du tour de table de financement de la Phase II d'octobre 2005 (voir aussi le paragraphe 3.4.1 du chapitre 3), (i) 66.700 warrants supplémentaires ont été créés et octroyés par la Société et (ii) le capital social de la Société a été augmenté de €6 millions par émission de 193.548 actions nouvelles. Suite à cette augmentation de capital et aux activités normales, la Société a clôturé le premier trimestre 2006 avec un montant total de Trésorerie, équivalents de trésorerie et placements disponibles à la vente (instruments investis sur le marché monétaire, liquides, à court terme) de €14,1 millions. Ce chiffre est à mettre en relation avec le solde correspondant de €9,4 millions au 31 décembre 2005.

Pendant le premier trimestre 2006, la Société a déplacé son siège social vers un nouveau complexe de bureaux et de laboratoires dans un bâtiment adjacent à son précédent lieu d'établissement. Les nouvelles installations sont louées aux termes d'un bail de 3 ans au minimum.



Aucun nouvel accord de collaboration significatif n'a été signé pendant le premier trimestre de l'année 2006. Seul un contrat de collaboration a fait, au cours de ce trimestre, l'objet d'une modification aboutissant à une réduction nette des commissions annuelles payées par la Société.

La Société a pris sous licence de nouveaux marqueurs de méthylation et une nouvelle technologie de méthylation pendant le premier trimestre.

6.12. Perspectives

Perspectives 2006

La Société prévoit pour l'année 2006 :

- d'étendre ses activités et ses installations de recherche et développement, à la fois pour le dépistage du cancer et la prédiction de la réactivité du patient aux médicaments anticancéreux ;
- de générer un chiffre d'affaires principalement grâce aux paiements jalon et aux subsides publics ;
 - de progresser dans la réalisation de certaines étapes clés (jalons) des contrats commerciaux conclus avec Veridex et Schering-Plough, et comptabiliser ainsi au moins €1 million de chiffre d'affaires nouveau au titre de ces contrats en 2006 ;
 - d'utiliser les subsides approuvés pour un montant d'au moins €1 million en 2006 ;
 - de progresser vers la conclusion ou de conclure un contrat commercial sur un produit supplémentaire actuellement dans la filière de développement de la Société ;
- d'engager des frais administratifs supplémentaires significatifs dans le cadre de la croissance de la Société et, plus particulièrement, des activités liées à la présente offre ;
- de conclure de nouveaux accords de collaboration en matière de recherche ;
- la perte nette de la Société devrait augmenter de manière significative en 2006.

Perspectives au-delà de 2006

Au cours de la période de un à trois ans à venir, une partie importante du chiffre d'affaires sera constituée de redevances initiales et de paiements jalon. Progressivement, au fur et à mesure de la commercialisation des produits de la Société, les produits des ventes et les royalties devraient commencer à augmenter pour représenter une part croissante du chiffre d'affaires de la Société. Cela dépendra de la capacité de ses partenaires commerciaux à lancer et à distribuer les tests sur le marché, de leur approbation réglementaire, du statut de remboursement des produits et de l'environnement concurrentiel.

La Société continuera à étendre ses capacités et ses installations de recherche et développement de manière à pouvoir faire face à un flux accru de production et de gérer les produits qui seront dans la phase de validation. La Société continuera également d'étendre ses capacités de vente, administratives et générales afin de faire face à sa croissance et au nombre de projets et de produits dont elle doit assurer le suivi.

La Société poursuivra sans doute ses activités selon le même modèle de partenariat avec des collaborateurs externes pour la recherche, le développement et la commercialisation, même si la Société pourrait accroître ses propres activités internes de développement de produits finaux et conclure de ce fait des contrats de distribution commerciale pure avec certains partenaires voire vendre directement certains produits.

7. INFORMATIONS FINANCIÈRES

7.1. Comptes annuels consolidés 2003 -2004 -2005

Les comptes consolidés ci-après ont été établis conformément aux normes International Financial Reporting Standards (IFRS) telles qu'adoptées par l'UE. Les règles comptables et les annexes font partie intégrante de ces comptes annuels consolidés. Les comptes consolidés ci-après diffèrent des comptes annuels statutaires de la Société, qui ont été établis conformément au référentiel comptable belge.

7.1.1. Compte de résultats consolidé

en milliers d'euros (€)	Notes	Exercices clôturés le 31 décembre		
		2005	2004	2003
COMPTE DE RESULTATS CONSOLIDÉ				
Ventes de produits et de services		2.435	387	0
Subventions versées par les pouvoirs publics		646	1	0
Ventes et prestations		3.081	388	0
Coût des ventes		114	9	0
Marge brute		2.967	379	0
Frais de recherche et développement	7.1.5.3.a.	5.784	4.596	2.888
Frais de vente, généraux et administratifs	7.1.5.3.b.	1.519	1.032	1.112
Autres produits opérationnels		0	0	4
Autres charges opérationnelles		2	3	2
Total des charges opérationnelles		7.305	5.631	3.998
Résultat Opérationnel (EBIT)		(4.338)	(5.252)	(3.998)
Résultat financier	7.1.5.5.	56	58	(52)
Résultat avant impôts		(4.282)	(5.194)	(4.050)
Impôts sur le résultat		0	0	0
Résultat net		(4.282)	(5.194)	(4.050)

7.1.2. Bilan consolidé

ACTIFS				
<i>en milliers d'euros (€)</i>	Notes	Exercices clôturés le 31 décembre		
		2005	2004	2003
BILAN CONSOLIDÉ : ACTIFS				
Immobilisations incorporelles	7.1.5.8.	271	385	487
Immobilisations corporelles	7.1.5.9.	530	510	333
Subsides à recevoir (> 1 an)	7.1.5.11.	1.211	50	0
Actifs immobilisés		2.012	945	820
Subsides à recevoir (< 1 an)	7.1.5.11.	1.065	136	0
Créances commerciales	7.1.5.10.a.	1.265	385	16
Charges à reporter et autres actifs circulants	7.1.5.10.b.	429	370	317
Placements disponibles à la vente	7.1.5.13.	0	4.400	3.829
Trésorerie et équivalents de trésorerie	7.1.5.12.	9.421	229	887
Actifs circulants		12.180	5.520	5.049
TOTAL DE L'ACTIF		14.192	6.465	5.869

CAPITAUX PROPRES ET PASSIFS				
<i>en milliers d'euros (€)</i>	Notes	Exercices clôturés le 31 décembre		
		2005	2004	2003
BILAN CONSOLIDÉ : CAPITAUX PROPRES ET PASSIFS				
Capital social	7.1.5.15.	23.202	14.202	9.535
Résultats accumulés non distribués		(9.244)	(4.050)	0
Résultat de l'exercice		(4.282)	(5.194)	(4.050)
Réserve pour paiements sur base d'actions	7.1.5.19.	422	230	0
Écart de conversion		(9)	8	0
Fonds propres attribuables aux actionnaires		10.089	5.196	5.485
Total des capitaux propres		10.089	5.196	5.485
Subsides à reporter (> 1 an)		1.491	107	0
Dettes de location-financement	7.1.5.16.	5	12	0
Passifs à long terme		1.496	119	0
Dettes de location financement à plus d'un an échéant dans l'année	7.1.5.16.	8	10	0
Dettes commerciales	7.1.5.17.a.	978	775	341
Autres passifs à court terme	7.1.5.17.b.	1.621	365	43
Passifs à court terme		2.607	1.150	384
TOTAL DU PASSIF		14.192	6.465	5.869

7.1.3. Tableau consolidé des flux de trésorerie

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
FLUX DE TRÉSORERIE RELATIFS AUX ACTIVITES OPÉRATIONNELLES			
Résultat d'exploitation	(4.338)	(5.252)	(3.998)
Amortissements sur actifs corporels et incorporels et réductions de valeur	237	240	71
Paiements sur base d'actions	192	230	0
Intérêts payés	0	0	0
Impôts sur le résultat	0	0	0
(Augmentation) diminution des créances	(3.029)	(608)	(333)
Augmentation (diminution) des dettes	2.843	863	384
Total des retraitements	243	725	122
Flux de trésorerie nets relatifs aux activités opérationnelles	(4.095)	(4.527)	(3.876)
FLUX DE TRÉSORERIE RELATIFS AUX ACTIVITES D'INVESTISSEMENT			
(Augmentation) diminution des placements disponibles à la vente	4.400	(571)	(3.829)
Intérêts reçus	33	82	83
Autres résultats financiers	23	(24)	(135)
Acquisitions d'immobilisations corporelles	(163)	(315)	(378)
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	20	0	(513)
Flux de trésorerie nets relatifs aux activités d'investissement	4.313	(828)	(4.772)
FLUX DE TRÉSORERIE RELATIFS AUX ACTIVITES DE FINANCEMENT			
Paiements sur contrats de location-financement à long terme	(9)	0	0
Produits de contrats de location-financement à long terme	0	21	0
Produits de l'émission d'actions (net des frais d'émission)	9.000	4.667	9.535
Flux de trésorerie nets relatifs aux activités de financement	8.991	4.688	9.535
Augmentation (diminution) nette de trésorerie et des équivalents de trésorerie	9.209	(667)	887
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture de l'exercice	229	887	0
Effet de la variation des cours de change	(17)	9	0
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture de l'exercice	9.421	229	887

7.1.4. État consolidé des variations des capitaux propres

en milliers d'euros (€)	Attribuable aux actionnaires de la Société					
	Nombre d'actions	Capital social	Bénéfices non répartis	Paiements sur base d'actions	Écart de conversion	Capitaux propres
Solde au 1er janvier 2003						0
Émission d'actions	651.472	9.535				9.535
Résultat net			(4.050)			(4.050)
Écart de conversion						
Bilan au 31 décembre 2003	651.472	9.535	(4.050)	0	0	5.485
Solde au 1er janvier 2004	651.472	9.535	(4.050)	0	0	5.485
Émission d'actions	195.504	4.667				4.667
Résultat net			(5.194)			(5.194)
Paiements sur base d'actions				230		230
Écart de conversion					8	8
Bilan au 31 décembre 2004	846.976	14.202	(9.244)	230	8	5.196
Solde au 1er janvier 2005	846.976	14.202	(9.244)	230	8	5.196
Émission d'actions	375.000	9.000				9.000
Résultat net			(4.282)			(4.282)
Paiements sur base d'actions				192		192
Écart de conversion					(17)	(17)
Bilan au 31 décembre 2005	1.221.976	23.202	(13.526)	422	(9)	10.089

7.1.5. Notes relatives aux états financiers consolidés

7.1.5.1. Informations générales

OncoMethylome Sciences SA est une société anonyme de droit belge.

OncoMethylome est une société de biotechnologie fondée en 2003, qui se concentre sur l'utilisation d'une nouvelle technologie moléculaire propre destinée au développement et à la commercialisation de produits et de services permettant (1) un dépistage précoce et plus précis du cancer et (2) l'amélioration et la personnalisation du traitement des patients cancéreux. La Société a pris sous licence, découvert et breveté un portefeuille étendu de technologies et de marqueurs génétiques qu'elle utilise pour développer des produits de diagnostic moléculaire et des tests pharmacogénomiques destinés au marché de l'oncologie. Le travail de recherche et de développement est effectué à la fois au sein de l'entreprise et en externe sur la base d'accords de collaboration avec un large réseau international d'experts et de centres médicaux reconnus, spécialisés en oncologie. La technologie moléculaire utilisée par la Société est connue sous le terme de « méthylation de l'ADN » : elle a fait l'objet d'amples confirmations par la Société elle-même ainsi que par de nombreux scientifiques, médecins et journaux spécialisés indépendants de par le monde.

OncoMethylome accorde des licences pour sa technologie à des laboratoires commerciaux tiers pour des applications spécifiques ou à des sociétés produisant des kits diagnostiques en vue de la distribution du produit. OncoMethylome conserve également certains produits pour une distribution propre éventuelle.

Le groupe OncoMethylome a établi sa maison-mère, son siège social et son principal laboratoire en Belgique, mais il opère également par le biais de deux filiales détenues à 100% situées aux États-Unis et aux Pays-Bas. Les états financiers consolidés sont établis en euros étant donné que c'est la devise du principal environnement économique dans lequel évolue la Société.

7.1.5.2. Règles d'évaluation

Principes d'établissement

Les états financiers consolidés ci-après ont été établis conformément aux normes International Financial Reporting Standards (IFRS) telles qu'adoptées par l'UE. Les principales règles d'évaluation adoptées pour la préparation des comptes consolidés sont reprises ci-après.

Les états financiers ont été élaborés sur base du coût historique. Toutes les exceptions au principe du coût historique sont mentionnées dans les règles d'évaluation décrites ci-après.

Les états financiers ont été établis sur une base de continuité d'exploitation. La Société a encouru des pertes depuis sa constitution, phénomène inhérent au stade actuel du cycle de vie dans lequel se situe la Société en tant que société de biotechnologie. Des fonds suffisants ont été levés depuis sa constitution. À ce jour, la Société a clôturé chaque année avec un montant de trésorerie, de placements disponibles à la vente, ou d'engagements de financements octroyés supérieurs à une année de besoins de trésorerie. Compte tenu de la trésorerie actuellement disponible, la Société estime que les programmes de recherche et activités futures de la Société peuvent être garantis pour une durée supérieure à un an.

Principes de consolidation

Les états financiers consolidés regroupent les états financiers de OncoMethylome Sciences SA (entité juridique belge), OncoMethylome Sciences B.V. (entité juridique néerlandaise) et OncoMethylome Sciences Inc. (entité juridique américaine) établis au 31 décembre de chaque année. OncoMethylome Sciences SA (Belgique) a constitué la société OncoMethylome Sciences Inc. (Etats-Unis) en tant que filiale détenue à 100% en 2003 et OncoMethylome Sciences B.V. (Pays-Bas) en 2004. Ces filiales sont consolidées selon la méthode de l'intégration globale. L'ensemble des transactions, soldes, produits et charges internes au groupe sont éliminés dans la consolidation.

Conversion des devises étrangères

Devise fonctionnelle et devise de présentation des états financiers :

Les éléments inclus dans les états financiers de chacune des entités du groupe sont évalués en utilisant la devise de l'environnement économique original dans lequel l'entité opère (*devise fonctionnelle*). Les états financiers consolidés sont présentés en euros, devise fonctionnelle et de présentation des états financiers de la Société.

Transactions et soldes :

Les transactions en devises autres que l'euro sont comptabilisées au cours de change en vigueur à la date de ces transactions. À chaque date de clôture, les actifs monétaires et les passifs libellés en devise étrangère sont convertis au cours en vigueur à la date de clôture. Les actifs et passifs non monétaires en devise étrangère qui sont évalués à la juste valeur doivent être convertis en utilisant le cours de change de la date à laquelle cette juste valeur a été déterminée. Les plus-values et moins-values découlant de la conversion sont intégrées au résultat net de l'exercice, à l'exception des écarts de change liés à des actifs et passifs non monétaires lorsque les changements de juste valeur sont comptabilisés directement en capitaux propres.



Lors de la consolidation, les actifs et passifs des activités du groupe à l'étranger sont convertis en euros au cours de change en vigueur à la date de clôture du bilan. Les produits et charges sont convertis au cours de change moyen de l'exercice. Si des écarts de change apparaissent, ils sont comptabilisés en produits ou en charges de la période au cours de laquelle l'activité est cédée.

Information sectorielle

La Société n'établit aucune segmentation sectorielle, ni par secteur d'activité, ni par secteur géographique.

Comptabilisation des produits

La quasi-totalité des produits de la Société proviennent d'accords d'octroi de licences sur sa technologie, de la vente de produits et de services ou de redevances relatives à de telles ventes, d'honoraires pour services de recherche et développement, et de subsides publics. La plupart des contrats commerciaux prévoient des redevances initiales anticipées, des paiements jalon, et des royalties.

Les redevances de licence sont comptabilisées dès que la Société a rempli toutes les conditions et honoré toutes ses obligations. Elles ne sont pas comptabilisées si leur montant ne peut pas être raisonnablement estimé ou si leur paiement est douteux. Les redevances initiales de licence (commissions dues à la signature) et non remboursables, liées à l'accès aux résultats de recherches antérieures et à des bases de données, sont comptabilisées au moment où elles sont dues, si la Société a honoré toutes ses obligations d'exécution et si toutes les conditions ont été remplies et toutes les obligations honorées (c.-à-d. après la fourniture des informations requises).

Si la Société est encore tenue d'une obligation de bonne fin relative à ces redevances, celles-ci sont comptabilisées au prorata de la période d'exécution contractuelle.

Les paiements jalon sont comptabilisés en produits lorsque leur montant peut être déterminé et que le processus qui leur donne naissance ainsi que les évaluations liées au jalon ont été intégralement exécutés.

La vente par des tiers des produits ou services qui comprennent la technologie propre à la Société génèrent des royalties. Les royalties sont comptabilisées en produits dès que leur montant peut faire l'objet d'une estimation fiable basée sur la vente de produits et services sous-jacents et que leur encaissement peut être raisonnablement assuré. Dans les circonstances où les informations financières relatives aux ventes sont adéquates, les royalties sont comptabilisées selon les rapports reçus du titulaire de la licence ou d'après une estimation fiable des ventes si l'information n'a pas été reçue.

Les honoraires pour services de recherche et développement sont comptabilisés en produits au cours de la durée du contrat de recherche au fur et à mesure de la fourniture des services requis et de la prise en charge des coûts. Ces services se présentent généralement sous la forme d'un nombre défini d'équivalents temps plein (ETP) à un tarif spécifié par ETP.

Les subsides publics sont comptabilisés en produits au cours de la durée de vie du subside, au fur et à mesure de la réalisation des activités requises ou planifiées, et au fur et à mesure que les coûts correspondants sont pris en charge, dès qu'il y a une certitude raisonnable que la Société se conformera aux conditions du subside. Les subsides prennent généralement la forme de paiements progressifs périodiques. Les subsides liés aux actifs sont déduits des actifs acquis. Les subsides sont comptabilisés en produits sur la durée d'utilité de l'actif correspondant, à compter du moment où cet actif est utilisé par la Société, par le biais d'une réduction de la dotation aux amortissements.

Les produits reportés représentent des montants reçus avant de pouvoir être considérés comme acquis.

Frais de Recherche & Développement

La Société considère que les risques réglementaires et cliniques inhérents au développement de ses produits lui interdisent de porter les frais de développement à l'actif du bilan. Les coûts de développement sont activés dans la mesure où toutes les conditions d'activation sont remplies. Dans les états financiers consolidés IFRS de la Société, aucun montant n'a été activé au titre de la recherche et du développement. Dans les comptes annuels (comptes conformes au référentiel comptable belge) de l'entité belge du groupe OncoMethylome, certains coûts de recherche et de développement ont été activés.

Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont valorisées au coût diminué des amortissements et dépréciations cumulés. Les coûts de réparations et de maintenance sont pris en charges au moment où ils sont encourus. Les plus-values et les moins-values sur cessions d'immobilisations corporelles sont comptabilisées en autres produits ou autres charges opérationnels. L'amortissement est comptabilisé de manière à amortir le coût ou la valorisation des actifs sur leur durée d'utilité, selon la méthode linéaire, sur la base suivante :

- Matériel : 5 ans ;
- Matériel informatique et logiciels : 3 ans ;
- Mobilier : 5 ans ;
- Véhicules : 5 ans ;
- Aménagements des immeubles loués : selon la période de bail contractuelle.

Immobilisations incorporelles

Les brevets et les licences de logiciels acquis font l'objet d'une évaluation interne au coût d'acquisition ; ils sont amortis selon la méthode linéaire selon leur durée d'utilité estimée sur les bases suivantes :

- Brevets : 10 ans ou durée de vie résiduelle du brevet si celle-ci est inférieure.
- Logiciels : 5 ans ou durée de la licence du logiciel si celle-ci est inférieure.

Les coûts liés aux brevets pris sous licence sont pris en charge au moment où ils sont encourus. Les coûts liés à l'introduction, au maintien et à la protection de brevets sont pris en charge au moment où ils sont encourus. Les coûts du programme interne et externe de recherche et de développement sont pris en charges au moment où ils sont encourus.

Contrats de location

Un contrat de location est comptabilisé comme contrat de location-financement s'il transfère au preneur la quasi-totalité des risques et des avantages inhérents à la propriété. Tous les autres contrats de location sont comptabilisés comme des contrats de location simple.

Les actifs détenus en vertu de contrats de location-financement sont comptabilisés en tant qu'actifs de la Société, à leur juste valeur ou à la valeur actuelle des loyers locatifs minimaux, si cette valeur est inférieure, chacune de ces valeurs étant déterminée au commencement du contrat de location. Le passif correspondant à l'égard du bailleur est porté au titre de dette de location financement de manière à obtenir un taux d'intérêt constant sur le solde restant dû au passif. Les charges financières sont comptabilisées en résultat.

Les loyers à payer au titre des contrats de location simple sont imputés au compte de résultat sur une base linéaire pendant la durée du contrat. Les avantages économiques reçus et à recevoir en vertu de la conclusion d'un contrat de location simple sont également répartis selon la méthode linéaire sur la durée du contrat de bail.

Dépréciation d'immobilisations corporelles et incorporelles

À chaque date de clôture du bilan, la Société examine la valeur comptable de ses actifs corporels et incorporels afin de déterminer s'il existe une indication que ces actifs ont encouru une perte de valeur. Si une telle indication existe, le montant recouvrable de l'actif est estimé afin de déterminer l'ampleur de la perte de valeur (éventuelle). Si l'actif ne génère pas d'entrées de trésorerie indépendantes de celles d'autres actifs, la Société estime le montant recouvrable de l'actif générateur d'entrées de trésorerie auquel appartient l'actif. Une immobilisation incorporelle dont la durée d'utilité est indéterminée est annuellement soumise aux tests de dépréciation, qu'il y ait ou non d'indication que l'actif ait pu perdre de la valeur. La valeur recouvrable est la plus haute valeur entre la juste valeur diminuée des coûts de la vente et la valeur d'utilité. Les flux de trésorerie futurs estimés sont actualisés en appliquant un taux d'actualisation avant impôt reflétant les appréciations actuelles par le marché de la valeur temps de l'argent et des risques spécifiques à l'actif.

Si la valeur recouvrable d'un actif ou d'une unité génératrice de trésorerie est inférieure à sa valeur comptable, cette valeur comptable doit être ramenée à sa valeur recouvrable. Une perte de valeur est comptabilisée en charges immédiatement, sauf si l'actif concerné est comptabilisé à un montant réévalué, auquel cas la perte de valeur est traitée comme une diminution de réévaluation. Lorsqu'une perte de valeur fait l'objet d'une reprise ultérieure, la valeur comptable de l'actif est augmentée jusqu'à hauteur de l'estimation révisée de son montant recouvrable, de manière à ce que la valeur comptable majorée ne soit pas supérieure à la valeur comptable qui aurait été déterminée si aucune perte de valeur n'avait été comptabilisée pour l'actif au cours d'exercices antérieurs. Une reprise de perte de valeur est comptabilisée en produits, sauf si l'actif concerné est comptabilisé à un montant réévalué, auquel cas la reprise de la perte de valeur est traitée comme une augmentation de réévaluation.

Stocks

Les stocks sont estimés au coût historique ou à la valeur nette de réalisation si celle-ci est inférieure. Le coût ne comprend que les seuls coûts d'achat, puisque le stock n'est constitué que de matières premières. Les matières premières ne sont généralement pas interchangeables; elles sont comptabilisées selon la méthode de l'individualisation du prix de chaque élément.

La Société ne comptabilise pas de travaux en cours ni de produits finis, puisque le processus de production est très court et que les produits finis sont expédiés aux clients immédiatement ; cela se traduit par l'absence de tels éléments au bilan de fin d'année pour chacune des périodes considérées.

Créances commerciales

Les créances commerciales ne sont généralement pas génératrices d'intérêt, et sont comptabilisées à leur valeur minimale, le cas échéant diminuée des corrections de valeur adéquates pour irrécouvrabilité.

Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont comptabilisés au bilan à leur valeur nominale. Aux fins du tableau des flux de trésorerie, la trésorerie et les équivalents de trésorerie comprennent les fonds en caisse, les dépôts à vue auprès de banques, d'autres investissements à court terme extrêmement liquides et les découverts bancaires. Au bilan, les découverts bancaires éventuels sont inclus dans les dettes dans la rubrique des passifs à court terme.

Impôts

Les impôts différés sont calculés suivant « l'approche bilan de la méthode du report variable », en ne considérant que les différences temporelles entre la valeur comptable des actifs et passifs dans les comptes annuels consolidés et leur équivalent fiscal.

Le montant de l'impôt différé fourni est basé sur le mode attendu de règlement de la valeur comptable des actifs et des passifs, en utilisant le taux d'imposition en vigueur ou quasi en vigueur à la date de clôture. Des actifs d'impôt différés relatifs à des pertes fiscales reportées sont comptabilisés dans la mesure où il est probable que les avantages fiscaux correspondants se réaliseront.

Dettes commerciales

Les dettes commerciales ne portent pas intérêt, elles sont comptabilisées à leur valeur nominale.

Instruments de capitaux propres

Les instruments de capitaux propres émis par la Société sont comptabilisés pour le montant des produits reçus, nets de coûts d'émission directs.

Instruments dérivés

La Société n'a utilisé aucun instrument financier dérivé.

Régimes de pension et plans d'épargne réservés au personnel

Les cotisations versées à des régimes de pension à cotisations définies sont comptabilisées en charges à leur date d'exigibilité. Les cotisations versées à des régimes de plans d'épargne à cotisations définies sont comptabilisées en charges à leur date d'exigibilité. La Société ne propose ni n'organise aucun régime à prestations définies pour son personnel.

Paievements sur base d'actions pour le personnel

La Société propose un paiement sur base d'actions à la fois pour son personnel, ses administrateurs et ses principaux partenaires. La juste valeur des services fournis par le personnel pour les régimes de rémunération accordés est comptabilisée en charges. Le crédit correspondant est directement comptabilisé en capitaux propres.

Le coût total à comptabiliser en charges au cours de l'exercice d'acquisition des droits est évalué à la juste valeur des plans de rémunération octroyés. L'estimation du nombre de plans de rémunération qui seront octroyés est revue à chaque date d'arrêt de comptes. La variation de l'estimation sera comptabilisée en charges avec une correction correspondante en capitaux propres.

Le montant reçu, diminué des coûts de transaction directement attribuables, sera comptabilisé en capital social et primes d'émission lors de l'exercice des plans de rémunération.

7.1.5.3. Résultat d'exploitation

Le résultat d'exploitation s'obtient après prise en compte :

- a. des frais de recherche et de développement;

en milliers d'euros (€)		Exercices clôturés le 31 décembre		
		2005	2004	2003
Charges de personnel	7.1.5.4.	1.757	1.224	414
Fournitures de laboratoire		160	151	52
Honoraires aux collaborateurs de recherche externes		2.760	2.371	1.962
Frais de brevets et de licence		322	285	222
Amortissements		228	241	71
Autres charges		557	324	167
Total		5.784	4.596	2.888

- b. Frais de vente, généraux et administratifs

en milliers d'euros (€)		Exercices clôturés le 31 décembre		
		2005	2004	2003
Charges de personnel	7.1.5.4.	580	444	203
Amortissements		9	2	0
Honoraires		819	536	873
Autres charges		111	50	36
Total		1.519	1.032	1.112

7.1.5.4. Charges de personnel

L'effectif à la fin de l'année s'établissait comme suit (y compris les administrateurs exécutifs) :

en milliers d'euros (€)		Exercices clôturés le 31 décembre		
		2005	2004	2003
L'effectif à la fin de l'année s'établissait comme suit :				
Membres de direction		10	7	6
Personnel de laboratoire		22	12	8
Personnel administratif et commercial		1	2	1
Total		33	21	15
Leur rémunération cumulée s'établissait comme suit :				
Salaires et rémunérations		1.868	1.380	723
Cotisations de sécurité sociale		278	181	69
Cotisations de pensions		25	16	4
Autres coûts		764	390	90
Total		2.935	1.967	886

7.1.5.5. Résultats financiers

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
Intérêts sur dépôts bancaires	6	11	11
Plus-value sur réalisation d'actifs circulants	27	71	72
Résultat de change (-)	28	(18)	(129)
Autres charges financières	(5)	(6)	(6)
Total des résultats financiers	56	58	(52)

7.1.5.6. Impôts

Aucun impôt exigible n'est comptabilisé pour aucun des exercices présentés. Le tableau suivant présente la réconciliation des impôts différés avec le compte de résultats.

	Solde au 31 décembre 2005	Compte de résultats			Solde au 01 janvier 2003
		2005	2004	2003	
Pertes fiscales reportées.	(10.490)	(3.643)	(4.310)	(2.537)	0
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	(4.169)	(1.083)	(1.215)	(1.871)	0
Amortissements sur immobilisations incorporelles	1.538	699	531	308	0
Subventions versées par les pouvoirs publics néerlandais	38	38	0	0	0
Résultat sur placements de trésorerie	0	(100)	50	50	0
Différence temporelle totale (déductible)	(13.083)	(4.089)	(4.944)	(4.050)	0
Actifs d'impôt différé @ 34%	4.447	1.390	1.680	1.377	0
Solde initial non comptabilisé de l'actif d'impôt différé	0	3.057	1.377	0	0
Impôt différé pour l'exercice	0	1.390	1.680	1.377	0
Impôts différés au 31 décembre	4.447	4.447	3.057	1.377	0

La Société n'a pas comptabilisé d'actifs d'impôt différé nets puisque aucun bénéfice n'a été réalisé au 31 décembre 2005, 2004 et 2003, et vu le manque de garanties qu'elle parvienne à l'avenir à générer des profits susceptibles de compenser les pertes actuelles.

Les impôts différés sont calculés sur les éléments suivants :

- Pertes fiscales selon la déclaration fiscale;
- Dans les comptes annuels statutaires, les charges liées à la recherche et au développement sont portées à l'actif et amorties selon la méthode linéaire sur une période de 5 ans, à compter du 1^{er} janvier 2003. Dans les comptes annuels consolidés, les coûts de développement sont activés dans la mesure où toutes les conditions d'activation sont remplies ;

- Lors de l'élaboration des comptes annuels consolidés, la plus-value sur les « placements disponibles à la vente » a été comptabilisée au prorata, alors que dans les comptes annuels, elle n'est comptabilisée qu'après réalisation.
- Dans les comptes annuels statutaires, la partie du subside de l'État néerlandais relative à l'exercice 2005 a été comptabilisée au passif du bilan. Dans les comptes annuels consolidés, elle est comptabilisée en produits.

7.1.5.7. Perte par action

La perte de base par action se calcule en divisant le résultat net attribuable aux actionnaires par le nombre moyen pondéré d'actions émises pendant l'année.

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
Résultat aux fins du calcul de la perte de base par action, c.-à-d. perte nette	(4.282)	(5.194)	(4.050)
Nombre d'actions (ordinaires et privilégiées)	913.757	750.563	447.498
<i>Nombre moyen pondéré d'actions aux fins du calcul de la perte de base par action (avant toute scission d'action)</i>			
Perte de base par action (en euros (€))	(4,69)	(6,92)	(9,05)

Au 31 décembre 2005, 2004 et 2003, la Société comptait deux catégories d'actions potentielles dilutives : des warrants et des warrants anti-dilution. Selon IAS 33, il n'est pas requis de produire des informations relatives au résultat dilué par action, puisque tant que la Société publie une perte nette, les warrants ont un effet antidilutif plutôt que dilutif.

7.1.5.8. Immobilisations incorporelles

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
Valeur brute			
au 1 ^{er} janvier	513	513	0
Additions			513
Subsides	(20)		
Dépréciation			
Valeur brute au 31 décembre	493	513	513
Amortissements cumulés			
At January 1	(128)	(26)	
Additions	(103)	(102)	(26)
Cessions			
Relatifs à un subside	9		
Dépréciation			
Amortissement cumulé au 31 décembre	(222)	(128)	(26)
Net value at December 31	271	385	487

Les immobilisations incorporelles se composent de droits de propriété intellectuelle acquis en 2003. La période d'amortissement pour les immobilisations incorporelles est de 5 ans. La méthode d'amortissement appliquée est la méthode linéaire.

7.1.5.9. Immobilisations corporelles

<i>en milliers d'euros (€)</i>	Équipement de laboratoire	Ameu-blement	Équipements informatiques	Améliorations apportées à des propriétés louées	Location finance-ment	TOTAL
Valeur brute						
au 1 ^{er} janvier 2003	0	0	0	0	0	0
Cours de change à l'ouverture	0	0	0	0	0	0
Valeur brute au 31 décembre 2003	189	34	153	2	0	378
Amortissements cumulés						
au 1 ^{er} janvier 2003	0	0	0	0	0	0
Additions	(16)	(2)	(27)	0	0	(45)
Amortissements cumulés au 31 décembre 2003	(16)	(2)	(27)	0	0	(45)
Net value at December 31, 2003	173	32	126	2	0	333

<i>en milliers d'euros (€)</i>	Équipement de laboratoire	Ameu-blement	Équipements informatiques	Améliorations apportées à des propriétés louées	Location finance-ment	TOTAL
Valeur brute						
au 1 ^{er} janvier 2004	189	34	153	2	0	378
Cours de change à l'ouverture	0	0	(1)	0	0	(1)
Additions	157	14	113	4	29	317
Valeur brute au 31 décembre 2004	346	48	265	6	29	694
Amortissements cumulés						
au 1 ^{er} janvier 2004	(16)	(2)	(27)	0	0	(45)
Additions	(56)	(8)	(72)	(1)	(2)	(139)
Amortissements cumulés au 31 décembre 2004	(72)	(10)	(99)	(1)	(2)	(184)
Valeur nette au 31 décembre 2004	274	38	166	5	27	510

<i>en milliers d'euros (€)</i>	Équipement de laboratoire	Ameu-blement	Équipements informatiques	Améliorations apportées à des propriétés louées	Location finance-ment	TOTAL
Valeur brute						
au 1 ^{er} janvier 2005	346	48	265	6	29	694
Cours de change à l'ouverture	0	2	3	0	0	5
Additions	211	23	64	0	0	298
Subsides	(78)	(7)	(54)	(1)	0	(140)
Valeur brute au 31 décembre 2005	479	66	278	5	29	857
Amortissements cumulés						
au 1 ^{er} janvier 2005	(72)	(10)	(99)	(1)	(2)	(184)
Cours de change à l'ouverture	0	0	(1)	0	0	(1)
Additions	(89)	(11)	(92)	0	(18)	(210)
Relatifs à un subside	36	3	29	0	0	68
Dépréciation	0	0	0	0	0	0
Amortissements cumulés au 31 décembre 2005	(125)	(18)	(163)	(1)	(20)	(327)
Valeur nette au 31 décembre 2005	354	48	115	4	9	530

7.1.5.10. Clients et autres créances

a. Créances commerciales

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
Clients	1,265	385	16
Total des créances commerciales	1,265	385	16

Les créances commerciales se composent essentiellement de redevances dues par les clients de la Société. En 2005, l'augmentation significative résulte de la signature d'un nouveau contrat commercial avec Schering-Plough en novembre 2005.

b. Autres créances

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
Acomptes versés	198	230	209
Dépôts	8	8	8
TVA récupérable	221	130	91
Autres	2	2	9
Total des autres créances	429	370	317

La Société estime que la valeur comptable des créances commerciales et des autres créances équivaut à leur juste valeur.

7.1.5.11. Subsidés à recevoir

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
RW : Subside à la formation	32	32	0
RW : Subside à l'investissement	80	68	0
RW : Subside pour le cancer du poumon	811	0	0
SenterNovem : subside pour le cancer du côlon	1.353	0	0
Europe : Cancerdegradome	0	86	0
Total des subsidés à recevoir	2.276	186	0
à plus d'un an	1.211	50	0
à moins d'un an	1.065	136	0
Total des subsidés à recevoir	2.276	186	0

En 2005, la Société a reçu des subsidés essentiellement de la région wallonne pour son programme relatif au cancer du poumon, et du gouvernement néerlandais pour son programme relatif au cancer du côlon.

7.1.5.12. Trésorerie et équivalents de trésorerie

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
Valeurs disponibles	9.421	229	887
Total de Trésorerie et équivalents de trésorerie	9.421	229	887

En octobre 2005, la Société a émis de nouvelles actions, levant ainsi 9 millions d'euros de fonds nouveaux. La Société a pris le parti de conserver sa trésorerie dans des comptes générateurs d'intérêts ou dans des comptes investis sur le marché monétaire (voir « *Placements disponibles à la vente* » au chapitre 7.1.5.13 ci-dessous). Le 31 décembre 2003 et 2004, la plupart des liquidités disponibles de la Société étaient détenues dans un compte investi sur le marché monétaire, classé sous la rubrique « *Placements disponibles à la vente* ».

Les soldes de fonds en caisse et auprès des banques et les dépôts bancaires à court terme de la banque ont une durée initiale de moins de 3 mois. La valeur comptable de ces actifs équivaut à leur juste valeur. Ces éléments de trésorerie et d'équivalents de trésorerie ne sont soumis à aucune restriction.

7.1.5.13. Placements disponibles à la vente

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
Placements disponibles à la vente	0	4.400	3.829
Total Placements disponibles à la vente	0	4.400	3.829

Le 31 décembre 2003 et 2004, les « *Placements disponibles à la vente* » représentaient un investissement que la Société avait réalisé auprès d'une banque réputée sur les marchés monétaires et consistait en obligations à court terme de grande qualité et autres titres analogues. Ces placements n'étaient soumis à aucune restriction et pouvaient être convertis en trésorerie à tout moment.

7.1.5.14. Gestion du risque financier

Risques de crédit :

Le nombre limité des clients du groupe soumet la Société à une forte concentration du risque de crédit. En 2005, la totalité du chiffre d'affaires était générée par trois clients.

Risque de taux d'intérêt :

Le groupe n'est pas soumis à un risque important de taux d'intérêt. Tous les contrats de location-financement prévoient des taux d'intérêt fixes.

Risque de change :

Le groupe pourrait être soumis à un risque de change important. Le groupe enregistre des sorties de trésorerie libellées en USD pour les activités de sa filiale américaine, détenue à 100%, ainsi que pour de nombreux projets de recherche et développement externes qu'elle effectue avec des centres médicaux basés aux États-Unis. Les principales entrées de trésorerie provenant de revenus commerciaux étaient libellées en USD en 2004 et en 2005. Le groupe publie ses comptes en euros, et tente de faire correspondre ses entrées et ses sorties en devises. La Société ne pratique pas de couverture du risque de change par le biais d'instruments dérivés.



7.1.5.15. Capital et réserves

Le 31 décembre, le capital social de la Société était représenté par le nombre d'actions suivant (unités) :

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
Catégorie d'actions :			
Ordinaires	200.000	200.000	200.000
Actions de catégorie A privilégiées :	646.976	646.976	451.472
Actions de catégorie B privilégiées :	375.000		
Total	1.221.976	846.976	651.472

La valeur du capital social au 31 décembre se présentait comme suit :

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
Capital souscrit	23,202	14,202	9,535

Le tableau ci-dessous présente un aperçu de l'historique du capital de la Société depuis sa constitution en 2003. Cet aperçu doit être lu conjointement avec les notes indiquées en dessous du tableau.

Date	Opération	Nombre (et catégorie) d'actions émises	Prix d'émission par action (€)	Prix d'émission par action (€) après scission	Augmentation de capital (en milliers d'euros)	Capital social après la transaction
CONSTITUTION						
10 Janvier 2003	Constitution	202.975	0,30	0,06	62	62
TOUR DE TABLE DE FINANCEMENT PHASE I, 20 DÉCEMBRE 2002 (ACTIONS PRIVILÉGIÉES DE CLASSE A)						
7 février 2003	Augmentation de capital en numéraire	197.025 (privilégiées de catégorie A)	20,00	4,00	3.941	4.002
30 juin 2003	Augmentation de capital en numéraire	33.333 (privilégiées de catégorie A)	20,00	4,00	667	4.669
30 septembre 2003	Augmentation de capital en numéraire	218.139 (privilégiées de catégorie A)	22,31	4,46	4.867	9.535
30 juin 2004	Augmentation de capital en numéraire	195.504 (privilégiées de catégorie A)	23,87	4,77	4.667	14.202
TOUR DE TABLE DE FINANCEMENT PHASE II, 19 OCTOBRE 2005 (ACTIONS PRIVILÉGIÉES DE CLASSE B)						
28 octobre 2005	Augmentation de capital en numéraire	375.000 (privilégiées de catégorie B)	24,00	4,80	9.000	23.202

Lors de sa constitution, le 10 janvier 2003, la Société a émis 202 975 actions ordinaires représentant un apport en numéraire de €61.500. Le 30 janvier 2003, 200.000 de ces actions étaient cédées à la direction et aux consultants de la Société.

L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 7 février 2003 a approuvé l'émission de 197.025 actions privilégiées de catégorie A représentant un apport en numéraire de €3.940.500. À la même occasion ont été créées

deux catégories différentes d'actions, à savoir des actions ordinaires et des actions privilégiées de catégorie A. Toutes les actions émises à cette occasion et 2.975 des actions émises à la constitution de la Société ont été requalifiées en actions privilégiées de catégorie A. Le solde, soit 200.000 actions, est composé d'actions ordinaires. Simultanément ont été émis 100 warrants anti-dilution de catégorie A au profit des propriétaires des actions privilégiées de catégorie A existantes.

L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 30 juin 2003 a approuvé l'émission de 33.333 nouvelles actions privilégiées de catégorie A représentant un apport en numéraire de €666.600. Simultanément ont été émis 20 warrants anti-dilution de catégorie A au profit des propriétaires des actions privilégiées de catégorie A nouvellement émises.

L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 30 septembre 2003 a approuvé l'émission de 218.139 nouvelles actions privilégiées de catégorie A représentant un apport en numéraire de €4.866.681.

L'assemblée générale du 12 mai 2004 a approuvé l'émission de 30.000 warrants et autorisé l'émission de 15.000 warrants complémentaires par le conseil d'administration dans le cadre du capital autorisé, aux termes du plan d'options sur actions approuvé réservé au personnel, aux consultants et aux administrateurs. En mai 2004, 27.750 warrants ont été accordés aux bénéficiaires du plan d'options sur actions. 250 warrants n'ont jamais été octroyés et sont devenus nuls et sans valeur le 30 juin 2004 conformément aux conditions générales du plan d'options sur actions.

L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 30 juin 2004 a approuvé l'émission de 195.504 nouvelles actions privilégiées de catégorie A représentant un apport en numéraire de €4.666.680.

Le 12 juillet 2005, le conseil d'administration a approuvé l'émission de 15.000 warrants dans le cadre du capital autorisé, aux termes du plan d'option sur actions approuvé en 2004. Tous ces warrants ont été accordés aux bénéficiaires du plan d'options sur actions.

L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 28 octobre 2005 a approuvé l'émission de 375.000 nouvelles actions privilégiées de catégorie B représentant un apport en numéraire de €9.000.000. Simultanément ont été annulés 120 warrants anti-dilution de catégorie A et émis 160 nouveaux warrants anti-dilution de catégorie A au profit des propriétaires des actions privilégiées de catégorie A et B.

Droits de vote – Chaque action est assortie d'un droit de vote.

Dividendes – La Société n'a jamais déclaré ni payé de dividende sur ses actions, elle ne prévoit pas de payer de dividendes dans un avenir proche. En droit belge, la Société est tenue d'affecter au moins 5% de son bénéfice net annuel à la réserve légale jusqu'à ce que cette réserve ait atteint un montant égal à 10% du capital social de la Société. Le 31 décembre 2005, aucun bénéfice n'était disponible en vue d'une telle affectation conformément au droit belge.

Droits de liquidation – En cas de liquidation ou de dissolution de la Société, les porteurs des actions privilégiées de catégorie B sont habilités à recevoir à titre privilégié, avant toute distribution aux porteurs d'actions privilégiées de catégorie A et aux porteurs d'actions ordinaires, un montant égal au montant libéré de leurs actions privilégiées de catégorie B majoré d'un intérêt de 6% soumis à capitalisation annuelle. Tout boni résiduel de liquidation ou de dissolution de la Société sera alors distribué aux porteurs d'actions privilégiées de catégorie A à hauteur d'un montant égal au montant libéré de leurs actions privilégiées de catégorie A, majoré d'un intérêt de 6% soumis à capitalisation annuelle. Tout boni résiduel après paiement privilégié aux porteurs des actions privilégiées de catégorie B et de catégorie A sera alors distribué aux porteurs d'actions ordinaires à hauteur du montant libéré de leurs actions ordinaires. Tout solde disponible à l'issue de la liquidation ou de la dissolution de la Société après

les paiements privilégiés déjà cités sera alors attribué à l'ensemble des actionnaires de manière à procurer aux porteurs d'actions ordinaires une récupération graduelle. Cependant, les porteurs d'actions ordinaires ne recevront pas plus qu'ils n'auraient obtenu dans l'hypothèse d'une distribution au prorata du produit de la liquidation ou de la dissolution de la Société.

Droits de souscription préférentiels – À l'occasion d'une augmentation de capital ou de l'émission de warrants, les actionnaires de la Société bénéficient d'un droit de souscription préférentiel. Ce droit de souscription préférentiel est proportionnel à la participation de l'actionnaire dans le capital de la Société au moment de l'augmentation de capital ou de l'émission de warrants.

Actions privilégiées de catégorie B et de catégorie A – Outre les droits de liquidation préférentiels décrits ci-dessus, les porteurs des actions privilégiées de catégorie A et B ont d'autres droits, parmi lesquels :

- la représentation au conseil d'administration de la Société par la nomination de candidats à certains sièges réservés au conseil ;
- l'obligation que certaines transactions de la Société soient approuvées par au moins un quorum de porteurs d'actions privilégiées ;
- les porteurs d'actions privilégiées ont reçu des warrants anti-dilution.

7.1.5.16. Obligations au titre de contrats de location-financement et d'autres contrats de location

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
Montants dus en vertu de contrats de location-financement			
à moins d'un an	8	10	0
de deux à cinq ans	5	12	0
After five years	0	0	0
Total	13	22	0
Moins charges financières futures	0	0	0
Valeur actualisée des obligations de location-financement	13	22	0
Engagements au titre du montant minimal des paiements futurs, selon l'échéancier suivant :			
à moins d'un an	260	268	70
de deux à cinq ans	300	421	134
au-delà de cinq ans	0	11	21

La Société a pour politique de financer certains de ses équipements par le biais de contrats de location-financement. L'échéance finale du contrat de location-financement est calquée sur l'échéance de la location de l'actif correspondant. Pour l'exercice clôturé le 31 décembre 2005, le taux d'emprunt s'élevait à 2,625%. Le taux d'intérêt a été fixé à la date du contrat. Tous les contrats de location-financement sont à annuités constantes, et aucun accord n'a été pris au titre de paiements de loyers éventuels.

La juste valeur des engagements de location-financement de la Société équivaut à leur valeur comptable.

Les engagements en cours au titre des montants minimaux des paiements futurs comprennent les loyers liés aux installations et aux véhicules loués. Ces contrats peuvent être résiliés anticipativement moyennant paiement d'indemnités. Tous les chiffres présentés sont basés sur l'hypothèse que ces contrats ne seront pas résiliés anticipativement.

7.1.5.17. Dettes

a. Dettes commerciales

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
Fournisseurs	498	439	128
Comptes de régularisation pour factures à recevoir	480	336	213
Total dettes commerciales	978	775	341

b. Autres dettes à court terme

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
Rémunérations	185	91	33
Autres comptes de régularisation	216	15	10
Subsides à reporter (< 1 an)	1.220	259	0
Total autres dettes à court terme	1.621	365	43

7.1.5.18. Régimes de pensions

La Société a opté pour des régimes de pension à cotisations définies pour tous ses salariés. Les actifs y relatifs sont conservés distinctement de ceux de la Société dans des fonds dédiés à cet effet.

Un montant total de €25.000 en 2005 (€17.000 en 2004 et €4.000 en 2003) représente le coût des cotisations dues par la Société pour le financement de ces régimes, à des taux précisés dans les conditions qui les régissent.

Le personnel de la Société en Belgique participe à un régime public de pension géré par l'État (la pension légale). La Société est tenue de cotiser à hauteur d'un pourcentage prédéfini des frais de personnel au régime de retraite pour financer ces avantages. La seule obligation de la Société au titre du régime de pension est de régler les cotisations spécifiées.

7.1.5.19. Programmes de warrants

La Société a créé plusieurs pools de warrants destinés à son personnel, à ses administrateurs et à ses consultants. Le tableau ci-dessous fournit un aperçu au 31 décembre 2005 des warrants qui ont été créés, attribués, et qui sont encore exerçables.

Date de création et d'attribution des warrants	Nombre total créé	Nombre total attribué	Prix d'exercice	Bénéficiaires
12 mai 2004	30.000	29.750	€22,31	Personnel, administrateurs et consultants
12 juillet 2005	15.000	15.000	€23,87	Personnel et administrateurs

	Warrants	Prix d'exercice pondéré (€)
En circulation au 31 décembre 2003	0	0
Attribués en 2004	29.750	22,31
En circulation au 31.12.04	29.750	22,31
Exerçables au 31 décembre 2004	6.563	22,31
Attribués en 2005	15.000	23,87
En circulation au 31.12.05	44.750	22,83
Exerçables au 31.12.05	17.625	22,55

A. Pool de warrants de 2004 réservé au personnel, aux administrateurs et aux consultants

Par décision de l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires tenue le 12 mai 2004, la Société a émis 30.000 warrants donnant aux bénéficiaires le droit d'acheter des actions ordinaires de la Société. Ces warrants ont été attribués avec un prix d'exercice égal à la juste valeur de marché des actions ordinaires sous-jacentes à la date de l'attribution.

Ces warrants ont été attribués à des bénéficiaires sélectionnés par décision du comité des rémunérations et du conseil d'administration. En vertu de ce programme, 25% des warrants deviennent exerçables au cours de chaque année qui suit la date de l'octroi, étant entendu toutefois qu'aucun warrant n'est exerçable tant que le bénéficiaire n'a pas fourni ses services à la Société pendant au moins une année complète. Les warrants non exerçables deviennent exerçables en cas de modification de l'actionnariat de contrôle de la Société. Tous les warrants ont été attribués à titre gratuit. La durée des warrants est de 5 années à compter de leur date de création. Les warrants qui n'ont pas été exercés pendant les 5 années qui suivent leur création deviennent nuls et sans valeur.

Au 31 décembre 2004 et au 31 décembre 2005, 29.750 des 30.000 warrants de ce pool de warrants avaient été attribués. Les 250 warrants non attribués ont été annulés.

B. Pool de warrants de 2005 réservé au personnel et aux administrateurs

Par décision de l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires tenue le 12 juillet 2005, la Société a émis 15.000 warrants supplémentaires donnant aux bénéficiaires le droit d'acheter des actions ordinaires de la Société. Ces warrants ont été attribués avec un prix d'exercice égal à la juste valeur de marché des actions ordinaires sous-jacentes à la date de l'attribution. Ces warrants ont été attribués à des bénéficiaires sélectionnés par décision du comité des rémunérations et du conseil d'administration. En vertu de ce programme, 25% des warrants deviennent exerçables au cours de chaque année qui suit la date de l'octroi, étant entendu toutefois qu'aucun warrant n'est exerçable tant que le bénéficiaire n'a pas fourni ses services à la Société pendant au moins une année complète. Les warrants non exerçables deviennent exerçables en cas de modification de l'actionnariat de contrôle de la Société. Tous les warrants ont été attribués à titre gratuit. La durée des warrants est de 5 années à compter de leur date de création. Les warrants qui n'ont pas été exercés pendant les 5 années qui suivent leur création deviennent nuls et sans valeur.

Au 31 décembre 2005, 15.000 des 15.000 warrants de ce pool de warrants avaient été attribués.

C. Pool de warrants réservés aux porteurs d'actions privilégiées

Par décision de l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 7 février 2003, la Société a émis 100 warrants anti-dilution de catégorie A aux porteurs d'actions privilégiées de catégorie A visant à l'achat d'actions privilégiées supplémentaires à un prix symbolique afin d'éviter toute dilution de leur participation au cas où la Société émettrait de nouvelles actions à une date ultérieure à un cours inférieur au prix de souscription payé par les porteurs d'actions privilégiées de catégorie A.



Par décision de l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 30 juin 2003, la Société a émis 20 warrants supplémentaires anti-dilution de catégorie A en faveur des souscripteurs des actions privilégiées de catégorie A émises à cette même occasion et ayant le même objectif que les warrants anti-dilution de catégorie A émises antérieurement, le 7 février 2003.

Tous ces warrants anti-dilution de catégorie A ont été annulés à l'occasion de l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 28 octobre 2005, à l'occasion de laquelle la Société a également émis 160 warrants anti-dilution de catégorie A en faveur à la fois des porteurs d'actions privilégiées de catégorie A et des porteurs d'actions privilégiées de catégorie B, à un prix symbolique, afin d'éviter toute dilution de leur participation au cas où la Société émettrait de nouvelles actions à une date ultérieure à un cours inférieur au prix de souscription payé par les porteurs d'actions privilégiées de catégorie A ou bien respectivement, par les porteurs d'actions privilégiées de catégorie B.

Le tableau ci-dessous présente un relevé des warrants en cours par catégorie de personnel au 31 décembre 2005.

Catégorie	Nombre de warrants
Administrateurs exécutifs	0
Administrateurs non exécutifs (Administrateurs indépendants)	6.000
Équipe de direction	14.000
Autres	24.750
Total en circulation au 31 décembre 2005	44.750

Aucun warrant n'a été exercé par aucun bénéficiaire depuis la constitution de la Société.

D. Comptabilisation pour la rémunération liée aux warrants

Les warrants ont été comptabilisés conformément à la norme IFRS 2, rémunération liée aux warrants. La norme IFRS 2 s'applique à tous les warrants.

La charge de la rémunération liée aux warrants est comptabilisée au compte de résultats en tant que telle et figure ci-dessous.

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
Rémunération liée aux warrants	192	230	0

La juste valeur de chaque warrant fait l'objet d'une estimation à la date de son octroi, à l'aide du modèle binomial d'évaluation des options de Black Scholes et compte tenu des hypothèses suivantes :

	Warrants 2005 attribués le 12.07.05 à des bénéficiaires belges	Warrants 2005 attribués le 12.07.05 à d'autres bénéficiaires	Warrants 2005 attribués le 12.07.05 à d'autres bénéficiaires	Warrants 2004 attribués le 12.05.04 à des bénéficiaires belges	Warrants 2004 attribués le 12.05.04 à d'autres bénéficiaires
Nombre de warrants attribués	10.000	3.750	1.250	5.750	24.000
Prix d'exercice	23,87	23,87	23,87	22,31	22,31
Rendement de dividende attendu	0%	0%	0%	0%	0%
Volatilité attendue du prix des actions	59%	59%	59%	67%	67%
Taux d'intérêt sans risque	2,49%	2,33%	2,33%	3,25%	3,25%
Duration attendue (en mois)	50,5	41,5	44,5	52,5	49,5

Les taux d'intérêt sans risque moyens pondérés utilisés sont basés sur les coupons d'emprunts de l'État belge à la date de l'attribution avec une échéance égale à la durée de vie attendue des warrants.

7.1.5.20. Parties liées

Les transactions entre OncoMethylome Sciences SA, OncoMethylome Sciences Inc. et OncoMethylome Sciences B.V., qui sont des parties liées, ont été éliminées lors de la consolidation et ne sont pas détaillées dans cette note. Les transactions entre la Société et son personnel, ses consultants ou ses administrateurs sont détaillées ci-dessous.

Il n'y a eu aucune autre transaction entre parties liées.

Rémunération des principaux dirigeants

Au 31 décembre 2005, le comité de direction se composait de 10 membres :

- Chief Executive Officer (CEO) et administrateur délégué, Herman Spolders BVBA (représentée par Drs. Herman Spolders)
- Chief Technology Officer, M. James DiGuseppi
- Chief Financial Officer, M. Philip Devine
- Vice-President Business Development & Marketing, M. Harry Schrickx
- Vice-President Clinical Development, M. Joseph Bigley
- Laboratories Director, Dr. Katja Bierau
- Bio-informatics and Pharmacogenomics Director, Dr. Wim van Criekinge
- Vice-President Product Development, Dr. Joost Louwagie
- Group In-House Legal Counsel, M. Joseph Sollee
- Investor relations manager, Lucija Turcinov

Leur rémunération globale cumulée, taxes patronales comprises, se décompose comme suit :

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
Effectif du comité de direction	10	7	6
Avantages à court terme pour le personnel	€1.027	€731	€564
Avantages postérieurs à l'emploi accordés au personnel	€16	€9	€3
Autres charges salariales	€157	€103	€54
Total	€1.200	€843	€621
Nombre de warrants attribué	14.000	2.000	0
Nombre cumulé de warrants en circulation	14.000	2.000	0
Warrants exerçables	3.000	500	0
Warrants exercés	0	0	0
Créances impayées sur des membres du personnel	0	0	0
Dettes impayées envers des membres du personnel	0	€25.000	0
Actions détenues	161.000	161.000	161.000

Le CEO met ses services à la disposition de la Société à plein temps. Sa rémunération comprend l'ensemble des coûts pour la Société.

Aucun prêt, instrument substitutif à un prêt ou garantie n'est en cours à l'égard de membres du comité de direction.

Transactions avec des administrateurs non exécutifs

Les administrateurs non exécutifs qui représentent les actionnaires de la Société ne reçoivent aucune rémunération au titre d'administrateur. En 2005, 2004 et 2003, la Société a versé respectivement 4.000 euros, 3.000 euros et 6.000 euros en remboursement de frais engagés par ces membres non exécutifs du conseil d'administration.

Les administrateurs indépendants reçoivent un jeton de présence au titre de la participation et de la préparation des réunions du conseil d'administration, ils perçoivent également le remboursement des frais directement liés aux réunions du conseil d'administration. En 2005, 2004 et 2003, la Société a versé respectivement 44.000 euros, 17.000 euros et 19.000 euros en jetons de présence et en remboursement de frais engagés par les membres indépendants du conseil d'administration.

7.1.5.21. Principaux contrats et engagements importants

A. Contrats collaboratifs de recherche et contrats de recherche clinique

La Société a conclu plusieurs contrats avec des universités, des centres médicaux et des chercheurs externes en vue de travaux de recherche et de développement ainsi que pour la validation de la technologie et des produits de la Société. Ces accords sont généralement conclus pour des durées de un à trois ans. La Société doit payer des honoraires fixes aux collaborateurs, en échange de quoi elle obtient l'accès ainsi que des droits sur les résultats des travaux.

B. Contrats de prise de licence de propriété intellectuelle

La Société a conclu avec des universités et des sociétés plusieurs contrats de prise de licence en matière de propriété intellectuelle. Ces contrats prévoient généralement que la Société paie une redevance initiale anticipée, des redevances annuelles de maintenance et/ou des royalties annuelles d'un montant minimum, des frais juridiques liés aux brevets, ainsi que certains paiements jalon et royalties si les brevets sont in fine utilisés dans un produit commercialisé. En outre, la Société doit fournir au donneur de licence des rapports périodiques.

C. Contrats de sous-licence en matière commerciale et de propriété intellectuelle

La Société a conclu de nombreux contrats de sous-licence.

Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. – Le 30 janvier 2003, la Société a conclu un contrat de sous-licence avec Ortho-Clinical Diagnostics, Inc.

Serologicals Corporation, Inc. – Le 26 septembre 2003, la Société a conclu un contrat de sous-licence qui accorde à Serologicals Corporation, Inc. (et à sa filiale Chemicon, Inc.) la commercialisation de produits utilisant certains éléments de sa propriété intellectuelle sur le marché mondial de la « recherche ». En échange, la Société perçoit des royalties sur les ventes réalisées par Serologicals Corporation, Inc., qui utilisent la propriété intellectuelle de la Société.

Veridex LLC. – Le 17 décembre 2004, la Société a conclu un contrat de licence avec Veridex LLC (une filiale de Johnson & Johnson) qui autorise Veridex LLC à utiliser certains éléments de propriété intellectuelle de la Société, sur une base d'exclusivité, dans le cadre de certains tests pour le diagnostic du cancer de la prostate. En contrepartie, la Société reçoit une redevance initiale anticipée, des paiements jalon et des royalties si Veridex vend des produits utilisant cette propriété intellectuelle.

Schering Corporation – Le 7 novembre 2005, la Société a conclu avec Schering-Plough un contrat de sous-licence et de collaboration destiné à des applications pharmacogénomiques utilisant certains éléments de propriété

intellectuelle de la Société. En contrepartie, la Société reçoit une redevance initiale anticipée, des paiements jalon et des droits de commercialisation sur les tests pharmacogénomiques finaux.

D. Contentieux

Depuis la constitution de la Société, celle-ci n'a fait l'objet d'aucune action intentée par des tiers et n'a intenté elle-même aucune action à l'égard de tiers. Dès lors, la Société n'a constitué pour l'instant aucune provision pour litiges.

E. Subsidés

Depuis sa constitution, OncoMethylome a obtenu plusieurs subsides de l'État belge et de l'État néerlandais.

À ce jour, OncoMethylome a obtenu un accord pour un total de €3,5 millions en subsides, et a perçu des subsides d'un montant de €1,2 million. Un montant total de €647.000 a déjà été comptabilisé en résultat pour la période 2003-2005. Si la Société respecte les conditions des subsides déjà approuvés, elle est en passe de recevoir un montant complémentaire de €2,3 millions de subsides.

Les principaux subsides sont les suivants :

(1) Nom (2) Source (3) description (4) applicabilité	Date de début	Date de fin	Montant approuvé, en euros	Montant reçu, en euros	Principales conditions
(1) Détection du cancer du poumon (2) gouvernement belge – Retech (3) recherche relative à des tests de détection précoce du cancer du poumon (4) couvre une partie des frais de personnel et de laboratoire, des coûts des collaborateurs, et des coûts de prélèvement d'échantillons	1/11/05	31/10/07	1.297.361	486.510	Prévisions et budget respectés. 25% du montant est payé au début de chaque période semestrielle, sauf pour le dernier semestre, où le paiement est effectué en fin de période.
(1) Projet MECCAD (2) gouvernement néerlandais – SenterNovem (3) recherche et développement relatifs à des tests de détection précoce du cancer du côlon (4) couvre une partie des frais de personnel et de laboratoire, des coûts des collaborateurs, et des coûts de prélèvement d'échantillons	1/08/05	31/07/09	1.803.464	450.866	Prévisions et budget respectés. 25% du montant est payé au début de chaque période semestrielle, sauf pour le dernier semestre, où le paiement est effectué en fin de période.
(1) Subside à l'investissement (2) Gouvernement belge (3) investissements d'extension du laboratoire (4) couvre les dépenses d'investissement de l'extension du laboratoire	17/02/03	31/12/05	160.000	80.000 ⁽¹⁾	Plans de décaissement et d'embauche respectés. 50% payés d'avance, 50% après la fin de la période
(1) Cancerdegradome (2) Union européenne (3) Recherche sur la méthylation des gènes Degradome (4) couvre une partie des coûts de personnel/de laboratoire	1/1/04	31/12/05	184.425	184.425	Prévisions et budget respectés. Montants du subside payés conformément au calendrier des dépenses budgétées.
(1) Subside à la formation (2) gouvernement belge (3) formation technique du personnel de laboratoire (4) couvre une partie des frais de personnel et des frais du formateur	01/09/04	31/07/05	65.020	32.510 ⁽¹⁾	Prévisions et budget de formation respectés. 50% payés d'avance, 50% après la fin de la période
(1) Subside à la consultance (2) gouvernement belge (3) subside au recours à un consultant en vue de conseil opérationnel et marketing (4) couvre une partie des frais du consultant	18/12/03 15/12/04	18/06/04 15/03/05	1.395 7.750	1.395 7.750	Prévisions et budget du projet de consultance respectés. 100% payés à la fin du projet.

(1) La Société prévoit de percevoir le solde de ces subsides sous peu

Les subsides sont soumis à un processus d'information périodique quant au statut des projets et aux coûts engagés périodiquement dans le projet. Les montants approuvés sont les montants maximaux que la Société est en droit de recevoir. Si le montant de ses dépenses relatives aux projets s'avère inférieur au budget initial ou diverge des prévisions sans autorisations, elle risque de percevoir des versements de subsides inférieurs aux montants initialement approuvés.

Lorsqu'un subside est octroyé par le gouvernement, la Société inscrit le montant total tant en tant que montant à recevoir que montant payable. Aucun revenu n'est reconnu lorsque l'octroi est approuvé, mais est différé entièrement à ce point. Lorsqu'il est reçu, le montant à recevoir est réduit par le montant total. Lorsque l'octroi est reconnu en tant que revenu, le montant payable est réduit par le montant total. L'octroi n'est seulement inscrit qu'en tant que montant payable/à recevoir lorsque (i) l'octroi a été approuvé par la partie octroyant le subside, (ii) les montants sont évaluable, et (iii) la Société est d'avis qu'elle rentrera dans les conditions nécessaires pour pouvoir recevoir/utiliser l'octroi.

7.1.5.22. Événements postérieurs à la clôture

L'assemblée générale extraordinaire du 22 mars 2006 a approuvé l'émission de 66.700 nouveaux warrants dans le cadre d'un nouveau programme d'options sur actions. Tous les warrants ont été attribués à titre gratuit à son personnel, à ses administrateurs et à ses consultants.

Le prix d'exercice des nouveaux warrants est identique au prix d'émission par action de l'augmentation de capital du 28 octobre 2005. Les nouveaux warrants ont une échéance de 10 ans à compter du 22 mars 2006.

Le 22 mars 2006, le siège social de la Société a également été transféré sur un nouveau site, à savoir la Tour 5 GIGA, Avenue de l'Hôpital 11, 4000 Liège, Belgique.

L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 31 mars 2006 a approuvé l'émission de 193.548 nouvelles actions privilégiées de catégorie B représentant un apport en numéraire de €5.999.988. Cette augmentation de capital est liée à l'accord du 19 octobre 2005 qui forme la base de l'augmentation de capital décidée le 28 octobre 2005.

En outre, une assemblée générale extraordinaire des actionnaires est convoquée pour le 23 mai 2006. À l'ordre du jour de cette assemblée générale figurent notamment les éléments suivants :

- un amendement de l'article des statuts relatifs à l'objet social de la Société ;
- la décision d'augmenter le capital social de la Société dans le cadre de l'offre et de la mise en bourse projetées, ainsi que la création d'une option de surallocation ;
- la décision de supprimer les catégories existantes d'actions et la conversion de toutes les actions en actions ordinaires, la décision d'annuler les warrants anti-dilution ainsi que la décision d'amender les conditions générales régissant les warrants existants de la Société afin de prendre en compte l'annulation de toutes les catégories d'actions ;
- la décision d'amender et de reformuler les statuts en vue de l'admission à la cote projetée de la Société, et notamment la décision d'habiliter le conseil d'administration à majorer le capital social dans le cadre du capital autorisé ;
- une scission d'actions créant 5 actions nouvelles par action ancienne.

L'annulation des catégories existantes d'actions et les amendements correspondants des conditions générales des warrants, ainsi que l'amendement et la coordination des statuts de la Société sont soumis à la réalisation de l'offre et de l'admission à la cote des actions de la Société sur Eurolist by Euronext Brussels et Euronext Amsterdam.

7.1.5.23. Rapprochement entre les comptes annuels consolidés établis en local GAAP et en IFRS

La Société présente les états financiers selon les normes IFRS pour les trois années antérieures. La date de transition pour la Société est donc le 1^{er} janvier 2003. Le conseil d'administration a décidé de préparer et de publier des états financiers consolidés de la Société selon les normes IFRS à compter du 31 décembre 2005.

Les comptes annuels statutaires présentés dans la section 7.3. ont été préparés sur une base non-consolidée et selon le référentiel comptable belge (Belgian GAAP).

Rapprochement des capitaux propres et rapprochement du compte de résultat entre le local GAAP et l'IFRS (sur base consolidée).

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre					
	2005		2004		2003	
	Capitaux propres	Perte de l'exercice	Capitaux propres	Perte de l'exercice	Capitaux propres	Perte de l'exercice
Selon le référentiel comptable local	12.705	(3.641)	7.363	(4.310)	6.998	(2.537)
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	(4.169)	(1.083)	(3.086)	(1.215)	(1.871)	(1.871)
Amortissements sur immobilisations incorporelles	1.538	699	839	531	308	308
Actifs d'impôt différé (NL)	(23)	(3)	(20)	(20)	0	0
Subsides publics	38	38	0	0	0	0
Paiements sur base d'actions		(192)		(230)		
Résultat sur placements de trésorerie	0	(100)	100	50	50	50
Total des retraitements	(2.616)	(641)	(2.167)	(884)	(1.513)	(1.513)
Selon les normes IFRS	10.089	(4.282)	5.196	(5.194)	5.485	(4.050)

- dans les comptes annuels statutaires, les charges liées à la recherche et au développement sont incorporées à l'actif et amorties selon la méthode linéaire sur un période de 5 ans, à compter du 1^{er} janvier 2003. Dans les états financiers IFRS, tous les coûts sont comptabilisés au compte de résultat au moment où ils sont encourus.
- Lors de l'élaboration des états financiers IFRS, la plus-value sur les « placements disponibles à la vente » a été comptabilisée.
- Dans les comptes annuels statutaires, la partie du subside public relative à l'exercice 2005 a été comptabilisée au passif du bilan. Dans les états IFRS, elle est comptabilisée en produits.
- La filiale néerlandaise de la Société (OncoMethylome Sciences B.V.) a enregistré en 2004 et en 2005 un actif d'impôt différé sur sa perte fiscale reportée. Il n'est pas probable que des bénéfices taxables suffisants existent à l'avenir pour compenser les pertes fiscales non utilisées. Dans les états financiers IFRS, aucun actif fiscal différé n'est comptabilisé.
- Selon le référentiel comptable belge, aucune charge relative à des avantages du personnel n'est comptabilisée en contrepartie d'options sur actions de l'entité offertes aux membres du personnel. Selon IFRS 2 Paiements sur base d'actions, l'entité doit évaluer une charge de rémunération correspondant à la juste valeur des services reçus des membres du personnel et de tiers fournissant des services similaires par référence à la juste valeur des instruments de capitaux propres attribués. Il n'y a aucune incidence nette sur les capitaux propres puisque pour des transactions de paiement qui sont fondées sur des actions et qui sont réglées en instruments de capitaux propres, la charge de rémunération est comptabilisée par le biais d'une augmentation correspondante des capitaux propres.

7.1.5.24. Rapport établi en vertu de l'article 114 de l'arrêté royal du 30 janvier 2001 portant exécution du code belge des sociétés

Filiales

La Société possède deux filiales à 100%, comme suit :

OncoMethylome Sciences Inc.

Adresse	2505 Meridian Parkway, suite 310, Durham, NC 27713, États-Unis
Date de constitution	Le 14 avril 2003
Nombre d'employés	7 à la date du 31 décembre 2005: 3 employés dans des fonctions de recherche et de développement, et 4 employés dans des fonctions commerciales, générales et administratives. 6 à la date du 31 décembre 2004: 2 employés dans des fonctions de recherche et de développement, et 4 employés dans des fonctions commerciales, générales et administratives. 5 à la date du 31 décembre 2003: 2 employés dans des fonctions de recherche et de développement, et 3 employés dans des fonctions commerciales, générales et administratives.

OncoMethylome Sciences B.V.

Adresse	Meibergdreef 59, 1105 BA Amsterdam Zuidoost, Pays-Bas
Date de constitution	16 mars 2004
Number of employees	4 à la date du 31 décembre 2005: tous les employés occupent des fonctions de recherche et de développement 2 à la date du 31 décembre 2004: tous les employés occupent des fonctions de recherche et de développement

Rémunération du conseil d'administration

Le montant total des rémunérations du conseil d'administration pour 2005, 2004 et 2003 s'élève respectivement à €353.000, €317.000 et €288.000 (hors TVA et en excluant la rémunération basée sur des actions). Aucune avance ni crédit n'a été accordé à un membre du conseil d'administration. Aucun des membres du conseil d'administration n'a reçu de rémunération non monétaire autre que les warrants décrits ci-dessus.

7.2. Rapport de l'auditeur indépendant sur les comptes annuels clôturés le 31 décembre 2005, 2004 et 2003

La conclusion du rapport de l'auditeur indépendant sur les comptes annuels clôturés le 31 décembre 2005, 2004 et 2003 est formulée comme suit :

«Nous avons procédé à la révision des comptes consolidés de OncoMethylome Sciences SA et de ses filiales (la Société) à la date du 31 décembre 2005, 2004 et 2003, ainsi que le compte de résultats correspondant, les états des flux de trésorerie consolidés et les états de variation des capitaux propres pour les années clôturées à ces dates.

Ces états financiers consolidés relèvent de la responsabilité du conseil d'administration. Notre responsabilité est, sur la base de nos travaux de révision, de nous former une opinion indépendante basée sur ces états financiers et de vous exprimer cette opinion.

Nos contrôles ont été réalisés en conformité avec les normes de révision applicables en Belgique, telles que les publie l'Institut des Réviseurs d'Entreprises.

Nous avons planifié et exécuté nos travaux de manière à obtenir toutes les informations et toutes les explications que nous avons estimées nécessaires afin de disposer d'éléments probants suffisants de manière à obtenir une assurance raisonnable que les états financiers sont exempts d'anomalies significatives.

Notre audit a tenu compte des dispositifs de contrôle interne en tant que base pour la mise au point de procédures d'audit appropriées aux circonstances.

Nous avons examiné par sondages la justification des montants figurant dans les comptes annuels consolidés. Nous avons également apprécié les principes et méthodes comptables suivis et les estimations significatives faites par le Conseil d'Administration, ainsi que la présentation générale des comptes annuels consolidés. Nous estimons que ces travaux fournissent une base raisonnable à l'expression de notre opinion.

À notre avis, ces comptes consolidés annuels donnent une image fidèle du patrimoine, en tous leurs aspects significatifs, de la situation financière de la Société au 31 décembre 2005, 2004 et 2003 ainsi que des résultats d'exploitation et des flux de trésorerie pour les exercices clôturés à ces dates, conformément aux normes internationales d'information financière (IFRS) telles qu'adoptées par l'Union européenne.

Le 5 mai 2006

BDO Atrio Bedrijfsrevisoren/ Réviseurs d'Entrprises Soc. Civ. SCRL

Représenté par

Luc Annick

Commissaire»

7.3. Comptes annuels statutaires 2003 -2005

Les comptes annuels statutaires tels que soumis à la Banque nationale de Belgique sont basés sur le référentiel comptable belge. Une attestation des comptes sans réserve a été émise par le commissaire le 5 mai 2006.

7.3.1. Compte de résultats statutaire 2003 -2005

COMPTE DE RESULTATS <i>en milliers d'euros (€)</i>	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
I. Ventes et prestations	2.864	390	3
A. Chiffre d'affaires	2.435	387	
D. Autres produits d'exploitation	429	3	3
II. Coût des ventes et prestations	6.652	4.593	2.352
B. Services et biens divers	4.536	3.167	1.670
C. Rémunérations, charges sociales, pensions	1.122	710	304
D. Amortissements et réductions de valeur sur immobilisations corporelles et incorporelles	992	714	378
G. Autres charges d'exploitation	2	2	
III. Résultat d'exploitation	(3.788)	(4.203)	(2.349)
IV. Produits Financiers	295	46	37
A. Produits des immobilisations financières	24	25	15
C. Autres produits financiers	271	21	22
V. Charges financières	23	34	134
A. Charge des dettes	3	1	
C. Autres charges financières	20	33	134
VI. Résultat courant avant impôt	(3.516)	(4.191)	(2.446)
VII. Produits exceptionnels	0	0	0
VIII. Charges exceptionnelles	12	53	0
A. Amortissements et réductions de valeur exceptionnels sur immobilisations corporelles et incorporelles	12	53	
IX. Résultat avant impôts	(3.528)	(4.244)	(2.446)
X. Impôts sur le résultat	0	0	0
XI. Résultat après impôts	(3.528)	(4.244)	(2.446)

AFFECTATION DU RESULTAT <i>en milliers d'euros (€)</i>	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
A. Perte à affecter			
A1. Perte de l'exercice à affecter	(3.528)	(4.244)	2.446
A2. Perte reportée de l'exercice précédent	(6.690)	(2.446)	
B. Prélèvements sur les capitaux propres			
B1. sur le capital et les primes d'émission			
D. Résultat à reporter			
D2. Perte à reporter	10.218	6.690	2.446

7.3.2. Bilan statutaire 2003 -2005

BILAN STATUTAIRE APRES REPARTITION <i>en milliers d'euros (€)</i>	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
ACTIFS IMMOBILISES	4.040	3.598	2.779
I. Frais d'établissement	171	248	325
II. Immobilisations incorporelles	2.741	2.383	1.725
III. Immobilisations corporelles	573	482	315
B. Installations, machines et outillage	521	427	286
C. Mobilier et matériel roulant	42	28	29
D. Location-financement et droits similaires	10	27	
E. Autres immobilisations corporelles			
IV. Immobilisations financières	555	485	414
A. Entreprises liées	550	480	409
A1. Participations	169	169	86
A2. Créances	381	311	323
C. Autres immobilisations financières	5	5	5
C2. Créances et cautionnements en numéraire	5	5	5
ACTIFS CIRCULANTS	11.558	5.373	4.673
V. Créances à plus d'un an			
VI. Stocks et commandes en cours d'exécution			
VII. Créances à un an au plus	2.365	805	155
A. Créances commerciales	1.265	385	16
B. Autres créances	1.100	420	139
VIII. Placement de trésorerie	0	4.299	4.056
B. Autres placements		4.299	4.056
IX. Valeurs disponibles	9.002	154	297
X. Comptes de régularisation	191	115	165
TOTAL DE L'ACTIF	15.598	8.971	7.452

en milliers d'euros (€)	Exercices clôturés le 31 décembre		
	2005	2004	2003
BILAN STATUTAIRE APRES REPARTITION			
CAPITAUX PROPRES	13.067	7.512	7.089
I. Capital	23.202	14.202	9.535
A. Capital souscrit	23.202	14.202	9.535
II. Primes d'émission			
III. Plus-values de réévaluation			
IV. Réserves			
V. Perte reportée	(10.218)	(6.690)	(2.446)
VI. Subsidés en capital	83		
VII. Provisions et impôts différés	0	0	0
A. Provisions pour risques et charges	0	0	0
A4. Autres risques et charges			
DETTES	2.531	1.459	363
VIII. Dettes à plus d'un an	0	6	0
A. Dettes financières	0	6	0
A3. Dettes de location-financement et assimilées		6	
A4. Établissements de crédit			
IX. Dettes à un an au plus	1.397	1.087	363
A. Dettes à plus d'un an échéant dans l'année	6	9	
B. Dettes financières	0	0	0
B1. Établissements de crédit			
C. Dettes commerciales	1.266	999	331
C1. Fournisseurs	1.266	999	331
E. Dettes fiscales, salariales et sociales	125	79	32
E1. Impôts			
E2. Rémunérations et charges sociales	125	79	32
F. Autres dettes			
X. Comptes de régularisation	1.134	366	
TOTAL DU PASSIF	15.598	8.971	7.452

7.3.3. Méthodes comptables (référentiel comptable belge)

Les règles d'évaluation ont été préparées conformément aux dispositions du chapitre II de l'arrêté royal du 30 janvier 2001 portant exécution du Code des sociétés.

Frais d'établissement et coûts relatifs à des augmentations de capital

Ils sont activés et amortis à raison de 20% par an. Au cours de l'exercice, les coûts liés aux augmentations de capital ont été comptabilisés en charges dans le compte de résultat.

Immobilisations incorporelles

Frais de recherche et développement

Certaines charges de R&D externes sont activées si le projet promet de générer un produit rentable. Ces actifs sont activés au prix d'achat ou aux coûts réellement encourus ou encore à leur valeur d'utilité si celle-ci est inférieure.

Ces actifs sont amortis selon la méthode linéaire sur une période de cinq ans. Dans l'hypothèse où les coûts de recherche et développement font l'objet, exceptionnellement, d'un amortissement sur une période dépassant 5 ans, il convient d'en justifier le motif.

Brevets, licences et droits similaires

Ces actifs sont activés au prix d'achat ou à leur valeur d'utilité si celle-ci est inférieure. Ces actifs sont amortis selon la méthode linéaire sur une période de cinq ans.

Immobilisations corporelles

Ces actifs (qui sont détaillés ci-dessous ligne par ligne) sont incorporés à l'actif comme suit :

- Au coût d'acquisition

Amortissements	Méthode L/D Autre	Base NR/R	Taux d'amortissement	
			Principal Min - Max	Coûts accessoires Min - Max
1. Immobilisations incorporelles	L	NR	20% - 20%	20% - 20%
2. Immeubles industriels, administratifs ou commerciaux (a)	L	NR		
3. Autres immeubles	L	NR		
4. Equipements et installations (a)	L	NR	20% - 33.33%	20% - 33.33%
5. Véhicules (a)	L	NR	20% - 20%	20% - 20%
6. Mobilier et matériel de bureau (a)	L	NR	10% - 20%	10% - 20%

L : Linéaire D : Dégressif NR : Non réévalué R : Réévalué
(a) : y compris les actifs acquis sous contrat de location-financement

Lorsque la valeur comptable excède la valeur d'utilité (ou la valeur réalisable pour les actifs qui ne sont plus utilisés), la Société doit procéder à des amortissements supplémentaires ou exceptionnels.

La Société applique un programme d'amortissement accéléré en accord avec les autorités fiscales compétentes. Dans ce cas, le montant de l'excès d'amortissement accéléré fiscalement déductible par rapport aux amortissements économiquement justifiables doit être mentionné.

- Montant de l'excédent pour l'exercice ;
- Montant de l'excédent cumulé.

Les immobilisations corporelles dont la durée de vie n'est pas limitée dans le temps font l'objet d'une réduction de valeur dans le cas d'une dépréciation ou d'une perte de valeur durable.

Immobilisations financières

Ces actifs sont activés au coût d'achat, compte non tenu de commissions diverses.

Les actions et participations font l'objet d'une réduction de valeur en cas de dépréciation ou de perte de valeur durable à la suite de la situation, de la rentabilité ou des perspectives de la Société dans laquelle les actions ou la participation sont détenues.

Les réductions de valeur sur des créances incluses dans les immobilisations financières sont comptabilisées dès que leur paiement, partiel ou intégral, à l'échéance devient incertain ou compromis.

Créances (à plus d'un an – à un an au plus)

Les créances représentées par des instruments à revenu fixe sont activées au prix d'achat hors commissions diverses.

Les autres créances (commerciales et autres qui ne sont pas représentées par des instruments à revenus fixes) sont activées à leur valeur nominale

Cette incorporation à l'actif s'accompagne d'une comptabilisation dans les comptes de régularisation du passif et à la comptabilisation pro rata temporis des résultats :

- des intérêts contractuels inclus dans la valeur nominale des créances ;
- la différence entre le coût d'acquisition et la valeur nominale des créances ;
- les avances sur dettes à plus d'un an qui ne sont pas soumises à intérêt ou qui sont soumises à un taux d'intérêt anormalement bas. Ces avances sont calculées au taux de marché applicable pour ces créances au moment où elles entrent dans le patrimoine de la Société.

Placements de trésorerie et valeurs disponibles

Les placements auprès d'institutions financières sont activés à leur valeur nominale. Les valeurs mobilières sont activées au coût d'acquisition, compte non tenu de commissions diverses.

Les réductions de valeur sont enregistrées lorsque la valeur de réalisation à la date de clôture de l'exercice est inférieure au coût d'acquisition.

Provisions pour risques et charges

Les provisions pour risques et charges sont évaluées individuellement en prenant en compte les risques et charges correspondants qu'elles sont censées couvrir.

Les provisions pour risques et charges ne peuvent être maintenues que dans la mesure où elles excèdent, à la date de clôture de l'exercice, une appréciation réelle des pertes de valeur, charges et risques pour lesquelles elles ont été constituées.

Dettes (à plus d'un an – à un an au plus)

Toutes les dettes sont enregistrées à leur valeur nominale à la date de clôture de l'exercice.

La règle d'évaluation applicable aux créances s'applique également aux dettes, à la différence toutefois que les intérêts implicites pro rata sont comptabilisés dans les comptes de régularisation à l'actif.

A la date de clôture de l'exercice, toutes les charges à payer pour l'exercice concerné et les exercices précédents sont prises en compte.

Comptes de régularisation

Comptes de régularisation de l'actif

Parmi ceux-ci figurent :

- La quote-part prorataée des charges encourues pendant l'exercice ou pendant un exercice précédent mais relatives à un ou plusieurs exercices ultérieurs.
- La quote-part prorataée des produits qui ne seront reçus qu'au cours d'un exercice ultérieur mais qui portent sur un exercice antérieur.

Comptes de régularisation du passif

Parmi ceux-ci figurent :

- La quote-part prorataée des charges qui ne seront payées qu'au cours d'un exercice ultérieur mais qui portent sur un exercice antérieur.
- La quote-part prorataée des produits perçus pendant l'exercice ou pendant un exercice précédent mais relatifs à un ou plusieurs exercices ultérieurs.

Les redevances liées à des contrats commerciaux qui ne sont pas liés à un événement terminé ou unique sont répartis sur la durée résiduelle du contrat.

Devises

Les créances et les dettes en devises sont converties au cours de change en vigueur à la date de clôture de l'exercice.

Les pertes de change sont comptabilisées au compte de résultats.

Les bénéfices de change non réalisés sont comptabilisés en produits à recevoir au compte de régularisation du passif.

8. GLOSSAIRE

8.1. Glossaire financier

AFM	L'autorité des marchés financiers aux Pays-Bas (Autoriteit Financiële Markten).
Belgian GAAP/Normes belges/référentiel belge	Normes comptables généralement admises en Belgique.
CBFA	La Commission Bancaire, Financière et des Assurances.
CET	Central European Time – Heure d'Europe Centrale.
CIK	Caisse Interprofessionnelle de Dépôts et de Virements de Titres.
€ or Euro	L'euro, monnaie ayant cours légal au sein de l'Union monétaire européenne dont la Belgique est membre.
Euronext Amsterdam	Euronext Amsterdam NV, dont le siège est situé à Amsterdam, Pays-Bas.
Euronext Brussels	Euronext Brussels SA/NV, dont le siège est situé à Bruxelles, Belgique.
Levier financier	Le ratio appelé levier financier exprime, en pourcentage, le rapport entre l'endettement total et les capitaux propres.
Officiële Prijscourant	La cote officielle quotidienne d'Euronext Amsterdam.
Statuts	Les statuts de la Société.
VVPR	Verminderde Voorheffing / Précompte Réduit.

8.2. Glossaire de biotechnologie

Acide nucléique	Composé biochimique de poids moléculaire élevé contenant l'information génétique.
ADN (acide désoxyribonucléique)	L'ADN est un polymère d'acide nucléique, généralement en forme de double hélice, composant les gènes et codant pour les processus de la vie.
Agents alkylants	Classe de médicaments anticancéreux. Les agents alkylants inhibent la croissance de la tumeur en empêchant les brins d'ADN de se dérouler et de se séparer, une étape nécessaire de la réplication de l'ADN et de la croissance tumorale.
Amorce	Brin d'acide nucléique (ou molécule apparentée) servant de point de départ pour la réplication de l'ADN.
Analyte Specific Reagent (ASR) (Réactif pour analyte spécifique)	Un ASR est une substance active utilisée par un fabricant d'DIV ou un laboratoire développant un kit diagnostique ou un test « homebrew ». La FDA définit les ASRs comme des anticorps, polyclonaux et monoclonaux, des récepteurs protéiques spécifiques, des ligands, des séquences d'acide nucléique, et autres réactifs similaires, qui, eu égard à leur liaison spécifique ou réaction chimique avec des substances d'un échantillon, sont destinés à l'utilisation dans des applications diagnostiques d'identification et de quantification d'une substance chimique déterminée dans des échantillons biologiques.
Antigène spécifique de la prostate (ASP)	Protéine produite quasi exclusivement par la glande de la prostate. Des taux sériques élevés de ASP sont utilisés pour le test de dépistage du cancer de la prostate.
ARN (acide ribonucléique)	Acide nucléique qui sert, entre autres, de base pour la traduction de gènes en protéines.
Bioinformatique	Utilisation des techniques provenant des mathématiques appliquées, de l'informatique, des statistiques et de la science informatique afin de résoudre des problèmes biologiques et d'identifier les corrélations significatives.

8.2. Glossaire de biotechnologie (suite)

Biopsie	Procédé au cours duquel un échantillon de tissu tumoral est prélevé du corps pour être examiné en laboratoire afin de déterminer la présence ou non d'un cancer ou d'une autre maladie. Une biopsie peut être effectuée à l'aide d'une aiguille prélevant un faible nombre de cellules ou à l'aide d'une intervention chirurgicale avec prélèvement d'une partie de tissus plus importante.
Biotechnologie	La biotechnologie est une technologie basée sur ou influencée par la biologie, particulièrement utilisée dans les domaines de l'agriculture, de la science alimentaire et de la médecine.
Cancer	Le cancer est un type de maladie causée par une instabilité génétique et caractérisée par une division incontrôlée de cellules et la capacité de ces cellules à envahir d'autres organes.
Cellule	L'unité de base de tout organisme vivant. Chaque cellule est entourée d'une membrane et contient un noyau, où se trouve un ensemble de gènes qui lui procurent les informations nécessaires à son fonctionnement et sa multiplication.
Chimiothérapie	Traitement médicamenteux détruisant les cellules cancéreuses. La chimiothérapie peut être utilisée en plus de la chirurgie et est parfois utilisée en combinaison avec d'autres thérapies, entre autres la radiothérapie.
CLIA	Le US Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) établit des normes de qualité pour tous les tests en laboratoire afin d'assurer l'exactitude, la fiabilité et le délai raisonnable des résultats des patients.
Colonoscopie	Procédure médicale qui permet d'examiner l'intérieur du côlon à l'aide d'une caméra en fibres optiques sur un tuyau flexible inséré par l'anus.
Cystoscopie	Procédure médicale qui permet d'examiner l'intérieur de la vessie à l'aide d'une caméra en fibres optiques sur un tuyau flexible inséré par l'uretère.
Cytologie urinaire	Examen au microscopique des cellules dans l'urine.
Cytosine	La cytosine est un des 5 nucléotides principaux de l'ADN et de l'ARN, utilisés pour le stockage et le transport de l'information génétique.
Dépistage	Examen d'une population pour la détection d'une maladie.
Diagnostic	Identification d'une condition ou d'une maladie (ex. : cancer du sein) sur base des signes, des symptômes et des résultats des tests de laboratoire ou histopathologiques.
Diagnostic in vitro (In-vitro diagnostics-DIV)	Les DIVs sont des tests généralement effectués en dehors du corps humain sur des échantillons cliniques comme du sang, de l'urine ou du tissu biopsique.
Échantillon clinique	Échantillon prélevé du corps (ex. sang, urine, tissu) et analysé afin d'obtenir des informations sur l'état médical d'une personne.
Enchâssement en paraffine	Stockage d'échantillons de tissus dans de la paraffine, une espèce de cire.
Épigénétique	L'épigénétique est l'étude de la répression réversible de la fonction des gènes intervenant sans modification (mutation) de la séquence d'ADN nucléaire.
Étude clinique	Étude expérimentale, portant généralement sur des personnes malades, destinée à tester des médicaments, des procédures ou des technologies afin de déterminer leur efficacité par rapport à d'autres médicaments/procédures/ technologies ou l'évolution naturelle de la maladie.
Expression d'un gène	L'expression d'un gène est un processus à multiples étapes par lequel la séquence d'ADN du gène est convertie en protéines.
Gène	Unité de l'information génétique. Les gènes sont encodés dans l'ADN d'une cellule et les protéines qu'ils expriment contrôlent le développement physique et le comportement de la cellule ou de l'organisme entier.
Génome	L'ensemble de l'information génétique d'un organisme individuel.
Hyperméthylation	Méthylation excessive des régions promotrices d'un gène spécifique, résultant en l'inhibition de l'expression de ce gène.
Hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)	Augmentation bénigne du volume de la prostate généralement rencontrée chez les hommes d'âge moyen et plus âgés. Cet état n'est pas cancéreux.
Laboratoire de service	Laboratoire offrant des services d'analyse médicale.

8.2. Glossaire de biotechnologie (suite)

Lavage canalaire	Le lavage canalaire est une procédure de collection d'échantillon par injection de solution physiologique dans les canaux mammaires.
Liberté d'exploitation (Freedom to operate-FTO)	Dans le cadre de la propriété intellectuelle, la FTO fait référence à la capacité d'une société à produire commercialement, à commercialiser et à utiliser un nouveau produit, un nouveau procédé ou service sans porter atteinte aux droits de propriété intellectuelle d'autres parties.
Marqueur	Substance propre à l'organisme, dont la présence indique une condition médicale particulière.
Méthylation	Mécanisme de contrôle qui règle l'expression des gènes dans l'ADN sans causer d'altération génétique permanente.
Nodules lymphatiques	Les nodules lymphatiques sont des composants du système lymphatique du corps humain. Les nodules lymphatiques agissent en tant que filtres, leurs tissus conjonctifs internes en forme de nid d'abeille collectant et détruisant les bactéries et virus. La présence de cellules cancéreuses dans les nodules lymphatiques sert d'indicateur d'agressivité du cancer.
PCR	La réaction en chaîne de la polymérase est une technique d'amplification in vitro de séquences d'ADN spécifiques par l'extension simultanée d'amorces de brins d'ADN complémentaires.
PCR spécifique de méthylation (MSP)	Technologie permettant la détection de la méthylation de gènes.
Pharmacogénomique	Etude et application de biomarqueurs basés sur l'ADN et l'ARN afin de prédire comment les gènes d'une personne affectent la réponse du corps à un médicament thérapeutique.
Prédisposition génétique	Une personne avec prédisposition génétique présente un risque héréditaire plus élevé de développer une certaine maladie ou de réagir à un certain stimulus.
Protéomique	Étude des protéines et de leur association avec la maladie.
Radiothérapie	Utilisation de radiations pour la destruction des cellules tumorales dans le traitement du cancer.
Régions promotrices	Régions régulatrices pour l'activité des gènes.
Résurgence	Réapparition du cancer après traitement.
Sensibilité	Mesure de l'efficacité d'un test diagnostique. La sensibilité mesure le pourcentage de personnes ayant une condition médicale spécifique et présentant des résultats positifs au test. Les tests avec une bonne sensibilité produisent peu de résultats faux négatifs.
Spécificité	Mesure de l'efficacité d'un test diagnostique. La spécificité mesure le pourcentage de personnes n'ayant aucune condition médicale spécifique présentant des résultats négatifs au test. Les tests avec une bonne spécificité produisent peu de résultats faux positifs.
Témozolomide	Médicament chimiothérapeutique alkylant homologué, commercialisé par Schering-Plough.
Test	Terme utilisé pour une seule expérience ou un test diagnostique incluant les marqueurs requis pour l'analyse d'un échantillon clinique.
Tumeur	Croissance tissulaire due à une multiplication incontrôlée des cellules formant les tissus. Une tumeur peut être bénigne (non cancéreuse) ou maligne (cancéreuse).
Uracile	Un des 4 nucléotides principaux de l'ARN, utilisé pour le stockage et le transport de l'information génétique.

ANNEXE 1 : COMMUNIQUÉS DE PRESSE 2005-2006

Les paragraphes ci-dessous présentent une synthèse des communiqués de presse publiés par OncoMethylome en 2005 et 2006. Pour toute information complémentaire sur le contenu de ces communiqués de presse, veuillez vous référer au site Internet www.oncomethylome.com.

11 MAI 2006 - ONCOMETHYLOME SCIENCES ENVISAGE UNE COTATION EN BOURSE AUPRÈS DE EURONEXT À BRUXELLES ET À AMSTERDAM

OncoMethylome Sciences SA, société du secteur des sciences de la vie active en Belgique, aux Pays-Bas et aux États-Unis, vient d'annoncer son intention de lever de nouveaux capitaux par le biais d'une introduction en bourse. La cotation qui s'ensuivra sera une double cotation sur Eurolist by Euronext Brussels et Amsterdam. OncoMethylome entend utiliser le produit net de l'offre pour étendre et accélérer sa filière de développement de produits ainsi qu'à d'autres objectifs généraux de la Société. Fortis et ING ont été désignés lead managers pour la transaction.

6 AVRIL 2006 - ONCOMETHYLOME SCIENCES ACHÈVE L'EXTENSION DE SON LABORATOIRE

OncoMethylome Sciences est une société spécialisée dans le diagnostic moléculaire visant la détection précoce du cancer et la personnalisation thérapeutique. Elle a annoncé aujourd'hui l'extension et le transfert de ses laboratoires de Liège vers le nouveau complexe GIGA situé à proximité du centre hospitalier universitaire de Liège. Ces nouveaux laboratoires fournissent à la Société la capacité nécessaire pour faire face à la croissance de ses activités.

5 AVRIL 2006 - ONCOMETHYLOME SCIENCES VA PARTICIPER À UNE ÉTUDE CLINIQUE INTERNATIONALE DESTINÉE À OPTIMISER LE TRAITEMENT DES TUMEURS CÉRÉBRALES

OncoMethylome Sciences vient d'annoncer son intention de réaliser les tests de méthylation de gènes de la MGMT dans le cadre d'une étude clinique multi-centres qui portera sur des patients souffrant de tumeurs cérébrales, en collaboration avec le groupe américain Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) et l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). L'enrôlement des patients est en cours, et l'étude vise à déterminer si l'augmentation de l'intensité du traitement à la temozolomide chez les patients atteints du glioblastome multiforme améliore les résultats cliniques par rapport aux doses standard de temozolomide. Cette étude clinique de phase III réunit en un réseau extrêmement riche des centres médicaux internationaux et des universités. C'est la première étude collaborative de ce type associant à la fois le RTOG et l'EORTC.

23 JANVIER 2006 – DR. PHILIP SCHEIN, M.D., F.R.C.P., REJOINT LE CONSEIL D'ADMINISTRATION D'ONCOMETHYLOME SCIENCES

OncoMethylome Sciences annonce que Dr. Philip Schein, M.D., F.R.C.P a rejoint le conseil d'administration d'OncoMethylome Sciences. Dr. Schein jouit d'une réputation internationale en tant qu'autorité de premier plan dans le domaine de l'oncologie médicale. Il sera administrateur indépendant de la Société.

16 NOVEMBRE 2005 - SCHERING-PLOUGH ET ONCOMETHYLOME SCIENCES (OMS) ANNONCENT LA CONCLUSION D'UN CONTRAT DE LICENCE ET DE COLLABORATION POUR L'UTILISATION DE LA TECHNOLOGIE PHARMACOGENOMIQUE D'OMS

Schering-Plough Corp. (NYSE : SGP) et la société non cotée ONCOMETHYLOME Sciences ont annoncé la conclusion d'un contrat de licence et de collaboration pour l'utilisation de la technologie pharmacogénomique d'OMS, qui mesure le statut de méthylation des gènes de la MGMT chez les patients souffrant de glioblastome multiforme (GBM), une forme maligne du cancer du cerveau, et traités par TEMODAR® (temozolomide). Dans le cadre de cette

collaboration, les partenaires comptent évaluer le rôle potentiel du statut de méthylation de l'ADN du gène de la MGMT pour l'optimisation du traitement par Temodar chez les patients atteints d'un cancer du cerveau GBM.

2 NOVEMBRE 2005 - ONCOMETHYLOME SCIENCES CLÔTURE UN PLACEMENT PRIVÉ D' ACTIONS DE CATÉGORIE B À HAUTEUR DE €15 MILLIONS

OncoMethylome Sciences (OMS) vient d'annoncer la conclusion d'un tour de table relative au placement privé d'actions de catégorie B à hauteur de €15 millions sous la direction d'Edmond de Rothschild Investment Partners, Paris, France. Les investisseurs existants, ING Belgium, Life Sciences Partners, PolyTechnos Venture-Partners, Meusinvest et Technowal, ont également participé à ce tour de table. Raphael Wisniewski, représentant Edmond de Rothschild Investment Partners, sera nommé au conseil d'administration d'OMS.

16 AOUT 2005 - ONCOMETHYLOME SCIENCES DÉSIGNE SON CHIEF TECHNOLOGY OFFICER

OncoMethylome Sciences vient d'annoncer la nomination de Dr. James DiGuseppi, Ph.D. à la fonction de Chief Technology Officer.

22 JUIN 2005 - ONCOMETHYLOME SCIENCES OBTIENT DU FOX CHASE CANCER CENTER UNE LICENCE RELATIVE À LA TECHNOLOGIE DE METHYLATION DES GENES DANS LE CADRE DE LA DÉTECTION DU CANCER DE L'OVAIRE ET DU REIN

OncoMethylome Sciences vient d'annoncer la conclusion d'un contrat exclusif de licence avec le Fox Chase Cancer Center (Philadelphie, États-Unis), relative à la description de l'utilisation de la technologie PCR spécifique de la méthylation et un ensemble de gènes pour la détection précoce du cancer de l'ovaire et du rein.

7 JUIN 2005 - EXACT SCIENCES ET ONCOMETHYLOME SCIENCES ANNONCENT LA SIGNATURE D'UN CONTRAT DE COLLABORATION POUR LEURS RECHERCHES

Exact Sciences Corporation (NASDAQ: EXAS) et OncoMethylome Sciences viennent d'annoncer la conclusion d'un contrat de recherche en collaboration en vue d'évaluer la performance de certains marqueurs de la méthylation de gènes destinés à intervenir dans la nouvelle génération de la technologie d'EXACT pour le dépistage non invasif du cancer du côlon. Les marqueurs qui seront utilisés dans cette collaboration ont été identifiés par des chercheurs de l'Université Johns Hopkins ; ils sont concédés à OncoMethylome Sciences sous licence exclusive.

17 MAI 2005 - ONCOMETHYLOME SCIENCES OBTIENT LA LICENSE D'UNE TECHNOLOGIE, DÉVELOPPÉE AU MAX PLANCK INSTITUTE OF BIOCHEMISTRY, POUR LA DÉTECTION DE NOUVEAUX GÈNES MÉTHYLÉS DU CANCER DE LA PROSTATE

OncoMethylome Sciences et la Max Planck Society viennent d'annoncer qu'OncoMethylome Sciences a obtenu une licence exclusive relative à la propriété intellectuelle développée par le Max Planck Institute (MPI) of Biochemistry y compris le silençage de plusieurs gènes suppresseurs de tumeur par la méthylation de l'ADN dans le cancer de la prostate.

30 MARS 2005 - ONCOMETHYLOME SCIENCES RENFORCE SA PLATE-FORME DE MÉTHYLATION DE L'ADN GRÂCE À LA TECHNOLOGIE DE DÉTECTION À L'AMPLIFLUOR® DE CHEMICON

OncoMethylome Sciences («OMS»), société spécialisée dans la mise au point de tests de diagnostic moléculaire pour la détection précoce du cancer et la personnalisation thérapeutique, vient d'annoncer la conclusion d'un contrat de licence avec Chemicon International Inc., filiale à 100% de Serologicals Corporation, pour l'utilisation de sa technologie brevetée Amplifluor®. OMS a l'intention d'utiliser Amplifluor®, une technologie de détection par fluorescence, dans le développement d'une large gamme de tests de méthylation de l'ADN.

19 JANVIER 2005 - ONCOMETHYLOME SCIENCES CONCLUT UN ACCORD DE LICENCE AGREEMENT AVEC VERIDEX POUR LA DÉTECTION DU CANCER DE LA PROSTATE

OncoMethylome Sciences («OMS»), société spécialisée dans la mise au point de tests de diagnostic moléculaire pour la détection précoce du cancer et la personnalisation thérapeutique, vient d'annoncer la conclusion d'un contrat de licence avec Veridex LLC, une filiale du groupe Johnson & Johnson.

Par ce contrat, OncoMethylome Sciences accorde à Veridex une licence mondiale exclusive pour l'utilisation de tests moléculaires du cancer de la prostate. En outre, les deux parties ont conclu un programme de développement ainsi qu'une option en vue d'une licence sur des tests complémentaires dans le domaine du cancer de la prostate.

OncoMethylome Sciences percevra une redevance initiale, des indemnités de recherche et développement, des paiements jalons pour la technologie, plusieurs paiements jalon et des royalties sur les ventes de tests par Veridex. Les conditions financières de l'opération n'ont pas été communiquées.

ANNEXE 2 : BIBLIOGRAPHIE

Voici la bibliographie qui est à la base des informations fournies dans le chapitre 5.

Bases de données

1. GLOBOCAN 2002 Database of the International Agency for Research on Cancer (<http://www-dep.iarc.fr/>)
2. American Cancer Society, Cancer Facts & Figures (http://www.cancer.org/docroot/stt/stt_0.asp)
3. Estimations de population du U.S. Census Bureau (<http://www.census.gov/>)
4. Estimations de population des Nations Unies (<http://www.un.org/popin/>)
5. Statistiques de l'U.S. National Cancer Institute SEER (<http://seer.cancer.gov/>)

Publications :

1. InVivo, Vol 21, No 10, 2003 Bain Drug Economics Model U.S. Census Bureau population estimates 2002
2. Screening for Prostate Cancer: Recommendation and Rationale, U.S. Preventative Services Task Force Clinical Guidelines, *Ann Int. Med.* 2002;137(11):915-933
3. The Economic Impact of False-Positive Cancer Screens, Lafata JE et al. *Cancer Epid Bio Prev* 2004;13(12):2126-2132
4. Estimating health care costs related to cancer treatment from SEER-Medicare data. *Med Care* 2002; 40(8Suppl): IV-104-17
5. Worldwide Market for Cancer Diagnostics Report. October 2005, Kolorama Information
6. Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies. Rabbani F, et al. *J Urol.* 1998 Apr; 159(4):1247-50
7. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology – v.1.2005: Bladder Cancer
8. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. Piccart-Gebhart MJ, et al. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20; 353(16):1659-72
9. Quest Diagnostics Slide Presentation – March 05 Lehman Healthcare Conference
10. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer, 2006. Smith RA, et al. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:11-25
11. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. Thompson IM, et al. *N Engl J Med.* 2004 May 27; 350(22):2239-46
12. National Cancer Institute: Cancer Facts – Q&A about the PSA Test, 2001
13. Predicting the Outcome of the Random Prostate Biopsy. Porter CR. et al. *Cancer News* (www.cancernews.com)
14. A quantitative Promoter Methylation Profile of Prostate Cancer. Jeronimo C et al. *Clinical Cancer Research* 2004; 10:8472-8
15. Quantitative methylation-specific polymerase chain reaction gene patterns in urine sediment distinguish prostate cancer patients from control subjects. Hoque, MO, et al. *J Clin Oncol* 2005; 23(27):6569-75
16. Noninvasive testing for colorectal cancer: a review. Ouyang DL. Et al. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 1393-1403
17. The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature. Botteman MF, et al. *Pharmacoeconomics.* 2003; 21(18):1315-30
18. Urine Markers for bladder cancer surveillance: A systematic review. Van Rhijn BWG et al. *European Urology* 2005; 47:736-48
19. Breast cancer characteristics and 10 year survival in young women. Kaplan HG et al. San Antonio Breast Cancer Conference abstract Dec. 2005
20. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. Berg WA et al. *Radiology* 2004; 233(3):830-49

21. Hrams screening. National Cancer Institute: Breast Cancer PDQ: Screening – Health Professional Version. 4/12/2006
22. Retinoic acid receptor-beta2 promoter methylation in random periareolar fine needle aspiration. Bean GR, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(4):790-8
23. Gene Promoter methylation in plasma and sputum increases with lung cancer risk. Belinsky SA, et al. *Clin Cancer Res* 2005; 11(18):6505-11
24. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. Wright TC et al. *JAMA* 2002; 287(16):2120-9
25. Screening for Cervical Cancer: Recommendations and Rationale. U.S. Preventative Services Task Force. January 2003
26. Human Papillomavirus Testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92(5):397-402
27. Generating mutations but providing chemosensitivity: the role of O6-methylquanine -DNA methyltransferase in human cancer. Esteller M, Herman JG. *Oncogene* 2004; 23: 1-8
28. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. Hegi M, et al. *NEJM* 2004; 352(10):997-1003
29. Multiple genetic and epigenetic interacting mechanisms contribute to clonally selection of drug-resistant tumors: Current views and new therapeutic prospective. Roberti A. et al. *J Cell Physiol.* 2006; 207(3):571-81
30. Fifteen-year survival and recurrence rates after radiotherapy for localized prostate cancer. JA Eastham, et al. *JCO* 1997: 3214-3222
31. Differences in Risk Factors for Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy or Mastectomy for Stage I and II Breast Cancer: Pooled Results of Two Large European Randomized Trials Adri C. et al. *JCO* Mar 15 2001: 1688-1697
32. Effect of Number of Lymph Nodes Sampled on Outcome in Patients With Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. Ajeet Gajra et al. *JCO* Mar 15 2003: 1029-1034
33. Molecular Staging of Early Colon Cancer on the Basis of Sentinel Node Analysis: A Multicenter Phase II Trial. Anton J et al., *JCO* Feb 15 2001: 1128-1136

ANNEXE 3 : FORMULAIRE DE SOUSCRIPTION



société anonyme
Tour 5 GIGA, Avenue de l'Hôpital 11
4000 Liège, Belgique

inscrite au registre des personnes morales sous le numéro RPM 0479.292.440 (Liège)

OFFRE EN SOUSCRIPTION D'UN MAXIMUM DE €35 MILLIONS D' ACTIONS NOUVELLES

FORMULAIRE DE SOUSCRIPTION (à compléter en deux exemplaires)

Le soussigné (prénom et nom)

domicilié, n°

après lecture du prospectus, déclare souscrire aux actions offertes :

Dans la tranche réservée aux investisseurs institutionnels

Nombre d'actions¹ à un prix inférieur ou égal (en €) à

.....

.....

Dans la tranche réservée aux particuliers : ouverte à tous les investisseurs

..... actions² au cours publié dans la presse (vers)
le 27 juin 2006 comme suit

Le prix de l'offre, qui sera déterminé par le biais d'une procédure de constitution d'un carnet d'ordres (bookbuilding) avec des investisseurs internationaux dans une fourchette de prix mais qui, pour les particuliers, ce prix n'excèdera jamais la fourchette haute du prix initial publié vers le 10 juin 2006, majoré de la taxe sur les opérations de bourse (0,17%) mais plafonné à 500 euros, doit être débité de mon compte N°, à la date de paiement, qui est prévue pour le 30 juin 2006.

J'aimerais que ces actions offertes :

me soient remises sous la forme d'actions au PORTEUR³

soient INSCRITES A MON NOM au registre des actions de la Société.

soient déposées sur mon compte titres N° auprès de

Fait en deux exemplaires, à, le 2006

Fait en deux exemplaires, à Le souscripteur

¹ Indiquez le nombre d'actions offertes désiré

² Indiquez le nombre d'actions offertes désiré

³ Le coût de la livraison physique figure au paragraphe 2.12.4 « Taxe sur la livraison physique d'actions au porteur »

Cochez la case appropriée





société anonyme
Tour 5 GIGA, Avenue de l'Hôpital 11
4000 Liège, Belgique

inscrite au registre des personnes morales sous le numéro RPM 0479.292.440 (Liège)

OFFRE EN SOUSCRIPTION D'UN MAXIMUM DE €35 MILLIONS D' ACTIONS NOUVELLES

FORMULAIRE DE SOUSCRIPTION (à compléter en deux exemplaires)

Le soussigné (prénom et nom)

domicilié, n°

après lecture du prospectus, déclare souscrire aux actions offertes :

Dans la tranche réservée aux investisseurs institutionnels

Nombre d'actions¹ à un prix inférieur ou égal (en €) à

.....

.....

Dans la tranche réservée aux particuliers : ouverte à tous les investisseurs

..... actions² au cours publié dans la presse (vers)
le 27 juin 2006 comme suit

Le prix de l'offre, qui sera déterminé par le biais d'une procédure de constitution d'un carnet d'ordres (bookbuilding) avec des investisseurs internationaux dans une fourchette de prix mais qui, pour les particuliers, ce prix n'excèdera jamais la fourchette haute du prix initial publié vers le 10 juin 2006, majoré de la taxe sur les opérations de bourse (0,17%) mais plafonné à 500 euros, doit être débité de mon compte N°, à la date de paiement, qui est prévue pour le 30 juin 2006.

J'aimerais que ces actions offertes :

me soient remises sous la forme d'actions au PORTEUR³

soient INSCRITES A MON NOM au registre des actions de la Société.

soient déposées sur mon compte titres N° auprès de

Fait en deux exemplaires, à, le 2006

Fait en deux exemplaires, à

Le souscripteur

¹ Indiquez le nombre d'actions offertes désiré

² Indiquez le nombre d'actions offertes désiré

³ Le coût de la livraison physique figure au paragraphe 2.12.4 « Taxe sur la livraison physique d'actions au porteur »

Cochez la case appropriée



LA SOCIETE

OncoMethylome Sciences SA

Siège Social
Tour 5 GIGA
Avenue de l'Hôpital 11
4000 Liège
Belgique

CONSEIL JURIDIQUE DE LA SOCIÉTÉ

Baker & McKenzie SCRL

Avenue Louise 149 - 1050 Bruxelles
Belgique

COMMISSAIRE DE LA SOCIÉTÉ

BDO Atrio Bedrijfsrevisoren CVBA / Réviseurs d'Entreprises SCRL

Boulevard de la Woluwe 60 - 1200 Woluwe Saint-Lambert
Belgique

LEAD MANAGERS

Fortis Bank NV/SA

Montagne du Parc 3 - 1000 Bruxelles
Belgique

ING Belgium NV/SA

Avenue Marnix 24 - 1000 Bruxelles
Belgique

CONSEIL JURIDIQUE DES LEAD MANAGERS

STIBBE SCRL

Rue Henri Wafelaerts 47-51 - 1060 Bruxelles
Belgique

CO-MANAGER

Kempen & Co Corporate Finance B.V.

Beethovenstraat 300 - 1077 W2 Amsterdam
Pays-Bas

Notes

Notes
