



Société anonyme au capital de 605 980,90 francs suisses
Siège social : 18 chemin des Aulx – 1228 Plan-les-Ouates – Genève – Suisse
CHE-112.754.833 Registre du commerce de Genève

PROSPECTUS

mis à la disposition du public à l'occasion :

- de l'admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris (« **Euronext Paris** ») des actions existantes composant le capital de la société GeNeuro SA (la « **Société** »), et
- du placement, dans le cadre d'une offre à prix ouvert auprès du public en France et d'un placement global principalement auprès d'investisseurs institutionnels en France et hors de France, de 2 450 000 actions nouvelles à émettre dans le cadre d'une augmentation de capital avec renonciation au droit préférentiel de souscription à souscrire en numéraire par voie d'offre au public pouvant être porté à un nombre maximum de 3 240 125 actions nouvelles en cas d'exercice intégral d'une clause d'extension et d'une option de surallocation (soit à titre indicatif, environ 35 millions d'euros, pouvant être porté à environ 46,3 millions d'euros en cas d'exercice intégral de la clause d'extension et de l'option de surallocation, sur la base d'un prix égal au point médian de la fourchette indicative du Prix de l'Offre, soit 14,30 euros), et de leur admission aux négociations sur Euronext Paris.

Durée de l'offre à prix ouvert : du 31 mars 2016 au 13 avril 2016 (inclus)

Durée du placement global : du 31 mars 2016 au 14 avril 2016 (inclus)

Fourchette indicative du prix applicable à l'offre à prix ouvert et au placement global :

entre 12,65 euros et 15,95 euros par action

Le prix de l'offre à prix ouvert et du placement global pourra être fixé en dessous de 12,65 euros par action. En cas de modification de la borne supérieure de la fourchette indicative de prix susvisée ou de fixation du prix au-dessus de 15,95 euros par action, les ordres émis dans le cadre de l'offre à prix ouvert pourront être révoqués pendant au moins 2 jours de bourse.



AUTORITÉ
DES MARCHÉS FINANCIERS

En application des articles L. 412-1 et L. 621-8 du code monétaire et financier et de son règlement général, notamment de ses articles 211-1 à 216-1, l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** ») a apposé le visa n° 16-106 en date du 30 mars 2016 sur le présent prospectus. Ce prospectus a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

Le visa, conformément aux dispositions de l'article L. 621-8-1-I du code monétaire et financier, a été attribué après que l'AMF a vérifié que le document est complet et compréhensible et que les informations qu'il contient sont cohérentes. Il n'implique ni approbation de l'opportunité de l'opération, ni authentification des éléments comptables et financiers présentés.

Des exemplaires de ce Prospectus sont disponibles sans frais au siège social de GeNeuro, 18 chemin des Aulx, 1228 Plan-les-Ouates, Genève (Suisse). Le Prospectus peut également être consulté sur le site Internet de GeNeuro (www.geneuro.com) et sur celui de l'AMF (www.amf-france.org).



*Coordinateur Global
Chef de File et Teneur de Livre Associé*



Chef de File et Teneur de Livre Associé

REMARQUES GÉNÉRALES

Dans le présent prospectus (le « **Prospectus** »), sauf indication contraire, le terme « **Société** » ou « **GeNeuro** » désigne la société GeNeuro SA et le terme « **Groupe** » désigne la Société et sa filiale française, GeNeuro Innovation SAS (« **GeNeuro Innovation** »).

Le Prospectus comprend deux parties : (i) la première partie correspond à l'Annexe I du Règlement 809/2004 et (ii) la seconde partie correspond à l'Annexe III du Règlement 809/2004.

Le Prospectus contient des indications sur les objectifs du Groupe. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que « penser », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entend », « devrait », « ambitionner », « estimer », « croire », « souhaite », « pourrait », etc. Ces informations sont fondées sur des données, hypothèses et estimations considérées comme raisonnables par la Société. Elles sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiées en raison des incertitudes liées notamment aux aléas de toute activité ainsi qu'à l'environnement économique, financier, concurrentiel, réglementaire et climatique.

Par ailleurs, la réalisation des objectifs du Groupe suppose le succès de sa stratégie qui est présentée à la section 6.1.2 de la première partie du Prospectus. La Société ne prend aucun engagement et ne donne aucune garantie sur la réalisation des objectifs figurant dans le Prospectus.

Les investisseurs sont invités à prendre attentivement en considération les facteurs de risques décrits au Chapitre 4 « Facteurs de risques » de la première partie du Prospectus et au Chapitre 2 « Facteurs de risques liés à l'offre » de la seconde partie du Prospectus avant de prendre leur décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet négatif sur les activités, la situation, les résultats financiers du Groupe ou ses perspectives. En outre, d'autres risques, non encore actuellement identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient perdre tout ou partie de leur investissement.

Le Prospectus contient également des informations relatives aux marchés sur lesquels le Groupe est présent, dont certaines ont été obtenues auprès de sources externes à la Société. Sauf indication contraire, les informations relatives aux marchés dans lesquels le Groupe intervient ou à son positionnement concurrentiel contenues dans le Prospectus proviennent d'estimations internes de la Société. Ces estimations internes se fondent sur des rapports d'analystes, études spécialisées, publications du secteur, toutes autres informations publiées par des sociétés d'études de marché, de sociétés et d'organismes publics, ainsi que sur la connaissance interne du marché par la Société. Bien que ces informations soient considérées comme fiables, elles n'ont pas été vérifiées de manière indépendante par la Société. Par ailleurs, compte tenu des changements très rapides qui marquent, en France et dans le monde, le secteur dans lequel le Groupe intervient, il est possible que ces informations s'avèrent erronées ou ne soient plus à jour. Les activités du Groupe pourraient en conséquence évoluer de manière différente de celle décrite dans le Prospectus. La Société ne s'engage à publier aucune mise à jour des informations qui y sont contenues excepté dans le cadre de toute obligation légale ou réglementaire qui lui serait applicable.

Un glossaire définissant certains termes techniques contenus dans le Prospectus ainsi qu'un index des abréviations utilisées figurent à l'Annexe 1 du Prospectus.

Le Prospectus a été préparé sur la base des comptes historiques annuels du Groupe pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015.

TABLE DES MATIERES

REMARQUES GÉNÉRALES	2
TABLE DES MATIERES	4
RÉSUMÉ DU PROSPECTUS.....	9
PREMIERE PARTIE	28
CHAPITRE 1 PERSONNES RESPONSABLES DU PROSPECTUS.....	29
1.1 RESPONSABLE DU PROSPECTUS	29
1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU PROSPECTUS	29
1.3 RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE	29
CHAPITRE 2 CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....	30
2.1 COMMISSAIRE (REVISEUR) AUX COMPTES TITULAIRE	30
2.2 COMMISSAIRE (REVISEUR) AUX COMPTES SUPPLEANT	30
CHAPITRE 3 INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	31
CHAPITRE 4 FACTEURS DE RISQUES.....	33
4.1 RISQUES LIES AUX PRODUITS, AU MARCHE ET A L'ACTIVITE DU GROUPE.....	34
4.2 RISQUES LIES A LA SOCIETE, AU GROUPE ET A SON ORGANISATION	42
4.3 RISQUES JURIDIQUES, REGLEMENTAIRES ET FISCAUX	51
4.4 RISQUES FINANCIERS	57
4.5 RISQUE DE CREDIT OU DE CONTREPARTIE.....	62
4.6 ASSURANCES ET COUVERTURES DES RISQUES	62
CHAPITRE 5 INFORMATIONS RELATIVES A LA SOCIETE ET AU GROUPE	65
5.1 HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE ET DU GROUPE.....	65
5.2 INVESTISSEMENTS.....	67
CHAPITRE 6 APERÇU DES ACTIVITES DU GROUPE	68
6.1 PRESENTATION GENERALE	68
6.2 PRESENTATION DU MARCHE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES.....	74
6.3 UNE APPROCHE NOUVELLE CONTRE LES RETROVIRUS ENDOGENES HUMAINS.....	86
6.4 CARACTERISTIQUES DU GNBAC1 ET RESULTATS PRECLINIQUES.....	93
6.5 LE GNBAC1 : DEVELOPPEMENTS CLINIQUES A CE JOUR	98
6.6 DEVELOPPEMENT CLINIQUE PLANIFIE.....	105
6.7 PARTENARIAT CLÉ – SERVIER.....	108
6.8 LA PLATEFORME HERV ET LES INDICATIONS AUTRES QUE LA SCLEROSE EN PLAQUES	110
6.9 ORGANISATION DE LA SOCIÉTÉ	118
6.10 ÉVÉNEMENTS EXCEPTIONNELS AYANT INFLUENCE LES INFORMATIONS MENTIONNEES AUX PARAGRAPHES 6.1 ET 6.2	121
6.11 DEGRE DE DEPENDANCE DE LA SOCIETE A L'EGARD DE BREVETS, DE LICENCES, DE CONTRATS INDUSTRIELS, COMMERCIAUX OU FINANCIERS OU DE NOUVEAUX PROCEDES DE FABRICATION	121
6.12 ÉLÉMENTS SUR LESQUELS EST FONDÉE TOUTE DECLARATION DE LA SOCIETE CONCERNANT SA POSITION CONCURRENTIELLE	121
6.13 CADRE REGLEMENTAIRE	122

CHAPITRE 7 ORGANIGRAMME.....	142
7.1 ORGANIGRAMME	142
7.2 FILIALES ET PARTICIPATIONS	142
7.3 RESTRUCTURATIONS	142
CHAPITRE 8 PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS	143
8.1 SITES INDUSTRIELS, PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS.....	143
8.2 QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES POUVANT INFLUENCER L'UTILISATION, FAITE PAR LA SOCIETE, DE SES IMMOBILISATIONS CORPORELLES	143
CHAPITRE 9 EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT	144
9.1 SITUATION FINANCIERE.....	144
9.2 COMPARAISON DES COMPTES DES TROIS DERNIERS EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2013, 2014 ET 2015	151
9.3 RISQUES DE MARCHE DU GROUPE.....	157
CHAPITRE 10 TRESORERIE ET CAPITAUX.....	159
10.1 INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT.....	159
10.2 DESCRIPTION DES FLUX DE TRESORERIE DU GROUPE.....	161
10.3 CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT	163
10.4 INFORMATIONS CONCERNANT TOUTE RESTRICTION QUANT A L'UTILISATION DES CAPITAUX AYANT INFLUÉ SENSIBLEMENT OU POUVANT INFLUER SENSIBLEMENT, DE MANIÈRE DIRECTE OU INDIRECTE SUR L'ACTIVITÉ DU GROUPE.....	164
10.5 SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES POUR LES INVESTISSEMENTS FUTURS.....	164
10.6 ENGAGEMENTS HORS BILAN.....	165
CHAPITRE 11 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	166
11.1 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT.....	166
11.2 PROPRIETE INTELLECTUELLE	167
CHAPITRE 12 INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	185
12.1 EVOLUTIONS RECENTES DEPUIS LA CLOTURE DE L'EXERCICE 2015	185
12.2 TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE	185
CHAPITRE 13 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE	186
CHAPITRE 14 ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE	187
14.1 MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE.....	187
14.2 CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE	197
CHAPITRE 15 REMUNERATIONS ET AVANTAGES	199
15.1 REMUNERATIONS ET AVANTAGES DE TOUTE NATURE ATTRIBUES AUX MEMBRES DES ORGANES DE D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE	199
15.2 SOMMES PROVISIONNEES PAR LA SOCIETE ET SES FILIALES AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES DIRIGEANTS	204

15.3	PRETS ET GARANTIES ACCORDES AUX DIRIGEANTS	204
15.4	CADRE REGLEMENTAIRE ET STATUTAIRE RELATIF AUX REMUNERATIONS.....	204
CHAPITRE 16 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIETE		209
16.1	ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIETE.....	209
16.2	CONTRATS CONCLUS ENTRE LES MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION OU DE DIRECTION ET LA SOCIETE OU L'UNE DE SES FILIALES	212
16.3	FONCTIONNEMENT DES COMITES.....	213
16.4	DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE.....	217
16.5	CONTROLE INTERNE ET GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE.....	221
CHAPITRE 17 SALARIES		223
17.1	RESSOURCES HUMAINES	223
17.2	INTERESSEMENT ET PARTICIPATION DU PERSONNEL	224
CHAPITRE 18 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES		225
18.1	IDENTIFICATION DES ACTIONNAIRES	225
18.2	DROITS DE VOTE DES ACTIONNAIRES.....	226
18.3	PACTES D'ACTIONNAIRES, ENGAGEMENTS DE CONSERVATION ET CONCERTS.....	227
18.4	CONTROLE DE LA SOCIETE	227
18.5	ACCORDS SUSCEPTIBLES D'ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE DE LA SOCIETE	227
CHAPITRE 19 OPERATIONS AVEC LES APPARENTES		228
19.1	CONVENTIONS INTRA-GROUPE.....	228
19.2	OPERATIONS AVEC LES APPARENTES.....	228
19.3	RAPPORTS SPECIAUX DES REVISEURS	228
CHAPITRE 20 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE		229
20.1	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES.....	229
20.2	HONORAIRES DE L'AUDITEUR INDEPENDANT ET DES MEMBRES DE SON RESEAU PRIS EN CHARGE PAR LE GROUPE	274
20.3	DIVIDENDES	274
20.4	PROCEDURES JUDICIAIRES ET ARBITRALES	274
20.5	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE	274
CHAPITRE 21 INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.....		275
21.1	CAPITAL SOCIAL	275
21.2	STATUTS	281

CHAPITRE 22 CONTRATS IMPORTANTS	290
CHAPITRE 23 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS	292
CHAPITRE 24 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	293
CHAPITRE 25 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	294
SECONDE PARTIE	295
1 PERSONNES RESPONSABLES	296
1.1 RESPONSABLE DU PROSPECTUS.....	296
1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU PROSPECTUS	296
1.3 RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE	296
2 FACTEURS DE RISQUE LIÉS À L'OFFRE	297
2.1 LES ACTIONS DE LA SOCIETE N'ONT JAMAIS ETE NEGOCIEES SUR UN MARCHE FINANCIER ET SONT SOUMISES AUX FLUCTUATIONS DE MARCHE. UN MARCHE ACTIF POURRAIT NE PAS SE DEVELOPPER POUR LES ACTIONS DE LA SOCIETE	297
2.2 LE PRIX DE MARCHE DES ACTIONS DE LA SOCIETE EST SUSCEPTIBLE D'ETRE AFFECTE PAR UNE VOLATILITE IMPORTANTE	297
2.3 LA CESSION PAR LES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES D'UN NOMBRE IMPORTANT D'ACTIONS DE LA SOCIETE POURRAIT AVOIR UN IMPACT SIGNIFICATIF SUR LE PRIX DE MARCHE DES ACTIONS DE LA SOCIETE.....	297
2.4 LE PRINCIPAL ACTIONNAIRE DE LA SOCIETE CONTINUERA A DETENIR UN POURCENTAGE SIGNIFICATIF DU CAPITAL	298
2.5 LA NON-SIGNATURE OU LA RESILIATION DU CONTRAT DE GARANTIE ENTRAINERAIT L'ANNULATION DE L'OFFRE	298
2.6 LES ACTIONNAIRES POURRAIENT NE PAS REALISER DE PRIME DE CONTROLE EN CAS DE CHANGEMENT DE CONTROLE DE LA SOCIETE DANS LA MESURE OU LES REGLEMENTATIONS DE DROIT FRANÇAIS ET DE DROIT SUISSE EN MATIERE D'OFFRE PUBLIQUE D'ACQUISITION OBLIGATOIRE NE TROUVENT PAS A S'APPLIQUER	298
2.7 LES TERMES JURIDIQUES DE DROIT SUISSE NE REVETENT PAS NECESSAIREMENT LE MEME SENS QU'EN DROIT FRANÇAIS.....	299
2.8 IL N'EST PAS PREVU D'INITIER UNE POLITIQUE DE VERSEMENT DE DIVIDENDE A COURT ET MOYEN TERME COMPTE TENU DU STADE DE DEVELOPPEMENT DE LA SOCIETE.....	299
3 INFORMATIONS DE BASE.....	300
3.1 DECLARATION SUR LE FONDS DE ROULEMENT NET.....	300
3.2 CAPITAUX PROPRES ET ENDETTEMENT	300
3.3 INTERET DES PERSONNES PHYSIQUES ET MORALES PARTICIPANT A L'OFFRE	301
3.4 RAISONS DE L'OFFRE ET UTILISATION PREVUE DU PRODUIT NET DE L'OPERATION	301
4 INFORMATIONS SUR LES VALEURS MOBILIÈRES DEVANT ÊTRE OFFERTES ET ADMISES À LA NÉGOCIATION	302
4.1 NATURE, CATEGORIE ET DATE DE JOUSSANCE DES ACTIONS OFFERTEES ET ADMISES A LA NEGOCIATION	302
4.2 DROIT APPLICABLE ET TRIBUNAUX COMPETENTS	302
4.3 FORME ET DETENTION DES ACTIONS	303
4.4 DEVISE	303
4.5 DROITS ATTACHES AUX ACTIONS	303

4.6	AUTORISATIONS	304
4.7	DATE PREVUE DE REGLEMENT-LIVRAISON DES ACTIONS	306
4.8	RESTRICTIONS A LA LIBRE NEGOCIABILITE DES ACTIONS DE LA SOCIETE	306
4.9	REGLEMENTATION FRANÇAISE ET SUISSE EN MATIERE D'OFFRES PUBLIQUES D'ACQUISITIONS OBLIGATOIRES	306
4.10	OFFRES PUBLIQUES D'ACHAT INITIEES PAR DES TIERS SUR LE CAPITAL DE LA SOCIETE DURANT LE DERNIER EXERCICE ET L'EXERCICE EN COURS.....	306
4.11	INFORMATIONS REQUISES PAR LA LEGISLATION SUISSE.....	306
4.12	FISCALITE.....	307
5	CONDITIONS DE L'OFFRE	314
5.1	CONDITIONS DE L'OFFRE, CALENDRIER PREVISIONNEL ET MODALITES DE SOUSCRIPTION	314
5.2	PLAN DE DISTRIBUTION ET ALLOCATION DES VALEURS MOBILIERES	319
5.3	FIXATION DU PRIX	322
5.4	PLACEMENT ET GARANTIE	324
6	ADMISSION À LA NÉGOCIATION ET MODALITÉS DE NÉGOCIATION	326
6.1	ADMISSION AUX NEGOCIATIONS.....	326
6.2	PLACE DE COTATION	326
6.3	OFFRE CONCOMITANTE D'ACTIONS	326
6.4	CONTRAT DE LIQUIDITE.....	326
6.5	STABILISATION.....	326
7	DÉTENTEURS DE VALEURS MOBILIÈRES SOUHAITANT LES VENDRE	327
7.1	PERSONNES OU ENTITES SOUHAITANT VENDRE DES TITRES DE CAPITAL OU DES VALEURS MOBILIERES DONNANT ACCES AU CAPITAL DE LA SOCIETE	327
7.2	NOMBRE ET CATEGORIE DES VALEURS MOBILIERES OFFERTEES PAR LES DETENTEURS DE VALEURS MOBILIERES SOUHAITANT LES VENDRE	327
7.3	ENGAGEMENTS D'ABSTENTION ET DE CONSERVATION DES TITRES	327
8	DÉPENSES LIÉES À L'OFFRE	328
9	DILUTION.....	329
9.1	IMPACT DE L'EMISSION D'ACTIONS NOUVELLES SUR LES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDES DU GROUPE.....	329
9.2	MONTANT ET POURCENTAGE DE LA DILUTION RESULTANT DE L'EMISSION D'ACTIONS NOUVELLES.....	329
9.3	REPARTITION DU CAPITAL SOCIAL	330
10	INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES	331
10.1	CONSEILLERS AYANT UN LIEN AVEC L'OPERATION.....	331
10.2	AUTRES INFORMATIONS VERIFIEES PAR LES COMMISSAIRES AUX COMPTES.....	331
10.3	RAPPORT D'EXPERT.....	331
10.4	INFORMATIONS CONTENUES DANS LE PROSPECTUS PROVENANT D'UNE TIERCE PARTIE	331
	ANNEXE 1 – GLOSSAIRE.....	332

RÉSUMÉ DU PROSPECTUS

Le résumé se compose d'une série d'informations clés, désignées sous le terme d'« Éléments », qui sont présentés en cinq sections A à E numérotées de A.1 à E.7.

Ce résumé contient l'ensemble des Éléments devant figurer dans le résumé d'un prospectus relatif à cette catégorie de valeurs mobilières et à ce type d'émetteur. Tous les Éléments ne devant pas être renseignés, la numérotation des Éléments dans le présent résumé n'est pas continue.

Il est possible qu'aucune information pertinente ne puisse être fournie au sujet d'un Élément donné qui doit figurer dans le présent résumé du fait de la catégorie de valeurs mobilières et du type d'émetteur concerné. Dans ce cas, une description sommaire de l'Élément concerné figure dans le résumé avec la mention « Sans objet ».

Section A – Introduction et avertissement	
A.1	<p>Avertissement au lecteur</p> <p>Ce résumé doit être lu comme une introduction au Prospectus.</p> <p>Toute décision d'investir dans les valeurs mobilières qui font l'objet de l'offre au public et dont l'admission aux négociations sur un marché réglementé est demandée doit être fondée sur un examen exhaustif du Prospectus par l'investisseur.</p> <p>Lorsqu'une action concernant l'information contenue dans le Prospectus est intentée devant un tribunal, l'investisseur plaignant peut, selon la législation nationale des États membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen, avoir à supporter les frais de traduction du Prospectus avant le début de la procédure judiciaire.</p> <p>Les personnes qui ont présenté le résumé, y compris le cas échéant sa traduction, n'engagent leur responsabilité civile que si le contenu du résumé est trompeur, inexact ou contradictoire par rapport aux autres parties du Prospectus ou s'il ne fournit pas, lu en combinaison avec les autres parties du Prospectus, les informations clés permettant d'aider les investisseurs lorsqu'ils envisagent d'investir dans ces valeurs mobilières.</p>
A.2	<p>Consentement de l'émetteur sur l'utilisation du Prospectus</p> <p>Sans objet.</p>

Section B – Informations sur l'émetteur	
B.1	<p>Dénomination sociale et nom commercial</p> <p>GeNeuro (la « Société », et avec sa filiale GeNeuro Innovation SAS, le « Groupe »).</p>
B.2	<p>Siège social / Forme juridique / Droit applicable / Pays d'origine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Siège social : 18, chemin des Aulx, 1228 Plan-les-Ouates, Genève (Suisse). - Forme juridique : société anonyme. - Droit applicable : droit suisse. - Pays d'origine : Suisse.
B.3	<p>Nature des opérations et principales activités</p> <p>GeNeuro est une société biopharmaceutique de stade clinique qui se concentre sur le développement de nouveaux traitements contre la sclérose en plaques (SEP) et d'autres maladies potentiellement induites par des rétrovirus endogènes humains (Human Endogenous Retroviruses ou HERV). Le candidat thérapeutique le plus</p>

	<p>avancé de GeNeuro, le GNbAC1, est un anticorps monoclonal humanisé qui neutralise une protéine du HERV dénommée MSRV-Env. Cette protéine a été identifiée comme un facteur potentiellement clé dans l'alimentation des composantes inflammatoires et neurodégénératives de la SEP. La Société estime que le GNbAC1 est le premier candidat thérapeutique contre un facteur supposé causal de la SEP et a, à ce titre, le potentiel d'offrir un traitement sûr et efficace qui n'affecte pas le système immunitaire du patient et pourrait freiner ou même stopper la progression de la maladie dans toutes les formes de la SEP.</p> <p>La Société dispose d'une expertise reconnue dans le domaine des HERV et est propriétaire ou le licencié exclusif d'un portefeuille de 16 familles de brevets couvrant l'Europe, les Etats-Unis et d'autres grands marchés.</p> <p><u>L'approche de GeNeuro pour traiter la SEP</u></p> <p>GeNeuro développe une nouvelle approche contre la SEP en cherchant à bloquer à la source les composantes inflammatoires et neurodégénératives de la maladie, plutôt que d'interférer avec la réponse immunitaire de l'organisme. Cette approche nouvelle résulte de 25 années de recherches sur HERV dont 15 au sein du groupe Mérieux et de l'INSERM avant la création de GeNeuro en 2006.</p> <p>Des études immuno-histologiques ont démontré la présence d'une protéine de la famille des HERV, le MSRV-Env, dans les lésions, aussi appelées plaques, du cerveau de tous les patients atteints de la SEP examinés à ce jour. Du premier au dernier stade des plaques, quelle que soit la forme de la SEP, ces études ont montré que le niveau d'expression de MSRV-Env est en corrélation avec le niveau d'activité de ces plaques. Des études précliniques ont démontré que MSRV-Env a un rôle pathologique en agissant sur deux des principaux aspects de la maladie avec (i) une action pro-inflammatoire via une interaction avec le récepteur TLR4, qui fait partie de la réponse immunitaire innée, et (ii) une action neurodégénérative par inhibition de la différenciation de cellules précurseurs d'oligodendrocytes (OPC), bloquant ainsi le processus de réparation de la myéline.</p> <p>En outre, la protéine MSRV-Env trouvée chez les patients SEP peut induire des manifestations auto-immunes, une neuro-inflammation, une démyélinisation et une perte de mobilité chez les animaux, des symptômes que l'administration du GNbAC1 traite efficacement. La protéine MSRV-Env n'étant normalement pas exprimée chez l'humain et ne jouant aucun rôle connu dans les fonctions physiologiques, les médicaments qui ciblent les protéines MSRV-Env devraient être bien tolérés, comme cela a été le cas jusqu'à ce jour dans les essais cliniques du GNbAC1.</p> <p><u>Des résultats prometteurs à ce jour pour la SEP en clinique</u></p> <p>GeNeuro a réalisé deux essais cliniques de Phase I avec le GNbAC1 chez des volontaires sains pour déterminer le profil de sécurité de l'anticorps. Le GNbAC1 a été bien toléré lors de ces essais, tous les effets indésirables observés étaient faibles ou modérés. Ces essais ont également confirmé la faisabilité d'une stratégie d'administration mensuelle du produit et la bonne pénétration du GNbAC1 dans le cerveau, y compris chez les volontaires sains qui présentent une barrière hémato-encéphalique intacte.</p> <p>GeNeuro a également mené une étude de Phase IIa d'une durée d'un an sur un échantillon réduit de dix patients atteints de SEP, dont neuf présentaient une forme de SEP progressive et une invalidité significative. Cet essai a confirmé l'innocuité du GNbAC1 dans la population cible de patients et permis d'observer des premiers signes de réponse thérapeutique qui devront toutefois être confirmés dans le cadre d'un essai clinique à plus grande échelle et avec placebo. Sur la base des IRM du cerveau réalisées, les huit patients qui ont achevé l'étude étaient radiologiquement stables à un an, sans nouvelles lésions, ni évolution des lésions existantes. L'échantillon a également affiché un score stable sur l'échelle de handicap (« EDSS ») tout au long des 12 mois de l'étude. Il faut rappeler que la petite taille de l'échantillon, le caractère non-aveugle de l'évaluation, la courte période d'observation ainsi que l'inclusion de patients en phases progressives</p>
--	--

	<p>primaires et secondaires ne permettent pas de tirer des conclusions sur l'efficacité du GNbAC1.</p> <p><u>Partenariat Servier</u></p> <p>Sur la base de ces résultats cliniques encourageants, GeNeuro a conclu, en novembre 2014, un accord de collaboration et de licence avec Servier s'élevant à un montant global pouvant atteindre jusqu'à 362,5 millions d'euros pour continuer le développement du GNbAC1 dans la SEP.</p> <p>Selon les termes de l'accord, GeNeuro est responsable du développement du GNbAC1 jusqu'à l'achèvement de l'essai de Phase IIb, pour lequel Servier a accepté de verser à GeNeuro un montant total de 37,5 millions d'euros, en plusieurs paiements d'étapes (dont 25,5 millions d'euros déjà versés en 2014 et 2015 et 12 millions d'euros à venir au titre de paiement des coûts de développement lors de franchissement d'étape de la Phase IIb).</p> <p>Après les résultats de l'essai de Phase IIb, Servier aura l'option d'acquérir une licence pour le GNbAC1 dans la SEP sur tous les marchés hors Etats-Unis (qui ont représenté 66 % des ventes mondiales de médicaments SEP en 2014 selon EvaluatePharma) et hors Japon, deux pays pour lesquels GeNeuro conserve les droits. En cas et sous réserve de l'exercice de son option pour lequel il paiera 15 millions d'euros, Servier prendra le contrôle de l'étude de Phase III globale, sous certaines conditions (Europe et Etats-Unis relative au GNbAC1). Servier a aussi accepté de verser à GeNeuro des sommes pouvant s'élever à 325 millions d'euros au titre de paiements d'étapes dans le cadre du développement et de la commercialisation futurs du GNbAC1, ainsi que des redevances sur les ventes futures sur ses territoires. GeNeuro a également conservé les droits pour le développement du GNbAC1 pour toutes autres maladies induites par MSRV-Env. En outre, conformément à une convention d'option d'achat d'actions également conclue avec Servier en novembre 2014, Servier International B.V. (société détenue à 100% par Servier) a acquis le 11 décembre 2015 auprès d'Eclosion2 8,6 % des actions existantes de GeNeuro pour un montant de 15 millions d'euros.</p> <p><u>Plan de développement clinique pour le GNbAC1</u></p> <p>Afin de confirmer l'innocuité et l'efficacité du GNbAC1, GeNeuro a procédé au lancement d'un essai clinique de Phase IIb qui prévoit d'inclure 260 patients atteints de SEP RR dans 69 centres cliniques dans 13 pays européens. Les premiers patients devraient être recrutés durant le premier semestre 2016 et les résultats intermédiaires sont attendus fin 2017. Les résultats finaux après un an de traitement sont anticipés courant 2018.</p> <p>En 2016, GeNeuro prévoit également d'ouvrir des centres cliniques aux Etats-Unis dans le cadre de l'essai de Phase IIb en cours afin de permettre, si l'essai de Phase IIb est concluant, la préparation et le lancement d'un essai de Phase III couvrant à la fois l'Europe et les Etats-Unis.</p> <p>GeNeuro prévoit également de tester le GNbAC1, dans le cadre de plusieurs essais cliniques de preuve de concept de Phase II, dans d'autres indications caractérisées par d'importants besoins médicaux, des maladies où l'on détecte le MSRV-Env dans les tissus affectés, comme le diabète de type 1 (DT1) et la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). En outre, GeNeuro collabore avec de grands centres de recherche aux Etats-Unis et en Europe afin d'appliquer cette technologie au traitement d'autres maladies humaines où les HERV pourraient aussi jouer un rôle clé et qui sont encore incurables comme la sclérose latérale amyotrophique (SLA).</p>
--	--

		Programme	Préclinique	Phase I	Phase IIa	Phase IIb
		1. GNbAC1 Sclérose en plaques	260 patients / 69 centres sur l'indication SEP RR			 Partenariat SERVIER (hors-US & Japon)
		2. GNbAC1 PIDC	Feu vert du CHMP pour les essais de preuve de concept			
		3. GNbAC1 Diabète de type 1	Phase IIa en préparation			
		4. Autres produits & approches anti HERV-W				
		5. Autres approches anti- HERV (HERV-K dans SLA)				
B.4a	Principales tendances récentes ayant des répercussions sur l'émetteur et ses secteurs d'activité	<p>GeNeuro doit encore franchir de nombreuses étapes avant de pouvoir commercialiser le GNbAC1. Cette commercialisation ne pourra avoir lieu qu'après avoir passé avec succès les différentes phases cliniques, puis avoir obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).</p> <p>La Société estime que la commercialisation potentielle de son principal candidat médicament, le GNbAC1, dans l'indication de la SEP pourrait, en prenant en compte les calendriers de développement, d'obtention des autorisations réglementaires et de commercialisation usuellement observés pour les candidats médicaments, intervenir entre 2022 et 2024, sous réserve notamment, d'une part, du succès de l'essai de Phase IIb et, le cas échéant, d'un essai de Phase III, d'autre part, de l'absence d'événements venant retarder le bon déroulement de ces essais et, enfin, de l'absence de survenance d'autres événements qu'elle n'est pas en mesure d'identifier ou d'anticiper aujourd'hui.</p>				
		<p>Les différents résultats précliniques et cliniques obtenus confortent l'approche thérapeutique des MSRV-Env choisie par GeNeuro, qui se prépare à poursuivre le développement clinique du GNbAC1 au travers d'une étude de Phase IIb lancée en Europe, en novembre 2015, qui prévoit d'inclure 260 patients afin de réaffirmer le profil de sécurité du GNbAC1 et de démontrer son efficacité, avec les résultats couvrant les 6 premiers mois de l'étude prévus fin 2017. En 2016, GeNeuro prévoit également l'ouverture de centres aux Etats-Unis dans le cadre de cette étude pour préparer le lancement d'une étude internationale de Phase III incluant les Etats-Unis.</p>				
		<p>B.5 Groupe auquel l'émetteur appartient</p> <p>La Société détient une seule filiale détenue à 100%, GeNeuro Innovation SAS (France).</p>				
B.6	Principaux actionnaires	<p>Actionnariat</p> <p>A la date du visa sur le Prospectus, le capital social, s'élève à 605 980,90 CHF, divisé en 6 059 809 actions, dont 5 059 809 actions privilégiées quant au produit de liquidation et 100 000 actions ordinaires, toutes nominatives, d'une valeur nominale de 0,10 CHF, entièrement libérées et liées selon les statuts.</p> <p>L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société devant se réunir le jour de la détermination du prix des actions émises dans le cadre de l'Offre décidera la conversion des actions privilégiées existantes en actions ordinaires, la conversion des actions nominatives en actions au porteur et la division de la valeur nominale des actions de la Société par deux (et la</p>				

		<p>multiplication corrélative par deux du nombre d'actions composant le capital social) portant à 12 119 618 le nombre d'actions au porteur de la Société d'une valeur nominale de 0,05 CHF chacune, entièrement libérées, et toutes de même catégorie.</p> <p>A la suite de l'assemblée générale de la Société précitée, l'actionnariat de la Société se décomposera comme suit :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th><th colspan="2">Sur une base non diluée</th><th colspan="2">Sur une base pleinement diluée⁽¹⁾</th></tr> <tr> <th>Nombre d'actions</th><th>% du capital⁽²⁾</th><th>Nombre d'actions</th><th>% du capital⁽²⁾</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eclosion2 & Cie SCPC</td><td>6 367 608</td><td>52,54%</td><td>6 367 608</td><td>52,03%</td></tr> <tr> <td>Institut Mérieux</td><td>3 527 320</td><td>29,10%</td><td>3 527 320</td><td>28,82%</td></tr> <tr> <td>Groupe Servier</td><td>1 037 300</td><td>8,56%</td><td>1 307 300</td><td>8,48%</td></tr> <tr> <td>bioMérieux SA</td><td>938 334</td><td>7,74%</td><td>938 334</td><td>7,67%</td></tr> <tr> <td>Total investisseurs institutionnels</td><td>11 870 562</td><td>97,94%</td><td>11 870 562</td><td>97,00%</td></tr> <tr> <td>Hervé Perron</td><td>80 000</td><td>0,66%</td><td>110 000</td><td>0,90%</td></tr> <tr> <td>François Curtin</td><td>20 250</td><td>0,17%</td><td>80 250</td><td>0,66%</td></tr> <tr> <td>Aloïs B. Lang</td><td>20 250</td><td>0,17%</td><td>40 250</td><td>0,33%</td></tr> <tr> <td>Michel Dubois</td><td>48 446</td><td>0,40%</td><td>48 446</td><td>0,40%</td></tr> <tr> <td>Gordon S. Francis</td><td>30 000</td><td>0,25%</td><td>30 000</td><td>0,25%</td></tr> <tr> <td>Giacomo Di Nepi</td><td>15 000</td><td>0,12%</td><td>15 000</td><td>0,12%</td></tr> <tr> <td>Total administrateurs et membres de la direction</td><td>213 946</td><td>1,77%</td><td>323 946</td><td>2,65%</td></tr> <tr> <td>Total salariés</td><td>2 110</td><td>0,02%</td><td>10 110</td><td>0,08%</td></tr> <tr> <td><i>Autodétention</i></td><td>33 000</td><td>0,27%</td><td>33 000</td><td>0,27%</td></tr> <tr> <td>TOTAL</td><td>12 119 618</td><td>100,00%</td><td>12 237 618</td><td>100,00%</td></tr> </tbody> </table>		Sur une base non diluée		Sur une base pleinement diluée ⁽¹⁾		Nombre d'actions	% du capital ⁽²⁾	Nombre d'actions	% du capital ⁽²⁾	Eclosion2 & Cie SCPC	6 367 608	52,54%	6 367 608	52,03%	Institut Mérieux	3 527 320	29,10%	3 527 320	28,82%	Groupe Servier	1 037 300	8,56%	1 307 300	8,48%	bioMérieux SA	938 334	7,74%	938 334	7,67%	Total investisseurs institutionnels	11 870 562	97,94%	11 870 562	97,00%	Hervé Perron	80 000	0,66%	110 000	0,90%	François Curtin	20 250	0,17%	80 250	0,66%	Aloïs B. Lang	20 250	0,17%	40 250	0,33%	Michel Dubois	48 446	0,40%	48 446	0,40%	Gordon S. Francis	30 000	0,25%	30 000	0,25%	Giacomo Di Nepi	15 000	0,12%	15 000	0,12%	Total administrateurs et membres de la direction	213 946	1,77%	323 946	2,65%	Total salariés	2 110	0,02%	10 110	0,08%	<i>Autodétention</i>	33 000	0,27%	33 000	0,27%	TOTAL	12 119 618	100,00%	12 237 618	100,00%
	Sur une base non diluée			Sur une base pleinement diluée ⁽¹⁾																																																																																		
	Nombre d'actions	% du capital ⁽²⁾	Nombre d'actions	% du capital ⁽²⁾																																																																																		
Eclosion2 & Cie SCPC	6 367 608	52,54%	6 367 608	52,03%																																																																																		
Institut Mérieux	3 527 320	29,10%	3 527 320	28,82%																																																																																		
Groupe Servier	1 037 300	8,56%	1 307 300	8,48%																																																																																		
bioMérieux SA	938 334	7,74%	938 334	7,67%																																																																																		
Total investisseurs institutionnels	11 870 562	97,94%	11 870 562	97,00%																																																																																		
Hervé Perron	80 000	0,66%	110 000	0,90%																																																																																		
François Curtin	20 250	0,17%	80 250	0,66%																																																																																		
Aloïs B. Lang	20 250	0,17%	40 250	0,33%																																																																																		
Michel Dubois	48 446	0,40%	48 446	0,40%																																																																																		
Gordon S. Francis	30 000	0,25%	30 000	0,25%																																																																																		
Giacomo Di Nepi	15 000	0,12%	15 000	0,12%																																																																																		
Total administrateurs et membres de la direction	213 946	1,77%	323 946	2,65%																																																																																		
Total salariés	2 110	0,02%	10 110	0,08%																																																																																		
<i>Autodétention</i>	33 000	0,27%	33 000	0,27%																																																																																		
TOTAL	12 119 618	100,00%	12 237 618	100,00%																																																																																		
		<p>(1) Les chiffres figurant dans cette partie du tableau sont communiqués sur la base d'un capital pleinement dilué, c'est-à-dire en supposant l'exercice de chacune des options d'achat d'actions attribuée à ce jour et en prenant en compte la division de la valeur nominale des actions de la Société par deux.</p> <p>(2) Le nombre de droits de vote est égal au nombre d'actions détenues à l'exception des actions auto-détenues dont les droits de vote sont suspendus.</p>																																																																																				
		<p>A la date du présent Prospectus, Eclosion2 & Cie SCPC détient 52,68 % des droits de vote de la Société (le droit de vote étant suspendu pour les actions auto-détenues) et exerce ainsi un contrôle de fait sur l'assemblée générale.</p> <p>Toutefois, la Société estime qu'il n'y a pas de risque que ce contrôle soit exercé de manière abusive, le conseil d'administration de la Société étant composé majoritairement de membres considérés comme indépendants en application des critères du code de gouvernance economiesuisse auquel la Société s'est soumise.</p> <p>A la connaissance de la Société, il n'existe ni action de concert entre ses actionnaires, ni accord dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de son contrôle, étant précisé que la convention d'actionnaires signée entre les principaux actionnaires de la Société le 28 novembre 2014 et l'avenant à celle-ci du 11 décembre 2015, seront automatiquement résiliés à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.</p>																																																																																				

B.7	Informations financières historiques clés sélectionnées	<p>Informations financières</p> <p>Les tableaux ci-dessous sont extraits des états financiers consolidés audités du Groupe pour les exercices clos les 31 décembre 2015, 2014 et 2013, établis conformément aux normes IFRS (<i>International Financial Reporting Standards</i>) telles que publiées par l'IASB (<i>International Accounting Standards Board</i>) à la date de préparation des états financiers.</p> <p>L'attention des lecteurs est attirée sur les notes en annexe aux comptes de la Société présentés dans le Prospectus.</p> <p><i>Bilans simplifiés</i></p>																																																																																								
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 5px;">ETAT DE LA SITUATION FINANCIERE SIMPLIFIÉ</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">31.12.2015</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">31.12.2014</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">31.12.2013</th> </tr> <tr> <th style="text-align: left; padding: 5px;">IFRS (en milliers d'EUR)</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Audité</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Audité</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Audité</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;">TOTAL ACTIF</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">20,763.6</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">9,056.3</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">4,196.0</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;">Actifs non courants</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">218.1</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">166.5</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">252.2</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;"> <i>dont immobilisations incorporelles</i></td><td style="text-align: right; padding: 5px;">145.4</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">124.8</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">122.2</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;"> <i>dont immobilisations corporelles</i></td><td style="text-align: right; padding: 5px;">67.2</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">37.7</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">76.7</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;"> <i>dont actifs d'impôts différés</i></td><td style="text-align: right; padding: 5px;">5.5</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">4.0</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">53.3</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;">Actifs courants</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">20,545.5</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">8,889.8</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">3,943.8</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;"> <i>dont autres créances</i></td><td style="text-align: right; padding: 5px;">985.3</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">1,033.2</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">761.0</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;"> <i>dont actifs financiers courants (dépôts à terme)</i></td><td style="text-align: right; padding: 5px;">1,002.9</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">4,500.0</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">2,022.2</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;"> <i>dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i></td><td style="text-align: right; padding: 5px;">18,557.3</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">3,356.6</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">1,160.6</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;">TOTAL PASSIF</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">20,763.6</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">9,056.3</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">4,196.0</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;">Capitaux propres</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">1,694.4</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">6,240.2</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">2,708.6</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;">Passifs non courants</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">10,714.6</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">751.1</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">458.6</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;"> <i>dont engagements envers le personnel</i></td><td style="text-align: right; padding: 5px;">977.5</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">581.7</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">282.4</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;"> <i>dont dettes financières non courantes</i></td><td style="text-align: right; padding: 5px;">176.2</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">169.4</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">176.2</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;"> <i>dont produits constatés d'avance</i></td><td style="text-align: right; padding: 5px;">9,560.9</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">-</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">-</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;">Passifs courants</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">8,354.6</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">2,065.0</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">1,028.8</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;"> <i>dont dettes financières courantes</i></td><td style="text-align: right; padding: 5px;">-</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">-</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">310.9</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;"> <i>dont dettes fournisseurs</i></td><td style="text-align: right; padding: 5px;">1,884.5</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">1,034.2</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">411.4</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;"> <i>dont autres dettes courantes</i></td><td style="text-align: right; padding: 5px;">264.6</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">182.6</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">162.6</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;"> <i>dont produits constatés d'avance</i></td><td style="text-align: right; padding: 5px;">6,205.5</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">848.2</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">143.9</td></tr> </tbody> </table>	ETAT DE LA SITUATION FINANCIERE SIMPLIFIÉ	31.12.2015	31.12.2014	31.12.2013	IFRS (en milliers d'EUR)	Audité	Audité	Audité	TOTAL ACTIF	20,763.6	9,056.3	4,196.0	Actifs non courants	218.1	166.5	252.2	<i>dont immobilisations incorporelles</i>	145.4	124.8	122.2	<i>dont immobilisations corporelles</i>	67.2	37.7	76.7	<i>dont actifs d'impôts différés</i>	5.5	4.0	53.3	Actifs courants	20,545.5	8,889.8	3,943.8	<i>dont autres créances</i>	985.3	1,033.2	761.0	<i>dont actifs financiers courants (dépôts à terme)</i>	1,002.9	4,500.0	2,022.2	<i>dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	18,557.3	3,356.6	1,160.6	TOTAL PASSIF	20,763.6	9,056.3	4,196.0	Capitaux propres	1,694.4	6,240.2	2,708.6	Passifs non courants	10,714.6	751.1	458.6	<i>dont engagements envers le personnel</i>	977.5	581.7	282.4	<i>dont dettes financières non courantes</i>	176.2	169.4	176.2	<i>dont produits constatés d'avance</i>	9,560.9	-	-	Passifs courants	8,354.6	2,065.0	1,028.8	<i>dont dettes financières courantes</i>	-	-	310.9	<i>dont dettes fournisseurs</i>	1,884.5	1,034.2	411.4	<i>dont autres dettes courantes</i>	264.6	182.6	162.6	<i>dont produits constatés d'avance</i>	6,205.5	848.2	143.9
ETAT DE LA SITUATION FINANCIERE SIMPLIFIÉ	31.12.2015	31.12.2014	31.12.2013																																																																																							
IFRS (en milliers d'EUR)	Audité	Audité	Audité																																																																																							
TOTAL ACTIF	20,763.6	9,056.3	4,196.0																																																																																							
Actifs non courants	218.1	166.5	252.2																																																																																							
<i>dont immobilisations incorporelles</i>	145.4	124.8	122.2																																																																																							
<i>dont immobilisations corporelles</i>	67.2	37.7	76.7																																																																																							
<i>dont actifs d'impôts différés</i>	5.5	4.0	53.3																																																																																							
Actifs courants	20,545.5	8,889.8	3,943.8																																																																																							
<i>dont autres créances</i>	985.3	1,033.2	761.0																																																																																							
<i>dont actifs financiers courants (dépôts à terme)</i>	1,002.9	4,500.0	2,022.2																																																																																							
<i>dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	18,557.3	3,356.6	1,160.6																																																																																							
TOTAL PASSIF	20,763.6	9,056.3	4,196.0																																																																																							
Capitaux propres	1,694.4	6,240.2	2,708.6																																																																																							
Passifs non courants	10,714.6	751.1	458.6																																																																																							
<i>dont engagements envers le personnel</i>	977.5	581.7	282.4																																																																																							
<i>dont dettes financières non courantes</i>	176.2	169.4	176.2																																																																																							
<i>dont produits constatés d'avance</i>	9,560.9	-	-																																																																																							
Passifs courants	8,354.6	2,065.0	1,028.8																																																																																							
<i>dont dettes financières courantes</i>	-	-	310.9																																																																																							
<i>dont dettes fournisseurs</i>	1,884.5	1,034.2	411.4																																																																																							
<i>dont autres dettes courantes</i>	264.6	182.6	162.6																																																																																							
<i>dont produits constatés d'avance</i>	6,205.5	848.2	143.9																																																																																							
		<p><i>Compte de résultat simplifié</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 5px;">COMPTE DE RESULTAT SIMPLIFIÉ</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">31.12.2015</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">31.12.2014</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">31.12.2013</th> </tr> <tr> <th style="text-align: left; padding: 5px;">IFRS (en milliers d'EUR)</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Audité</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Audité</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Audité</th> </tr> <tr> <th></th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">12 mois</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">12 mois</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">12 mois</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;">Produits opérationnels</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">2,539.3</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">7,305.5</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">21.1</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;">Charges opérationnelles</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">(6,862.0)</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">(5,104.5)</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">(3,372.3)</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;">Résultat opérationnel</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">(4,322.7)</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">2,201.0</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">(3,351.2)</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;">Résultat net</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">(4,487.2)</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">1,776.4</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">(3,498.8)</td></tr> <tr> <td style="text-align: left; padding: 5px;"><i>Résultat net par action (EUR/action)</i></td><td style="text-align: right; padding: 5px;">(0.74)</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">0.30</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">(0.67)</td></tr> </tbody> </table>	COMPTE DE RESULTAT SIMPLIFIÉ	31.12.2015	31.12.2014	31.12.2013	IFRS (en milliers d'EUR)	Audité	Audité	Audité		12 mois	12 mois	12 mois	Produits opérationnels	2,539.3	7,305.5	21.1	Charges opérationnelles	(6,862.0)	(5,104.5)	(3,372.3)	Résultat opérationnel	(4,322.7)	2,201.0	(3,351.2)	Résultat net	(4,487.2)	1,776.4	(3,498.8)	<i>Résultat net par action (EUR/action)</i>	(0.74)	0.30	(0.67)																																																								
COMPTE DE RESULTAT SIMPLIFIÉ	31.12.2015	31.12.2014	31.12.2013																																																																																							
IFRS (en milliers d'EUR)	Audité	Audité	Audité																																																																																							
	12 mois	12 mois	12 mois																																																																																							
Produits opérationnels	2,539.3	7,305.5	21.1																																																																																							
Charges opérationnelles	(6,862.0)	(5,104.5)	(3,372.3)																																																																																							
Résultat opérationnel	(4,322.7)	2,201.0	(3,351.2)																																																																																							
Résultat net	(4,487.2)	1,776.4	(3,498.8)																																																																																							
<i>Résultat net par action (EUR/action)</i>	(0.74)	0.30	(0.67)																																																																																							

Tableau des flux de trésorerie simplifié

TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE SIMPLIFIE IFRS (en milliers d'EUR)	31.12.2015	31.12.2014	31.12.2013
	Audité 12 mois	Audité 12 mois	Audité 12 mois
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	11,840.8	2,949.1	(3,430.3)
<i>dont capacité d'autofinancement</i>	(4,089.0)	2,284.5	(3,302.8)
<i>dont variation du besoin en fonds de roulement</i>	15,954.8	1,065.0	(127.5)
<i>dont impôts payés</i>	(25.0)	(400.4)	-
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement (1)	3,485.8	(2,466.9)	(1,859.8)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement (2)	0.5	1,715.6	2,667.3
Variation de trésorerie	15,327.1	2,197.8	(2,622.8)
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	3,356.6	1,160.6	3,775.1
Incidence des variations des cours de change	(126.4)	(1.8)	8.3
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	18,557.3	3,356.6	1,160.6

- (1) Les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement sont essentiellement liés à la souscription ou au remboursement de dépôts à terme liquides.
- (2) Les flux de trésorerie liés aux activités de financement sont principalement liés à la réalisation d'augmentations de capital en 2013 et 2014.

Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles pour 2015 se sont élevées à 11,8 M€, qui comprennent principalement le paiement d'étape de 17,5 M€ reçu de Servier en décembre 2015 afin de financer les coûts de l'étude de Phase IIb diminué de la trésorerie utilisée par le Groupe au cours de l'exercice pour financer ses activités.

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles du Groupe au cours de l'exercice 2015 s'est élevée à 5,7 millions d'euros, qui équivaut aux flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles de la Société hors ajustement du paiement d'étape par Servier de 17,5 millions d'euros comptabilisé en flux de trésorerie lié aux activités opérationnelles. Une partie de la consommation de trésorerie est due au lancement de l'étude de Phase IIb pour le GNbAC1 ainsi qu'à la préparation de l'introduction en bourse de la Société, et ne sont donc pas récurrentes, mais la Groupe prévoit que son taux de consommation de trésorerie devrait augmenter dans un avenir proche dans la mesure où l'étude de Phase IIb a été lancée. En outre, les facteurs suivants continueront à contribuer à la consommation de trésorerie de la Société :

- certains de ses produits passeront du stade de développement préclinique à celui de développement clinique ;
- elle sera confrontée à un accroissement des exigences réglementaires pour la fabrication et les essais de ses candidats-médicaments (dont le GNbAC1 dans l'indication de la SEP qui est son seul produit en phase avancée de développement) ;
- elle commencera à payer les droits afférents au dépôt de demandes d'autorisations de mise sur le marché auprès des instances réglementaires (autres que celles relatives aux territoires pour lesquels Servier, s'agissant du GNbAC1 dans l'indication de la SEP, s'est engagé à les financer) ;
- elle accroîtra son portefeuille de produits en y ajoutant de nouveaux produits pour un futur développement ;
- elle versera des paiements d'étapes à des tiers (dont bioMérieux) qui lui ont ou auront déjà licencié leurs technologies ;
- elle développera ses activités de recherche et développement et achètera, le cas échéant, de nouvelles technologies, produits ou licences ;

		<ul style="list-style-type: none"> • elle développera ses activités aux Etats-Unis et/ou au Japon (en dehors de l'accord de licence conclu avec Servier) ; et • elle devra financer des frais de structure en rapport avec le développement de son activité.
B.8	Informations financières pro forma clés sélectionnées	Sans objet.
B.9	Prévision ou estimation du bénéfice	Sans objet : la Société ne publie pas de prévision ou d'estimation du bénéfice.
B.10	Réserves sur les informations financières historiques	Sans objet.
B.11	Fonds de roulement net	La Société atteste que, de son point de vue, son fonds de roulement net, avant la présente augmentation de capital, est suffisant au regard de ses obligations actuelles pour les douze prochains mois à compter de la date du visa sur le Prospectus.

Section C – Valeurs mobilières	
C.1	<p>Nature, catégorie et numéro d'identification des actions offertes et/ou admises aux négociations</p> <p>Les titres de la Société dont l'admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris (« Euronext Paris ») est demandée sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'ensemble des actions composant le capital social (en tenant compte de la division de la valeur nominale des actions de la Société par deux), soit 12 119 618 actions de 0,05 CHF de valeur nominale chacune, en ce compris 11 919 618 actions « A » et 200 000 actions « C » dont 33 000 auto-détenues qui seront toutes converties en actions ordinaires au porteur, à raison d'une action ordinaire pour chaque action privilégiée, par décision de l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires devant se réunir au jour de la détermination du prix des actions émises dans le cadre de l'Offre (les « Actions Existantes ») ; et – 2 450 000 actions nouvelles à émettre le jour de la détermination du prix des actions émises dans le cadre de l'Offre (telle que définie au E.3 du présent résumé) dans le cadre d'une augmentation de capital en numéraire avec renonciation au droit préférentiel de souscription par voie d'offre au public et de placement global, pouvant être porté à un maximum de 2 817 500 actions nouvelles en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension (telle que définie au E.1 du présent résumé) (ensemble, les « Actions Nouvelles ») et à un maximum de 3 240 125 actions nouvelles en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation (telle que définie au E.3 du présent résumé) (les actions résultant de l'exercice de l'Option de Surallocation, ci-après les « Actions Nouvelles Supplémentaires »). <p>Les Actions Nouvelles Supplémentaires et les Actions Nouvelles sont définies ensemble comme les « Actions Offertes ».</p> <p>A la date de première cotation des actions de la Société, ces dernières seront des actions au porteur de la Société, toutes de même catégorie.</p> <p>Code ISIN : CH0308403085</p> <p>Mnémonique : GNRO</p>

		<p>Compartiment du marché réglementé d'Euronext à Paris: B</p> <p>Secteur d'activité : 7211Z – Recherche – développement en biotechnologie</p> <p>Classification ICB : 4573 Biotechnology</p>
C.2	Devise d'émission	Euro
C.3	Nombre d'actions émises / Valeurs nominale des actions	<p>Un nombre de 2 450 000 actions pouvant être porté à un maximum de 2 817 500 actions en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension et à 3 240 125 actions en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation. L'émission des Actions Nouvelles sera décidé par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires devant se réunir au jour de la détermination du prix des actions émises dans le cadre de l'Offre soit, selon le calendrier indicatif, le 14 avril 2016. Les Actions Nouvelles Supplémentaires seront émises par le conseil d'administration de la Société en cas d'exercice de l'Option de Surallocation.</p> <p>Valeur nominale par action : 0,05 CHF.</p>
C.4	Droits attachés aux valeurs mobilières	<p>En l'état actuel de la législation suisse et des statuts de la Société, les principaux droits attachés aux Actions Existantes et aux Actions Nouvelles sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – droit à dividendes, – droit de vote, étant précisé que la mise en place de droits de vote double (au sens du droit français) n'est pas autorisée en droit suisse, – droit préférentiel de souscription en cas d'émission d'actions, de bons de participation ou d'emprunts convertibles ou à option, sous réserve de suppression dans les cas permis par la loi et les statuts de la Société, et – droit de participation à tout excédent en cas de liquidation.
C.5	Restriction imposée à la libre négociabilité des valeurs mobilières	Aucune clause statutaire ne limite la libre négociabilité des actions composant le capital de la Société.
C.6	Existence d'une demande d'admission à la négociation sur un marché réglementé	<p>L'admission de l'ensemble des actions de la Société est demandée sur le marché réglementé d'Euronext à Paris (Compartiment B).</p> <p>Les conditions de négociation de l'ensemble des actions seront fixées dans un avis d'Euronext qui devrait être diffusé le 14 avril 2016, selon le calendrier indicatif.</p> <p>La première cotation des Actions Existantes et des Actions Nouvelles de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris sur une ligne de cotation unique devrait avoir lieu le 14 avril 2016. Les négociations devraient débuter au cours de la séance de bourse du 15 avril 2016, sous forme de promesses d'actions jusqu'au 18 avril 2016 (inclus) conformément à l'article 6.8 des règles de marché harmonisées d'Euronext.</p> <p>Du 15 avril 2016 jusqu'à la date du règlement-livraison des Actions Nouvelles, qui devrait intervenir le 18 avril 2016, ces négociations s'effectueront sur une ligne de cotation unique intitulée « GENEURO AIW » et seront soumises à la condition suspensive de l'inscription au Journal du registre du commerce de Genève des réquisitions liées à l'émission des Actions Nouvelles.</p> <p>A compter du 19 avril 2016, l'intégralité des actions de la Société sera négociée sur une ligne de cotation unique intitulée « GENEURO ».</p> <p>Dans l'hypothèse où le Contrat de Garantie (tel que ce terme est défini à la</p>

		<p>section E.3 ci-dessous) ne serait pas signé, l'opération d'introduction en bourse de la Société et l'Offre seraient annulées. Dans l'hypothèse où le Contrat de Garantie serait résilié conformément à ses termes, l'opération d'introduction en bourse de la Société et l'Offre seraient rétroactivement annulées et toutes les négociations intervenues depuis la date des premières négociations seraient rétroactivement annulées qu'elles portent sur les Actions Existantes ou les Actions Nouvelles, chaque investisseur faisant son affaire personnelle du manque à gagner et des coûts résultant, le cas échéant, d'une telle annulation.</p> <p>Aucune demande d'admission aux négociations sur un autre marché réglementé n'a été formulée par la Société.</p>
C.7	Politique en matière de dividendes	<p>Au titre des cinq exercices sociaux clos respectivement les 31 décembre 2015, 31 décembre 2014, 31 décembre 2013, 31 décembre 2012, et 31 décembre 2011, la Société n'a procédé à aucune distribution de dividendes à ses actionnaires.</p> <p>La Société ne prévoit pas, à court et à moyen terme, de distribuer de dividendes.</p>

Section D – Risques		
<p>D.1 Principaux risques propres à l'émetteur ou à son secteur d'activité</p> <p>Risques liés à l'activité de la Société</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Risques liés au développement clinique et à l'utilisation des produits</i> <ul style="list-style-type: none"> - la Société a développé une approche nouvelle, en rupture avec les thérapies existantes dans le traitement de la SEP, dont le bénéfice thérapeutique n'est pas encore démontré, - le candidat-médicament le plus avancé de la Société, le GNbAC1, dans l'indication de la sclérose en plaques, pourrait ne jamais recevoir d'autorisation de mise sur le marché, - les essais cliniques de la Société, notamment pour son premier candidat-médicament, le GNbAC1, dans l'indication de la sclérose en plaques, pourraient être retardés ou ne pas se dérouler de manière satisfaisante, - les autres applications cliniques du GNbAC1 dans des maladies telles que la PIDC et le DT1 sont basées uniquement sur des travaux précliniques et la Société pourrait ne jamais réussir à développer d'autres traitements efficaces basés sur ses technologies, - la Société pourrait ne pas réussir à poursuivre le développement clinique du GNbAC1 aux Etats-Unis et/ou au Japon, - dans l'hypothèse où la Société n'obtiendrait pas les ressources nécessaires pour financer ses activités, elle ne serait alors pas en mesure de pouvoir développer, obtenir les autorisations réglementaires et commercialiser ses produits biopharmaceutiques avec succès, - la Société dépend quasi-exclusivement du succès de la technologie GNbAC1. La Société ne peut pas assurer qu'elle sera en mesure d'obtenir les autorisations réglementaires nécessaires ou commercialiser le GNbAC1 avec succès. • <i>Risques liés au marché et à la concurrence</i> <ul style="list-style-type: none"> - le succès commercial des produits de la Société n'est pas garanti, - le marché ciblé par la Société pourrait être <i>in fine</i> moins important qu'envisagé, 		

	<ul style="list-style-type: none"> - la société pourrait ne pas être concurrentielle sur son marché notamment du fait des nombreux concurrents sur le marché du traitement thérapeutique de la SEP. <p>• <i>Risques liés au développement commercial et stratégique de la Société</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - l'obtention des autorisations préalables à toute commercialisation est incertaine, - la Société pourrait ne pas réussir à poursuivre le développement commercial du GNbAC1 aux Etats-Unis et/ou au Japon, - le succès de la commercialisation des futurs produits de la Société dépendra de sa capacité à remporter l'adhésion de la communauté médicale, - les conditions de détermination du prix et du taux de remboursement des produits de la Société constitueront un facteur clé du succès commercial de la Société, - la Société dispose d'une expérience limitée de la vente, du marketing et de la distribution, - la Société pourrait rencontrer des difficultés à gérer sa croissance, ce qui pourrait nuire à ses résultats d'exploitation. <p>• <i>Risques de dépendance vis-à-vis de tiers</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - la principale source de revenus et de trésorerie opérationnelle de la Société est un accord de coopération avec Servier, - la Société est dépendante de ses prestataires de services pour l'aider dans les essais cliniques, la fabrication et la commercialisation de ses produits, - la Société s'appuie fortement sur ses collaborations scientifiques. <p>Risques juridiques :</p> <p>• <i>Risques liés au portefeuille de brevets</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - la Société pourrait être dans l'incapacité de maintenir ou protéger ses droits de propriété intellectuelle, - les produits et technologies de la Société pourraient contrefaire ou se voir reprocher de contrefaire des brevets ou des demandes de brevet détenus ou contrôlés par des tiers, - Si la Société ne respecte pas ses obligations au titre de l'accord de licence conclu avec bioMérieux, elle pourrait perdre des droits qui sont importants pour son activité. <p>• <i>Risques liés aux engagements d'ordre financier et de reporting dans le cadre du contrat de collaboration de développement avec Servier</i></p> <p>• <i>Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits</i></p> <p>• <i>Risques liés à la réglementation en matière d'environnement, de santé et de sécurité</i></p> <p>• <i>Risques liés aux lois américaines anti-corruption (anti-kickback), anti-fraude et anti-abus ou autres lois et règlements relatifs aux soins de santé</i></p> <p>Risques liés à l'organisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>la Société est dépendante de son personnel clé et elle doit continuer à attirer de nouvelles personnes qualifiées et retenir ses personnes clés</i> • <i>le développement de la Société dépendra de sa capacité à gérer sa croissance</i> • <i>les membres de la direction de la Société possèdent une expérience limitée dans</i>
--	---

		<p><i>la gestion d'une entreprise cotée et des exigences en matière de reporting et de conformité des sociétés cotées</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Risques liés à la mise en œuvre de l'initiative fédérale populaire « Contre l'immigration de masse » en Suisse</i> <p>Risques financiers :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Risques liés aux pertes historiques : la Société affiche des pertes d'exploitation depuis sa création et estime que cette situation devrait durer</i> • <i>Risque de taux</i> • <i>Risque de change</i> • <i>Risque de liquidité</i> • <i>Risques liés au crédit d'impôt-recherche</i> • <i>Risques liés à l'avance remboursable Bpifrance (anciennement OSEO)</i> • <i>Risque de non-report des déficits fiscaux futurs</i> • <i>Risque de dilution</i> • <i>Risque de crédit ou de contrepartie</i> <p>Risques industriels :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Risques liés à l'utilisation de matières dangereuses</i> • <i>Risques liés à la technologie GNbAC1 utilisée par la Société.</i>
D.3	Principaux risques propres aux actions émises	<p>Les principaux risques liés aux actions de la Société figurent ci-après :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les actions de la Société n'ont jamais été négociées sur un marché financier et sont soumises aux fluctuations de marché. Un marché actif pourrait ne pas se développer pour les actions de la Société admises aux négociations sur Euronext Paris, ce qui pourrait significativement affecter la liquidité et le prix de marché des actions de la Société ; – le prix de marché des actions de la Société est susceptible d'être affecté par une volatilité importante ; – la cession par les principaux actionnaires d'un nombre important d'actions à l'issue de la période de conservation de 365 jours à laquelle ils se sont engagés (sous réserve de l'accord des Garants) pourrait avoir un impact défavorable sur le prix de marché des actions de la Société ; – le principal actionnaire de la Société continuera à détenir un pourcentage significatif du capital et pourrait ainsi influer sur les activités ou les décisions prises par la Société ; – la non-signature ou la résiliation du Contrat de Garantie entraînerait l'annulation rétroactive de l'Offre ainsi que, le cas échéant, de toutes les négociations intervenues depuis la date des premières négociations, chaque investisseur faisant son affaire personnelle du manque à gagner et des coûts résultant, le cas échéant, d'une telle annulation ; – les actionnaires pourraient ne pas réaliser de prime de contrôle en cas de changement de contrôle de la Société dans la mesure où les réglementations française et suisse en matière d'offre publique d'acquisition obligatoire ne trouvent pas à s'appliquer ; – les termes juridiques de droit suisse ne revêtent pas nécessairement le même sens qu'en droit français ; – la Société n'entend pas adopter à court et moyen terme une politique de versement de dividende compte tenu de son stade de développement.

Section E – Offre		
E.1	Montant total du produit de l'Offre et estimation des dépenses totales liées à l'Offre	<p>Produit brut et produit net estimé de l'émission des Actions Nouvelles</p> <p>Le produit brut correspond au produit du nombre d'Actions Nouvelles et du Prix de l'Offre (tel que ce terme est défini à la section E.3 ci-dessous). Le produit net correspond au produit brut diminué des charges mentionnées ci-dessous. Celles-ci seront intégralement imputées sur la prime d'émission.</p> <p>Le produit brut et l'estimation du produit net de l'émission (hors taxes) sont, hors exercice de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation et sur la base d'un prix égal au point médian de la fourchette indicative du Prix de l'Offre (soit 14,30 euros), les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Produit brut : environ 35 millions d'euros - Dépenses liées à l'Offre : environ 2,9 millions d'euros - Produit net estimé : environ 32,1 millions d'euros. <p>En cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation et sur la base d'un prix égal au point médian de la fourchette indicative du Prix de l'Offre (soit 14,30 euros), le produit brut et l'estimation du produit net de l'émission seraient les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Produit brut : 46,3 millions d'euros - Dépenses liées à l'Offre : environ 3,7 millions d'euros - Produit net estimé : environ 42,6 millions d'euros.
E.2a	Raisons de l'Offre et utilisation prévue du produit de l'émission des Actions Nouvelles	<p>L'émission par la Société des Actions Nouvelles dont l'admission est demandée est destinée à lui fournir des moyens supplémentaires pour financer son développement, à savoir par ordre décroissant de priorité :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'ouverture de centres cliniques aux Etats-Unis dans le cadre de l'essai de Phase IIb pour le GNbAC1 dans l'indication de la SEP et le renforcement de liens avec les milieux académiques aux Etats-Unis pour 15 à 20% de la levée de fonds. Ces réalisations auront pour but de faciliter le lancement d'une étude de Phase III pour le GNbAC1 dans l'indication de la SEP aux Etats-Unis ; • la réalisation d'essais précliniques et cliniques de Phase II du GNbAC1 dans d'autres indications caractérisées par d'importants besoins médicaux, à savoir des maladies où l'on détecte le MSRV-Env dans les tissus affectés, comme le diabète de type 1 (DT1) et la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), ou d'autres maladies humaines où les HERV pourraient aussi jouer un rôle clé et qui sont encore incurables comme la sclérose latérale amyotrophique (SLA), ainsi que pour le renforcement des activités de recherche en coopération avec les milieux académiques pour 60 à 70% de la levée de fonds. Le nombre de projets qui seront poursuivis par la Société et le pourcentage de la levée de fonds qui leur sera alloué dépendra notamment du produit effectif de l'opération ; • le renforcement de la structure de la Société aux fins de la préparer à planifier et mener une étude de Phase III aux Etats-Unis pour 15 à 20% de la levée de fonds (comprenant notamment les salaires administratifs, les loyers, les frais de déplacement et les frais de conseils et consultants hors Recherche & Développement).
E.3	Modalités et conditions de l'Offre	<p>Nature et nombre des titres dont l'admission est demandée</p> <p>Les titres de la Société dont l'admission est demandée sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les 12 119 618 Actions Existantes ; – les 2 450 000 Actions Nouvelles qui seront émises dans le cadre de

	<p>l'Offre, pouvant être porté à un maximum de 2 817 500 Actions Nouvelles en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension ; et</p> <ul style="list-style-type: none"> – un maximum de 422 625 Actions Nouvelles Supplémentaires en cas d'exercice intégral de l'Option de Surallocation après exercice intégral de la Clause d'Extension. <p><i>Clause d'Extension</i></p> <p>En fonction de l'importance de la demande, la Société pourra, en accord avec les Garants (tels que définis ci-après), augmenter le nombre initial d'Actions Nouvelles d'un maximum de 15%, soit un maximum de 367 500 Actions Nouvelles (la « Clause d'Extension »).</p> <p><i>Option de Surallocation</i></p> <p>La Société consentira aux Garants une option de surallocation par laquelle elle s'engagera à émettre, si ces derniers l'exercent, un maximum de 422 625 Actions Nouvelles Supplémentaires, représentant au maximum 15 % des Actions Nouvelles après exercice intégral de la Clause d'Extension (l'« Option de Surallocation »).</p> <p>L'Option de Surallocation sera exerçable par les Garants du 14 avril au 13 mai 2016 (inclus).</p> <p><i>Structure de l'Offre</i></p> <p>La diffusion des Actions Offertes sera réalisée dans le cadre d'une offre globale (l'« Offre »), comprenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> – une offre au public en France réalisée sous la forme d'une offre à prix ouvert, principalement destinée aux personnes physiques (l'« Offre à Prix Ouvert » ou l' « OPO »), étant précisé que : <ul style="list-style-type: none"> – les ordres seront décomposés en fonction du nombre de titres demandés : fraction d'ordre A1 (de 1 action jusqu'à 250 actions incluses) et fraction d'ordre A2 (au-delà de 250 actions), – les fractions d'ordre A1 bénéficieront d'un traitement préférentiel par rapport aux fractions d'ordre A2 dans le cas où tous les ordres ne pourraient pas être entièrement satisfaits, – un placement global principalement destiné aux investisseurs institutionnels en France et dans certains pays (y compris aux États-Unis d'Amérique) (le « Placement Global »). <p>Si la demande exprimée dans le cadre de l'OPO le permet, le nombre d'Actions Offertes allouées en réponse aux ordres émis dans le cadre de l'OPO sera au moins égal à 10% des Actions Nouvelles (avant exercice éventuel de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation). Si la demande dans le cadre de l'OPO est inférieure à 10% des Actions Nouvelles, le solde non alloué dans le cadre de l'OPO sera offert dans le cadre du Placement Global.</p> <p><i>Fourchette indicative de Prix de l'Offre</i></p> <p>Le prix des Actions Offertes dans le cadre de l'OPO sera égal au prix des actions offertes dans le cadre du Placement Global (le « Prix de l'Offre »).</p> <p>La fourchette indicative de Prix de l'Offre est comprise entre 12,65 et 15,95 euros par action.</p> <p>Le Prix de l'Offre pourra être fixé en dehors de cette fourchette.</p> <p>En cas de modification à la hausse de la borne supérieure de la fourchette ou en cas de fixation du Prix de l'Offre au-dessus de la borne supérieure de la fourchette (initiale ou, le cas échéant, modifiée), la date de clôture de l'OPO sera reportée ou une nouvelle période de souscription à l'OPO sera ré-ouverte, selon le cas, de telle sorte qu'il s'écoule au moins deux jours de bourse entre la date de diffusion du communiqué de presse informant de cette modification et la nouvelle date de</p>
--	---

	<p>clôture de l’OPO. Les ordres émis dans le cadre de l’OPO avant la diffusion du communiqué de presse susvisé seront maintenus sauf s’ils ont été expressément révoqués avant la nouvelle date de clôture de l’OPO incluse.</p> <p>Le Prix de l’Offre pourra être librement fixé en dessous de la borne inférieure de la fourchette indicative de Prix de l’Offre (en l’absence d’impact significatif sur les autres caractéristiques de l’Offre).</p> <p><i>Méthodes de fixation du Prix de l’Offre</i></p> <p>Il est prévu que le Prix de l’Offre soit fixé le 14 avril 2016 selon le calendrier indicatif, étant précisé que cette date pourrait être reportée si les conditions de marché et les résultats de la construction du livre d’ordres ne permettent pas de fixer le Prix de l’Offre dans des conditions satisfaisantes. La date de fixation du Prix de l’Offre pourra également être avancée en cas de clôture anticipée de l’Offre à Prix Ouvert et du Placement Global. Le Prix de l’Offre résultera de la confrontation de l’offre des Actions Offertes dans le cadre du Placement Global et des demandes émises par les investisseurs, selon la technique dite de « construction du livre d’ordres » telle que développée par les usages professionnels.</p> <p><i>Date de jouissance des Actions Offertes</i></p> <p>Jouissance courante.</p> <p><i>Contrat de Garantie</i></p> <p>L’Offre fera l’objet d’un contrat de garantie et de placement (le « Contrat de Garantie ») conclu entre d’une part la Société et d’autre part Bryan, Garnier & Co et la Société Générale en qualité, respectivement, de coordinateur global, chef de file et teneur de livre associé et de chef de file et teneur de livre associé (les « Chefs de File et Teneurs de Livre Associés » ou les « Garants »), agissant non solidairement entre eux.</p> <p>La signature du Contrat de Garantie devrait intervenir le jour de la fixation du Prix de l’Offre (soit selon le calendrier indicatif le 14 avril 2016).</p> <p>Le Contrat de Garantie pourra être résilié par les Chefs de File et Teneurs de Livre Associés jusqu’à (et y compris) la date de règlement-livraison de l’Offre, sous certaines conditions et dans certaines circonstances, notamment en cas de survenance d’événements majeurs (tels que, notamment, événement d’ordre politique, financier, économique, bancaire ou monétaire, acte de guerre ou de terrorisme, action ou conflit militaire) ayant ou étant susceptibles d’avoir un effet qui, selon l’avis des Garants, après consultation de la Société, rendrait impraticable ou ne permettrait pas de recommander la réalisation de l’Offre.</p> <p><i>Stabilisation</i></p> <p>Aux termes du Contrat de Garantie, Bryan Garnier (ou toute entité agissant pour son compte), agissant en qualité d’agent stabilisateur au nom et pour le compte des Garants, pourra (mais ne sera en aucun cas tenu de) réaliser des opérations en vue de stabiliser ou soutenir le prix de marché des actions de la Société, lesquelles sont susceptibles d’affaiblir le prix de marché des actions et peuvent aboutir à la fixation d’un prix de marché plus élevé que celui qui prévaudrait en leur absence. En cas de mise en œuvre, de telles interventions pourront être réalisées, à tout moment, pendant une période de 30 jours calendaires à compter du jour de la fixation du Prix de l’Offre soit, selon le calendrier indicatif, du 14 avril 2016 au 13 mai 2016 (inclus).</p> <p><i>Calendrier indicatif de l’opération</i></p> <p>30 mars 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> - Visa de l’AMF sur le Prospectus
--	--

	<p>31 mars 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diffusion du communiqué de presse annonçant l'Offre - Diffusion de l'avis d'Euronext relatif à l'ouverture de l'OPO - Ouverture de l'OPO et du Placement Global <p>13 avril 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clôture de l'OPO à 17 heures (heure de Paris) pour les souscriptions aux guichets et à 20 heures (heure de Paris) pour celles par Internet <p>14 avril 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clôture du Placement Global à 12 heures (heure de Paris) (sauf clôture anticipée) - Fixation du Prix de l'Offre et exercice éventuel de la Clause d'Extension - Signature du Contrat de Garantie - Assemblée générale de la Société décidant l'émission des Actions Nouvelles et autorisant le conseil d'administration à émettre des Actions Nouvelles Supplémentaires en cas d'exercice ultérieur de l'Option de Surallocation - Diffusion du communiqué de presse indiquant le Prix de l'Offre, le nombre définitif d'Actions Nouvelles offertes, le nombre maximum d'Actions Nouvelles Supplémentaires et le résultat de l'Offre - Diffusion de l'avis d'Euronext relatif au résultat de l'Offre - Première cotation des actions de la Société sur Euronext Paris - Début de la période de stabilisation éventuelle <p>15 avril 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> - Début des négociations des actions de la Société sur Euronext Paris sous forme de promesses d'actions sur une ligne de cotation intitulée « GENEURO AIW » jusqu'au 18 avril 2016 inclus <p>18 avril 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> - Règlement-livraison de l'OPO et du Placement Global <p>19 avril 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> - Début des négociations des actions de la Société sur Euronext Paris sur une ligne de cotation unique intitulée « GENEURO » <p>13 mai 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> - Date limite d'exercice de l'Option de Surallocation et d'émission des Actions Nouvelles Supplémentaires - Fin de la période de stabilisation éventuelle <p><i>Modalités de souscription</i></p> <p>Les personnes désirant participer à l'OPO devront déposer leurs ordres auprès d'un intermédiaire financier habilité en France, au plus tard le 13 avril 2016 à 17 heures (heure de Paris) pour les souscriptions aux guichets et à 20 heures (heure de Paris) pour les souscriptions par Internet.</p> <p>Pour être pris en compte, les ordres émis dans le cadre du Placement Global devront être reçus par l'un des Garants au plus tard le 14 avril 2016 à 12 heures (heure de Paris) (sauf clôture anticipée).</p>
--	---

		<p>Établissements financiers introducteurs</p> <p>Coordinateur Global, Chef de File et Teneur de Livre Associé</p> <p>Bryan, Garnier & Co</p> <p>Chef de File et Teneur de Livre Associé</p> <p>Société Générale</p> <p>Engagements de souscriptions</p> <p>Institut Mérieux et Servier International B.V. (société détenue à 100% par Servier) se sont respectivement engagés à placer un ordre de souscription portant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour Servier International B.V., sur (i) 209 691 Actions Nouvelles (soit 8,56% du nombre d'actions nouvelles initialement offertes avant exercice éventuel de la Clause d'Extension), ce nombre étant augmenté (ii) en cas d'exercice de la Clause d'Extension, d'un nombre d'actions égal à 8,56% du nombre d'Actions Nouvelles effectivement émises dans le cadre d'un tel exercice (soit au total un montant maximum d'environ 3,85 millions d'euros) ; et, - pour l'Institut Mérieux, sur le nombre d'Actions Nouvelles offertes correspondant à un montant total de 6,5 millions d'euros (soit environ 18,6% du montant brut de l'Offre (hors exercice de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation) sur la base d'un prix égal au point médian de la fourchette de prix indicative du Prix de l'Offre, soit 14,30 euros). <p>Ces ordres ont vocation à être servis en priorité et intégralement, étant précisé qu'ils pourraient néanmoins être réduits dans le respect des principes d'allocation usuels (principalement dans l'hypothèse où les souscriptions recueillies dans le cadre de l'Offre seraient très supérieures au nombre des Actions Offertes).</p> <p>A la connaissance de la Société, à la date du visa sur le Prospectus, aucun autre de ses principaux actionnaires et membres du Conseil d'administration, n'a l'intention de passer d'ordres de souscription dans le cadre de l'Offre.</p> <p>Aucune autre personne n'a l'intention, à la connaissance de la Société, de passer un ordre de souscription de plus de 5%.</p>
E.4	Intérêt, y compris intérêt conflictuel, pouvant influer sensiblement sur l'Offre	Les Garants et/ou certains de leurs affiliés ont rendu et/ou pourront rendre à l'avenir, divers services bancaires, financiers, d'investissements, commerciaux et autres à la Société, ses affiliés ou actionnaires ou à ses mandataires sociaux, dans le cadre desquels ils ont reçu ou pourront recevoir une rémunération.
E.5	Nom de la Société émettrice et conventions de blocage	<p>Société émettrice</p> <p>GeNeuro SA</p> <p>Engagement d'abstention de la Société</p> <p>A compter de la date de signature du Contrat de Garantie et pendant 180 jours calendaires suivant la date de règlement-livraison, sous réserve de certaines exceptions usuelles.</p> <p>Engagement de conservation de tous les actionnaires et détenteurs d'options de la Société à la date du Prospectus</p> <p>A compter de la date du visa sur le Prospectus et jusqu'à 365 jours calendaires suivant la date de règlement-livraison des Actions Nouvelles de la Société, pour 100% de leurs actions (y compris celles résultant de l'exercice des options), sous réserve de certaines exceptions usuelles ; étant précisé que cet engagement ne porte que sur l'ensemble des actions et options de la Société qu'ils détiennent au jour de l'introduction en bourse.</p>

E.6		Montant et pourcentage de la dilution résultant immédiatement de l'Offre	Impact de l'émission d'actions nouvelles sur les capitaux propres de la Société		
			Quote-part des capitaux propres au 31 décembre 2015⁽¹⁾		
		(en euros par action)	Base non diluée	Base diluée⁽²⁾	
		Avant émission des Actions Nouvelles	0,140	0,174	
		Après émission de 2 450 000 Actions Nouvelles (hors exercice de la Clause d'Extension)	2,327	2,337	
		Après émission de 2 817 500 Actions Nouvelles (en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension)	2,598	2,606	
		Après émission de 3 240 125 Actions Nouvelles et Actions Nouvelles Supplémentaires (en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation)	2,895	2,900	

(1) En tenant compte de la division de la valeur nominale des actions de la Société par deux (et de la multiplication corrélatrice du nombre d'actions composant le capital social par deux) qui sera décidée par l'assemblée générale des actionnaires en date du 14 avril 2016.

(2) En tenant compte de l'exercice de l'intégralité des options attribuées par la Société donnant droit à la souscription d'un maximum de 118 000 actions nouvelles.

		<p><i>Montant et pourcentage de la dilution résultant de l'émission des Actions Nouvelles</i></p> <p>L'incidence de l'Offre sur la participation dans le capital de la Société d'un actionnaire qui détiendrait à la date du visa sur le Prospectus 1% du capital social de la Société et ne souscrivant pas à celle-ci (calculs effectués sur la base du nombre d'actions composant le capital de la Société à la date du visa sur le Prospectus⁽¹⁾) serait la suivante :</p>																		
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th colspan="2">Participation de l'actionnaire en %</th></tr> <tr> <th></th><th>Base non diluée</th><th>Base diluée⁽²⁾</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Avant émission des Actions Nouvelles</td><td>1,00%</td><td>0,99%</td></tr> <tr> <td>Après émission de 2 450 000 Actions Nouvelles hors exercice de la Clause d'Extension</td><td>0,83%</td><td>0,83%</td></tr> <tr> <td>Après émission de 2 817 500 Actions Nouvelles en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension</td><td>0,81%</td><td>0,81%</td></tr> <tr> <td>Après émission de 3 240 125 Actions Nouvelles et Actions Nouvelles Supplémentaires en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation</td><td>0,79%</td><td>0,78%</td></tr> </tbody> </table>		Participation de l'actionnaire en %			Base non diluée	Base diluée⁽²⁾	Avant émission des Actions Nouvelles	1,00%	0,99%	Après émission de 2 450 000 Actions Nouvelles hors exercice de la Clause d'Extension	0,83%	0,83%	Après émission de 2 817 500 Actions Nouvelles en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension	0,81%	0,81%	Après émission de 3 240 125 Actions Nouvelles et Actions Nouvelles Supplémentaires en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation	0,79%	0,78%
	Participation de l'actionnaire en %																			
	Base non diluée	Base diluée⁽²⁾																		
Avant émission des Actions Nouvelles	1,00%	0,99%																		
Après émission de 2 450 000 Actions Nouvelles hors exercice de la Clause d'Extension	0,83%	0,83%																		
Après émission de 2 817 500 Actions Nouvelles en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension	0,81%	0,81%																		
Après émission de 3 240 125 Actions Nouvelles et Actions Nouvelles Supplémentaires en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation	0,79%	0,78%																		
		<p>(1) En tenant compte de la division de la valeur nominale des actions de la Société par deux (et de la multiplication corrélative du nombre d'actions composant le capital social par deux) qui sera décidée par l'assemblée générale des actionnaires en date du 14 avril 2016.</p> <p>(2) En tenant compte de l'exercice de l'intégralité des options attribuées par la Société donnant droit à la souscription d'un maximum de 118 000 actions nouvelles.</p>																		
E.7	Dépenses facturées à l'investisseur par l'émetteur	Sans objet.																		

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE 1 PERSONNES RESPONSABLES DU PROSPECTUS

1.1 RESPONSABLE DU PROSPECTUS

Monsieur Jesús Martin-Garcia, président directeur général de GeNeuro.

1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU PROSPECTUS

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

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

Les informations financières présentées dans le présent prospectus ont fait l'objet d'un rapport de l'auditeur indépendant, figurant au Chapitre 20 de la première partie dudit document.

Le rapport d'audit de l'auditeur indépendant sur les états financiers établis selon les normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2015, 31 décembre 2014 et 31 décembre 2013 contient l'observation suivante : "Nous attirons votre attention sur la note 2.1 aux états financiers consolidés, paragraphe « Continuité d'exploitation », dans lequel la direction indique que la capacité de l'entité à poursuivre son exploitation dépend entre autres de sa capacité de trouver des fonds supplémentaires pour soutenir ses activités et de collaborer avec des partenaires de l'industrie pharmaceutique. Ces conditions révèlent l'existence d'une incertitude importante susceptible de jeter un doute important sur la capacité de l'entité à poursuivre son exploitation. Notre opinion ne comporte pas de réserve à l'égard de ce point". ».

Monsieur Jesús Martin-Garcia, président directeur général de GeNeuro.

1.3 RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE

Monsieur Miguel Payró
Directeur financier du Groupe
18 chemin des Aulx – 1228 Plan-les-Ouates – Genève – Suisse
Téléphone : +41 22 794 50 85
info@geneuro.com
www.geneuro.com

CHAPITRE 2 **CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES**

2.1 COMMISSAIRE (REVISEUR) AUX COMPTES TITULAIRE

L'organe de révision de la Société est :

PricewaterhouseCoopers SA
Avenue Giuseppe-Motta 50
CH-1202 Genève

Le réviseur responsable est M. Michael Foley.

PricewaterhouseCoopers SA, succursale Genève, est immatriculée au Registre du commerce et des sociétés de Genève sous le numéro CHE-390.062.005.

PricewaterhouseCoopers SA est membre d' « EXPERTsuisse » (association suisse des experts en audit, fiscalité et fiduciaire).

Nomination lors de l'assemblée générale du 11 mars 2016 pour une durée d'un (1) exercice social, mandat venant à expiration à l'issue de l'assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice social clos le 31 décembre 2016.

2.2 COMMISSAIRE (REVISEUR) AUX COMPTES SUPPLEMENTAIRE

Néant. GeNeuro est une société de droit suisse et la notion de commissaire aux comptes suppléant n'existe pas en Suisse.

CHAPITRE 3

INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Les informations financières sélectionnées et présentées ci-dessous sont extraites des états financiers du Groupe établis en normes *International Financial Reporting Standards* (« **IFRS** »), émises par le Conseil des normes comptables internationales (*International Accounting Standards Board*) figurant au Chapitre 20 de la première partie du Prospectus.

Ces données comptables et opérationnelles ci-après sélectionnées doivent être lues en relation avec les informations contenues aux Chapitres 9 « Examen de la situation financière et du résultat » et 10 « Trésorerie et capitaux » de la première partie du Prospectus.

ETAT DE LA SITUATION FINANCIERE SIMPLIFIE IFRS (en milliers d'EUR)	31.12.2015	31.12.2014	31.12.2013
	Audité	Audité	Audité
TOTAL ACTIF	20,763.6	9,056.3	4,196.0
Actifs non courants	218.1	166.5	252.2
dont immobilisations incorporelles	145.4	124.8	122.2
dont immobilisations corporelles	67.2	37.7	76.7
dont actifs d'impôts différés	5.5	4.0	53.3
Actifs courants	20,545.5	8,889.8	3,943.8
dont autres créances	985.3	1,033.2	761.0
dont actifs financiers courants (dépôts à terme)	1,002.9	4,500.0	2,022.2
dont trésorerie et équivalents de trésorerie	18,557.3	3,356.6	1,160.6
TOTAL PASSIF	20,763.6	9,056.3	4,196.0
Capitaux propres	1,694.4	6,240.2	2,708.6
Passifs non courants	10,714.6	751.1	458.6
dont engagements envers le personnel	977.5	581.7	282.4
dont dettes financières non courantes	176.2	169.4	176.2
dont produits constatés d'avance	9,560.9	-	-
Passifs courants	8,354.6	2,065.0	1,028.8
dont dettes financières courantes	-	-	310.9
dont dettes fournisseurs	1,884.5	1,034.2	411.4
dont autres dettes courantes	264.6	182.6	162.6
dont produits constatés d'avance	6,205.5	848.2	143.9
<hr/>			
COMPTE DE RESULTAT SIMPLIFIE IFRS (en milliers d'EUR)	31.12.2015	31.12.2014	31.12.2013
	Audité 12 mois	Audité 12 mois	Audité 12 mois
Produits opérationnels	2,539.3	7,305.5	21.1
Charges opérationnelles	(6,862.0)	(5,104.5)	(3,372.3)
Résultat opérationnel	(4,322.7)	2,201.0	(3,351.2)
Résultat net	(4,487.2)	1,776.4	(3,498.8)
Résultat net par action (EUR/action)	(0.74)	0.30	(0.67)

TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE SIMPLIFIE
IFRS (en milliers d'EUR)

31.12.2015 31.12.2014 31.12.2013
Audité Audité Audité
12 mois 12 mois 12 mois

Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	11,840.8	2,949.1	(3,430.3)
<i>dont capacité d'autofinancement</i>	(4,089.0)	2,284.5	(3,302.8)
<i>dont variation du besoin en fonds de roulement</i>	15,954.8	1,065.0	(127.5)
<i>dont impôts payés</i>	(25.0)	(400.4)	-
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement (1)	3,485.8	(2,466.9)	(1,859.8)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement (2)	0.5	1,715.6	2,667.3
Variation de trésorerie	15,327.1	2,197.8	(2,622.8)
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	3,356.6	1,160.6	3,775.1
Incidence des variations des cours de change	(126.4)	(1.8)	8.3
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	18,557.3	3,356.6	1,160.6

La Société a signé un contrat de collaboration de développement et d'option pour une licence avec Les Laboratoires Servier (« **Servier** ») en novembre 2014 (voir Chapitre 22 « Contrats importants » de la première partie du Prospectus). A ce titre, la Société a reçu en décembre 2014 un premier paiement de 8 millions d'euros (« **M€** »), générant un produit opérationnel de 7,3 M€ au cours de l'exercice 2014 et 0,7 M€ au cours de l'exercice 2015, ainsi qu'un premier paiement d'étape de 17,5 M€ en décembre 2015, générant un produit opérationnel de 1,8 M€ au cours de l'exercice 2015.

- (1) Les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement sont essentiellement liés à la souscription ou au remboursement de dépôts à terme liquides.
- (2) Les flux de trésorerie liés aux activités de financement sont principalement liés à la réalisation d'augmentations de capital en 2013 et 2014.

NIVEAU D'ENDETTEMENT NET
IFRS (en milliers d'EUR)

31.12.2015 31.12.2014 31.12.2013
Audité Audité Audité

+ Dettes financières non courantes	176.2	169.4	176.2
+ Dettes financières courantes	-	-	310.9
- Trésorerie et équivalents de trésorerie	18,557.3	3,356.6	1,160.6
- Actifs financiers courants (dépôts à terme)	1,002.9	4,500.0	2,022.2
Endettement net	(19,384.0)	(7,687.2)	(2,695.7)

CHAPITRE 4

FACTEURS DE RISQUES

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations contenues dans le Prospectus, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre. Ces risques sont, à la date du visa sur le Prospectus, ceux dont la Société estime que la réalisation éventuelle pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité du Groupe, ses résultats, sa situation financière ou ses perspectives. L'attention des investisseurs est attirée sur le fait que d'autres risques, non identifiés à la date du visa sur le Prospectus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à cette même date, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur l'activité du Groupe, ses résultats, sa situation financière ou ses perspectives, peuvent exister ou pourraient survenir.

GeNeuro est une société biopharmaceutique de stade clinique qui se concentre sur le développement de nouveaux traitements contre la sclérose en plaques (SEP) et d'autres maladies potentiellement induites par les rétrovirus endogène humain (HERV). Le candidat thérapeutique le plus avancé de GeNeuro, le GNbAC1, est un anticorps monoclonal humanisé qui neutralise une protéine du HERV dénommée MSRV-Env qui a été identifiée comme un facteur potentiellement clé dans l'alimentation des composantes inflammatoires et neurodégénératives de la SEP.

La Société détient une expertise reconnue dans le domaine des HERV et est propriétaire ou le licencié exclusif d'un portefeuille de 16 familles de brevets couvrant l'Europe, les Etats-Unis et d'autres grands marchés.

Depuis sa création, GeNeuro a mobilisé l'essentiel de ses ressources au développement du GNbAC1 ainsi qu'au développement du processus de sa fabrication.

GeNeuro a conclu un contrat de collaboration avec Servier pour continuer le développement du GNbAC1 dans la SEP, aux termes duquel Servier s'est engagé à financer la totalité de l'étude de Phase IIb relative au GNbAC1 pour un montant de 37,5 millions d'euros, versé en trois paiements d'étapes dont deux ont déjà été effectués. En fonction du succès de l'étude de Phase IIb, Servier pourra décider d'exercer une option lui accordant les droits de licence exclusifs sur le GNbAC1 dans l'indication de la SEP sur certains territoires, GeNeuro ayant toutefois conservé ses droits pour les Etats-Unis et le Japon). En cas d'exercice, Servier devra alors financer l'intégralité des coûts de développement d'une étude globale de Phase III ainsi que prendre en charge ceux liés à la production et la commercialisation du GNbAC1 sur ses territoires. Il devra alors également verser à GeNeuro des montants pouvant s'élever jusqu'à 325 M€ supplémentaires en fonction de certains critères, ainsi que des redevances sur les ventes futures sur ses territoires.

Plusieurs années seront nécessaires avant toute commercialisation potentielle du GNbAC1, qui dépendra notamment du succès des différentes phases d'études cliniques et du franchissement d'étapes réglementaires aboutissant à une autorisation de mise sur le marché.

La Société attire notamment à cet égard l'attention des lecteurs sur le fait que plusieurs années seront nécessaires avant toute commercialisation potentielle du GNbAC1, sur les risques inhérents liés à la réalisation des essais cliniques envisagés, et dont l'issue est encore inconnue, ainsi que sur l'absence de chiffre d'affaires avant commercialisation potentielle du GNbAC1 dans l'indication de la SEP ou d'autres indications.

La Société estime toutefois que la commercialisation potentielle de son principal candidat médicamente, le GNbAC1, dans l'indication de la SEP pourrait, en prenant en compte les calendriers de développement, d'obtention des autorisations réglementaires et de commercialisation usuellement observés pour les candidats médicamenteux, intervenir entre 2022 et 2024, sous réserve notamment, d'une part, du succès de l'essai de Phase IIb et, le cas échéant, d'un essai de Phase III, d'autre part, de l'absence d'évènements venant retarder le bon déroulement de ces essais et, enfin, de l'absence de survenance d'autres évènements qu'elle n'est pas en mesure d'identifier ou d'anticiper aujourd'hui.

4.1 RISQUES LIES AUX PRODUITS, AU MARCHE ET A L'ACTIVITE DU GROUPE

GeNeuro a développé une nouvelle approche dont le bénéfice thérapeutique n'est pas encore démontré, en rupture avec les thérapies existantes dans le traitement de la sclérose en plaques basées sur des immunomodulateurs ou immunosuppresseurs

La Société a développé une nouvelle approche dans le traitement de la SEP qui est en rupture avec les thérapies commercialisées à ce jour en ce qu'elle vise des cibles thérapeutiques autres que des éléments du système immunitaire, nerveux ou endocrinien.

La Société explore une piste médicale nouvelle qui est celle des gènes rétroviraux endogènes humains (HERV) qui constituent environ 8% du génome humain. La capacité d'expression anormale de certains éléments de la famille W des HERV ayant été mise en évidence dans des pathologies chroniques telles que la SEP, la Société cherche, notamment sur la base de ce constat, à développer un traitement visant à bloquer des propriétés délétères d'une protéine, le MSRV-Env, codée par des gènes faisant partie de la famille des HERV-W.

A la date du visa sur le Prospectus, il n'existe pas de traitement ciblant des protéines exprimées à partir de gènes rétroviraux endogènes dont la mise sur le marché aurait été autorisée par les autorités réglementaires compétentes et le développement d'un tel traitement visant à bloquer la protéine exprimée par un HERV constitue donc une réelle innovation.

En conséquence, les perspectives de développement et de rentabilité du candidat-médicament le plus avancé de la Société, le GNbAC1, dans l'indication de la SEP ou d'autres indications, son innocuité, son efficacité ainsi que son acceptation par les patients, les prescripteurs de soin et les organismes payeurs sont incertaines. Les résultats positifs du GNbAC1 dans l'indication de la SEP dans le cadre de la Phase I, d'une part, et de la Phase IIa qui a porté sur un échantillon réduit de 10 patients, d'autre part, et plus généralement ceux relatifs à tous les produits existants ou futurs du portefeuille de la Société ou reposant sur sa technologie lors de leurs phases de recherche ou préclinique peuvent ne pas être confirmés par les phases ultérieures. Une telle situation aurait un impact défavorable très significatif sur l'activité, les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

Le candidat-médicament le plus avancé de la Société, le GNbAC1, dans l'indication de la sclérose en plaques, pourrait ne jamais recevoir d'autorisation de mise sur le marché

La Société a déjà achevé pour le GNbAC1, son candidat-médicament dont le développement est le plus avancé, des essais précliniques et cliniques¹, de Phase I pour définir les paramètres pharmacocinétiques, l'immunogénicité et la sécurité d'emploi sur des volontaires sains et de

¹ Pour rappel, les phases précliniques et cliniques sont définies à l'Annexe 1 - Glossaire.

Phase IIa pour effectuer les premiers tests sur une population de patients atteints de la sclérose en plaques (SEP) :

- un premier essai de Phase I, achevé en mars 2012 ;
- un essai complémentaire de Phase Ib réalisé pour préparer l'évaluation des doses qui seront utilisées lors de la Phase IIb, dont les résultats positifs ont été obtenus en novembre 2015 ; et
- un essai clinique de Phase IIa pour la SEP qui a principalement visé à démontrer la tolérance du GNbAC1 sur un an à l'injection de doses potentiellement thérapeutiques, et servi secondairement à faire des premières mesures sur l'évolution clinique des patients traités.

L'utilisation du GNbAC1 dans l'indication de la SEP requiert des développements cliniques additionnels devant être réalisés dans le cadre de Phase IIb et, en cas de succès de cette dernière, de Phase III.

Le développement du GNbAC1, la réalisation des essais cliniques de Phase IIb dans l'indication de la SEP et, le cas échéant, de Phase III, ainsi que la préparation de sa mise sur le marché et les conditions strictes de fabrication exigent et continueront d'exiger de la Société des investissements considérables en temps et en ressources financières, ainsi que l'attention toute particulière de son personnel le plus qualifié. En conséquence, si la Société ne reçoit pas d'autorisation de mise sur le marché pour le GNbAC1 dans l'indication de la SEP, sa situation financière, ses résultats d'exploitation et ses perspectives seront affectés de manière défavorable et significative.

Les essais cliniques de la Société, notamment pour son premier candidat-médicament, le GNbAC1, pourraient être retardés ou ne pas se dérouler de manière satisfaisante

La capacité de la Société à mener à bien des essais cliniques dépend de plusieurs facteurs, notamment le rythme de recrutement des patients, la taille de la population de patients éligibles, la nature du protocole clinique, la proximité des patients par rapport aux sites cliniques, les critères d'éligibilité, les éventuels effets secondaires et la concurrence avec d'autres essais cliniques menés sur des produits candidats développés par des sociétés concurrentes dont les moyens financiers peuvent notamment être supérieurs à ceux de la Société.

De manière générale, la Société pourrait éprouver des difficultés à recruter et retenir des patients afin de participer aux essais cliniques sur ses produits et en particulier, sur son candidat-médicament le plus avancé, le GNbAC1 dans l'indication de la SEP. Du fait de nombreux essais cliniques dans l'indication de la SEP rémittante (telle que décrite à la section 6.2.1 de la première partie du Prospectus) qui ont actuellement lieu et des nombreux traitements disponibles, des difficultés liées au recrutement des patients dans un essai incluant un placebo pourraient survenir. Des critères stricts d'inclusion des essais (tels le non-cumul avec d'autres traitements, en particulier ceux dans l'indication de la SEP, ou la présence d'autres maladies) peuvent également rendre difficile le recrutement des patients. Une fois recrutés, les patients participant à ces essais pourraient, à tout moment et sans avoir à se justifier, suspendre ou mettre un terme à leur participation. Des retards dans le recrutement des patients pourraient également augmenter leurs coûts et retarder, voire entraîner, l'annulation d'essais cliniques. Enfin, si un trop grand nombre de patients mettaient un terme

à leur participation à un essai clinique, l'analyse des résultats de cette étude pourrait ne plus avoir de portée statistique suffisante.

Par ailleurs, les essais cliniques à grande échelle tels que ceux qui seront entrepris par la Société pour la Phase IIb dans l'indication de la SEP, peuvent engendrer une complexité dans la gestion et l'approvisionnement des stocks du candidat-médicament GNbAC1 auprès et vis-à-vis des 69 centres médicaux et hospitaliers répartis dans 13 pays au sein desquels les essais seront réalisés. Une mauvaise gestion de ces stocks et de leur approvisionnement pourrait entraîner des retards dans la réalisation des essais.

De même, les essais cliniques conçus et coordonnés par la Société sont réalisés par des centres médicaux et hospitaliers et des sociétés spécialisées dans l'organisation des essais (*contract research organisations* ou CRO), dont la qualité des travaux (sélection des populations, mesures des lignes de base, respect des protocoles, des doses, du nombre d'administrations, des délais intermédiaires et de restitution des données) est déterminante dans l'appréciation et la précision des résultats. En outre, du fait que les essais cliniques de Phase IIb dans l'indication de la SEP seront menés dans plusieurs centres localisés dans 13 pays, la Société ne peut exclure une hétérogénéité des performances de ces centres ce qui pourrait conduire à altérer la précision des résultats.

La Société a par ailleurs une expérience limitée de la conduite d'essais cliniques sur certains sites et a, et aura dans le futur, recours à des tiers pour l'aider à superviser et suivre ses essais. La défaillance d'un de ces tiers ou des CRO dans l'exécution de leur mission ou leur non-respect de normes réglementaires en vigueur pourrait entraîner des retards voire l'arrêt prématuré des essais.

Enfin, l'apparition, dans le cadre des essais, d'effets secondaires que les connaissances actuelles ne permettent pas d'identifier pourrait entraîner un retard voire l'interruption du développement du candidat-médicament de la Société. Si, après l'obtention par la Société ou l'un de ses partenaires ou licenciés, d'une autorisation de mise sur le marché, les produits de la Société entraînaient des effets secondaires inacceptables ou non identifiés pendant la période d'essais cliniques, il lui serait impossible de les céder ou concéder à des partenaires en vue de leur commercialisation ce qui aurait un effet défavorable très significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Les autres applications cliniques du GNbAC1 dans des maladies telles que la PIDC et le DT1 sont basées uniquement sur des travaux précliniques et la Société pourrait ne jamais réussir à développer et commercialiser d'autres traitements efficaces basés sur ses technologies

Le GNbAC1 a également été utilisé pour tester ses effets, d'une part, sur la polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et, d'autre part, sur le diabète insulino-dépendant (diabète de type 1 ou DT1), ces deux indications étant actuellement ciblées dans le cadre de diverses phases de développement précliniques.

La Société utilise les technologies qu'elle a développées dans le domaine des rétrovirus endogènes pour développer de nouvelles approches à travers des programmes précliniques ciblant, par exemple les psychoses inflammatoires (schizophrénie et troubles bipolaires) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Si la Société souhaiteachever le développement de ses produits et les commercialiser dans ces indications, elle devra consentir des efforts de recherche considérables et procéder à de nombreux tests et essais cliniques, obtenir des autorisations réglementaires et procéder à des investissements financiers importants. Dans le développement et la commercialisation de produits basés sur ses technologies, la Société est confrontée à un haut degré de risque et d'incertitude, susceptible de ralentir voire de suspendre les efforts de développement de ses produits et d'affecter ainsi très négativement ses activités. Même si la Société est en mesure d'obtenir et de maintenir les autorisations réglementaires de commercialisation de ses produits, il est possible :

- qu'elle n'obtienne pas les autorisations réglementaires nécessaires à la conduite d'essais cliniques dans ces indications ;
- qu'elle ne développe ni n'obtienne assez vite l'autorisation de mise sur le marché pour ses produits pour garantir une position compétitive sur les marchés visés ;
- qu'elle ne soit pas en mesure de fabriquer et de commercialiser avec succès ses futurs produits à un prix, un taux de remboursement, ou une échelle qui leur permettent d'être rentables ;
- que ses futurs produits ne soient pas acceptés par les centres médicaux, les hôpitaux, les praticiens et les patients, ne soient pas préférés aux traitements existants au moment de leur lancement ou, d'une façon générale, ne rencontrent pas le succès commercial escompté ;
- que ses futurs produits perdent leur avantage compétitifs et soient rendus obsolètes par le développement de nouveaux produits concurrents ; et
- que ses futurs produits ne soient pas commercialisables en raison des droits de propriété de tiers.

Si la Société ne réussit pas à développer et commercialiser ses autres produits issus de ses technologies, ses revenus continueront à être limités et ses résultats d'exploitation en seront significativement affectés.

La Société pourrait rencontrer des difficultés dans l'obtention, voire ne pas obtenir du tout, d'autorisation réglementaire pour développer ses candidats-médicaments

Pour obtenir une autorisation de mise sur le marché de ses candidats-médicaments, la Société doit démontrer, par de longs et nombreux essais cliniques très coûteux et dont l'issue est incertaine, que leur utilisation est sans danger et efficace chez l'homme. Les essais cliniques sont placés sous la supervision de comités d'éthique, de comités pour la protection des personnes participant à la recherche médicale, ainsi que d'autorités réglementaires. Si la Société ne respecte pas son calendrier de développement (voir section 6.1 de la première partie du Prospectus) ou si elle ne parvient pas à mener à bien les essais cliniques anticipés dans les délais impartis, ses activités pourraient en être significativement et défavorablement affectées.

La capacité de la Société à obtenir une autorisation de mise sur le marché de ses produits dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- la possibilité de poursuivre le développement de ses produits qui sont actuellement dans des phases cliniques précoce ou de faire passer ses produits actuellement en développement préclinique à un stade clinique ;
- le fait que ses partenaires ou elle-même parviennent à mener à bien, et dans les délais impartis, les essais cliniques, sans devoir y consacrer beaucoup plus de ressources que prévu initialement ;
- le fait que ses essais démontrent l'efficacité et la tolérance de ses produits ;
- le fait que ses produits soient approuvés pour l'indication à laquelle ils s'adressent ou pour une indication quelconque ; et
- le fait que ses concurrents annoncent des résultats cliniques plus prometteurs avec leurs propres produits qui rendent l'équation économique défavorable.

Traditionnellement, dans les secteurs de la biotechnologie et de la pharmacie, il arrive souvent que des résultats favorables d'essais précliniques et d'essais cliniques de Phase I/II ne soient pas confirmés par des essais cliniques ultérieurs. Les autorités réglementaires des différents pays dans lesquels la Société a l'intention de commercialiser ses produits pourraient l'empêcher d'initier des essais cliniques ou de poursuivre des développements cliniques si les essais projetés ne respectaient pas les standards réglementaires requis. Ces autorités pourraient de même avoir une interprétation des résultats différente de celle de la Société et, en tout état de cause, demander de façon discrétionnaire des tests supplémentaires (concernant notamment les protocoles d'étude, les caractéristiques et le nombre de patients, les durées de traitement, les méthodes analytiques et le suivi post traitement) ou imposer, lors de ces essais, des exigences additionnelles et imprévues. De plus, la Société pourrait choisir, ou les agences réglementaires pourraient lui imposer, de suspendre ou de mettre fin à des essais cliniques si les patients y étaient exposés à des risques imprévus. Des décès et d'autres événements indésirables pourraient se produire pendant un essai clinique en raison de problèmes médicaux pouvant être liés ou non au traitement en cours de test forçant ainsi la Société à retarder ou interrompre l'essai en cours. Au vu des résultats d'essais, la Société pourrait décider d'abandonner des projets de développement initialement identifiés comme prometteurs. Enfin, des produits déjà approuvés pourraient se révéler peu sûrs et être retirés du marché, ou produire des effets différents de ceux initialement prévus, ce qui pourrait en limiter ou interdire toute utilisation commerciale. La survenance de tout ou partie de ces événements pourraient avoir des conséquences significatives et défavorables sur l'activité de la Société, ses résultats et ses perspectives.

La Société est soumise à des réglementations nombreuses et incertaines et pourrait ne pas être en mesure d'obtenir les autorisations nécessaires pour commercialiser ses produits

A ce jour, aucun des produits de la Société, y compris son candidat-médicament le plus avancé, le GNbAC1 dans l'indication de la SEP, n'a encore reçu d'autorisation de mise sur le marché de la part d'une quelconque autorité réglementaire. La Société ne peut être assurée qu'elle recevra les autorisations nécessaires pour commercialiser l'un de ses produits. Ces derniers sont soumis à de nombreuses législations très rigoureuses et les exigences réglementaires applicables sont incertaines et sujettes à modification (pour une présentation synthétique de ces réglementations aux Etats-Unis et en Europe voir la section 6.13 « Cadre réglementaire » de la première partie du Prospectus). La *Food and Drug Administration*

(FDA) aux Etats-Unis et l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ainsi que leurs homologues dans d'autres pays, réglementent, entre autres, la recherche et le développement, les tests précliniques, les essais cliniques, la fabrication, l'innocuité, l'efficacité, l'archivage, l'étiquetage, la commercialisation et la distribution des produits thérapeutiques. En particulier, sans l'autorisation de la FDA, il serait impossible pour la Société d'accéder au marché américain qui est le plus grand marché pharmaceutique dans le monde notamment pour les pathologies visées par la Société (SEP, diabète de type 1, etc.).

Le processus réglementaire d'autorisation des nouveaux produits thérapeutiques impose à la Société de soumettre les caractéristiques détaillées du produit, celles du processus de fabrication et de contrôle, ainsi que des données précliniques et cliniques et toute information permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité potentielle du produit pour chaque indication. Il peut aussi exiger de façon continue des études post-commercialisation, ainsi que des contrôles qualité de la fabrication.

Ces démarches réglementaires sont coûteuses, peuvent prendre de nombreuses années et leur résultat est imprévisible. Les données provenant des développements précliniques et cliniques sont susceptibles de donner lieu à des interprétations divergentes, ce qui pourrait retarder l'obtention ou restreindre l'étendue de l'autorisation réglementaire. Les exigences et les processus réglementaires varient largement d'un pays à l'autre, de sorte que la Société ou ses partenaires stratégiques pourraient ne pas être en mesure d'obtenir à temps l'autorisation dans chaque pays concerné. Les produits de la Société étant basés sur de nouvelles technologies en constante évolution, et n'ayant pas été testés de manière approfondie chez l'homme, les exigences réglementaires applicables sont encore incertaines et pourraient faire l'objet de modifications importantes. Des modifications de la réglementation pendant le développement du produit et son examen réglementaire pourraient ainsi entraîner des retards ou un refus d'autorisation.

Aux Etats-Unis, en Europe et dans d'autres pays, la réglementation applicable et son évolution sont susceptibles :

- de retarder et/ou d'augmenter de manière significative le coût de développement, de test, de fabrication et de commercialisation des produits de la Société ;
- de limiter les indications pour lesquelles elle serait autorisée à commercialiser ses produits ;
- d'imposer de nouvelles exigences plus strictes, de suspendre l'autorisation des produits de la Société, d'imposer l'arrêt des essais cliniques menés par la Société ou celui de la commercialisation si des résultats inattendus sont obtenus pendant des essais par d'autres chercheurs sur des produits similaires à ceux de la Société ; ou
- d'imposer des étiquetages contraignants.

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

La Société pourrait ne pas réussir à poursuivre le développement clinique et commercial du GNbAC1 aux Etats-Unis et/ou au Japon

Tous les produits de la Société sont actuellement en phases d'études précliniques ou cliniques et aucun n'a fait l'objet d'une demande d'autorisation préalable de mise sur le marché. Des études cliniques additionnelles seront nécessaires pour le développement du candidat-médicament GNbAC1 dans l'indication de la SEP ou d'autres indications et toutes ces études nécessitent des autorisations préalables des autorités réglementaires dans le pays dans lequel il est prévu de les mener ainsi que de divers autres comités.

Dans le cadre de l'accord de développement collaboratif conclu avec Servier en novembre 2014 et modifié par avenant en date du 9 novembre 2015, la Société conserve l'intégralité de ses droits sur le GNbAC1 aux Etats-Unis et au Japon. Ainsi, dans l'hypothèse où elle obtiendrait une autorisation de la part de la FDA (Etats-Unis) et du PMDA (Japon) pour tester son candidat-médicament sur l'homme aux Etats-Unis et au Japon, le développement du GNbAC1 serait à sa charge. La Société pourra dans cette perspective décider de conclure des partenariats de licence et de distribution avec des établissements pharmaceutiques afin de financer la poursuite du développement clinique de son candidat-médicament aux Etats-Unis et/ou au Japon. Ces partenaires devront avoir une capacité suffisante pour réaliser des essais cliniques de phases II et/ou III, produire à l'échelle industrielle, distribuer et commercialiser le produit.

La Société ne peut pas garantir qu'elle sera en mesure, le cas échéant, de conclure de tels partenariats ni qu'elle et/ou l'un ou plusieurs de ses éventuels partenaires commerciaux aux Etats-Unis réussiront le développement de ce candidat-médicament selon les exigences de la FDA. Tout refus ou décision de la FDA de demander des essais ou examens complémentaires serait de nature à interrompre ou retarder le développement du produit concerné. De même, tout échec ou retard dans le développement de ce produit aurait un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

Même si le candidat-médicament GNbAC1 dans l'indication de la SEP reçoit une autorisation de mise sur le marché, le marché ciblé par la Société pourrait être *in fine* moins important qu'envisagé

Les revenus que la Société percevra au titre de la commercialisation du GNbAC1 seront limités par le nombre de patients atteints de SEP, le cas échéant parmi ces derniers, des catégories de patients répondant au traitement, la perception de son bénéfice thérapeutique par les prescripteurs de soins, sa capacité à obtenir une tarification et un remboursement appropriés du GNbAC1 et les effets de la concurrence.

En particulier, la Société devra faire face à la concurrence des thérapies immunomodulatrices ou immunsuppressives commercialisées à ce jour (voir section 6.2.3 « Traitements actuels de la sclérose en plaques » de la première partie du Prospectus) ainsi qu'à celles résultant, le cas échéant, de la découverte et de l'exploitation de nouveaux traitements.

Si la Société ne parvient pas à commercialiser le GNbAC1 avec succès, ses revenus s'en trouveront diminués et elle pourrait être, le cas échéant, dans l'incapacité de financer le développement et de mettre sur le marché ses autres produits pour d'autres indications.

Il est possible que la Société ne parvienne pas à être concurrentielle sur son marché

Le marché des traitements de la SEP auquel s'adresse le principal candidat-médicament de la Société, le GNbAC1, dans l'indication de la SEP, ainsi que les marchés auxquels s'adressent ses autres produits se caractérisent par l'évolution rapide des technologies, la prédominance de produits protégés et une concurrence intense. De nombreuses structures, laboratoires pharmaceutiques, sociétés de biotechnologie, institutions académiques et autres organismes de recherche, sont activement engagés dans la découverte, la recherche, le développement et la commercialisation de produits destinés au traitement de la SEP. Si la Société obtient l'autorisation de mise sur le marché de son principal candidat-médicament, le GNbAC1, il entrera en concurrence avec d'autres thérapies actuellement prescrites ou en cours d'étude. La concurrence la plus forte à ce jour proviendra vraisemblablement des immunothérapies telles les immunomodulateurs et les immunosuppresseurs.

Un grand nombre de concurrents de la Société développant des thérapies immunomodulatrices ou immunosuppressives contre la SEP bénéficient de ressources et d'une expérience en matière de gestion, de fabrication, de commercialisation et de recherche beaucoup plus importantes que celles de GeNeuro. En particulier, les grands laboratoires pharmaceutiques, tels que Biogen, Novartis, Merck, Teva, Sanofi Aventis et Bayer, qui commercialisent des médicaments contre la SEP, ont une bien plus grande expérience de la conduite des essais cliniques et de l'obtention des autorisations réglementaires. Des sociétés intervenues plus récemment dans le domaine de l'immunothérapie telles que Roche, Celgene, Actelion et Almirall peuvent également se révéler être des concurrents non négligeables notamment dans le cas où elles concluraient des accords de partenariat avec de grands laboratoires pharmaceutiques. Toutes ces sociétés sont également susceptibles de concurrencer la Société pour acquérir des droits sur des anticorps prometteurs, ainsi que sur d'autres technologies complémentaires. La Société ne peut garantir que ses produits :

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

Le succès de la commercialisation des futurs produits de la Société dépendra de sa capacité à remporter l'adhésion de la communauté médicale

Si la Société réussit à obtenir l'autorisation des autorités réglementaires pour lancer des produits basés sur sa technologie, il lui faudra du temps pour gagner l'adhésion de la communauté médicale, y compris des prestataires de soins, des patients et des tiers payeurs. Le degré d'acceptation du marché dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- de l'innocuité et de l'efficacité de ses produits thérapeutiques telles que démontrées au cours des essais cliniques ;
- de l'existence d'effets secondaires indésirables ;
- de la commodité et de la facilité d'administration ;
- du succès de ses efforts de vente, de marketing et de relations publiques ;
- de la disponibilité de traitements alternatifs ;
- de la tarification ;
- des politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers ;
- de la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication ; et
- de l'obtention du soutien de leaders d'opinion externes reconnus.

4.2 RISQUES LIES A LA SOCIETE, AU GROUPE ET A SON ORGANISATION

La Société étant une société biopharmaceutique dont aucun produit n'a encore obtenu une autorisation de mise sur le marché et dont un seul candidat-médicament a atteint le stade des essais cliniques, l'absence de revenus issus de produits historiques rend difficile l'évaluation de ses perspectives et de ses résultats financiers futurs

GeNeuro est une société biopharmaceutique dont l'historique d'exploitation limité ne permet pas d'évaluer ses perspectives et ses revenus futurs. Le développement de produits biopharmaceutiques est hautement spéculatif et comporte un degré important d'incertitude. Les activités de la Société se sont limitées jusqu'à présent à développer une technologie d'anticorps humanisé dirigé contre une protéine pathogène exprimée par un rétrovirus endogène humain (HERV) et, sur le fondement de cette technologie, à mener des programmes précliniques et cliniques visant au développement et à la commercialisation de solutions thérapeutiques. Le GNbAC1, le candidat-médicament de la Société au stade de développement le plus avancé, cible l'indication de la SEP et une étude de Phase IIa, en avril 2014, a montré sur un échantillon réduit de dix patients de bons résultats en matière de sécurité ainsi que des effets pharmacodynamiques et des premiers signes de réponse thérapeutique. La Société procède également à des essais précliniques et cliniques de Phase I du GNbAC1 dans d'autres indications notamment la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et le diabète insulino-dépendant (DID ou diabète de type 1). Enfin, elle utilise la technologie qu'elle a développée dans le cadre de programmes précliniques ciblant les psychoses inflammatoires (schizophrénie et troubles bipolaires).

Nonobstant l'expérience et les compétences de son management et de son équipe scientifique, la Société n'a pas encore démontré sa capacité à surmonter le grand nombre de risques et d'incertitudes fréquemment rencontrés par les entreprises intervenant dans des domaines nouveaux et en évolution rapide, tels que ceux de la biopharmacie. La capacité de la Société à évaluer avec précision ses résultats futurs ou ses perspectives commerciales est de même plus limitée que si elle avait une longue histoire d'exploitation ou des produits ayant déjà reçu une autorisation de mise sur le marché.

Par conséquent, la probabilité des succès de la Société doit être évaluée à la lumière des nombreux défis potentiels et des contingences auxquels une société dont l'activité consiste à développer des médicaments à un stade précoce doit faire face et dont la plupart sont hors de son contrôle. La survenance de tout revers ou échec dans ce cadre pourrait nuire aux activités et aux perspectives de la Société. GeNeuro estime toutefois que la commercialisation potentielle de son principal candidat-médicament, le GNbAC1, dans l'indication de la SEP pourrait, en prenant en compte les calendriers de développement, d'obtention des autorisations réglementaires et de commercialisation usuellement observés pour les candidats-médicaments, intervenir entre 2022 et 2024, sous réserve notamment, d'une part, du succès de l'essai de Phase IIb et, le cas échéant, d'un essai de Phase III, d'autre part, de l'absence d'évènements venant retarder le bon déroulement de ces essais et, enfin, de l'absence de survenance d'autres événements qu'elle n'est pas en mesure d'identifier ou d'anticiper aujourd'hui.

La principale source de revenus et de trésorerie opérationnelle de la Société est un accord de coopération dans le cadre duquel son principal partenaire, Servier, peut se retirer à tout moment en renonçant à ses droits sur le GNbAC1

La principale source de revenus et de trésorerie opérationnelle de la Société est aujourd'hui l'accord de développement et de collaboration conclu en novembre 2014 avec Servier sur le GNbAC1 dans l'indication de la SEP (elle sera complétée, s'agissant de sa trésorerie opérationnelle, par les fonds que la Société envisage de lever dans le cadre de l'augmentation de capital réalisée lors de son introduction en bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris). Au titre de cet accord, Servier a financé un essai complémentaire de Phase Ib et s'est engagé à financer un essai de Phase IIb actuellement en démarrage pour un montant total perçu en 2014 et 2015 de 25,5 millions d'euros auquel s'ajoutera un versement de 12 millions d'euros en cas de franchissement d'une des étapes finales de l'essai de Phase IIb. Les paiements que la Société a reçus de Servier dans le cadre de l'accord ont ainsi représenté la quasi-intégralité de ses produits opérationnels en 2014 et en 2015. Aux termes de cet accord et en fonction du succès de la Phase IIb, Servier pourra exercer une option lui accordant les droits de licence exclusifs sur le GNbAC1 dans l'indication de la SEP pour tous les territoires hors Etats-Unis et Japon, Servier prenant alors en charge tous les coûts de l'étude clinique globale de Phase III ainsi que de développement, de production et de commercialisation dans ses territoires. Il a également accepté de verser à GeNeuro des sommes supplémentaires pouvant s'élever à 325 millions d'euros au titre de paiements d'étapes ainsi que des redevances additionnelles sur les ventes futures sur ses territoires à l'exception des Etats-Unis et du Japon (pour une description de cet accord voir section 6.7 « Partenariat clé – Servier » de la première partie du Prospectus). Au titre de cet accord, Servier n'a ainsi aucune obligation de participer au développement de produits de la Société autres que le GNbAC1 dans l'indication de la SEP. La Société ne peut garantir qu'elle terminera l'étude de Phase IIb pour le GNbAC1 dans l'indication de la SEP ou toute autre étude clinique. Quel que soit le résultat de la Phase IIb relative au GNbAC1 dans l'indication de la SEP, Servier peut de même décider de ne pas participer aux futures étapes du développement en renonçant à ses droits d'obtenir une licence de ce produit sur tous les marchés hors USA et Japon. Dans ce cas, la Société ne recevrait plus de paiements ou de redevances additionnels de Servier et son résultat d'exploitation ainsi que sa trésorerie opérationnelle en seraient négativement et significativement affectés.

En cas de non-respect d'engagements d'ordre financier et de *reporting* par la Société, Servier dispose d'un droit au transfert de certains droits de propriété intellectuelle détenus par GeNeuro, garanti par un nantissement, ce transfert n'affectant toutefois pas la relation économique entre les parties

Conformément à l'accord conclu avec Servier en novembre 2014 et modifié par avenant en date du 9 novembre 2015, GeNeuro a accepté de se conformer à certains engagements d'ordre financier et de *reporting*. En particulier, GeNeuro a accepté de limiter sa dette financière nette et le ratio de sa dette financière nette sur capitaux propres, et de fournir à Servier certaines informations, notamment comptables. En cas de rupture de ces engagements d'ordre financier et de *reporting*, et en l'absence de régularisation dans un délai de 30 jours, Servier aura la faculté de demander la cession à son profit de tous les brevets détenus par GeNeuro sur le GNbAC1 ou sur tout composé subséquent visant HERV-W-Env ou MSRV-Env couvrant les territoires de la licence octroyée à Servier ainsi que tout brevet nécessaire aux travaux de développement prévus au terme de l'accord (les « Brevets GeNeuro »). Par ailleurs, afin de garantir les droits de Servier dans le cadre des engagements précités, GeNeuro a consenti à Servier une sûreté de premier rang portant sur les Brevets GeNeuro.

Toutefois, en contrepartie de son droit d'imposer une telle cession éventuelle, l'accord prévoit que Servier consentirait, dans ce cas, un droit de licence à GeNeuro pour toute exploitation hors du champ de la licence octroyée à Servier, aux termes duquel la licence serait libre de toute redevance, considérée comme entièrement payée, perpétuelle et inclurait le droit de sous-licencier les brevets à des tiers en dehors des territoires et du périmètre d'activité de Servier. De plus, dans le cadre de cet accord avec Servier et conformément aux contrats en cours d'exécution et aux sous-licences futures qui seraient consenties à des tiers, le droit de GeNeuro de recevoir des redevances et des paiements d'étapes ne serait pas affecté en cas de cession et de renouvellement de licence sur les brevets. Sur un plan économique, GeNeuro estime que l'impact de cette faculté de cession serait donc très limité pour la Société dans la mesure où, en plus de l'obtention d'une licence perpétuelle et libre de toute redevance, cette dernière conserverait la possibilité de sous-licencier les Brevets GeNeuro en dehors des territoires et du périmètre d'activité de Servier.

La Société s'appuie fortement sur des prestataires de services, en particulier aujourd'hui le CRO WCT et le CMO Polymun pour l'aider dans les essais cliniques, la fabrication et la commercialisation de ses produits, et sur ses collaborations scientifiques

L'organisation de l'essai clinique de Phase IIb a été confiée à la société américaine Worldwide Clinical Trials (WCT) qui assume la logistique de l'essai, la dynamique de recrutement de patients, le suivi de l'étude, la récolte et l'analyse des données. La performance de WCT dans sa mission, sur laquelle la Société n'a qu'une emprise financière, sera capitale dans la qualité et l'échelonnement de l'obtention des résultats. La société WCT est un CRO reconnu sur le marché, mais ce type d'étude multinationale et complexe pourrait souffrir de problèmes de qualité ou de retards substantiels.

Afin de développer et de commercialiser des produits ciblant la protéine d'enveloppe du rétrovirus endogène humain de la famille W, la Société conclut et anticipe de conclure dans le futur divers types d'accords de collaboration avec d'autres sociétés afin de l'aider dans les essais cliniques, la fabrication et la commercialisation des produits qu'elle développe ou afin d'utiliser leur propre technologie. Elle pourrait ne pas réussir à maintenir les accords de collaboration actuels passés avec ses partenaires ou à en établir de nouveaux à des conditions

acceptables. De plus, ses accords de collaboration existants et futurs pourraient ne pas porter leurs fruits.

Si la Société s'avère incapable de maintenir en vigueur les accords de collaboration existants avec ses partenaires, y compris la société de fabrication en sous-traitance (*Contract Manufacturing Organisation* ou CMO) Polymun, ou de conclure de nouveaux accords, elle devra développer et commercialiser ses produits à ses propres frais ou avoir recours à d'autres partenaires. Ceci pourrait augmenter ses besoins en capitaux et pourrait restreindre l'expansion de son développement et de la commercialisation à d'autres domaines. De plus, même si dans le cadre de ses accords, la Société a prévu des stipulations visant à imposer un strict respect par ses partenaires de leurs engagements, elle ne peut contrôler ni l'importance ni le calendrier des ressources que ses partenaires existants ou futurs consacreront au développement ou à la commercialisation de ses produits. Ces partenaires pourraient ne pas remplir leurs obligations telles que décrites dans les contrats qui la lient ou la lieront à eux ou comme elle l'avait anticipé. Dans de tels cas, la Société pourrait être confrontée à des retards significatifs ou ne pas réussir ni à obtenir de tiers l'une de leur technologie ou l'un de leurs produits pour les incorporer dans sa nouvelle technologie basée sur la neutralisation d'une protéine d'origine rétrovirale endogène (MSRV-Env), ni à introduire ses produits sur certains marchés.

Bien que la Société cherche à inclure des clauses de non-concurrence dans ses accords de collaboration, elle ne peut garantir que ces restrictions lui offriront une protection suffisante. Ses partenaires pourraient poursuivre des technologies alternatives seuls ou en collaboration avec d'autres, y compris ses concurrents.

Elle compte aussi sur des collaborateurs scientifiques extérieurs, y compris des chercheurs rattachés à des organismes de recherche cliniques ou des universités, pour mener à bien des activités particulièrement pertinentes dans le cadre des programmes de recherche et développement de produits, telles que la conduite d'essais cliniques. La concurrence pour entretenir ces réseaux est intense, et elle pourrait ne pas réussir à les maintenir à des conditions acceptables. Ces collaborateurs extérieurs peuvent généralement mettre fin à leurs engagements à tout moment. En conséquence, la Société ne peut contrôler leurs activités que dans certaines limites, et ne peut empêcher qu'ils ne consacrent qu'une partie de leur temps à effectuer des recherches sur ses produits et à les développer. De plus, ces collaborateurs scientifiques doivent faire l'objet d'accords sur les droits de propriété intellectuelle ou d'autres droits sur les résultats des tests ou sur la recherche et le développement conduits conjointement. Ils peuvent en outre ne pas vouloir lui accorder de licence sur ces droits de propriété intellectuelle à des conditions acceptables.

La Société n'a pas de capacités ou d'expérience de fabrication étendues

La Société a fait le choix d'externaliser la fabrication de ses produits.

Sa dépendance vis-à-vis de tiers pour la fabrication et l'assemblage de certains de ses produits et son manque d'expérience dans la fabrication de ses autres produits à l'échelle industrielle pourraient affecter sa capacité à développer et commercialiser ses produits dans des délais raisonnables et de manière compétitive.

La Société dépend en particulier de tiers pour la production de son candidat-médicament le plus avancé, le GNbAC1, dans l'indication de la SEP. Elle a, à cet égard, passé un accord avec le CMO Polymun pour la fabrication de son anticorps sous les spécifications de type

Good Manufacturing Practice (GMP), pour des quantités déterminées de produit à un coût prédéterminé sans redevances ultérieures. La Société dépendra aussi d'accords de sous-traitance pour le «*fill and finish*» de ses produits, tel que celui passé avec la société suisse Baccinex pour la Phase IIb, aussi bien pour les essais cliniques que pour les phases ultérieures de commercialisation.

Elle pourrait être incapable de conclure des accords de sous-traitance pour la fourniture commerciale future du GNbAC1, ou de le faire à des conditions qui seraient acceptables. Si elle est incapable de conclure des contrats de sous-traitance acceptables, elle ne sera pas capable de commercialiser le GNbAC1 avec succès.

De plus, la dépendance vis-à-vis de fabricants tiers pose des risques supplémentaires auxquels elle ne serait pas confrontée si elle produisait le GNbAC1 elle-même, à savoir :

- la non-conformité de ces tiers avec les normes réglementaires et de contrôle qualité ;
- la violation de ses accords par ces tiers ;
- la rupture ou le non-renouvellement de ces accords pour des raisons échappant à son contrôle ; et
- la faillite de ces tiers.

Si des produits fabriqués par des fournisseurs tiers s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions pourraient lui être imposées. Ces sanctions pourraient inclure des amendes, des injonctions, des pénalités civiles, le refus des instances réglementaires d'accorder l'autorisation de mise sur le marché de ses produits, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations, des révocations de licence, la saisie ou le rappel de ses produits, des restrictions opérationnelles et des poursuites pénales, toutes ces mesures pouvant avoir un impact négatif et considérable sur son activité, sa situation financière et ses résultats.

La Société est dépendante de son personnel clé et elle doit continuer à attirer et retenir ses employés clés et ses conseillers scientifiques

Le succès de la Société dépend largement du travail et de l'expertise de ses cadres dirigeants et de son personnel scientifique clé, en particulier son président directeur général, M. Jesús Martin-Garcia, son directeur général adjoint, le Dr François Curtin, son directeur en charge des affaires scientifiques, le Dr Hervé Perron, son directeur en charge du développement, le Dr Alois B. Lang, son directeur financier, M. Miguel Payró et son directeur en charge des affaires médicales, le Dr Robert Glanzman. La perte de leurs compétences pourrait altérer la capacité de la Société à atteindre ses objectifs. Par ailleurs, la Société aura besoin de recruter de nouveaux cadres dirigeants et personnels scientifiques qualifiés au fur et à mesure qu'elle s'étendra dans les domaines qui nécessitent un surcroît de compétences, tels que le marketing, la fabrication, les essais cliniques et les affaires réglementaires. La Société est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir les personnels scientifiques, techniques et de gestion hautement qualifiés. Dans la mesure où cette concurrence est très intense dans son domaine, elle pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir ces personnels clés à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique. Son incapacité à attirer et à retenir ces personnes clés pourrait l'empêcher globalement d'atteindre ses objectifs.

La Société affiche des pertes d'exploitation depuis sa création et estime que cette situation devrait perdurer. Il est possible qu'elle ne devienne jamais profitable

Depuis le début de ses activités, la Société affiche des pertes d'exploitation, à l'exception de l'exercice 2014 où le premier paiement *upfront* reçu de Servier a permis de générer un résultat opérationnel positif de 2,2 millions d'euros. Ces pertes reflètent à la fois l'importance des dépenses engagées en matière de recherche et développement et la faiblesse de ses revenus. La Société prévoit que ces pertes perdureront au cours des prochaines années, du moins jusqu'à la commercialisation de ses produits, en raison des investissements significatifs qu'exigent la recherche, le développement, la fabrication, le contrôle et la distribution de ses produits, les essais précliniques et cliniques, les activités administratives, les activités liées au développement de la propriété intellectuelle, ainsi que, le cas échéant, des accords de licence sur de nouveaux produits et les accords d'acquisition de nouvelles technologies éventuellement nécessaires. La Société pourrait ne jamais commercialiser de produits et de ce fait ne jamais devenir rentable.

La Société prévoit d'accroître encore ses pertes d'exploitation dans un futur proche, en particulier lorsque :

- certains de ses produits passeront du stade de développement préclinique à celui de développement clinique ;
- elle sera confrontée à un accroissement des exigences réglementaires pour la fabrication et les essais de ses candidats-médicaments (dont le GNbAC1 dans l'indication de la SEP qui est son seul produit en phase avancée de développement) ;
- elle commencera à payer les droits afférents au dépôt de demandes d'autorisations de mise sur le marché auprès des instances réglementaires (autres que celles relatives aux territoires pour lesquels Servier, s'agissant du GNbAC1 dans l'indication de la SEP, s'est engagé à les financer) ;
- elle accroîtra son portefeuille de produits en y ajoutant de nouveaux produits pour un futur développement ;
- elle versera des paiements d'étapes à des tiers (dont bioMérieux) qui lui auront déjà licencié leurs technologies ;
- elle développera ses activités de recherche et développement et achètera, le cas échéant, de nouvelles technologies, produits ou licences ;
- elle développera ses activités aux Etats-Unis et/ou au Japon (en dehors de l'accord de licence conclu avec Servier) ; et
- elle devra financer des frais de structure en rapport avec le développement de son activité.

Le montant des pertes nettes et le temps nécessaire pour atteindre une rentabilité stable sont très difficilement évaluables et dépendent de plusieurs facteurs, notamment :

- du degré d'avancement des activités de recherche et développement de la Société, en particulier les développements précliniques et les essais cliniques ;

- du calendrier des procédures réglementaires dans le cadre de la préparation, de l'instruction et de la protection des brevets et des droits de propriété intellectuelle ;
- des modifications, le cas échéant, des collaborations mises en place par la Société ; et
- d'autres facteurs, dont un grand nombre échappent à son contrôle.

A ce jour, les revenus de la Société proviennent essentiellement des paiements de Servier dont les versements reçus en décembre 2014 de 8 millions d'euros et en décembre 2015 de 17,5 millions d'euros intervenus dans le cadre de l'accord de développement et de collaboration conclu sur le GNbAC1 dans l'indication de la SEP et il n'est pas certain que la Société en reçoive d'autres.

Les produits opérationnels et les résultats d'exploitation de la Société sont susceptibles de continuer à fluctuer

Compte tenu du stade de développement de son produit le plus avancé, la Société n'a pas encore réalisé de chiffre d'affaires ; ses produits opérationnels et ses résultats d'exploitation ont fluctué dans le passé et sont susceptibles de continuer à le faire dans le futur. Ceci est dû à la nature non récurrente de ses revenus, ces derniers provenant principalement des paiements effectués dans le cadre du contrat de développement et de collaboration avec Servier en 2014 et 2015. La Société prévoit que ses seules sources de revenus jusqu'à la commercialisation de son premier candidat-médicament, le GNbAC1 dans l'indication de la SEP seront :

- les paiements effectués par Servier ;
- des subventions publiques ou privées ;
- le produit des placements financiers résultant principalement du montant versé par Servier et du produit net des fonds levés par la Société dans le cadre de son introduction en bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris ; et
- les versements qui pourraient, le cas échéant, être réalisés par des partenaires futurs de la Société dans le cas où la Société conclurait avec ces derniers un ou des accords relatifs au développement et/ou à la commercialisation du GNbAC1 dans l'indication de la SEP dans des territoires autres que ceux attribués à Servier dans le cadre de l'accord passé avec ce dernier (soit aux Etats-Unis et/ou au Japon) ou d'autres produits de la Société.

Les revenus de la Société ont considérablement varié d'une période à l'autre et pourraient continuer à varier puisqu'ils dépendent notamment des clauses de l'accord passé avec Servier, du montant des subventions accordées, de la rentabilité des placements financiers ou encore de tout accord éventuel que la Société pourrait passer avec d'autres partenaires dans le futur, le cas échéant, en relation avec le développement et la commercialisation de ses produits autres que le GNbAC1 dans l'indication de la SEP ou, s'agissant de ce dernier, dans d'autres territoires que ceux dans lesquels Servier bénéficierait d'une licence exclusive. De plus, l'interruption de l'une de ces sources de financement aurait un impact significatif sur les revenus d'exploitation et les résultats d'exploitation de la Société. En conséquence, la Société estime que les revenus d'une période donnée ne constituent pas un indicateur fiable de sa performance future.

Si la Société ne parvient pas à obtenir des fonds supplémentaires lorsqu'elle en aura besoin, elle sera peut-être conduite à retarder, réduire le nombre ou ne pas conduire certains de ses essais cliniques ou ses programmes ou accorder des droits à des tiers à des conditions moins attrayantes que celles dont elle aurait pu bénéficier dans d'autres circonstances

A ce jour, les activités de la Société ont nécessité des financements importants. La Société prévoit que les flux de trésorerie négatifs engendrés par ses opérations augmenteront de façon significative au cours des prochaines années du fait de la conduite des essais cliniques, de la fabrication de ses produits et de l'extension de ses programmes de recherche et développement. Elle aura besoin de fonds considérables pour poursuivre ses activités de recherche et développement, conduire d'autres essais précliniques et cliniques de produits et étendre ses capacités de production, de contrôle qualité ainsi que ses capacités réglementaires et administratives. La Société pourrait se trouver dans l'incapacité d'autofinancer sa croissance, ce qui la conduirait à rechercher d'autres sources de financement, en particulier par le biais de nouvelles augmentations de capital.

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

- le progrès des programmes de recherche et développement de la Société ;
- l'ampleur de ces programmes ;
- l'étendue des coûts et des résultats des tests précliniques et des essais cliniques ;
- le temps et les coûts nécessaires à l'obtention des autorisations réglementaires, y compris le temps de préparation des dossiers de demande auprès des instances réglementaires ;
- les coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance des brevets et autres droits de propriété intellectuelle de la Société ;
- la commercialisation des produits, notamment s'agissant du GNbAC1 dans l'indication de la SEP aux Etats-Unis et/ou au Japon (hors territoires Servier) ;
- les développements de technologies concurrentes ;
- la capacité de la Société à maintenir son accord de collaboration avec Servier et à établir et maintenir des accords de collaboration avec de nouveaux partenaires ;
- le coût de l'accroissement de ses capacités de production et de la commercialisation ; et
- son besoin d'acquérir, le cas échéant, des technologies ou des produits complémentaires.

Il se peut que la Société ne parvienne pas à lever des fonds suffisants à des conditions acceptables, voire à ne pas lever de fonds du tout, lorsque la Société en aura besoin. Si les fonds nécessaires ne sont pas disponibles au moment voulu, la Société pourrait devoir :

- retarder, réduire voire supprimer des programmes de recherche et développement ou réduire ses effectifs ;
- obtenir des fonds par le biais d'accords de partenariat qui pourraient forcer la Société à renoncer à des droits sur certaines de ses technologies ou de ses produits, droits auxquels elle n'aurait pas renoncé dans un contexte différent ; ou
- accorder des licences ou conclure de nouveaux accords de collaboration qui pourraient être moins attrayants pour la Société que ceux qu'il aurait été possible d'obtenir dans un contexte différent.

De plus, dans la mesure où la Société pourrait lever des capitaux par émission d'actions nouvelles, la participation des actionnaires dans la Société pourrait être diluée. De même, le financement par voie d'endettement, dans la mesure où il serait possible, pourrait inclure des conditions restrictives.

La Société risque de rencontrer des difficultés à gérer sa croissance, ce qui pourrait nuire à ses résultats d'exploitation

La Société prévoit une croissance significative de tous ses domaines d'activité alors qu'elle développe et, sous réserve d'obtenir les autorisations réglementaires nécessaires, commercialisera ses produits directement ou, en fonction des zones géographiques considérées, par l'intermédiaire de Servier ou d'un autre partenaire potentiel. Elle aura donc besoin de recruter du personnel et d'étendre ses capacités, ce qui pourrait fortement mobiliser ses ressources managériales, opérationnelles, financières et d'autres types. Pour rester concurrentiels et maîtriser sa croissance, la Société devra :

- former, gérer, motiver et retenir un nombre d'employés croissant ;
- prévoir avec précision la demande et pour ses produits et les revenus qu'ils sont susceptibles de générer ; et
- augmenter la taille de ses systèmes informatiques opérationnels, financiers et de gestion existants.

Une incapacité à gérer efficacement sa croissance pourrait nuire à son activité et à ses perspectives.

Son expérience de la vente, du marketing et de la distribution est très limitée

La Société manque d'expérience dans les domaines de la vente, du marketing et de la distribution. Elle devra ainsi développer sa propre capacité de marketing et de vente, soit seule, soit avec des partenaires stratégiques. Dans le cadre de sa stratégie, elle pourrait donc être amenée à rechercher des partenaires pour le développement clinique et la commercialisation de certains de ses produits. Toutefois, en supposant qu'elle obtienne l'autorisation de mise sur le marché pour le GNbAC1, dans l'indication de la SEP, la commercialisation se fera sous le contrôle et la responsabilité de Servier pour les territoires hors Etats-Unis et Japon. En cas de commercialisation directe du GNbAC1 par la Société aux Etats-Unis et au Japon, elle devrait développer sa propre infrastructure de vente et de marketing pour ces marchés, ce qui impliquerait l'engagement de dépenses supplémentaires, de mobiliser des ressources de gestion, de mettre en œuvre de nouvelles compétences et de

prendre le temps nécessaire pour mettre en place l'organisation et la structure appropriées pour supporter le produit, conformément à la législation en vigueur et, plus généralement, optimiser ses efforts de commercialisation. Toutefois, la Société évaluera également les avantages stratégiques et financiers d'un accord avec un partenaire pour la commercialisation du GNbAC1, dans l'indication de la SEP, aux Etats-Unis et/ou au Japon au cas où l'opportunité se présenterait. Il est possible que la Société ne parvienne pas à conclure de partenariat pour la vente et le marketing du GNbAC1 ou l'un quelconque de ses produits à des conditions économiquement raisonnables ni à maintenir de tels partenariats, ou à commercialiser elle-même ses produits.

Les membres de la direction de la Société possèdent une expérience limitée dans la gestion d'une entreprise cotée et des exigences en matière de *reporting* et de conformité des sociétés cotées qui pourrait détourner les ressources employées par la direction pour la gestion au jour le jour des activités de la Société et qui pourrait avoir un effet défavorable sur ses activités, sa situation financière et ses résultats d'exploitation

Les membres de la direction possèdent une expérience limitée dans la gestion d'une société cotée en bourse et à la conformité aux lois et règlements de plus en plus complexes relatives aux entreprises cotées. La direction de la Société pourrait ne pas gérer avec succès ou efficacement sa transition en une entreprise cotée en bourse soumise au contrôle de l'Autorité des marchés financiers et à de nombreuses obligations réglementaires en vertu des lois et règlements applicables. Ces nouvelles obligations exigeront une attention substantielle de la direction de la Société et pourraient détourner son attention de la gestion au jour le jour de ses affaires. En tant que société cotée en bourse, la Société sera soumise à des exigences de déclarations supplémentaires. La conformité avec ces dispositions législatives et réglementaires vont augmenter les coûts de conformité juridique et financière ainsi qu'être chronophage. En conséquence, l'attention de la direction de la Société pourrait être détournée d'autres préoccupations que les affaires et la Société pourrait être conduite à embaucher des employés supplémentaires ou engager des consultants extérieurs pour se conformer à ces exigences, ce qui augmenterait ses coûts et ses dépenses. Toutes ces situations, prises individuellement ou ensemble, pourraient avoir un effet défavorable sur la Société, sa situation financière et ses résultats d'exploitation.

4.3 RISQUES JURIDIQUES, REGLEMENTAIRES ET FISCAUX

En cas d'incapacité à maintenir ou à protéger ses droits de propriété intellectuelle, la Société pourrait perdre ses avantages concurrentiels ou ne pas opérer de manière rentable

Les droits de la Société, dans le cadre de divers contrats existants, dont certains lui donnent accès à des produits futurs et à des procédés propriétaires appartenant à des tiers (tels que ses droits sur certains brevets ciblant la protéine d'enveloppe MSRV-Env dans le cadre de son accord avec bioMérieux-INSERM) pourraient expirer ou être résiliés. De plus, elle pourrait ne pas être en mesure d'obtenir des licences sur d'autres droits dont elle pourrait avoir besoin. Si elle n'est pas en mesure d'obtenir de tels droits ou licences, ou de les conserver, elle devra chercher d'autres alternatives ou développer les produits nécessaires par elle-même afin d'éviter de contrefaire des brevets ou des technologies appartenant à des tiers. Ces alternatives pourraient s'avérer ne pas exister ou pourraient augmenter de façon significative ses coûts ainsi que la durée de développement de ses produits.

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

- la Société n'arrive pas à développer de nouvelles inventions qui soient brevetables ;
- les brevets pour lesquels des demandes sont en cours d'examen, y compris certains brevets importants dans plusieurs juridictions, ne soient pas délivrés ;
- les brevets accordés ou licenciés à ses partenaires ou à elle-même soient contestés, réputés non valables, ou que la Société ne puisse les faire respecter ;
- l'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour protéger la Société des concurrents ; ou
- des tiers revendiquent des droits sur des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle que la Société détient en propre ou sur lesquels elle bénéficie d'une licence.

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

Les produits et technologies de la Société pourraient contrefaire ou se voir reprocher de contrefaire des brevets ou des demandes de brevet détenus ou contrôlés par des tiers

Le succès de la Société dépendra de sa capacité à éviter de contrefaire ou détourner des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle de tiers. L'essor de l'industrie des biotechnologies et la multiplication du nombre de brevets délivrés augmentent le risque que des tiers considèrent que ses produits ou ses technologies, y compris ses procédés, contrefont leurs brevets. En général, les demandes de brevet ne sont publiées que 18 mois après la date des demandes de priorité. Aux Etats-Unis, certaines demandes de brevet ne sont pas publiées avant la délivrance du brevet lui-même. Par ailleurs, toujours aux Etats-Unis, les brevets peuvent être accordés sur la base de leur date d'invention, ce qui n'entraîne pas toujours la délivrance d'un brevet à la partie qui a été la première à déposer la demande. Les découvertes ne font parfois l'objet d'une publication ou d'une demande de brevet que des mois, voire souvent, des années plus tard. C'est pourquoi, la Société ne peut être certaine que des tiers n'ont pas été les premiers à inventer des produits ou à déposer des demandes de brevet relatives à des inventions également couvertes par ses propres demandes de brevet ou celles

de ses partenaires. Dans un tel cas, la Société pourrait avoir besoin d'obtenir des licences sur les brevets de ces tiers (licences qui pourraient ne pas être obtenues à des conditions raisonnables, voire pas du tout), cesser la production et la commercialisation de certaines lignes de produits ou développer des technologies alternatives.

De plus, bien que la Société utilise des anticorps et des cellules disponibles dans le commerce pour fabriquer, certains de ses produits, l'utilisation de ces anticorps et cellules pourraient empiéter sur les droits de tiers, auquel cas la Société pourrait avoir l'obligation d'acquérir une licence sur ces droits (licence qui pourrait ne pas être obtenue, à des conditions raisonnables, voire ne pas être obtenue du tout), se lancer dans des litiges coûteux ou cesser d'utiliser ces anticorps ou cellules.

Tout litige ou revendication intenté contre la Société, quelle qu'en soit l'issue, pourrait entraîner des coûts substantiels et compromettre sa réputation. Certains de ses concurrents disposant de ressources plus importantes que les siennes pourraient être capables de mieux supporter qu'elle les coûts d'une procédure complexe. Tout litige de ce type pourrait gravement affecter sa faculté à poursuivre son activité. Plus spécifiquement, des litiges sur la propriété intellectuelle pourraient l'obliger à :

- cesser de vendre ou utiliser l'un quelconque de ses produits qui dépendrait de la propriété intellectuelle contestée, ce qui pourrait réduire ses revenus ;
- obtenir une licence de la part du détenteur des droits de propriété intellectuelle qui sont considérés comme contrefaits, licence qui pourrait ne pas être obtenue à des conditions raisonnables, voire ne pas être obtenue du tout ; et
- reconcevoir ou dans le cas de revendications concernant des marques déposées, renommer ses produits afin d'éviter d'empiéter sur les droits de propriété intellectuelle de tiers, ce qui pourrait s'avérer impossible, et malgré tout être coûteux en raison du temps et des ressources financières consacrés, et pourrait donc faire obstacle à ses efforts de commercialisation.

Si la Société ne respecte pas ses obligations au titre de l'accord de licence conclu avec bioMérieux, elle pourrait perdre des droits qui sont importants pour son activité

L'activité de la Société dépend d'un accord de licence pour utiliser certains brevets importants utilisés pour développer le GNbAC1 qui lui a été octroyé par bioMérieux-INSERM. Les licences concédées par son partenaire sur des brevets que la Société utilise ou cherche à utiliser dans ses produits stipulent qu'elles pourraient être révoquées si elle ne se conformait pas aux diverses conditions prévues (en particulier, les versements de paiements d'étapes et autres paiements), ce qui pourrait lui arriver. Afin de respecter ces conditions, la Société pourrait avoir l'obligation d'augmenter les ressources affectées aux projets de développement prévus aux termes de cette licence. Cet accord de licence comprend aussi des dispositions qui doivent être respectées par son concédant. Entre autres, la Société compte sur son concédant pour poursuivre toute violation par des tiers des brevets dont la licence lui est octroyée. La Société ne peut toutefois assurer que son concédant est ou sera désireux d'engager de telles poursuites.

L'activité de la Société pourrait être affectée si elle était incapable de protéger la confidentialité de ses informations et de son savoir-faire

La Société fournit de temps en temps des informations et des matériaux à des chercheurs d'institutions académiques ainsi qu'à d'autres entités publiques ou privées (dont ses fabricants CMO) à qui elle demande de conduire certains tests ou essais cliniques.

Dans les deux cas, elle s'appuie sur la signature d'accords de confidentialité. Son activité dépend également de technologies, procédés, savoir-faire et données propres non brevetés qu'elle considère comme des secrets commerciaux et qu'elle protège en partie par des accords de confidentialité avec ses employés, ses consultants et certains sous-traitants. Il ne peut être exclu que ces accords ou autres modes de protection des secrets commerciaux n'assurent pas la protection recherchée ou soient violés, que la Société n'ait pas de solutions appropriées contre de telles violations, ou que ses secrets commerciaux soient divulgués à ses concurrents ou développés indépendamment par eux.

La Société est confrontée à des risques de mise en jeu de sa responsabilité produit et elle pourrait ne pas être en mesure d'obtenir une couverture d'assurance adéquate à un coût acceptable

La Société est exposée à des risques de mise en jeu de sa responsabilité, en particulier la responsabilité produit, liée aux essais, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques chez l'homme. Sa responsabilité peut également être engagée au titre des essais cliniques dans le cadre de la préparation des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits. Des plaintes ou des poursuites pourraient être déposées ou engagées contre elle par des patients, les agences réglementaires, des sociétés de biotechnologie et de biopharmacie et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ses produits. Ces actions peuvent inclure des plaintes résultant d'actes de ses partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels elle n'exerce peu ou pas de contrôle. La Société ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle. Si ses partenaires, licenciés et sous-traitants ou elle-même ne sont pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité produit, sa responsabilité pourrait être engagée de manière significative, ce qui aurait pour conséquence d'affecter gravement, la commercialisation de ses produits et plus généralement nuire à ses activités.

L'incertitude frappant les taux de remboursement et les mesures de réforme des systèmes de santé pourraient retarder ou compromettre l'acceptation des produits par le marché

Si la Société réussit à commercialiser les produits développés en collaboration avec ses partenaires ou par elle-même, son acceptation par le marché dépendra, en partie, du taux auquel les caisses publiques d'assurance maladie et les assureurs privés les rembourseront. Les caisses primaires d'assurance maladie et autres tiers-payeurs chercheront à limiter le coût des soins en restreignant ou en refusant de couvrir des produits et des procédures thérapeutiques coûteux. Il existe actuellement plusieurs produits immunomodulateurs contre la SEP, mais aucun ne vise spécifiquement le facteur causal et la progressivité de cette maladie de sorte que l'on ne dispose que d'un faible recul concernant la prise en charge potentielle de ce traitement par les assurances.

Dans certains marchés étrangers, le prix des produits pharmaceutiques de prescription est soumis au contrôle de l'Etat. Or, la capacité de la Société à commercialiser ses produits avec succès dépendra en partie de la fixation par les autorités publiques, les assureurs privés et

d'autres organismes aux Etats-Unis et en Europe de taux de remboursement suffisants de ses produits et des traitements qui y sont associés. En outre, la détermination du prix et du taux de remboursement des produits de la Société pourraient être influencés par l'annonce par des concurrents de résultats cliniques plus prometteurs que ceux des produits de la Société. Une telle situation pourrait, en effet, avoir une influence défavorable sur les conditions de fixation du prix et de remboursement des produits qui pourraient perdre leurs avantages concurrentiels face à d'autres produits concurrents. Les tiers-payeurs remettent en cause de plus en plus fréquemment les prix des produits thérapeutiques et des services médicaux. Les mesures de maîtrise des coûts que les prestataires de soins et les organismes de remboursement mettent en place et l'effet des éventuelles réformes des systèmes de santé pourraient affecter ses résultats d'exploitation de manière défavorable. La Société pourrait ainsi, ne pas obtenir de remboursement satisfaisant pour ses produits, ce qui nuirait à leur acceptation par le marché, auquel cas la Société serait dans l'incapacité de réaliser un retour suffisant sur ses investissements de recherche et développement.

La Société est soumise à une réglementation en matière d'environnement, de santé et de sécurité qui pourrait l'exposer à des risques de mise en jeu de sa responsabilité et restreindre ses activités

Dans ses programmes de recherche et développement et ses tests précliniques, la Société utilise des matières dangereuses et des matériaux biologiques tels que les lignées de cellules humaines. En conséquence, dans les pays où la Société opère, elle est soumise à des législations et des réglementations en matière d'environnement et de sécurité régissant l'utilisation, le stockage, la manipulation, l'émission et la mise au rebut des matières dangereuses, y compris les produits chimiques et biologiques. La Société est également soumise à des réglementations concernant l'utilisation et la manipulation d'organismes génétiquement modifiés dans le cadre des législations française, européenne et américaine.

En cas de non-respect des réglementations en vigueur, la Société serait soumise à des amendes et pourrait devoir suspendre sa production ou l'ensemble de ses activités. Le respect des législations relatives à l'environnement, la santé et la sécurité, impose des coûts complémentaires, et elle pourrait être amenée à engager des dépenses significatives pour se conformer aux législations et réglementations futures en matière d'environnement dans les juridictions pertinentes. La mise en conformité avec les législations et réglementations environnementales pourraient imposer d'acquérir des équipements, de modifier des installations et plus généralement d'engager d'autres dépenses importantes. En cas de contamination accidentelle, de blessures ou de dommages quelconques, la Société pourrait être tenue pour responsables des dommages; ce qui pourrait nuire à son activité, bien qu'elle ait souscrit une police d'assurance couvrant certains risques inhérents à celle-ci.

Les relations de la Société avec les clients et les tiers-payeurs sont soumises aux lois américaines anti-corruption (anti-kickback), anti-fraude et anti-abus ou autres lois et règlements relatifs aux soins de santé, qui pourraient l'exposer à des sanctions pénales, civiles, des dommages et intérêts, une atteinte à sa réputation et une diminution de ses profits et de ses bénéfices futurs

Les professionnels de santé, les médecins et les tiers-payeurs jouent un rôle-clé dans la recommandation et la prescription de tout produit pour lequel la Société obtiendrait une autorisation de commercialisation. Ses futurs accords avec les tiers-payeurs et les clients peuvent plus largement l'exposer aux réglementations américaines anti-fraude et anti-abus, ou autres lois et règlements relatifs aux soins de santé qui peuvent restreindre les affaires ou les

accords financiers ainsi que les relations sur la base desquels la Société commercialise, vend et distribue tout produit pour lequel elle aurait obtenu une autorisation de commercialisation. Les restrictions conformément aux lois fédérales américaines anti-corruption (*anti-kickback*), anti-fraude et anti-abus, ou aux autres lois et règlements relatifs aux soins de santé, sont les suivantes :

- la loi fédérale américaine anti-corruption (*anti-kickback statute*) interdit, entre autres, aux personnes de délibérément et sciemment solliciter, offrir, recevoir ou fournir une rémunération, directement ou indirectement, en espèces ou en nature, afin d'induire ou récompenser, soit la mise en relation d'une personne, soit l'achat, la commande ou la recommandation de tout bien ou service, dont le paiement pourrait être effectué dans le cadre d'un programme de soins de santé aux Etats-Unis tels que Medicare et Medicaid ;
- la loi fédérale américaine visant à prévenir les fraudes d'entreprises ayant obtenu des contrats ou programmes publics (*U.S. False Claims Act*) prévoit notamment des sanctions civiles et pénales à l'encontre de personnes physiques ou morales qui ont sciemment présenté de fausses ou frauduleuses demandes de paiement au gouvernement fédéral américain ou ont fait de fausses déclarations afin d'éviter, de réduire ou de dissimuler une obligation de verser des sommes d'argent au gouvernement fédéral américain. Ces actions spécifiques sont ouvertes aux lanceurs d'alerte (*whistleblower*) ou à toute personne ou entité (*qui dam actions*) ;
- la loi fédérale américaine intitulée *Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996* ("HIPAA") retient la responsabilité civile et pénale de l'auteur de manœuvres visant à escroquer tout programme de prestations de soins de santé ou faire de fausses déclarations relatives à des problématiques de santé ;
- HIPAA, telle que modifiée par la loi intitulée *Health Information Technology for Economic and Clinical Health Act* et son règlement d'application, impose également des obligations, y compris des stipulations contractuelles impératives, afin de protéger la confidentialité, la sécurité et la transmission des informations de santé personnelles identifiables ;
- le droit fédéral américain exige que les fabricants de médicaments signalent les paiements et les autres transferts de valeur aux médecins et aux hôpitaux universitaires ; et
- les lois et règlements analogues des Etats fédérés américains ou étrangers, telles que les lois anti-corruption (*anti-kickback*) et celles sanctionnant les fausses réclamations (*false claims*) des Etats fédérés américains, pourraient s'appliquer à des ventes ou des accords commerciaux ainsi qu'à des réclamations concernant des produits ou des services de santé remboursés par des tiers-payeurs non-gouvernementaux, y compris les assureurs privés.

Si les activités de la Société sont jugées contraires aux lois et règlements américains applicables, la Société pourrait se voir imposer des sanctions importantes et notamment des amendes, dommages et intérêts, peines d'emprisonnement, poursuites civiles ou pénales ou encore l'exclusion de ses produits des programmes gouvernementaux de soins de santé, tels que Medicare ou Medicaid, voire la restructuration de ses activités. Tout médecin, professionnel de santé ou personne morale, impliqué dans les activités commerciales et

contrevenant aux lois et règlements applicables pourrait s'exposer à des poursuites civiles, pénales ou des sanctions administratives, y compris l'exclusion des programmes gouvernementaux de soins de santé.

Risques liés à la mise en œuvre de l'initiative fédérale populaire « Contre l'immigration de masse » en Suisse

Le 9 février 2014, 50,3% de la population suisse a voté en faveur de l'initiative populaire « Contre l'immigration de masse » (l'**« Initiative sur l'Immigration »**). Le but de l'Initiative sur l'Immigration est de limiter l'immigration en Suisse par la mise en place de quotas annuels pour les permis de séjour et d'établissement et pour les permis de travail des frontaliers. Le Conseil fédéral suisse dispose de trois ans pour mettre en œuvre l'Initiative sur l'Immigration. Durant cette période de transposition, les accords bilatéraux avec l'Union Européenne restent en vigueur. En octobre 2014, le Conseil fédéral suisse a approuvé un mandat pour la renégociation des accords bilatéraux avec l'Union Européenne. En février 2015, le Conseil fédéral suisse a approuvé l'avant-projet de la nouvelle législation sur les étrangers, arrêté les mesures complémentaires et décidé de renégocier avec l'Union Européenne l'accord sur la libre circulation des personnes (l'**« ALCP »**). L'Union Européenne doit cependant encore accepter d'ouvrir à nouveau les négociations.

A ce stade, il n'est pas encore clair comment l'Initiative sur l'Immigration sera mise en œuvre et quels seront les termes exacts de la nouvelle législation. Toutefois, il existe un risque important que les accords bilatéraux entre la Suisse et l'Union Européenne soient affectés. L'ALCP appartient au premier paquet d'accords bilatéraux, qui consiste en six traités classiques d'ouverture des marchés (libre circulation des personnes, obstacles techniques au commerce, marchés publics, produits agricoles, transports terrestres et transport aérien) et d'un accord sur la recherche. Or, en application de clauses dites « guillotine », si un accord est dénoncé, les autres cessent de s'appliquer six mois plus tard.

Les restrictions à la libre circulation des personnes résultant de l'Initiative sur l'Immigration, pourraient porter atteinte à la capacité de la Société à recruter et conserver le personnel qualifié nécessaire à ses activités et à son développement, ce qui pourrait significativement affecter l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société à moyen et long terme.

4.4 RISQUES FINANCIERS

4.4.1 Risque de taux

La Société n'a pas d'exposition significative au risque de taux d'intérêts en ce qui concerne les postes d'actif et de passif de son bilan, dans la mesure où :

- la trésorerie et les équivalents de trésorerie sont uniquement constitués de comptes bancaires ;
- les actifs financiers courants incluent des comptes à terme dont la rémunération est à taux fixe ;
- aucune dette à taux variable n'a été souscrite.

4.4.2 Risque de change

La Société est exposée au risque de change du franc suisse (CHF) par rapport à l'euro (EUR), car une partie des dépenses opérationnelles sont effectuées dans cette dernière devise. Un risque de change existe aussi en raison de créances en dollars US ; de plus, si la Société réussit à commercialiser des produits aux Etats-Unis, la Société pourrait réaliser une partie de son chiffre d'affaires en dollars U.S. et serait donc exposée au risque de change du dollar U.S. par rapport à l'euro.

La Société n'a encore pris aucune disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change. Elle suivra l'évolution de son exposition au risque de change en fonction de l'évolution de sa situation. Si la Société ne parvenait pas à prendre des dispositions de couverture efficaces dans le futur, ses résultats d'exploitation pourraient en être altérés.

Comme indiqué en note 2.4 des états financiers annuels du Groupe figurant au Chapitre 20 du Prospectus, la monnaie fonctionnelle de la société mère, GeNeuro, est le franc suisse (CHF). Bien que la Société ait décidé d'utiliser l'euro comme monnaie de présentation des états financiers consolidés, le fait que le CHF soit la monnaie fonctionnelle de GeNeuro génère un risque de change chez GeNeuro sur ses créanciers en EUR, y compris sur les soldes créanciers intergroupes ; ce risque de change est en partie mitigé par les positions débitrices en EUR de GeNeuro.

L'exposition du Groupe au risque de change peut être synthétisée de la façon suivante (exposition en autres devises - USD et EUR principalement - de la position créancière nette chez la Société-mère GeNeuro) :

Au 31 décembre 2015 (en milliers d'euros)	Trésorerie et équivalents de trésorerie	Dettes fournisseurs	Position nette avant couverture	Instruments financiers de couverture	Position nette après couverture
<i>dans les comptes en CHF de GeNeuro SA</i>	<i>(a)</i>	<i>(b)</i>	<i>(c)=(a)+(b)</i>	<i>(d)</i>	<i>(e)=(c)+/- (d)</i>
position créancière nette en EUR	17 570	-6 479	11 091	0	11 091
position créancière nette en USD	0	-36	-36	0	-36

Au 31 décembre 2015 (en milliers d'euros)	Impact sur le résultant avant impôts	
	Hausse de 10%	Baisse de 10%
position créancière nette en EUR	-1 109	1 109
position créancière nette en USD	4	-4

Sur la position créancière nette, une hausse de +/- 10% du cours de l'euro contre le franc suisse entraînerait pour la société-mère un impact sur le résultat avant impôts de +/- 1 109 K€, cependant qu'une hausse de +/- 10% du cours du dollar US contre le franc suisse entraînerait pour la société-mère un impact sur le résultat avant impôts de +/- 4 K€.

Il est précisé qu'à compter du 1er janvier 2016, GeNeuro a adopté l'euro comme monnaie fonctionnelle.

4.4.3 Risque de liquidité

Depuis sa constitution, la Société a principalement financé sa croissance par voie d'augmentations de capital. Ces dernières lui ont notamment permis de convertir en 2013 des

emprunts convertibles consentis par des actionnaires en 2012 et 2013, et de rembourser en 2013 et 2014 un emprunt consenti par un actionnaire.

La Société n'ayant par ailleurs jamais eu recours à de l'endettement bancaire, elle n'est donc pas exposée à un risque de liquidité résultant d'un tel endettement.

Conformément à sa politique d'investissement, la Société réalise des placements prudents de sa trésorerie disponible qui sont à ce jour uniquement constitués de dépôts à court terme.

Au 31 décembre 2015, la trésorerie et les équivalents de trésorerie ainsi que les dépôts à court terme de la Société s'élevaient à 19 560 K€.

Afin de couvrir ses besoins de financement à venir et le développement de programmes complémentaires de recherche, le conseil d'administration de la Société a d'ores et déjà pris les mesures suivantes :

- un projet d'introduction en bourse des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris ;
- la poursuite d'une recherche d'investisseurs dans le cadre d'un placement privé au cas où les conditions de marché ne permettraient pas de réaliser l'introduction en bourse envisagée.

Le développement de la technologie de la Société et la poursuite de son programme de développement clinique continueront dans le futur à générer des besoins de financement importants. La Société pourrait ainsi se trouver dans l'incapacité d'autofinancer sa croissance, ce qui la conduirait à rechercher d'autres sources de financement.

Le niveau des besoins de financement de la Société et leur échelonnement dans le temps dépendent d'éléments qui échappent largement au contrôle de la Société tels que :

- des coûts associés à d'éventuelles demandes de modification des études, ou d'inclusion d'un nombre supérieur de patients ;
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ; et,
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux anticipés pour l'obtention des autorisations réglementaires de mise sur le marché de ses produits ainsi que de leur accès au remboursement.

La Société pourrait ne pas réussir à se procurer des capitaux supplémentaires quand elle en aura besoin, ou ces capitaux pourraient ne pas être disponibles à des conditions financières acceptables pour la Société. Si les fonds nécessaires n'étaient pas disponibles, la Société pourrait devoir :

- retarder, réduire ou supprimer le nombre ou l'étendue de son programme d'essais précliniques et cliniques ;
- accorder des licences sur ses technologies à des partenaires ou des tiers ;

- et/ou conclure de nouveaux accords de collaboration à des conditions moins favorables pour elle que celles qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent.

La survenance de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité du Groupe, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

La Société a effectué une revue spécifique de son risque de liquidité à la date du visa sur le Prospectus. A cette date, elle estime que ses ressources financières sont suffisantes pour lui permettre d'être en mesure de faire face à ses échéances à venir et de couvrir ses dépenses opérationnelles (hors coûts liés à l'étude de Phase IIb) et investissements au cours des douze prochains mois ainsi que les dépenses liées à l'étude de Phase IIb qui sont financées par les fonds reçus de Servier en décembre 2015.

4.4.4 Risques sur actions et autres instruments financiers

Néant.

4.4.5 GeNeuro Innovation bénéficie du Crédit Impôt Recherche (CIR) accordé par l'Etat français

L'unique filiale de la Société, GeNeuro Innovation, société de droit français, bénéficie du CIR qui prévoit un mécanisme d'incitation fiscale au développement de l'effort de recherche scientifique et technique des entreprises françaises. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent, notamment et sous certaines conditions, les salaires et rémunérations des chercheurs et techniciens de recherche, les amortissements des immobilisations affectées à la réalisation d'opérations de recherche, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de prise et de maintenance des brevets.

Les montants reçus par GeNeuro Innovation au titre du CIR sont les suivants :

- remboursement du CIR au titre de l'exercice 2011 pour un montant de 737 K€ en octobre 2012 ;
- remboursement du CIR au titre de l'exercice 2012 pour un montant de 724 K€ en octobre 2013 ;
- remboursement du CIR au titre de l'exercice 2013 pour un montant de 563 K€ en août 2014 ;
- remboursement du CIR au titre de l'exercice 2014 pour un montant de 894 K€ en juin 2015.

Un remboursement de 635 K€ au titre de l'exercice 2015 est attendu sur l'exercice 2016.

Les sociétés doivent justifier sur demande de l'Administration fiscale du montant de la créance de CIR et de l'éligibilité des activités prises en compte pour bénéficier du dispositif.

Il ne peut être exclu que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par la Société pour la détermination des montants des CIR dont le Groupe peut bénéficier. De même, il ne peut être exclu qu'un

changement de la réglementation applicable réduise le bénéfice futur du CIR ou ne permette plus au Groupe d'en bénéficier.

GeNeuro Innovation bénéficie d'un remboursement anticipé du CIR (c'est-à-dire immédiat et non 3 ans après la demande). Si elle ne recevait plus à l'avenir les montants au titre du CIR ou que son statut ou que ses calculs étaient remis en cause, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité du Groupe, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.4.6 GeNeuro Innovation a bénéficié d'une avance remboursable dont le remboursement anticipé pourrait être exigé

GeNeuro Innovation a obtenu en septembre 2011 une aide remboursable de Bpifrance (anciennement OSEO) pour un montant total de 600 K€ dans le cadre du développement d'un test diagnostic et d'une solution thérapeutique pour la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). Sur ce montant total, 200 K€ ont déjà été versés en 2011 à GeNeuro Innovation.

Aucun remboursement de ce montant n'a eu lieu à la date du visa sur le Prospectus.

L'échéancier du versement complémentaire de l'aide remboursable et de son remboursement prévu est présenté à la note 10.1 des comptes consolidés établis en normes IFRS pour les exercices clos aux 31 décembre 2013, 2014 et 2015 qui sont reproduits au Chapitre 20 du Prospectus.

Dans l'hypothèse où GeNeuro Innovation cesserait de respecter l'échéancier de remboursement prévu dans le contrat d'avance remboursable conclu, elle pourrait être amenée à devoir rembourser les sommes avancées de façon anticipée. Une telle situation pourrait la forcer à chercher des solutions de financement ou retarder ou mettre fin à certains de ses projets de recherche et développement, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité du Groupe, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.4.7 La Société pourrait ne pas pouvoir reporter les déficits fiscaux futurs

La Société bénéficie de déficits fiscaux reportables pour un montant de 27 787 K€ (30 108 KCHF) au 31 décembre 2015, calculés au taux de clôture du 31 décembre 2015. En Suisse, les déficits fiscaux peuvent être utilisés dans les 7 ans suivant leur génération. Ainsi :

- 6 141 K€ ont été générés en 2015 et expireront en 2023 ;
- 4 437 K€ ont été générés en 2013 et expireront en 2021 ;
- 4 622 K€ ont été générés en 2012 et expireront en 2020 ;
- 5 007 K€ ont été générés en 2011 et expireront en 2019 ;
- 6 025 K€ ont été générés en 2010 et expireront en 2018 ;
- 1 493 K€ ont été générés en 2009 et expireront en 2017 ;
- 62 K€ ont été générés en 2008 et expireront en 2016.

Il ne peut être exclu que les évolutions fiscales à venir remettent en cause ces dispositions en limitant ou supprimant les possibilités d'imputation des déficits fiscaux, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité du Groupe, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.4.8 Risque de dilution

Depuis sa création, la Société a émis ou attribué des stock-options. A la date du visa sur le Prospectus, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués (hors *Performance Share Option Units* ou PSOU) et en circulation à ce jour permettrait l'émission et la souscription de 59 000 actions, (avant division du nominal au jour de l'introduction en bourse), générant alors une dilution égale à 0,97% sur une base pleinement diluée (ou 7,23% en tenant compte de l'attribution maximale d'options sous-jacentes aux PSOU, voir tableau n° 8 à la section 15.1.3 de la première partie du Prospectus).

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants et salariés et afin d'attirer des compétences complémentaires, la Société pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou l'attribution d'actions ou de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital de la Société pouvant entraîner une dilution supplémentaire, potentiellement significative, pour les actionnaires actuels et futurs de la Société. La dilution pourrait entraîner une baisse du prix des actions de la Société.

4.5 RISQUE DE CREDIT OU DE CONTREPARTIE

La Société exerce une gestion prudente de sa trésorerie disponible.

Au 31 décembre 2015, la trésorerie et les équivalents de trésorerie et les placements liquides (dépôts à terme) s'élèvent à 19 560 K€ contre 7 857 K€ au 31 décembre 2014.

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et des institutions financières. La Société fait appel pour ses placements de trésorerie à des institutions financières de premier plan et ne supporte donc pas de risque de crédit significatif sur sa trésorerie.

4.6 ASSURANCES ET COUVERTURES DES RISQUES

Le Groupe a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'il estime compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie et ses activités. Le montant total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurance du Groupe s'est élevé à 12 K€ en 2015.

Le Groupe a souscrit plusieurs polices d'assurances dont les principales figurent dans le tableau ci-dessous :

Assureur	Police d'assurance / Principaux risques couverts	Expiration	Montants assurés
Zurich Assurances	<p>Responsabilité civile entreprise, lieu d'exploitation principale Développement clinique de médicaments dans le domaine de la neurologie (à l'exclusion des essais cliniques) Combinaison choses prise en charges</p>	31.12.2017 (avec reconduction tacite)	10 000 000 CHF / année (pour l'ensemble des lésions corporelles et dommages matériels) 100 000 CHF (<i>franchise 500 CHF/ évènement</i>)
CHUBB	<p>Responsabilité civile des dirigeants Administrateurs, membres de direction, dirigeants, organes de fait</p>	01.05.2016 (sans reconduction tacite)	5 000 000 CHF (<i>franchise 500 CHF/ évènement</i>) + sous-limites pour certains évènements
La Mobilière Assurances	<p>Choses d'entreprises, lieu d'exploitation principale Lieu du risque : Chemin des Aulx 18 – 1228 Plan-Les-Ouates, Suisse</p> <p>Incendie, dommages naturels et dégâts d'eau Vol avec effraction/Détroussement Bris de glace Bâtiment et mobilier</p>	31.12.2016 (droit de résiliation annuelle)	236 000 CHF (<i>franchise de base : 200 CHF</i>) 236 000 CHF 236 000 CHF 5 000 CHF
GAN	<p>Activités de bureaux (pour lieu d'exploitation secondaire, Lyon) Tous dommages sauf : - Bâtiments - Matériels mobiliers professionnels (y compris matériels informatiques) et aménagements Frais et pertes après sinistre 30 % Catastrophes naturelles Protection juridique Assistance professionnelle</p>	Reconductuon annuelle automatique au 1er janvier	Selon Conditions Générales (CG) (<i>franchise : 200 €</i>) 20 000 € (<i>franchise : 200 €</i>) Selon CG Selon CG Selon CG / sans franchise Selon CG / sans franchise
GAN	<p>Pour lieu d'exploitation secondaire, laboratoire Lyon Incendie et Risques Annexes – Dégâts des Eaux - Gel Dommages matériels <i>Bâtiments</i> Matériels et mobiliers professionnels Marchandises et aménagements - Incendie et risques annexes* - Dégâts des eaux-gel</p>	Reconductuon automatique annuelle au 1er janvier	Valeur de reconstruction à neuf 100 000 € 20 000 €
	<p>Responsabilités d'occupant Responsabilité du locataire - risques locatifs - trouble de jouissance - pertes de loyers Responsabilité du propriétaire</p>		Conséquences pécuniaires de la responsabilité encourue 750 000 € 2 années de loyers hors charges

Assureur	Police d'assurance / Principaux risques couverts	Expiration	Montants assurés
	- recours locataire - trouble de jouissance		750 000 € 750 000 €
	Recours des voisins et des tiers		800 000 €
	Catastrophes naturelles		3 jours ouvrés avec un minimum de 1 140 €
	Franchise pertes d'exploitation		75 000 € par année d'assurance
	Frais de prévention des sinistres		
	Pour lieu d'exploitation secondaire, laboratoire Archamps Incendie et Risques Annexes – Dégâts des Eaux - Gel Dommages matériels <i>Bâtiments</i> Matériels et mobiliers professionnels Marchandises et aménagements - Incendie et risques annexes* - Dégâts des eaux-gel	Reconduit automatiquement d'année en année	Valeur de reconstruction à neuf 40 000 € 3 000 €
GAN	Responsabilités d'occupant Responsabilité du locataire - risques locatifs - trouble de jouissance - pertes de loyers		Conséquences pécuniaires de la responsabilité encourue 750 000 € 2 années de loyers hors charges
	Responsabilité du propriétaire - recours locataire - trouble de jouissance		750 000 € 750 000 €
	Recours des voisins et des tiers		800 000 €
	Frais et pertes consécutifs aux dommages matériels garantis Montant des frais et pertes subis ou engagés sans pouvoir excéder le plus élevé des deux montants suivants : % de l'indemnité versée au titre des dommages matériels Montant minimum de la garantie		20 % avec maximum de 2 300 000 €
	Catastrophes naturelles		3 jours ouvrés avec un minimum de 1 140 €
	Franchise pertes d'exploitation		75 000 € par année d'assurance
	Frais de prévention des sinistres		

CHAPITRE 5

INFORMATIONS RELATIVES A LA SOCIETE ET AU GROUPE

5.1 HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE ET DU GROUPE

5.1.1 Dénomination sociale

Dénomination sociale : GeNeuro SA

5.1.2 Lieu et numéro d'immatriculation

La Société est immatriculée au Registre du commerce de Genève sous le numéro CHE-112.754.833.

5.1.3 Date de constitution et durée

La Société a été constituée le 6 février 2006 pour une durée indéterminée.

5.1.4 Siège social, forme juridique et législation applicable

Siège social : 18 chemin des Aulx – 1228 Plan-les-Ouates – Genève – Suisse

Téléphone : +41 22 794 50 85

Adresse électronique : info@geneuro.com

Site internet : www.geneuro.com

La Société est une société anonyme de droit suisse, régie par ses statuts et, notamment par les dispositions du Titre XXVI du Code des obligations suisse.

5.1.5 Événements importants dans le développement des activités de la Société et du Groupe

2015 Servier International B.V. (société détenue à 100% par le Groupe Servier) a acquis 8,6 % des actions existantes GeNeuro via une cession d'Eclosion2 pour un montant de 15 M€ le 11 décembre 2015 et a exercé son Option 1, avec paiement d'étape de 17,5 M€ à GeNeuro dans le cadre de l'accord de collaboration et de licence destiné à financer les frais de l'étude de Phase IIb sur le GNbAC1.

2015 GeNeuro réalise une étude pharmacologique contrôlée contre placebo visant à confirmer la sécurité et la pénétration dans le système nerveux central de hautes doses de l'immunoglobuline du GNbAC1 sur des sujets sains en préparation du lancement d'une étude de Phase IIb.

2014 Signature d'un accord de collaboration et de licence entre GeNeuro, Les Laboratoires Servier et L'Institut de recherches internationales Servier visant à développer un médicament ciblant un facteur supposé causal de la sclérose en plaques, aux termes duquel :

- GeNeuro assure le développement du GNbAC1 jusqu'à l'achèvement d'une Phase IIb dans l'indication de la SEP, recevant en contrepartie 37,5 M€ de la part

- de Servier, qui pourra lever l'option pour obtenir une licence visant tous les marchés hors Etats-Unis et Japon ; sur ce montant, 8 M€ sont versés en tant que paiement initial en décembre 2014 ;
- GeNeuro conserve toute son indépendance et un contrôle total aux Etats-Unis et au Japon pour le GNbAC1 ainsi que la mise en œuvre de sa technologie dans d'autres maladies ;
 - En cas d'exercice de son option pour lequel il versera 15 M€, Servier financera en outre tous les coûts de développement de la Phase III globale. Il a également accepté de verser à GeNeuro jusqu'à 325 M€ supplémentaires au titre de paiements d'étapes, ainsi que des redevances sur les ventes futures.

2014 Achèvement de l'essai de Phase IIa d'une durée d'un an réalisé sur 10 patients avec de bons résultats en matière de sécurité ainsi que des effets pharmacodynamiques et des premiers signes de réponse thérapeutique chez les patients.

2013 L'Agence suisse du médicament (Swissmedic) autorise GeNeuro à poursuivre un essai clinique de Phase IIa avec des extensions d'une durée totale de 12 mois.

Fin de la première phase de l'essai clinique de Phase IIa à dose unique croissante du GNbAC1 contrôlé par placebo.

GeNeuro confirme l'avancée de ses recherches concernant la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) au cours du congrès mondial de la Société du Nerf Périphérique.

2012 GeNeuro annonce le lancement de l'essai clinique de Phase IIa du GNbAC1.

2011 GeNeuro annonce l'achèvement de l'essai clinique de Phase I du GNbAC1 démontrant que le produit est bien toléré.

2011 L'Agence suisse du médicament (Swissmedic), autorise GeNeuro à débuter l'étude de Phase I sur des volontaires sains avec l'anticorps monoclonal GNbAC1 pour le traitement de la sclérose en plaques.

2010 GeNeuro obtient une opinion positive du comité de régulation scientifique allemand, l'Institut Paul Ehrlich, sur le dossier préclinique de l'anticorps monoclonal GNbAC1 pour traiter la sclérose en plaques.

2010 GeNeuro Innovation obtient de l'Agence européenne des médicaments (EMA) le statut de Petite et Moyenne Entreprise (PME).

2010 GeNeuro Innovation ouvre un laboratoire à Archamps en Haute Savoie (France).

2009 GeNeuro s'installe dans ses nouveaux locaux à Genève / Plan-les-Ouates (Suisse).

2009 Création d'une filiale à Lyon (France), GeNeuro Innovation.

2008 Augmentation de capital d'un montant de 12 millions de francs suisses (avec prime d'émission) souscrite par Eclosion et l'Institut Mérieux afin d'élargir les activités de GeNeuro et développer son portefeuille de médicaments par des essais cliniques.

2006 Création en Suisse par le Dr Hervé Perron, le Dr Christophe Mérieux et Jesús Martin-Garcia de GeNeuro, société issue de bioMérieux, société française de diagnostic, avec comme principaux actionnaires Eclosion, un incubateur suisse d'entreprises et investisseur à long terme dans des sociétés de biotechnologies et bioMérieux.

5.2 INVESTISSEMENTS

5.2.1 Investissements historiques

Les investissements en immobilisations corporelles ont été historiquement limités aux équipements spécifiques de laboratoires ainsi qu'aux équipements liés à l'infrastructure informatique. Les investissements incorporels comprennent les frais de licences exclusives des brevets bioMérieux en 2006 ainsi que les coûts d'acquisition de certains logiciels. Voir les notes 3 et 4 aux états financiers du Groupe figurant au Chapitre 20 du Prospectus.

5.2.2 Investissements en cours

Néant.

5.2.3 Investissements futurs

Le Groupe anticipe d'engager des investissements, qui resteront d'un montant limité qui ne devraient pas, à ce stade, excéder 100 K€, pour maintenir ses équipements d'infrastructure informatique en phase avec ses développements.

CHAPITRE 6

APERÇU DES ACTIVITES DU GROUPE

6.1 PRESENTATION GENERALE

GeNeuro est une société biopharmaceutique de stade clinique qui se concentre sur le développement de traitements nouveaux contre la sclérose en plaques (SEP) et d'autres maladies potentiellement induites par des rétrovirus endogènes humains (*Human Endogenous Retroviruses* ou HERV). Le candidat thérapeutique le plus avancé de GeNeuro, le GNbAC1, est un anticorps monoclonal humanisé qui neutralise une protéine du HERV dénommée MSRV-Env. Cette protéine a été identifiée comme un facteur potentiellement clé dans l'alimentation des composantes inflammatoires et neurodégénératives de la SEP. La Société estime que le GNbAC1 est le premier produit contre un facteur supposé causal de la SEP, et qu'il a, à ce titre, le potentiel d'offrir un traitement sûr et efficace qui n'affecte pas le système immunitaire du patient et qui pourrait freiner ou même stopper la progression de la maladie dans toutes les formes de la SEP.

Le marché de la SEP

La sclérose en plaques est une maladie dégénérative à évolution lente qui affecte le système nerveux central, composé du cerveau et de la moelle épinière, dans laquelle le système immunitaire s'attaque à la gaine de myéline qui protège les fibres nerveuses dans le système nerveux central. Sans la protection de la myéline, les nerfs perdent de leur fonctionnalité, se détériorent et sont finalement détruits, ce qui aboutit à la formation de tissu cicatriciel (sclérose). Dans 85% des cas, la SEP se présente tout d'abord sous une forme dite récurrente/rémittante (SEP RR) qui, le plus souvent, progresse avec le temps vers une forme plus agressive de la maladie : la forme secondaire progressive (SEP SP) au cours de laquelle la perte des fonctions neuronales s'accentue. Environ 10 % des patients présentent dès le début une forme progressive de la maladie, appelée primaire progressive (SEP PP). Il n'existe pas de cure permettant de guérir de la SEP, et aucun traitement actuellement disponible n'a démontré d'impact déterminant sur la progression à long terme de l'invalidité résultant de la maladie. Les traitements actuels sont approuvés pour les formes dites récurrentes/rémittantes de la SEP, en permettant de réduire le nombre de poussées, accélérer le rétablissement après les crises et traiter les symptômes de la maladie.

Les ventes de médicaments contre la SEP RR ont été évaluées à 19,6 milliards de dollars en 2014². La SEP, étant considérée comme une maladie auto-immune, tous les médicaments actuels visent à moduler ou supprimer des fonctions du système immunitaire du patient afin de réduire le nombre de poussées. Bien que la nouvelle génération de traitements immunosuppresseurs montre une diminution de 50 à 70 % du nombre de poussées, ces traitements peuvent aussi occasionner des effets indésirables importants pour le patient en raison de leur action sur le système immunitaire. Ces effets indésirables comprennent des infections opportunistes pouvant devenir graves, de même qu'une incidence accrue de cancers. Selon EvaluatePharma, les traitements immunomodulateurs plus anciens comme les interférons et la Copaxone®, qui n'entraînent en moyenne qu'une réduction de 30 % du nombre de poussées, mais présentent un profil de risque plus facile à gérer, représentent encore plus de 56 % du marché mondial de la SEP en 2014. Cependant, la diminution du nombre de poussées en SEP RR semble n'avoir que peu ou pas d'impact sur la progression de

² Source : EvaluatePharma® un service d'Evaluate Ltd. (UK), www.evaluategroup.com, consulté le 14 janvier 2016

l'invalidité³. Le traitement de toutes les formes de SEP avec des médicaments sûrs et efficaces pouvant arrêter cette maladie chronique à évolution lente est un besoin médical majeur non satisfait.

L'approche de GeNeuro pour traiter la SEP

GeNeuro développe une nouvelle approche contre la SEP qui vise à bloquer à la source les composantes inflammatoires et neurodégénératives de la maladie, plutôt que d'interférer avec la réponse immunitaire de l'organisme. Cette approche nouvelle résulte de 25 années de recherches sur HERV dont 15 au sein du groupe Mérieux et de l'INSERM avant la création de GeNeuro en 2006. On pense que l'ADN HERV, qui représente jusqu'à 8 % du génome humain, a pour origine des virus infectieux intégrés dans la lignée germinale humaine au cours de l'évolution. L'ADN HERV étant normalement silencieux, les gènes HERV ne sont généralement pas exprimés. Cependant, dans certains contextes pathologiques tels que la SEP, les gènes de HERV peuvent être réactivés, conduisant à des niveaux élevés de certaines protéines HERV dans les tissus affectés⁴.

Des études immuno-histologiques ont démontré la présence d'une protéine de la famille des HERV, le MSRV-Env dans les plaques endommagées du cerveau de tous les patients atteints de la SEP examinés à ce jour⁵. Du premier au dernier stade des plaques, quelle que soit la forme de la SEP, ces études ont montré que le niveau d'expression de MSRV-Env est en corrélation avec le niveau d'activité de ces plaques⁶. Des études précliniques ont démontré que MSRV-Env a un rôle pathologique en agissant sur deux des principaux aspects de la maladie avec (i) une action pro-inflammatoire via une interaction avec le récepteur TLR4⁷, qui fait partie de la réponse immunitaire innée, et (ii) une action neurodégénérative par inhibition de la différenciation de cellules précurseurs d'oligodendrocytes (OPC), bloquant ainsi le processus de réparation de la myéline⁸.

En outre, la protéine MSRV-Env trouvée chez les patients SEP peut induire des manifestations auto-immunes, une neuro-inflammation, une démyélinisation et une perte de mobilité chez les animaux⁹, des symptômes que l'administration du GNbAC1 traite efficacement¹⁰. La protéine MSRV-Env n'étant normalement pas exprimée chez l'humain et ne jouant aucun rôle connu dans les fonctions physiologiques, les médicaments qui ciblent les protéines MSRV-Env devraient être bien tolérés, comme cela a été le cas jusqu'à ce jour dans les essais cliniques du GNbAC1.

Des résultats prometteurs à ce jour pour la SEP en Phase IIa

GeNeuro a réalisé deux essais cliniques de Phase I avec le GNbAC1 chez des volontaires sains pour déterminer le profil de sécurité de l'anticorps. Le GNbAC1 a été bien toléré lors de

³ Source : Ebers et al., 2013 : étude portant sur 730 patients suivis sur une période de 28 ans

⁴ Source : Engel & Hiebert, Nature Med. 2010 May;16(5) : 517-8

⁵ Source : Perron et al., Mult Scler. 2012 Dec;18(12) : 1721-36

⁶ Source : Van Horssen et al., soumis en 2015

⁷ Source : Anthony et al., Nature NeuroSci, 2004; Rolland et al., J Immunol. 2006 Jun 15;176(12) : 7636-44

⁸ Source : Kremer et al., Ann Neurol. 2013 Nov;74(5) : 721-32

⁹ Source : Perron et al., PLoS One. 2013 Dec 6;8(12) : e80128

¹⁰ Source : Curtin et al., MAbs. 2015;7(1) : 265-75

ces essais, tous les effets indésirables observés étaient faibles ou modérés. Ces essais ont également confirmé la faisabilité d'une stratégie d'administration mensuelle du produit et la bonne pénétration du GNbAC1 dans le cerveau, y compris chez les volontaires qui présentent une barrière hémato-encéphalique saine.

GeNeuro a également mené une étude de Phase IIa d'une durée d'un an sur un échantillon réduit de dix patients atteints de SEP, dont neuf présentaient une forme de SEP progressive et une invalidité significative. Cet essai a confirmé l'innocuité du GNbAC1 dans la population cible de patients et permis d'observer des premiers signes de réponse thérapeutique qui devront toutefois être confirmés dans le cadre d'un essai clinique à plus grande échelle et avec placebo. Sur la base des IRM du cerveau réalisées, les huit patients qui ont achevé l'étude étaient radiologiquement stables à un an, sans nouvelles lésions, ni évolution des lésions existantes. L'échantillon a également affiché un score stable sur l'échelle de handicap (« **EDSS** ») tout au long des 12 mois de l'étude. Il faut rappeler que la petite taille de l'échantillon, le caractère non-aveugle de l'évaluation, la courte période d'observation ainsi que l'inclusion de patients en phases progressives primaires et secondaires ne permettent pas de tirer des conclusions sur l'efficacité du GNbAC1.

Partenariat Servier

Sur la base de ces résultats cliniques encourageants, GeNeuro a conclu, en novembre 2014, un accord de collaboration et de licence avec Servier s'élevant à un montant global pouvant atteindre jusqu'à 362,5 M€ pour continuer le développement du GNbAC1 dans la SEP. Selon les termes de l'accord, GeNeuro est responsable du développement du GNbAC1 jusqu'à l'achèvement de l'essai de Phase IIb, pour lequel Servier a accepté de verser à GeNeuro un montant total de 37,5 M€, en plusieurs paiements d'étapes (8 M€ à la signature de l'accord en novembre 2014, 17,5 M€ en décembre 2015 au titre de l'exercice de l'option octroyée à Servier de poursuivre le contrat et le développement par GeNeuro de la Phase IIb, et 12 M€ à venir au titre de paiement des coûts de développement lors de franchissement d'étape de la Phase IIb).

Après les résultats de l'essai de Phase IIb, Servier aura l'option d'acquérir une licence pour le GNbAC1 dans la SEP sur tous les marchés hors Etats-Unis (qui ont représenté 66 % des ventes mondiales de médicaments SEP en 2014 selon EvaluatePharma) et hors Japon, deux pays pour lesquels GeNeuro conserve les droits. En cas et sous réserve de l'exercice de son option pour laquelle il paiera 15 M€, Servier prendra le contrôle de l'étude de Phase III globale, sous certaines conditions (Europe et Etats-Unis relative au GNbAC1). Servier a aussi accepté de verser à GeNeuro des sommes pouvant s'élèver à 325 M€ au titre de paiements d'étapes dans le cadre du développement et de la commercialisation futurs du GNbAC1, ainsi que des redevances sur les ventes futures sur ses territoires. GeNeuro a également conservé les droits pour le développement du GNbAC1 pour toutes autres maladies induites par MSRV-Env. En outre, conformément à une convention d'option d'achat d'actions également conclue avec Servier en novembre 2014, Servier International B.V. (société détenue à 100% par Servier) a acquis le 11 décembre 2015 auprès d'Eclosion2 8,6 % des actions existantes de GeNeuro pour un montant de 15 M€.

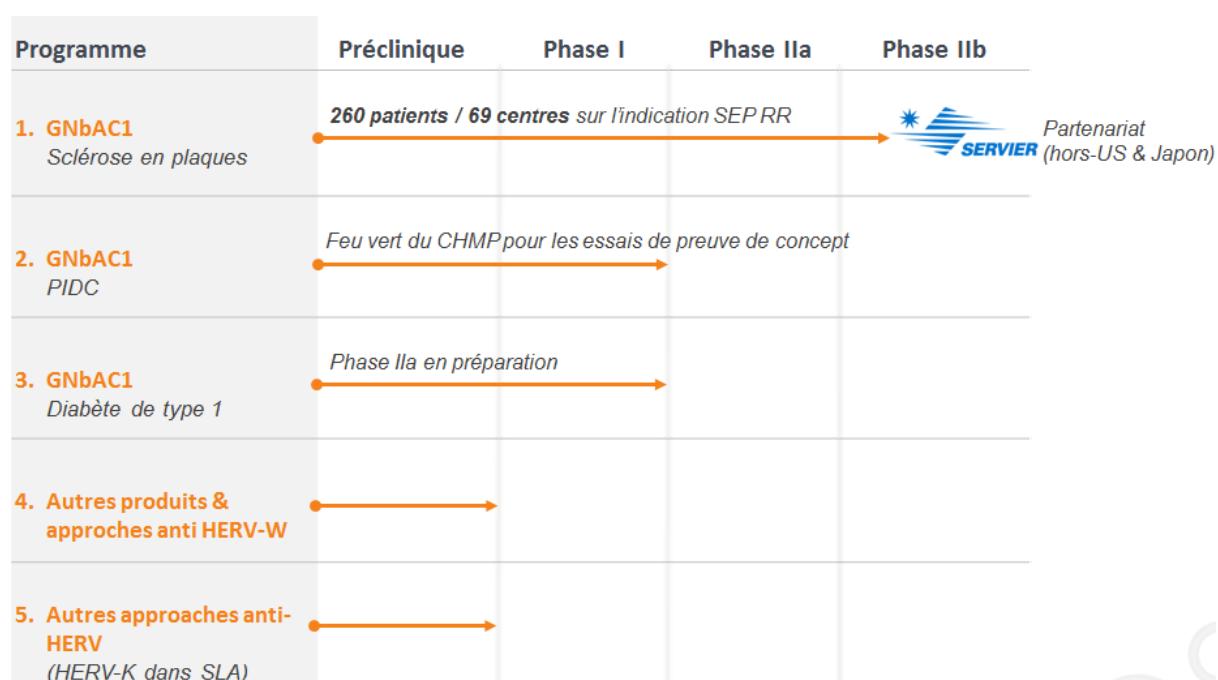
Plan de développement clinique pour le GNbAC1

Afin de confirmer l'innocuité et l'efficacité du GNbAC1, GeNeuro a procédé au lancement d'un essai clinique de Phase IIb qui prévoit d'inclure 260 patients atteints de SEP RR dans 69 centres cliniques dans 13 pays européens. Les premiers patients devraient être recrutés durant

le premier semestre 2016 et les résultats intermédiaires sont attendus fin 2017. Les résultats finaux après un an de traitement sont anticipés courant 2018.

En 2016, GeNeuro prévoit également d'ouvrir des centres cliniques aux Etats-Unis dans le cadre de l'essai de Phase IIb en cours afin de permettre, si l'essai de Phase IIb est concluant, la préparation et le lancement d'un essai de Phase III couvrant à la fois l'Europe et les Etats-Unis.

GeNeuro prévoit également de tester le GNbAC1, dans le cadre de plusieurs essais cliniques de preuve de concept de Phase II, dans d'autres indications caractérisées par d'importants besoins médicaux, des maladies où l'on détecte le MSRV-Env dans les tissus affectés, comme le diabète de type 1 (DT1) et la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). En outre, GeNeuro collabore avec de grands centres de recherche aux Etats-Unis et en Europe afin d'appliquer cette technologie au traitement d'autres maladies humaines où les HERV pourraient aussi jouer un rôle clé et qui sont encore incurables comme la sclérose latérale amyotrophique (SLA).



Nota bene : le Groupe a reçu un avis scientifique du CHMP concluant à l'intérêt du dossier préclinique développé sur la PIDC pour justifier le lancement d'un développement clinique dans cette indication. La Société devra toutefois obtenir toutes les autorisations nécessaires au lancement de ces études de la part de chacune des autorités nationales compétentes.

La Société estime que la commercialisation potentielle de son principal candidat-médicament, le GNbAC1, dans l'indication de la SEP pourrait, en prenant en compte les calendriers de développement, d'obtention des autorisations réglementaires et de commercialisation usuellement observés pour les candidats-médicaments, intervenir entre 2022 et 2024, sous réserve notamment, d'une part, du succès de l'essai de Phase IIb et, le cas échéant, d'un essai de Phase III, d'autre part, de l'absence d'événements venant retarder le bon déroulement de ces essais et, enfin, de l'absence de survenance d'autres événements qu'elle n'est pas en mesure d'identifier ou d'anticiper aujourd'hui.

6.1.1 Avantages compétitifs

GeNeuro estime que son potentiel de leadership dans le traitement de la SEP et d'autres maladies induites par HERV est basé sur les forces suivantes :

- **Le GNbAC1 a le potentiel d'offrir une alternative thérapeutique de très grande valeur pour les patients atteints de SEP.** Les traitements actuels contre la SEP récurrente-rémittante sont un compromis entre l'efficacité (réduction du nombre de poussées) et la tolérabilité. En outre, aucun traitement actuellement disponible n'a démontré à ce jour un impact déterminant sur la progression du handicap à long terme dans aucune des formes de SEP. En bloquant en amont un potentiel facteur-clé commun à toutes les formes de SEP, agissant sur l'inflammation et sur la neurodégénérescence, le GNbAC1 peut apporter un traitement sûr et efficace pour toutes les formes de la maladie, sans compromettre le système immunitaire du patient et avec la possibilité de réduire ou d'arrêter la progression de l'invalidité. En conséquence, le GNbAC1 pourrait devenir un traitement de première intention pour les patients atteints de SEP.
- **Un accord de collaboration avec Servier pour soutenir le développement du GNbAC1 dans la SEP tout en préservant le marché américain pour GeNeuro.** L'accord de collaboration avec Servier prévoit des paiements d'un montant total de 37,5 M€ pour financer l'essai clinique en cours de Phase IIb du GNbAC1. À la fin de l'essai de Phase IIb, Servier aura la possibilité de prendre une licence du GNbAC1 pour le traitement de la SEP sur tous les marchés hors Etats-Unis et Japon. Si Servier exerce cette option pour laquelle il devra verser 15 M€, il financera le développement du GNbAC1 pour la SEP, y compris un essai de Phase III (incluant les Etats-Unis mais sous réserve de remboursement par GeNeuro à des conditions prédéfinies). L'accord prévoit également des paiements additionnels à GeNeuro pouvant s'élever jusqu'à 325 M€ au titre de paiements d'étapes pour le développement et la commercialisation du GNbAC1, ainsi que des redevances sur les ventes futures à l'extérieur des Etats-Unis et du Japon.
- **Des résultats cliniques pour le GNbAC1 ont montré un profil de sécurité favorable ainsi que des premiers signes d'une réponse thérapeutique.** Le GNbAC1 a été bien toléré dans les trois essais cliniques à ce jour: ses effets indésirables sont faibles à modérés et sans impact détecté sur le système immunitaire des patients. Dans l'essai de Phase IIa qui a porté sur un échantillon réduit de dix patients, des premiers signes de réponse thérapeutique ont pu être observés, se manifestant par une stabilité clinique et radiologique à un an ainsi que par une baisse des biomarqueurs liés à la cible. En novembre 2015, GeNeuro a lancé une étude de Phase IIb en Europe qui prévoit d'inclure 260 patients afin de réaffirmer le profil de sécurité du GNbAC1 et de démontrer son efficacité, avec les résultats couvrant les 6 premiers mois de l'étude prévus fin 2017. En 2016, GeNeuro prévoit également l'ouverture de centres aux Etats-Unis pour préparer le lancement d'une étude internationale de Phase III incluant les Etats-Unis.
- **Une propriété intellectuelle large et forte qui conforte l'avantage de GeNeuro en tant que premier entrant dans le domaine des HERV.** La position de leader de GeNeuro dans le domaine des HERV est confortée par son expertise reconnue dans le domaine et par un portefeuille de 16 familles de brevets en Europe, aux Etats-Unis et

sur d'autres grands marchés. Ces brevets couvrent des anticorps ciblant la famille MSRV-Env dans le traitement d'un large éventail d'indications thérapeutiques, y compris la SEP, la PIDC et le DT1. GeNeuro estime que l'étendue et la qualité de son portefeuille de brevets lui confère une position concurrentielle forte dans le domaine des MSRV-Env, et contribue à préserver l'avantage de GeNeuro en sa qualité de premier entrant et de leader dans les maladies associées aux HERV.

- **Une équipe de direction hautement synergique et aidée de conseillers scientifiques et médicaux de renommée internationale.** GeNeuro a réuni une équipe de professionnels talentueux aux compétences complémentaires qui ont démontré au cours des dix dernières années leur capacité à transférer la recherche du laboratoire à la clinique. La direction de la Société est soutenue par une équipe d'experts de renommée internationale qui interviennent sur les questions scientifiques et stratégiques. En tant que leaders d'opinion (*Key Opinion Leaders*) dans leurs domaines respectifs, ils aident à la promotion du GNbAC1 dans la communauté scientifique et médicale ainsi que chez les patients.

6.1.2 Stratégie de la Société

L'objectif stratégique de GeNeuro est de développer une approche radicalement différente pour le traitement de la SEP et d'autres maladies associées au MSRV-Env et à d'autres protéines issues de la famille des HERV. Les éléments clés de la stratégie de la Société sont :

- **Conduire l'essai clinique de Phase IIb pour confirmer l'efficacité du GNbAC1 dans la SEP.** GeNeuro a pour objectifs de confirmer la sécurité et d'établir l'efficacité du GNbAC1 pour les formes rémittentes/récurrentes de SEP en réalisant une étude de Phase IIb comprenant 260 patients dans 13 pays européens en collaboration avec Servier. GeNeuro a pour objectif de démontrer la causalité entre MSRV-Env et la maladie, en prouvant qu'un traitement non-immunosupresseur, le GNbAC1, peut également réduire l'inflammation et les lésions cérébrales associées à la SEP. Le protocole de cette étude a déjà été finalisé et est en cours de soumission. La Société a pour objectif de recruter le premier patient courant 2016. Les résultats provisoires à six mois devraient être disponibles fin 2017.
- **Démarrer le développement clinique du GNbAC1 aux Etats-Unis, marché pour lequel GeNeuro conserve tous les droits dans la SEP.** En vertu de son accord avec Servier, la Société conserve tous les droits pour le GNbAC1 dans l'indication de la SEP sur le marché américain. Par conséquent, le développement clinique de ce produit aux Etats-Unis est une priorité pour la Société. GeNeuro prévoit d'ajouter une branche américaine dans son étude de Phase IIb et d'ouvrir plusieurs centres aux Etats-Unis en 2016. La composante américaine de l'étude doit être organisée de manière à soutenir un essai mondial de Phase III, destiné à permettre l'enregistrement en Europe et aux Etats-Unis.
- **Valoriser le bon profil de sécurité du GNbAC1 pour faire progresser son développement clinique dans d'autres indications.** L'accord de collaboration avec Servier autorise la Société à utiliser le GNbAC1 pour les indications autres que celles du domaine de la SEP, en échange, pour Servier, d'un droit de première négociation sur les autres indications dans ses territoires sous licence. Les résultats précliniques suggèrent que le GNbAC1 pourrait être efficace chez les patients testés positifs aux MSRV-Env dans la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)

et le diabète de type 1 (DT1), deux maladies pour lesquelles les options de traitement sont actuellement limitées. GeNeuro prévoit d'obtenir les autorisations réglementaires pour le lancement d'une étude adaptative de Phase II/III dans la PIDC, une indication orpheline, ainsi que pour une étude de Phase IIa dans le DT1 en 2016.

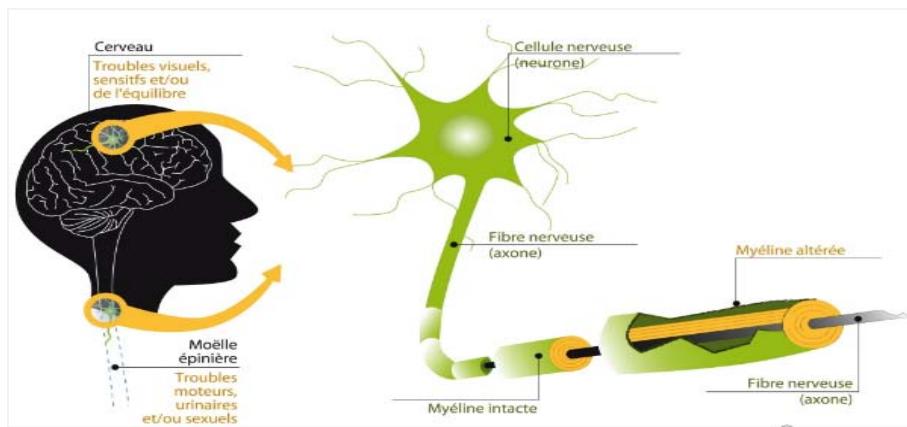
- **Valoriser la plate-forme HERV de la Société en développant d'autres médicaments.** Un nombre croissant de publications scientifiques suggère que les différentes familles de HERV, telles que HERV-W et de HERV-K, pourraient jouer un rôle important dans d'autres pathologies. Dans la famille de HERV-W qui comprend MSRV-Env, au-delà de la SEP, la PIDC et le DT1 sur lesquelles GeNeuro concentre aujourd'hui ses efforts, la Société a l'intention de développer un autre traitement pour soigner les psychoses à composante inflammatoire. À moyen et long terme, la Société a l'intention d'utiliser son avantage de premier entrant dans le domaine des maladies induites par HERV pour développer une plate-forme qui permettrait d'offrir de nouvelles possibilités de traitements nouveaux et potentiellement disruptifs pour de nombreuses autres pathologies associées aux différentes familles de HERV.

6.2 PRESENTATION DU MARCHE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES

6.2.1 Qu'est-ce que la sclérose en plaques ?

La sclérose en plaques est une maladie dégénérative, inflammatoire et chronique qui affecte le système nerveux central, composé du cerveau et de la moelle épinière. Elle se déclare généralement entre 20 et 40 ans. Elle est considérée comme une maladie auto-immune : les personnes atteintes de SEP ont un système de défense dérégulé. Le système de défense immunitaire détruit des gaines de myéline qui protègent les fibres nerveuses et facilitent le transport de l'influx nerveux. La maladie fait intervenir des mécanismes auto-immuns complexes, dont le fonctionnement reste encore mal connu, qui attaquent les cellules chargées de synthétiser la gaine de myéline qui entoure les axones dans le système nerveux central. Ainsi, en cas de SEP, la myéline ne favorise donc plus la conduction rapide de cet influx qui est partiellement voire totalement ralenti : on parle alors de démyélinisation.

Processus de démyélinisation / remyélinisation¹¹



¹¹ Source : Inserm/Disc : F. Koulakoff

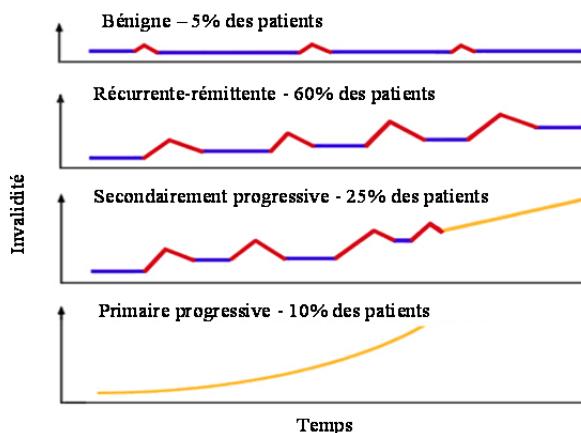
Dans 85% des cas, la maladie se manifeste par une première phase (forme dite **récurrente/rémittente (RR)**) de poussées inflammatoires qui entraînent la démyélinisation et provoquent l'apparition de divers symptômes: troubles moteurs liés à une faiblesse musculaire, troubles de la sensibilité, troubles cognitifs, symptômes visuels ou encore troubles de l'équilibre. Ces différents signes cliniques peuvent survenir en quelques heures ou en quelques jours, et disparaître totalement ou partiellement en quelques semaines grâce à une remyélinisation des axones.

Après quelques années, environ 8 patients sur 10 ayant reçu un diagnostic de SEP récurrente-rémittente voient leur maladie évoluer vers une forme **secondaire progressive (SP)**. Des poussées isolées surgissent alors, comme dans la SEP récurrente-rémittente, mais elles ne sont pas suivies par des rémissions franches. On observe également une diminution du nombre et de la fréquence des poussées avec le temps alors que le handicap augmente linéairement. La SEP SP est considérée comme le second stade de la maladie.

Dans environ 10% des cas, la phase initiale de poussées et rémissions n'existe pas et les symptômes s'aggravent de manière linéaire dès le début de la maladie. On appelle cette forme clinique de la maladie la **SEP primaire progressive (PP)**.

Pour 5% des patients la SEP est **bénigne**¹².

Formes cliniques de la SEP



6.2.2 Origine et prévalence de la maladie

L'origine exacte de la SEP est encore incertaine, et ce malgré les importants efforts de recherche déployés sur cette indication depuis une vingtaine d'années. Certains chercheurs présument qu'une combinaison de divers facteurs génétiques, infectieux, ou encore environnementaux pourraient être à l'origine de l'apparition de la SEP. Certaines recherches indiquent qu'une prédisposition génétique pourrait être à l'origine de l'apparition de la SEP (plus de 20 gènes potentiellement impliqués ont été identifiés ces dernières années). Ceci expliquerait une prévalence plus marquée de la maladie dans les populations européennes comparée aux populations asiatiques ou africaines. De même le risque de développer la

¹² Chiffre tiré de Sadiq S, *Multiple Sclerosis*, In Merrit's Neurology by Louis ED, Mayer SA, Rowland SP, Wolters Kluwer ed. 2015

maladie pour un parent au premier degré d'un patient SEP est de l'ordre de 1,5% à 2,6% alors qu'il n'est que de 0,001% dans la population générale¹³.

Parallèlement à cette susceptibilité génétique, certains facteurs environnementaux et infectieux pourraient influencer le développement de la maladie. Même si un lien causal direct entre une infection et la SEP n'a pas pu être mis en évidence, des facteurs infectieux comme la famille des virus herpès qui ont un fort tropisme pour le cerveau, dont le virus Epstein Barr, ont fait l'objet de nombreuses recherches en raison de leur détection fréquente chez les patients atteints de SEP¹⁴. Ces virus de la famille des virus herpès ont été mis en cause dans de nombreuses études épidémiologiques et notamment par l'observation de la survenance de très nombreux cas de SEP dans les Iles Shetland ou la Sardaigne à partir de la deuxième moitié du XXe siècle où ces populations auraient été exposées pour la première fois à ces familles de virus¹⁵.

Il a également été observé récemment que ces virus, et notamment le virus Epstein Barr¹⁶, peuvent activer des gènes de rétrovirus endogènes et enclencher un processus d'expression de protéines rétrovirales endogènes¹⁷. Les rétrovirus endogènes pourraient donc être le chainon manquant entre les facteurs infectieux viraux et le déclenchement de la SEP.

La prévalence de la maladie diffère de manière assez significative selon les zones géographiques :

- Zones de prévalence forte (supérieure à 100 pour 100 000)¹⁸ : au Canada, aux Etats-Unis, en Scandinavie, en Ecosse et en Europe du nord
- Zones de prévalence moyenne (autour de 50 à 100) : en Russie, en France, en Europe centrale et en Océanie
- Zones de basse prévalence (inférieure à 20) : au sud de la Méditerranée, en Amérique du Sud et en Asie

D'autres facteurs déclenchants sont également soupçonnés comme le tabagisme passif au cours de l'enfance ou certaines carences nutritives.

On estime à environ 2,5 millions le nombre de patients¹⁹ dans le monde atteints de SEP avec une prévalence moyenne de 1 personne sur 1 000 dans les pays occidentaux. Cette pathologie touche principalement les jeunes adultes et plus particulièrement les femmes (ratio de 2

¹³ Source : Sadiq 2015 ibid.

¹⁴ Source : Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis : an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Lancet Neurol. 2015 Mar;14(3) : 263-73. Doi : 10.1016/S1474-4422(14)70267-4

¹⁵ Source : Sadiq 2015 ibid.

¹⁶ Source : Mameli G, Madeddu G, Mei A, Uleri E, Poddighe L, Delogu LG, Maida I, Babudieri S, Serra C, Manetti R, Mura MS, Dolei A. : Activation of MSRV-type endogenous retroviruses during infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus latency : the missing link with multiple sclerosis? PLoS One. 2013 Nov 13 ; 8(11) : e78474. Doi : 10.1371

¹⁷ Source : Mameli et al., 2013 ibid.

¹⁸ Source : Atlas of MS 2013

¹⁹ Source : UK Multiple Sclerosis Trust, www.mstrust.org.uk

femmes pour 1 homme touché dans le cas de la forme de SEP rémittente). Cette maladie représente la première cause de handicap sévère non traumatique chez les trentenaires. L'âge moyen de début des symptômes est en effet 30 ans et les premiers symptômes apparaissent 7 fois sur 10 entre 20 et 40 ans.

6.2.3 Traitements actuels de la sclérose en plaques

Actuellement, il n'existe pas de traitement permettant de guérir de la SEP ni d'empêcher la progression vers le handicap du patient, mais les traitements enregistrés dans cette indication permettent de traiter les symptômes et d'améliorer le confort de vie des personnes atteintes. On distingue deux grandes catégories de médicaments enregistrés :

Les **traitements de fond de la SEP** appartiennent à deux classes thérapeutiques : les immunomodulateurs et les immunosuppresseurs, ces deux classes se différenciant par leur profil de risque-bénéfice²⁰. Ces traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs, par leur action sur les cellules immunitaires, diminuent l'inflammation et ont un rôle sur la prévention des poussées des formes récurrentes/rémittentes. En revanche, leur effet à long terme sur la neuro-dégénération, c'est-à-dire la destruction progressive des neurones, le phénomène dominant des formes progressives de la SEP, n'est pas démontré. Aucun traitement pour les formes primaire ou secondaire²¹ progressives de la maladie n'est aujourd'hui enregistré mais l'ocrelizumab a reçu de la FDA en février 2016 le statut de « traitement novateur » (« breakthrough therapy ») contre la forme primaire progressive, statut permettant une revue accélérée du dossier d'enregistrement. Les traitements de fond, approuvés pour les formes RR de la SEP, ont représenté environ 20 milliards de dollars de ventes en 2014.

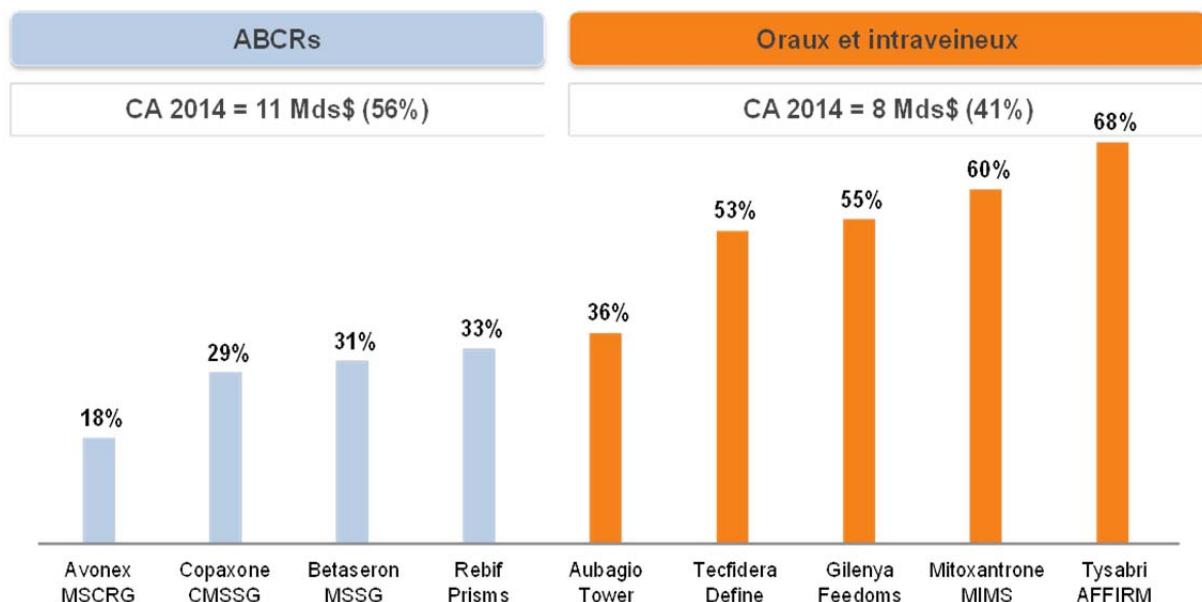
Les **traitements symptomatiques** qui diminuent l'intensité de certains symptômes de la SEP. Parmi ceux-ci, figurent les corticostéroïdes, par exemple la méthylprednisolone, utilisés pour atténuer les symptômes lors des poussées de SEP, le baclofène ou le dantrolène, utilisés contre la spasticité, ou la fampridine qui vise à améliorer la vitesse de marche. Ces traitements sont souvent donnés en complément de traitements de fond, de manière transitoire ou chronique. Ils n'ont toutefois pas d'impact prouvé sur l'évolution de la maladie.

Le tableau ci-dessous résume les ventes des principaux produits enregistrés contre la SEP RR, comparé au taux de réduction des poussées observées lors de leurs essais cliniques d'enregistrement (en prenant pour chaque produit l'essai clinique ayant donné les meilleurs résultats contre placebo).

²⁰ Source : Curtin et Hartung, Expert Rev Clin Pharmacol. 2014 Jan;7(1) : 91-104

²¹ Il faut noter que même si certains traitements (interféron beta) enregistrés dans l'indication de la SEP RR sont parfois prescrits pour traiter des patients atteints de SEP RR en transition vers la forme SEP SP mais qui continuent à subir des poussées de la maladie, ces traitements ne sont administrés que de façon transitoire. Par ailleurs, la Mitoxantrone (Novantrone®), médicament utilisé en oncologie (chimiothérapie cytotoxique) depuis de nombreuses années, est prescrite pour certains patients atteints de SEP SP présentant une évolution sévère entre les poussées, mais uniquement sur une courte période de quelque mois et pour une dose maximale définie, compte tenu de ses effets secondaires toxiques (avec notamment une augmentation du risque de survenance ultérieure de leucémie aigüe myéloïde et d'atteintes cardiaques).

Tableau A : Taux de réponses (diminution en % du taux de poussées) et chiffre d'affaires comparés des différents types de traitements²²



ABCRs			Oraux et intraveineux		
Nom	Chiffre d'affaires (en M\$)	Date de lancement en Europe	Nom	Chiffre d'affaires (en M\$)	Date de lancement en Europe
Betaferon	1 088	1995	Tysabri	1 987	2006
Avonex	3 013	1997	Gilenya	2 477	2011
Rebif	2 444	1998	Aubagio	575	2013
Copaxone	4 237	2000	Tecfidera	2 909	2014
Extavia	177	2008	Lemtrada	45	2013
Plegridy	45	2014	Total:	7 993	
Total:	11 004				

« Add-ons » neuroprotecteurs					
	Nom	Chiffre d'affaires (en M\$)	Date de lancement en Europe		
	Ampyra				
	Fampyra				
Total:		446			

Total Global:	19 668*
----------------------	----------------

* Ce Total Global intègre également le H.P. Acthar Gel (qui n'entre pas dans les catégories ci-dessus).

²² Sources : EvaluatePharma® un service d'Evaluate Ltd. (UK), www.evaluategroup.com, consulté le 14 janvier 2016 ; Sorensen S. New management algorithms in multiple sclerosis, Current Opinion Neurology 2014,27,246-258

Le « dilemme du neurologue » face à la SEP RR

La sclérose en plaques étant une maladie dégénérative chronique, survenant généralement entre 25 et 35 ans, et nécessitant des décennies de traitement, le neurologue doit juger de la sévérité et du degré de progression de chaque patient pour décider de la thérapie à suivre.

On constate que les médicaments qui ont le moins d'effet sur le nombre de poussées, les auto-injectables (Avonex[®], Betaferon[®], Copaxone[®] et Rebif[®], aussi appelés les « **ABCs** »), introduits il y a plus de 15 ans, restent encore la classe la plus prescrite par les neurologues avec 55% des ventes en 2014 (hors Plegridy[®] et Extavia[®] inclus dans le graphique ci-dessus). Ces produits sont des immunomodulateurs considérés comme des traitements de première ligne qui modifient la réponse inflammatoire mais n'apparaissent pas diminuer fortement la réponse immunitaire et donc la résistance aux infections ou aux cancers. Leur efficacité sur la fréquence des crises est modérée, mais leur profil d'effets indésirables reste relativement favorable pour cette catégorie de traitements (pour une description des effets secondaires, voir Tableau B ci-dessous). Le profil spécifique de ces médicaments est décrit ci-dessous.

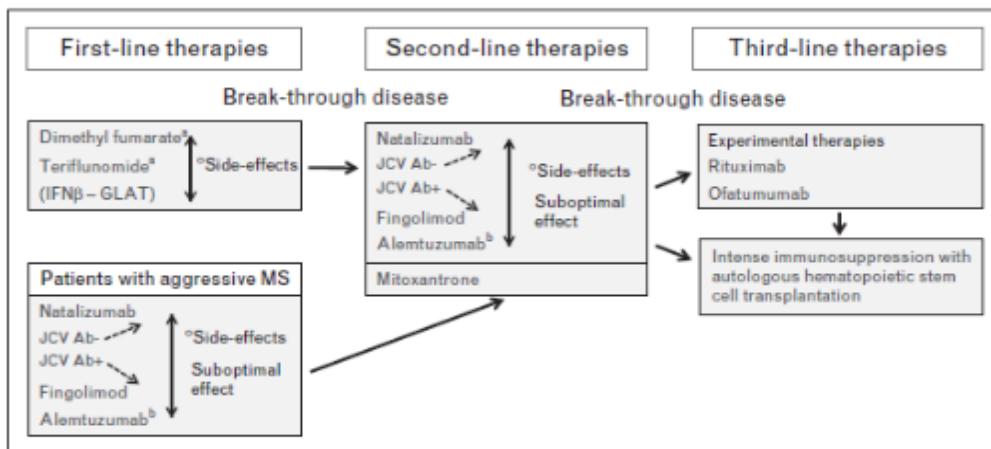
Les médicaments oraux et intraveineux arrivés plus récemment sur le marché (Tysabri[®] en 2006, Gilenya[®] en 2011 ou Tecfidera[®] en 2014) paraissent offrir des résultats plus intéressants sur la gestion du nombre de poussées, mais leur action plus forte sur le système immunitaire pose aussi de plus grands problèmes d'effets secondaires, en diminuant les défenses du patient face à des infections opportunistes, pouvant devenir graves, et sont aussi associés à des risques de cancer accrus (pour une description des effets secondaires, voir Tableau B ci-dessous). Le profil spécifique de chacun de ces médicaments est décrit ci-dessous.

Enfin aucune des classes de médicaments évoquées ci-dessus ne paraît diminuer de manière déterminante la progression à long terme de la maladie vers le handicap. Le nombre total de crises ne semble pas influencer le moment d'évolution en phase secondaire progressive des patients ni l'accumulation du handicap sur le long terme²³.

Le choix du type de traitement fait l'objet d'une littérature nombreuse, face à ce que les praticiens appellent le « dilemme du neurologue », devant choisir entre la diminution du nombre de poussées contre les risques associés à un impact accru sur le système immunitaire. Le tableau ci-dessous donne un exemple de la littérature actuelle sur les algorithmes de traitements.

²³ Source : Scalfari JAMA Neurol. 2013 Feb ; 70(2) : 214-22 : étude sur 730 patients suivis sur une période de 28 ans

Tableau résumant les différentes intentions de traitements de fond²⁴



Dimethyl fumarate : Tecfidera[®] ; Teriflunomide : Aubagio[®] ; Natalizumab : Tysabri[®] ; Fingolimod : Gilenya[®] ; Alemtuzumab : Lemtrada[®] ; Mitoxantrone : Novantrone[®] ; Rituximab : Rituxan[®] ; Ofatumumab : Arzerra[®].

Les ABCRs

Ces immunomodulateurs que sont les **interférons bêta** et l'**acétate de glatiramer** sont une classe de traitements de première ligne qui modifient la réponse inflammatoire mais n'apparaissent pas diminuer fortement la réponse immunitaire et donc la résistance aux infections ou aux cancers. Leur efficacité sur la fréquence des crises est modérée (avec une réduction du nombre de poussées de l'ordre de 30% (voir Tableau A ci-dessus), mais leur profil d'effets indésirables reste relativement facile à gérer.

- Les **interférons bêta** (comme Betaferon[®], Avonex[®], Rebif[®], Extavia[®] et Plegridy[®]) sont des produits auto-injectables qui réduisent le taux de crises de l'ordre de 30% comparé au placebo. Par exemple, l'interféron β 1a 44 μ g commercialisé sous le nom de Rebif[®]²⁵ diminue le taux de crises de 33%. Les interférons nécessitent des injections sous-cutanées ou intramusculaires fréquentes, de l'ordre d'une à plusieurs fois par semaine, une formulation nécessitant des injections tous les 15 jours ayant toutefois été récemment développée par Biogen (Plegridy[®]). Leur mécanisme d'action dans la SEP est mal connu. Leurs effets secondaires incluent notamment des symptômes pseudo-grippaux et des réactions aux sites d'injections pour les formulations sous-cutanées. Leur administration requiert un monitoring fréquent des enzymes hépatiques (transaminases) en début de traitement²⁶. Pour une description des effets secondaires, voir Tableau B ci-dessous.
- L'**acétate de glatiramer** (Copaxone[®]), qui est administré par voie d'injections sous-cutanées, est un copolymère composé de plusieurs acides aminés qui interféreraient avec l'activation des lymphocytes T, des monocytes et cellules dendritiques. Dans les études de Phase III réalisées, il a été observé que l'acétate de glatiramer diminuait les taux annuels de crises de 29% par rapport au placebo²⁷, soit une efficacité similaire à

²⁴ Source : Sorensen 2014 Current Opinion Neurology 2014, 27, 246-25

²⁵ Source : PRISMS, 1998

²⁶ Source : Sorensen S : New management algorithms in multiple sclerosis, Current Opinion in Neurology 2014, 27, 246-259

²⁷ Source : Johnson et al., Neurology. 1995 Jul;45(7) : 1268-76

celle des interférons β^{28} . L'acétate de glatiramer est toutefois associé à des réactions fréquentes au site d'injection²⁹. Pour une description des effets secondaires, voir Tableau B ci-dessous.

Les oraux et intraveineux

Ces médicaments ont un impact direct sur des fonctions entières du système immunitaire et notamment sa capacité à produire certaines réactions immunes. Ces traitements parviennent ainsi à diminuer l'intensité et la fréquence des attaques auto-immunes sur le tissu nerveux et donc les crises de SEP, mais entraînent également comme effet indésirable l'affaiblissement du système immunitaire et par conséquent des risques d'infections opportunistes pouvant devenir graves, et sont aussi associés à des risques de cancer accrus.

Les effets secondaires potentiellement sévères nécessitent une sélection et un monitoring étroits des patients. Pour une description des effets secondaires, voir Tableau B ci-dessous.

Les traitements immunosuppresseurs approuvés sont généralement prescrits en deuxième intention, après un traitement immunomodulateur. Néanmoins, les traitements oraux, tels que le diméthyl fumarate (Tecfidera®) et le teriflunomide (Aubagio®) ont été approuvés comme traitements de première ligne réglementaire, et Gilenya® peut être prescrit en première ligne aux Etats-Unis, mais pas en Europe.

- Le **diméthyl fumarate** (Tecfidera®) est administré oralement. Il diminue la production de composés pro-inflammatoires et induit une leucopénie persistante de l'ordre de 30% après une année. Les essais de Phase III (Essai DEFINE) ont permis d'observer que le taux de poussées était diminué de 53% par rapport au placebo³⁰. Pour une description des effets secondaires, voir Tableau B ci-dessous.
- Le **teriflunomide** (Aubagio®) est le métabolite actif du léflunomide. Il diminue l'activation et la prolifération des lymphocytes T et B. Son efficacité en termes de réduction des crises annuelles par rapport au placebo est similaire à celle des immunomodulateurs avec une diminution de 31% des crises annuelles constatées dans l'étude TEMSO³¹ et jusqu'à 36% dans l'étude TOWER³². Pour une description des effets secondaires, voir Tableau B ci-dessous.
- Le **fingolimod** (Gilenya®) est le premier traitement oral à avoir été enregistré. Ce traitement a une indication de deuxième ligne en Europe où sa prescription est restreinte aux patients qui n'ont pas répondu à un premier traitement ou dont la maladie évolue dès le départ de manière sévère et rapide; il faut noter qu'il peut être utilisé en première ligne aux USA. Le fingolimod antagonise le récepteur de la

²⁸ Source : O'Connor, Lancet Neurol. 2009 Oct;8(10) : 889-97. Doi : 10.1016/S1474-4422(09)70226-1

²⁹ Source : Sorensen S, New management algorithms in multiple sclerosis, Current Opinion in Neurology 2014, 27, 246-259

³⁰ Source : Gold, N Engl J Med. 2012 Sep 20;367(12) : 1098-107

³¹ Source : O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C et al; TEMSO Trial Group : Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis N Engl J Med. 2011 Oct 6;365(14) : 1293-303

³² Source : Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al : Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014 Mar;13(3) : 247-56

sphingosine 1-phosphate (S1P), empêchant les lymphocytes de circuler. En termes d'efficacité, l'essai FREEDOMS³³ a montré que le taux annuel de crises diminuait de 55% par rapport au placebo. Pour une description des effets secondaires, voir Tableau B ci-dessous.

Les traitements immunosupresseurs injectables approuvés de deuxième ligne réglementaire sont des traitements dont l'efficacité, plus marquée sur le nombre de rechutes, est toutefois accompagnée de risques de sécurité plus grands. En raison de ces risques, leur usage est souvent limité à des situations où la maladie est sévère ou dans lesquelles les patients ne répondent pas aux traitements de première ligne. Parmi ces traitements figurent le natalizumab (Tysabri®), la mitoxantrone (Novantrone®) et l'alemtuzumab (Lemtrada®) :

- Le **natalizumab** (Tysabri®) a été le premier anticorps monoclonal enregistré pour la SEP. Ce traitement injectable bloque la capacité des lymphocytes à migrer dans les tissus comme le cerveau et prévient leur activité dans ces organes. Il est indiqué pour les patients n'ayant pas répondu à un premier traitement avec de l'interféron bêta ou de l'acétate de glatiramer. L'efficacité du natalizumab est supérieure aux traitements de première ligne avec une réduction des crises annuelles de 68% comparé au placebo³⁴. Pour une description des effets secondaires, voir Tableau B ci-dessous.
- La **mitoxantrone** est un produit injectable développé pour l'oncologie qui induit des destructions des cellules de la moelle osseuse. Son administration a permis d'observer des diminutions des crises de SEP de l'ordre de 60% par rapport au placebo³⁵. Pour une description des effets secondaires, voir Tableau B ci-dessous.
- L'**alemtuzumab** (Lemtrada®) a été le second anticorps monoclonal enregistré pour la SEP. En Europe, son indication est réservée aux traitements de SEP dites actives, et réservé aux patients n'ayant pas répondu à un voire deux traitements aux Etats-Unis. Ce traitement induit une déplétion en lymphocytes B et T sur le long terme. Il nécessite des séries de cycles de traitements qui se répètent chaque année. Dans les essais de Phase III (CARE MS I et CARE MS II)³⁶, la réduction des crises annuelles était de 50% à 53% en comparaison avec un contrôle actif sous forme d'interférons bêta. Pour une description des effets secondaires, voir Tableau B ci-dessous.

³³ Source : Kappos, N Engl J Med. 2010 Feb 4; 362(5) : 387-401

³⁴ Source : Polman et al., N Engl J Med. 2006 Mar 2; 354(9) : 899-910

³⁵ Source : Hartung et al., Lancet. 2002 Dec 21-28; 360(9350) : 2018-25

³⁶ Source : Coles et al., Lancet. 2012 Nov 24; 380(9856) : 1829-39

Tableau B : Résumé des effets secondaires majeurs des traitements pour la SEP et des paramètres à surveiller³⁷

	Potential side effects	Recommended monitoring
Glatiramer acetate	Flushing, chest pain, dyspnoea Palpitations, urticaria, skin necrosis	None
Interferon beta	Flu-like symptoms, injection-site necrosis Depression, allergic reactions Hepatic injury, neutropenia Lipoatrophy	Liver enzymes Blood count Thyroid testing Neutralizing antibodies
Mitoxantrone	Congestion heart failure Urine colour blue-green Birth deficiency, sterility Hair loss, nausea	Left ventricular ejection fraction ECG, differential blood count, Liver enzymes, pregnancy testing
Natalizumab	PML, fever, joint pain Liver disease, melanoma Allergic reactions	JC-virus Neutralizing antibodies
Pingolimod	Bradycardia, heart failure Fever, diarrhoea, liver disease Macular oedema, skin cancers Encephalitis	ECG, cardiological evaluation Ophthalmological evaluation VZV-antibodies, liver enzymes
Teriflunomide	Hepatic injury, elevated liver enzymes, Infections, polyneuropathy	Liver enzymes, pregnancy testing, white blood count
Alemtuzumab	Autoimmune disorders (thyroid disorders, immune thrombocytopenic purpura), infusion-related side effects	Complete monthly blood counts, testing for autoimmunity
Dimethyl fumarate	Lymphopenia, gastrointestinal side effects	White blood cell count

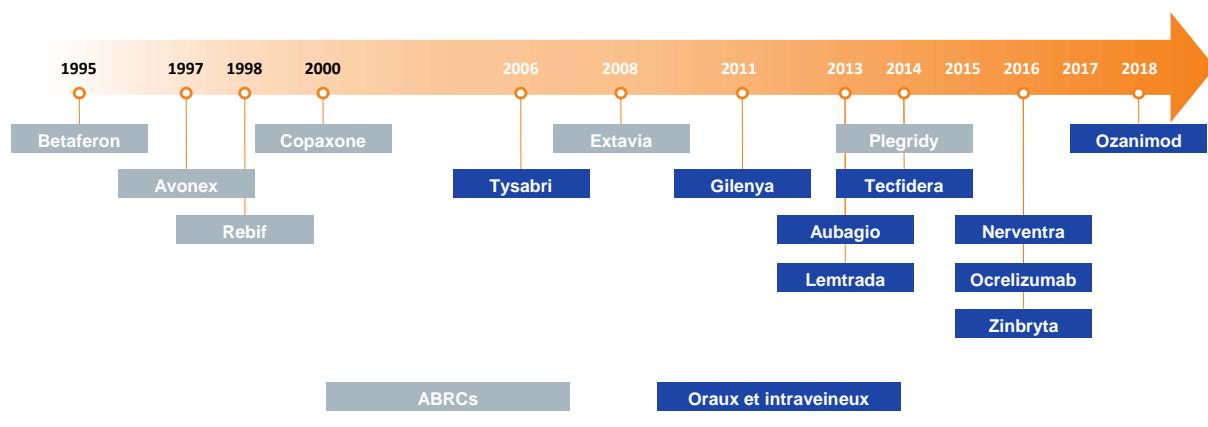
PML: progressive multi-focal leucoencephalopathy; ECG: electrocardiography; VZV: varicella zoster virus.

6.2.4 Principales dynamiques de marché

Un marché en croissance

Le marché de la SEP a fortement progressé ces dernières années avec l'arrivée de nouveaux traitements oraux et intraveineux. Le marché total est passé de plus de 6 milliards de dollars en 2008³⁸ à 19,6 milliards de dollars en 2014 pour la seule forme SEP RR, soit une croissance de 20 % par an. Le marché total des traitements contre la SEP pourrait connaître une forte croissance si des traitements venaient à être approuvés pour les formes progressives de la maladie.

Calendrier de lancement européen des traitements pour la sclérose en plaques³⁹



³⁷ Source : Rommer et al., Curr Treat Options Neurol. 2013 Jun;15(3) : 241-58

³⁸ Source : Visiongain, <https://www.visiongain.com>

³⁹ Sources : ema.europa.eu pour les produits commercialisés et EvaluatePharma® un service d'Evaluate Ltd. (UK), www.evaluategroup.com, consulté le 14 janvier 2016, pour les produits en développement

Le marché de la SEP reste porteur et les rapides pénétrations de molécules comme le Tecfidera[©] démontrent la capacité des neurologues à adopter rapidement de nouveaux traitements prometteurs. De plus, ce marché ne couvre pas aujourd’hui les besoins des patients atteints de formes progressives de la SEP, ce qui représente encore un potentiel de croissance important pour des médicaments qui seraient efficaces. Néanmoins la plupart des observateurs attendent une forte réduction du taux de croissance de ce marché, due à une plus grande concurrence entre médicaments ayant le même mode d’action et à l’arrivée de biosimilaires (par exemple, l’arrivée du Glatopa[©], produit biosimilaire de la Copaxone[®] lancée en 2015 aux USA).

Les limites des traitements de fond actuels au niveau de l’efficacité et/ou de la sécurité, et la prédominance des produits immunsupresseurs dans les candidats-médicaments en phase avancée de développement pour la SEP, offrent des opportunités de développement pour des traitements qui pourraient montrer de l’efficacité sans attaquer le système immunitaire du patient, et qui pourraient être efficaces sur les formes progressives de la maladie.

Nouveaux produits en développement

La plupart des produits en cours de développement se présentent comme des versions améliorées de médicaments existants, ou visent des nouvelles cibles du système immunitaire. Ces médicaments offriront de nouvelles alternatives thérapeutiques mais en continuant à viser le système immunitaire, ne changeront pas de manière fondamentale le paradigme de traitement.

Pour la classe des ABCRs, le marché est caractérisé par une plus grande pression sur les prix et l’arrivée de biosimilaires comme le Glatopa[©], une version générique de la Copaxone[©] 20mg lancée en juin 2015 par Sandoz, faisant partie du Groupe Novartis AG, et Momenta Pharmaceuticals. Les nouveaux produits de cette classe améliorent le mode d’administration et de libération du médicament (Copaxone[®] 40mg à action prolongée, Plegridy[®], etc.). Ces nouveaux produits permettent des injections moins fréquentes, améliorant le confort et la sécurité pour le patient par rapport aux réactions sur le site d’injection. Teva a annoncé dès juin 2015 que plus de 68,5% des patients US s’injectant quotidiennement de la Copaxone[®] 20mg étaient déjà passés à la forme 40mg injectée trois fois par semaine.

D’autres traitements de type immunsupresseurs sont également en phase avancée de développement :

- le ZinbrytaTM : anticorps monoclonal (daclizumab) de Biogen et AbbVie en Phase III de développement ;
- le Nerventra[®] : traitement oral (laquinimod) de Teva et Active Biotech qui a pour l’instant essuyé un refus de l’autorisation de mise sur le marché à 2 reprises (après réexamen). Des essais de Phase III se poursuivent actuellement pour identifier les doses optimales ;
- le RPC1063 : traitement oral (ozanimod) de Receptos (Celgene) est un agoniste S1P1 en Phase III de développement ;
- autre agoniste S1P1, le traitement oral (ponesimod) d’Actelion en Phase III de développement ;

- l’Ocrevus[©] (ocrelizumab) de Roche, un anticorps anti-CD20 bloquant les lymphocytes B et ayant eu des résultats positifs en Phase III (Opera I and Opera II, annoncés à l’ECTRIMS⁴⁰, en octobre 2015) ;
- l’Arzerra[®] (ofatumumab) dont Novartis a racheté les droits à GSK pour la SEP est un autre anti-CD20, déjà utilisé pour la leucémie lymphoïde chronique, actuellement en Phase III pour la SEP.

Ces produits ont des mécanismes d’action de type immunosupresseur et sont essentiellement des molécules agissant à travers des modes d’actions connus, mais avec une plus grande spécificité sur leurs récepteurs cibles, qui visent à obtenir un profil de sécurité supérieur à celui des médicaments déjà sur le marché. C’est le cas par exemple du RPC1063 de la société Receptos (récemment acquise par Celgene pour 7,1 milliards de dollars) qui développe un agoniste du récepteur S1P1, cherchant à démontrer que la spécificité de cette molécule sur une sous-classe des récepteurs S1P pourrait avoir un profil de sécurité plus intéressant en clinique que le fingolimod (Gilenya[©]) de Novartis qui est un agoniste plus large de la classe des récepteurs S1P.

Le mécanisme d’action de ces nouveaux produits demeure basé sur l’immunosuppression et, ne devrait pas, selon GeNeuro, changer de manière radicale le paradigme du traitement de la SEP pour les praticiens neurologues qui consiste à arbitrer entre la diminution du nombre de crises et le risque potentiellement plus élevé des effets secondaires.

Dans les nouveaux traitements ajoutés aux traitements de fond existants, on note enfin la molécule anti-LINGO-1 (BIIB033 de Biogen) qui a pour objectif d’agir sur des facteurs qui favoriseraient la remyélinisation du système nerveux central, et est actuellement testée sur des formes RR de la SEP en ajout à l’Avonex[©]. Les résultats de Phase IIb devraient être annoncés en 2016.

Aucun traitement n’a reçu à ce jour d’autorisation de mise sur le marché pour les formes progressives de la SEP. Des molécules sont toutefois actuellement testées dans des indications progressives de la SEP :

- le fingolimod (Gilenya[©]) a été testé dans un essai clinique de Phase III incluant des patients avec SEP primaire progressive (essai INFORMS) mais ce développement a été abandonné en 2015 car le traitement n’a pas montré de différence significative par rapport au placebo.
- le natalizumab (Tysabri[©]) et le diméthyl fumarate (Tecfidera[©]) ont également été testés par Biogen dans des Phases III dans la forme secondaire progressive (essai ASCEND pour le Natalizumab et essai INSPIRE pour le diméthyl fumarate). Biogen a toutefois annoncé en octobre 2015 l’abandon de ces essais.
- l’ocrelizumab (Ocrevus[©]) a reçu de la FDA en février 2016 la désignation de traitement novateur (« breakthrough therapy ») pour la forme primaire progressive de la SEP, suite à la présentation en octobre 2015 des résultats sur un essai de Phase III testant ocrelizumab, un anticorps monoclonal anti-CD20 bloquant les lymphocytes B, contre placebo dans la forme primaire progressive de la maladie. Les résultats

⁴⁰ European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis

divulgués étaient positifs et statistiquement significatifs. Les résultats complets d'efficacité et de sécurité n'ont pas encore été publiés mais la soumission du dossier d'enregistrement aux agences réglementaires est prévue pour le premier semestre 2016.

- enfin, la société française MedDay développe une formulation de la D-Biotin (vitamine B7) et a terminé en 2015 une étude sur 154 patients dans les formes progressives de la SEP. Les résultats annoncés par la société montrent une amélioration du score clinique ou de la marche chez 12,6 %⁴¹ des patients traités (contre 0 % dans le placebo). La place potentielle de cette formulation de la Vitamine B7 dans l'arsenal thérapeutique de la SEP reste à définir.

Le traitement des formes progressives de la SEP, affectant plus d'un tiers des patients, reste un très grand besoin médical non satisfait. Dans ces formes de la maladie, la composante inflammatoire semble jouer un moins grand rôle que dans les formes RR, et de nouvelles approches hors des sentiers connus de l'immunosuppression, telle que celles proposées par le GNbAC1 (GeNeuro) et le BIIB033 (Biogen), seront probablement nécessaires pour apporter de nouvelles solutions thérapeutiques.

6.3 UNE APPROCHE NOUVELLE CONTRE LES RETROVIRUS ENDOGENES HUMAINS

Lorsque GeNeuro a été fondée en 2006, l'idée que la partie « non-codante » de l'ADN humain (en anglais *junk DNA*) pouvait exprimer des protéines n'était pas largement acceptée par la communauté scientifique. On pensait que la partie « non-codante » de l'ADN était sans importance, et jusqu'à aujourd'hui la majorité des études relatives à l'ADN se concentrent sur les gènes « codants » qui le composent. Il est désormais communément admis que des éléments génétiques mobiles dans l'ADN « non-codant » jouent un rôle important dans l'évolution du génome au cours d'une vie, et sont devenus des suspects dans le développement de nombreuses pathologies encore inexpliquées telles que les cancers et les maladies auto-immunes.

Les rétrovirus endogènes humains (HERVs) font partie de cette famille d'éléments génétiques mobiles et représentent 8 % de l'ADN humain. Les séquences ADN HERV sont probablement le résultat de l'intégration de rétrovirus exogènes dans le génome et de leur transmission par la lignée germinale humaine au cours de l'évolution. On comprend désormais que ces séquences génétiques ont des effets physiologiques et pathologiques. Si la plupart des séquences HERV ne codent pas pour des protéines fonctionnelles, le génome humain contient toutefois des séquences HERV ayant le potentiel de créer des protéines fonctionnelles⁴².

GeNeuro a mis à profit le travail de pionnier du Dr Hervé Perron, son fondateur et actuel Directeur des Affaires Scientifiques (CSO), dans le domaine des HERV pour développer le premier médicament contre MSRV-Env, une protéine HERV qui apparaît fortement exprimée uniquement dans des situations pathologiques. GeNeuro a été créée en 2006, sur le fondement des travaux réalisés pendant 15 années au sein de l'Inserm et du groupe Mérieux sur MSRV-Env, qui est une protéine d'enveloppe du rétrovirus endogène humain de la famille HERV-W et qui est identifiée comme une cause potentielle de la sclérose en plaques.

⁴¹ Source : <http://www.medday-pharma.com>

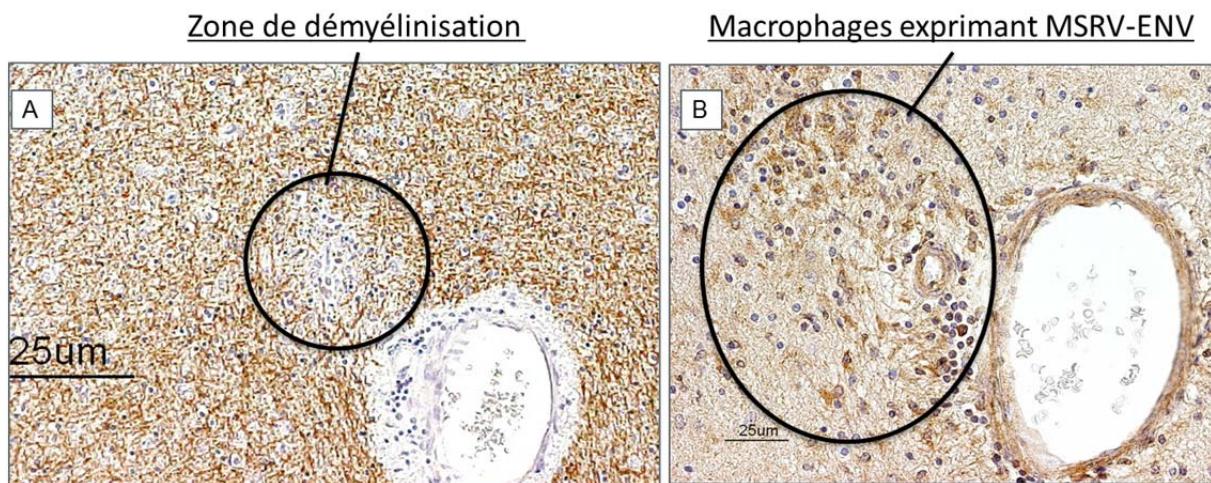
⁴² Source : HERVs, the Enemy within, Nature Medicine, 2010, 15,415-422, Engel et Hiebert

6.3.1 MSRV-Env se trouve dans toutes les lésions cérébrales actives de SEP

MSRV a d'abord été isolé sur la surface des cellules leptoméningées et les macrophages de patients atteints de SEP⁴³. Des études immuno-histologiques et immuno-histochimiques ont depuis montré à plusieurs reprises la présence de MSRV-Env dans 100 % des plaques de patients atteints de SEP analysées à ce jour⁴⁴, dans toutes les formes de SEP, du premier au dernier stade de la maladie. Ces études ont également établi qu'une corrélation existe entre le niveau d'expression de la protéine et l'intensité de la lésion.

Dans une étude récente portant sur 20 cerveaux de patients atteints de SEP, l'expression de MSRV-Env a été analysée par immuno-histologie avec un anticorps monoclonal anti-MSRV-Env et a clairement montré une expression systématique de cette protéine dans les zones de démyélinisation active et ce, dans les différentes phases de la maladie⁴⁵.

L'illustration ci-dessous montre comment MSRV-Env est présent dès l'étape initiale d'une lésion nouvellement formée. Dans l'encadré A, un début de démyélinisation peut être observé par une pâleur dans le tissu cérébral environnant coloré en brun, un phénomène associé à une forte expression de macrophages positifs MSRV-Env, comme indiqué dans l'encadré B.



6.3.2 Une forte association épidémiologique entre HERV et la SEP observée dans la périphérie (Sang et Liquide céphalo-rachidiens ou LCR)

MSRV-Env dans le LCR

Une étude longitudinale sur 10 ans portant sur un échantillon de 26 patients atteints de SEP a montré que la présence de MRSV-Env dans le LCR de patients atteints de SEP précoce était associée à une augmentation significative à la fois du niveau d'invalidité des patients positifs à MRSV-Env (différence dans le score EDSS dans l'illustration ci-dessous) et au risque de progression de la maladie vers la forme secondaire progressive de la SEP après 10 ans, tels que présentés dans le tableau ci-dessous⁴⁶.

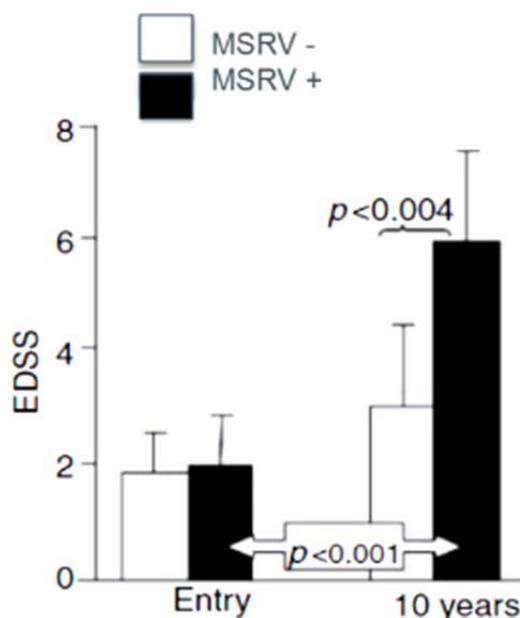
⁴³ Source : Perron, et al., Lancet 1991

⁴⁴ Sources : Anthony et al. 2004; Garson et al., 2005; Mameli et al., 2007; Perron et al., 2012

⁴⁵ Source : Van Horssen et al., soumis en 2015

⁴⁶ Source : Sotgiu et al., Mult Scler. 2010 Oct ; 16(10) : 1248-51

Illustration des scores EDSS au début de l'étude et après dix ans en fonction de la positivité à MSRV⁴⁷



EDSS : Echelle d'handicap

Tableau de Conversion en SEP SP selon la positivité à MSRV⁴⁸

After 10 years	MSRV+	MSRV-	
	n=18	n=8	
mean EDSS score	6.2	3.3	p<0.004
rate of conversion into the secondary progressive phase of the disease	8/18 (44%)	0/8 (0%)	p<0.0001

Traduction de la légende :

Après 10 ans

Score moyen EDSS

Taux de conversion dans la seconde phase progressive de la maladie

Présence de MSRV-Env dans le sang

Depuis 2002, plusieurs études ont identifié la présence de MRSV-Env dans le sang des patients atteints de toutes formes de SEP⁴⁹. En 2012, GeNeuro a mené une étude sérique sur l'antigène en utilisant un test immunologique ELISA pour tester la présence de l'antigène MRSV-Env dans les sérums prélevés sur 29 patients atteints de SEP⁵⁰. L'étude a révélé qu'environ 79 % des patients atteints de SEP inclus dans l'étude avaient des antigènes MRSV-

⁴⁷ Source : Sotgiu et al., 2010 ibid.

⁴⁸ Source : Sotgiu et al., 2010 ibid.

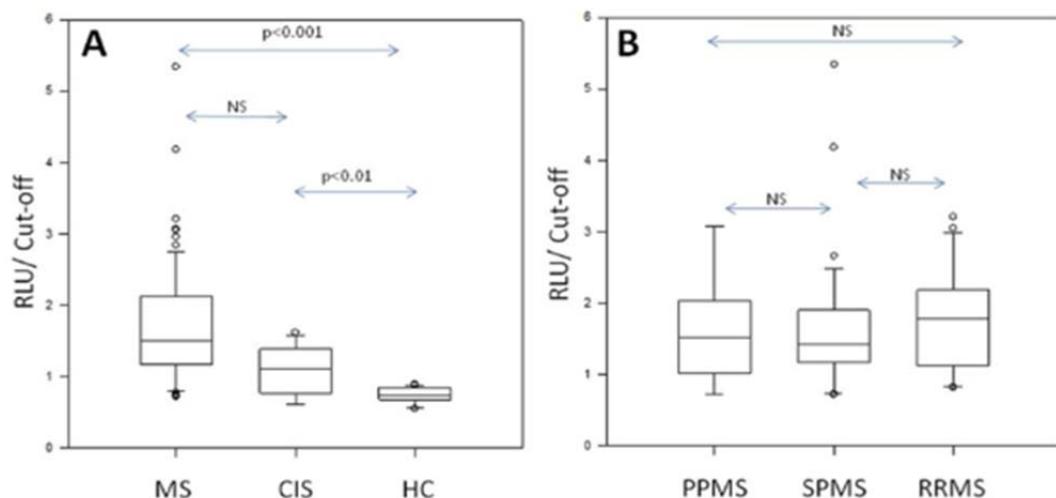
⁴⁹ Notamment, Garson et al., Lancet. 1998 Jan 3 ; 351(9095) : 33 et Dolei et al., Neurology. 2002 Oct 8 ; 59(7) : 1071-3

⁵⁰ Source : Perron et al., Mult Scler. 2012 Dec ; 18(12) : 1721-36

Env dans leur sérum. Les antigènes MRSV-Env ont également été trouvés dans le sérum de 5 patients parmi les 8 patients de l'étude atteints de PIDC, mais n'ont pas été trouvés dans le sérum de patients atteints d'autres maladies neurologiques et non-neurologiques inclus dans l'étude.

Aucune différence significative dans la prévalence des antigènes sériques n'a été observée entre le stade initial de SEP (syndrome cliniquement isolé ou CIS), la SEP déclarée (lorsque le diagnostic final de SEP est établi), ou les stades ultérieurs de SEP. Ces résultats ont été confirmés dans une étude distincte menée en France, en Allemagne et en Italie où 59 des 74 patients atteints de SEP ont montré des antigènes MSRV-Env dans leur sérum⁵¹. La prévalence de positivité MSRV-Env était similaire entre les différentes formes de SEP : 64 % pour la CIS, 78 % pour la SEP progressive primaire, 73 % pour la SEP progressive secondaire et 71 % pour les formes récurrentes-rémittentes de SEP.

Répartition des niveaux de protéines MSRV-Env détectés dans les différentes formes de SEP (A : SEP dans son entier, CIS et contrôles sains (HC), B : chez les patients atteints de SEPPP, SEPSP et SEPRR)⁵²



Traduction de la légende : RLU/Démarquage

Ces résultats montrent une prévalence similaire de MSRV-Env dans les différentes formes de SEP ainsi qu'une tendance apparente pour des concentrations plus élevées de MSRV-Env et des nombres plus élevés de copies d'ARN/ADN dans les formes plus sévères de SEP. Ceci suggère que MSRV est exprimé indépendamment de la forme de SEP chez la majorité des patients et que l'ampleur de cette expression peut être associée à la sévérité et/ou la progression de la maladie.

Ces études n'ont pas permis de détecter l'antigène MSRV-Env dans le sérum de patients atteints d'autres maladies chroniques telles que les hépatites de type B ou C, bien que d'autres études aient montré la présence de MSRV-Env /HERV-W RNA dans le sérum d'environ 9 % de donneurs sains⁵³. Des études épidémiologiques indiquent une variation de la sensibilité à des facteurs environnementaux qui est probablement due à des variations dans les régions

⁵¹ Source : Perron et al., 2012 ibid.

⁵² Source : Perron et al., 2012 ibid.

⁵³ Source : Dolei, Expert Rev Clin Immunol. 2006 Jan ; 2(1) : 149-67

promoteur/activateur régulant l'expression de gènes appartenant à la famille de HERV-W. Cela a notamment été suggéré par une série d'études montrant que la transactivation de protéines virales de type MSRV-Env par l'herpès simplex type-1 est observée dans les cellules leptoméningées sélectives de patients atteints de SEP et non pas dans les mêmes types de cellules chez les patients présentant des maladies neurologiques différentes de la SEP⁵⁴.

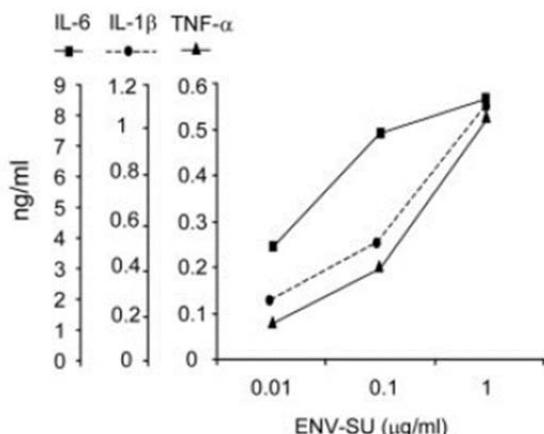
6.3.3 MSRV-Env est pro-inflammatoire et neurodégénératif

Les études précliniques utilisant des cellules isolées ont démontré le mode d'action double de MSRV-Env portant sur deux facteurs principaux de la SEP : les aspects inflammatoires et neurodégénératifs de cette pathologie.

Action pro-inflammatoire à travers l'interaction avec le récepteur TLR4

Les études *in vitro* ont montré que MSRV-Env induit une réponse pro-inflammatoire provoquée par l'activation du récepteur TLR4 - un élément du système immunitaire inné⁵⁵. L'interaction de MSRV-Env avec TLR4 exprimée sur les leucocytes induit en effet la libération de cytokines pro-inflammatoires par les cellules mononucléées sanguines, résultant en une augmentation significative des cytokines INF γ , IL-6 et IL-1 β , et ce en corrélation avec la sévérité de la maladie mesurée par l'échelle EDSS.

Niveau *in vitro* de cytokines libérées par les leucocytes en présence de MSRV-Env à différentes concentrations de MSRV-Env⁵⁶



Une action neurodégénérative qui inhibe le processus normal de réparation de la myéline

Des études récentes⁵⁷ ont démontré *in vitro* une action neurodégénérative de MSRV-Env qui inhibe le processus de réparation normal de la myéline au niveau du cerveau. Il a été constaté qu'en présence de MSRV-Env dans les lésions SEP, les cellules précurseurs d'oligodendrocytes (OPC) ne peuvent pas se différencier en oligodendrocytes matures

⁵⁴ Sources : Nellaker et al., Retrovirology. 2006 Jul 6 ; 3 : 44 ; Ruprecht et al., J Neurovirol. 2006 Feb ; 12(1) : 65-71

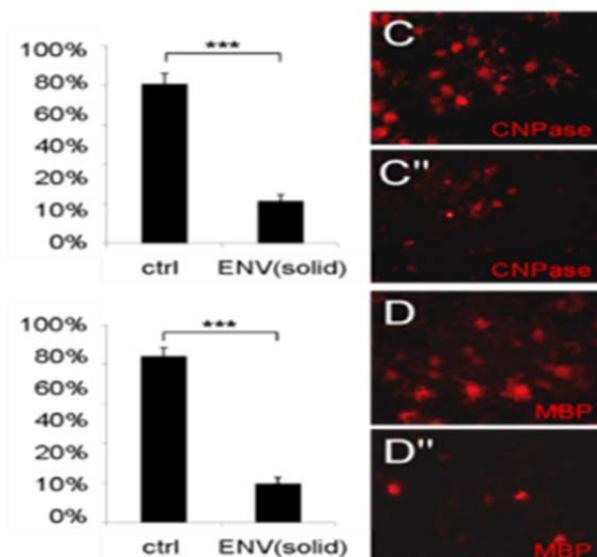
⁵⁵ Source : Rolland et al., J Immunol. 2006 Jun 15 ; 176(12) : 7636-44

⁵⁶ Source : Saresella, Mult Scler. 2009 Apr;15(4) : 443-7

⁵⁷ Source : Kremer et al., Ann Neurol 2013

capables de produire de la myéline. Les OPC expriment des récepteurs TLR4, et l'interaction avec MSRV-Env induit une production de radicaux d'oxyde nitrique (NO stress) et diminue l'expression de CNP et MBP des marqueurs de maturation de la myéline.

Inhibition *in vitro* de la synthèse de la myéline détectée par les CNP et MBP en présence de MSRV-Env (Env) comparé à un contrôle⁵⁸



Les effets pro-inflammatoires et neurodégénératifs de MSRV-Env *in vitro* peuvent ainsi expliquer les deux composantes principales du déclenchement et de la progression de SEP. Ces effets sont reproduits dans les modèles animaux mentionnés ci-dessous.

6.3.4 MSRV-Env induit un modèle de SEP chez les animaux

La SEP est décrite comme une maladie inflammatoire chronique et dégénérative du système nerveux central. Du point de vue pathologique, la SEP est caractérisée par l'infiltration de cellules T et de macrophages dans le système nerveux central, ce qui conduit finalement à une perte axonale et à la démyélinisation. Dans ce processus, la dérégulation du système immunitaire inné est considérée comme l'un des co-facteurs déclenchant ou exacerbant de la SEP⁵⁹. Les particules MSRV-Env provoquent des réactions inflammatoires fortes chez la souris⁶⁰ en activant le TLR4 et le mécanisme inflammatoire qui en découle⁶¹.

Le modèle animal de référence en SEP est le modèle expérimental encéphalomyélite auto-immune (EAE). La plupart des médicaments qui sont en cours d'utilisation actuelle ou en développement en SEP ont été testés ou validés sur la base d'études EAE. Afin d'induire l'auto-immunité, le modèle EAE classique utilise toutefois l'adjuvant complet de Freund (CFA), composé de mycobactéries inactivées et séchées (habituellement Mycobacter tuberculosis).

⁵⁸ Source : Kremer et al., 2013 ibid.

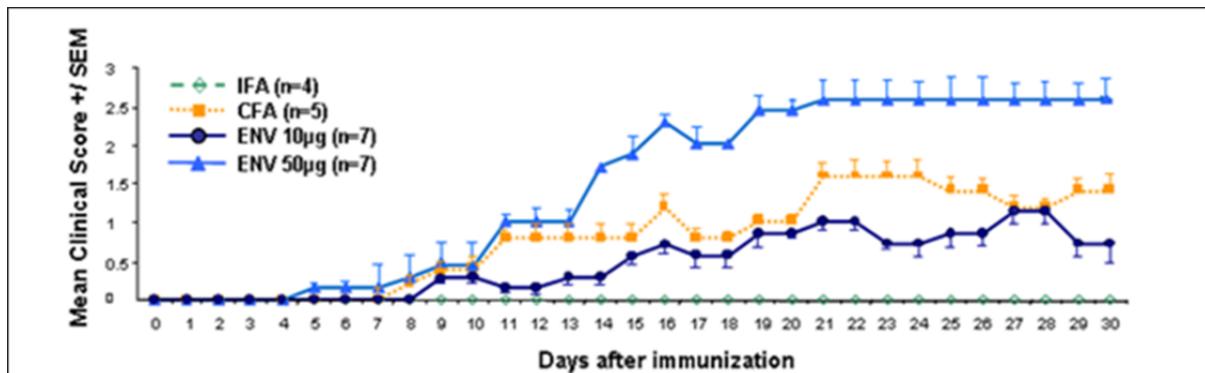
⁵⁹ Source : Weiner, Ann Neurol. 2009 Mar;65(3) : 239-48

⁶⁰ Source : Firouzi et al., J Neurovirol. 2003 Feb;9(1) : 79-93

⁶¹ Sources : Perron et al., Virology. 2001 Sep 1;287(2) : 321-32 ; Rolland et al., 2006 ibid.

GeNeuro a élaboré et publié un modèle animal de type EAE⁶², dans lequel les mycobactéries sont remplacées par MSRV-Env, la même protéine que celle observée chez les patients. Dans ce modèle animal, MSRV-Env induit l'auto-immunité, une neuroinflammation et une démyélinisation, qui se traduisent par une perte de mobilité, reproduisant ainsi les symptômes cliniques observés chez l'homme avec une protéine présente chez les patients.

Modèle EAE de déclenchement de l'invalidité suivant la dose avec MSRV-Env⁶³

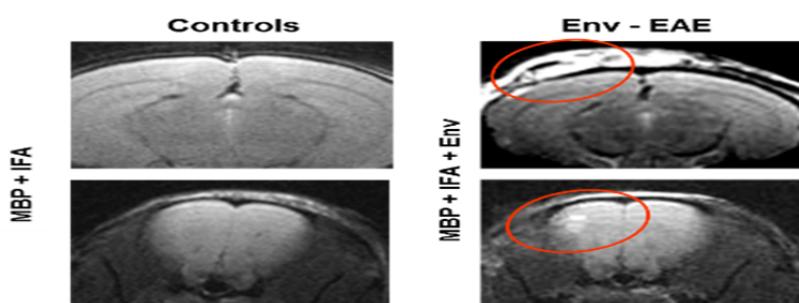


Traduction de la légende :
Score clinique moyen+/SEM
Jours après immunisation

Note : CFA est un adjuvant complet de Freund; IFA est l'adjuvant incomplet de Freund adjuvant (sans la mycobactérie, utilisée en contrôle); Env est la protéine MSRV-Env⁶⁴.

Dans le modèle animal MSRV-Env EAE, on peut observer par IRM des lésions inflammatoires cérébrales et méningées, comme le montre l'illustration ci-dessous.

Observations IRM d'inflammation cérébrale (cercles rouges) dans le modèle MSRV-Env EAE⁶⁵



Traduction de la légende :
Témoins

Ce modèle animal MSRV-Env permet aussi d'observer la démyélinisation dans le cerveau et la moelle épinière des animaux.

⁶² Source : Perron et al., 2013 ibid.

⁶³ Source : Perron et al., 2013 ibid.

⁶⁴ Source : Perron et al., PlosOne 2013

⁶⁵ Source : GeNeuro

Les preuves précliniques développées par GeNeuro et d'autres chercheurs montrent un lien très fort entre MSRV-Env et la SEP. La présence de plaques MSRV-Env dans les lésions de SEP, le mode d'action pro-inflammatoire et neurodégénératif bien caractérisé, et l'induction de symptômes de type SEP par MSRV-Env dans des modèles animaux, suggèrent fortement un lien de causalité entre cette protéine et la SEP.

6.4 CARACTERISTIQUES DU GNBAC1 ET RESULTATS PRECLINIQUES

6.4.1 Le GNbAC1 : un anticorps monoclonal humanisé de haute performance

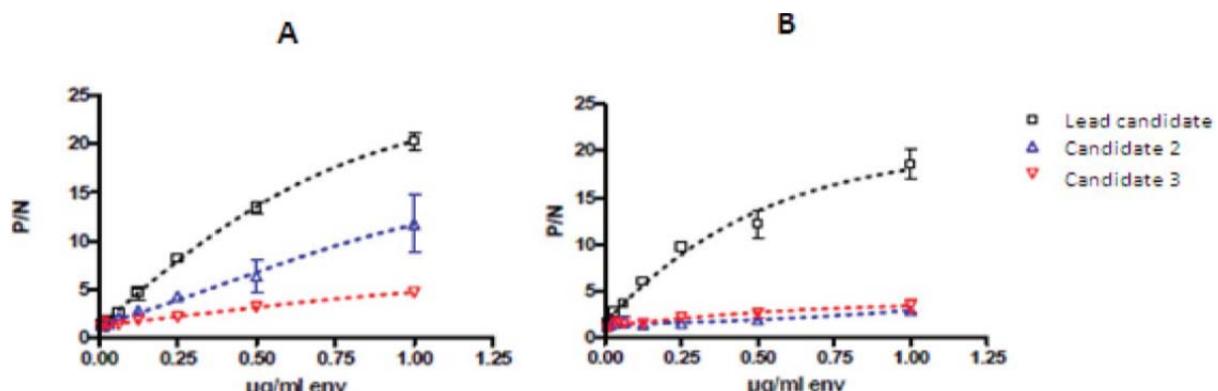
La sélection du GNbAC1, un anticorps monoclonal humanisé de haute performance (mAb), a été effectuée parmi un panel de molécules candidates sur des critères de qualité et de spécificité.

Illustration de l'anticorps monoclonal de l'immunoglobuline (IgG4)



Le mAb murin mu-GNbAC1 antagoniste spécifique de MSRV-Env (une immunoglobuline de type IgG1) a été obtenu en immunisant des souris avec la protéine recombinante MSRV-Env. Le précurseur du produit phare, mu-GNbAC1, a été choisi en fonction de sa capacité à neutraliser l'induction de cytokines pro-inflammatoires par MSRV-Env dans des cultures cellulaires et à sa haute capacité de liaison à la cible.

Illustration de la capacité de liaison pour les candidats mAb envers les antigènes MSRV-Env transmembranaires (A) et de surface (B)⁶⁶



Traduction de la légende:

Pointillé noir: premier candidat

Pointillé bleu: candidat 2

Pointillé rouge: candidat 3

Avant l'étape d'humanisation, des formes intermédiaires ont été produites consistant en une immunoglobuline chimérique IgG1 (ch-GNbAC1-IgG1) et une immunoglobuline chimérique IgG4 (ch-GNbAC1-IgG4). Enfin, une version humanisée de l'anticorps, le GNbAC1, qui

⁶⁶ Source : Curtin et al., MABS 2015, 7, 265-275

conserve pleinement la haute capacité de liaison de la forme murine parente a été développée au moyen d'un modèle *in silico* basé sur la séquence d'acides aminés de l'anticorps parental murin. Le GNbAC1 est un anticorps de sous-classe IgG4/ kappa.

Une mutagenèse dirigée sur le site a également été réalisée afin d'augmenter la stabilité de l'IgG4. Le GNbAC1 a un poids moléculaire d'environ 147 kDa et se lie à MSRV-Env avec une affinité (KD) de 2,2 nM. La stabilité du produit a été évaluée à ce jour à 36 mois.

6.4.2 Fabrication d'un produit à haut rendement

Le stock actuel du GNbAC1 de GeNeuro a été fabriqué par la société autrichienne Polymun Scientific GmbH (« **Polymun** ») aux termes d'un contrat passé entre GeNeuro et Polymun en date du 1er décembre 2012 pour le développement et la fabrication du produit. Aux termes d'un avenant à ce contrat en date du 18 mars 2016, Polymun a accepté de produire un lot supplémentaire de GNbAC1 pour utilisation lors des essais de Phase II et GeNeuro a accepté de verser à Polymun un montant total de 1,85 M€ en paiements d'étapes. Ce contrat prévoit que GeNeuro est propriétaire de toutes les améliorations concernant la fabrication du GNbAC1 tandis que Polymun conserve le droit d'utiliser les améliorations techniques pour fabriquer d'autres protéines. Ce contrat prévoit également la possibilité pour GeNeuro d'acquérir le processus de fabrication et de procéder au besoin au transfert de la technologie chez des tiers.

Polymun a développé à la fois la culture cellulaire et les processus de purification adaptés à la fabrication de l'anticorps dans des conditions de bonnes pratiques de fabrication (« **BPF** »), aboutissant au niveau de qualité clinique du produit. La production et la purification du GNbAC1 ont été réalisées en utilisant des protocoles reconnus pour la production d'un anticorps monoclonal.

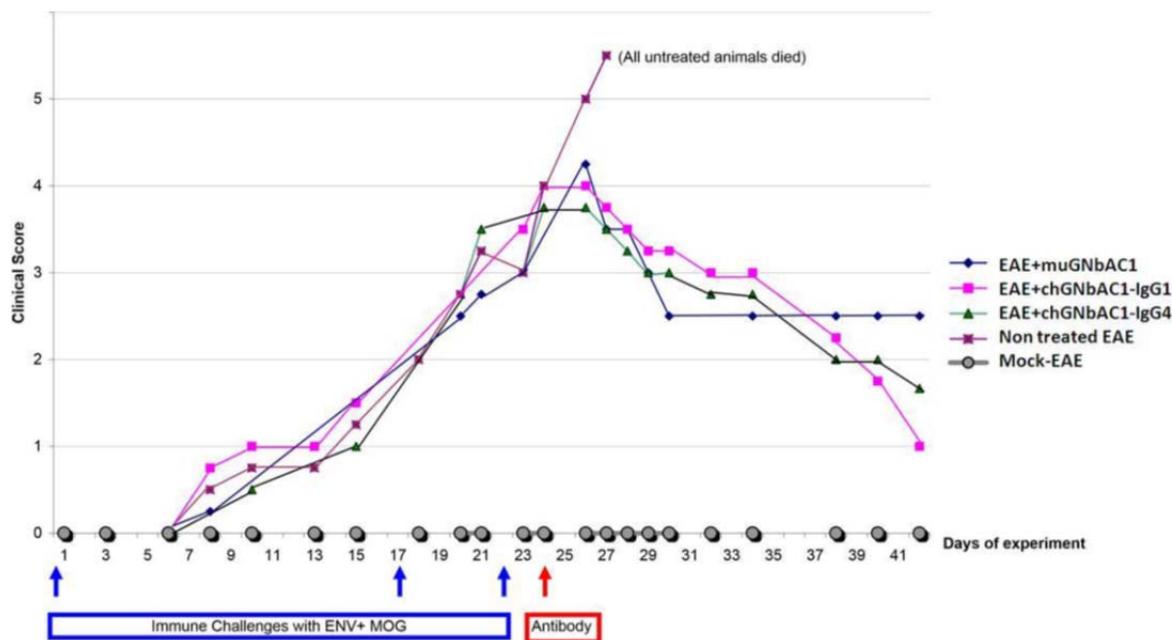
Une banque de cellules-mères (*master cell bank ou « **BCM** »*) a été créée et testée quant à sa stérilité, son identité, l'absence d'agents pathogènes et sa stabilité. Le cahier des charges de GeNeuro a été respecté selon les analyses de qualification. La lignée cellulaire BCM a donc été jugée appropriée pour la génération d'une banque de cellules de travail (*working cell bank*) adaptée à la production à grande échelle du GNbAC1.

Un processus de fermentation a été développé par Polymun en vue de l'obtention d'un processus stable à rendement élevé de produit. Celui-ci peut être utilisé pour la production à grande échelle et pour l'établissement d'un processus de purification robuste et à haut rendement. Deux campagnes de production ont été effectuées dans les anciens locaux de Polymun. Le processus original a été modifié par la suite lorsque Polymun a déménagé dans ses nouveaux locaux. Le processus modifié a été développé par Cellca GmbH (« **Cellca** »), conformément à un accord de service et de licence qui concède à GeNeuro un droit perpétuel, non-exclusif et non-transférable, dans le monde entier pour l'utilisation d'une nouvelle lignée cellulaire de production développée par Cellca ainsi que la propriété intellectuelle connexe pour le développement, la fabrication et la commercialisation du GNbAC1. Le processus actuel pour la fabrication du GNbAC1 est basé sur la lignée cellulaire développée par Cellca et comprend un processus de fermentation optimisé pour cette nouvelle lignée cellulaire, ce qui raccourcit les temps de traitement et donne une productivité plus élevée par rapport au processus précédent. Une étape de purification supplémentaire est également incluse dans la séquence de production en aval. Des tests approfondis sur les produits pharmaceutiques produits par les processus de fabrication précédents et actuels ont montré que les produits sont tout à fait équivalents.

6.4.3 Le GNbAC1, un anticorps hautement spécifique et efficace pour les modèles animaux

Une évaluation de l'efficacité thérapeutique du GNbAC1 dans l'EAE induit par MSRV-Env a été menée. L'efficacité des constructions intermédiaires créées pendant le processus d'humanisation du mAb a été évaluée et l'efficacité de la version IgG4 du GNbAC1 par rapport à sa version IgG1 a été comparée. Comme le montre l'illustration ci-dessous, les souris traitées avec le GNbAC1 ont survécu et ont montré une amélioration des scores cliniques. L'efficacité de l'anticorps GNbAC1-IgG4 était similaire à celle de l'anticorps GNbAC1-IgG1, ce qui suggère que la fonction effectrice IgG1 n'est pas nécessaire pour l'efficacité thérapeutique. La molécule d'IgG4 a donc été choisie pour l'humanisation.

Efficacité des constructions du GNbAC1 dans les modèles animaux de SEP⁶⁷



Traduction des légendes :

Tous les animaux non-traités sont morts

Score clinique

Challenges immunitaires avec Env+MOG

Anticorps

Jours d'expérience

EAE non-traité

EAE blanc (factice)

L'efficacité du GNbAC1 a également été évaluée dans un modèle *in vitro* de neurodégénérescence qui a montré que la molécule est capable de diminuer l'effet neurodégénératif toxique de MSRV-Env sur les oligodendrocytes⁶⁸. Ce résultat accrédite l'utilisation du GNbAC1 comme traitement pour la composante neurodégénérative de la SEP, en particulier exprimée dans les formes progressives de SEP.

⁶⁷ Source : Curtin et al., MABS 2015,7, 265-275

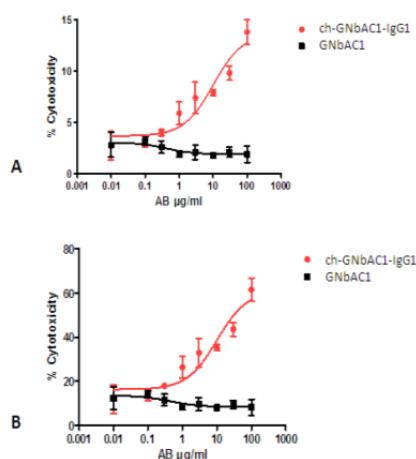
⁶⁸ Source : Kremer et al., Mult Scler. 2015 Aug ; 21(9) : 1200-3

6.4.4 Le GNbAC1: un mAb non-cytotoxique avec une sécurité accrue

Bien que le GNbAC1 soit un IgG4 et ait donc peu de chances d'induire une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) ou cytotoxicité dépendante du complément (CDC), ces toxicités ne peuvent pas être formellement exclues lorsque MSRV-Env est exprimé à la surface cellulaire. Des expériences *in vitro* ont été réalisées et l'activation du complément en présence de cellules humaines transfectées exprimant l'antigène à leur surface a été examinée. Dans un dispositif expérimental similaire, la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et induite par la cellule des cellules sanguines mononucléées périphériques (PBMC) ou des cellules tueuses naturelles (*natural killer cell*) contre des cellules transfectées exprimant l'antigène a été analysée.

L'analyse de l'ADCC et de la CDC médiées par le GNbAC1 a été réalisée en utilisant les cellules HEK293. La protéine MSRV-Env s'exprime sur la surface des cellules HEK293 transfectées et fonctionne en tant qu'antigène reconnu et lié par l'anticorps GNbAC1. Comme témoin positif, un isotype GNbAC1 de type IgG1 a été utilisé. Les courbes dose-réponse CDC-dépendantes de l'isotype GNbAC1 IgG1 (ch-GNbAC1- IgG1) et de l'isotype IgG4 (GNbAC1), respectivement, sont présentées dans le tableau ci-dessous. L'isotype IgG1 induisait une réponse dépendante de la dose alors que l'isotype IgG4 ne le faisait pas. La cytotoxicité a été calculée sur la base du nombre total de cellules par rapport aux cellules transfectées (14 % contre 62 % et 8 % contre 52 %, respectivement). Aucun changement significatif de cytotoxicité n'a été observé lorsque l'on compare les différents temps d'incubation.

CDC et ADCC avec des molécules GNbAC1+ IgG1 et IgG4⁶⁹



Traduction de la légende: Cytotoxicité

Ces résultats accréditent l'absence de cytotoxicité de type ADCC et CDC avec le GNbAC1, ce qui conforte un profil de sécurité favorable.

6.4.5 Un potentiel très bas d'immunogénicité

Pour évaluer l'immunogénicité potentielle, la séquence du GNbAC1 a été analysée pour détecter la présence d'épitopes de classe II de l'antigène de leucocyte humain putatif (HLA),

⁶⁹ Source : Curtin et al., MABS 2015, 7 , 265-275

aussi connu comme épitope cellulaire de lymphocyte T auxiliaire (T CD4+), dans le but de détecter des régions de l'immunoglobuline qui pourraient déclencher une réaction immunogène contre le produit.

Tableau présentant les liaisons des épitopes HLA par le GNbAC1 correspondant à DRB1, DQ, DP et gènes DRB3/4/5 (compte d'épitope)⁷⁰

	DRB1	DRB3/4/5	DQ/DP
VH	5	0	3
CH1	0	0	0
Hinge	0	0	0
CH2	0	0	0
CH3	0	0	0
VL	4	1	1
CL	0	0	0
Entire Protein	9	1	4

Le tableau ci-dessus indique le nombre de liaisons correspondant à DRB1, DQ, DP et aux gènes DRB 3, 4 et 5 (comptage d'épitopes). Les résultats montrent l'absence de liaisons dans les régions constantes ou la région charnière de l'anticorps. Dans l'ensemble, 9 solides liaisons DRB1 potentielles ont été trouvées dans les régions variables de la chaîne lourde (VH) et de la chaîne légère (VL) du GNbAC1. Comme dans l'immunité humorale dirigée contre un antigène, l'activation et la prolifération des cellules Th a été interprétée en termes de spécificité pour DRB1. Une analyse des résultats a montré que l'ensemble des 9 liaisons potentielles à DRB1 se trouvaient dans les régions de détermination de complémentarité de l'anticorps (régions CDR) et aucune n'a été retrouvée sur les parties constantes. Ces données attestent d'un très faible risque d'immunogénicité du GNbAC1, ce qui a été confirmé à ce jour en clinique.

6.4.6 Un programme de toxicologie qui n'a pas révélé de problèmes potentiels

Comme MSRV-Env est seulement exprimé chez l'humain, pas chez l'animal, le développement d'un programme de toxicologie pertinent a été défini avec l'assistance scientifique de l'Institut Paul Ehrlich (PEI) à Francfort. Aucun modèle animal pertinent n'étant disponible, le programme a analysé des doses uniques maximales chez les rongeurs et s'est concentré sur la toxicologie humaine *in vitro*.

Le GNbAC1 a été évalué dans une étude de toxicité de 2 semaines chez la souris avec une administration intraveineuse unique du GNbAC1 à doses de 6 mg/kg et 30 mg/kg, représentant respectivement 1 fois et 5 fois, la dose maximale administrée chez des volontaires sains dans l'essai clinique de Phase Ia. Les concentrations sériques du GNbAC1 étaient encore quantifiables 312 heures après l'injection. Les expositions sériques du GNbAC1 étaient similaires chez les souris mâles et femelles et ont augmenté de manière proportionnelle à la dose entre 6 et 30 mg/kg. Aucun signe clinique lié au GNbAC1, y compris au niveau ophtalmologique, n'a été observé au cours de l'étude et ni le poids corporel ni la consommation alimentaire n'ont semblé être affectés par le traitement. A l'analyse post-mortem, aucun changement d'apparence et de poids des organes n'a été observé après traitement, tant d'un point de vue macroscopique que microscopique. En conclusion, aucun

⁷⁰ Source : Curtin et al., MABS 2015, 7, 265-275

effet n'a été observé sur les signes cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire ou la pathologie. Le niveau sans effet nocif préclinique du GNbAC1 a été établi à 30 mg/kg/jour.

Deux concentrations du GNbAC1 (2 pg/ml et 10 pg/ml) ont été testées sur 42 tissus humains différents. À forte concentration (10 ug/ml), une coloration liée au GNbAC1, considérée comme spécifique, a été notée dans l'urothélium (cellules parapluie) de l'urètre et de la vessie, dans les syncytiotrophoblastes/trophoblastes du placenta et les cellules superficielles épithéliales de l'endomètre de l'utérus, ceci sur un seul échantillon. Une faible coloration, probablement non spécifique, a été notée dans l'épithélium intestinal, les canalicules du sein et les queues des spermatides testiculaires. À la concentration optimale du GNbAC1 (2 ug/ml), aucune coloration n'a été considérée comme étant liée à l'anticorps monoclonal.

6.5 LE GNbAC1 : DEVELOPPEMENTS CLINIQUES A CE JOUR

À ce jour, trois études cliniques du GNbAC1 ont été conduites chez les humains et sont récapitulées dans le tableau suivant.

Tableau récapitulatif des études cliniques⁷¹

N° étude clinique	Conception	Sujets	Dose du GNbAC1, fréquence, voie d'administration	Formulation	Placebo ou comparateur	Résultats Clés
GNC-001 <i>Clinicaltrials.gov identifiant : NCT01699555</i>	Étude randomisée contrôlée par placebo, première étude chez l'homme, avec GNbAC1	33 sujets sains masculins (dosages 0.15 à 6.00 mg/kg analysés pour PK)	Doses uniques, 0.0025 mg/kg 0.025 mg/kg 0.15 mg/kg 0.60 mg/kg 2.00 mg/kg 6.00 mg/kg intraveineuse	Liquide	Placebo	Bien toléré avec effets indésirables faibles à modérés
GNC-002 <i>Clinicaltrials.gov identifiant : NCT01639300</i>	Etude randomisée contrôlée par placebo en dose unique du GNbAC1 Phase avec doses répétées en ouvert	10 patients SEP (dosages 2 et 6 mg/kg)	Doses uniques, 2 mg/kg 6 mg/kg intraveineuse Essai clinique ouvert: doses répétées 2 mg/kg, 6 mg/kg intraveineuse	Liquide	Placebo <i>Pas de Placebo dans la phase d'essai clinique ouvert</i>	Phase à dose unique: bien tolérée, PK linaire et $t_{1/2}: 17 - 49$ jours Phase à doses répétées: bien tolérées, AR: ~3.0, stabilité globale IRM
GNC-001B <i>Clinicaltrials.gov identifiant : NCT02452996</i>	Études pharmaco-logiques en simple aveugle, contrôlée par placebo, avec GNbAC1	21 sujets sains masculins	Doses uniques, 6 mg/kg 18 mg/kg 36 mg/kg intraveineuse	Liquide	Placebo	Bien toléré avec effets indésirables faibles à modérés

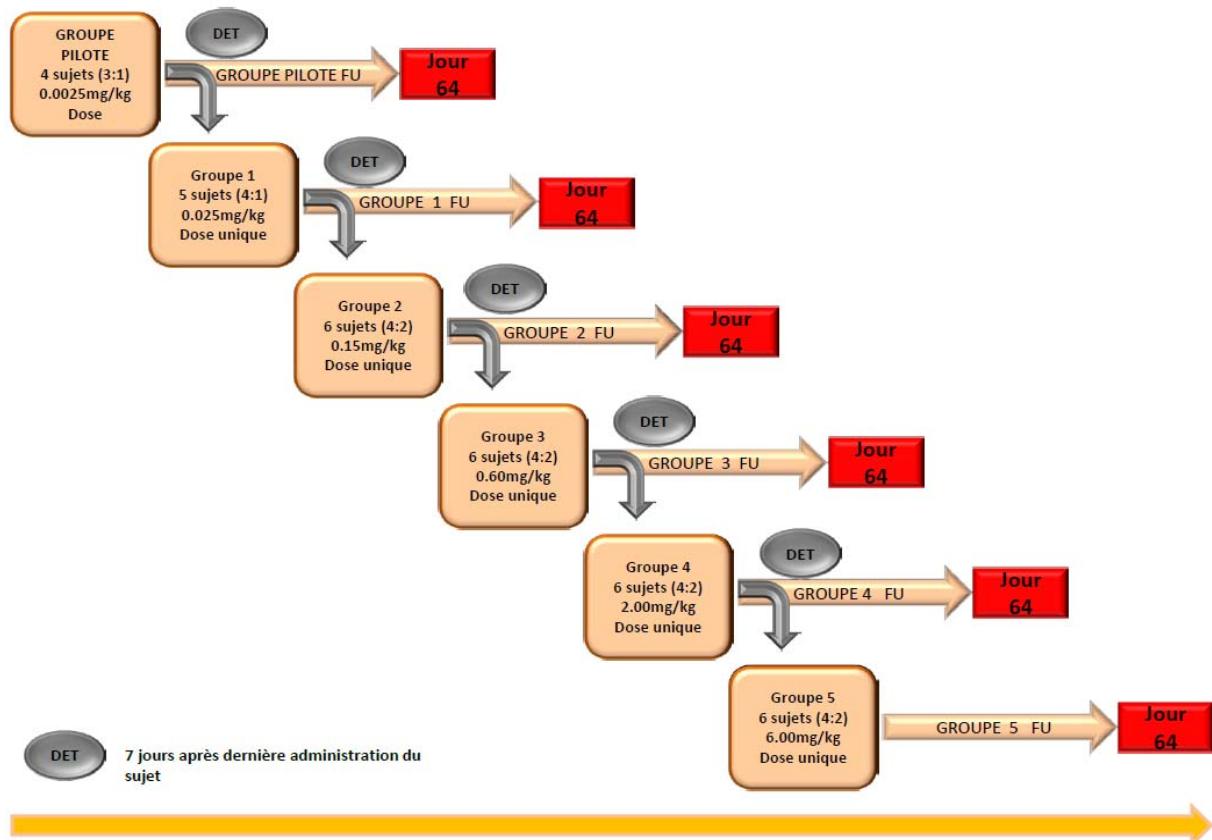
⁷¹ Source : GeNeuro

6.5.1 Etude GNC-001, étude de Phase I accréditant l'innocuité du GNbAC1⁷²

L'innocuité et la pharmacocinétique du GNbAC1 ont été étudiées pour la première fois chez l'homme dans l'étude GNC-001 chez des volontaires sains de sexe masculin⁷³. Dans cette étude, les 33 sujets ont reçu la dose prévue avec un dernier sujet inclus en janvier 2012. Cette étude avait un dessin en double-aveugle, randomisé et contrôlé par placebo, en groupes parallèles, avec une titration en doses croissantes.

Dans un premier groupe (en ouvert), trois sujets ont reçu une injection intraveineuse (i.v.) du GNbAC1 et un sujet a reçu un placebo. Dans le groupe de dose 1, quatre sujets ont reçu une injection intraveineuse du GNbAC1 et un seul sujet a reçu un placebo. Pour les quatre groupes de doses suivants, quatre sujets ont reçu une i.v. du GNbAC1 et deux sujets ont reçu un placebo (randomisation 2:1) de manière séquentielle, chaque groupe a été séparé par un intervalle d'une semaine (voir illustration ci-dessous). Les 33 sujets sains ont reçu les injections prévues.

Schéma d'illustration de l'étude sur GNC-001⁷⁴



⁷² Source : Curtin F, Lang AB, Perron H, Laumonier M, Vidal V, Porchet HC, Hartung HP. : GNbAC1, a humanized monoclonal antibody against the envelope protein of multiple sclerosis-associated endogenous retrovirus : a first-in-humans randomized clinical study. Clin Ther. 2012 Dec ; 34(12) : 2268-78

⁷³ Source : Curtin et al., 2012 ibid.

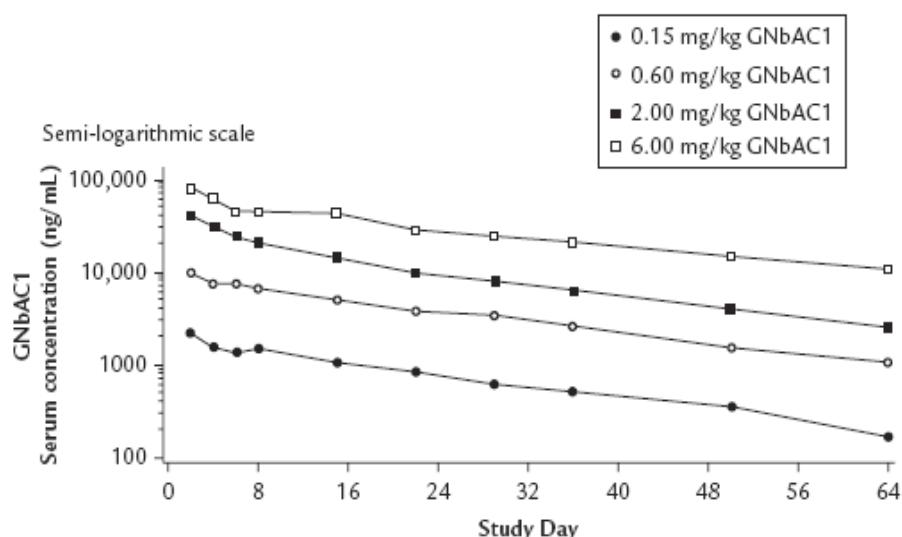
⁷⁴ Source : GeNeuro

L'étude a inclus 33 sujets dont 23 sujets sains de sexe masculin qui ont reçu des doses du GNbAC1 allant de 0,0025 mg/kg à 6 mg/kg tandis que 10 sujets sains de sexe masculin ont reçu un placebo au cours de l'essai. Le GNbAC1 a été bien toléré, aucun effet indésirable grave (SAE) n'ayant été observé. Vingt-huit événements indésirables ont été rapportés par 15 sujets. L'incidence des effets indésirables ayant une relation possible au médicament de l'étude était faible à toutes les doses. Quatre effets indésirables possiblement ou probablement liés au médicament ont été rapportés à des doses de 2,00 mg/kg et 6,00 mg/kg chez des sujets uniques; ceux-ci comprenaient des maux de gorge, maux de tête et douleurs à la mâchoire. Aucune modification cliniquement significative liée au traitement n'a été observée quant aux signes vitaux, analyse d'urine, ECG ou sur les évaluations de laboratoire.

Aucune preuve de production d'anticorps contre le GNbAC1 n'a été mise en évidence durant les 64 jours de l'étude et aucun anticorps anti-GNbAC1 n'est apparu chez aucun des sujets traités. Les données de cette étude indiquent donc que les injections intraveineuses uniques du GNbAC1 n'ont pas induit de production d'anticorps.

La pharmacocinétique du GNbAC1 était similaire à celle de sa classe de molécules. Les moyennes géométriques des demi-vies observées allaient de 18,8 à 25,7 jours selon les doses et les concentrations sériques maximales ont été observées de 1,5 à 2,5 heures après l'administration. Les courbes de concentration apparaissent dans l'illustration ci-dessous.

Illustration des courbes de concentration du GNbAC1⁷⁵



Traduction des légendes : Concentration du sérum; Echelle logarithmique; jour de l'étude

6.5.2 Etude GNC-002, premiers signes d'une réponse thérapeutique chez les patients

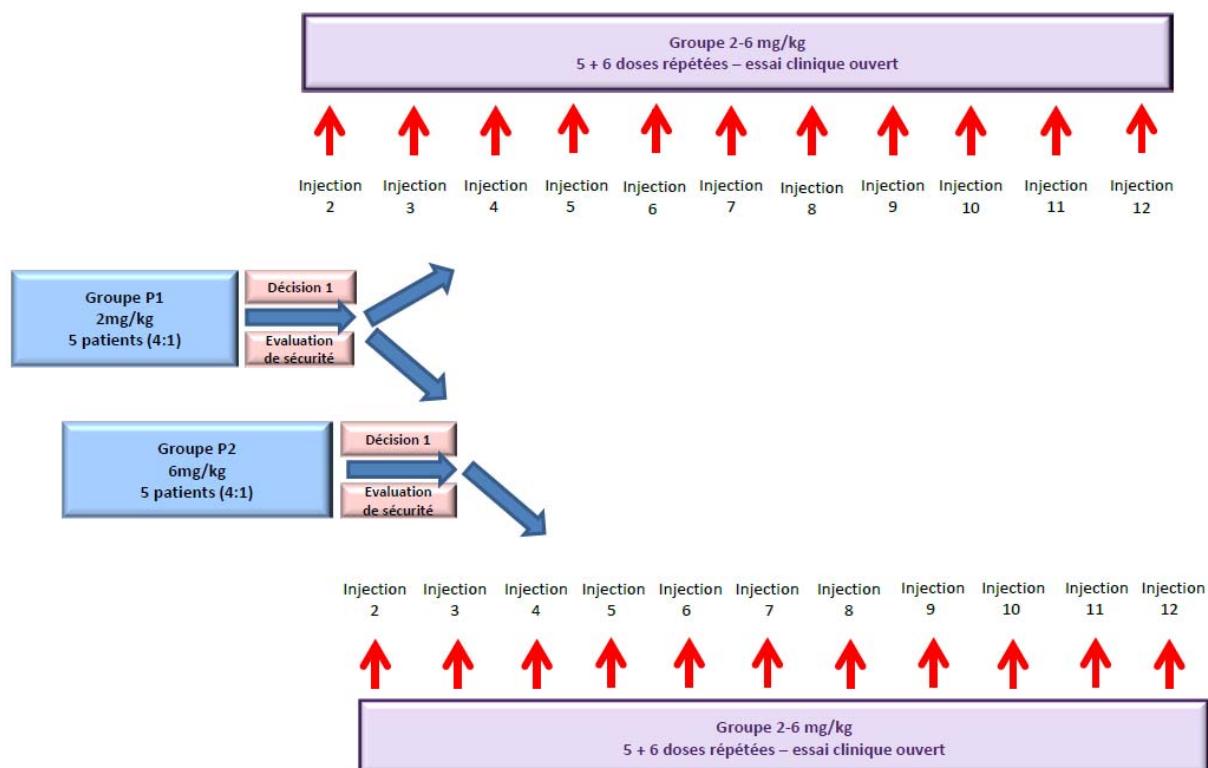
L'étude GNC-002 est une étude clinique de Phase IIa qui a été achevée en avril 2014 et qui avait pour objectif principal de valider la sécurité du GNbAC1 chez des patients SEP. La partie dose unique de l'étude, menée chez des patients atteints de SEP⁷⁶ (voir illustration ci-dessous), avait un dessin en simple aveugle, randomisé et contrôlé par placebo, avec des

⁷⁵ Source : GeNeuro

⁷⁶ Sources : Derfuss et al., J Neuroimmunol. 2015 Aug 15 ; 285 : 68-70; Derfuss et al., Mult Scler. 2015 Jun ; 21(7) : 885-93

doses progressives. La partie doses répétées de l'étude (composée de 11 administrations supplémentaires) a été réalisée avec un plan ouvert. Dans chaque groupe de dose et pour la première administration du médicament, quatre patients ont reçu une injection i.v. du GNbAC1 et un patient a reçu une injection i.v. de placebo (randomisation 4:1). Pour la phase de doses répétées, les patients qui étaient dans l'échantillon 2 mg/kg ont reçu 11 administrations mensuelles du GNbAC1 à 2 mg/kg, sauf pour 2 patients qui ont abandonné l'étude pour des raisons non liées à la sécurité du GNbAC1 après 6 mois. Les patients qui ont commencé à 6 mg/kg du GNbAC1 ont poursuivi avec 11 administrations mensuelles à la même dose.

Illustration du Schéma de l'étude clinique de GNC002⁷⁷



L'innocuité et la tolérabilité du GNbAC1 sont, dans cet essai, apparues bonnes. La majorité des effets indésirables étaient d'intensité faible ou modérée. Seul un événement indésirable grave, une pancréatite aiguë, a été signalé dans le groupe 6 mg/kg au cours de l'étude, mais cet événement a été considéré comme non lié au traitement. Le patient atteint avait des antécédents médicaux de calculs biliaires récurrents qui expliquaient sa pathologie. Le patient s'est complètement rétabli et a reçu 9 doses supplémentaires du GNbAC1 sans récidive de cette pathologie. Sinon, les événements indésirables les plus fréquents observés étaient des troubles de la marche rapportés par 2 patients dans le groupe 2 mg/kg et 1 patient dans le groupe 6 mg/kg, une rhino-pharyngite rapportée par 3 patients dans le groupe 2 mg/kg et 2 patients du groupe 6mg/kg et une leucocyturie rapportée par 1 patient dans le groupe 2 mg/kg et 2 patients dans le groupe 6 mg/kg. Les patients signalant la leucocyturie étaient connus pour des infections urinaires répétées, ce qui est une pathologie fréquente chez les patients

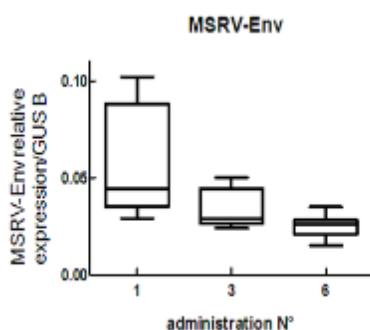
⁷⁷ Source : GeNeuro

atteints de SEP. Il n'y a eu aucune preuve de production d'anticorps anti-GNbAC1 au cours de la période d'étude.

Les données pharmacocinétiques ont également été évaluées pendant l'étude et sont en relation avec celles observées au cours de la première étude clinique GNC001 et cohérent avec une administration unique mensuelle du médicament.

L'étude permet également d'observer une réponse pharmacodynamique à GNbAC1: les biomarqueurs reliés à HERV ont diminué de manière statistiquement significative pendant le traitement, comme le montre l'illustration ci-dessous.

Illustration de la diminution de MSRV-Env RNA biomarqueur pendant le traitement⁷⁸



En termes d'évaluation par imagerie à résonance magnétique nucléaire (IRM), 8 des 8 patients qui ont reçu les 12 administrations mensuelles répétées du GNbAC1 ont présenté des images d'IRM cérébrale globalement stables durant la durée du traitement, sans nouvelles lésions ni extension de celles déjà existantes. Le score EDSS est resté globalement stable chez les patients qui ont reçu les 12 administrations mensuelles du GNbAC1 avec une augmentation de 0,2 point sur le score EDSS moyen pour le groupe GNbAC1 2/kg et une baisse de 0,2 point sur le score EDSS moyen pour le groupe GNbAC1 6 mg/kg. La stabilité des lésions cérébrales sur douze mois est un signe encourageant de la forme de réponse pharmacodynamique au traitement. Les résultats de l'IRM et de l'EDSS sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau des résultats IRM et EDSS par groupes de doses à 6 et 12 mois⁷⁹

	2 mg/kg (n=5)*	6 mg/kg (n=5)	All (n=10)
Brain MRI stability 6 mo.vs baseline	4/5	5/5	9/10
Brain MRI stability 12 mo. vs baseline	3/3*	5/5	8/8*
Mean EDSS change 6 mo. vs baseline	+0.1	+0.1	+0.1
Mean EDSS change 12 mo.vs baseline	+0.2*	-0.2	0.0*

Traduction du tableau :

Stabilité cérébrale IRM à 6 mois par rapport au départ

Stabilité cérébrale IRM à 12 mois par rapport au départ

Changement moyen EDSS à 6 mois par rapport au départ

Changement moyen EDSS à 12 mois par rapport au départ

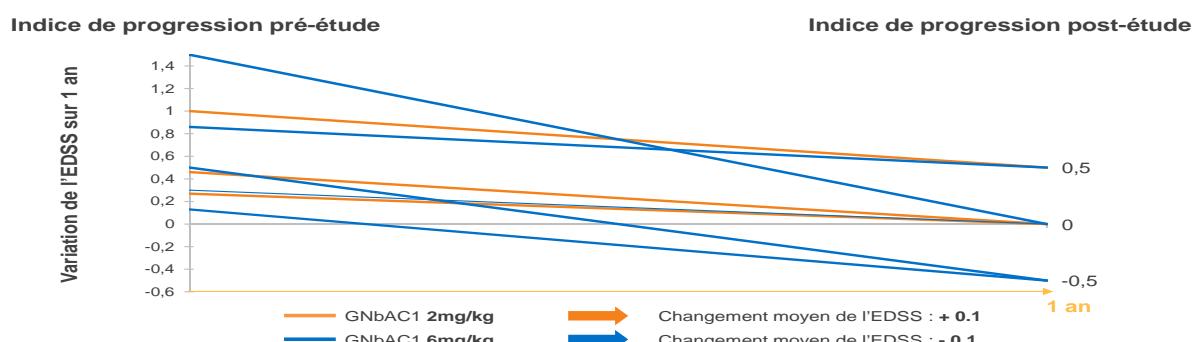
* 2 abandonns dans le groupe 2 mg/kg, pour des raisons non liées à la sécurité du GNbAC1

⁷⁸ Source : Derfuss et al., 2014 ibid.

⁷⁹ Source : François Curtin Tobias Derfuss, Alois B. Lang, Hervé Perron, Ludwig Kappos, Hans-Peter Hartung, Patrice Lalive. GNbAC1, a monoclonal antibody against the MSRV envelope protein, pharmacodynamic responses in patients with multiple sclerosis Poster ECTRIMS 2014, Boston

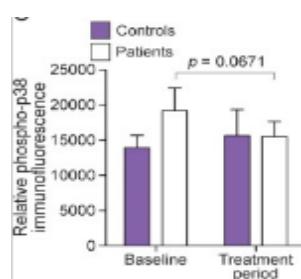
Afin d'illustrer ces résultats, l'Indice de Progression (IP) des 8 patients ayant terminé l'étude ont été analysés et comparés à l'évolution de leur score EDSS pendant le traitement d'une durée d'un an. L'IP est calculé en divisant le score EDSS d'un patient enregistré comme participant à l'étude par le nombre d'années écoulées depuis qu'il a été diagnostiquée avec la SEP. Il faut souligner que les données permettant de calculer l'IP avant le lancement de l'étude sont basées sur des données anamnestiques contenues dans le dossier de chaque patient et par conséquent non-vérifiées dans le cadre de l'étude. L'IP est donc une mesure relative, puisque la progression du handicap n'évolue pas toujours de façon linéaire dans le temps, et que les patients traités ont été suivis par des médecins différents avant d'entrer dans l'étude. Il donne cependant une indication historique sur la rapidité de progression moyenne du score d'invalidité d'un patient sur un an. Malgré les limites relatives à la durée de l'essai par rapport au rythme de développement de la maladie, à la taille réduite de la cohorte et à l'absence de placebo, une comparaison des IP individuels avec l'évolution du score EDSS durant l'année de l'étude, permet d'observer dans l'illustration ci-dessous un changement de tendance dans la progression de l'invalidité des patients traités.

Comparaison par patient des IP avec l'évolution du score EDSS durant l'étude⁸⁰



Enfin, l'étude démontre une normalisation de la sur-activation de TLR4, observée chez les patients atteints de SEP et constatée chez les patients de l'étude à son commencement. Après une année de traitement, comme démontré dans l'illustration ci-dessous, la sur-activation de TLR4 est revenue à la normalité pour les patients traités, ce qui accrédite le mode d'action supposé du GNbAC1.

Normalisation de la fonction TLR4 chez les patients pendant le traitement⁸¹



Traduction de la légende :

Phospho-p38 relative ; Immunofluorescence ; Témoins ; Patients ; Base de départ ; Période de traitement

⁸⁰ Source : GeNeuro.

⁸¹ Source : Derfuss et al., 2015 ibid., and Zimmermann Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015 Aug 20 ; 2(5) : e144. doi

Dans l'ensemble, l'étude a confirmé un très bon profil de sécurité du produit sur un an, et a montré des signes pharmacodynamiques très prometteurs ainsi que des premiers signes de réponse thérapeutique lors de la première administration du GNbAC1 à des patients atteints de SEP. Cependant, les deux schémas posologiques différents, la petite taille de l'échantillon, le caractère ouvert des extensions de l'étude, la courte période d'observation et de l'inclusion des patients progressifs primaires et secondaires ne permettent pas de tirer de conclusions concernant l'efficacité du GNbAC1 dans cette étude dont l'objectif premier était de confirmer la sécurité du GNbAC1 chez les patients.

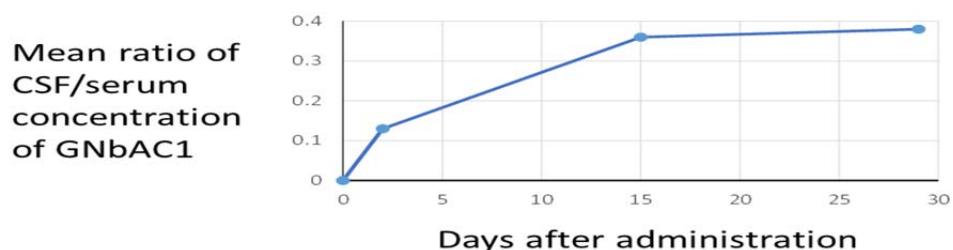
6.5.3 Etude GNC-001B: bonne pénétration du GNbAC1 dans le CSF

Cette étude était une étude de Phase Ib randomisée et contrôlée par placebo avec des doses croissantes; elle visait à évaluer les profils de sécurité, de tolérabilité et la pharmacocinétique de dose unique du GNbAC1 pour des doses de 6 mg/kg, 18 mg/kg et 36 mg/kg, respectivement, chez des sujets sains. L'étude a été réalisée en double aveugle afin d'éviter les biais dans la collecte et l'évaluation des données au cours de sa conduite. Les ponctions lombaires ont été réalisées après l'injection du produit. Le GNbAC1 a été administré par injection intraveineuse, qui est la voie d'administration clinique prévue, ces injections intraveineuses ont pris de 1 à 4 heures selon la dose.

Vingt et un sujets ont reçu une injection unique du GNbAC1 ou un placebo. Un sujet dans le groupe de 6mg/kg a retiré son consentement après avoir reçu l'administration du médicament ce qui n'a pas permis d'effectuer une ponction lombaire. Les doses uniques du GNbAC1 ont été bien tolérées. Tous les effets indésirables étaient d'intensité faible ou modérée et aucun sujet ne s'est retiré en raison d'effets indésirables. Il n'y avait pas de différence notable dans le nombre ou le type des effets indésirables en fonction des doses.

Les concentrations du GNbAC1 dans le liquide céphalo-rachidien des participants à l'étude ont été évaluées à différents moments post-injection. Les rapports de concentration du GNbAC1 LCR versus sérum étaient de 0,3 % à 0,4 % à 15 et 29 jours, ce qui est plus élevé que les taux observés avec d'autres mAb tels que l'anti-LINGO BIIB-033⁸² (voir illustration ci-dessous).

Illustration des rapports de concentrations LCR sur sérum par dose et par jour de prélèvement⁸³



Traduction de la légende :

Taux moyen de concentration CSF/sérum du GNbAC1

Jours après l'administration

⁸² Source : Tran et al., Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2014 Aug 21 ; 1(2) : e18. doi

⁸³ Source : GeNeuro

6.6 DEVELOPPEMENT CLINIQUE PLANIFIÉ

À la suite des très bons résultats de sécurité des essais de Phase I et des résultats de l'essai de Phase IIa qui mettent en évidence une réponse pharmacodynamique au GNbAC1 ainsi que des premiers signes de réponse thérapeutique, il reste nécessaire d'évaluer de manière approfondie l'efficacité du GNbAC1 dans un essai de Phase IIb à plus grande échelle. Une démonstration de l'efficacité du GNbAC1 dans cet essai permettra, le cas échéant, de confirmer le rôle d'agent causal de MSRV-Env dans la SEP et pourrait aboutir à une modification de paradigme dans le traitement de la maladie. Elle permettrait également d'étayer le lien causal entre le MSRV-Env et d'autres maladies auto-immunes telles que le diabète de type I, la PIDC ou les psychoses inflammatoires.

6.6.1 Etude de Phase IIb CHANGE-MS visant à démontrer l'efficacité du GNbAC1 sur la SEP RR

GeNeuro a initié la mise en œuvre d'une étude en double aveugle contrôlée par placebo appelée CHANGE-MS qui inclura des patients atteints de SEP RR. L'étude évaluera l'efficacité du médicament sur la base des IRM cérébrales. L'objectif principal de cette étude consiste à évaluer l'efficacité de doses répétées du GNbAC1 par rapport à un placebo, basé sur le nombre cumulé de lésions IRM T1 prenant le gadolinium – un critère d'efficacité recommandé par les autorités réglementaires pour cette phase de développement dans la SEP⁸⁴. L'étude évaluera également des objectifs secondaires, parmi lesquels: (i) l'évaluation de l'efficacité du GNbAC1 sur d'autres critères de l'IRM cérébrale; (ii) l'évaluation de l'effet du GNbAC1 sur le taux de poussées; (iii) l'évaluation de l'innocuité et de la tolérabilité de doses répétées du GNbAC1; (iv) la détermination de la pharmacocinétique de doses répétées du GNbAC1 dans un sous-groupe de patients; (v) l'identification d'une dose optimale pour les essais de Phase III basée sur les résultats d'efficacité et d'innocuité; (vi) l'étude de la réponse pharmacodynamique sur les biomarqueurs, notamment les marqueurs MSRV; (vii) l'évaluation de l'immunogénicité du GNbAC1; et (viii) l'évaluation de la qualité de vie des patients.

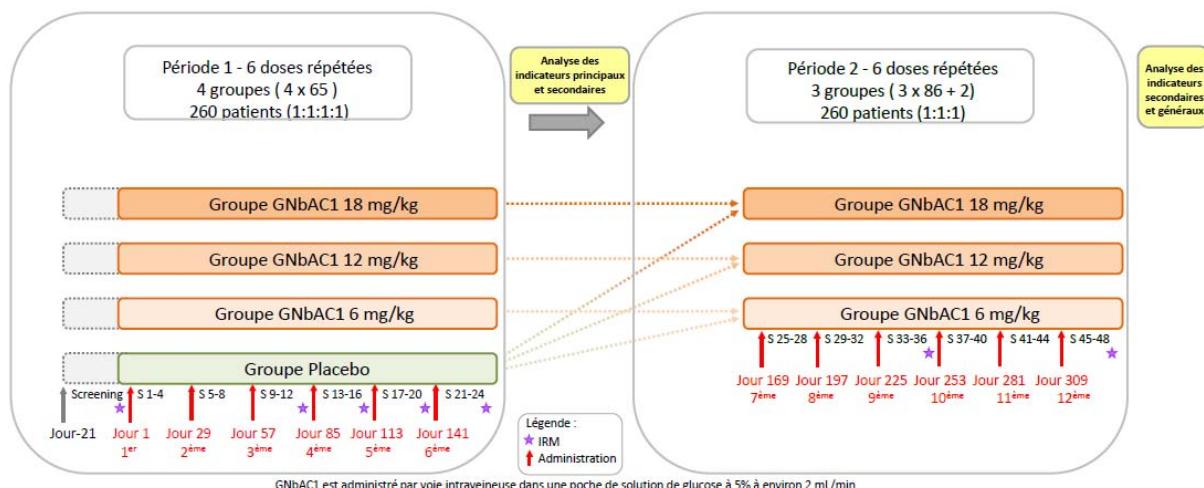
La SEP étant une maladie du système nerveux central et 100 % des plaques analysées jusqu'à présent étant positives pour MSRV-Env, la détection des biomarqueurs du MSRV-Env ne sera pas utilisée pour l'inclusion des patients dans l'essai de Phase IIb. Une évaluation des biomarqueurs associés au MSRV-Env sera toutefois réalisée en cours d'essai afin d'établir une éventuelle corrélation entre les concentrations sanguines de MSRV-Env et la réponse au traitement. Selon les résultats, une décision sera prise quant au possible intérêt médical d'exploiter les biomarqueurs du MSRV-Env comme diagnostic-compagnon pour la suite du développement de la molécule.

L'étude ciblera un recrutement total de 260 patients (voir l'illustration ci-dessous). L'inclusion des patients sera fondée sur les critères suivants : (i) être atteint de SEP RR conformément aux critères de McDonald révisés (2010); (ii) avoir entre 18 et 55 ans; (iii) présenter une activité de la maladie active caractérisée par au moins une relapse documentée au cours de la dernière année ou une lésion T1 prenant le gadolinium à l'entrée ou mise en évidence au cours des 3 derniers mois avant l'étude; et (iv) un score EDSS inférieur à 6,0. Les patients ne doivent pas recevoir d'autre traitement pour la SEP au cours de l'étude, autres que les corticostéroïdes et les traitements symptomatiques.

⁸⁴ Source : EMA 2015

L'étude sera réalisée sur deux périodes : la Période 1 (semaines 1 à 24) qui consistera en une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo avec les groupes suivants : GNbAC1 6 mg/kg; GNbAC1 12 mg/kg; GNbAC1 18 mg/kg; placebo avec rapport de randomisation (1:1:1:1). Elle sera suivie de la Période 2 (semaines 25 à 48), une extension durant laquelle les patients recevront uniquement du GNbAC1. Au cours de la Période 2, les patients du groupe placebo seront à nouveau randomisés dans les groupes GNbAC1 6 mg/kg, 12 mg/kg ou 18 mg/kg (randomisation 1:1:1). Par conséquent, la répartition médicamenteuse sera GNbAC1 6 mg/kg, 12 mg/kg et 18 mg/kg avec randomisation 1:1:1 pendant cette période.

Conception de l'étude CHANGE-MS⁸⁵



Au plan opérationnel, GeNeuro a conclu un accord avec Worldwide Clinical Trials Limited (« WCT ») pour mener cette étude. Le coût de l'étude est estimé à environ 18 M€. Il est prévu que des centres situés dans les pays suivants participent à l'étude : Bulgarie, Croatie, République tchèque, France, Estonie, Allemagne, Hongrie, Italie, Pologne, Roumanie, Russie, Serbie, Espagne et Ukraine. Il est prévu que soixante-neuf centres, principalement des centres hospitaliers universitaires, participent à l'étude. Si l'autorisation de recherche clinique américaine (IND) est accordée, GeNeuro prévoit également d'inclure dans l'étude des centres situés aux Etats-Unis.

L'étude a été lancée en novembre 2015, avec un début du recrutement planifié au premier semestre 2016 pour une durée d'un an. Les données du critère d'efficacité principal à six mois devraient être disponibles fin 2017, avec des résultats finaux après un an de traitement attendus courant 2018.

6.6.2 Programme de Phase III aboutissant à une autorisation de mise sur le marché

À la suite des résultats du critère d'efficacité principal, attendus fin 2017, des réunions devraient être organisées avec la FDA et l'EMA pour obtenir leur conseil scientifique sur la poursuite du développement clinique. En plus de la continuation du développement en SEP RR, une modification de l'indication sur les formes de SEP étudiées pendant le développement clinique est aussi possible, comme démontré par les autorisations données par la FDA et l'EMA de procéder à des études de Phase III en formes progressives sur la base

⁸⁵ Source : GeNeuro

d'essais cliniques en SEP RR. GeNeuro et son partenaire Servier disposeront donc d'une grande liberté stratégique pour décider la continuité du développement en Phase III, dans les formes de SEP RR et/ou progressives. Le bénéfice-risque du GNbAC1 observé dans l'étude CHANGE-MS pourrait renforcer le positionnement du GNbAC1 comme traitement de première ligne pour différentes formes de SEP.

L'essai SEP RR de Phase III serait un essai randomisé testant la dose du GNbAC1 présentant le meilleur rapport bénéfice-risque de l'essai de Phase IIb par rapport à un comparateur actif. Pour des raisons éthiques, il n'est pas possible d'utiliser un placebo pour un essai SEP RR de longue durée. Le comparateur le plus plausible serait l'interféron bêta. Les patients inclus seraient environ 800 patients atteints de SEP RR. Les critères d'inclusion ne sont pas encore définis, mais comprendraient probablement des critères tels que des patients adultes, âgés de 18 à 55 ans, présentant un diagnostic de sclérose en plaques, conformément aux critères de McDonald révisés (2010), avec au moins 2 poussées cliniques documentées au cours des 2 dernières années avant l'entrée dans l'étude ou une poussée clinique dans les années précédentes et un score EDSS compris entre 0 et 5,5. Le résultat principal serait théoriquement le taux de poussée annualisé au cours des deux années d'étude. Les mesures des critères secondaires pourraient comprendre des mesures telles que le délai jusqu'à l'installation d'une progression confirmée du handicap, le nombre total de lésions T2 hyperintenses nouvelles et/ou élargies sur l'IRM cérébrale, le changement du score sur l'échelle composite fonctionnelle de la sclérose en plaques (MSFCS), le pourcentage de modification du volume cérébral détecté sur l'IRM et le nombre total de lésions T1 prenant le gadolinium sur l'IRM cérébrale. L'innocuité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité seraient également évaluées. La durée prévue de l'étude serait de 2 ans avec une extension de 1 an.

L'essai SEP SP de Phase III serait aussi un essai randomisé contrôlé par placebo testant la dose du GNbAC1 présentant le meilleur rapport bénéfice-risque par rapport au placebo dans l'étude de Phase IIb. Les patients recrutés dans l'étude de Phase III devront présenter la forme secondaire progressive de la SEP et cette étude inclura environ 600 à 700 patients. Les critères d'inclusion doivent encore être définis, mais des critères tels que l'âge compris entre 18 et 60 ans, une SEP SP définie comme une augmentation progressive du handicap au cours des 6 derniers mois et un score EDSS de 3,0 à 6,5 seront probablement appliqués. Les critères principaux devraient être définis comme le délai de progression confirmée du handicap déterminée par l'EDSS. Les critères secondaires devraient inclure: l'efficacité du GNbAC1 par rapport au placebo dans l'aggravation confirmée du « 25 foot walk test » (test du temps pour parcourir une distance de 25 pas), dans la réduction de l'augmentation du volume de lésions T2 et du volume de lésions T1, l'efficacité du GNbAC1 par rapport au placebo dans le taux de poussées annualisé et le délai jusqu'à la première relapse, l'effet sur l'activité inflammatoire de la maladie mesurée par les lésions T1-Gd, les lésions T2 nouvelles/élargies et l'atrophie cérébrale sur les IRM cérébrales. L'innocuité sera également évaluée, tout comme l'immunogénicité du GNbAC1. Le lancement de l'étude est prévu courant 2018 avec une durée anticipée de recrutement d'environ un an et demi. La durée de suivi devrait être de trois ans, comme actuellement recommandé par les directives de l'EMA.

Les deux études se dérouleraient en Europe et en Amérique du Nord. Des sites en Australie et en Amérique du Sud pourraient également être choisis. Les deux études pourraient être menées en parallèle.

La Société estime que la commercialisation potentielle de son principal candidat-médicament, le GNbAC1, dans l'indication de la SEP pourrait, en prenant en compte les calendriers de développement, d'obtenir des autorisations réglementaires et de

commercialisation usuellement observés pour les candidats-médicaments, intervenir entre 2022 et 2024, sous réserve notamment, d'une part, du succès de l'essai de Phase IIb et, le cas échéant, d'un essai de Phase III, d'autre part, de l'absence d'évènements venant retarder le bon déroulement de ces essais et, enfin, de l'absence de survenance d'autres événements qu'elle n'est pas en mesure d'identifier ou d'anticiper aujourd'hui.

6.7 PARTENARIAT CLÉ – SERVIER

GeNeuro SA, Les Laboratoires Servier et l'Institut de Recherches Internationales Servier (ensemble « **Servier** ») ont conclu un contrat de collaboration de développement avec option de contrat de licence en novembre 2014 et modifié par avenant en date du 9 novembre 2015. Selon les dispositions du contrat, GeNeuro sera en charge du développement du GNbAC1 pour le traitement de la SEP jusqu'à la fin de l'essai clinique de Phase IIb, après quoi Servier pourra exercer son option d'obtenir une licence et assurer le développement du GNbAC1 pour la SEP sur l'ensemble des marchés à l'exclusion des Etats-Unis et du Japon. L'accord prévoit des versements échelonnés à GeNeuro jusqu'à un total de 362,5 M€, le financement d'un essai clinique de Phase III pour la SEP et des redevances sur les futures ventes sur les territoires couverts par Servier. Servier a déjà versé en 2014 et 2015 un montant total de 25,5 M€ à GeNeuro dans le cadre de l'accord et s'est engagé à payer une somme additionnelle de 12 M€ à GeNeuro au cours de l'essai clinique de Phase IIb. En outre, aux termes du contrat d'option d'achat d'actions également conclu avec Servier en novembre 2014, Servier International B.V. (société détenue à 100% par le Groupe Servier) a acquis 8,6 % des actions existantes GeNeuro via une cession d'Eclosion2 pour un montant de 15 M€ le 11 décembre 2015.

6.7.1 Option

Peu après la fin de l'essai clinique de Phase IIb, Servier pourra exercer son option d'obtention d'une licence et prendre en charge le développement du GNbAC1 pour la SEP sur l'ensemble des marchés à l'exclusion des Etats-Unis et du Japon. Servier pourra toutefois mettre fin à l'accord à tout moment avant l'exercice de son option par notification écrite sous 30 jours. En cas de résiliation avant la dernière consultation du dernier patient de l'essai clinique de Phase IIb du GNbAC1 pour la SEP, Servier devra rembourser à GeNeuro les coûts de développement engagés par elle avant la date de résiliation, jusqu'à hauteur de 12 M€.

En cas d'exercice de l'option, Servier devra effectuer un paiement d'étape de 15 M€ à GeNeuro et se verra accorder une licence exclusive et non transférable assortie de paiements de redevances aux fins de développer, fabriquer et commercialiser le GNbAC1 ou une variante secondaire du composé agissant sur la même cible, dans le domaine de la SEP et sur l'ensemble des marchés à l'exclusion des Etats-Unis et du Japon.

6.7.2 Développement

L'accord prévoit en outre, en cas d'exercice de l'option par Servier, la prise de contrôle par ce dernier des essais cliniques, validations réglementaires et autres activités de développement liées au GNbAC1 sur ses territoires, GeNeuro conservant alors le contrôle du développement aux Etats-Unis et au Japon. Servier s'engage à payer à l'avance l'ensemble des coûts de développement relatifs au GNbAC1 après exercice de son option, autres que les coûts résultants des exigences de la FDA non requises par l'EMA, ces charges étant supportées par GeNeuro. De plus, si GeNeuro décidait de conclure un accord de licence aux Etats-Unis ou au Japon, de faire l'objet d'une acquisition ou de déposer une demande

d'AMM auprès de la FDA, GeNeuro devrait alors restituer à Servier la majorité des dépenses de Phase III déjà engagées et la majorité des dépenses de Phase III à venir. Cet accord permet à GeNeuro de conserver un contrôle important sur les dépenses d'essai de Phase III en assujettissant ces dépenses à des événements qu'elle contrôle.

L'accord permet spécifiquement à GeNeuro de développer le GNbAC1 dans d'autres domaines que celui de la SEP par la réalisation, à sa charge, d'essais cliniques de Phase II visant à démontrer l'efficacité clinique du GNbAC1 pour d'autres indications que la SEP, tout en accordant à Servier un droit de première négociation pour l'obtention d'une licence exclusive relative au GNbAC1 dans d'autres domaines que la SEP sur l'ensemble des marchés à l'exclusion des Etats-Unis et du Japon.

6.7.3 Paiements d'étapes et redevances

En plus des versements déjà décrits ci-avant (soit 25,5 M€ déjà versés en 2014 et 2015 auxquels s'ajouteront, le cas échéant, 12 M€ lors d'un paiement d'étape de la Phase IIb et 15 M€ après les résultats de l'essai de Phase IIb au moment et en cas d'exercice par Servier de son option de licence), et du financement par Servier d'une étude de Phase III conformément au plan de développement, l'accord prévoit les paiements suivants à GeNeuro (hors redevances sur les ventes) :

- jusqu'à 60,0 M€ au titre de paiements d'étapes réglementaires ; et
- jusqu'à 250,0 M€ à l'accomplissement de certains objectifs de ventes annuelles de Servier.

Des redevances sur les ventes sont aussi prévues par l'accord, calculées sur la base d'un pourcentage des ventes nettes annuelles du GNbAC1 par Servier, allant d'un pourcentage à un chiffre élevé à un pourcentage autour de 15 % (« mid-teens »), le niveau augmentant avec la progression des ventes nettes annuelles. Les paiements de redevances s'effectueront sur une durée d'au moins 10 ans à compter de la première vente commerciale dans chaque pays. Toutefois, les paiements d'étapes et de redevances pourront faire l'objet d'une réduction significative, dans chaque pays, en cas de concurrence biosimilaire ou de nécessité pour Servier d'obtenir une licence auprès d'un tiers pour exercer ses droits prévus par l'accord.

6.7.4 Résiliation

En cas d'absence d'exercice par Servier de son option d'extension de la durée de l'accord, celui-ci prendra fin peu après le terme de l'essai clinique de Phase IIb du GNbAC1 pour la SEP.

En cas d'exercice par Servier de son option d'extension de la durée de l'accord, ce dernier restera en vigueur jusqu'à l'expiration, de la plus tardive, soit de la dernière période au titre de laquelle une redevance est due dans le dernier pays du territoire couvert par Servier, soit de celle pendant laquelle Servier ou ses sociétés liées développeront ou commercialiseront le GNbAC1 ou une variante de composé agissant sur la même cible, sur l'ensemble des marchés à l'exclusion des Etats-Unis et du Japon. À l'expiration des obligations de redevances par Servier dans un pays en particulier, Servier se verra concéder une licence exclusive, non résiliable, irrévocabile, perpétuelle et intégralement libérée, avec droit de sous-licence, pour l'exploitation de la propriété intellectuelle de GeNeuro relative au traitement de la SEP et à la recherche, au développement, à la fabrication et à la commercialisation du GNbAC1 ou d'une

variante de ce composé agissant sur la même cible, dans le domaine de la SEP, dans ledit pays.

Chacune des parties pourra mettre fin à l'accord si l'autre partie commet une violation substantielle ou manque à l'exécution de ses obligations et s'il n'est pas remédié à ladite défaillance.

Servier pourra mettre fin à l'accord à tout moment avant l'exercice de son option d'extension de la durée de l'accord en adressant une notification écrite sous 30 jours. En cas de résiliation avant la dernière consultation du dernier patient de l'essai clinique de Phase IIb du GNbAC1 dans la SEP, Servier devra rembourser à GeNeuro les coûts de développement engagés par GeNeuro avant la date de résiliation jusqu'à un montant de 12 M€. Après exercice de son option d'extension de la durée de l'accord, Servier pourra mettre fin à l'accord dans son intégralité ou pour certains produits ou certaines régions, par notification écrite adressée sous 90 jours. Servier pourra également mettre fin à l'accord par notification écrite sous 15 jours si Servier considère que le GNbAC1 ou une variante de composé agissant sur la même cible et couverte par l'accord présente des problèmes de sécurité graves chez l'humain.

6.7.5 Engagements

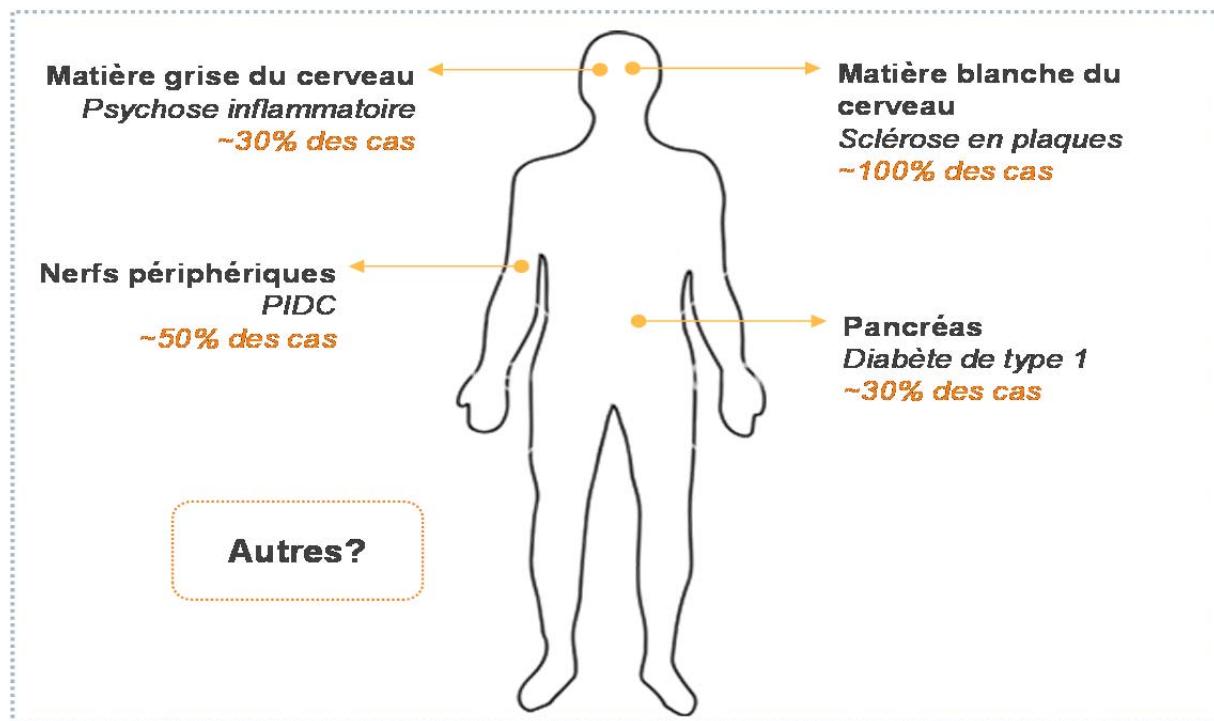
Par avenant en date du 9 novembre 2015, GeNeuro a accepté de se conformer à certains engagements relatifs à son équilibre financier et de *reporting* (notamment en matière comptable). En cas de non-respect de ces engagements, Servier aura la faculté de demander la cession à son profit, pour les seuls territoires qui lui ont été concédés, de tous les brevets GeNeuro qui lui auraient été licenciés tout en préservant les droits de GeNeuro aux redevances et paiements d'étapes ainsi que la propriété de GeNeuro sur ces mêmes brevets pour les Etats-Unis et le Japon, le tout selon les modalités principales détaillées à la section 4.2 de la première partie du Prospectus. En cas de cession, GeNeuro conserverait dans ce cas, en plus de l'obtention d'une licence perpétuelle et libre de toute redevance, la possibilité de sous-licencier en dehors des territoires et du périmètre d'activité de Servier de manière perpétuelle et à titre gracieux les Brevets GeNeuro, laissant ainsi inchangés les droits économiques de GeNeuro.

6.8 LA PLATEFORME HERV ET LES INDICATIONS AUTRES QUE LA SCLEROSE EN PLAQUES

La recherche biomédicale récente a permis d'établir que la plupart des affections chroniques touchant l'homme découlent d'une combinaison de facteurs notamment génétiques, hormonaux et environnementaux. Les HERV entrent dans cette vision moderne de la pathologie car ils agissent à travers l'association d'une prédisposition génétique et de facteurs externes qui les réactivent et peuvent leur faire jouer un rôle essentiel dans le déclenchement et la progression d'une maladie.

Plus de 26 familles d'HERV ont été identifiées et, selon GeNeuro, elles représentent des facteurs de causalité dans des maladies chroniques à composante auto-immune. L'approfondissement des connaissances sur le rôle des protéines d'HERV dans ces maladies permet d'envisager le développement de thérapies concernant de nombreuses autres pathologies humaines pour lesquelles il n'existe actuellement pas de traitements satisfaisants.

Présence de la protéine HERV MSRV-Env dans le corps humain⁸⁶



GeNeuro a orienté ses recherches sur la protéine d'HERV MSRV-Env et a établi des collaborations avec d'autres groupes de recherches étudiant cette protéine ainsi que d'autres protéines d'HERV dans différentes maladies.

GeNeuro et d'autres groupes de recherche ont mis en évidence la présence de la protéine toxique MSRV-Env dans d'autres organes affectés par des maladies encore mal comprises, tels que les nerfs périphériques dans le cas de la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) (une maladie orpheline également appelée « SEP périphérique ») ou dans le pancréas chez les patients atteints de diabète de type 1 (DT1).

6.8.1 PIDC: une indication orpheline au développement accéléré

La polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) est un trouble auto-immun rare (incidence mondiale d'environ 1-2 / 100 000 personnes⁸⁷) du système nerveux périphérique (SNP), classée comme maladie orpheline en Europe et aux Etats-Unis. La PIDC est associée à une inflammation multifocale et des lésions démyélinisantes du SNP proximal. Sur les plans pathologique et clinique, la PIDC comporte de nombreuses analogies avec la SEP et est parfois appelée « SEP du système nerveux périphérique ». Sa présentation clinique est hétérogène et son diagnostic est difficile à établir du fait d'une étiologie inconnue et de l'absence de biomarqueurs spécifiques. Les thérapies existantes pour la PIDC reposent sur les immunoglobulines humaines intraveineuses (IVIG), les corticostéroïdes et l'échange plasmatique. Le traitement au long cours est souvent limité par les effets secondaires et un tiers des patients est réfractaire aux traitements existants. Cette situation illustre un évident besoin en termes de traitements alternatifs pour la PIDC ainsi que pour les biomarqueurs diagnostiques.

⁸⁶ Source : GeNeuro

⁸⁷ Source : GBS/CIDP Foundation International, <https://www.gbs-cidp.org/cidp/all-about-cidp/>

Des résultats précliniques examinés lors d'un avis scientifique du CHMP établissent l'intérêt de tester le GNbAC1 dans la PIDC

Plusieurs études ont confirmé la présence de MSRV-Env chez la moitié des patients atteints de PIDC⁸⁸ et l'expression de cette protéine dans les cellules de Schwann au sein des lésions dues à la PIDC. Les effets de l'expression de MSRV-Env ont fait l'objet d'études *in vitro* sur des cellules de Schwann humaines (CSH). Les cellules exprimant MSRV-Env présentaient une augmentation importante et significative des cytokines IL-6 et CXCL10, qui sont tous deux pro-inflammatoires.

GeNeuro a présenté ces données à l'Agence européenne des médicaments pour avis scientifique. Cette dernière a conclu à l'intérêt du dossier préclinique développé par GeNeuro sur la PIDC pour justifier le lancement d'un développement clinique dans cette indication.

Une étude adaptative de Phase II/III pour obtenir un enregistrement

La PIDC est une maladie orpheline et les traitements actuels dans cette indication (IVIG, stéroïdes, échange plasmatique) ne sont pas optimaux, notamment du fait que la thérapie au long cours est limitée par les effets secondaires et qu'un tiers de patients est réfractaire aux traitements existants. Il subsiste donc un réel besoin médical dans ce domaine, favorisant l'entrée du GNbAC1 en développement clinique dans cette indication, de préférence par la mise en œuvre d'un essai de Phase II/III adaptatif. Si les résultats sont positifs, l'essai permettra l'enregistrement du produit. Dans la mesure où un essai adaptatif pivot pour enregistrement est envisagé, GeNeuro devra au préalable demander un avis scientifique à l'EMA et la FDA afin de valider ce choix et détailler la conception de l'étude.

GeNeuro prévoit de débuter des consultations réglementaires avec l'EMA et la FDA au premier semestre de l'année 2016 et espère les voir se dérouler sur une durée de 6 à 9 mois. L'essai envisagé serait un essai parallèle comparant le GNbAC1 à un placebo chez 120 patients atteints de PIDC et positifs pour MSRV-Env. L'évaluation de l'essai reposera sur des indicateurs cliniques comprenant notamment le score INCAT (« *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment* », cause et traitement de neuropathies inflammatoires), une échelle spécifique de la PIDC, après un suivi de 9 mois. Une analyse intermédiaire ciblerait également l'indicateur clinique après le recrutement et le suivi de 40 % de patients. Cette analyse intermédiaire serait attendue fin 2018/ début 2019 et conditionnerait la décision de poursuivre ou d'interrompre l'essai. Si l'essai continue, il entrera dans sa phase confirmatoire servant à l'enregistrement.

6.8.2 Diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie chronique résultant de la destruction autoimmune des cellules bêta productrices d'insuline dans le pancréas. Dans cette maladie, le pancréas produit peu ou pas d'insuline, hormone nécessaire à la pénétration du sucre (glucose) dans les cellules et à sa conversion en énergie. Le DT1 est le type de diabète le plus fréquent chez l'enfant puisqu'il concerne plus de 85 % des cas de diabète chez les moins de 20 ans dans le monde⁸⁹. De manière générale, le taux d'incidence augmente à partir de la

⁸⁸ Sources : Perron et al., 2012 *ibid.*; Faucard et al., 2015 soumis

⁸⁹ Source : National Center for Biotechnology Information, Endocrinol Metab Clin North Am. 2010 Sep ; 39(3) : 481–497, David M Maahs, MD, a Nancy A West, PhD, b Jean M. Lawrence, ScD, MPH, MSSA, c and Elizabeth J Mayer-Davis, PhD

naissance, avec des pics entre 10 et 14 ans, au moment de la puberté. Le DT1 est différent du diabète de type 2 plus commun qui survient lorsque le corps devient résistant à l'insuline, une affection généralement liée au mode de vie et survenant majoritairement à l'âge adulte.

S'il n'existe actuellement aucun remède pour traiter le DT1, une insulinothérapie de remplacement à vie permet toutefois aux patients de gérer la maladie. Pour autant, malgré une gestion attentive, les fluctuations de la glycémie engendrent généralement après quelques décennies l'apparition de complications au long cours. Les complications graves à long terme comprennent des insuffisances cardiaques et rénales, des ulcères du pied et des lésions oculaires.

Les données issues d'études épidémiologiques indiquent une augmentation de l'incidence du DT1 augmente au niveau mondial, avec environ 1,8 million de cas diagnostiqués aux Etats-Unis⁹⁰, soit environ 1 personne sur 300 aux Etats-Unis jusqu'à l'âge de 18 ans⁹¹.

La manifestation clinique du diabète de type 1 se présente par une insulinité de stade terminal, puisqu'on estime à seulement 10 à 20 % le nombre de cellules productrices d'insuline fonctionnelles au moment du diagnostic. Toutefois, les patients atteints de DT1, mais ayant toujours une réserve endogène d'insuline, pourraient tirer bénéfice de traitements visant à préserver la capacité résiduelle sécrétoire d'insuline. Il n'existe actuellement aucune option thérapeutique pour préserver cette fonction. L'atténuation du déclin fonctionnel des cellules bêta devrait améliorer la régulation de la glycémie et réduire le risque d'hyperglycémie. Si l'effet est marqué et durable, il pourrait être envisagé d'obtenir une réduction ou un retardement des complications liées au diabète.

Le paradigme dominant sur l'étiologie du DT1 suppose actuellement que la destruction auto-immune des cellules bêta, induite par des facteurs environnementaux survient dans un contexte de risque génétique. Des virus, parmi lesquels les rétrovirus endogènes humains, sont depuis longtemps liés à la survenue de l'auto-immunité. Des résultats constants d'études⁹² indiquent aujourd'hui l'association de virus au développement et à la progression du DT1.

GeNeuro a confirmé l'expression de la protéine MSRV-Env dans le pancréas de patients humains atteints de DT1 à l'aide d'analyses immunohistochimiques (IHC). Ses travaux ont également démontré que l'application exogène de la protéine MSRV-Env recombinante provoque une dérégulation de la réponse au glucose de cellules d'insulinome du rat, et que l'injection directe de MSRV-Env chez des souris NOD-SCID aboutit à une hyperglycémie ainsi qu'à une insulinité similaire à celle du DT1 humain. Il a également été démontré que les effets *in vitro* et *in vivo* peuvent être bloqués avec le GNbAC1. Ces expériences ont donc permis d'établir la présence de la protéine MSRV-Env chez les patients et ont démontré dans

⁹⁰ Source : Cowen & Company, février 2015

⁹¹ Source : The Environmental Determinants of Diabetes in the Young, <https://teddy.epi.usf.edu/type-1/index.htm>

⁹² Sources : Conrad B, Weissmahr RN, Boni J, Arcari R, Schupbach J, et al. (1997) A human endogenous retroviral superantigen as candidate autoimmune gene in type I diabetes. *Cell* 90 : 303-313.

Balada E, Vilardell-Tarrée M & Ordi-Ros, J (2010) Implication of human endogenous retroviruses in the development of autoimmune diseases. *Int. Reviews of Immunol* 29 : 351-370

Bergamin SC & Atala Dib S (2015) Enterovirus and type I diabetes : What is the matter? *World Journal of Diabetes* 6(6) : 828-839

des systèmes modélisés qu'elle est capable de répliquer les caractéristiques de la maladie humaine.

Les mécanismes à travers lesquels la protéine MSRV-Env pourrait induire le développement du DT1 sont encore méconnus et GeNeuro a entamé plusieurs collaborations avec des groupes universitaires européens et américains tels que le Centre Hospitalier Universitaire de Lausanne (CHUV) et l'University of British Columbia (Vancouver) afin de mieux comprendre ces mécanismes.

Compte tenu du profil d'innocuité du GNbAC1, GeNeuro estime qu'il existe une très forte justification dans le fait de l'utiliser en association avec une insulinothérapie de remplacement dans le traitement de patients atteints de DT1 et testés positifs à MSRV-Env. GeNeuro prévoit donc de demander une autorisation réglementaire pour lancer des essais cliniques pour cette indication appuyée par un test diagnostic de sélection des patients.

Essai de Phase IIa visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du GNbAC1 chez le jeune adulte. La Société envisage un essai de Phase IIa randomisé en double aveugle contrôlé par placebo afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du GNbAC1 chez le jeune adulte (12 à 35 ans) avec survenue récente de DT1 (<40 jours depuis le diagnostic) dans la préservation ou le rétablissement de la fonction bêta-cellulaire et de la capacité de production d'insuline. Le critère principal serait la production du peptide C (mesure indirecte de la production d'insuline) post-prandiale et le critère secondaire serait l'utilisation moyenne d'insuline journalière après 12 mois de traitement par GNbAC1.

GeNeuro prévoit le lancement des consultations réglementaires auprès de l'EMA et de la FDA courant 2016 pour l'utilisation du GNbAC1 dans un cadre pédiatrique. Un protocole d'étude préliminaire a déjà été préparé par la Société et les discussions ont commencé avec les sociétés de recherche clinique (CRO) expérimentées en matière d'essais cliniques spécifiques au diabète. En supposant une issue positive des consultations réglementaires, GeNeuro devrait pouvoir lancer l'étude en fin d'année 2016 et obtenir les résultats de l'étude courant 2018. Un succès de l'étude donnerait une assise au concept du GNbAC1 dans le traitement du DT1 et appuierait le lancement de l'étude en Phase III.

6.8.3 Autres applications HERV

Le nombre de familles d'HERV s'élève aujourd'hui à plus de 26 et de nombreuses recherches sont en cours pour mieux comprendre leur rôle dans la maladie. GeNeuro a organisé à Lyon, en mai 2015, le premier congrès international « HERV et maladie » qui a réuni les équipes de recherche travaillant sur le rôle causal potentiel des HERV dans des pathologies. La synthèse du congrès a été publiée dans le journal scientifique Mobile DNA (Perron, Feschotte et collaborateurs, sous presse) et relayée par les médias de biotech. De nombreuses présentations ont évoqué l'émergence de liens avec des pathologies pour lesquelles il n'existe pas de traitement, notamment celle du Dr. Avindra Nath soutenant le bien-fondé thérapeutique d'un ciblage des HERV-K dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA), une maladie dégénérative dévastatrice pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement⁹³.

⁹³ Source : Nath, Science Translational Medicine (Li W, Lee MH, Henderson L, Tyagi R, Bachani M, Steiner J, Campanac E, Hoffman DA, von Geldern G, Johnson K, Marie D, Morris HD, Lentz M, Pak K, Mammen A, Ostrow L, Rothstein J, Nath A. Human endogenous retrovirus-K contributes to motor neuron disease. Sci Transl Med. 2015 Sep 30; 7(307) : 307ra153

GeNeuro estime qu'il occupe aujourd'hui un rôle de leader dans la recherche sur les HERV et dans la fédération de la communauté des chercheurs dans ce domaine. GeNeuro veut jouer un rôle important en contribuant à une meilleure connaissance du rôle des HERV dans les maladies, en étant le clair chef de file du développement de nouvelles thérapies ciblant les protéines d'HERV. GeNeuro entend continuer à soutenir la recherche externe afin d'accélérer la transition de ces nouveaux traitements potentiels du laboratoire aux patients.

Bibliographie :

Publications principales

Antony JM, van Marle G, Oppli W, Butterfield DA, Mallet F, Yong VW, Wallace JL, Deacon RM, Warren K, Power C (2004) Human endogenous retrovirus glycoprotein-mediated induction of redox reactants causes oligodendrocyte death and demyelination. *Nat Neuroscience* 7:1088-1095.

Curtin F, Lang AB, Perron H, Laumonier M, Vidal V, Porchet HC, Hartung HP (2012) GNbAC1, a Humanized Monoclonal Antibody Against the Envelope Protein of Multiple Sclerosis-Associated Endogenous Retrovirus: A First-in-Humans Randomized Clinical Study. *Clin Ther* 34:2268-2278.

Derfuss T, Curtin F, Guebelin C, Bridel C, Rasenack M, Matthey A, Du Pasquier R, Schlueter M, Desmeules J, Lang AB, Perron H, Faucard R, Porchet H, Hartung HP, Kappos L, Lalive PH. A phase IIa randomized clinical study testing GNbAC1, a humanized monoclonal antibody against the envelope protein of multiple sclerosis associated endogenous retrovirus in multiple sclerosis patients - a twelve month follow-up. *J Neuroimmunol.* 2015 Aug 15; 285:68-70.

Derfuss T, Curtin F, Guebelin C, Bridel C, Rasenack M, Matthey A, Du Pasquier R, Schlueter M, Desmeules J, Lang AB, Perron H, Faucard R, Porchet H, Hartung HP, Kappos L, Lalive PH. A phase IIa randomised clinical study of GNbAC1, a humanised monoclonal antibody against the envelope protein of multiple sclerosis-associated endogenous retrovirus in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2015 Jun; 21(7):885-93

Garson JA, Tuke PW, Giraud P, Paranhos-Baccala G, Perron H (1998) Detection of virion-associated MSRV-RNA in serum of patients with multiple sclerosis. *Lancet* 351:33.

Kremer D, Schichel T, Förster M, Tzekova N, Bernard C, van der Valk P, van Horssen J, Hartung HP, Perron H, Küry P. Human endogenous retrovirus type W envelope protein inhibits oligodendroglial precursor cell differentiation. *Ann Neurol.* 2013 Nov; 74(5):721-32.

Kremer D, Förster M, Schichel T, Göttle P, Hartung HP, Perron H, Küry P. The neutralizing antibody GNbAC1 abrogates HERV-W envelope protein-mediated oligodendroglial maturation blockade. *Mult Scler.* 2015 Aug; 21(9):1200-3.

Perron H, Germi R, Bernard C, Garcia-Montojo M, Deluen C, Farinelli L, Faucard R, Veas F, Stefanis I, Fabriek BO, Van-Horssen J, Van-der-Valk P, Gerdil C, Mancuso R, Saresella M, Clerici M, Marcel S, Creange A, Cavaretta R, Caputo D, Arru G, Morand P, Lang AB, Sotgiu S, Ruprecht K, Rieckmann P, Villoslada P, Chofflon M, Boucraut J, Pelletier J, Hartung HP

(2012) Human endogenous retrovirus type W envelope expression in blood and brain cells provides new insights into multiple sclerosis disease. *Mult Scler*. 2012 Dec;18(12):1721-36

Rolland A, Jouvin-Marche E, Viret C, Faure M, Perron H, Marche PN (2006) The envelope protein of a human endogenous retrovirus-W family activates innate immunity through CD14/TLR4 and promotes Th1-like responses. *J Immunol* 176:7636-7644.

Autres publications

Curtin F, Perron H, Faucard R, Porchet H, Lang AB. Treatment Against Human Endogenous Retrovirus: A Possible Personalized Medicine Approach for Multiple Sclerosis. *Mol Diagn Ther*. 2015 Oct; 19(5):255-65.

Curtin F, Perron H, Kromminga A, Porchet H, Lang AB. Preclinical and early clinical development of GNbAC1, a humanized IgG4 monoclonal antibody targeting endogenous retroviral MSRV-Env protein. *MAbs*. 2015; 7(1):265-75.

Dalakas MC (2011) Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat Rev Neurol* 7:507-517.

De Sousa EA, Brannagan TH, 3rd (2006) Diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 8:91-103.

Dolei (2006) Endogenous retroviruses and human disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2:149-167.

Dolei A, Serra C, Mameli G, Pugliatti M, Sechi G, Cirotto MC, Rosati G, Sotgiu S (2002) Multiple sclerosis-associated retrovirus (MSRV) in Sardinian MS patients. *Neurology* 58:471-473.

Faucard R, Madeira A, Gehin N, Authier FJ, Panaite P, Lesage C, Burgelin I, Bertel M, Bernard C, Curtin F, Lang AB, Steck A, Perron H, Kuntzer T, Créange A. Human endogenous retrovirus HERV-W expression in blood and Schwann cells induces inflammation in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurology* Submitted.

Firouzi R, Rolland A, Michel M, Jouvin-Marche E, Hauw JJ, Malcus-Vocanson C, Lazarini F, Gebuhrer L, Seigneurin JM, Touraine JL, Sanhadji K, Marche PN, Perron H. Multiple sclerosis-associated retrovirus particles cause T lymphocyte-dependent death with brain hemorrhage in humanized SCID mice model. *J Neurovirol*. 2003 Feb; 9(1):79-93.

Garson J, Créange A, Dolei A, Ferrante P, Jouvin-Marche E, Marche PN, Rieger F, Ruprecht K, Saresella M, Sotgiu S, Tedder R, Perron H. MSRV, Syncytin and the role of endogenous retroviral proteins in demyelination. *MSRV, Syncytin and the role of endogenous retroviral proteins in demyelination. Mult Scler*. 2005 Apr; 11(2):249-50.

Mameli G, Poddighe L, Astone V, Delogu G, Arru G, Sotgiu S, Serra C, Dolei A (2009) Novel reliable real-time PCR for differential detection of MSRVenv and syncytin-1 in RNA and DNA from patients with multiple sclerosis. *J Virol Methods* 161:98-106.

Nellaker C, Yao Y, Jones-Brando L, Mallet F, Yolken RH, Karlsson H (2006) Transactivation of elements in the human endogenous retrovirus W family by viral infection. *Retrovirology* 3:44.

Nociti V, Frisullo G, Marti A, Luigetti M, Iorio R, Patanella AK, Bianco A, Tonali PA, Grillo RL, Sabatelli M, Batocchi AP (2010) Epstein-Barr virus antibodies in serum and cerebrospinal fluid from multiple sclerosis, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroimmunol* 225:149-152.

Noorali S, Rotar IC, Lewis C, Pestaner JP, Pace DG, Sison A, Bagasra O (2009) Role of HERV-W Syncytin-1 in Placentation and Maintenance of Human Pregnancy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*.

Perron H, Dougier-Reynaud HL, Lomparski C, Popa I, Firouzi R, Bertrand JB, Marusic S, Portoukalian J, Jouvin-Marche E, Villiers CL, Touraine JL, Marche PN. Human endogenous retrovirus protein activates innate immunity and promotes experimental allergic encephalomyelitis in mice. *PLoS One*. 2013 Dec 6; 8(12):e80128.

Perron H, Lang A (2009) The human endogenous retrovirus link between genes and environment in multiple sclerosis and in multifactorial diseases associating neuroinflammation. *Clin Rev Allergy Immunol* 39:51-61.

Rotondi M, Chiovato L (2011) The chemokine system as a therapeutic target in autoimmune thyroid diseases: a focus on the interferon-gamma inducible chemokines and their receptor. *Curr Pharm Des* 17:3202-3216.

Ruprecht K, Obojes K, Wengel V, Gronen F, Kim KS, Perron H, Schneider-Schaulies J, Rieckmann P (2006) Regulation of human endogenous retrovirus W protein expression by herpes simplex virus type 1: implications for multiple sclerosis. *J Neurovirol* 12:65-71.

Sotgiu S, Arru G, Mameli G, Serra C, Pugliatti M, Rosati G, Dolei A (2006a) Multiple sclerosis-associated retrovirus in early multiple sclerosis: a six-year follow-up of a Sardinian cohort. *Mult Scler* 12:698-703.

Sotgiu S, Mameli G, Serra C, Zarbo IR, Arru G, Dolei A (2010) Multiple sclerosis-associated retrovirus and progressive disability of multiple sclerosis. *Mult Scler* 16:1248-1251.

Tran JQ, Rana J, Barkhof F, Melamed I, Gevorkyan H, Wattjes MP, de Jong R, Brosofsky K, Ray S, Xu L, Zhao J, Parr E, Cadavid D. Randomized phase I trials of the safety/tolerability of anti-LINGO-1 monoclonal antibody BIIB033. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2014 Aug 21; 1(2):e18.

Van Horssen J, Lee P, van der Pol S, Nijland P, Amor S, Nath A, Perron H. Expression of Human Endogenous Retrovirus-W and in demyelinated brain lesions support the rationale for a novel targeted therapy in Multiple Sclerosis. *Brain* 2015 submitted.

Voisset C, Blancher A, Perron H, Mandrand B, Mallet F, Paranhos-Baccala G (1999) Phylogeny of a novel family of human endogenous retrovirus sequences, HERV-W, in humans and other primates. *AIDS Res Hum Retroviruses* 15:1529-1533.

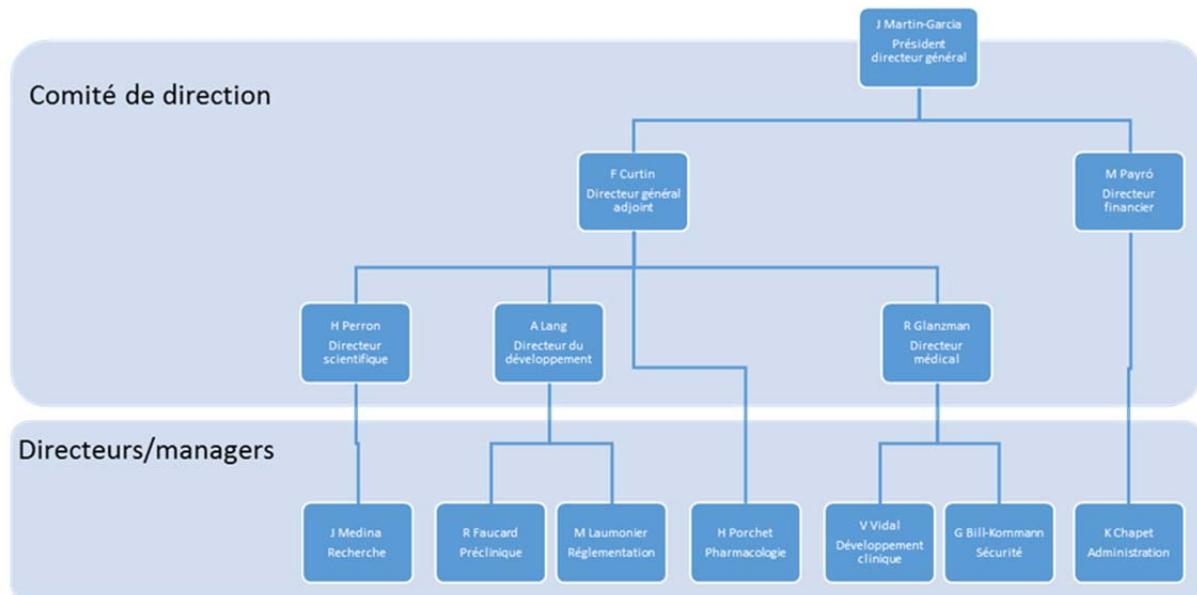
6.9 ORGANISATION DE LA SOCIÉTÉ

6.9.1 Organigramme fonctionnel

GeNeuro est gérée par sa direction, sous la supervision de son conseil d'administration composé de personnalités de renommée internationale. La Société comprend également un conseil scientifique apportant une très grande expertise dans le domaine de la SEP.

Les biographies détaillées des membres du conseil d'administration et de la direction figurent au Chapitre 14 « Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale » du Prospectus.

Organisation actuelle



Conseil scientifique

Le Conseil scientifique de la Société est composé de chercheurs dont l'expertise est reconnue dans le domaine de la SEP :

Professeur Hans-Peter Hartung, Directeur du service de neurologie, Université Heinrich-Heine, Düsseldorf, Allemagne

Professeur Giancarlo Comi, Directeur du service de neurologie, Institut scientifique H. San Raffaele, Milan, Italie

Professeur Igor Koralnik, Professeur de neurologie, Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Etats-Unis

Professeur Xavier Montalban, Directeur du Centre de sclérose en plaques de Catalogne, Centre hospitalier universitaire Vall d'Hebron, Barcelone, Espagne

Professeur Gilles Edan, Chef du Service de neurologie, Centre hospitalier universitaire Pontchaillou, Rennes, France

6.9.2 Produit et fabrication

GeNeuro SA dispose d'une solide expérience dans le développement de produits biopharmaceutiques tels que les anticorps monoclonaux thérapeutiques. Cette expérience s'appuie sur de vastes connaissances scientifiques, intégrant l'application de technologies analytiques et bioanalytiques au contrôle qualité d'anticorps thérapeutiques, de l'évaluation technique de l'immunogénicité de ces produits, de l'humanisation d'anticorps monoclonaux thérapeutiques et de l'optimisation de la capacité de fabrication. Une telle expérience en matière de développement des technologies des anticorps a suscité un grand intérêt de la part de tiers.

GeNeuro combine son expertise interne et une collaboration avec des sociétés spécialisées dans la production (Contract Manufacturing Organizations ou CMO) hautement qualifiées. Le Dr Alois B. Lang a une grande expertise dans le développement de produits biopharmaceutiques, avec une expertise particulière dans le développement des anticorps monoclonaux thérapeutiques. Il est actif depuis longtemps dans le secteur industriel et a mené avec succès le développement de plusieurs anticorps monoclonaux du stade préclinique au stade clinique.

Le GNbAC1 de GeNeuro est fabriqué par la société autrichienne Polymun Scientific GmbH. Polymun a développé des procédés adaptés de culture cellulaire et de purification pour la fabrication d'anticorps dans le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et de qualité clinique. La production et la purification du GNbAC1 sont effectuées conformément aux protocoles de production établis. La fabrication suit les procédés standards pour un anticorps monoclonal.

La Société estime que Polymun dispose de capacités suffisantes en termes de volume de fermentation ainsi que des capacités équivalentes en matière de processus de fabrication pour l'anticorps GNbAC1 de GeNeuro couvrant les besoins des essais cliniques de Phase III et la mise sur le marché. Polymun a passé avec succès un audit de la FDA. Le procédé optimisé et bien caractérisé de la fabrication a été présenté par GeNeuro aux autorités réglementaires telles que le Paul Ehrlich Institute et Swissmedic. Polymun fabrique déjà d'autres produits biopharmaceutiques en phase d'essais cliniques de Phase III ou déjà sur le marché et possède donc l'expérience et le savoir-faire nécessaires dans l'ensemble des procédures concernées telles que la validation et la documentation du procédé pour toutes les étapes du développement clinique et les applications en vue de l'obtention d'une AMM auprès des autorités compétentes.

6.9.3 Expertise en développement clinique

L'équipe de développement clinique compte 5 experts dont deux médecins et un pharmacien seniors qui ont une longue expérience de la recherche et du développement clinique ainsi que de l'obtention d'AMM pour plusieurs médicaments et produits biologiques. Ils ont notamment participé directement au développement et/ou à l'enregistrement de trois produits indiqués contre la SEP: interféron bêta (Rebif \circledcirc), mitoxantrone (Novantrone \circledcirc), cladribine (Cladribine \circledcirc) et ocrelizumab (Ocrevus \circledcirc).

Sur le plan clinique, l'entreprise a déjà achevé deux essais cliniques de Phase I et un essai de Phase IIa, tous trois menés en Suisse et en Allemagne décrits plus haut. Ces essais ont fait l'objet de plusieurs communications dans des congrès internationaux en Europe et aux Etats-

Unis ainsi que de quatre articles scientifiques⁹⁴ publiés dans la littérature médicale internationale.

L'équipe clinique bénéficie également de l'expertise en qualité de consultant du Dr Gordon S. Francis qui a plus de 30 ans d'expérience de développement industriel et a joué un rôle important dans la mise sur le marché de trois parmi les plus grands traitements de référence en SEP : interféron bêta (Rebif[©]), natalizumab (Tysabri[©]) et fingolimod (Gilenya[©]).

L'équipe clinique peut également compter sur l'expertise de son Conseil Scientifique présidé par le Prof Hans Peter Hartung (Dusseldorf) dans lequel siègent les professeurs Gilles Edan (Rennes), Giancarlo Comi (Milan), Xavier Montalban (Barcelone) et Igor Koralnik (Harvard), des experts internationalement reconnus de la SEP ou de la neuroimmunologie.

Des experts académiques reconnus dans les domaines connexes de la pharmacologie ou de la biostatistique sont également régulièrement sollicités par la Société pour des questions spécifiques liées au développement clinique.

6.9.4 Expertise en réglementation

GeNeuro dispose de deux collaborateurs seniors expérimentés dans le domaine de la réglementation. Ils justifient de solides connaissances en développement réglementaire de produits biopharmaceutiques, comme le montrent les activités de la Société en matière de réglementation. GeNeuro concentre ses activités réglementaires sur la planification stratégique et les décisions et fait appel à des consultants renommés pour l'aider. Quelques-unes des activités réglementaires menées avec succès par le Groupe sont présentées ci-dessous :

- Organisation de réunions/demandes de conseil scientifique auprès des autorités de santé suivantes : Paul-Ehrlich Institute (PEI), Allemagne, en 2010 et en 2014 (concernant la qualité, les aspects non cliniques et cliniques) ; et Swissmedic en 2012 (concernant les aspects cliniques et non cliniques), ainsi que l'Agence européenne des médicaments (EMA), Londres, RU, en 2013. Les conseils scientifiques auprès du PEI et de Swissmedic concernaient le développement du GNbAC1 dans la SEP et auprès de l'EMA, des questions de qualité et d'aspects cliniques et non cliniques pour une autre indication (polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique).

⁹⁴ Curtin F, Lang AB, Perron H, Laumonier M, Vidal V, Porchet HC, Hartung HP GNbAC1, a Humanized Monoclonal Antibody Against the Envelope Protein of Multiple Sclerosis-Associated Endogenous Retrovirus: A First-in-Humans Randomized Clinical Study. Clin Ther 2012; 34:2268-2278.

Derfuss T, Curtin F, Guebelin C, Bridel C, Rasenack M, Matthey A, Du Pasquier R, Schluerp M, Desmeules J, Lang AB, Perron H, Fauvard R, Porchet H, Hartung HP, Kappos L, Lalive PH. A phase IIa randomized clinical study testing GNbAC1, a humanized monoclonal antibody against the envelope protein of multiple sclerosis associated endogenous retrovirus in multiple sclerosis patients - a twelve month follow-up. J Neuroimmunol. 2015 Aug 15; 285:68-70.

Derfuss T, Curtin F, Guebelin C, Bridel C, Rasenack M, Matthey A, Du Pasquier R, Schluerp M, Desmeules J, Lang AB, Perron H, Fauvard R, Porchet H, Hartung HP, Kappos L, Lalive PH. A phase IIa randomised clinical study of GNbAC1, a humanised monoclonal antibody against the envelope protein of multiple sclerosis-associated endogenous retrovirus in multiple sclerosis patients. Mult Scler. 2015 Jun; 21(7):885-93

Curtin F, Vidal V, Bernard C, Lang AB, Porchet H Serum and Cerebrospinal Fluid Pharmacokinetics of the new IgG4 Monoclonal Antibody GNbAC1 to treat multiple sclerosis: a Phase I Study. Submitted for publication to MABS 2015

- Statut de PME auprès de l'EMA: GeNeuro Innovation, filiale de GeNeuro, a obtenu le statut de PME (petites et moyennes entreprises) auprès de l'EMA (numéro EMA-SME : EMA/SME/080/10/R3).

Pour soutenir l'équipe expérimentée de GeNeuro, l'entreprise travaille depuis plusieurs années avec des groupes et experts externes de services de réglementation, tels que NDA Regulatory Services Europe, l'un des plus grands groupes européens de conseil en développement réglementaire de médicaments, en pharmacovigilance et ETS, qui apporte son aide, notamment, dans la partie CMC (fabrication et contrôle) du développement ainsi que dans le plan expérimental pédiatrique.

LBR Regulatory & Clinical Consulting Service (Florence, Kentucky aux Etats-Unis) assiste GeNeuro pour la préparation du dépôt de la demande pré-IND/IND auprès de la FDA américaine. Le dossier est complet et le dépôt de la première demande est prévu au début de l'année 2016. Parmi les experts réglementaires de GeNeuro, on peut citer les suivants :

- Paul Chamberlain a joué le rôle d'expert pour le dossier préclinique et du développement CMC de produits biopharmaceutiques. Il fait partie du Comité consultatif de NDA Regulatory Science, où il collabore avec d'anciens régulateurs européens seniors du CHMP.
- Jennifer Sims est experte en toxicologie préclinique des protéines thérapeutiques. Elle dispose d'une vaste expérience en développement préclinique de médicaments sur le plan réglementaire (MHRA au Royaume-Uni, déléguée britannique auprès du groupe de travail sur la sécurité du CHMP) comme sur le plan industriel, en particulier dans le domaine des produits de biotechnologie. Elle est ancienne vice-présidente du groupe pilote BioSafe et a été chef de discussions à l'EFPIA et Rapporteur pour la révision de l'ICH S6.

6.10 ÉVÉNEMENTS EXCEPTIONNELS AYANT INFLUENCE LES INFORMATIONS MENTIONNÉES AUX PARAGRAPHES 6.1 ET 6.2

Néant.

6.11 DEGRE DE DEPENDANCE DE LA SOCIETE A L'EGARD DE BREVETS, DE LICENCES, DE CONTRATS INDUSTRIELS, COMMERCIAUX OU FINANCIERS OU DE NOUVEAUX PROCEDES DE FABRICATION

Pour une description des facteurs de risques relatifs à l'accord de développement et de collaboration avec Servier, aux contrats industriels avec des CRO ou CMO ainsi que ceux liés aux licences sur brevets conclues avec bioMérieux-INSERM, voir les sections 4.2 et 4.3 de la première partie du Prospectus.

6.12 ÉLÉMENTS SUR LESQUELS EST FONDEE TOUTE DECLARATION DE LA SOCIETE CONCERNANT SA POSITION CONCURRENTIELLE

Outre les estimations réalisées par le Groupe au 30 novembre 2015, les éléments sur lesquels sont fondées les déclarations concernant la position concurrentielle du Groupe proviennent principalement des sources suivantes :

- Atlas Multiple Sclerosis 2013 ;

- EvaluatePharma® un service d'Evaluate Ltd. (UK), www.evaluategroup.com, consulté le 14 janvier 2016 ;
- Sorensen S. New management algorithms in multiple sclerosis, *Current Opinion Neurology* 2014, 27, 246-258 ;
- Datamonitor Business Intelligence, 2013 ;
- www.clinicaltrials.gov ;
- Credit Suisse research, April 2014 ;
- BioMed tracker.

6.13 CADRE REGLEMENTAIRE

Les autorités gouvernementales des Etats-Unis, au niveau fédéral, étatique et local, ainsi que les autorités des autres pays régulent très largement, entre autres choses, la recherche, le développement, les procédures d'évaluation, la fabrication, le contrôle qualité, l'autorisation, l'étiquetage, le conditionnement, le stockage, la traçabilité, la promotion, la publicité, la distribution, le suivi et la notification post-autorisation, la commercialisation et l'exportation/importation des produits médicamenteux et biologiques, ou des agents biologiques, tels que les produits candidats de la Société. En règle générale, avant qu'un nouveau médicament ou agent biologique puisse être commercialisé, une somme considérable de données doit être réunie pour en démontrer la qualité, la sécurité d'emploi et l'efficacité, ces données devant être présentées selon un format spécifique à chaque autorité réglementaire et soumises à l'examen et à l'autorisation des autorités réglementaires en question.

Développement des produits biologiques aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, les agents biologiques sont réglementés par la FDA dans le cadre de la loi fédérale sur les produits alimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques (FDCA, *Food, Drug, and Cosmetic Act*) et de la loi sur le service de santé publique (PHSA, *Public Health Service Act*) et des règlements d'application correspondants. Les agents biologiques sont également soumis à d'autres législations et réglementations fédérales, étatiques et locales. Le processus d'obtention des autorisations réglementaires et l'observance consécutive des législations et réglementations applicables au niveau fédéral, étatique, local et en dehors des Etats-Unis nécessite un investissement considérable en termes de temps et de ressources financières. Le non-respect des exigences en vigueur aux Etats-Unis à tout moment du processus de développement ou d'autorisation d'un produit, ou après son autorisation, peut exposer le demandeur à des sanctions administratives ou judiciaires. Ces sanctions peuvent comprendre notamment le refus de la FDA d'accorder des autorisations en attente, le retrait d'une autorisation, la suspension de l'évaluation clinique, des lettres d'information (dites « non titrées ») ou d'avertissement, le rappel de produits ou leur retrait du marché, la saisie de produits, des injonctions de suspension totale ou partielle de la production ou de la distribution, des amendes, des refus de contrats avec le gouvernement, la restitution, le remboursement, ou des sanctions civiles ou pénales. Toute mesure coercitive de la part des agences réglementaires ou des autorités judiciaires est susceptible de nuire matériellement à la Société.

Pour pouvoir être légalement commercialisés aux Etats-Unis, les produits candidats doivent au préalable être autorisés par la FDA par le biais d'une demande d'enregistrement de produit biologique (BLA, *Biologics License Application*). Le processus exigé par la FDA avant commercialisation d'un produit biologique aux Etats-Unis comporte généralement les étapes suivantes :

- réalisation d'un vaste programme d'évaluations non cliniques, également appelées précliniques, en laboratoire, d'études précliniques sur l'animal et d'études de formulation conformément aux réglementations en vigueur, notamment les bonnes pratiques de laboratoire (BPL ou en anglais GLP, *Good Laboratory Practice*) de la FDA ;
- soumission à la FDA d'un nouveau médicament expérimental (IND, *Investigative New Drug*), devant entrer en effet avant le début des essais cliniques sur l'être humain ;
- réalisation d'essais cliniques adéquats et correctement contrôlés sur l'être humain, conformément aux réglementations en vigueur sur les IND et autres réglementations en rapport avec les essais cliniques, parfois appelées bonnes pratiques cliniques (BPC ou en anglais GCP, *Good Clinical Practices*), afin d'établir la sécurité et l'efficacité du produit candidat dans l'indication proposée ;
- soumission d'une BLA auprès de la FDA ;
- réalisation satisfaisante d'une inspection pré-autorisation par la FDA des unités de fabrication dans lesquelles se déroule la production du produit afin de contrôler l'application des bonnes pratiques de fabrication actuelles (BPFa ou en anglais cGMP, *current Good Manufacturing Practice*) de la FDA, et de s'assurer que les locaux, les méthodes et les procédures de contrôle conviennent pour préserver la nature, le dosage, la qualité, la pureté et la puissance du produit ;
- réalisation éventuelle par la FDA d'un audit des centres d'études précliniques et/ou cliniques ayant généré les données fournies à l'appui de la BLA ; et
- examen et validation de la BLA par la FDA avant toute commercialisation ou vente du produit aux Etats-Unis.

Les données à fournir à l'appui d'une BLA sont générées dans le cadre de deux phases de développement distinctes: la phase préclinique et la phase clinique. La phase de développement préclinique est généralement composée d'évaluations en laboratoire de la chimie du médicament, de sa formulation et de sa stabilité, ainsi que d'études visant à évaluer la toxicité sur l'animal, afin d'appuyer la réalisation consécutive d'évaluations cliniques. Les études précliniques doivent être menées en conformité avec les réglementations fédérales, y compris les BPL. Dans le cadre du dossier d'IND, le promoteur doit soumettre à la FDA les résultats des études précliniques, ainsi que les informations relatives à la fabrication, les données analytiques, les éventuelles données cliniques ou publications disponibles et une proposition de protocole clinique. Le dossier d'IND vise à obtenir de la part de la FDA l'autorisation d'administrer un médicament expérimental sur des êtres humains. La soumission d'un IND se concentre essentiellement sur le plan général d'expérimentation et le(s) protocole(s) des essais cliniques. L'IND prend effet automatiquement 30 jours après réception par la FDA, sauf si la FDA fait état de préoccupations ou de questions concernant les essais cliniques proposés et suspend l'évaluation clinique de l'IND au cours de cette période de 30 jours. Dans ce cas, le promoteur de l'IND et la FDA doivent résoudre tout problème en suspens avant que les essais cliniques ne débutent. La FDA peut également imposer la suspension de l'évaluation clinique d'un produit candidat à tout moment avant ou pendant les essais cliniques en raison de problèmes de sécurité ou de non-conformité. Par conséquent, la Société ne peut avoir la certitude que la soumission d'un IND aboutira à l'autorisation par la FDA de débuter les

essais cliniques, ni que, une fois ceux-ci débutés, il ne surviendra pas de problèmes pouvant entraîner l'arrêt provisoire ou définitif des essais.

La phase de développement clinique implique l'administration du produit candidat à des volontaires sains ou des patients sous la supervision d'investigateurs qualifiés (généralement des médecins qui ne sont ni employés par le promoteur de l'essai ni sous son contrôle), conformément aux BPC, lesquelles exigent notamment l'obtention auprès de tous les patients de recherche d'un consentement éclairé pour leur participation à un essai clinique. Les essais cliniques sont menés selon les termes de protocoles qui établissent en détail, entre autres choses, les objectifs de l'essai clinique, les procédures d'administration, les critères de sélection et d'exclusion des patients, et les paramètres à utiliser pour surveiller la sécurité des patients et évaluer l'efficacité du produit. Chaque protocole, ainsi que tout amendement ultérieur du protocole, doit être soumis à la FDA dans le cadre du dépôt de l'IND. En outre, chaque étude clinique doit être examinée et approuvée par un comité d'éthique indépendant (IRB, *Institutional Review Board*), au sein ou au service de chaque établissement dans lequel l'essai clinique sera mené. L'IRB est chargé de protéger le bien-être et les droits des participants aux études cliniques et s'applique par exemple à déterminer si les risques pour les personnes participant aux études cliniques sont limités au minimum et sont raisonnables au regard des bénéfices attendus. L'IRB est également chargé d'approuver le formulaire de consentement éclairé, qui doit impérativement être fourni à chaque sujet d'essai clinique ou à son représentant légal, et de surveiller l'essai clinique jusqu'à sa conclusion.

Des réglementations régissent également la production des rapports d'études cliniques en cours de réalisation et la publication des résultats finaux de l'étude clinique dans les registres publics. Les promoteurs d'essais cliniques sur des produits réglementés par la FDA, y compris les agents biologiques, ont l'obligation d'enregistrer et de divulguer certaines informations sur les essais cliniques, qui sont mises à la disposition de tous sur le site www.clinicaltrials.gov. Des informations concernant le produit, la population de patients, la phase d'évaluation, les centres d'étude et les investigateurs, ainsi que d'autres aspects de l'étude clinique sont alors rendus publiques dans le cadre de cet enregistrement. Les promoteurs ont également l'obligation de discuter des résultats de leurs essais cliniques après la conclusion de ces derniers. La divulgation des résultats de ces essais peut être différée jusqu'à ce que le nouveau produit ou la nouvelle indication à l'étude aient été approuvés.

Les études cliniques sont généralement menées en trois phases consécutives, pouvant se chevaucher, connues sous le nom d'études cliniques de phase I, de phase II et de phase III. Les essais cliniques de phase I portent généralement sur un petit nombre de volontaires sains qui sont d'abord exposés à une dose unique, puis à des doses multiples du produit candidat. Ces études cliniques ont pour principal objectif d'évaluer le métabolisme, l'action pharmacologique, la tolérabilité des effets indésirables et la sécurité d'emploi du produit candidat et, dans la mesure du possible, de recueillir des preuves préliminaires de son efficacité. Les essais cliniques de phase II consistent habituellement à mener des études chez les patients atteints de la maladie afin de déterminer la dose nécessaire pour obtenir les bénéfices souhaités. Dans le même temps, des données de sécurité et des informations supplémentaires sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du produit sont recueillies, en parallèle de l'identification des effets indésirables éventuels et des risques en termes de sécurité, ainsi que de l'évaluation préliminaire de l'efficacité. Les études cliniques de phase III portent généralement sur des nombres importants de patients, dans de multiples centres, dans de multiples pays (le nombre pouvant aller de plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients), et sont conçus pour fournir les données nécessaires afin d'établir

l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit dans le cadre de l'utilisation prévue et pour définir le rapport bénéfices/risques global du produit et poser les bases adéquates pour l'autorisation du produit. Dans les essais cliniques de phase III, le produit peut être comparé à un placebo et/ou à d'autres traitements (comparateurs actifs). La durée du traitement est souvent prolongée en vue d'imiter l'utilisation réelle d'un produit dans le cadre de sa commercialisation. En règle générale, deux études cliniques de phase III adéquates et correctement contrôlées sont requises par la FDA pour la validation d'une BLA.

Des études post-AMM (autorisation de mise sur le marché), parfois appelées études cliniques de phase IV, peuvent être réalisées après l'obtention de l'autorisation initiale de mise sur le marché. Ces essais sont utilisés pour recueillir des données supplémentaires concernant l'expérience du traitement chez les patients dans le cadre de l'indication thérapeutique prévue. Dans certains cas, la FDA peut poser comme condition pour la validation de la BLA l'engagement du promoteur à mener des essais cliniques supplémentaires afin de compléter l'évaluation de la sécurité d'emploi et de l'efficacité du produit biologique après la validation de la BLA.

Des rapports d'avancement détaillant les résultats des essais cliniques doivent être soumis au moins annuellement à la FDA et des rapports de sécurité écrits concernant l'IND doivent être soumis à la FDA et aux investigateurs afin de signaler les événements indésirables graves et inattendus suspectés ou tout résultat de tests sur les animaux de laboratoire suggérant l'existence d'un risque significatif pour les patients humains. Les essais cliniques de phase I, de phase II et de phase III peuvent ne pas être menés à terme avec succès dans les délais définis, voire ne jamais l'être. La FDA, l'IRB ou le promoteur peuvent décider d'interrompre provisoirement ou définitivement un essai clinique à tout moment pour diverses raisons, notamment s'il apparaît que les patients de recherche ou les patients sont exposés à un risque inacceptable pour leur santé. De même, l'IRB peut interrompre provisoirement ou définitivement un essai clinique dans l'établissement concerné s'il s'avère que l'essai clinique n'est pas mené conformément aux exigences de l'IRB ou si le médicament a été associé à des effets délétères graves inattendus chez les patients. Par ailleurs, certains essais cliniques sont supervisés par un groupe indépendant d'experts qualifiés mis en place par le promoteur de l'essai clinique, appelé Comité de surveillance et de suivi des données (DSMB, *Data Safety Monitoring Board*). Ce comité est chargé d'accorder ou non, à intervalles définis, l'autorisation de poursuivre l'essai en s'appuyant sur la consultation de certaines données de l'essai. La Société peut également être amenée à interrompre provisoirement ou définitivement un essai clinique en fonction de l'évolution des objectifs commerciaux et/ ou de l'environnement concurrentiel. En parallèle des essais cliniques, les entreprises mènent habituellement des études supplémentaires sur l'animal et doivent également rassembler des informations supplémentaires sur les caractéristiques chimiques et physiques du produit candidat, tout en finalisant le processus de fabrication du produit en quantités commerciales conformément aux exigences des BPFa (ou cGMP). Le processus de fabrication doit assurer une production cohérente de lots de qualité du produit candidat et doit, entre autres choses, comporter des méthodes permettant de tester la nature, le dosage, la qualité et la pureté du produit final. De plus, un conditionnement approprié doit être sélectionné et testé, et des études de stabilité doivent être réalisées afin de démontrer que le produit candidat ne fait pas l'objet d'une détérioration inacceptable pendant sa durée de conservation.

Processus d'examen de la BLA par la FDA

Une fois les études terminées, les données des essais sont analysées afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du produit. Les résultats des études précliniques et des essais cliniques sont

ensuite soumis à la FDA dans le cadre d'une BLA, accompagnés de l'étiquetage proposé pour le produit et des informations concernant le processus et les unités de fabrication qui seront utilisés pour garantir la qualité du produit, des résultats des tests analytiques sur la chimie du produit candidat, et d'autres informations pertinentes. La BLA est une demande d'autorisation pour la commercialisation d'un produit biologique dans une ou plusieurs indication(s) définie(s) et doit apporter la preuve de la sécurité, la pureté, la puissance et l'efficacité du produit sur la base de vastes évaluations précliniques et cliniques. La demande doit mentionner les résultats négatifs ou ambigus des études précliniques et essais cliniques, aussi bien que les résultats positifs. Les données peuvent provenir d'essais cliniques dont l'entreprise est le promoteur et visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité d'un produit, ou d'un certain nombre d'autres sources, notamment des études lancées à l'initiative des investigateurs. Les données soumises à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché doivent être suffisantes, en termes de qualité et de quantité, pour établir la sécurité et l'efficacité du produit expérimental de façon satisfaisante pour la FDA. La BLA doit être validée par la FDA pour qu'un produit biologique puisse ensuite être proposé à la vente aux Etats-Unis.

En vertu de la loi sur les frais d'utilisation des médicaments sur ordonnance (PDUFA, *Prescription Drug User Fee Act*), dans sa version amendée, chaque BLA doit être accompagnée de l'acquittement d'une taxe d'utilisation significative, qui est ajustée annuellement. La loi PDUFA impose également une taxe annuelle sur le produit pour les médicaments à usage humain et une taxe annuelle d'établissement sur les unités de fabrication des médicaments obtenus sur ordonnance. Des exonérations ou réductions de taxe sont possibles dans certains cas, notamment une exonération de taxe pour la première demande déposée par une petite entreprise.

Une fois l'enregistrement de la BLA accepté, c'est-à-dire, le cas échéant, soixante jours après la soumission de la BLA, la FDA se fixe pour objectif d'examiner les BLA dans un délai de dix mois après la date d'enregistrement en cas d'examen standard ou dans un délai de six mois en cas d'examen prioritaire, c'est-à-dire si la demande porte sur un produit destiné au traitement d'une affection grave ou engageant le pronostic vital et si le produit, dans le cas où il serait autorisé, est susceptible d'apporter une amélioration significative en termes de sécurité ou d'efficacité. Le processus d'examen est souvent prolongé de façon significative en raison des demandes d'informations supplémentaires ou de clarification de la part de la FDA.

Une fois que l'enregistrement de la BLA a été accepté, la FDA examine la BLA afin de déterminer, entre autres choses, si le produit candidat proposé est sûr et efficace dans le cadre de l'utilisation prévue et s'il est fabriqué conformément aux BPFa (ou cGMP) de façon à en garantir et à en préserver la nature, le dosage, la qualité, la pureté et la puissance. Lorsque le produit candidat est un nouveau médicament ou un médicament posant des problèmes complexes de sécurité ou d'efficacité, la FDA peut adresser les demandes à un comité consultatif (habituellement un panel de cliniciens et autres experts) afin qu'il les examine, les évalue et émette une recommandation quant à savoir si la demande doit être approuvée ou non et sous quelles conditions. Les recommandations des comités consultatifs n'ont pas de caractère contraignant pour la FDA, mais la FDA les prend en compte avec attention au moment de prendre ses décisions. La FDA souhaitera probablement ré-analyser les données des essais cliniques, ce qui peut donner lieu à de longues discussions entre la FDA et la Société au cours du processus d'examen. L'examen et l'évaluation d'une BLA par la FDA est une procédure lourde, qui prend beaucoup de temps, parfois plus que prévu initialement, et la

Société pourrait ne pas obtenir l'autorisation dans les délais attendus, voire ne pas l'obtenir du tout.

Avant d'approver une BLA, la FDA réalisera une inspection pré-autorisation des unités de fabrication du nouveau produit afin de déterminer si elles sont conformes aux BPFa (ou cGMP). La FDA n'autorisera pas le produit tant qu'elle n'aura pas établi que les processus et les unités de fabrication sont bien conformes aux exigences des BPFa (ou cGMP) et permettent de garantir une production cohérente du produit selon les spécifications requises. En outre, avant d'approver une BLA, la FDA peut également effectuer un audit des données issues des essais cliniques afin de s'assurer qu'elles sont conformes aux exigences des BPC (ou GCP). Une fois que la FDA a évalué la demande, le processus de fabrication et les unités de fabrication, elle peut émettre une lettre d'approbation ou une lettre de réponse complète (CRL, *Complete Response Letter*). Une lettre d'approbation autorise la commercialisation du produit avec une fiche d'information thérapeutique spécifique dans des indications spécifiques. Une lettre de réponse complète indique que le cycle d'examen de la demande est terminé et que la demande, en l'état, n'a pas reçu d'autorisation. La lettre de réponse complète décrit habituellement toutes les lacunes spécifiques identifiées par la FDA dans la BLA. Cette lettre peut solliciter des données cliniques supplémentaires et/ou un ou plusieurs essai(s) clinique(s) pivot(s) de phase III supplémentaire(s), et/ou d'autres demandes lourdes et chronophages en lien avec les essais cliniques, les études précliniques ou la fabrication. Lorsqu'il reçoit une lettre de réponse complète, le demandeur peut soit soumettre à nouveau la BLA, en apportant des réponses concernant toutes les lacunes identifiées dans la lettre, soit retirer sa demande. Même si ces données et informations sont soumises, la FDA peut finalement décider que la BLA ne satisfait pas les critères requis pour une autorisation. Les données issues des essais cliniques ne sont pas toujours concluantes et la FDA peut interpréter les données différemment de la Société.

Il n'y a aucune garantie que la FDA finisse à terme par autoriser la commercialisation d'un produit aux Etats-Unis et il est possible que la Société soit confrontée à des difficultés ou des coûts importants au cours du processus d'examen. En cas d'autorisation de mise sur le marché d'un produit, l'autorisation peut être significativement limitée en étant restreinte à certaines populations spécifiques ou à certains niveaux de sévérité des allergies, et les dosages ou les indications peuvent également faire l'objet d'autres restrictions, ce qui pourrait amoindrir la valeur commerciale du produit. Par ailleurs, la FDA peut exiger que des contre-indications, des avertissements ou des précautions spécifiques soient mentionnés sur l'étiquetage du produit ou poser des conditions pour la validation de la BLA telles que l'application d'autres modifications dans l'étiquetage proposé, le développement de contrôles et de spécifications adéquats ou l'engagement à conduire des évaluations ou des essais cliniques post-autorisation et un suivi visant à surveiller les effets des produits approuvés. Par exemple, la FDA peut demander des évaluations de phase IV prenant la forme d'essais cliniques conçus pour évaluer plus avant la sécurité d'emploi et l'efficacité du produit et peut exiger des programmes de tests et de suivi pour surveiller la sécurité d'emploi de produits approuvés qui ont été commercialisés. La FDA peut également poser d'autres conditions pour les autorisations, notamment exiger la mise en place d'une stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques (REMS, *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*), afin de garantir l'utilisation sûre du produit. Si la FDA conclut qu'une REMS est nécessaire, le promoteur à l'origine de la BLA doit soumettre une proposition de REMS. La FDA ne validera pas la demande d'autorisation du nouveau médicament (NDA, *New Drug Application*) en l'absence d'une REMS approuvée, si celle-ci a été demandée. Une REMS peut comprendre des guides de traitement, des plans de communication avec les médecins ou des éléments visant à

garantir une utilisation sûre du produit, tels que des méthodes de restriction de la distribution, des registres de patients et d'autres outils de minimisation des risques. Toutes ces restrictions appliquées à l'autorisation ou à la commercialisation du produit peuvent limiter la promotion commerciale, la distribution, la prescription ou la délivrance des produits. L'autorisation d'un produit peut être retirée pour cause de non-respect des normes réglementaires ou en cas de survenue de problèmes après la mise sur le marché initiale.

Désignation de médicament orphelin

La FDA peut accorder le statut de médicament orphelin aux médicaments destinés à traiter une maladie rare ou un état touchant moins de 200 000 personnes aux Etats-Unis, ou si cela affecte plus de 200 000 personnes aux Etats-Unis lorsque les frais de développement et de commercialisation du médicament pour ce type de maladie ou d'état ne peuvent être vraisemblablement couverts par leurs ventes aux Etats-Unis. Le statut de médicament orphelin doit être requis préalablement au dépôt d'une BLA. La FDA rend public l'identité de l'agent thérapeutique et de son usage orphelin potentiel après l'attribution par celle-ci du statut de médicament orphelin. Ce statut ne confère aucun avantage ni écourt la durée de l'examen réglementaire et du processus d'approbation.

Aux Etats-Unis, le statut de médicament orphelin permet de bénéficier d'incitations financières comme la possibilité d'obtenir des subventions pour financer les coûts d'essais cliniques, des avantages fiscaux et des dispenses de frais d'utilisation. De plus, si un produit obtient la première approbation par la FDA pour l'indication pour laquelle il a le statut orphelin, il se voit garantir une exclusivité de commercialisation de sept ans, ce qui signifie que la FDA ne peut approuver toute autre application qui commercialiserait le même médicament pour la même indication sauf circonstances limitées comme la démonstration de la supériorité clinique du nouveau produit par rapport au produit bénéficiant de l'exclusivité ou si le fabricant ayant l'exclusivité est dans l'incapacité à produire en quantité suffisante du médicament ayant reçu le statut orphelin. Toutefois, des concurrents pourraient obtenir des approbations pour des produits différents mais dans l'indication ayant reçu l'exclusivité de commercialisation ou pour le même produit mais ayant une indication différente de celle bénéficiant de l'exclusivité. Cette exclusivité peut également bloquer l'approbation de l'un des médicaments de la Société pour une durée de sept ans si un concurrent obtenait l'approbation d'un médicament biologique similaire tel que défini par la FDA ou si le candidat-médicament de la Société est considéré comme entrant dans le champ du produit d'un concurrent pour la même indication ou maladie. Si un médicament ou un produit biologique bénéficiant du statut de médicament orphelin reçoit une autorisation de commercialisation pour une indication plus large que celle désignée, il pourrait ne pas bénéficier de l'exclusivité commerciale susvisée.

Programmes de développement et d'examen accélérés

La FDA dispose d'un programme accéléré appelé « Fast Track », qui est prévu pour accélérer ou faciliter la procédure d'examen des nouveaux médicaments et produits biologiques remplissant certains critères. Plus précisément, de nouveaux médicaments et produits biologiques sont susceptibles de bénéficier d'une procédure *Fast Track* s'ils sont destinés au traitement d'une affection grave ou engageant le pronostic vital et se montrent capables de répondre à des besoins médicaux non satisfaits vis-à-vis de cette affection. La procédure *Fast Track* s'applique conjointement au produit et à l'indication spécifique pour laquelle il est étudié. Le promoteur d'un nouveau médicament ou produit biologique peut demander à la FDA d'appliquer une procédure *Fast Track* au médicament ou produit biologique au moment

de la soumission de l'IND, ou à tout moment après celle-ci, et la FDA doit établir si le produit remplit les conditions pour une procédure *Fast Track* dans un délai de 60 jours après réception de la demande du promoteur. Unique en son genre, la procédure *Fast Track* permet à la FDA d'envisager l'examen successif, par roulement, des sections de la demande d'AMM avant soumission de la demande complète, si le promoteur fournit un calendrier de soumission des sections de la demande, si la FDA accepte de valider les sections de la demande et juge le calendrier acceptable, et si le promoteur s'acquitte de toute taxe d'utilisation due lors de la soumission de la première section de la demande.

Tout produit pour lequel une demande d'AMM est soumise à la FDA, y compris dans le cadre d'une procédure *Fast Track*, peut être éligible à d'autres types de programmes de la FDA visant à accélérer le développement et l'examen, tels que l'examen prioritaire et l'autorisation accélérée. Tout produit est éligible à l'examen prioritaire, ou peut bénéficier d'un examen dans un délai de six mois après la date d'acceptation de l'enregistrement d'une BLA complète, s'il est susceptible d'apporter une amélioration significative au traitement, au diagnostic ou à la prévention d'une maladie par comparaison avec les produits déjà commercialisés. La FDA tentera d'affecter des ressources supplémentaires à l'évaluation d'une demande d'autorisation d'un nouveau médicament ou produit biologique bénéficiant d'un examen prioritaire en vue de faciliter cet examen.

En outre, un produit peut être éligible à une autorisation accélérée. Les médicaments ou produits biologiques dont la sécurité d'emploi et l'efficacité sont étudiées dans le cadre du traitement de maladies graves ou engageant le pronostic vital et qui apportent des bénéfices thérapeutiques significatifs par rapport aux traitements existants peuvent bénéficier d'une autorisation accélérée, ce qui signifie qu'ils peuvent être autorisés sur la base d'essais cliniques adéquats et correctement contrôlés établissant que le produit exerce un effet sur un critère d'évaluation substitutif raisonnablement susceptible de prédire un bénéfice clinique, ou sur la base d'un effet sur un critère d'évaluation clinique autre que la survie ou une morbidité irréversible. La FDA peut exiger, comme condition de l'autorisation, que le promoteur d'un médicament ou d'un produit biologique bénéficiant d'une autorisation accélérée réalise des essais cliniques adéquats et correctement contrôlés après la commercialisation.

Si la FDA conclut qu'un médicament dont l'efficacité a été démontrée peut être utilisé en toute sécurité uniquement si sa distribution ou son utilisation font l'objet de certaines restrictions, elle exigera l'application après la commercialisation du produit de toute restriction de ce type qu'elle jugera nécessaire pour garantir une utilisation sûre du médicament, par exemple:

- la restriction de la distribution à certains établissements ou médecins disposant d'une formation ou d'une expérience spécifique; ou
- une distribution soumise à condition de la réalisation de procédures médicales spécifiquement désignées.

Les restrictions imposées seront proportionnées aux problèmes de sécurité spécifiques posés par le produit. Par ailleurs, la FDA pose actuellement comme condition à l'autorisation accélérée la validation préalable des supports promotionnels, ce qui peut avoir un impact négatif sur les délais de lancement commercial du produit. La procédure *Fast Track*, l'examen prioritaire et l'autorisation accélérée ne changent rien au niveau des exigences

requises pour l'autorisation mais peuvent accélérer le processus de développement ou d'autorisation.

Statut de traitement novateur (« Breakthrough Therapy »)

La loi FDCA a été amendée par la loi sur la sécurité et l'innovation de la FDA (FDASIA, *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act*), exigeant de la FDA qu'elle accélère le développement et l'examen des traitements novateurs. Un produit peut recevoir le statut de traitement novateur s'il est destiné au traitement d'une maladie grave ou engageant le pronostic vital et si les résultats cliniques préliminaires indiquent qu'il pourrait apporter une amélioration importante par rapport aux traitements existants au niveau d'un ou plusieurs critères d'évaluation cliniquement significatifs. Le promoteur peut demander qu'un produit candidat reçoive le statut de traitement novateur au moment de la soumission de l'IND, ou à tout moment après celle-ci, et la FDA doit établir si le produit candidat remplit les conditions pour recevoir ce statut dans un délai de 60 jours après réception de la demande du promoteur. Si le statut est accordé, la FDA doit faire le nécessaire pour accélérer le développement et l'examen de la demande d'AMM du produit, notamment en organisant des réunions avec le promoteur tout au long du développement du produit, en communiquant au promoteur en temps voulu les conseils nécessaires pour s'assurer que le programme de développement visant à réunir les données précliniques et cliniques sera aussi efficient que possible, en faisant appel à des cadres supérieurs et des professionnels expérimentés dans le cadre d'un examen interdisciplinaire, en désignant un chef de projet interdisciplinaire à la tête de l'équipe d'examen de la FDA qui facilitera l'examen efficace du programme de développement et assumera le rôle d'agent de liaison scientifique entre l'équipe d'examen et le promoteur, et en prenant des mesures pour s'assurer que la conception des essais cliniques sera aussi efficiente que possible.

Études pédiatriques

Selon les termes de la loi sur l'équité en matière de recherche en pédiatrie (PREA, *Pediatric Research Equity Act*), chaque BLA ou complément de BLA doit comprendre des données d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité du produit dans les indications revendiquées chez toutes les sous-populations pédiatriques pertinentes et des données justifiant la posologie et l'administration recommandée dans chaque sous-population pédiatrique au sein de laquelle le produit est sûr et efficace. La loi FDASIA exige de tout promoteur prévoyant de soumettre une demande d'AMM pour un médicament ou un produit biologique comportant un nouveau composant actif, une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique, une nouvelle posologie ou une nouvelle voie d'administration, qu'il soumette un plan d'étude pédiatrique (PSP, *Pediatric Study Plan*) initial dans un délai de soixante jours après la réunion de fin de phase II ou comme convenu entre le promoteur et la FDA. Le PSP initial doit comprendre une description de l'étude ou des études pédiatriques que le promoteur prévoit de réaliser, y compris les objectifs et la conception des études, les groupes d'âge étudiés, les critères d'évaluation pertinents et l'approche statistique, ou les motifs justifiant de ne pas inclure ces informations détaillées, et toute demande éventuelle de différer les évaluations pédiatriques ou d'obtenir une dérogation partielle ou totale à l'obligation de soumettre les données des études pédiatriques, en joignant les informations pertinentes à l'appui du dossier. La FDA et le promoteur doivent parvenir à un accord concernant le PSP. Le promoteur peut soumettre des amendements à apporter au PSP initial validé à tout moment si des modifications du plan d'étude pédiatrique doivent être envisagées d'après les données recueillies dans le cadre des études non cliniques, des essais cliniques de phase précoce et/ ou d'autres programmes de développement clinique. La FDA peut, de sa propre initiative ou sur sollicitation du

demandeur, différer l'obligation de soumettre les données ou accorder une dérogation partielle ou totale.

Exigences post-commercialisation

Après l'autorisation d'un nouveau produit, le fabricant et le produit autorisé continuent d'être soumis aux réglementations de la FDA, notamment et entre autres choses, les activités de suivi et de tenue des dossiers, la notification aux autorités réglementaires compétentes des événements indésirables liés au produit, la communication aux autorités réglementaires des informations actualisées de sécurité et d'efficacité, les obligations en matière d'échantillonnage et de distribution du produit, et le respect des obligations liées à la promotion et la publicité, qui comprennent, entre autres choses, les règles normalisées de publicité directe au consommateur, les restrictions de la promotion des produits dans le cadre d'utilisations ou chez des populations de patients non prévues dans l'étiquetage du produit tel qu'approuvé (« utilisation hors-AMM »), les limites imposées aux activités scientifiques et éducatives parrainées par l'industrie, et les obligations liées aux activités de promotion sur Internet. Bien que les médecins soient légalement autorisés à prescrire des médicaments et produits biologiques dans le cadre d'une utilisation hors-AMM, les fabricants ne peuvent pas commercialiser ni faire la promotion de ce type d'utilisation hors-AMM. Les modifications ou améliorations apportées au produit ou à son étiquetage ou les changements de site de fabrication sont souvent soumis à l'approbation de la FDA et d'autres organismes réglementaires, cette approbation pouvant être obtenue ou non, ou pouvant donner lieu à un processus d'examen fastidieux. Les supports promotionnels des médicaments sur ordonnance doivent être soumis à la FDA conjointement avec leur première utilisation. Toute distribution de médicaments sur ordonnance et d'échantillons pharmaceutiques doit se conformer à la loi américaine sur la commercialisation des médicaments sur ordonnance (PDMA, *Prescription Drug Marketing Act*), partie intégrante de la loi FDCA.

Aux Etats-Unis, une fois un produit autorisé, sa fabrication est soumise à l'application totale et continue des réglementations de la FDA. Les réglementations de la FDA exigent que les produits soient fabriqués dans des unités spécifiques approuvées et en conformité avec les BPFa (ou cGMP). Les réglementations BPFa (ou cGMP) exigent, entre autres choses, un contrôle qualité et une assurance qualité, ainsi que la tenue des dossiers et documents correspondants, et prévoient l'obligation de mener des investigations et d'apporter des mesures correctives en cas de non-respect des BPFa (ou cGMP). Les fabricants et autres entités impliquées dans la fabrication et la distribution de produits autorisés sont tenus de faire enregistrer leurs établissements auprès de la FDA et de certaines agences étatiques, et peuvent faire l'objet d'inspections régulières, sans préavis, de la part de la FDA et de certaines agences étatiques, visant à contrôler le respect des BPFa (ou cGMP) et autres législations. Par conséquent, les fabricants doivent continuer d'investir du temps, de l'argent et de l'énergie dans le domaine de la production et du contrôle qualité afin de rester en conformité avec les BPFa (ou cGMP). Ces réglementations imposent également certaines obligations d'organisation, de procédures et de documentation en lien avec les activités de fabrication et d'assurance qualité. Les titulaires de BLA recourant à des fabricants, des laboratoires ou des unités de conditionnement sous contrat sont responsables du choix et du contrôle d'entreprises qualifiées et, dans certains cas, de fournisseurs qualifiés pour l'approvisionnement de ces entreprises. Ces entreprises et, le cas échéant, leurs fournisseurs peuvent faire l'objet d'inspections de la FDA à tout moment, et toute violation qui viendrait à être découverte, y compris le non-respect des BPFa (ou cGMP), pourrait donner lieu à des mesures coercitives entraînant l'interruption des activités opérationnelles de ces

établissements ou l'impossibilité de distribuer les produits dont ils assurent la fabrication, le traitement ou l'évaluation. La découverte de problèmes liés à un produit après son autorisation peut aboutir à ce que des restrictions soient imposées au produit, au fabricant ou au titulaire de la BLA approuvée, notamment et entre autres choses, le rappel du produit ou son retrait du marché.

La FDA peut également demander des évaluations post-AMM, parfois appelées évaluations de phase IV, des plans de minimisation des risques et des mesures de pharmacovigilance afin de surveiller les effets d'un produit autorisé ou poser des conditions à l'autorisation pouvant restreindre la distribution ou l'utilisation du produit. La découverte de problèmes jusque-là inconnus concernant un produit ou le non-respect des exigences en vigueur de la FDA peuvent avoir des conséquences délétères, notamment une mauvaise publicité, des mesures coercitives des autorités judiciaires ou administratives, des lettres d'avertissement de la part de la FDA, l'obligation de corriger la publicité ou la communication auprès des médecins, et des sanctions civiles ou pénales, entre autres choses. Les données de sécurité ou d'efficacité nouvellement découvertes ou apparues peuvent nécessiter de modifier l'étiquetage approuvé d'un produit, notamment en y ajoutant de nouvelles mises en garde et contre-indications, et peuvent également nécessiter la mise en œuvre d'autres mesures de gestion des risques. En outre, de nouvelles exigences gouvernementales, y compris celles résultant de nouvelles législations, peuvent voir le jour et la politique de la FDA peut évoluer, ce qui pourrait retarder ou empêcher l'autorisation réglementaire des produits en cours de développement.

Autres questions réglementaires

La production, les ventes, la promotion et d'autres activités consécutives à l'approbation du produit sont également sujettes aux réglementations édictées par de nombreuses autorités réglementaires, outre la FDA, notamment, aux Etats-Unis, les centres de services Medicare et Medicaid (CMS), d'autres divisions du ministère de la Santé des services sociaux (*United States Department of Health and Human Services*), la *Drug Enforcement Administration*, la *Consumer Product Safety Commission*, la *Federal Trade Commission*, l'*Occupational Safety & Health Administration*, l'*Environmental Protection Agency*, ainsi que les gouvernements d'État et locaux. Aux Etats-Unis, les ventes, les actions marketing et les programmes scientifiques/pédagogiques doivent également être conformes aux lois étatiques et fédérales relatives à la fraude et aux abus, à la confidentialité et à la sécurité des données, ainsi qu'à la transparence, et aux exigences en matière de tarification et de remboursement en lien avec les programmes de tiers payant gouvernementaux, entre autres. La manipulation de toute substance contrôlée doit être conforme à l'*US Controlled Substances Act* (loi américaine sur les substances contrôlées) et au *Controlled Substances Import and Export Act* (loi sur l'importation et l'exportation des substances contrôlées). Les produits doivent satisfaire aux exigences applicables en matière d'emballage résistant aux enfants, conformément à l'*US Poison Prevention Packaging Act* (loi américaine sur les emballages et la prévention des intoxications). La production, les ventes, la promotion et d'autres activités sont également potentiellement soumises aux lois fédérales et étatiques en matière de protection des consommateurs et de concurrence déloyale.

La distribution des médicaments est soumise à des exigences et réglementations supplémentaires, notamment des exigences relatives à la consignation totale des données, l'octroi de licence, le stockage et la sécurité, visant à en prévenir la vente non autorisée.

Le non-respect des exigences réglementaires expose les entreprises à de possibles poursuites judiciaires ou mesures réglementaires. Selon les circonstances, le non-respect des exigences

réglementaires en vigueur peut entraîner des poursuites pénales, des amendes ou d'autres pénalités, des injonctions, le rappel ou la saisie des produits, la suspension totale ou partielle de la production, le refus ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché des produits et l'interdiction pour l'entreprise de conclure des contrats d'approvisionnement, y compris des marchés publics. Par ailleurs, même si une entreprise respecte les exigences de la FDA, entre autres, de nouvelles informations concernant la sécurité ou l'efficacité d'un produit pourraient pousser cette administration à modifier ou à retirer l'autorisation de mise sur le marché du produit. Des interdictions ou restrictions concernant les ventes ou le retrait de futurs produits que la Société commercialise pourraient nuire à ses activités.

Des modifications réglementaires, législatives ou de l'interprétation des réglementations existantes pourraient avoir des répercussions sur les activités de la Société à l'avenir, en nécessitant, par exemple: (i) des modifications de ses accords de production; (ii) des ajouts ou des modifications de l'étiquetage de ses produits; (iii) le rappel ou l'arrêt de ses produits; (iv) des exigences de consignation des données supplémentaires. Si de telles modifications devaient être imposées à la Société, elles risqueraient de nuire à ses activités.

Rétablissement de la durée d'un brevet et exclusivité commerciale aux Etats-Unis

En fonction du calendrier, de la durée et des dispositions particulières de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) accordée aux produits candidats de la Société par la FDA, certains de ses brevets américains pourraient être éligibles à une extension limitée de leur durée en vertu du *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act* (loi américaine sur la concurrence fondée sur le prix des médicaments et le rétablissement de la durée d'un brevet) de 1984, loi également baptisée « Hatch-Waxman Amendment ». Elle autorise le rétablissement de la durée d'un brevet pendant un maximum de cinq ans pour compenser le temps perdu pendant le développement du produit et le processus d'examen réglementaire de la FDA. Toutefois, le rétablissement de la durée d'un brevet ne peut excéder la durée restante dudit brevet au-delà de 14 ans à compter de la date de l'AMM. La période de rétablissement de la durée d'un brevet est généralement équivalente à la moitié du temps écoulé entre la date de demande d'investigation d'un nouveau médicament (IND) et la date de soumission d'une demande de licence biologique (BLA), auquel s'ajoute le temps écoulé entre la date de soumission d'une BLA et son approbation. Seul un brevet applicable à un médicament approuvé est éligible pour l'extension. Par ailleurs, la demande d'extension doit être soumise avant l'expiration du brevet. L'*US Patent and Trademark Office* (PTO), en consultation avec la FDA, examine et approuve la demande d'extension ou de rétablissement de la durée d'un brevet. À l'avenir, la Société pourrait demander le rétablissement de la durée des brevets sous licence ou qu'elle détient actuellement afin de prolonger leur cycle de vie au-delà de leur date d'expiration actuelle, en fonction de la longueur prévue des essais cliniques et d'autres facteurs impliqués dans le dépôt de la BLA pertinente.

Une période d'exclusivité de douze ans est accordée à un produit biologique de référence à compter de la date du premier octroi de licence pour ce produit. Le 4 mars 2014, Barack Obama, président des Etats-Unis, a présenté son projet de budget pour l'exercice fiscal 2015 et proposé de réduire cette période d'exclusivité de douze à sept ans. Il a également proposé d'interdire les périodes d'exclusivité supplémentaires pour les produits biologiques de marque en raison de petites modifications de leur formulation, une pratique souvent surnommée « perpétuation des brevets ». Le premier produit biologique soumis en vertu de la voie d'approbation abrégée pour les produits biosimilaires, déterminé comme étant interchangeable avec le produit de référence, bénéficie de l'exclusivité par rapport aux autres produits biologiques pour lesquels une demande est déposée en vertu de la voie

d'approbation abrégée pour la plus courte période entre (1) un an après la première mise sur le marché, (2) 18 mois après l'approbation en l'absence de contestation judiciaire, (3) 18 mois après la résolution, en faveur de la partie requérante, d'un procès mettant en cause les brevets biologiques si une demande a été soumise ou (4) 42 mois après l'approbation de la demande si un procès est en cours dans les 42 mois.

L'exclusivité pédiatrique est un autre type d'exclusivité commerciale réglementaire aux Etats-Unis. Si elle est accordée, elle prolonge de six mois les périodes d'exclusivité existantes et la durée du brevet. Cette exclusivité de six mois, qui court à compter de la fin d'une autre protection exclusive ou de la durée du brevet, peut être accordée en fonction de la conduite volontaire d'un essai pédiatrique, conformément à une « demande écrite » délivrée par la FDA pour l'essai clinique en question.

La réglementation de la FDA sur les diagnostics compagnons

Les produits candidats de la Société peuvent, pour certaines indications, nécessiter l'utilisation d'un diagnostic *in vitro* pour l'identification la population de patients adéquats. Ces diagnostics, souvent dénommés diagnostics compagnons, sont réglementés comme des instruments médicaux. Aux Etats-Unis, le *Food, Drug and Cosmetics Act* (FDCA) et ses règlements d'application, et d'autres lois et règlements régissent entre autres, au niveau fédéral et étatique, la conception de l'instrument médical et son développement, les tests précliniques et cliniques, l'autorisation préalable à la mise sur le marché, l'enregistrement et l'inscription, la fabrication, l'étiquetage, le stockage, la publicité, la promotion, la vente, la distribution, l'exportation et l'importation, et la surveillance post-commercialisation. A moins qu'une dérogation ne soit applicable, les tests de diagnostic médical exigent une autorisation de commercialisation ou une approbation par la FDA avant leur commercialisation. Les deux principaux types d'autorisation de commercialisation par la FDA applicables à un instrument médical sont la notification préalable à la commercialisation, aussi appelée 510(k), et l'autorisation préalable à la mise sur le marché, ou l'autorisation *Premarket Approval Application* (PMA). Le cas échéant, la Société entend prendre la voie de la PMA pour tout diagnostic compagnon développé pour l'anticorps monoclonal candidat.

Si l'utilisation du diagnostic compagnon est essentielle pour une utilisation sûre et efficace d'un médicament ou d'un produit biologique, la FDA exigera généralement l'agrément ou l'autorisation du diagnostic concomitamment à l'agrément du produit thérapeutique. Le 6 août 2014, la FDA a publié la version finale du guide visant le processus de développement et d'autorisation des « dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ». Selon ce guide, pour les nouveaux candidats, un dispositif de diagnostic compagnon et son médicament ou candidat biologique correspondant doivent être concomitamment approuvés ou autorisés par la FDA pour l'utilisation visée sur l'étiquetage du produit thérapeutique.

Le guide publié par la FDA indique également qu'un dispositif de diagnostic compagnon utilisé pour prendre des décisions de traitement lors d'essais cliniques d'un médicament sera généralement considéré comme un dispositif médical expérimental, à moins qu'il soit utilisé pour un usage prévu pour lequel le dispositif médical est déjà approuvé ou autorisé. S'il est utilisé pour prendre des décisions importantes relatives au traitement, telles que la sélection des patients, le dispositif de diagnostic médical sera généralement considéré comme un dispositif risqué selon la réglementation de l'*Investigational Device Exemption* (IDE) de la FDA. Ainsi, le sponsor du dispositif de diagnostic médical sera tenu de se conformer à la réglementation IDE. Selon le guide la FDA, si un dispositif de diagnostic médical et un médicament doivent être étudiés ensemble pour obtenir leurs autorisations respectives; les

deux produits peuvent être étudiés dans la même étude expérimentale, si l'étude répond à la fois aux exigences de la réglementation IDE et *Investigation New Drug* (IND). Le guide prévoit que selon les détails du plan d'étude et des sujets, un sponsor pourra soit soumettre une IND séparément, soit une IND et une IDE ensemble.

Le processus PMA, incluant la collecte de données cliniques et précliniques ainsi que le dépôt et l'examen par la FDA, peut prendre plusieurs années. Cela implique un examen rigoureux de pré-commercialisation au cours duquel le demandeur doit préparer et fournir à la FDA, avec une garantie raisonnable concernant la sécurité et l'efficacité des dispositifs, des informations suffisantes concernant ces dispositifs et ses composants au regard, notamment, de leur conception et de leur processus de fabrication et d'étiquetage. Les demandes PMA font l'objet de frais spécifiques. De plus, les PMA relatifs à certains dispositifs doivent généralement inclure les résultats provenant d'importants essais précliniques ainsi que d'essais cliniques adéquats et suffisamment contrôlés pour établir la sécurité et l'efficacité du dispositif pour chaque indication pour laquelle l'approbation de la FDA est demandée. En particulier, pour un diagnostic, le demandeur doit prouver que le diagnostic produit des résultats reproductibles lorsque le même échantillon est testé à plusieurs reprises par plusieurs utilisateurs et dans plusieurs laboratoires. Dans le cadre de l'examen d'une PMA, la FDA inspectera les installations du fabricant pour vérifier leur conformité avec la *Quality System Regulation* (QSR), qui impose un niveau élaboré de test, de contrôle, de documentation et d'autres gages de qualité. Si les évaluations de la FDA portant à la fois sur la demande PMA et les installations du fabricant sont positives, la FDA produira alors soit un courrier d'approbation soit un courrier d'admissibilité qui contiendra normalement un certain nombre de conditions qui devront être remplies afin de s'assurer de l'approbation finale de la PMA, comme des changements d'étiquetage, des informations spécifiques supplémentaires comme la proposition finale relative à l'étiquetage. Si la FDA considère que les conditions requises ont été satisfaites, la FDA accordera une PMA pour les indications approuvées, qui peuvent par ailleurs être plus restreintes que celles soumises à l'origine par le demandeur. La PMA peut inclure des conditions post approbation que la FDA estimerait nécessaires pour assurer la sécurité et l'efficacité du dispositif et comportant, entre autres choses, des restrictions sur l'étiquetage, la promotion, la vente et la distribution.

Si l'évaluation par la FDA des PMA ou des installations de fabrication n'est pas favorable, la FDA refusera l'approbation de la PMA ou délivrera une lettre de non-approbation. Une lettre de non-approbation précisera les lacunes dans la demande et, si possible, identifiera ce qui est nécessaire pour permettre l'obtention d'une PMA. La FDA peut également estimer que des essais cliniques supplémentaires sont nécessaires, auquel cas l'approbation PMA peut être retardée de plusieurs mois ou plusieurs années, pendant que les essais sont effectués, puis les données présentées dans un avenant à la PMA. Une fois accordée, l'approbation de la PMA peut être retirée par la FDA si la conformité avec les exigences post approbation, les conditions d'approbation ou d'autres normes réglementaires n'est pas maintenue ou en cas de problèmes survenus après la commercialisation initiale. L'approbation de la PMA n'est pas garantie, et la FDA peut finalement répondre à la demande de la PMA par une décision de non-approbation fondée sur des lacunes constatées dans la demande et exiger des essais cliniques supplémentaires ou d'autres données, ce qui peut être long et coûteux à fournir et peut retarder sensiblement l'approbation.

Après la mise sur le marché d'un dispositif, celui-ci reste soumis à des exigences réglementaires importantes. Les dispositifs médicaux ne peuvent être commercialisés que pour les utilisations et les indications qui ont été autorisées ou approuvées. Les fabricants de

dispositifs médicaux doivent également procéder à l'enregistrement et à l'établissement de liste de ces dispositifs auprès de la FDA. Les procédés de fabrication d'un fabricant de dispositifs médicaux et ceux de ses fournisseurs doivent être conformes aux parties applicables de la QSR, qui recouvrent les méthodes et la documentation de la conception, les essais, la production, les processus, les contrôles, le contrôle de qualité, l'étiquetage, l'emballage et l'expédition des instruments médicaux. Les registres des installations nationales et les procédés de fabrication sont soumis à des inspections périodiques et inopinées par la FDA. La FDA peut également inspecter les installations étrangères qui exportent des produits aux Etats-Unis.

Développement de médicaments dans l'Union européenne

Dans l'Union européenne, les futurs produits candidats peuvent également être soumis à des exigences réglementaires strictes. Comme aux Etats-Unis, les médicaments ne peuvent être commercialisés qu'à condition qu'une autorisation de mise sur le marché ait été délivrée par les autorités réglementaires compétentes.

Comme aux Etats-Unis également, les différentes phases de recherche préclinique et clinique dans l'Union européenne sont soumises à d'importants contrôles réglementaires. Même si la directive n°2001/20/CE relative à la conduite d'essais cliniques a cherché à harmoniser le cadre réglementaire des essais cliniques dans l'Union européenne, en définissant des règles communes pour le contrôle et l'autorisation des essais cliniques dans l'UE, les Etats membres ont transposé et appliqué différemment les dispositions de cette directive, ce qui est à l'origine d'importantes variations dans les régimes des différents Etats membres. Pour améliorer le système actuel, une nouvelle réglementation, le règlement n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, a été adopté le 16 avril 2014 et publié au Journal Officiel européen le 27 mai 2014. Ce règlement vise à harmoniser et à rationaliser le processus d'autorisation des essais cliniques, en simplifiant les procédures de déclaration des événements indésirables, en améliorant la supervision des essais cliniques et en renforçant la transparence de ces derniers. Il est entré en vigueur le 16 juin 2014, mais ne s'appliquera pas avant le 28 mai 2016. Jusqu'à cette date, la directive n°2001/20/CE relative à la conduite d'essais cliniques demeure en vigueur. En outre, les dispositions transitoires de ce nouveau règlement donnent aux promoteurs la possibilité de choisir entre les exigences de la directive et celles du règlement pendant un an à compter de l'entrée en vigueur de ce dernier.

Sous le régime actuel, avant qu'un essai clinique puisse être lancé, il doit être approuvé par deux organismes distincts, à savoir les autorités nationales compétentes (ANC) et au moins un comité d'éthique (CE), dans chacun des pays européens dans lesquels l'essai sera mené. Toutes les réactions indésirables graves inattendues suspectées (SUSAR, pour *suspected unexpected serious adverse reactions*), dues au médicament expérimental et survenant pendant l'essai clinique, doivent être déclarées aux ANC et CE de l'État membre dans lequel elles se sont produites.

Processus d'examen et d'approbation des médicaments dans l'Union européenne

Dans l'Espace économique européen (EEE), composé des 28 Etats membres de l'Union européenne, ainsi que de la Norvège, de l'Islande et du Liechtenstein, les médicaments ne peuvent être commercialisés qu'à condition d'avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM). Il existe deux types d'autorisations de mise sur le marché :

- l'AMM communautaire, délivrée par la Commission européenne par le biais de la procédure centralisée, en fonction de l'avis émis par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP), de l'Agence européenne du médicament (EMA) et valide sur l'ensemble du territoire de l'EEE. La procédure centralisée est obligatoire pour certains types de produits, notamment les médicaments biotechnologiques, médicaments pour maladies orphelines, et médicaments contenant un nouveau principe actif indiqué pour le traitement du sida, du cancer, des troubles neurodégénératifs, du diabète et des maladies auto-immunes et virales. Elle est facultative pour les produits contenant un nouveau principe actif n'ayant pas encore été autorisé dans l'EEE, ou pour les produits constituant une importante innovation thérapeutique, scientifique ou technique ou présentant un intérêt pour la santé publique dans l'Union européenne ;
- les AMM nationales, délivrées par les autorités compétentes des Etats membres de l'EEE et couvrant uniquement leur territoire respectif, sont disponibles pour les produits qui ne sont pas concernés par le champ d'application obligatoire de la procédure centralisée. Lorsque la mise sur le marché d'un produit a déjà été autorisée dans un Etat membre de l'EEE, cette AMM nationale peut être reconnue dans d'autres Etats membres à l'aide de la procédure de reconnaissance mutuelle. Si le produit n'a reçu d'AMM nationale dans aucun Etat membre au moment de la demande, il peut être autorisé simultanément dans plusieurs Etats membres grâce à la procédure décentralisée. Dans le cadre de cette dernière, un dossier identique est soumis aux autorités compétentes de chacun des Etats membres dans lesquels l'AMM est recherchée, dont l'un est sélectionné par le demandeur pour agir en tant qu'Etat membre de référence (EMR). Les autorités compétentes de l'EMR préparent un rapport d'évaluation, un résumé des caractéristiques du produit (RCP), une notice et un étiquetage préliminaires, qui sont envoyés aux autres Etats membres (appelés « Etats membres concernés ou EMC ») pour approbation. Si les EMC ne soulèvent aucune objection, fondée sur l'éventualité d'un risque grave pour la santé publique, concernant l'évaluation, le RCP, l'étiquetage ou le conditionnement proposés par l'EMR, une AMM nationale est octroyée pour le produit dans tous les Etats membres (c'est- à-dire l'EMR et les EMC).

En vertu des procédures décrites ci-dessus, avant l'octroi de l'AMM, l'EMA ou les autorités compétentes des Etats membres de l'EEE évaluent la balance bénéfice/risque du produit sur la base de critères scientifiques relatifs à sa qualité, sa sécurité et son efficacité.

Remboursement

La vente des produits dépendra, en partie, de la mesure dans laquelle, une fois approuvés, ils seront couverts et remboursés par des tiers payeurs, tels que les programmes de santé gouvernementaux, les assurances commerciales et les organismes de gestion intégrée des soins de santé. Ces tiers payeurs réduisent de plus en plus le remboursement des médicaments et services médicaux. Le processus consistant à déterminer si un tiers payeur assurera la couverture d'un médicament est généralement indépendant du processus de détermination de son prix ou d'établissement du taux de remboursement qu'un tiers payeur versera pour ce médicament une fois la couverture approuvée. Les tiers payeurs peuvent limiter la couverture à des médicaments spécifiques, inclus sur une liste approuvée, également appelée « formulaire », qui peut ne pas inclure tous les médicaments approuvés pour une indication donnée.

Afin d'assurer la couverture et le remboursement de tout produit candidat dont la mise sur le marché est susceptible d'être approuvée, il est possible que la Société doive mener des études pharmaco-économiques coûteuses pour démontrer le besoin médical et la rentabilité du produit candidat, outre les coûts requis pour obtenir l'approbation de la FDA et les autres approbations réglementaires comparables. Que la Société mène ou non ces études, ses produits candidats pourraient ne pas être considérés comme étant des médicaments nécessaires ou rentables. La décision d'un tiers payeur d'assurer la couverture d'un médicament ne signifie pas qu'un taux de remboursement adéquat sera approuvé. Par ailleurs, la détermination d'un tiers payeur à assurer la couverture d'un produit ne garantit nullement la prise d'une décision identique et un remboursement adéquat du médicament par d'autres tiers payeurs. Le tiers payant peut ne pas être suffisant pour permettre à la Société de maintenir des prix assez élevés en vue d'un retour sur investissement satisfaisant en ce qui concerne le développement du produit.

La maîtrise des coûts des soins de santé est devenue l'une des priorités des gouvernements étatiques et fédéraux et le prix des médicaments a concentré les efforts en la matière. Le gouvernement américain, les assemblées législatives des Etats et les gouvernements d'autres pays ont fait preuve d'un grand intérêt envers la mise en œuvre de programmes de maîtrise des coûts, notamment le contrôle des prix, les restrictions en matière de remboursement et les exigences de substitution générique. L'adoption de mesures de contrôle des prix et de maîtrise des coûts, ainsi que l'adoption de politiques plus restrictives dans des juridictions dans lesquelles des contrôles et mesures existent déjà, pourrait limiter les revenus nets et les résultats de la Société. La diminution du remboursement par des tiers payeurs d'un produit candidat ou une décision par un tiers payeur de ne pas le couvrir pourrait réduire le recours à ce produit par les médecins et avoir un effet négatif considérable sur les ventes, le résultat d'exploitation et la situation financière de la Société.

Par exemple, l'ACA, promulguée en mars 2010, devrait avoir d'importantes répercussions sur l'industrie de la santé. Elle devrait étendre la couverture pour les personnes non assurées, tout en plafonnant les dépenses de santé globales. En ce qui concerne les produits pharmaceutiques, entre autres, cette loi devrait étendre et accroître les réductions accordées par l'industrie pour les médicaments couverts par les programmes Medicaid et elle modifie les exigences de couverture en vertu du programme Medicare partie D. La Société ne peut pas anticiper les répercussions de l'ACA sur les laboratoires pharmaceutiques, car la plupart des réformes prévues par la loi requièrent la promulgation de réglementations détaillées mettant en œuvre des dispositions législatives, ce qui n'a pas encore eu lieu.

D'autres modifications législatives ont été proposées et adoptées aux Etats-Unis depuis l'adoption de l'ACA. Le 2 août 2011, le *Budget Control Act* (loi de contrôle budgétaire) de la même année, entre autres, a créé des mesures de réduction des dépenses par le Congrès. Le « Supercomité » de réduction des déficits aux Etats-Unis (*Joint Select Committee on Deficit Reduction*), chargé de recommander une réduction des déficits cible d'au moins 1200 milliards de dollars entre 2013 et 2021, n'est pas parvenu à atteindre les objectifs fixés, ce qui a déclenché, en vertu de la loi, la mise en œuvre automatique de réductions des dépenses liées à différents programmes gouvernementaux. Il s'agit notamment de réductions globales des versements Medicare aux prestataires d'un maximum de 2 % par exercice fiscal, à compter d'avril 2013. Le 2 janvier 2013, Barack Obama a promulgué l'*American Taxpayer Relief Act* (ATRA, loi d'allégement fiscal) de 2012, qui retardait de deux mois supplémentaires les coupes budgétaires mandatées par les dispositions de « séquestration » du *Budget Control Act* de 2011. L'ATRA, entre autres, a également réduit les paiements Medicare versés à différents

prestataires, notamment les hôpitaux, les centres d'imagerie et les centres anticancéreux, et étendu le délai de prescription du recouvrement par le gouvernement des paiements excédentaires versés aux prestataires de trois à cinq ans. Il est prévisible que d'autres mesures réformatrices du système de santé fédéral seront adoptées à l'avenir, qui pourraient limiter les sommes que les gouvernements étatiques et fédéraux verseront pour les médicaments et services médicaux et, à leur tour, réduire considérablement la valeur projetée de certains projets de développement et la rentabilité de la Société.

Par ailleurs, dans certains pays, le prix proposé pour un médicament doit être approuvé avant sa mise sur le marché en toute légalité. Les exigences régissant la tarification des médicaments varient considérablement d'un pays à l'autre. Par exemple, l'Union européenne propose différentes options permettant à ses Etats membres de restreindre l'éventail de médicaments remboursés par leur système d'assurance-maladie national et de contrôler les prix des médicaments à usage humain. Un État membre peut approuver un prix spécifique pour le médicament ou adopter un système de contrôles directs ou indirects sur la rentabilité du laboratoire mettant le médicament sur le marché. En France, par exemple, l'accès effectif au marché suppose que les futurs produits soient pris en charge par les hôpitaux (par le biais d'un accord pour les communautés locales) ou remboursés par la Sécurité sociale. Le prix des médicaments est négocié avec le Comité économique des produits de santé (CEPS). Il n'existe aucune garantie que tout pays ayant mis en œuvre des contrôles des prix ou des plafonds de remboursement pour les médicaments de la Société autorisera des accords de tarification et de remboursement favorables pour l'un de ses produits candidats, quel qu'il soit. Historiquement, les produits lancés dans l'Union européenne ne suivent pas les structures tarifaires américaines et les prix tendent généralement à être nettement inférieurs.

Autres lois relatives aux soins de santé et exigences de conformité

Les activités envisagées dans le futur par la Société aux Etats-Unis et ses futurs accords avec les investigateurs cliniques, les prestataires de soins, les consultants, les tiers payeurs et les patients peuvent l'exposer à des lois fédérales et étatiques en matière de fraude et d'abus largement applicables et à d'autres lois relatives aux soins de santé. Ces lois peuvent affecter, entre autres, la recherche, les propositions de vente, les actions marketing et les programmes pédagogiques autour de ses produits candidats obtenant une AMM. Les lois susceptibles d'influer sur la capacité de la Société à mener ses opérations incluent, entre autres :

- l'*Anti-Kickback Statute* (loi fédérale anticorruption) qui interdit notamment aux personnes de solliciter, de recevoir, d'offrir ou de verser une rémunération (dont tout pot-de-vin, tout dessous-de-table ou toute réduction), en toute connaissance de cause et de plein gré, directement ou indirectement, en espèces ou en nature, pour induire, récompenser ou en retour de la recommandation d'une personne, ou l'achat, la location, la commande ou la recommandation d'un article, d'un bien, d'une installation ou d'un service remboursable en vertu d'un programme fédéral de soins de santé, tel que les programmes Medicare et Medicaid ;
- les lois civiles et pénales relatives aux fausses allégations et les lois civiles relatives aux sanctions pécuniaires, qui imposent des pénalités et déclenchent des mesures de dénonciation civile à l'encontre de personnes et d'organisations pour, entre autres, présenter, en toute connaissance de cause, ou entraîner la présentation d'allégations de paiement de la part de Medicare, de Medicaid ou d'autres tiers payeurs, qui sont fausses ou frauduleuses, ou faire une fausse déclaration ou un faux enregistrement pour le paiement d'une fausse allégation ou éviter, diminuer ou dissimuler une

obligation de verser de l'argent au gouvernement fédéral, notamment, fournir des factures ou des informations de codage inexactes aux clients ou promouvoir un médicament hors AMM ;

- le *Health Insurance Portability and Accountability Act* (HIPAA, loi fédérale sur la transférabilité et la redevabilité des régimes d'assurance-maladie) de 1996, qui a créé de nouvelles lois pénales fédérales interdisant l'exécution d'un plan visant à frauder tout régime d'assurance-maladie ou à falsifier, dissimuler ou couvrir, en toute connaissance de cause et de plein gré, un fait important ou produire de fausses déclarations concernant des questions de santé ;
- le *Physician Payments Sunshine Act* (loi fédérale assurant la transparence des rémunérations perçues par les médecins), promulgué dans le cadre de l'ACA, qui requiert que les fabricants de médicaments, dispositifs, produits biologiques et fournitures médicales couverts suivent et déclarent, tous les ans, les rémunérations versées aux CMS et d'autres transferts de valeur en faveur de médecins ou de CHU et certains intérêts en matière de propriété ou d'investissements détenus par des médecins ou les membres de leur famille proche ;
- l'HIPAA, tel qu'amendé par le *Health Information Technology and Clinical Health Act* (HITECH, loi sur l'informatique de la santé au service de la santé économique et clinique) et ses règlements d'application, qui imposent certaines obligations aux organisations couvertes et à leurs associés en matière de confidentialité, de sécurité et de transmission des informations de santé personnellement identifiables ; et
- les lois étatiques équivalant à chacune des lois fédérales énumérées ci-dessus, notamment les lois étatiques anticorruption et relatives aux fausses allégations, qui peuvent s'appliquer à des articles ou services remboursés par tout tiers payeur, notamment des assureurs commerciaux; les lois étatiques relatives à la transparence ou à la mise sur le marché applicables aux fabricants, dont le champ d'application peut s'avérer plus vaste que les exigences fédérales; les lois étatiques qui exigent que les entreprises biopharmaceutiques se conforment aux recommandations de conformité facultatives du secteur biopharmaceutique et aux recommandations de conformité pertinentes promulguées par le gouvernement fédéral, ainsi que les lois étatiques régissant la confidentialité et la sécurité des informations de santé dans certaines circonstances. La plupart de ces lois diffèrent les unes des autres de manière significative et peuvent ne pas avoir le même effet que l'HIPAA, ce qui rend les efforts de conformité plus complexes.

L'ACA a élargi le champ d'application des lois fédérales relatives à la fraude et aux abus, entre autres, en modifiant l'exigence d'intention de l'*Anti-Kickback Statute* fédéral et les lois pénales fédérales relatives à la fraude au système de santé applicables.

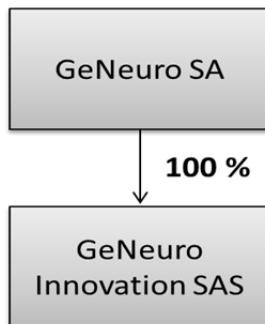
Conformément à cet amendement législatif, il est désormais inutile qu'une personne ou une organisation ait connaissance de cette loi ou fasse preuve d'une intention spécifique de l'enfreindre pour la violer. Par ailleurs, l'ACA stipule que le gouvernement peut faire valoir qu'une déclaration comprenant des articles ou services obtenus à la suite d'une violation de l'*Anti-Kickback Statute* fédéral constitue une allégation fausse ou frauduleuse pour l'application du *False Claims Act* (loi pénale relative aux fausses allégations) ou de la loi pénale sur les sanctions pécuniaires.

Les efforts à déployer pour garantir la conformité des accords commerciaux que la Société a ou entend conclure avec des tiers aux lois relatives aux soins de santé applicables impliqueront des frais considérables. Il est possible que les autorités gouvernementales concluent que ses pratiques commerciales peuvent ne pas être conformes aux lois, aux réglementations ou à la jurisprudence actuelles ou futures, notamment les lois relatives à la fraude et aux abus et d'autres lois relatives aux soins de santé. S'il était déterminé que les activités de la Société enfreignaient l'une de ces lois, quelle qu'elle soit, ou tout autre réglementation gouvernementale pouvant s'appliquer à sa situation, elle pourrait s'exposer à d'importantes pénalités administratives, civiles ou pénales, à des dommages, à des amendes, à un reversement des bénéfices réalisés, à des incarcérations individuelles, à l'exclusion des régimes d'assurance-maladie à financement public, notamment des programmes Medicare et Medicaid, et à la restriction ou à la restructuration de ses activités. S'il était découvert que les médecins, d'autres prestataires de soins ou organisations avec lesquels la Société prévoit de collaborer ne respectaient pas les lois en vigueur, ils pourraient s'exposer à des sanctions administratives, civiles ou pénales, notamment l'exclusion des régimes d'assurance-maladie à financement public.

CHAPITRE 7

ORGANIGRAMME

7.1 ORGANIGRAMME



7.2 FILIALES ET PARTICIPATIONS

La Société détient une filiale à 100% (en capital et droits de vote), basée à Lyon et sa succursale à (74160) Archamps, France.

GeNeuro Innovation, créée en décembre 2009 et immatriculée en 2010, est une société par actions simplifiée de droit français dont le siège social est sis au 60 avenue Rockefeller à (69008) Lyon.

L'objet social de GeNeuro Innovation est la recherche et le développement, notamment sur le plan expérimental de modèles ou produits utilisés, en particulier, à des fins de thérapie, dans le domaine de la santé ainsi que la fourniture de prestations de services dans le cadre de ses travaux de recherche et de développement.

GeNeuro Innovation exploite une succursale à Archamps (France) depuis 2010.

7.3 RESTRUCTURATIONS

Néant.

CHAPITRE 8

PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

8.1 SITES INDUSTRIELS, PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS

Les locaux utilisés par la Société sont occupés :

- Au 18 chemin des Aulx, CH 1228 Plan les Ouates (Canton de Genève), Suisse
- Au Lyon Bioparc – 60 avenue Rockefeller – 69008 Lyon – France
- Au Bâtiment Forum 1 – 260, avenue Marie Curie – Archamps Technopôle – 74166 Saint Julien en Genevois Cedex – France

Les locaux occupés par GeNeuro sont loués dans le cadre d'un bail commercial conclu avec un tiers sans lien avec la Société et ses dirigeants et comprennent une surface de 213 m² au second étage du Bâtiment 18 du Centre des Technologies Nouvelles et comprennent 5 places de parking couverts. Ces locaux comprennent un laboratoire équipé pour permettre la réalisation de travaux de biologie. Le bail a été conclu le 16 février 2009 pour une durée initiale de 5 ans, renouvelé pour une durée de 5 ans jusqu'au 15 avril 2019 avec faculté de résiliation à l'échéance, avec un préavis de 6 mois. Les charges de location annuelles se sont établies en 2015 à 63 K€ (67 KCHF) HT.

La filiale de GeNeuro, GeNeuro Innovation occupe en France des bureaux sis au Lyon Bioparc d'une surface de 41m². La société a signé un contrat de bail avec prise d'effet au 16 décembre 2013 avec faculté de résiliation triennale. La charge de location annuelle est de 8 K€ HT pour 2015. GeNeuro Innovation occupe au travers de son établissement secondaire sis à Archamps, en France, un laboratoire de 62 m² au terme d'une convention d'occupation précaire pour une durée initiale de 23 mois et prolongée par avenant, en juillet 2015, jusqu'au 31 juillet 2016. GeNeuro Innovation a par ailleurs accès à des laboratoires au sein de la faculté de médecine de Lyon situés à proximité du siège de cette société.

Afin de pouvoir accueillir de nouveaux collaborateurs, GeNeuro a loué à compter de l'été 2015, de façon provisoire, à la Fondation Eclosion, 140m² de surface de bureaux complémentaire dans le même bâtiment. Cette location a fait l'objet d'un contrat de bail précaire jusqu'au 30 septembre 2016, résiliable avec préavis de 3 mois. Les charges de location se sont établies à un montant de 74 K€ (79 KCHF) HT sur une base annuelle. A terme, la Société envisage de contracter un bail pour une surface supérieure pour accueillir les nouveaux collaborateurs qu'elle anticipe de recruter.

Les actifs non financiers que la Société possède actuellement sont principalement constitués des équipements d'un laboratoire équipé sur son site de Genève, ses autres immobilisations étant constituées d'équipements administratifs et informatiques.

8.2 QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES POUVANT INFLUENCER L'UTILISATION, FAITE PAR LA SOCIETE, DE SES IMMOBILISATIONS CORPORELLES

La nature des activités actuelles de la Société n'entraîne pas de risque significatif pour l'environnement.

CHAPITRE 9

EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT

Le lecteur est invité à lire les informations et commentaires qui suivent et qui sont relatifs à la situation financière et aux résultats de la Société et de sa filiale avec l'ensemble du Prospectus et notamment les états financiers du Groupe et leurs annexes établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 reproduits avec leurs annexes au Chapitre 20 du Prospectus.

Les commentaires sur les comptes présentés aux Chapitres 9 « Examen de la situation financière et du résultat » et 10 « Trésorerie et capitaux » du Prospectus sont établis sur la seule base des comptes consolidés établis en normes IFRS, telles que publiées par l'IASB, insérés au Chapitre 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société » du Prospectus.

9.1 SITUATION FINANCIERE

9.1.1 Présentation générale

GeNeuro est une société biopharmaceutique de stade clinique qui se concentre sur le développement de nouvelles thérapies pour les pathologies liées aux rétrovirus endogènes humains (Human Endogenous Retroviruses ou HERV), dont les pathologies des maladies du système nerveux central et d'autres maladies potentiellement induites par les HERV. Elle se concentre depuis sa création sur le développement de traitements nouveaux contre la sclérose en plaques (SEP). Le candidat thérapeutique le plus avancé de GeNeuro, le GNbAC1, est un anticorps monoclonal humanisé qui neutralise une protéine du HERV dénommée MSRV-Env, cette dernière ayant été identifiée comme un facteur potentiellement clé dans l'alimentation des composantes inflammatoires et neurodégénératives de la SEP. La Société estime que le GNbAC1 est le premier produit contre un facteur supposé causal de la SEP et qu'il a, à ce titre, le potentiel d'offrir un traitement sûr et efficace qui n'affecte pas le système immunitaire du patient et qui pourrait freiner ou même stopper la progression de la maladie dans toutes les formes de la SEP.

La Société a été immatriculée le 6 février 2006 et a créé en 2009 une filiale française, GeNeuro Innovation, pour conduire des travaux de recherche.

A ce stade, les activités de recherche et développement ont mobilisé l'essentiel des ressources du Groupe, qui a ainsi consacré entre 2012 et 2015 environ 75 % de ses ressources financières aux travaux de recherche et développement. Les travaux de recherche et études précliniques et cliniques ont conduit la Société à signer en novembre 2014 un contrat de collaboration de développement avec Servier et d'option pour une licence dans le traitement de la sclérose en plaques, en novembre 2014 (voir Chapitre 22 « Contrats importants » de la première partie du Prospectus).

Depuis sa création, le Groupe a été financé essentiellement par des augmentations de capital successives, dont une augmentation de capital réalisée par conversion d'un emprunt convertible en 2013. Le Groupe a également bénéficié de subventions de recherche, notamment auprès de Bpifrance (anciennement OSEO) et de l'Union Européenne dans le cadre du programme *Psych-Aid*, ainsi que du CIR pour les travaux conduits par sa filiale française.

Le Groupe n'ayant qu'une activité unique de recherche et développement, les activités du Groupe au cours des différentes périodes présentées sont regroupées sous un poste unique : « recherche et développement de produits pharmaceutiques ».

9.1.2 Principaux facteurs ayant une incidence sur l'activité et les résultats du Groupe

Eu égard au stade de développement du Groupe, les résultats historiques reflètent principalement les dépenses de recherche et développement de son produit GNbAC1.

Les principaux facteurs ayant une incidence sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives sont :

- l'ampleur des programmes de recherche et développement, le respect de leurs calendriers d'avancement et les opportunités de développement de nouvelles indications ;
- la génération de nouvelles données précliniques et cliniques permettant de confirmer le potentiel thérapeutique de la neutralisation des rétrovirus endogènes humains ;
- la capacité du Groupe à lever de nouveaux financements pour la conduite de ses opérations, dont les financements par capitaux propres et subventions de recherche ;
- la poursuite du contrat de développement collaboratif avec Servier relatif au GNbAC1 dans l'indication de la sclérose en plaques et le versement des paiements d'étapes associés ;

9.1.3 Résumé des principes et méthodes comptables clés

Les états financiers du Groupe pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 reproduits avec leur annexes au Chapitre 20 du Prospectus ont été établis conformément aux normes IFRS telles que publiées par l'IASB. Ces états financiers ont été préparés conformément au principe du coût historique sauf pour les instruments financiers évalués à leur juste valeur.

Dans le cadre de la préparation des états financiers du Groupe conformément aux normes IFRS, la Société a procédé à des jugements et des estimations qui pourraient influer sur les montants présentés au titre des actifs et des passifs à la date d'établissement des comptes, et sur les montants présentés au titre des produits et des charges de la période. Ces estimations ont été faites par la direction de la Société sur la base de l'hypothèse de la continuité d'exploitation en fonction des informations disponibles au moment où ces jugements et estimations ont été formulés. Ces estimations sont évaluées de façon continue et se fondent sur l'expérience passée ainsi que divers autres facteurs jugés raisonnables qui constituent la base des appréciations de la valeur comptable des éléments d'actif et de passif. Les estimations peuvent être révisées si les circonstances sur lesquelles elles sont fondées évoluent ou à la suite de nouvelles informations. Les résultats réels peuvent sensiblement différer de ces estimations si les hypothèses ou les conditions venaient à changer.

La Société estime que les estimations ou jugements les plus significatifs dans la préparation des états financiers sont décrits ci-dessous. Pour une description plus détaillée des principes

et méthodes comptables appliqués par le Groupe, voir la note 2 des états financiers consolidés figurant au Chapitre 20 de la première partie du présent Prospectus.

Reconnaissance des produits de contrats de collaboration

Les travaux de recherche et études précliniques et cliniques ont conduit la Société à signer en novembre 2014 avec Servier un contrat de collaboration de développement et d'option pour une licence relative à son candidat-médicament GNbAC1 dans le traitement de la sclérose en plaques.

Les produits provenant de contrats de collaboration peuvent inclure la perception de droits de licence non remboursables, de paiements d'étape et de paiements au titre de la recherche et du développement.

Les paiements initiaux sont comptabilisés en produits lorsqu'ils sont facturés, si ledit paiement est un droit non remboursable pour accéder à la technologie et que la Société n'a presque aucune obligation contractuelle d'exécuter des travaux de développement postérieurement à la signature. Lorsque le Groupe a des obligations postérieures de performance, les droits et les paiements non remboursables sont comptabilisés en produits en fonction de l'exécution de l'obligation de performance et la réalité économique du contrat.

Les paiements d'étape sont évalués au cas par cas et sont comptabilisés dans le compte de résultat à la livraison des produits et/ou la fourniture des services concernés.

Pour les paiements relatifs à des services échelonnés dans le temps, la Société comptabilise les produits au cours de la période d'exécution au fur et à mesure que les coûts sont encourus. Les paiements d'étape qui ne sont pas soumis à des obligations subséquentes sont enregistrés dans le trimestre au cours duquel le paiement est reçu.

Les produits générés par les accords de collaboration sont comptabilisés au poste « Produits ».

Immobilisations incorporelles

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement sont comptabilisés en charges lorsqu'ils sont encourus. Les frais engagés sur des projets de développement sont comptabilisés en immobilisations incorporelles lorsque les critères suivants sont remplis :

- il est techniquement possible d'achever l'immobilisation incorporelle afin qu'elle soit disponible pour l'utilisation ou la vente ;
- la direction envisage d'achever l'immobilisation incorporelle, de l'utiliser ou de la vendre ;
- il y a une possibilité d'utiliser ou de vendre l'immobilisation incorporelle ;
- il peut être démontré que l'immobilisation incorporelle générera des avantages économiques futurs probables ;

- les ressources techniques, financières et autres ressources adéquates nécessaires à l'achèvement du développement, à l'utilisation ou à la vente de l'immobilisation incorporelle sont disponibles ;
- les dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle au cours de son développement peuvent être mesurées de façon fiable.

Selon la direction de la Société et en raison des incertitudes inhérentes au développement des produits du Groupe, les critères requis pour que les coûts de développement soient reconnus comme un actif, tel que défini par IAS 38, « Immobilisations incorporelles », ne sont pas remplis.

En conséquence, les frais internes de développement engagés (principalement composés du coût des expérimentations précliniques, des essais cliniques et du coût de production du GNbAC1) sont comptabilisés dans la catégorie des « Frais de recherche et développement » au moment où ils sont encourus.

Licences

Les immobilisations incorporelles sont essentiellement constituées des droits de licences acquis auprès de bioMérieux en 2006 dans le seul but de développer, de fabriquer et de vendre des produits couverts par les brevets de bioMérieux (voir note 19.4 de l'annexe aux états financiers consolidés du Groupe figurant au chapitre 20 de la première partie du présent Prospectus).

Les licences acquises par la Société pour accéder à la propriété intellectuelle sont comptabilisées en immobilisations incorporelles. L'amortissement de ces licences commencera lors de l'autorisation de mise sur marché des produits concernés.

Subventions et aides publiques

Les aides accordées par des entités publiques sont comptabilisées dès lors qu'il y a une assurance raisonnable que l'entité se conformera aux conditions attachées à l'octroi des subventions.

Les subventions octroyées par des entités publiques sont comptabilisées en diminution des dépenses de R&D, en tenant compte du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges et des produits.

Eu égard au caractère innovant du candidat-médicament GNbAC1 du Groupe, celui-ci bénéficie, via sa filiale GeNeuro Innovation située en France, de subventions et aides publiques ayant vocation à financer les efforts de recherche et développement ou le recrutement de personnel spécifique et notamment :

- **le Crédit d'Impôt Recherche (« CIR »)**

Le CIR est accordé, sous conditions, aux sociétés installées en France dans le but de favoriser la recherche scientifique et technique. Les entreprises dont les dépenses répondent aux critères requis reçoivent un crédit d'impôt qui (i) peut être déduit de l'impôt sur le résultat dû au titre de l'année où il a été octroyé, ainsi que pour les trois exercices suivants ou, (ii) dans

certaines circonstances, il peut également être remboursé à la société pour sa part excédentaire.

Bénéficiaire du CIR, le Groupe considère que ce crédit d'impôt recherche octroyé par l'Etat français est une subvention publique compte tenu du fait que ledit crédit est reçu indépendamment des paiements d'impôts du Groupe. Le Groupe comptabilise donc cette créance dans les autres créances courantes, étant donné le délai de remboursement attendu. Les CIR sont présentés dans le compte de résultat consolidé dans les subventions de recherche et de développement.

- **le Crédit d'Impôt pour la Compétitivité et l'Emploi (« CICE »)**

Le CICE est accordé aux sociétés installées en France afin de favoriser l'emploi. Les montants de CICE sont comptabilisés en diminution des charges du personnel.

- **l'avance remboursable OSEO**

Une avance remboursable a été octroyée à la filiale GeNeuro Innovation par OSEO (devenu Bpifrance) en septembre 2011, afin d'accompagner financièrement le Groupe dans la conduite d'un essai clinique et du développement d'un test diagnostic dans la pathologie de la polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).

Aux 31 décembre 2013, 2014 et 2015, cette avance remboursable a été comptabilisée comme dette financière non courante pour des montants représentant respectivement 176 K€, 169 K€ et 176 K€. L'échéancier de remboursement est décrit dans la note 10.1 de l'annexe aux états financiers du Groupe figurant au Chapitre 20 de la première partie du présent Prospectus.

Évaluation des options d'achat d'actions attribuées aux salariés, aux dirigeants et aux prestataires externes

La détermination de la juste valeur des paiements attribués aux salariés, aux dirigeants et aux prestataires externes fondés sur des actions repose sur le modèle Black & Scholes de valorisation d'options prenant en compte des hypothèses sur des variables complexes et subjectives. Ces variables comprennent notamment la valeur des actions de la Société, la volatilité attendue du cours de l'action sur la durée de vie de l'instrument et le comportement actuel et futur des détenteurs de ces instruments. Il existe un risque inhérent élevé de subjectivité découlant de l'utilisation d'un modèle de valorisation d'options dans la détermination de la juste valeur des paiements fondés sur des actions conformément à la norme IFRS 2.

La juste valeur des options est ainsi mesurée en prenant en compte les hypothèses de valorisation suivantes qui sont exposées à la note 9 des états financiers consolidés :

- Le prix de l'option utilisé est égal au prix de souscription de l'investisseur ou est calculé en référence à des évaluations internes;
- Le taux sans risque se base sur la durée de vie moyenne des instruments;
- La volatilité est estimée par référence à un échantillon de sociétés cotées en bourse dans le secteur de la biotechnologie, à la date d'octroi des instruments, et sur une période équivalente à la durée de vie de l'option.

Le tableau ci-dessous récapitule les hypothèses retenues pour le calcul de la juste valeur des options d'achat d'actions selon IFRS 2 au titre des trois exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 :

Attributions	Nombre d'options émises / d'actions attribuées ayant une période de restriction	Prix d'exercice en CHF	Période d'exercice	Volatilité	Taux sans risque	Valorisation d'une option / action, à la date d'attribution selon IFRS2 (Black&Scholes)
Options d'achat d'actions 08/2009	5.000	0.10 CHF	Indéfinie	52.2%	1.23%	6.50
Options d'achat d'actions 04/2010	61.500	8.00 CHF	5 ans	50.5%	1.11%	2.92
Options d'achat d'actions 04/2013	1.500	8.00 CHF	5 ans	50.3%	0.05%	2.81
Actions ordinaires de catégorie C attribuées à des administrateurs 11/2015	22.500	N/A	N/A	N/A	N/A	27.99

La charge comptabilisée conformément à la norme IFRS 2 pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 s'est élevée respectivement à 25 K€, 7 K€ et 164 K€.

9.1.4 Présentation des principaux postes du compte de résultat consolidé

9.1.4.1 Chiffres d'affaires et produits opérationnels

Compte tenu du stade de développement clinique de sa thérapie la plus avancée, le Groupe ne réalise pas de chiffre d'affaires à ce jour.

Les activités de recherche et développement du Groupe, compte tenu des besoins financiers importants qu'elles impliquent, ont généré des pertes opérationnelles sans toutefois constater en contrepartie l'enregistrement de revenus d'exploitation avant la signature d'accords de partenariat ou de licence générant le paiement de sommes forfaitaires ou de redevances.

Ainsi, la Société a reçu en décembre 2014 un premier paiement de 8 millions d'euros, générant un produit opérationnel de 7,26 millions d'euros sur l'exercice 2014 et 0,74 million d'euros sur l'exercice 2015 au titre du contrat de collaboration de développement et d'option pour une licence signé en novembre 2014 avec Servier (voir Chapitre 22 « Contrats importants » du Prospectus). La comptabilisation de ce premier paiement a été réalisée en 2014 et 2015 en répartissant le paiement initial entre :

- les travaux conduits en 2015 à la demande de Servier dans le cadre de la période couverte jusqu'à l'exercice de l'Option 1 prévue au contrat de collaboration et de développement. Un montant correspondant au coût de ces travaux (devisés à un total de 0,74 million d'euros) a été comptabilisé en produit constaté d'avance au 31 décembre 2014 et a été comptabilisé en 2015 en fonction de l'avancement des travaux concernés, représentant 0,74 million d'euros sur l'exercice 2015 ; et
- le solde, soit 7,26 millions d'euros représentant la partie rémunérant l'octroi de l'Option 1, a été comptabilisé en 2014 en application de la norme comptable IAS 18 paragraphe 14.

La Société a également reçu des premiers paiements d'étape de 17,5 millions d'euros en décembre 2015, générant un produit opérationnel de 1,8 million d'euros au cours de l'exercice 2015 au titre du contrat de collaboration de développement et d'option pour une licence signé en novembre 2014 avec Servier. La comptabilisation de ce paiement d'étape

sera réalisée entre 2015 et les années suivantes en fonction de l'exécution de l'obligation de performance et de la réalité économique du contrat.

9.1.4.2 *Recherche et développement*

La Société conduit des activités de recherche et développement sur les thérapies associées à la présence de rétrovirus endogènes humains, avec comme indication première la sclérose en plaques.

Au cours des années présentées ci-dessous, la Société a consacré une part importante de ses ressources au développement de ces thérapies. Les frais de recherche et développement sont détaillés en note 14 des états financiers annuels et en note 9 des états financiers semestriels figurant au Chapitre 20 de la première partie du Prospectus.

Selon IAS 38, les frais de développement ne peuvent être comptabilisés en immobilisations incorporelles que si la Société peut démontrer la satisfaction de six critères d'immobilisation (décris à la section 9.1.3 ci-dessus). La Société estime que ces critères ne sont pas réputés remplis à ce stade. Par conséquent, les frais de développement internes, principalement composés des coûts des études précliniques et cliniques, sont comptabilisés en charges, sur la ligne Frais de recherche et développement, dès lors qu'ils sont encourus.

Les principales dépenses de recherche et développement sont :

- les coûts de recherche et de conduite d'études précliniques et cliniques du GNbAC1 dans l'indication de la sclérose en plaques ;
- les coûts de développement et de production de son anticorps monoclonal GNbAC1 aux normes GMP ;
- les charges de personnel des membres de l'équipe de recherche et développement ;
- des frais de protection de la propriété intellectuelle.

Les candidats-médicaments à des stades avancés de développement clinique ont généralement des coûts de développement plus élevés que ceux dans les premiers stades de développement clinique, principalement en raison de l'augmentation de la taille et de la durée de ces essais cliniques. La Société prévoit que ses dépenses de recherche et développement vont continuer à augmenter dans la mesure où elle entend initier des essais cliniques pour certains candidats-médicaments tout en poursuivant les étapes ultérieures de développement clinique du GNbAC1 dans l'indication de la SEP.

9.1.4.3 *Frais généraux et administratifs*

Les frais généraux et administratifs sont principalement constitués :

- des rémunérations du personnel administratif ;
- des honoraires de conseils extérieurs ;
- des frais généraux pour la location des bureaux et frais courants de gestion de la Société dont les frais de déplacement.

La Société maintient une politique stricte d’engagement de frais, notamment frais généraux et administratifs, afin de consacrer l’essentiel de ses ressources financières à ses développements précliniques et cliniques.

9.1.4.4 Charges et produits financiers

Le résultat financier est essentiellement composé :

- de produits d’intérêts sur les dépôts à terme ;
- de charges d’intérêts liés aux emprunts convertibles en 2013 ;
- de gains et pertes de change à l’occasion des paiements réglés en devises au bénéfice de prestataires étrangers.

9.2 COMPARAISON DES COMPTES DES TROIS DERNIERS EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2013, 2014 ET 2015

9.2.1 Formation du résultat opérationnel et du résultat net

COMPTE DE RESULTAT SIMPLIFIÉ (en milliers d'EUR)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
	Audité 12 mois	Audité 12 mois	Audité 12 mois
Produits	2,539.3	7,305.5	21.1
Frais de recherche et développement, net	(4,965.3)	(3,643.1)	(2,651.3)
Frais généraux et administratifs	(1,896.7)	(1,461.4)	(721.0)
Charges opérationnelles	(6,862.0)	(5,104.5)	(3,372.3)
Résultat opérationnel	(4,322.7)	2,201.0	(3,351.2)
Résultat net	(4,487.2)	1,776.4	(3,498.8)

9.2.1.1 Chiffre d'affaires et autres produits

Compte tenu du stade de développement de son produit, la Société n’a pas réalisé de chiffre d’affaires au cours des exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015.

Produits (en milliers d'EUR)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
	Audité 12 mois	Audité 12 mois	Audité 12 mois
Produits	2,539.3	7,305.5	21.1
Total Produits	2,539.3	7,305.5	21.1

La Société a toutefois conclu un contrat de développement collaboratif avec Servier en novembre 2014 relatif au GNbAC1 dans l’indication de la sclérose en plaques (voir Chapitre 22 « Contrats importants » du Prospectus). A ce titre, la Société a reçu en décembre 2014 un premier paiement de 8 millions d’euros, générant un produit opérationnel de 7,3 millions d’euros au cours de l’exercice 2014, comptabilisé sous « Autres Produits ». Ce produit correspond à la partie du paiement rémunérant l’octroi de l’Option 1, comptabilisée en 2014 en application de la norme comptable IAS 18 paragraphe 14. Le solde de 0,7 million d’euros a été comptabilisé au cours de l’exercice 2015. La Société a également reçu des paiements d’étape de 17,5 millions d’euros en décembre 2015, générant un produit opérationnel de 1,8 million d’euros au cours de l’exercice 2015 en application de la norme comptable IAS 18 paragraphe 14.

9.2.1.2 Charges opérationnelles par fonction

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement au cours des exercices présentés se ventilent comme suit :

RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (en milliers d'EUR)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
	Audité 12 mois	Audité 12 mois	Audité 12 mois
Etudes et recherches	(3 129,9)	(2 731,9)	(1 596,5)
Propriété intellectuelle	(233,8)	(138,5)	(54,4)
Matières premières et consommables	(34,2)	(68,3)	(71,5)
Charges de location	(96,4)	(46,7)	(42,1)
Honoraires	(148,5)	(32,0)	-
Charges de personnel	(1 870,2)	(1 466,5)	(1 247,6)
Licences	(46,8)	(41,2)	(40,6)
Amortissement et dépréciation	(23,5)	(28,9)	(42,9)
Paiements fondés sur des actions	-	(4,8)	(18,8)
Autres	(31,9)	(9,9)	(17,9)
Frais de recherche et développement	(5 615,2)	(4 568,7)	(3 132,3)
Crédit d'impôt recherche	634,7	894,0	481,0
Autres subventions	15,2	31,6	-
Subventions	649,9	925,6	481,0
Frais de recherche et développement, net	(4965,3)	(3643,1)	(2651,3)

Les frais de recherche et développement ont augmenté en 2014 par rapport à l'exercice précédent, principalement du fait de la production d'anticorps, qui a représenté des coûts de 2 millions d'euros, alors que les coûts liés aux études cliniques ont réduit de 0,2 million d'euros.

En 2015, ces frais ont de nouveau augmenté principalement du fait des coûts liés aux études cliniques qui ont progressé de 0,4 million d'euros, ainsi que de l'augmentation des frais de personnel dédié à la recherche et développement, en hausse de 0,4 million d'euros.

De manière générale, le Groupe a consacré la majeure partie de ses efforts de recherche et développement à la conduite d'études cliniques dans le traitement de la sclérose en plaques avec son anticorps monoclonal GNbAC1 et notamment les conduites d'un essai clinique de Phase IIa qui s'est achevé au cours de l'exercice 2014, d'un essai clinique de Phase Ib qui s'est achevé au cours de l'exercice 2015 et d'un essai clinique de Phase IIb dont la préparation a démarré au cours de l'exercice 2015.

Le Groupe a également procédé en 2014 à la production de son anticorps monoclonal GNbAC1 utilisé pour l'étude de Phase IIa ainsi que pour l'étude multicentrique de Phase IIb en cours de préparation.

Dans ce cadre, le Groupe a renforcé son équipe de recherche et développement au cours des exercices présentés, notamment pour la conduite des essais cliniques, en recrutant des salariés ayant un haut niveau de qualification.

Le Groupe consacre par ailleurs une part non négligeable de ses ressources au renforcement et à la protection de sa propriété intellectuelle en déposant des brevets et demandes de brevets (voir Chapitre 11 « Recherche et développement, brevets et licences » de la première partie

du Prospectus). Ce renforcement explique notamment la hausse des frais de propriété intellectuelle de 54 K€ en 2013 à 138 K€ en 2014 et 234 K€ en 2015.

La part significative des frais de recherche et développement a en outre permis de bénéficier de crédits d'impôts recherche en relation avec les travaux conduits. La variation de ces crédits d'impôts recherche est due à la nature des travaux conduits et au profil des personnels affectés sur les exercices concernés.

Frais généraux et administratifs

Les frais généraux et administratifs au cours des exercices présentés se ventilent comme suit :

FRAIS GENERAUX ET ADMINISTRATIFS (en milliers d'EUR)	31/12/2015 Aucité 12 mois	31/12/2014 Aucité 12 mois	31/12/2013 Audité 12 mois
	(252.1)	(156.4)	(88.7)
Frais de déplacements et missions	(252.1)	(156.4)	(88.7)
Corsommables de bureau	(27.1)	(34.2)	(44.3)
Charges de location	(34.7)	(55.6)	(58.0)
Honoraires	(769.8)	(68.6)	(80.3)
Frais de transaction	-	(695.5)	-
Charges de personnel	(543.8)	(357.5)	(337.1)
Impôts et taxes	(27.4)	(30.9)	(17.2)
Frais d'assurance	(12.4)	(7.5)	(4.8)
Frais postaux et télécommunications	(36.5)	(25.6)	(24.6)
Dépenses de communication	(8.6)	(8.3)	(2.3)
Amortissement et dépréciation	(8.3)	(14.5)	(22.1)
Paiements fondés sur des actions	(164.2)	(1.9)	(6.2)
Autres	(11.8)	(4.9)	(35.4)
Frais généraux et administratifs	(1 896.7)	(1 461.4)	(721.0)

Les frais généraux et administratifs, hors frais de conseil pour le contrat conclu avec Servier en 2014, et hors frais liés en 2015 à la préparation de la cotation en bourse de la Société et à l'augmentation des charges de personnel et de rémunérations versées en actions à deux administrateurs, sont quasiment stables sur les exercices présentés et reflètent le respect de règles strictes de contrôle des coûts par la Société. L'augmentation des frais de déplacements entre 2013 et 2015 est liée aux efforts de la Société pour promouvoir au mieux ses activités auprès de partenaires potentiels, académiques ou industriels.

Ces efforts ont également conduit en 2014 la Société à engager des frais relatifs aux honoraires de conseil pour un montant de 696 K€ dans le cadre de la signature du contrat de développement collaboratif avec Servier en novembre 2014 (voir Chapitre 22 « Contrats importants » de la première partie du Prospectus).

En 2015, les frais généraux et administratifs ont principalement progressé par rapport à 2014 en raison de l'engagement de personnel (passant de 357 K€ à 544 K€), de la rémunération fondée sur des actions (164 K€) versée à deux administrateurs qui ont rejoint la Société en 2015, et enfin des frais liés à la préparation de la cotation en bourse de la Société qui ont représenté une charge d'honoraires de 770 K€ en 2015 contre 69 K€ en 2014.

9.2.1.3 Résultat financier

RESULTAT FINANCIER, NET (en milliers d'EUR)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
	Audité 12 mois	Audité 12 mois	Audité 12 mois
Autres charges financières	(6.8)	(10.5)	(25.3)
Intérêts sur emprunts convertibles	-	-	(113.1)
Variation de la juste valeur des emprunts convertibles	-	-	9.3
Intérêts sur cépôts à terme	53.0	14.9	34.2
Autres produits financiers	1.9	1.7	1.7
Gains (pertes) de change	(189.1)	19.1	(16.0)
Résultat financier, net	(141.0)	25.2	(169.2)

Le résultat financier du Groupe est essentiellement composé des gains et pertes de change dont la variation est due pour l'essentiel à l'évolution de la parité entre l'euro et le franc suisse, des intérêts perçus sur les placements de trésorerie du Groupe et des intérêts liés à l'émission d'emprunts convertibles, convertis en 2013.

9.2.1.4 Impôt sur le résultat

IMPOT SUR LE RESULTAT (en milliers d'EUR)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
	Audité 12 mois	Audité 12 mois	Audité 12 mois
Impôts différés	1.5	(40.4)	21.6
Retenues à la source	(25.0)	(400.4)	-
Impôt sur le résultat	(23.5)	(449.8)	21.6

Des actifs d'impôt différés sont comptabilisés, lorsqu'il est probable que la Société disposera de bénéfices imposables futurs sur lesquels les pertes fiscales non utilisées pourront être imputées. En application de ce principe, compte tenu des perspectives de résultat de la filiale française, des impôts différés actifs y ont été comptabilisés à raison de 53 K€ au 31 décembre 2013, passant à 4 K€ au 31 décembre 2014 et à 5,5 K€ au 31 décembre 2015 ; l'évolution de ces impôts différés actifs reflète l'évolution de la situation bénéficiaire de la filiale française et de ses reports de pertes fiscales.

La Société a par ailleurs constaté le paiement de retenues à la source de 400 K€ en charge de l'exercice 2014 et 25 K€ pour l'exercice 2015, toutes deux relatives aux paiements reçus dans le cadre du contrat de développement collaboratif conclu avec Servier. Compte tenu des déficits fiscaux générés par la Société (27 787 K€ au 31 décembre 2015), cette retenue à la source n'a pu être déduite du montant des impôts à payer et a donc été enregistrée en charge sur la période.

9.2.1.5 Résultat par action

RESULTAT PAR ACTION	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
	Audité	Audité	Audité
	12 mois	12 mois	12 mois
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation (en milliers)	6,024.3	5,904.9	5,237.6
Résultat net pour la période (en milliers d'EUR)	(4,487.2)	1,776.4	(3,498.8)
Résultat de base par action (EUR/action)	(0.74)	0.30	(0.67)
Résultat dilué par action (EUR/action)	(0.74)	0.30	(0.67)

Le Groupe a généré pour la première fois en 2014 un résultat par action positif lié à la signature de l'accord avec Servier et au versement d'un premier paiement d'étapes en décembre 2014 d'un montant de 8 M€ (dont 7,26 M€ comptabilisés au titre de l'exercice 2014). Une nouvelle perte a toutefois été enregistrée au titre de l'exercice 2015 en raison de frais plus élevés et d'une baisse de produits comptabilisés par rapport à l'exercice 2014.

9.2.2 Analyse du bilan

9.2.2.1 Actifs non courants

ACTIFS NON COURANTS (en milliers d'EUR)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
	Audité	Audité	Audité
Immobilisations incorporelles	145.4	124.8	122.2
Immobilisations corporelles	67.2	37.7	76.7
Impôts différés actifs	5.5	4.0	53.3
Total actifs non courants	218.1	166.5	252.2

Les immobilisations incorporelles sont essentiellement composées de droits de licence acquis auprès de la société bioMérieux en 2006, lors de la création de la Société.

Les immobilisations corporelles sont constituées principalement d'équipements de laboratoire spécifiques à l'activité de recherche du Groupe.

9.2.2.2 Actifs courants

ACTIFS COURANTS (en milliers d'EUR)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
	Audité	Audité	Audité
Autres créances	985.3	1,033.2	761.0
Actifs financiers courants (dépôts à terme)	1,002.9	4,500.0	2,022.2
Trésorerie et équivalents de trésorerie	18,557.3	3,356.6	1,160.6
Total actifs courants	20,545.5	8,889.8	3,943.8

Les autres créances sont essentiellement composées de la créance de crédit d'impôt-recherche français (respectivement 635 K€, 894 K€ et 563 K€ en 2015, 2014 et 2013) ; les créances 2013 et 2014 ont à chaque fois été payées sur l'exercice subséquent et la créance 2015 reste à recevoir sur l'exercice 2016.

Les actifs financiers courants sont uniquement constitués de dépôts à terme, sur lesquels le Groupe place ses excédents de trésorerie afin de bénéficier de conditions de placement améliorées.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont composés des excédents de trésorerie placés sur des comptes bancaires.

9.2.2.3 *Capitaux propres*

CAPITAUX PROPRES (en milliers d'EUR)	31/12/2015 Audité	31/12/2014 Audité	31/12/2013 Audité
Capital	497.7	497.7	472.1
Prime d'émission et d'apport	22,855.1	22,949.8	20,947.1
Réserve de conversion	202.2	54.7	68.1
Autres éléments du résultat global	(593.4)	(294.8)	(29.4)
Pertes accumulées - part du groupe	(16,780.0)	(18,743.6)	(15,250.5)
Résultat net - part du groupe	(4,487.2)	1,776.4	(3,498.8)
Capitaux propres - part du groupe	1,694.4	6,240.2	2,708.6
Total capitaux propres	1,694.4	6,240.2	2,708.6

Le capital social au 31 décembre 2015 est de 605 981 CHF (497 733 €) divisé en 6 059 809 actions d'une valeur nominale de 0,10 CHF, entièrement souscrites et libérées.

Les variations nettes des capitaux propres du Groupe au cours des exercices présentés résultent principalement de la conjugaison :

- des augmentations de capital réalisées en 2013 et 2014 (voir section 10.1.1. « Financement par le capital » de la première partie du Prospectus) ;
- des pertes annuelles des exercices 2013 et 2015 reflétant les dépenses de recherche et développement engagées par le Groupe. Le résultat positif enregistré en 2014 résulte d'une part des efforts de recherche et développement ainsi que du bénéfice du versement du premier paiement de 8 millions d'euros (impact de 7,26 millions d'euros dans les produits comptabilisés en 2014) dans le cadre du contrat de développement collaboratif avec Servier (voir Chapitre 22 « Contrats importants » de la première partie du Prospectus).

9.2.2.4 *Passifs non courants*

PASSIFS NON COURANTS (en milliers d'EUR)	31/12/2015 Audité	31/12/2014 Audité	31/12/2013 Audité
Engagements envers le personnel	977.5	581.7	282.4
Dettes financières non courantes	176.2	169.4	176.2
Produits constatés d'avance non courants	9,560.9	-	-
Total passifs non courants	10,714.6	751.1	458.6

Les engagements envers le personnel intègrent la provision relative à l'engagement de retraite pour la partie suisse des salariés de GeNeuro ainsi que des indemnités de départ en retraite pour les salariés de sa filiale française GeNeuro Innovation (voir Chapitre 20 de la première partie du Prospectus).

Les dettes financières non courantes sont constituées d'une avance remboursable accordée par OSEO (devenu Bpifrance) à GeNeuro Innovation en 2011 (voir section 10.1.3

« Financement par avances remboursables et subventions » de la première partie du Prospectus).

Les produits constatés d'avance sont liés au contrat signé avec Servier (voir Chapitre 22 « Contrats Importants » de la première partie du Prospectus) pour 9 561 K€ en 2015, représentant les prestations à réaliser à partir de 2017 par le Groupe conformément audit contrat et couverts par les paiements perçus.

9.2.2.5 *Passifs courants*

PASSIFS COURANTS (en milliers d'EUR)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
	Audité	Audité	Audité
Dettes financières courantes	-	-	310.9
Dettes fournisseurs	1,884.5	1,034.2	411.4
Autres dettes courantes	264.6	182.6	162.6
Produits constatés d'avance	6,205.5	848.2	143.9
Total passifs courants	8,354.6	2,065.0	1,028.8

Les dettes financières courantes comprennent la dette convertible correspondant aux services apportés par Eclosion SA, actionnaire de référence de la Société, pour 311 K€ en 2013. Cette dette a été remboursée partiellement en 2013 puis intégralement en 2014.

Voir sur ce point la section 10.1.2 « Financement par emprunts » de la première partie du Prospectus.

La variation des dettes fournisseurs reflète l'activité opérationnelle du Groupe au cours des exercices présentés, et inclut en 2014, à titre exceptionnel, un montant de 695,5 K€ au titre des frais engagés dans le cadre de la signature du contrat avec Servier. En 2015, l'augmentation est due d'une part au démarrage de l'essai de Phase IIb et d'autre part aux montants comptabilisés pour les charges liées au projet d'introduction en bourse de la Société.

Les produits constatés d'avance sont liés :

- au contrat signé avec Servier (voir Chapitre 22 « Contrats Importants » de la première partie du Prospectus) pour 6 182 K€ en 2015 et 745 K€ en 2014, représentant les prestations à réaliser en 2016, respectivement en 2015, par le Groupe conformément audit contrat et couverts par les paiements perçus ; et
- à la subvention du programme de recherche « *Psych-Aid* » reçue en 2012 de l'Union Européenne pour la conduite d'un programme d'échange scientifique.

9.3 RISQUES DE MARCHE DU GROUPE

GeNeuro s'efforce de mettre en œuvre des mesures en adéquation avec la taille de la Société afin de minimiser les effets potentiellement défavorables de ces risques sur sa performance financière.

9.3.1 Risque de taux

La Société n'a pas d'exposition significative au risque de taux d'intérêts. Voir section 4.4.1 « Risque de taux » de la première partie du Prospectus et la note 20 des états financiers consolidés reproduits au Chapitre 20 de la première partie du Prospectus, pour plus de détails.

9.3.2 Risque de change

La Société est exposée au risque de change du franc suisse (CHF) par rapport à l'euro (EUR), et au risque de change du dollar U.S. par rapport à l'euro. Voir section 4.4.2 « Risque de change » de la première partie du Prospectus et la note 20 des états financiers consolidés reproduits au Chapitre 20 de la première partie du Prospectus, pour plus de détails.

CHAPITRE 10

TRESORERIE ET CAPITAUX

Le lecteur est invité à se reporter également aux notes 6, 7 et 10 des annexes aux états financiers du Groupe établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 figurant au Chapitre 20 de la première partie du Prospectus.

10.1 INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT

Au 31 décembre 2015, le montant net de la trésorerie et des équivalents de trésorerie détenus par le Groupe (constitués par les excédents de trésorerie à l'actif) ainsi que des placements liquides (sous forme de comptes à terme) s'élevait à 19 560 K€.

TRESORERIE ET PLACEMENTS LIQUIDES (en milliers d'EUR)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
	Audité	Audité	Audité
Trésorerie et équivalents de trésorerie	18,557.3	3,356.6	1,160.6
Comptes à terme inclus dans les Actifs financiers courants	1,002.9	4,500.0	2,022.2
Total trésorerie et placements liquides	19,560.2	7,856.6	3,182.8

Depuis sa création, la Société a été financée essentiellement par des augmentations de capital, dont une augmentation de capital réalisée par conversion d'un emprunt convertible. Voir section 4.4.3 « Risque de liquidité », section 4.5 « Risque de crédit ou de contrepartie » et la note 20 des états financiers consolidés reproduits au Chapitre 20 de la première partie du Prospectus pour plus de détails sur les politiques de trésorerie de la Société, sa stratégie de financement et son exposition au risque lié aux instruments financiers.

Le Groupe a également bénéficié de subventions de recherche, notamment auprès de Bpifrance et de l'Union Européenne dans le cadre du programme *Psych-Aid*, ainsi que du crédit d'impôt-recherche français (CIR) pour les travaux conduits par sa filiale française.

10.1.1 Financement par le capital

Le Groupe a levé par apport des fondateurs et augmentations de capital successives un total de 28 678 KCHF (26 310 K€ au cours du 29 février 2016) entre 2006 et 2014. Les augmentations de capital depuis 2008 ont été souscrites intégralement par les deux actionnaires historiques du Groupe, Eclosion2 & Cie SCPC et Institut Mérieux.

Principales augmentations de capital en valeur jusqu'à la date du visa sur le Prospectus :

2006 (apports liés à la constitution) :	700 KCHF
2007 (augmentation de capital) :	910 KCHF
2008 (augmentations de capital) :	12 417 KCHF
2011 (augmentation de capital) :	4 506 KCHF
2013 (augmentation de capital et conversion d'emprunts convertibles) :	7 645 KCHF
2014 (augmentation de capital) :	<u>2 500 KCHF</u>
Total :	28 678 KCHF

10.1.2 Financement par emprunts

10.1.2.1 Emprunts convertibles en actions

La Société a émis au profit de deux actionnaires historiques des emprunts convertibles pour un montant total de 3 313 K€ (4 000 KCHF) en décembre 2012 avec une échéance en décembre 2013. Le taux d'intérêt capitalisé était fixé à 7 % par an.

Ces emprunts ont été convertis en actions en juin 2013.

10.1.2.2 Dette convertible Eclosion

Suite à la levée de fonds en date du 9 juillet 2008 et conformément à la convention signée entre « La République et Canton de Genève » et « Eclosion SA », structure de soutien aux jeunes entreprises financée par La République et Canton de Genève, les services rendus par Eclosion SA à GeNeuro jusqu'à cette date ont fait l'objet d'une facturation d'un montant de 285 K€ (432 KCHF). Cette dette comportait les caractéristiques suivantes :

- taux d'intérêt annuel de 3,17% ;
- remboursable à tout moment sous 5 ans ;
- si la dette n'était pas remboursée sous 5 ans, Eclosion SA avait la possibilité de convertir sa créance en actions de GeNeuro à un prix par action égal à celui du tour de financement de juillet 2008.

Cette dette convertible a fait l'objet de paiements d'intérêts et de remboursements progressifs jusqu'à son remboursement complet au cours de l'exercice 2014, sans conversion.

10.1.3 Financement par avances remboursables et subventions

10.1.3.1 Avance remboursable OSEO

Une avance remboursable a été octroyée à la filiale GeNeuro Innovation par OSEO (devenu Bpifrance) le 16 septembre 2011, afin d'accompagner financièrement le Groupe dans la conduite d'un essai clinique et du développement d'un test diagnostic dans la pathologie de la polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).

Le tableau suivant présente l'évolution de cette avance remboursable au cours des périodes présentées :

(en milliers d'EUR)	Avance remboursable OSEO
Au 31 décembre 2012	169.4
Charges financières	6.8
Au 31 décembre 2013	176.2
Subventions	(13.4)
Charges financières	6.6
Au 31 décembre 2014	169.4
Charges financières	6.8
Au 31 décembre 2015	176.2

L'échéancier de remboursement est décrit dans la note 10.1 de l'annexe aux états financiers du Groupe établis en normes IFRS figurant au Chapitre 20 de la première partie du Prospectus.

10.1.4 Financement par le Crédit Impôt Recherche

CREDIT IMPOT RECHERCHE (en milliers d'EUR)	31/12/2015 Audité 12 mois	31/12/2014 Audité 12 mois	31/12/2013 Audité 12 mois
Crédit d'impôt Recherche	634,8	894,0	562,5

La filiale GeNeuro Innovation bénéficie des dispositions du CIR pour les travaux de recherche et développement conduits. Le montant de CIR déclaré au titre de l'exercice 2014 a été remboursé au cours du premier semestre 2015 ; le montant de CIR déclaré au titre de l'exercice 2015 est encore en attente de remboursement à la date du visa sur le Prospectus.

10.2 DESCRIPTION DES FLUX DE TRESORERIE DU GROUPE

Au 31 décembre 2015, la trésorerie et les équivalents de trésorerie et les placements liquides (dépôts à termes inclus dans les autres actifs financiers courants) s'élèvent à 19 560 K€ et à 7 857 K€ au 31 décembre 2014.

- Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

D'importantes dépenses liées à la recherche et au développement ont été engagées depuis le démarrage de l'activité de la Société, ce qui a généré des flux de trésorerie négatifs liés aux activités opérationnelles jusqu'en 2013, y compris ; en 2014 et 2015, compte tenu des premiers paiements reçus dans le cadre du contrat Servier, ces flux de trésorerie sont devenus positifs. Ces flux de trésorerie opérationnels se sont élevés respectivement à - 3 430 K€, + 2 949 K€ et + 11 841 K€ pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015. La variation positive des flux de trésorerie opérationnels pour l'année 2014 est principalement due au premier résultat positif enregistré par la Société suite au paiement initial de 8,0 M€ reçu dans le cadre du contrat Servier, qui a également eu un impact positif sur le besoin en fonds de roulement à travers le poste « produits constatés d'avance », avec une variation positive de 694 K€ ; le poste « dettes fournisseurs » a enregistré quant à lui une variation positive de 943 K€ résultant principalement des honoraires de conseil liés à la signature du contrat avec Servier en novembre 2014, ces honoraires de 696 K€ ayant été payés au cours de l'exercice 2015 ; enfin, le poste « impôt sur le résultat » enregistre une variation positive de trésorerie de 471 K€ en 2014 suite au report sur 2015 du paiement de l'impôt à la source comptabilisé sur le paiement initial de Servier.

En 2015, la hausse de 8 892 K€ des flux de trésorerie liées aux activités opérationnelles est due à la forte amélioration (+14 890 K€) des besoins en fonds de roulement, en raison de la hausse de 14 342 K€ du poste « produits constatés d'avance » résultant du paiement d'étape de 17,5 M€ reçu de Servier en décembre 2015. Le poste « dettes fournisseurs » a augmenté de 163 K€ malgré le paiement des honoraires de 696 K€ sus-mentionnés, en raison des délais de paiement sur les frais liés au démarrage de la Phase IIb. Cette contribution élevée des besoins en fonds de roulement compense ainsi la baisse du flux issu du résultat de la période, négatif de 4 487 K€ en 2015 alors qu'il était positif de 1 776 K€ en 2014 ; enfin, le paiement de l'impôt à la source de 400 K€ sur le paiement initial de Servier entraîne une réduction du poste « impôt sur le résultat » de 426 K€.

- Flux de trésorerie liés aux activités d’investissement

Les flux de trésorerie liés aux activités d’investissement se sont élevés respectivement à - 1 860 K€, - 2 467 K€ et + 3 486 K€ pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015. Les variations sont dues principalement à l’affectation des produits des augmentations de capital réalisées par la Société. Pour l’exercice 2015, la variation positive est due principalement à la monétisation de dépôts à terme.

Les opérations du Groupe sont généralement peu consommatrices d’investissement en actifs corporels dans la mesure où le Groupe sous-traite la majeure partie des aspects de production à des tiers. Les acquisitions d’immobilisations corporelles demeurent peu significatives et correspondent essentiellement à du matériel de laboratoire et de l’équipement de bureau.

- Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Les flux de trésorerie liés aux activités de financement se sont élevés respectivement à -2 667 K€, + 1 716 K€ et + 1 K€ pour les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015. Les variations sont dues principalement à l’affectation des produits des augmentations de capital réalisées par la Société. Historiquement, la Société a financé sa croissance par renforcement des fonds propres par voie d’augmentations de capital. La Société n’a jamais eu recours à l’emprunt sauf dans le cas d’une émission d’emprunts convertibles en 2012 et 2013 souscrits par ses actionnaires principaux. Ces emprunts ont été convertis en actions en 2013.

- Consommation de trésorerie

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles du Groupe au cours de l’exercice 2015 s’est élevée à 5,7 millions d’euros, qui équivaut aux flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles de la Société hors ajustement du paiement d’étape par Servier de 17,5 millions d’euros comptabilisé en flux de trésorerie lié aux activités opérationnelles. Une partie de la consommation de trésorerie est due au lancement de l’étude de Phase IIb pour le GNbAC1 ainsi qu’à la préparation de l’introduction en bourse de la Société, et ne sont donc pas récurrentes, mais la Groupe prévoit que son taux de consommation de trésorerie devrait augmenter dans un avenir proche dans la mesure où l’étude de Phase IIb a été lancée. En outre, les facteurs suivants continueront à contribuer à la consommation de trésorerie de la Société :

- certains de ses produits passeront du stade de développement préclinique à celui de développement clinique ;
- elle sera confrontée à un accroissement des exigences réglementaires pour la fabrication et les essais de ses candidats-médicaments (dont le GNbAC1 dans l’indication de la SEP qui est son seul produit en phase avancée de développement) ;
- elle commencera à payer les droits afférents au dépôt de demandes d’autorisations de mise sur le marché auprès des instances réglementaires (autres que celles relatives aux territoires pour lesquels Servier, s’agissant du GNbAC1 dans l’indication de la SEP, s’est engagé à les financer) ;
- elle accroîtra son portefeuille de produits en y ajoutant de nouveaux produits pour un futur développement ;

- elle versera des paiements d'étapes à des tiers (dont bioMérieux) qui lui ont ou auront déjà licencié leurs technologies ;
- elle développera ses activités de recherche et développement et achètera, le cas échéant, de nouvelles technologies, produits ou licences ;
- elle développera ses activités aux Etats-Unis et/ou au Japon (en dehors de l'accord de licence conclu avec Servier) ; et
- elle devra financer des frais de structure en rapport avec le développement de son activité.

10.3 CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT

Au titre des exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 les dettes financières du Groupe ont essentiellement été constituées :

- d'un emprunt auprès d'Eclosion S.A, correspondant aux services rendus par Eclosion S.A. à GeNeuro au cours des deux premières années de sa constitution, qui a été intégralement remboursé en 2014 ; et
- des subventions de recherche reçues sous forme d'avances remboursables accordées par Bpifrance (anciennement OSEO) qui s'élèvent à ce jour à 200 K€.

(montants en milliers d'EUR)	31/12/2015			
	Montant brut	A moins d'un an	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
<i>Avances remboursables</i>	200.0	-	200.0	-
Total des dettes financières	200.0	-	200.0	-
<i>Dettes financières courantes</i>				
<i>Dettes financières non courantes</i>	200.0			
<i>Dettes fournisseurs</i>	1,884.5	1,884.5	-	-
<i>Autres dettes courantes</i>	264.6	264.6	-	-
(montants en milliers d'EUR)	31/12/2014			
	Montant brut	A moins d'un an	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
<i>Avances remboursables</i>	200.0	-	182.5	17.5
Total des dettes financières	200.0	-	182.5	17.5
<i>Dettes financières courantes</i>				
<i>Dettes financières non courantes</i>	200.0			
<i>Dettes fournisseurs</i>	1,034.2	1,034.2	-	-
<i>Autres dettes courantes</i>	182.6	182.6	-	-

(montants en milliers d'EUR)	31/12/2013			
	Montant brut	A moins d'un an	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avances remboursables	200.0	-	200.0	-
Dette Eclosion	352.0	352.0	-	-
Total des dettes financières	552.0	352.0	200.0	-
<i>Dettes financières courantes</i>	352.0			
<i>Dettes financières non courantes</i>	200.0			
Dettes fournisseurs	411.4	411.4	-	-
Autres dettes courantes	162.6	162.6	-	-

Voir la note 10 des états financiers consolidés 2015, 2014 et 2013 établis en normes IFRS reproduits au Chapitre 20 de la première partie du Prospectus, pour plus de détails.

10.4 INFORMATIONS CONCERNANT TOUTE RESTRICTION QUANT A L'UTILISATION DES CAPITAUX AYANT INFLUÉ SENSIBLEMENT OU POUVANT INFLUER SENSIBLEMENT, DE MANIÈRE DIRECTE OU INDIRECTE SUR L'ACTIVITÉ DU GROUPE

Néant.

10.5 SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES POUR LES INVESTISSEMENTS FUTURS

Afin de couvrir les besoins futurs de la Société, le conseil d'administration s'est engagé dans la préparation de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris et de l'augmentation du capital concomitante.

De plus, le contrat de collaboration et de licence conclu avec Servier prévoit le financement par ce dernier de l'ensemble des coûts liés à la conduite de l'essai de Phase IIb. Ainsi, en complément des paiements déjà reçus par GeNeuro, ce contrat déclenche un paiement d'étape au profit de GeNeuro au cours de l'essai de Phase IIb, d'un montant de 12 M€.

Depuis le début de ses activités, la Société affiche des pertes d'exploitation, à l'exception de l'exercice 2014 où le premier paiement *upfront* reçu de Servier a permis de générer un résultat opérationnel positif de 2,2 millions d'euros. Ces pertes reflètent à la fois l'importance des dépenses engagées en matière de recherche et développement et la faiblesse de ses revenus. La Société prévoit que ces pertes perdureront au cours des prochaines années, du moins jusqu'à la commercialisation de ses produits, en raison des investissements significatifs qu'exigent la recherche, le développement, la fabrication, le contrôle et la distribution de ses produits, les essais précliniques et cliniques, les activités administratives, les activités liées au développement de la propriété intellectuelle, ainsi que, le cas échéant, des accords de licence sur de nouveaux produits et les accords d'acquisition de nouvelles technologies éventuellement nécessaires. La Société pourrait ne jamais commercialiser de produits et de ce fait ne jamais devenir rentable.

La Société prévoit d'accroître encore ses pertes d'exploitation dans un futur proche, en particulier lorsque :

- certains de ses produits passeront du stade de développement préclinique à celui de développement clinique ;

- elle sera confrontée à un accroissement des exigences réglementaires pour la fabrication et les essais de ses candidats-médicaments (dont le GNbAC1 dans l'indication de la SEP qui est son seul produit en phase avancée de développement) ;
- elle commencera à payer les droits afférents au dépôt de demandes d'autorisations de mise sur le marché auprès des instances réglementaires (autres que celles relatives aux territoires pour lesquels Servier, s'agissant du GNbAC1 dans l'indication de la SEP, s'est engagé à les financer) ;
- elle accroîtra son portefeuille de produits en y ajoutant de nouveaux produits pour un futur développement ;
- elle versera des paiements d'étapes à des tiers (dont bioMérieux) qui lui auront déjà licencié leurs technologies ;
- elle développera ses activités de recherche et développement et achètera, le cas échéant, de nouvelles technologies, produits ou licences ;
- elle développera ses activités aux Etats-Unis et/ou au Japon (en dehors de l'accord de licence conclu avec Servier) ; et
- elle devra financer des frais de structure en rapport avec le développement de son activité.

Le montant des pertes nettes et le temps nécessaire pour atteindre une rentabilité stable sont très difficilement évaluables et dépendent de plusieurs facteurs, notamment :

- du degré d'avancement des activités de recherche et développement de la Société, en particulier les développements précliniques et les essais cliniques ;
- du calendrier des procédures réglementaires dans le cadre de la préparation, de l'instruction et de la protection des brevets et des droits de propriété intellectuelle ;
- des modifications, le cas échéant, des collaborations mises en place par la Société ; et
- d'autres facteurs, dont un grand nombre échappent à son contrôle.

10.6 ENGAGEMENTS HORS BILAN

Les engagements hors bilan sont représentés par le droit individuel à la formation, les baux commerciaux, les engagements au titre de l'Accord de licence avec bioMérieux. Ces engagements hors-bilan sont décrits à la note 19 des états financiers consolidés établis en normes IFRS.

Par ailleurs, en vertu de l'accord de collaboration et de développement signé avec Servier (voir section 6.7 de la première partie du Prospectus), la Société s'est engagée à respecter certaines obligations et a donné à Servier certaines garanties en ce sens. Ces garanties sont des garanties classiques d'accord de collaboration et de licence dans le domaine biopharmaceutique, portant notamment sur l'exclusivité, sur la confidentialité, sur les diligences des parties et sur les droits de propriété intellectuelle détenus par la Société.

CHAPITRE 11

RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

La Société a une activité de recherche et de développement (R&D) afin de développer :

- des nouveaux produits thérapeutiques, notamment des anticorps monoclonaux, pour le traitement des maladies associées à l'expression des rétrovirus endogènes humains (HERV) ;
- des produits diagnostiques pouvant servir de diagnostics compagnons pour les produits thérapeutiques ;
- de nouvelles solutions innovantes pour l'étude et le traitement des maladies à HERV.

Jusqu'en 2006, le groupe Mérieux et l'INSERM ont cumulé 15 ans de travail dans le domaine des HERV qui ont conduit à la constitution d'un portefeuille de propriété intellectuelle étendu. GeNeuro a contracté des licences exclusives et/ou possède 16 familles de brevets offrant une couverture complète du champ MSRV-Env, allant des séquences ADN aux produits et leurs applications thérapeutiques. Le portefeuille de brevets de GeNeuro peut être divisé en trois grandes catégories :

- la famille de brevets « SEP 16 » couvrent les séquences de MSRV-Env nécessaires pour la préparation d'un anticorps, en particulier un anticorps ciblant les séquences identifiées. Ces brevets ont été accordés dans tous les principaux marchés et sont la propriété de bioMérieux et de l'INSERM. GeNeuro a une licence exclusive pour l'utilisation thérapeutique de cette propriété intellectuelle. Ces brevets comprennent les HERV-W fusion, SEP 6, SEP 12, SEP 13, SEP 15, SEP 16, SEP 18, SEP 19, SEP 20, SEP 21 et les familles INTERECO décrites ci-dessous.
- les familles de brevets « TLR4 » couvrent largement l'utilisation de tout anticorps ciblant MSRV-Env dans l'indication de la sclérose en plaques et d'autres indications neurologiques. Ce brevet, décrit ci-dessous, a été accordé dans tous les principaux marchés et est détenu par bioMérieux et l'INSERM. GeNeuro a une licence exclusive pour l'utilisation thérapeutique de cette propriété intellectuelle.
- les familles de brevets « MSRV ligand », protégeant des épitopes spécifiques, les anticorps contre ces épitopes (y compris le premier candidat-médicament de GeNeuro) et leur utilisation dans un large éventail d'indications thérapeutiques, y compris la SEP, la PIDC ou le DT1. Le brevet de base datant de 2009 a été accordé aux Etats-Unis et est toujours en cours en Europe. GeNeuro a déposé plusieurs brevets sur la suite sur ses produits, le dernier datant de 2014. GeNeuro est propriétaire de ces brevets. Ces brevets comprennent MSRV ligand, l'antirétroviral endogène, la remyélinisation et les familles d'anticorps antiTM décrits ci-dessous.

Basée sur 25 années de travail dans le domaine et un effort systématique pour maximiser la protection de la propriété intellectuelle développée, GeNeuro estime que ce portefeuille de propriété intellectuelle et ses efforts constants visant à protéger de nouvelles découvertes placent la Société dans une position concurrentielle forte.

11.2 PROPRIETE INTELLECTUELLE

Le tableau ci-dessous synthétise les familles de brevets sur lesquelles la Société détient des droits.

Famille de brevets	Nom	Titulaire(s)
Famille 1	MSRV Ligand	GeNeuro
Famille 2	Antirétroviral endogène	GeNeuro
Famille 3	Remyélinisation	GeNeuro
Famille 4	SEP 16	bioMérieux
Famille 5	TLR4	bioMérieux & INSERM
Famille 6	SEP 12	bioMérieux
Famille 7	SEP 15	bioMérieux
Famille 8	SEP 18	INSERM
Famille 9	INTERECO	bioMérieux
Famille 10	Anticorps antiTM	GeNeuro
Famille 11	HERV-W fusion	bioMérieux & INSERM
Famille 12	SEP 6	bioMérieux
Famille 13	SEP 13	bioMérieux
Famille 14	SEP 19	bioMérieux
Famille 15	SEP 20	bioMérieux
Famille 16	SEP 21	bioMérieux

Ces familles de brevets et les brevets et applications de brevets sont détaillés au point 11.2.1 ci-après.

11.2.1 Résumé des familles de brevets par produits

Anticorps dirigé contre la région SU de la protéine d'enveloppe Env de MSRV

La Société détient des droits de propriété industrielle relative à l'anticorps monoclonal en développement :

- l'utilisation d'un anticorps anti-Env-SU capable de se lier spécifiquement à la fraction soluble de la protéine Env de MSRV (*famille 5*);
- des ligands, plus spécifiquement un anticorps, comprenant des séquences correspondant à des CDR spécifiques de la protéine d'enveloppe Env de MSRV (*famille 1*) ;
- l'utilisation de tels ligands dans le traitement la sclérose en plaques, la schizophrénie, la polyradiculoneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique, l'épilepsie, le psoriasis, le cancer, la pancréatite inflammatoire, le diabète, en particulier le diabète de type I (*famille 1*) ;
- l'utilisation d'un anticorps dirigé contre la protéine d'enveloppe de HERV-W/MSRV, son fragment et son dérivé comme agent antirétroviral global (*famille 2*) ;

- l'utilisation d'un anticorps dirigé contre HERV-W/MSRV-Env pour son utilisation dans la prévention du blocage de la capacité de réparation de la myéline (*famille 3*), en particulier dans des pathologies telles que la forme rémittente-récurrente de la sclérose en plaques, la sclérose en plaques chronique progressive, la polyneuropathie inflammatoire démyelinisante chronique ainsi que la schizophrénie ou les troubles bipolaires.

Séquences géniques de MSRV

La Société est licenciée de plusieurs familles de brevets couvrant les séquences géniques de MSRV, plus précisément:

- la séquence du gène env de MSRV (*famille 4*), ainsi que la séquence du gène *env* du rétrovirus endogène HERV-7q. (*famille 8*) ; et
- les séquences des gènes gag et pol de MSRV (*famille 6*).

Composition thérapeutique

La Société est licenciée d'une famille de brevets couvrant une composition comprenant un agent thérapeutique capable d'inhiber une activité superantigénique et l'utilisation d'une telle composition pour la prophylaxie et/ou le traitement d'une pathologie, en particulier une maladie auto-immune, telle que la sclérose en plaques (*famille 16*).

Méthode de diagnostic

La Société est licenciée de deux familles de brevets couvrant des méthodes pour détecter l'expression d'une protéine d'enveloppe d'un rétrovirus endogène (*famille 11*) et pour détecter les rétrovirus MSRV-1 (*famille 15*).

Par ailleurs la Société est licenciée d'une famille de brevets couvrant une composition de deux agents pathogènes et/ou infectants associés à la sclérose en plaques et pouvant être utilisée dans des méthodes de diagnostic ou de traitement, notamment la sclérose en plaques (*famille 12*).

La Société est licenciée d'une famille de brevets couvrant une matière nucléique, pouvant être utilisées dans une méthode de diagnostic, une méthode de prophylaxie ou une méthode de traitement de la sclérose en plaques ou de polyarthrite rhumatoïde (*famille 13*).

La Société est également licenciée d'une famille de brevets couvrant un fragment nucléique endogène comprenant au moins une partie du gène gag d'un rétrovirus endogène et utile pour la détection d'une susceptibilité à une maladie auto-immune, notamment la sclérose en plaques, ou un suivi de grossesse (*famille 14*).

11.2.2 Brevets et demandes de brevet

Famille 1 : MSRV ligand

La famille 1 porte sur des ligands comprenant des séquences correspondant à des CDR spécifiques de la protéine d'enveloppe Env de MSRV.

De manière particulière, elle couvre des anticorps humanisés dirigés contre la protéine d'enveloppe Env de MSRV.

Cette famille couvre de manière particulière l'anticorps humanisé dirigé contre l'épitope de la région SU de la protéine d'enveloppe Env de MSRV nécessaire à l'activation de TLR4.

Elle couvre ainsi l'anticorps actuellement à l'essai pour une application en sclérose en plaques. Elle couvre également l'utilisation de cet anticorps humanisé dans le traitement de la sclérose en plaques, la schizophrénie, la polyradiculoneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique, l'épilepsie, le psoriasis, le cancer, la pancréatite inflammatoire, le diabète, en particulier le diabète de type I.

La Famille 1 est détenue en pleine propriété par la Société.

Famille 1 : MSRV LIGAND

Titulaire	GeNeuro
Titre	<i>Utilisation thérapeutique de ligands particuliers dans des maladies associées au rétrovirus MSRV</i>

Extension PCT & Engagements en phases nationales et/ou régionales Date théorique d'expiration ⁹⁵ : 8 juillet 2029				
Pays	Numéro et date de Dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de Délivrance	Statut
PCT	PCT/EP2009/058663 08/07/2009	WO2010/003977 14/01/2010		Demande engagée
Australie	AU 2009268025 08/07/2009		AU 2009268025 13/11/2014	Brevet délivré
Brésil	BR PI 0915667-4 08/07/2009			Examen en cours En attente lettre officielle
Canada	CA 2 729 869 08/07/2009			Examen en cours Seconde lettre officielle du 04/02/2016
Chine	CN 200980134828.3 08/07/2009	CN 102143975 A 03/08/2011	ZL200980134828 .3 03/12/2014	Brevet délivré
Hong-Kong	HK 11112831.5 25/11/2011	HK 1158232A 13/07/2012	HK 1158232 16/10/2015	Brevet délivré
Eurasie	EA 201100160 08/07/2009			Examen en cours En attente lettre officielle
Europe	EP 09780311.8 08/07/2009	EP 2 315 777 04/05/2011		Examen en cours En attente lettre officielle
Israël	IL 210204 08/07/2009		IL 210204 01/07/2015	Brevet délivré
Inde	IN 336/KOLNP/2011 08/07/2009			Examen en cours En attente lettre officielle

⁹⁵ Sous réserve de paiement régulier des taxes de maintien en vigueur. Cette date ne prend pas en considération la possibilité d'obtenir un certificat complémentaire de protection.

Japon	JP 2011-517153 08/07/2009	JP 2011-527887 29/03/2011		Appel en cours
Japon (Division)	JP 2015-048795 11/03/2015	JP 2015-157812 03/09/2015		Examen en cours Première lettre officielle du 23/02/2016
République de Corée	KR 10-2011-7002937 08/07/2009	KR 10-2011-0031969 29/03/2011		Examen en cours En attente lettre officielle
Mexique	MX/A/2010/014319 08/07/2009		MX 315557 21/11/2013	Brevet délivré
Nouvelle Zélande	NZ 590515 08/07/2009		NZ 590515 30/04/2013	Brevet délivré
Ukraine	UA A201101404 08/07/2009		UA 105495 26/05/2014	Brevet délivré
Etats-Unis d'Amérique	US 12/997 486 08/07/2009	US-2011-0243962 06/10/2011	US 8 715 656 06/05/2014	Brevet délivré. Selon le mécanisme du "Patent Term Adjustment", l'office américain des brevets a octroyé à ce brevet une durée additionnelle de protection de 397 jours .
Etats-Unis d'Amérique (Division)	US 14/221 963 21/03/2014	US-2014-0220026 07/08/2014		Examen en cours : première lettre officielle du 07/01/2016
Afrique du Sud	ZA 2011/00446 08/07/2009		ZA 2011/00446 25/01/2012	Brevet délivré

Famille 2 : Famille Antirétroviral endogène

La famille 2 porte sur l'utilisation d'un anticorps dirigé contre la protéine d'enveloppe de HERV-W/MSRV, son fragment et son dérivé comme agent antirétroviral global.

Cette famille couvre également l'utilisation de la combinaison d'un tel anticorps, son fragment ou son dérivé avec un antirétroviral classique. La Société a par ailleurs démontré un effet synergique d'une telle combinaison.

La Famille 2 est détenue en pleine propriété par la Société.

Famille 2 : ANTIRETROVIRAL ENDOGENE

Titulaire	GeNeuro
Titre	<i>Antiretroviral drug targeting human endogenous retrovirus</i>

Priorité				
Pays	Numéro et date de Dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de Délivrance	Statut
Europe	EP14305806.3 28/05/2014	EP2949342 02/12/2015		Examen en cours

Extensions Date théorique d'expiration ⁹⁶ des titres découlant des extensions: 27 mai 2035				
PCT	PCT/EP2015/061691 27/05/2015			Demande en cours Délai d'engagement au 28/11/2016
Argentine	AR 20150101680 28/05/2015			Délai pour requérir l'examen au 24/05/2018
GCC	GC 29474/2015 27/05/2015			Examen en cours
Taiwan	TW 104117097 28/05/2015			Délai pour requérir l'examen au 28/05/2018

Famille 3 : Famille Remyélinisation

Cette demande couvre des composés et des compositions pour la prévention et/ou le traitement d'un nouveau mécanisme qui bloque la capacité de réparation endogène de la myéline du système nerveux (SN) adulte dans des maladies associées à l'expression de la protéine d'enveloppe HERV-W (Env), en particulier de son sous-type MSRV.

Cette famille couvre l'utilisation d'un anticorps dirigé contre HERV-W Env pour son utilisation dans la prévention du blocage de la capacité de réparation de la myéline, en particulier dans des pathologies telles que la forme rémittente-récurrente de la sclérose en plaques, la sclérose en plaques chronique progressive, la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique ainsi que la schizophrénie ou les troubles bipolaires.

La Famille 3 est détenue en pleine propriété par la Société.

Famille 3 : REMYELINISATION	
Titulaire	GeNeuro
Titre	<i>Composé pour le traitement de l'inhibition de la remyélinisation dans des maladies associées à l'expression de la protéine d'enveloppe HERV-W</i>

Extension PCT & Engagements en phases nationales et/ou régionales Date théorique d'expiration ⁹⁷ : 1 ^{er} octobre 2033				
Pays	Numéro et date de Dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de Délivrance	Statut
PCT	PCT/EP2013/070452 01/10/2013	WO2014/053489 10/04/2014		Demande engagée
Emirats Arabes	AE P431/15 01/10/2013			Examen en cours En attente lettre officielle

⁹⁶ Sous réserve de paiement régulier des taxes de maintien en vigueur. Cette date ne prend pas en considération la possibilité d'obtenir un certificat complémentaire de protection.

⁹⁷ Sous réserve de paiement régulier des taxes de maintien en vigueur. Cette date ne prend pas en considération la possibilité d'obtenir un certificat complémentaire de protection.

Australie	AU 2013326552 01/10/2013			En attente notification pour requérir l'examen
Brésil	BR 1120150071503 01/10/2013			Examen en cours En attente lettre officielle
Canada	CA 2 882 781 01/10/2013			Délai pour requérir l'examen au 01/10/2018
Chine	CN 201380051713.4 01/10/2013	CN 104684927A 03/06/2015		Examen en cours En attente lettre officielle
Chine (division)	CN 201610152679.5 17/03/2016			Examen en cours
Colombie	CO 15-095895 01/10/2013	CO 15-095895 21/09/2015		Examen en cours En attente lettre officielle
Eurasie	EA 201590678 01/10/2013			Examen en cours En attente lettre officielle
Equateur	EC IEPI-2015-14925 01/10/2013			Examen en cours En attente publication
Egypte	EG 282/2015 01/10/2013			Examen en cours En attente lettre officielle
Europe	EP 13770926.7 01/10/2013	EP 2 904 009 12/08/2015		Examen en cours En attente lettre officielle
Israël	IL 237474 01/10/2013			Examen en cours En attente lettre officielle
Inde	IN 2397/DELNP/2015 01/10/2013			Délai pour requérir l'examen au 02/10/2016
Japon	JP 2015-533633 01/10/2013			Examen en cours En attente lettre officielle
République de Corée	KR 10-2015-7011152 01/10/2013	KR 10-2015-0064147 10/06/2015		Délai pour requérir l'examen au 01/10/2018
Mexique	MX/A/2015/00357201/ 10/2013			Examen en cours En attente lettre officielle
Malaisie	MY PI 2015700643 01/10/2013			Délai pour requérir l'examen au 01/10/2017
Nouvelle Zélande	NZ 704996 01/10/2013			Délai pour requérir l'examen au 01/10/2018
Fédération de Russie	RU 2015116149 01/10/2013			Examen en cours En attente lettre officielle
Arabie Saoudite	SA 515360207 01/10/2013			Examen en cours En attente lettre officielle
Singapour	SG 11201501274V 01/10/2013			Examen en cours En attente lettre officielle
Thaïlande	TH 1501001128 01/10/2013			Examen en cours En attente lettre officielle

Ukraine	UA A201504292 01/10/2013			Examen en cours En attente lettre officielle
Etats-Unis d'Amérique	US 14/429 199 01/10/2013	US-2015-0218256 06/08/2015		Examen en cours En attente lettre officielle
Vietnam	VN 1-2015-01547 01/10/2013			Examen en cours En attente lettre officielle
Afrique du Sud	ZA 2015/01491 01/10/2013			Examen en cours En attente lettre officielle

Famille 4 : SEP 16

Cette famille de brevets SEP 16, quant à elle, couvre la séquence du gène *env*.

Cette famille couvre la séquence nécessaire au développement d'anticorps humanisés dirigés contre l'épitope de la protéine d'enveloppe Env de MSRV nécessaire à l'activation de TLR4.

La Famille 4 est détenue en pleine propriété par bioMérieux.

Famille 4 : SEP 16	
Titulaire	bioMérieux
Titre	<i>Retroviral nucleic material and nucleotide fragments, in particular associated with multiple sclerosis and/or rheumatoid arthritis, for diagnostic, prophylactic and therapeutic uses</i>

Extensions Date théorique d'expiration ⁹⁸ : 7 juillet 2018				
Pays	Numéro et date de Dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de Délivrance	Statut
Canada	CA 2 295 935 07/07/1998		CA 2 295 935 09/09/2014	Brevet délivré
Europe	EP 98936467.4 07/07/1998	EP 0 996 731 03/05/2000	EP 0 996 731 31/08/2005	Brevet délivré et validé en FR, ES, IT, GB, DE, CH
Europe (division)	EP 05017735.1 07/07/1998	EP 1 612 270 04/01/2006	EP 1 612 270 02/09/2009	Brevet délivré et validé en FR, ES, IT, GB, DE, CH
Japon	JP 11-508255 07/07/1998	JP 2002-509437 26/03/2002	JP 4 272 264 06/03/2009	Brevet délivré
Etats-Unis d'Amérique	US 09/319 156 07/07/1998		US 7 771 927 10/08/2010	Brevet délivré
Etats-Unis d'Amérique (division)	US 12/776 893 07/07/1998		US 8 088 910 03/01/2012	Brevet délivré

⁹⁸ Sous réserve de paiement régulier des taxes de maintien en vigueur.

Famille 5 : Famille TLR4

Cette famille de brevets couvre l'utilisation d'un anticorps anti-Env-SU capable de se lier spécifiquement à la fraction soluble de la protéine Env de MSRV pour la préparation d'un médicament destiné à traiter la sclérose en plaques ou la schizophrénie, par inhibition de la cascade pro-inflammatoire impliquant ladite fraction soluble de Env de MSRV.

Cette famille de brevets couvre donc, de manière large, un anticorps dirigé contre Env-SU de MSRV pour son utilisation dans le traitement de la sclérose en plaques ou la schizophrénie.

La Famille 5 est détenue par bioMérieux et INSERM.

Famille 5 : TLR4				
Titulaires	bioMérieux et INSERM			
Titre	<i>Composition for treating pathology associated with MSRV/HERV-W</i>			
Priorité				
Pays	Numéro et date de Dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de Délivrance	Statut
France	FR 04 00675 23/01/2004	FR 2 865 403 01/06/2005	FR 04 00675 12/06/2009	Brevet délivré
Extension PCT & Engagements en phases nationales et/ou régionales Date théorique d'expiration⁹⁹: 24 janvier 2025				
PCT	PCT/FR2005/00156 24/01/2005	WO2005/080437 01/09/2005		Demande engagée
Canada	CA 2 554 263 24/01/2005		CA 2 554 263 05/08/2014	Brevet délivré
Chine	CN 20058006462.3 24/01/2005	CN 1926153 A 07/03/2007	ZL200580006462.3 04/05/2011	Brevet délivré
Europe	EP 05717480.7 24/01/2005	EP 1 709 082 11/10/2006	EP 1 709 082 12/03/2014	Brevet délivré et validé en CH, DE, ES, FR, GB, IT, AU, BE, BG, CY, DK, EE, FI, GR, HU, IE, IS, LT, LU, MC, NL, PL, PT, CZ, RO, SI, SK, SE, TR
Europe (division)	EP 10183899.3 24/01/2005	EP 2 365 002 14/09/2011		Examen en cours
Inde	IN 3065/CHENP/2006 24/01/2005		IN 241 921 30/07/2010	Brevet délivré
Japon	JP 2006-550240 24/01/2005	JP 2008-505847 28/02/2008	JP 4 991 314 11/05/2012	Brevet délivré
Etats-Unis d'Amérique	US 10/586 742 24/01/2005	US 2008-0038279 14/02/2008	US 7 666 420 23/02/2010	Brevet délivré. Selon le mécanisme du "Patent Term Adjustment", l'office américain des

⁹⁹ Sous réserve de paiement régulier des taxes de maintien en vigueur.

				brevets a octroyé à ce brevet une durée additionnelle de protection de 103 jours .
--	--	--	--	---

Famille 6 : Famille SEP 12

Cette famille de brevets couvre les séquences de *gag* et *pol* de MSRV.

La Famille 6 est détenue en pleine propriété par bioMérieux.

Famille 6 : SEP 12

Titulaire	bioMérieux
Titre	<i>Viral material and nucleotide fragments associated with multiple sclerosis useful for diagnostic, preventive and therapeutic purposes</i>

Extension PCT & Engagements en phases nationales et/ou régionales Date théorique d'expiration ¹⁰⁰ : 2 août 2016				
Pays	Numéro et date de Dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de Délivrance	Statut
PCT	PCT/FR1996/01244 02/08/1996	WO1997/06260 20/02/1997		Demande engagée
Canada	CA 2 201 282 02/08/1996		CA 2 201 282 01/04/2013	Brevet délivré
Europe	EP 96420265.9 02/08/1996	EP 0 789 077 13/08/1997	EP 0 789 077 26/09/2007	Brevet délivré et validé en FR, DE, IT, ES, CH, GB
Europe (division)	EP 07018564.0 02/08/1996	EP 1 916 304 30/04/2008	EP 1 916 304 18/01/2012	Brevet délivré et validé en FR, DE, IT, ES, CH, GB
Japon	JP 9-508179 02/08/1996		JP 4 444 372 22/01/2010	Brevet délivré
Japon (division)	JP 2009-265658 02/08/1996		JP 5 143 814 30/11/2012	Brevet délivré
Etats-Unis d'Amérique	US 08/691 563 02/08/1996		US 6 001 987 14/12/1999	Brevet délivré
Etats-Unis d'Amérique (division)	US 09/374 766 02/08/1996		US 6 579 526 17/06/2003	Brevet délivré
Etats-Unis d'Amérique (division)	US 11/463 109 02/08/1996		US 7 932 350 24/05/2007	Brevet délivré. Selon le mécanisme du "Patent Term Adjustment", l'office américain des brevets a octroyé à ce brevet une durée additionnelle de protection de 1133 jours .

¹⁰⁰ Sous réserve de paiement régulier des taxes de maintien en vigueur.

Famille 7 : Famille SEP 15

Cette famille de brevets couvre une séquence particulière qui est exprimée uniquement dans le placenta.

La Famille 7 est détenue en pleine propriété par bioMérieux.

Famille 7 : SEP15

Titulaire	bioMérieux
Titre	<i>Endogenic retroviral sequences associated with autoimmune diseases or with pregnancy disorders</i>

Extension PCT & Engagements en phases nationales et/ou régionales Date théorique d'expiration ¹⁰¹ : 6 juillet 2018				
Pays	Numéro et date de Dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de Délivrance	Statut
PCT	PCT/FR1998/01442 06/07/1998	WO1999/02696 21/01/1999		Demande engagée
Canada	CA 2 298 834 06/07/1998		CA 2 298 834 10/03/2015	Brevet délivré
Europe	EP 98935106.9 06/07/1998	EP 1 000 158 17/05/2000	EP 1 000 158 22/11/2006	Brevet délivré et validé Abandonné dans pays validés
Japon	JP 11-508244 06/07/1998	JP 2002-512530 23/04/2002	JP 4 249 269 23/01/2009	Brevet délivré

Famille 8 : Famille SEP 18

Cette famille de brevets couvre le gène *env* du rétrovirus endogène HERV-7q.

La Famille 8 est détenue en pleine propriété par INSERM.

Famille 8 : SEP18

Titulaire	INSERM
Titre	<i>Nucleic sequence and deduced protein sequence family with human endogenous retroviral motifs, and their uses</i>

Priorité				
Pays	Numéro et date de Dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de Délivrance	Statut
France	FR 98 07920 23/06/1998	FR 2 780 069 24/12/1999	FR 98 07920 28/06/2002	Brevet délivré

¹⁰¹ Sous réserve de paiement régulier des taxes de maintien en vigueur.

Extensions Date théorique d'expiration¹⁰²: 23 juin 2019				
Canada	CA 2 331 923 23/06/1999		CA 2 331 923 18/02/2014	Brevet délivré
Europe	EP 99926538.2 23/06/1999	EP 1 090 122 11/04/2001	EP 1 090 122 16/07/2008	Brevet délivré et validé en DE, FR, NL, GB
Etats-Unis d'Amérique	US 09/719 554 23/06/1999		US 6 919 438 19/07/2005	Brevet délivré
Etats-Unis d'Amérique (division)	US 11/028 539 23/06/1999	US 2005-0118573 02/06/2005	US 7 534 439 19/05/2009	Brevet délivré. Selon le mécanisme du "Patent Term Adjustment", l'office américain des brevets a octroyé à ce brevet une durée additionnelle de protection de 235 jours .

Famille 9 : Famille INTERECO

Cette famille de brevets couvre un domaine peptidique de la protéine Env capable d'interagir avec un récepteur hASCT. Ce domaine joue un rôle dans la transmission d'informations et la fusion de cellules.

La Famille 9 est détenue en pleine propriété par bioMérieux.

Famille 9 : INTERECO	
Titulaire	bioMérieux
Titre	<i>Peptide domain required for interaction between the envelope of a virus pertaining to the HERV-W interference group and an HASCT receptor</i>

Priorité				
Pays	Numéro et date de Dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de Délivrance	Statut
France	FR 06 50468 09/02/2006	FR 2 897 062 10/08/2007	FR 06 50465 04/11/2011	Brevet délivré
Extension PCT & Engagements en phases nationales et/ou régionales Date théorique d'expiration¹⁰³: 9 février 2027				
PCT	PCT/FR2007/000236 09/02/2007	WO2007/090967 16/08/2007		Demande engagée
Australie	AU 2007213591 09/02/2007		AU 2007213591 19/01/2012	Brevet délivré

¹⁰² Sous réserve de paiement régulier des taxes de maintien en vigueur.

¹⁰³ Sous réserve de paiement régulier des taxes de maintien en vigueur.

Canada	CA 2 640 793 09/02/2007		CA 2 640 793	Brevet délivré En attente Titre Officiel
Chine	CN 200780004699.7 09/02/2007	CN 101379079 A 04/03/2009	ZL200780004699.7 14/11/2012	Brevet délivré
Europe	EP 07730950.8 09/02/2007	EP 1 981 904 22/10/2008		Examen en cours
Inde	4129/CHENP/2008 09/02/2007			Examen en cours
Israël	IL 193 353 09/02/2007			Examen en cours
Japon	JP 2008-553798 09/02/2007	JP 2009-525741 16/07/2009		Examen en cours
Japon (division)	JP 2015-200607 09/02/2007			Examen en cours
Etats-Unis d' Amérique	US 14/847 941 09/02/2007			Examen en cours

Famille 10 : Famille Ac AntiTM

Cette famille de brevets couvre un anticorps humanisé dirigé contre la protéine d'enveloppe de HERV-W, en particulier contre l'extrémité C-terminale de la région SU de la protéine d'enveloppe de HERV-W à l'exclusion de tout anticorps dirigé spécifiquement contre le site de liaison entre ladite protéine Env et le récepteur hASCT1 ou hASCT2. De tels anticorps pourraient être avantageux pour le suivi de grossesses pathologiques.

La Famille 10 est détenue en pleine propriété par la Société.

Famille 10 : FAMILLE AC ANTITM

Titulaire	GeNeuro
Titre	<i>Pharmaceutical composition containing antibodies directed against the HERV-W envelope</i>

Priorité				
Pays	Numéro et date de Dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de Délivrance	Statut
France	FR 07 00952 09/02/2007	FR 2 912 314 15/08/2008	FR 07 00952 03/08/2012	Brevet délivré – date théorique d'expiration ¹⁰⁴ : 9 février 2027
Extensions PCT & Engagements en phases nationales et/ou régionales				
PCT	PCT/FR2008/000166 11/02/2008	WO2008/113916 25/09/2008		Demande engagée
Europe	EP 08761866.6 11/02/2008	EP 2 117 594 18/11/2009		Demande abandonnée

¹⁰⁴ Sous réserve de paiement régulier des taxes de maintien en vigueur.

Etats-Unis d'Amérique	US 12/449,327 11/02/2008	US 2010-0074894 25/03/2010		Demande abandonnée
------------------------------	-----------------------------	-------------------------------	--	--------------------

Les extensions au brevet déposées ultérieurement ont été abandonnées car le brevet MSRV ligand assurant une protection plus large avait été déposé dans l'intervalle; ces extensions ne présentaient donc plus d'intérêt.

Famille 11 : Famille HERV-W fusion

Cette famille de brevets couvre un procédé de détection de l'expression d'une protéine d'enveloppe d'un rétrovirus endogène humain, basé sur la détection du pouvoir fusogène de ladite protéine dans des cellules d'un tissu cellulaire ou d'une culture cellulaire, par la mise en évidence de la formation de syncytia.

La Famille 11 est détenue par bioMérieux et INSERM.

Famille 11 : FAMILLE HERV-W FUSION

Titulaires	bioMérieux INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM)
Titre	<i>Method for detecting the expression of an envelope protein of a human endogenous retrovirus and uses of a gene coding for said protein</i>

Extension PCT & Engagements en phases nationales et/ou régionales date théorique d'expiration¹⁰⁵ : 1er septembre 2020				
Pays	Numéro et date de Dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de Délivrance	Statut
PCT	PCT/FR00/02429 01/09/2000	WO01/16171 08/03/2011		Demande engagée
Europe	EP 00960783.9 01/09/2000	EP 1 212 359 12/06/2002	EP 1 212 359 02/11/2011	Brevet délivré
Europe	EP 10 183 612.0 01/09/2000	EP 2 385 058 09/11/2011	EP 2 385 058 06/11/2013	Brevet délivré
Japon	JP 2001-519732 01/09/2000	JP 2003-510032 18/03/2003	JP 4 283 475 27/03/2009	Brevet délivré
Japon	JP 2008-244988 01/09/2000	JP 2009-72194 09/04/2009	JP 4 824 731 16/09/2011	Brevet délivré
Canada	CA 2 383 877 01/09/2000		CA 2 383 877 15/04/2014	Brevet délivré
Etats-Unis d'Amérique	US 10/069,883 01/09/2000	US 2010-0074894 25/03/2010	7 442 550 28/10/2008	Brevet délivré

¹⁰⁵ Sous réserve de paiement régulier des taxes de maintien en vigueur.

Famille 12 : Famille SEP 6

Cette famille de brevets couvre une composition comprenant deux agents pathogènes et/ou infectants associés à la sclérose en plaques.

Ces agents sont respectivement :

- un premier agent étant un virus humain, possédant une activité transcriptase inverse, et apparenté à une famille d'éléments rétroviraux endogènes, ou un variant dudit virus, et
- un second agent, ou un variant dudit second agent ;

ces deux agents pathogènes et/ou infectants étant issus d'une même souche virale choisie parmi les souches dénommées respectivement POL-2 et MS7PG.

Cette composition peut être utilisée dans une méthode de diagnostic, une méthode de prophylaxie ou une méthode de traitement, notamment la sclérose en plaques.

La Famille 12 est détenue en pleine propriété par bioMérieux.

Famille 12 : FAMILLE SEP 6

Titulaire	bioMérieux
Titre	<i>MSRV1 virus linked to multiple sclerosis, its nucleic components and their applications</i>

Extension PCT & Engagements en phase nationale

Pays	Numéro et date de Dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de Délivrance	Statut
PCT	PCT/FR95/00142 06/02/1995	WO95/21256 10/08/1995		Demande engagée
Etats-Unis d'Amérique	US 08/384 137 06/02/1995		US 5 871 996 16/02/1999	Brevet délivré
Etats-Unis d'Amérique	US 08/470 006 06/02/1995		US 5 962 217 05/10/1999	Brevet délivré
Etats-Unis d'Amérique	US 09/133 411 06/02/1995		US 6 342 383 29/01/2002	Brevet délivré
Etats-Unis d'Amérique	US 08/471 969 06/02/1995		US 5 871 745 16/02/1999	Brevet délivré
Etats-Unis d'Amérique	US 09/200 990 06/02/1995		US 6 184 025 B1 06/02/2001	Brevet délivré

Famille 13 : Famille SEP 13

Cette famille de brevets se rapporte à une matière nucléique, pouvant être utilisée dans une méthode de diagnostic, une méthode de prophylaxie ou une méthode de traitement de la sclérose en plaques ou de la polyarthrite rhumatoïde.

La Famille 13 est détenue en pleine propriété par bioMérieux.

Famille 13 : FAMILLE SEP 13

Titulaire	bioMérieux
Titre	<i>Viral material and nucleotide fragments associated with multiple sclerosis, for diagnostic, prophylactic and therapeutic purposes</i>

Extension PCT & Engagements en phases nationales et/ou régionales date théorique d'expiration¹⁰⁶ : 26 novembre 2017

Pays	Numéro et date de Dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de Délivrance	Statut
PCT	PCT/IB97/01482 26/11/1997	WO98/23755 04/06/1998		Demande engagée
Europe	EP 97 911 411.3 26/11/1997	EP 0 942 987 22/09/1999	EP 0 942 987 19/08/2009	Brevet délivré
Canada	CA 2 272 845 26/11/1997		CA 2 272 845 12/01/2010	Brevet délivré
Japon	JP 10-524475 26/11/1997	JP 2001-505768 08/05/2001	JP 4 226 657 05/12/2008	Brevet délivré
Etats-Unis d'Amérique	US 08/979 847 26/11/1997		US 6 582 703 24/06/2003	Brevet délivré
Etats-Unis d'Amérique	US 11/581 030 26/11/1997	US 2007-0031452 08/02/2007	US 7 674 888 26/11/1997	Brevet délivré

Famille 14 : Famille SEP 19

Cette famille de brevets se rapporte à un fragment nucléique endogène comprenant au moins une partie du gène gag d'un rétrovirus endogène associé à une maladie auto-immune ou à des insuccès de grossesse ou pathologies de la grossesse.

Cette famille couvre également l'utilisation d'un tel fragment pour détecter, dans un échantillon biologique, une susceptibilité à une maladie auto-immune, notamment la sclérose en plaques ou un suivi de grossesse.

La Famille 14 est détenue en pleine propriété par bioMérieux.

Famille 14 : FAMILLE SEP 19

Titulaire	bioMérieux
Titre	<i>Process for the detection of an endogenous nucleic acid fragment associated with an autoimmune disease</i>

¹⁰⁶ Sous réserve de paiement régulier des taxes de maintien en vigueur.

Extension PCT & Engagements en phases nationales et/ou régionales date théorique d'expiration ¹⁰⁷ : 21 janvier 2020				
Pays	Numéro et date de Dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de Délivrance	Statut
PCT	PCT/FR00/00144 21/01/2000	WO00/043521 27/07/2000		Demande engagée
Europe	EP 00 900 645.3 21/01/2000	EP 1 147 187 24/10/2001	EP 1 147 187 27/06/2012	Brevet délivré
Etats-Unis d'Amérique	US 10/632 793 21/01/2000	US 2004-0048298 11/03/2004	US 7 632 931 15/12/2009	Brevet délivré

Famille 15 : Famille SEP 20

Cette famille de brevets concerne un fragment nucléotidique de région LTR-RU5. Cette famille de brevets couvre également des sondes et amorces capables d'hybridation avec ce fragment, une protéine codée par ledit fragment, un anticorps dirigé contre cette protéine et un procédé de détection du rétrovirus MSRV-1 au moyen de ladite sonde ou dudit anticorps décrits dans l'invention.

La Famille 15 est détenue en pleine propriété par bioMérieux.

Famille 15 : FAMILLE SEP 20	
Titulaire	bioMérieux
Titre	<i>The LTR region of MSRV-1 and the proteins it encodes, and probes and methods for detecting MSRV-1 retrovirus</i>

Extension PCT & Engagements en phase régionale date théorique d'expiration ¹⁰⁸ : 15 février 2020				
Pays	Numéro et date de Dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de Délivrance	Statut
PCT	PCT/IB00/00159 15/02/2000	WO00/47745 17/08/2000		Demande engagée
Europe	EP 00 902 825.9 15/02/2000	EP 1 151 108 07/11/2001	EP 1 151 108 30/11/2005	Brevet délivré

Famille 16 : Famille SEP 21

L'invention concerne notamment un procédé de détection d'une activité superantigénique dans un échantillon biologique, comprenant la mise en évidence d'une expansion majoritaire de lymphocytes.

Cette demande couvre également une composition comprenant un agent thérapeutique capable d'inhiber une activité superantigénique et l'utilisation d'une telle composition pour la

¹⁰⁷ Sous réserve de paiement régulier des taxes de maintien en vigueur.

¹⁰⁸ Sous réserve de paiement régulier des taxes de maintien en vigueur.

prophylaxie et/ou le traitement d'une pathologie, en particulier une maladie auto-immune, telle que la sclérose en plaques.

La Famille 16 est détenue en pleine propriété par bioMérieux.

Famille 16: FAMILLE SEP 21

Titulaire	bioMérieux
Titre	<i>Method for detecting MSRV-1 induced superantigen activity in a biological sample</i>

Extension PCT & Engagement en phase régionale date théorique d'expiration ¹⁰⁹ : 20 mars 2020				
Pays	Numéro et date de Dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de Délivrance	Statut
PCT	PCT/FR00/00691 20/03/2000	WO00/57185 28/09/2000		Demande engagée
Europe	EP 00 912 720.0 20/03/2000	EP 1 163 522 28/09/2000	EP 1 163 522 22/11/2006	Brevet délivré

11.2.3 Contrats de collaboration et de licences accordés par la Société ou concédés à celle-ci

Les Familles 4 à 7, 9 et 11 à 16 ont été concédées sous licence à GeNeuro par bioMérieux avec l'agrément de l'INSERM qui est co-propriétaire des Familles 5 et 8.

Un contrat de licence avec bioMérieux a été conclu le 31 janvier 2006 puis réitéré le 27 octobre 2010 afin de couvrir des indications supplémentaires.

Ce contrat concerne la Famille 4 (SEP 16), la Famille 5 (TLR4), la Famille 6 (SEP 12), la Famille 7 (SEP 15), la Famille 8 (SEP 18), la Famille 9 (INTERECO), la Famille 11 (HERV-W fusion), la Famille 12 (SEP 6), la Famille 13 (SEP 13), la Famille 14 (SEP 19), la Famille 15 (SEP 20) et la Famille 16 (SEP 21). La philosophie de ce contrat était initialement d'accorder une licence exclusive à GeNeuro pour toute application thérapeutique des brevets portant sur HERV-W appartenant à bioMérieux ; cette dernière conservant tous les droits sur ces mêmes brevets dans le domaine des diagnostics.

Toutefois, dans le cadre d'un contrat de licence portant sur les diagnostics compagnon conclu le 14 octobre 2015, bioMérieux a accepté de renoncer à ses droits de développer des diagnostics compagnon liés au GNbAC1 et a accordé à GeNeuro une licence non-exclusive sur ces droits pour laquelle la Société lui versera, le cas échéant, une somme totale maximale de 100 000 € (HT).

¹⁰⁹ Sous réserve du paiement régulier des taxes de maintien en vigueur.

GeNeuro a payé à ce jour 350 000 CHF à bioMérieux au titre de divers paiements d'étapes pour le développement clinique du GNbAC1. D'autres paiements d'étapes ainsi que des royalties sont également prévus.

L'INSERM a validé le contrat en date du 3 août 2012 avec effet rétroactif au 27 octobre 2010.

11.2.4 Bases de données, logiciels et droits d'auteur

Néant.

11.2.5 Marques, demandes de marque

La Société a procédé au dépôt en Suisse de la marque « GeNeuro » en classe 5, « Produits pharmaceutiques et vétérinaires », sous le numéro 187504, noms de domaine.

11.2.6 Noms de domaine

La Société exploite les noms de domaine suivants :

- www.geneuro.com
- www.geneuro.ch

11.2.7 Secrets commerciaux

La Société considère que certains procédés, technologies, savoir-faire, données propres non brevetés sont des secrets commerciaux qu'elle protège en partie par des accords de confidentialité avec ses employés, sous-traitants ou des tiers cocontractants ou dans le cadre de contrats de collaboration avec des chercheurs pour des études précliniques ou cliniques.

11.2.8 Litiges

Néant.

CHAPITRE 12 INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

12.1 EVOLUTIONS RECENTES DEPUIS LA CLOTURE DE L'EXERCICE 2015

Néant.

12.2 TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE

Voir section 6.2.4 « Principales dynamiques de marché » de la première partie du Prospectus.

CHAPITRE 13

PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

La Société n'envisage pas de faire de prévision ou d'estimation de bénéfice.

CHAPITRE 14
ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE
ET DIRECTION GENERALE

14.1 MÉMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE

14.1.1 Conseil d'administration

14.1.1.1 Composition du conseil d'administration

A la date du visa sur le Prospectus, les membres du conseil d'administration de la Société sont les suivants :

Prénom, Nom	Fonction	Date de 1re nomination	Échéance
Jesús Martin-Garcia	Président du conseil d'administration	06.02.2006	Assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice 2016
Jean-Jacques Laborde	Administrateur indépendant*	17.02.2014	Assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice 2016
Gordon S. Francis	Administrateur indépendant*	17.03.2015	Assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice 2016
Giacomo Di Nepi	Administrateur indépendant*	21.07.2015	Assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice 2016
Christophe Guichard	Administrateur	19.11.2015	Assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice 2016
Eric Falcand	Administrateur indépendant*	19.11.2015	Assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice 2016
Michel Dubois	Administrateur indépendant*	16.07.2008	Assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice 2016
Andrew Parker	Administrateur indépendant*	17.02.2014	Assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice 2016
Marc Bonneville	Administrateur indépendant*	19.11.2015	Assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice 2016

* Administrateurs indépendants au sens du Code suisse de bonnes pratiques pour le gouvernement d'entreprise d'economiesuisse

Il n'existe aucun lien familial entre les membres du conseil d'administration de la Société.

- **Autres mandats en cours :**

Les sociétés non membres du Groupe, dans lesquelles les membres du conseil d'administration de la Société exercent des fonctions de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou sont associés commandités au cours des cinq dernières années sont les suivantes :

Nom	Fonction	Société/Entité
Jesús Martin-Garcia	Associé gérant	Eclosion2& Cie SCPC
	Membre du conseil de fondation	Fondation Eclosion
	Administrateur	GenKyoTex SA
	Président du CA	ArisGen SA
	Administrateur	DepGen SA
Jean-Jacques Laborde	Directeur général délégué	Institut Mérieux
	Gérant	Ceryse Conseil
Gordon S. Francis	-	-
Giacomo Di Nepi	-	-
Christophe Guichard	Président du CA	Neurix SA
	Associé gérant	Eclosion2& Cie SCPC
Eric Falcand	-	-
Michel Dubois	Président	GeNeuro Innovation SAS
Andrew Parker	Associé gérant	Eclosion2 & Cie SCPC
	Directeur général	ArisGen SA
Marc Bonneville	Administrateur	Platine Pharma Services SAS

- **Mandats exercés au cours des cinq derniers exercices et ayant cessé à ce jour:**

Les sociétés non membres du Groupe, dans lesquelles les membres du conseil d'administration de la Société ont exercé des fonctions de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou ont été associés commandités au cours des cinq dernières années sont les suivantes :

Nom	Fonction	Société/Entité
Jesús Martin-Garcia	Directeur	Fondation Eclosion
Jean-Jacques Laborde	Gérant	Lazard Paris
Gordon S. Francis	-	-
Giacomo Di Nepi	Administrateur	Farmabios, Italie
Christophe Guichard	-	-
Eric Falcand	-	-
Michel Dubois	Administrateur	Stallergenes SA
Andrew Parker	-	-
Marc Bonneville	-	-

Pour les besoins de leurs mandats sociaux, les membres du conseil d'administration sont domiciliés au siège social de la Société.

Au cours des cinq dernières années, aucun des membres conseil d'administration de la Société :

- n'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude, d'une incrimination ou d'une sanction publique officielle prononcée contre lui par des autorités statutaires ou réglementaires ;
- n'a été impliqué dans une faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que dirigeant ou mandataire social ;
- n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration de direction ou de surveillance ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur.

14.1.1.2 Biographie des membres du conseil d'administration

Jesús Martin-Garcia – Président du conseil d'administration et Directeur Général, de nationalité suisse, 53 ans

Jesús a débuté sa carrière en 1983 au World Economic Foundation, puis en 1989 chez McKinsey & Co où il a dirigé des études dans les industries pharmaceutiques et alimentaires.

Dès 1993, il choisit la voie entrepreneuriale en créant, investissant et dirigeant de nombreuses start-ups en Suisse et aux Etats-Unis. Il est co-fondateur de LeShop en 1996, société qui devient le leader du e-commerce en Suisse et sera vendue à Migros. Il a aussi investi dans le capital de démarrage et participé pendant plus de dix ans au développement d'autres start-ups telles que Silverwire ou VTX.

En 2003, il crée Eclosion, un partenariat public-privé permettant de traduire des découvertes académiques à potentiel disruptif dans le domaine des sciences de la vie en médicaments. Cette structure originale est à la base de la création de GeNeuro, dont Jesús prend le leadership dès 2006.

Jesús Martin-Garcia est licencié en Sciences Economiques et en Droit par l'Université de Genève. Il est titulaire d'un MBA de la Harvard Business School. Il siège au conseil de sociétés biotech et d'associations industrielles et patronales.

Jean-Jacques Laborde – Administrateur, de nationalité française, 70 ans

Monsieur Jean-Jacques Laborde est administrateur de la Société.

Directeur général délégué de l'Institut Mérieux depuis 2014, Jean-Jacques Laborde a commencé sa carrière chez Servier en 1971 puis a ensuite rejoint Lazard Frères en 1974, société dans laquelle il a passé la plus grande partie de sa carrière dans le département des fusions et acquisitions. Il a notamment été impliqué dans des transactions clés dans le domaine de l'industrie pharmaceutique.

Il a également été responsable du Comité d'investissement d'Eurazeo pendant plusieurs années.

Ingénieur en génie chimique, Jean-Jacques Laborde est diplômé de l'Ecole Supérieure des Sciences Economiques et Commerciales (ESSEC) de Paris.

Gordon S. Francis – Administrateur, de nationalité canadienne, 66 ans

Le Dr. Gordon Francis, administrateur de la Société, est un neurologue internationalement reconnu dans le domaine de la sclérose en plaques.

Gordon Francis a dédié la plus grande partie de sa carrière au développement de traitements dans la sclérose en plaques, et a joué un rôle clé dans la mise sur le marché des trois plus importants traitements contre cette maladie.

Le Dr. Gordon Francis a été vice-président et chef du domaine thérapeutique neurologique chez Novartis et était en charge du développement et de l'enregistrement de Gilenya®, le premier traitement oral à avoir été enregistré, aux USA en 2010 et en Europe en 2011. Avant cela, il avait dirigé le groupe responsable de la mise sur le marché de Tysabri® chez Elan de

2004 à 2006 et, avant cela, de la procédure d'approbation de Rebif® aux USA pour Serono en 2002.

Il est diplômé de l'Ecole de médecine de Queen's University à Kingston, et a complété sa formation en médecine interne et neurologie à l'Université de McGill. Il a de plus effectué un post-doctorat en neuro-immunologie à UCSF (University of California à San Francisco). Il a publié plus de 100 articles dans le domaine de la neurologie.

Le Dr. Gordon Francis a aussi dirigé la clinique de recherches cliniques pour la sclérose en plaques de McGill et le centre de recherches cliniques de l'Institut neurologique de Montréal.

Giacomo Di Nepi – Administrateur, de nationalité italienne, 62 ans

Monsieur Giacomo Di Nepi, administrateur de la Société, a une très grande expérience dans le secteur pharmaceutique, ayant eu des rôles exécutifs aussi bien dans de grandes sociétés que dans des start-ups ayant réussi leur développement.

De 2009 à 2015, Monsieur Giacomo Di Nepi a été vice-président exécutif et directeur général Europe d'InterMune. Ayant été le premier employé d'InterMune en Europe, il y a conduit le développement de cette société, réussissant notamment l'enregistrement, l'approbation au remboursement et le lancement d'Esbriet® en Europe. InterMune dont il était membre du comité exécutif, a été achetée par Roche en septembre 2014.

Entre 2006 à 2008, Monsieur Giacomo Di Nepi occupait le poste de CEO de Takeda Pharmaceuticals Europe.

Auparavant, de 1996 à 2006, il a exercé différentes fonctions exécutives chez Novartis, notamment en tant que membre du Pharma Executive Committee et comme directeur général du Tranplantation, Immunology and Infectious Diseases Business Unit. Il a également occupé le poste de CEO auprès de Novartis Italie. Monsieur Giacomo Di Nepi a également été associé (« Partner ») chez McKinsey & Co et vice-président de Farmindustria en Italie. Il a aussi été membre du Comité des Responsables Européens de la Fédération européenne des associations et industries. Monsieur Giacomo Di Nepi est titulaire d'un diplôme en économie de l'Université Bocconi à Milan et d'un MBA de l'Institut européen d'administration des affaires à Fontainebleau.

Christophe Guichard – Administrateur, de nationalité française, 46 ans

Monsieur Christophe Guichard est administrateur de la Société et diplômé de l'EDHEC Business School. Il est également titulaire du Diplôme d'Etudes Supérieures Comptables et Financières et de la Harvard Business School.

Il a débuté ses activités professionnelles au sein du cabinet Salustro Reydel (KPMG) entre 1994 et 1998 comme Audit Manager avant de rejoindre en novembre 1998 le groupe Trader Classified Media et assumé différentes fonctions au sein de la direction financière avant d'en devenir le CFO en 2006.

Dans le cadre de ses activités, il a réalisé de nombreuses opérations de financement parmi lesquelles deux introductions en bourse (opération simultanée sur Euronext et Nasdaq en mars 2000 et en 2006 sur le London Stock Exchange), plusieurs financements bancaires de dette senior et opérations d'acquisitions et de cession d'actifs.

Il a rejoint Eclosion en mars 2008 et participe activement à la gestion du fonds d'investissement Eclosion2& Cie SCPC comme Associé Gérant ainsi que de plusieurs sociétés du portefeuille en tant que CFO, dont GeNeuro pour laquelle il était en charge des directions financières, juridiques et ressources humaines jusqu'à sa nomination au sein du conseil d'administration de la Société en novembre 2015.

Eric Falcand – Administrateur, de nationalité française, 53 ans

Monsieur Eric Falcand est administrateur de la société depuis le 19 novembre 2015. Il est diplômé de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon. Il est également titulaire d'un Master en management pharmaceutique de l'Institut de Pharmacie Industrielle de Lyon et d'un MBA de l'Ecole de Management de Lyon.

Il a tout d'abord travaillé pour la société Virbac de 1988 à 1991 dans des rôles de marketing et vente avant de devenir Chef des opérations de vente au sein de Synthelabo (Sanofi) entre 1991 et 1997.

Il a rejoint ensuite les Laboratoires Servier comme directeur général de la filiale en Russie puis CEO de Servier UK avant de rejoindre l'équipe de *business development & licensing* en 2008 et d'en prendre la direction en 2015.

Michel Dubois – Administrateur, de nationalité française, 72 ans

Michel Dubois a passé vingt-cinq ans au sein de l'Institut Mérieux, avec des responsabilités croissantes jusqu'à devenir directeur général de la Holding du groupe. Auparavant, il avait commencé sa carrière comme consultant chez McKinsey & Company et chez Arthur Andersen.

Michel Dubois est président de GeNeuro Innovation, la filiale française de GeNeuro.

Andrew Parker – Administrateur, de nationalité britannique, 50 ans

Andrew Parker a vingt ans d'expérience dans la découverte de médicaments et le développement précoce livrant de petites molécules et des produits biologiques dans le développement clinique.

Avant de rejoindre Eclosion2 en tant qu'associé gérant, il était dernièrement vice-président et chef de projets exploratoires du Groupe de Shire développant de nouveaux traitements pour des indications de spécialité et de maladies rares. Andrew Parker a commencé sa carrière de découverte de médicaments avec Janssen Pharmaceutica suivie par onze ans au sein d'AstraZeneca, avant de devenir directeur de la recherche au sein d'Opsona Therapeutics.

Andrew Parker est titulaire d'un doctorat de l'Institut national britannique pour la recherche médicale, a effectué des études post-doctorales à l'Université Johns Hopkins School of Medicine aux USA et a suivi un MBA à la Warwick Business School au Royaume-Uni.

Marc Bonneville – Administrateur, de nationalité française, 55 ans

Monsieur Marc Bonneville est administrateur de la Société depuis le 19 novembre 2015. Vétérinaire de formation, il a été directeur scientifique au Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) jusqu'en 2013 avant de rejoindre l'Institut Mérieux en tant que vice-président en charge des affaires scientifiques et médicales.

Il a commencé sa carrière de recherche en 1983 dans le domaine de l'immunologie de transplantation à Nantes, puis s'est tourné vers des questions plus fondamentales d'immunologie cellulaire lors de son séjour post-doctoral au Massachusetts Institute of Technology (Cambridge, MA) dans l'équipe du Pr Susumu Tonegawa (Prix Nobel 1987 de Physiologie et de Médecine). De 1990 à 2013, Marc Bonneville a dirigé un groupe de recherche travaillant sur les réponses immunitaires cellulaires humaines au sein de l'UMR892 INSERM (Nantes).

Avec 5 autres scientifiques, il a fondé la société de biotechnologie Innate Pharma SA en 1999, qui développe des approches immunothérapeutiques en oncologie et infectiologie ciblant les lymphocytes innés et leurs récepteurs. Marc Bonneville est auteur d'environ 200 publications et 8 brevets. Il a été lauréat de plusieurs prix et reconnaissances (médailles de bronze et d'argent du CNRS, prix Halpern, Fondation pour la Recherche Médicale et Ligue contre le Cancer, etc.). Il a été impliqué dans une trentaine de comités et conseils scientifiques, et a été conseiller auprès du directeur général de l'INSERM de 2000 à 2007 dans les domaines de l'immunologie, l'infectiologie et les biothérapies.

14.1.2 Direction

Les membres de la direction sont désignés par le conseil d'administration et sont chargés de la gestion de la Société, sous réserve des compétences inaliénables du conseil d'administration (voir section 21.2.2.1 de la première partie du Prospectus), en conformité avec les statuts, le règlement d'organisation et le règlement de la direction.

La direction exerce ses activités sous la surveillance du conseil d'administration, assiste le conseil d'administration dans l'exécution de ses attributions et exécute les décisions de ce dernier.

Les compétences de la direction et de ses membres en matière de gestion sont détaillées dans un tableau de répartition des tâches adopté par le conseil d'administration.

Les membres de la direction sont inscrits au registre du commerce avec un pouvoir de signature collective à deux avec le Directeur Général ou le Directeur financier de la Société.

La direction détermine elle-même les procédures applicables à l'exécution de ses tâches, dans le respect de la loi, des statuts et du règlement d'organisation de la Société.

14.1.2.1 Composition de la direction

A la date du visa sur le Prospectus, les membres de la direction de la Société sont les suivants :

Jesús Martin-Garcia (Directeur Général, CEO)

François Curtin (Directeur Général Adjoint, COO)

Hervé Perron (Directeur en charge des affaires scientifiques, CSO)

Alois B. Lang (Directeur en charge du développement, CDO)

Miguel Payró (Directeur financier, CFO)

Robert Glanzman (Directeur en charge des affaires médicales, CMO)

Il n'existe aucun lien familial entre les membres de la direction de la Société.

- **Autres mandats en cours :**

Les sociétés non membres du Groupe, dans lesquelles les membres de la direction de la Société exercent des fonctions de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou sont associés commandités au cours des cinq dernières années sont les suivantes :

Nom	Fonction	Société/Entité
François Curtin	-	-
Hervé Perron	-	-
Alois B. Lang	-	-
Miguel Payró	-	-
Robert Glanzman	-	-

- **Mandats exercés au cours des cinq derniers exercices et ayant cessé à ce jour :**

Les sociétés non membres du Groupe, dans lesquelles les membres de la direction de la Société ont exercé des fonctions de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou ont été associés commandités au cours des cinq dernières années sont les suivantes :

Nom	Fonction	Société/Entité
François Curtin	-	-
Hervé Perron	-	-
Alois B. Lang	-	-
Miguel Payró	Administrateur	Multicontinental Distribution (Asia) DMCC
	Administrateur	Multicontinental Distribution (Americas) Ltd
	Administrateur	Alexis Barthelay SA
	Administrateur	CTH Constructions et Techniques d'Habitation SA

Nom	Fonction	Société/Entité
	Administrateur	Martin Braun SA
	Administrateur	Backes & Strauss Luxury Watches & Jewellery AG
Robert Glanzman	-	-

14.1.2.2 Biographie des membres de la direction

François Curtin – Directeur général adjoint, de nationalité suisse, 51 ans

Le Dr. François Curtin est Directeur Général Adjoint de la Société dont il a pris les commandes initialement en tant que CEO en 2009. Depuis son arrivée, François Curtin a supervisé le programme de développement du GNbAC1, et a été responsable de tous les essais cliniques de la Société, de leur planification à leur exécution. Il travaille depuis 2009 en tandem avec Jesús Martin-Garcia dans sa fonction d'administrateur délégué.

Avant de rejoindre GeNeuro, le Dr. François Curtin a travaillé de 2002 à 2009 chez Serono, devenu Merck Serono, auprès desquelles il a été responsable de la conduite d'essais cliniques, notamment pour le Rebif© dans la sclérose en plaques, ainsi que de l'évaluation de nouvelles opportunités thérapeutiques internes et externes dans ce domaine. Avant de rejoindre Serono, le Dr. François Curtin a travaillé de 2000 à 2002 chez Swissmedic, le régulateur suisse pour le marché pharmaceutique, où il a été responsable de l'enregistrement et de la surveillance du marché des médicaments neuropsychiatriques. Il a commencé sa carrière en tant que médecin pharmacologue à l'Hôpital Universitaire de Genève, de 1990 à 2000.

Le Dr. François Curtin est diplômé de la Faculté de médecine de l'Université de Genève. Il est également titulaire d'un MPhil en statistiques médicales décerné par la London School of Hygiene and Tropical Medicine, et d'un MBA de la Warwick Business School.

Hervé Perron – Directeur en charge des affaires scientifiques, de nationalité française, 56 ans

Le Dr. Hervé Perron est cofondateur et directeur en charge des affaires scientifiques de la Société.

Ses recherches pendant 15 ans au sein de l'Université Joseph Fourier, de l'INSERM et comme directeur de recherche chez bioMérieux sont à l'origine de la découverte de l'impact des rétrovirus endogènes humains sur la sclérose en plaques. Ces recherches ont servi de base à la création de GeNeuro, qu'il a rejoint à sa fondation en 2006.

Hervé est internationalement reconnu comme un leader du domaine des rétrovirus endogènes. L'unité de recherche de GeNeuro qu'il dirige, en collaboration avec un réseau international de collaborateurs académiques, cherche à exploiter l'énorme potentiel ouvert par les rétrovirus endogènes pour la compréhension et le traitement de maladies graves.

Le Dr. Hervé Perron est titulaire d'un doctorat en virologie et d'une thèse de doctorat en neuro-immunologie. Il est l'auteur de plus de 120 publications et brevets, et travaille comme personne de référence pour différents journaux scientifiques.

Alois B. Lang – Directeur en charge du développement, de nationalité suisse, 64 ans

Depuis 2007, Monsieur Alois B. Lang est Directeur en charge du développement de la Société.

Monsieur Alois B. Lang est titulaire d'un doctorat de l'Ecole Polytechnique de Zurich et a effectué un post-doctorat à l'Hôpital universitaire de Zurich et auprès du Département d'Immunologie de Cetus Inc. à Palo Alto, aux Etats-Unis.

Monsieur Alois B. Lang est professeur d'immunologie à la Faculté de médecine de l'Université de Berne.

Il exerçait auparavant la fonction de chef de la recherche en immunologie et chef de projet auprès de Berna Biotech, à Berne.

Il a également été cofondateur et directeur scientifique de la société Kenta Biotech à Zurich.

Monsieur Alois B. Lang est impliqué dans différents groupes de travail réunissant des experts scientifiques et intervient régulièrement dans d'importantes conférences scientifiques.

Miguel Payró – Directeur financier, de nationalité britannique, 53 ans

Monsieur Miguel Payró est directeur financier de la Société depuis novembre 2015 et diplômé de l'Université de Genève en Sciences Economiques et Sociales / Gestion d'Entreprises.

Il était précédemment le directeur financier du groupe horloger suisse Franck Muller, pour lequel il a réalisé de nombreuses opérations de fusions et acquisitions et créations de filiales ainsi que la restructuration de l'actionnariat. Auparavant, il a été associé de la société de conseil stratégique Value Management Group et a été responsable de l'introduction à la bourse suisse de la société Unilabs et de nombreux projets de développement, y compris dans le domaine des essais cliniques, ainsi que des relations avec les investisseurs. Il a également travaillé dans le domaine du marché des capitaux suisse et des financements d'acquisition pour diverses banques en Suisse.

Robert Glanzman – Directeur en charge des affaires médicales, de nationalité américaine, 59 ans

Le Dr. Robert Glanzman est le Directeur en charge des affaires médicales de la Société depuis décembre 2015.

Le Dr. Robert Glanzman est diplômé en médecine de la Wake Forest University School of Medicine aux Etats-Unis. Il a travaillé dans les services de médecine interne du New York Medical College, en médecine nucléaire à l'Université de Duke et il a effectué une formation en neurologie à l'Université du Michigan, dans laquelle il a enseigné comme professeur assistant clinique pendant sept ans et également investigator principal pour de nombreuses études cliniques de phases III et IV. Le Dr. Robert Glanzman est certifié par le American

Board of Psychiatry and Neurology depuis 1994 ; il a le titre de spécialiste en neurologie et psychiatrie.

Le Dr. Robert Glanzman a rejoint l'industrie en 1999 et a depuis occupé des postes de responsabilité croissante à la fois dans de grands groupes pharmaceutiques et des sociétés de biotechnologies de taille moins importante. Avant de rejoindre GeNeuro, il a passé huit ans chez Pfizer, où il a notamment été Senior Medical Director et Team Leader de l'équipe des affaires médicales pour le Rebif® ; il a ensuite travaillé pour Novartis dès 2007, en tant que Senior Medical Director pour les études cliniques et affaires médicales aux Etats-Unis, avec la responsabilité médicale pour le développement réussi en phase III de Gilenya® et le lancement de Extavia® aux Etats-Unis. En 2009, il a été recruté par Roche comme Senior Group Medical Director et était le responsable global de l'équipe de développement de ocrelizumab de 2009 à 2012, menant ce projet de la fin de la phase II jusqu'au démarrage de la phase III. En 2012, il a rejoint Purdue Pharmaceuticals comme directeur de la Recherche Clinique, où il était en charge de tous les programmes cliniques de phase IV. En 2013, il a été engagé par Nektar Therapeutics en tant que Vice-President, Clinical Development, avec la responsabilité médicale stratégique pour tous les projets liés aux neurosciences. Immédiatement avant de rejoindre GeNeuro, le Dr. Glanzman était consultant indépendant auprès de sociétés de biotechnologies dans le domaine des neurosciences.

14.1.3 Comités du conseil d'administration

Le Comité de Nomination et le Comité de Rémunération sont composés de :

- M. Jean-Jacques Laborde, Président de ces comités ;
- M. Giacomo Di Nepi, membre ; et
- M. Christophe Guichard, membre.

Le Comité d'Audit et de Contrôle est composé de :

- M. Christophe Guichard, Président de ce comité ;
- M. Jean-Jacques Laborde, membre ; et
- M. Eric Falcand, membre.

Pour le détail des attributions et modalités de fonctionnement de ces comités, se reporter à la section 16.3 « Fonctionnement des comités » de la première partie du Prospectus.

14.2 CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE

Messieurs Martin-Garcia, Curtin, Perron, Lang, Di Nepi et Francis sont actionnaires directement et/ou indirectement de la Société et/ou titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société (voir section 18.1.1 « Identification des actionnaires » de la première partie du Prospectus).

De plus, Messieurs Martin-Garcia, Guichard et Parker sont également directeurs d'Eclosion2 SA, l'associée indéfiniment responsable d'Eclosion2 & Cie SCPC (Société en Commandite de Placements Collectifs) qui est l'une des actionnaires de la Société.

Monsieur Eric Falcand exerce également la fonction de directeur *Business Development & Licensing* auprès de Servier, Monsieur Marc Bonneville est vice-président en charges des affaires scientifiques et médicales au sein de l’Institut Mérieux et Monsieur Jean-Jacques Laborde occupe le poste de directeur général délégué auprès d’Institut Mérieux, toutes deux actionnaires de la Société.

Il existe des conventions entre parties liées décrites à la section 16.2 de la première partie du Prospectus.

A la connaissance de la Société, et sous réserve des liens décrits ci-dessus et des intérêts personnels liés aux conventions présentées à la section 16.2 de la première partie du Prospectus, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou autres devoirs des personnes composant les organes d'administration et de direction de la Société.

Le conseil d'administration a adopté un règlement d'organisation contenant un article relatif aux conflits d'intérêts qui prévoit l'obligation pour un membre du conseil d'administration se trouvant en situation de conflit d'intérêt ou en situation d'apparence de conflit d'intérêt d'en informer le président du conseil d'administration. En cas de conflit d'intérêt ou en cas d'apparence de conflit d'intérêts (et dans ce cas à la demande du Président seulement), l'administrateur ne participe pas aux délibérations ni au vote. Une personne en conflit d'intérêt permanent ne peut pas faire partie du conseil d'administration.

Les affaires conclues entre la Société et les membres des organes de la Société ou leurs proches sont conclues à des conditions équivalentes à celles qui s'appliquent à des tiers; elles sont approuvées sans la participation des personnes concernées. Si nécessaire, une expertise neutre est ordonnée.

Le pacte signé entre les principaux actionnaires de la Société et la Société elle-même le 28 novembre 2014 et réitéré le 11 décembre 2015 sera automatiquement résilié le jour de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

Il n'existe pas, à la connaissance de la Société, d'autre pacte, arrangement ou accord quelconque conclu par la Société avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres aux termes duquel l'un des membres de la direction ou du conseil d'administration de la Société ait été nommé.

CHAPITRE 15

REMUNERATIONS ET AVANTAGES

15.1 REMUNERATIONS ET AVANTAGES DE TOUTE NATURE ATTRIBUES AUX MEMBRES DES ORGANES DE D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE

Conformément aux dispositions de l'Ordonnance suisse contre les rémunérations abusives dans les sociétés anonymes cotées en bourse (telle que décrite à la section 15.4 ci-dessous), la Société présente la rémunération globale des membres du conseil d'administration et de la direction générale, ainsi que le montant accordé à chacun des membres du conseil d'administration (voir Tableau n°3 ci-dessous) et le montant accordé au membre de la direction dont la rémunération est la plus élevée, M. François CURTIN.

Pour l'exercice 2015, le montant global versé aux membres du conseil d'administration au titre de leur rémunération est de 253 K€.

Le montant total de la rémunération globale annuelle versée aux membres de la direction (y compris le directeur général) s'est élevé à 776 K€ pour l'exercice 2015. La rémunération globale perçue par le directeur général adjoint s'est élevée à 290 K€.

15.1.1 Rémunérations et avantages de toute nature attribués au membre de la direction dont la rémunération est la plus élevée

Tableau n°1 : Synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées au membre de la direction dont la rémunération est la plus élevée

Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées au membre de la direction dont la rémunération est la plus élevée			
	Exercice 2013	Exercice 2014	Exercice 2015
François CURTIN - Directeur Général Adjoint (1)			
Rémunérations dues au titre de l'exercice (<i>détaillées au tableau 2</i>)	272 837 CHF	285 944 CHF	309 325 CHF
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	- CHF	- CHF	- CHF
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (<i>détaillées au tableau 4</i>)	- CHF	- CHF	- CHF
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice (<i>détaillées au tableau 6</i>)	- CHF	- CHF	- CHF
Total	272 837 CHF	285 944 CHF	309 325 CHF
TOTAL équivalent en Euros*	221 654 €	235 417 €	289 739 €

* Les équivalents en euros, sont donnés à titre indicatif uniquement, sur la base des taux de change moyens des exercices présentés.

(1) Nommé directeur général le 1er novembre 2009 et directeur général adjoint le 19 novembre 2015.

Tableau n°2 : Rémunérations du membre de la direction dont la rémunération est la plus élevée

Tableau récapitulatif des rémunérations du membre de la direction dont la rémunération est la plus élevée						
	Exercice 2013		Exercice 2014		Exercice 2015	
	montants dus (1)	montants versés (2)	montants dus (1)	montants versés (2)	montants dus (1)	montants versés (2)
François CURTIN - Directeur Général Adjoint (3)						
Rémunération fixe	247 684 CHF	247 684 CHF	250 161 CHF	250 161 CHF	252 672 CHF	252 672 CHF
Rémunération variable annuelle	20 640 CHF	20 640 CHF	31 270 CHF	31 270 CHF	52 270 CHF	52 270 CHF
Rémunération variable pluriannuelle	- CHF	- CHF	- CHF	- CHF	- CHF	- CHF
Rémunération exceptionnelle	- CHF	- CHF	- CHF	- CHF	- CHF	- CHF
Jetons de présence	- CHF	- CHF	- CHF	- CHF	- CHF	- CHF
Avantages en nature (voiture)	4 513 CHF	4 513 CHF	4 513 CHF	4 513 CHF	4 383 CHF	4 383 CHF
TOTAL	272 837 CHF	272 837 CHF	285 944 CHF	285 944 CHF	309 325 CHF	309 325 CHF
TOTAL équivalent en Euros*	221 654 €	221 654 €	235 417 €	235 417 €	289 739 €	289 739 €

* Les équivalents en euros, sont donnés à titre indicatif uniquement, sur la base des taux de change moyens des exercices présentés.

(1) Au titre de l'exercice

(2) Au cours de l'exercice

(3) Nommé directeur général le 1er novembre 2009 et directeur général adjoint le 19 novembre 2015.

La rémunération variable de M. CURTIN est définie lors de l'entretien annuel avec un plan d'objectifs précis (critères qualitatifs et quantitatifs tels que les avancements des études cliniques). Le bonus est validé par le Conseil d'administration.

15.1.2 Rémunérations et avantages de toute nature attribués aux membres du conseil d'administration

Les rémunérations et avantages des membres du conseil d'administration versés au cours des exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015 se décomposent comme suit :

Tableau n°3 : tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les membres du conseil d'administration

Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les membres du conseil d'administration (en milliers d'euros)				
Administrateurs		Montants versés au cours de l'exercice 2013	Montants versés au cours de l'exercice 2014	Montants versés au cours de l'exercice 2015
Jesús MARTIN-GARCIA	Jetons de présence	N/A	N/A	N/A
	Autres rémunérations	N/A	N/A	N/A
Christophe GUICHARD (1)	Jetons de présence	-	-	-
	Autres rémunérations	41,4	42,0	47,8
Michel DUBOIS	Jetons de présence	-	-	-
	Autres rémunérations	-	-	-

Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les membres du conseil d'administration (en milliers d'euros)				
Eric FALCAND (2)	Jetons de présence	N/A	N/A	-
	Autres rémunérations	N/A	N/A	-
Jean-Jacques LABORDE (5)	Jetons de présence	N/A	-	-
	Autres rémunérations	N/A	-	-
Andrew PARKER (5)	Jetons de présence	N/A	-	-
	Autres rémunérations	N/A	-	-
Gordon S. FRANCIS (4)	Jetons de présence	N/A	N/A	24,4
	Autres rémunérations	N/A	N/A	119,3
Giacomo DI NEPI (3)	Jetons de présence	N/A	N/A	16,7
	Autres rémunérations	N/A	N/A	44,9
Marc BONNEVILLE (2)	Jetons de présence	N/A	N/A	-
	Autres rémunérations	N/A	N/A	-

* Les équivalents en euros, sont donnés à titre indicatif uniquement, sur la base des taux de change moyens des exercices présentés.

(1) Nomination lors de l'assemblée générale extraordinaire du 19 novembre 2015. Les autres rémunérations versées sont relatives au contrat de prestations de services conclu avec la société Eclosion2 S.A. pour la prestation de *Chief Financial Officer* (CFO) assumée par Christophe GUICHARD. Voir section 16.2 de la première partie du Prospectus.

(2) Nomination lors de l'assemblée générale extraordinaire du 19 novembre 2015.

(3) Nomination lors de l'assemblée générale extraordinaire du 2 juillet 2015. Les autres rémunérations sont relatives à la rémunération versée en actions.

(4) Nomination lors de l'assemblée générale extraordinaire du 10 mars 2015. Les autres rémunérations sont relatives à la rémunération versée en actions.

(5) Nomination lors de l'assemblée générale extraordinaire du 30 janvier 2014.

15.1.3 Options de souscription ou d'achat d'actions et attributions gratuites d'actions

Tableau n° 4 : droits donnant accès au capital de la Société attribués à chaque dirigeant mandataire social par le Groupe durant l'exercice clos le 31 décembre 2015

Néant.

Tableau n° 5 : droits donnant accès au capital de la Société exercés par chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015

Néant.

Tableau n° 6 : Actions attribuées gratuitement à chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015

Néant.

Tableau n° 7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2013, 2014 et 2015

Néant.

Tableau n° 8 : Historique des attributions de droits donnant accès au capital de la Société attribuées aux membres du conseil d'administration et de la direction

INFORMATION SUR LES OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS			
Type de plan	Plan n°1	Plan n° 2	Plan n°3 ¹¹⁰ <i>Performance Share Option Units (PSOU)</i>
Date du conseil d'administration	16 avril 2010	10 novembre 2015	19 novembre 2015 (décision de principe)
Nombre* total d'actions pouvant être souscrites ou achetées, par :			
<i>Les membres du conseil d'administration et de la direction</i>			
<i>Alois B. Lang</i>	20 000	-	91 000 (max)
<i>François Curtin</i>	60 000	-	91 000 (max)
<i>Hervé Perron</i>	30 000	-	91 000 (max)
<i>Gordon S. Francis</i>	-	30 000	
<i>Giacomo di Nepi</i>	-	15 000	
<i>Jesús Martin-Garcia</i>	-	-	303 000 (max)
<i>Robert Glanzman</i>	-	-	91 000 (max)
<i>Miguel Payró</i>	-	-	91 000 (max)
Point de départ du droit d'exercice des options	(¹¹¹)	Date d'entrée au conseil d'administration	3 ans après l'attribution des PSOU
Date d'expiration du droit d'exercice	5 ans dès la fin de la période d'acquisition des droits	Durée du mandat d'administrateur	5 ans à compter de la date d'attribution des options
Prix de souscription ou d'achat*	4 CHF	0,5 CHF	14,5 €
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(*)	En une fois	-
Nombre d'actions souscrites	0	45 000	0
Nombre cumulé d'options de souscription ou d'achat actions	0	45 000	0
Options de souscription ou d'achat d'actions restantes en fin d'exercice	110 000	0	758 000 (max)
Parité	1 action par option	1 action par option	1 action par option

* Il est tenu compte de la division de la valeur nominale des actions par deux qui interviendra au jour de l'admission des actions de la Société sur Euronext Paris.

¹¹⁰ Le plan n°3 a été approuvé dans son principe par le conseil d'administration du 19 novembre 2015 mais ses modalités précises (participants, nombre de PSOU attribuées, prix d'exercice) doivent encore être décidées par un prochain conseil d'administration ; il prévoit à ce stade l'attribution gratuite d'un maximum de 758 000 *Performance Share Option Units* (PSOU), qui sont des « expectatives » (droits) de recevoir, après une certaine durée (3 ans) et à certaines conditions, un nombre variable d'options permettant d'acquérir des actions de la Société. Le nombre définitif d'options à octroyer à l'échéance du délai de trois ans est décidé par le conseil d'administration en fonction de la réalisation d'objectifs personnels et sociaux. Ce nombre se situe en principe dans une fourchette allant de 0% à 125% du nombre de PSOU (le tableau ci-dessus présentant le nombre maximal d'options pouvant être attribuées, soit 125%).

¹¹¹ La période d'acquisition des droits des options attribuées à Messieurs Curtin et Lang a échu le 16 avril 2013 et la période d'acquisition des droits des options attribuées à Monsieur Perron a échu le 16 avril 2014.

Tableau n° 9 : Droits donnant accès au capital de la Société attribués aux 10 premiers salariés non membres du conseil d'administration ou de la direction attributaires et bons exercés par ces derniers

OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS CONSENTEES AUX DIX PREMIERS SALARIES NON MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION OU DE LA DIRECTION ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES PAR CES DERNIERS	Nombre total d'options attribuées / d'actions
Nombre* d'Options attribuées par la Société et toute autre société du Groupe, aux dix salariés non membres du conseil d'administration ou de la direction de la Société et de toute société du Groupe, en cours de validité à la date du visa sur le Prospectus	8 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites sur exercice des Options à la date du visa sur le Prospectus	8 000
Prix de souscription d'une action (en francs suisses)*	4 CHF
Nombre d'Options exercées au cours du dernier exercice	0

*Il est tenu compte de la division de la valeur nominale des actions par deux qui interviendra au jour de la cotation des actions de la Société.

Tableau n° 10 : Historique des attributions d'actions gratuites

Néant.

15.1.4 Précisions sur les conditions de rémunérations et autres avantages consentis au directeur général et au directeur général adjoint

Tableau n° 11 : Précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis au directeur général et au directeur général adjoint

Directeurs généraux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Jesús MARTIN-GARCIA - Président et directeur général	X		X (1)			X		X

Directeurs généraux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
<i>Date début mandat :</i>	1 janvier 2016							
<i>Date fin mandat :</i>	Indéterminée							
François CURTIN - Directeur Général Adjoint	X		X (1)			X	X (2)	
<i>Date début mandat :</i>	1 novembre 2009							
<i>Date fin mandat :</i>	Indéterminée							

(1) Conformément au système suisse, la Société contribue à un plan d'assurance vieillesse et d'allocations retraite à ses salariés consistant en deux piliers: l'assurance vieillesse minimum de l'Etat (AVC, 1er pilier) et un plan de prévoyance professionnelle obligatoire (LPP, 2e pilier). Au titre de ce dernier, la Société a versé 15 262 CHF (14 296 €) au titre de l'exercice 2015.

(2) Une indemnité de non-concurrence pourra lui être versée, sous certaines conditions, le montant annuel s'élèverait au maximum à 50% de la rémunération totale perçue au titre des douze derniers mois d'activité. Elle serait versée chaque mois pendant la durée de l'obligation de non-concurrence, soit pendant une durée de 3 ans maximum. Le montant de l'engagement maximum de la Société évalué au 31 octobre 2015 est de 478 468 CHF (443 027 €).

Monsieur François CURTIN a conclu un contrat de travail avec la Société en date du 21 août 2009 avec effet au 1er novembre 2009 au titre de ses fonctions de Directeur Général Adjoint de la Société.

15.2 SOMMES PROVISIONNEES PAR LA SOCIETE ET SES FILIALES AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES DIRIGEANTS

La Société a provisionné des sommes aux fins de versement de pensions et de retraites au profit de certains administrateurs et dirigeants; ces sommes sont calculées sur les mêmes bases que pour les autres salariés du Groupe, bases qui sont détaillées dans la note 2.10 des états financiers annuels figurant au Chapitre 20 de la première partie du Prospectus.

15.3 PRETS ET GARANTIES ACCORDÉES AUX DIRIGEANTS

Néant.

15.4 CADRE REGLEMENTAIRE ET STATUTAIRE RELATIF AUX REMUNERATIONS

15.4.1 Ordonnance contre les rémunérations abusives

L'Ordonnance suisse contre les rémunérations abusives dans les sociétés anonymes cotées en bourse (« Ordonnance contre les rémunérations abusives ») est entrée en vigueur le 1er janvier 2014 et met en œuvre une modification constitutionnelle approuvée par la population suisse en 2013 à la suite d'une initiative populaire fédérale contre les rémunérations abusives. Les dispositions de l'Ordonnance contre les rémunérations abusives s'appliquent aux sociétés anonymes suisses dont les actions sont cotées en bourse en Suisse ou à l'étranger. Les dispositions principales de cette ordonnance sont résumées ci-après.

- *Indemnités de départ, indemnités anticipées et provisions pour le transfert ou la reprise d'une entreprise*

L'Ordonnance contre les rémunérations abusives interdit le versement de certains types d'indemnités aux membres du conseil d'administration, de la direction ou du conseil consultatif d'une société cotée suisse, incluant notamment les indemnités de départ, les indemnités anticipées et les provisions pour le transfert ou la reprise d'une société, de même que certains autres types de rémunération ou avantages qui ne seraient pas expressément prévus par les statuts.

L'Ordonnance contre les rémunérations abusives interdit de manière générale les indemnités de départ, quelle que soit leur forme, les délais de résiliation supérieurs à un an des contrats prévoyant les rémunérations, ainsi que les contrats prévoyant des rémunérations dont la durée maximale excède un an. Cependant, les clauses de non-concurrence prenant effet après la fin des rapports de travail et les contrats de consultants ne sont pas soumis à l'interdiction des indemnités de départ, à moins que, de par leur formulation, ils puissent être considérés comme des indemnités de départ déguisées.

L'Ordonnance contre les rémunérations abusives limite également certaines formes d'indemnités anticipées. L'élément déterminant permettant de distinguer les indemnités anticipées interdites de certains autres types d'indemnités anticipées, telles que des primes d'engagement, est en principe le moment où le paiement est effectué. Par conséquent, une prime d'engagement ayant pour but de compenser des avantages et autres droits qu'un dirigeant renonce à recevoir de son précédent employeur reste autorisée, alors qu'une avance sur salaire n'est pas autorisée.

L'Ordonnance contre les rémunérations abusives interdit également les provisions pour le transfert ou la reprise d'une société par la société ou des sociétés qui sont contrôlées directement ou indirectement par elle.

- *Approbation par les actionnaires de la rémunération du conseil d'administration, de la direction et du conseil consultatif*

L'Ordonnance contre les rémunérations abusives requiert que la rémunération du conseil d'administration, de la direction et du conseil consultatif de sociétés cotées suisses soit votée annuellement par l'assemblée générale de la société. Les sociétés cotées suisses doivent préciser les modalités du vote dans leurs statuts, tout en respectant certaines conditions minimales:

- le vote doit avoir lieu annuellement ;
- le vote doit avoir un caractère contraignant ; et
- le vote doit avoir lieu séparément sur les montants globaux accordés au conseil d'administration, à la direction et au conseil consultatif.

Les statuts de la Société seront modifiés peu avant l'introduction en bourse afin de se conformer à ces exigences (voir section 21.2 « Statuts » de la première partie du Prospectus).

- *Rapport de rémunération*

L'Ordonnance contre les rémunérations abusives exige que le conseil d'administration établisse un rapport annuel de rémunération indiquant toutes les indemnités que la société a versées directement ou indirectement.

En substance, le rapport de rémunération doit contenir toutes les rémunérations, prêt et crédits payés au cours de l'année fiscale écoulée aux membres du conseil d'administration, de la direction et du conseil consultatif, ainsi que, dans la mesure où ils ne sont pas conformes aux conditions du marché, aux anciens membres du conseil d'administration, de la direction et du conseil consultatif et aux proches des membres actuels et anciens du conseil d'administration, de la direction et du conseil consultatif.

Le rapport de rémunération doit également indiquer les rémunérations, les prêts et les crédits accordés aux membres du conseil d'administration d'une manière globale et individuelle, tandis que les rémunérations, prêts et crédits accordés aux membres de la direction doivent seulement être indiqués de manière globale et préciser le montant accordé au membre de la direction dont la rémunération est la plus élevée, avec mention du nom et de la fonction de ce dernier.

- *Statuts*

Les sociétés cotées suisses doivent, de manière générale, apporter un certain nombre de modifications à leurs statuts et règles de gouvernance afin de les rendre conformes à l'Ordonnance contre les rémunérations abusives.

En effet, une société cotée suisse doit au minimum modifier ses statuts afin d'y inclure des dispositions concernant:

- le nombre de fonctions admises occupées par les membres du conseil d'administration, de la direction et du conseil consultatif dans des organes supérieurs de direction ou d'administration d'entités juridiques qui ne sont pas contrôlées par la société ou qui ne contrôlent pas la société ;
- la durée maximale et le délai de congé maximal des contrats qui prévoient les rémunérations des membres du conseil d'administration et de la direction (qui ne peuvent excéder un an) ;
- les principes régissant les tâches et les compétences du comité de rémunération ; et
- les modalités de vote de l'assemblée générale sur les rémunérations.

LES STATUTS DE LA SOCIETE SERONT MODIFIES PEU AVANT L'INTRODUCTION EN BOURSE AFIN DE SE CONFORMER A CES EXIGENCES (VOIR SECTION 21.2 « STATUTS » DE LA PREMIERE PARTIE DU PROSPECTUS).

- *Election des membres du conseil d'administration, du président du conseil d'administration, des membres du comité de rémunération et du représentant indépendant*

L'Ordonnance contre les rémunérations abusives requiert que les membres du conseil d'administration, son président, les membres du comité de rémunération (qui ne peuvent qu'être sélectionnés parmi les membres du conseil d'administration) et le représentant indépendant soient élus individuellement par l'assemblée générale pour une durée s'achevant à la fin de l'assemblée générale ordinaire suivante. Une réélection est possible.

- *Représentant indépendant*

L'Ordonnance contre les rémunérations abusives interdit la représentation des actionnaires par un membre d'un organe de la société ou par un dépositaire.

Les dispositions de l'Ordonnance contre les rémunérations abusives prévoient également que le conseil d'administration doit s'assurer que les actionnaires ont la possibilité:

- d'octroyer des instructions au représentant indépendant sur toute proposition mentionnée dans la convocation et relative aux objets portés à l'ordre du jour;
- d'octroyer des instructions générales au représentant indépendant sur les propositions non annoncées relatives aux objets portés à l'ordre du jour;
- d'octroyer des pouvoirs et des instructions au représentant indépendant également par voie électronique.

Lorsque le représentant indépendant n'a pas reçu d'instruction, il doit s'abstenir de voter.

- *Dispositions pénales*

Les dispositions pénales de l'Ordonnance contre les rémunérations abusives punissent les membres du conseil d'administration, de la direction ou du conseil consultatif qui ont sciemment reçu ou octroyé des rémunérations illicites. L'Ordonnance contre les rémunérations abusives prévoit également une responsabilité pénale pour certains actes interdits accomplis par un membre du conseil d'administration. La violation intentionnelle des dispositions de l'Ordonnance contre les rémunérations abusives peut donner lieu à une peine privative de liberté de trois ans au plus et une peine pécuniaire pouvant s'élever au maximum à six fois la rémunération annuelle convenue au moment de l'acte par l'auteur avec la Société.

15.4.2 Mise en œuvre des règles relatives aux rémunérations

A compter de la date de première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, la Société sera soumise à l'Ordonnance contre les rémunérations abusives.

Les statuts, qui seront en vigueur au jour de la cotation, prévoient que les membres du conseil d'administration reçoivent une rémunération fixe (et peuvent également recevoir une rémunération variable) et que les membres de la direction reçoivent une rémunération fixe et variable. La rémunération variable pouvant être fonction, notamment, de la performance

individuelle du membre concerné, de celle de la Société, de certain de ses segments d'activités ou du cours de l'action.

La Société peut octroyer des prêts aux membres de la direction. Les prêts ne peuvent dépasser trois mois de salaire. Ils sont remboursables au plus tard à partir de la fin des rapports de travail.

Les éléments de rémunération peuvent être versés par la Société ou ses filiales pour les services rendus à ces dernières.

En conformité avec l'Ordonnance contre les rémunérations abusives, les statuts de la Société prévoient que l'assemblée générale vote annuellement :

- le montant maximum de la rémunération globale des membres du conseil d'administration jusqu'à la prochaine assemblée générale ordinaire ; et
- le montant maximum de la rémunération globale des membres de la direction pour le prochain exercice annuel.

Le conseil d'administration peut toutefois décider de soumettre la rémunération fixe et variable à des votes séparés. Il peut, dans ce cadre, décider de soumettre la rémunération variable, ou une partie de celle-ci, à une approbation rétrospective.

En cas de vote négatif sur les propositions du conseil d'administration, celui-ci peut soumettre immédiatement une ou plusieurs propositions modifiées à l'assemblée générale jusqu'à l'obtention d'une approbation ou convoquer une nouvelle assemblée générale.

Si de nouveaux membres de la direction sont nommés après le vote sur les rémunérations et que le montant global de la rémunération déjà approuvé par l'assemblée générale est insuffisant pour couvrir la rémunération de ces nouveaux membres, leur rémunération additionnelle sera réputée approuvée jusqu'à la prochaine assemblée générale ordinaire à concurrence de 40% du montant maximum global de la rémunération déjà approuvée.

Le conseil d'administration de la Société est chargé de l'établissement du rapport de rémunération (avec l'assistance du comité de rémunération), lequel est soumis à l'assemblée générale ordinaire. Les attributions du comité de rémunération seront décrites plus en détail à la section 16.3.2 de la première partie du Prospectus.

Selon les statuts, les contrats qui prévoient une rémunération des membres du conseil d'administration sont limités, au maximum, à la durée du mandat en cours, tandis que les contrats qui prévoient une rémunération des membres de la direction sont, en principe, conclus pour une durée indéterminée avec un délai de préavis maximum d'un an. Des contrats de durée déterminée peuvent également être conclus, mais pour un an au maximum.

En relation avec les mandats externes, les statuts prévoient que les membres du conseil d'administration ne peuvent exercer plus de cinq mandats supplémentaires dans des sociétés cotées en bourse et plus de dix mandats dans des sociétés non cotées, tandis que les membres de la direction ne peuvent exercer plus d'un mandat supplémentaire dans des sociétés cotées en bourse et plus de cinq mandats dans des sociétés non cotées.

CHAPITRE 16

FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIETE

Le fonctionnement du conseil d'administration de la Société est déterminé par les dispositions légales et réglementaires suisses, par les statuts de la Société ainsi que par le règlement d'organisation du conseil d'administration dont les principales stipulations sont décrites dans le présent chapitre 16.

Les statuts ainsi que le règlement d'organisation du conseil d'administration décrits dans le Prospectus sont ceux de la Société tels qu'ils entreront en vigueur à compter de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris.

16.1 ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION DE LA SOCIETE

16.1.1 Organisation et fonctionnement du conseil d'administration

La composition et les informations relatives aux membres du conseil d'administration font l'objet des développements présentés à la section 14.1.1 « Conseil d'administration » de la première partie du Prospectus.

Composition

Conformément aux statuts, le conseil d'administration peut être composé de cinq à dix membres élus par l'assemblée générale. Le Président du conseil d'administration est également désigné par l'assemblée générale.

A la date du visa sur le Prospectus, le conseil d'administration est composé de neuf membres. Les noms et biographies de ces membres sont décrits à la section 14.1.1 de la première partie du Prospectus.

Le conseil d'administration estime qu'il dispose de sept membres indépendants au sens de l'article III7 de son règlement d'organisation et de l'article 14 alinéa 1 du Code suisse de bonnes pratiques pour le gouvernement d'entreprise d'economiesuisse auquel la Société entend se référer (voir section 16.4 de la première partie du Prospectus).

Les membres indépendants sont Messieurs Gordon S. Francis, Giacomo Di Nepi, Michel Dubois, Eric Falcand, Jean-Jacques Laborde, Marc Bonneville et Andrew Parker dans la mesure où ces personnes :

- n'exercent pas de fonction au sein de la direction ou l'ont quittée depuis trois ans au moins ; et
- n'entretiennent aucune relation d'affaires importante avec la Société ou sa filiale.

Attributions

Conformément au Code des obligations suisse ainsi qu'aux statuts et au règlement d'organisation du conseil d'administration, ce dernier exerce la haute direction et la haute surveillance sur les affaires de la Société.

Les compétences décisionnelles du conseil d'administration portent principalement sur les points suivants :

- (i) exercer la haute direction de la Société et établir les instructions nécessaires, notamment la définition de la stratégie de la Société et des moyens généraux pour les réaliser, la supervision ultime de la gestion et des personnes à qui celle-ci a été déléguée, les décisions de développer, de cesser, d'acquérir ou de vendre des activités stratégiques et l'introduction ou le retrait de procédures judiciaires stratégiquement importantes ;
- (ii) fixer les principes de base concernant l'organisation de l'administration et de la gestion de la Société ;
- (iii) nommer et révoquer les personnes chargées de la gestion et de la représentation ;
- (iv) fixer la rémunération des administrateurs et de la direction, notamment la stratégie de rémunération et la structure de rémunération des administrateurs et de la direction dans le cadre prévu par la règlementation et les statuts, les lignes directrices relatives à la prévoyance professionnelle des membres exécutifs du conseil d'administration et de la direction, les propositions à l'assemblée générale pour l'approbation des rémunérations globales du conseil d'administration et de la direction, la fixation de la rémunération individuelle des administrateurs et des membres de la direction et l'établissement du rapport sur les rémunérations soumis à l'assemblée générale ;
- (v) établir un système d'identification et de gestion des risques et un contrôle interne de la conformité avec la loi et les statuts ;
- (vi) fixer les principes régissant la comptabilité, le contrôle financier et le plan financier, notamment l'établissement de la fonction comptable et la détermination du référentiel comptable, l'établissement d'un système de contrôle financier interne approprié et l'établissement d'un système de planification financière approprié, incluant notamment le budget annuel ;
- (vii) établir le rapport de gestion (comprenant le rapport annuel, les comptes annuels et les comptes consolidés) ;
- (viii) convoquer les assemblées générales et préparer les propositions du conseil d'administration à l'assemblée générale ;
- (ix) exécuter les décisions de l'assemblée générale prises en conformité avec la loi et les statuts ;
- (x) fixer les principes régissant la politique de communication de la Société aux marchés ; et
- (xi) informer le juge en cas de surendettement.

En outre, le conseil d'administration veille à ce que des mesures appropriées (telles que des embargos ou des fenêtres négatives) soient prises pour les achats et les ventes de titres de la Société ou d'autres droits pertinents lors de périodes critiques, par exemple dans le cadre d'un projet de reprise ou avant une conférence de presse ou la publication des résultats du Groupe.

Enfin, le conseil d'administration a adopté le 19 novembre 2015 un règlement d'organisation, par lequel il délègue la gestion de la Société aux membres de la direction.

Modalités de fonctionnement

Le conseil d'administration se réunit aussi souvent que les affaires l'exigent, mais au moins quatre fois par année.

Le conseil d'administration est convoqué par le président, par communication écrite (lettre, télifax email ou toute autre notification similaire). En cas d'empêchement du président, le conseil d'administration peut également être convoqué par le vice-président.

Chaque membre du conseil d'administration peut demander en tout temps au président de convoquer le conseil d'administration pour un certain ordre du jour ou demander de placer certains points à l'ordre du jour de la convocation.

Les convocations sont envoyées avec un délai de préavis de 10 jours. En cas d'urgence, le président peut fixer un délai plus court. La convocation contient les points de l'ordre du jour ainsi que la documentation nécessaire aux délibérations du conseil d'administration, présentés de façon claire et concise. Si la documentation ne peut être fournie avant la séance, le président laisse aux membres du conseil d'administration suffisamment de temps pour en prendre connaissance avant le début de la séance.

En règle générale, les personnes responsables d'un objet inscrit à l'ordre du jour sont présentes à la séance. Les personnes indispensables pour répondre à des questions visant à approfondir certains points doivent être joignables. Le président ou le conseil d'administration peut inviter des membres de la direction, des employés ou des tiers à participer aux séances du conseil d'administration pour tout ou partie de l'ordre du jour.

Pour les affaires importantes, le conseil d'administration peut consulter des experts externes indépendants aux frais de la Société.

Les séances du conseil d'administration peuvent être tenues sous forme de réunion, de conférence téléphonique, de vidéo-conférence ou de toute autre moyen permettant des délibérations.

Si le conseil d'administration est composé de plusieurs membres, ses décisions sont prises en séance à la majorité des voix émises par les membres présents, pourvu toutefois que ceux-ci forment la majorité du conseil (quorum de présence).

Les décisions du conseil d'administration peuvent également être prises à la majorité des voix des membres du conseil, en la forme d'une approbation donnée par écrit (lettre, télifax ou email) à une proposition du président, pour autant que la proposition ait été soumise à tous les membres et qu'aucun d'eux n'ait requis des délibérations.

En cas de partage égal des voix, celle du président est prépondérante.

Les décisions relatives aux formalités liées aux augmentations du capital social, à la libération ultérieure du capital social ou à l'émission de bons de participation peuvent être prises par un seul administrateur et aucun quorum n'est nécessaire.

Un procès-verbal des délibérations et des décisions du conseil d'administration, même lorsqu'un seul administrateur participe à la séance, est tenu et signé par le président de la séance et le secrétaire. Le procès-verbal doit mentionner les membres présents. Le président est responsable de la tenue et de la conservation des procès-verbaux du conseil d'administration.

Chaque membre du conseil d'administration a le droit d'obtenir des renseignements sur toutes les affaires de la Société. Pendant les séances, chaque membre du conseil d'administration peut exiger des renseignements des autres membres, ainsi que des membres de la direction. Hors des séances, les administrateurs adressent leur demande de renseignement au président.

Taux de présence

Au cours de l'exercice 2015, le conseil d'administration de la Société s'est réuni 4 fois et le taux de présence moyen des membres du conseil d'administration s'est élevé à 100%.

16.1.2 Organisation de la direction

La composition et les informations relatives aux membres de la direction font l'objet des développements présentés à la section 14.1.2 de la première partie du Prospectus.

16.2 CONTRATS CONCLUS ENTRE LES MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION OU DE DIRECTION ET LA SOCIETE OU L'UNE DE SES FILIALES

16.2.1 Contrats de travail

Messieurs Martin-Garcia, Curtin, Lang, et Payró sont liés par un contrat de travail avec la Société.

Monsieur Perron est, quant à lui, lié par un contrat de travail avec GeNeuro Innovation.

16.2.2 Contrats de consultant

La Société a signé le 5 janvier 2011 un contrat de services avec Eclosion2 S.A., le commandité d'Eclosion2 & Cie SCPC, qui est l'actionnaire majoritaire de GeNeuro. En référence à cet accord, Eclosion2 S.A. a fourni des services de conseil financier et de direction financière portant sur la direction de l'organisation financière au sein de GeNeuro (notamment via la mise à disposition de Monsieur Christophe Guichard), dont le montant total s'est établi à 48 K€ pour l'exercice 2015. Ce contrat a été résilié avec effet au 31 décembre 2015. Voir le tableau n°3 à la section 15.1.2 de la première partie du Prospectus pour les montants versés par la Société à ce titre.

Monsieur Gordon S. Francis est consultant de la Société et assiste à ce titre la Société dans le cadre de ses projets de développements cliniques dans le domaine de la neurologie.

Le 25 février 2015, Monsieur Gordon S. Francis et la Société ont ainsi conclu un contrat de consultant pour une durée de trois ans, résiliable en tout temps moyennant un préavis de trente jours. Pour son activité de consultant, Monsieur Gordon S. Francis bénéficie d'une rémunération de 2 000 CHF par journée de travail. Ses frais de déplacements sont également compensés conformément au règlement interne de la Société.

Monsieur Miguel Payró a également agi en tant que consultant de la Société entre le 22 septembre et le 30 novembre 2015 sur la base d'un contrat signé le 21 septembre 2015. Il a, à ce titre, assisté la Société dans le cadre de la préparation de son introduction en bourse. Pour son activité de consultant, Monsieur Miguel Payró a bénéficié d'une rémunération de 1 250 CHF par journée de travail.

La Société a conclu un contrat de services avec Advance Neuroscience Consulting Limited Liability Company qui prévoit la mise à disposition à plein temps de Monsieur Robert Glanzman pour exercer les fonctions de Directeur en charge des affaires médicales (CMO) de GeNeuro pour une base annuelle de 350 KCHF (321 K€). Ce contrat est effectif depuis le 15 décembre 2015.

16.3 FONCTIONNEMENT DES COMITES

Le conseil d'administration a délégué à certains de ses membres, organisés en comités, la tâche de préparer, de surveiller ou d'exécuter les décisions qui ressortent de sa compétence.

L'article II3 du règlement d'organisation prévoit que le conseil d'administration comprend les comités permanents suivants :

- le comité de nomination ;
- le comité de rémunération ; et
- le comité d'audit et de contrôle.

Dans le cadre de ses compétences, le conseil d'administration peut nommer d'autres comités sur la base de règlements ou de décisions ad hoc.

A la date du visa sur le Prospectus, le conseil d'administration n'a pas fait usage de cette faculté.

16.3.1 Comité de nomination (CdN)

Le conseil d'administration a adopté le 19 novembre 2015 le règlement du comité de nomination dont les principaux termes sont décrits ci-dessous.

Composition

Le comité de nomination se compose de trois membres. Le conseil d'administration élit le président et les membres du comité de nomination.

A compter de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext, les membres du comité de nomination seront :

- M. Jean-Jacques Laborde, Président de ce comité ;
- M. Giacomo Di Nepi, membre ; et
- M. Christophe Guichard, membre.

Attributions

Le comité de nomination a les attributions suivantes :

1. il prépare la décision du conseil d'administration concernant les candidats au conseil d'administration proposés à l'assemblée générale ;
2. il veille à réaliser progressivement, en tenant compte de la situation et des intérêts de la Société, une composition du conseil d'administration conforme aux recommandations du Code suisse de bonnes pratiques pour le gouvernement d'entreprises ; et
3. il développe et soumet des propositions au conseil d'administration concernant :
 - a. la planification de la relève des administrateurs,
 - b. les critères de sélection des candidats au conseil d'administration,
 - c. le programme destiné à initier les nouveaux administrateurs à leur fonction, et
 - d. la formation continue des administrateurs.

Modalités de fonctionnement

Les règles de procédures pertinentes du règlement d'organisation sont applicables mutatis mutandis à la procédure au sein du comité de nomination (voir la section III du règlement d'organisation développée à la section 16.1 de la première partie du Prospectus).

Rapports

Le comité de nomination rapporte au conseil d'administration.

16.3.2 Comité de rémunération (CdR)

Le conseil d'administration a adopté le 19 novembre 2015 le règlement du comité de rémunération dont les principaux termes sont décrits ci-dessous.

Composition

Le comité de rémunération est un organe obligatoire pour toute société suisse cotée en bourse, en Suisse ou à l'étranger.

Conformément aux statuts, le comité de rémunération se compose de trois membres.

Dans la mesure du possible, le conseil d'administration propose à l'assemblée générale d'élire au moins deux membres indépendants au comité de rémunération. S'il propose des membres qui ne sont pas indépendants, le conseil d'administration en informe l'assemblée générale.

Le conseil d'administration ne propose pas à l'assemblée générale d'élire au comité de rémunération des membres qui sont en situation d'interdépendance (i.e. des personnes qui sont sous le contrôle ou sous les ordres d'autres membres du conseil d'administration ou de la direction).

A compter de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext, les membres du comité de rémunération seront :

- M. Jean-Jacques Laborde, Président de ce comité ;
- M. Giacomo Di Nepi, membre ; et
- M. Christophe Guichard, membre.

Attributions

Le comité de rémunération a les attributions suivantes:

1. il assiste le conseil d'administration dans l'établissement et la révision périodique de la politique de rémunération de la Société, à cet égard :
 - a. il expose périodiquement au conseil d'administration l'état des processus de rémunération à la lumière de la législation, des statuts et des décisions de l'assemblée générale,
 - b. il veille à ce que l'entreprise offre un ensemble de prestations conformes au marché et à la performance pour attirer et garder les personnes possédant les compétences et la personnalité nécessaires, et
 - c. il veille à ce que le système de rémunération ne renferme pas d'incitations non souhaitées et qu'il ne contienne pas d'éléments pouvant être influencés de manière ciblée dans un sens contraire à l'objectif visé ;
2. il assiste le conseil d'administration pour la préparation des propositions en matière de rémunération que le conseil d'administration soumet à l'approbation de l'assemblée générale ;
3. il prépare et soumet au conseil d'administration le rapport sur les rémunérations destiné à l'assemblée générale ;
4. lors de l'assemblée générale, agissant par son président, il donne des explications sur le rapport et le système de rémunération et répond aux questions ;
5. il choisit les conseillers externes en matière de rémunération, leur confie leur mandat, détermine leurs honoraires et évalue leurs conclusions de manière critique ; et
6. il soumet au conseil d'administration toute proposition qu'il estime dans l'intérêt de la Société en matière de rémunération.

Modalités de fonctionnement

Le Président du conseil d'administration, le Directeur Général et le Directeur Financier peuvent être conviés aux séances, excepté quand il est question de leur propre rémunération.

Le comité de rémunération est autorisé à se procurer des connaissances spécialisées nécessaires, au besoin en faisant appel à des conseillers externes.

Si les pratiques en matière de rémunération d'autres entreprises servent de critères de comparaison, le comité de rémunération examine la composition du groupe de comparaisons et la pertinence des comparaisons effectuées.

Si le comité de rémunération demande à des collaborateurs de la Société d'effectuer des comparaisons, ces derniers doivent, à cet égard, suivre les instructions du président du comité de rémunération.

Pour le surplus, les règles de procédures pertinentes du règlement d'organisation sont applicables mutatis mutandis à la procédure au sein du comité de rémunération (voir la section III du règlement d'organisation développée à la section 16.1 de la première partie du Prospectus).

Rapports

Le comité de rémunération rapporte au conseil d'administration.

16.3.3 Comité d'audit et de contrôle (CdAC)

Le conseil d'administration a adopté le 19 novembre 2015 le règlement du comité d'audit et de contrôle dont les principaux termes sont décrits ci-dessous.

Composition

Le comité d'audit et de contrôle se compose de trois membres. Le conseil d'administration élit le président et les membres du comité d'audit et de contrôle. La majorité des membres du comité d'audit et de contrôle doivent être indépendants.

A compter de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext, les membres du comité d'audit et de contrôle seront :

- M. Christophe Guichard, Président de ce comité ;
- M. Jean-Jacques Laborde, membre ; et
- M. Eric Falcand, membre.

Messieurs Jean-Jacques Laborde et Eric Falcand sont des membres indépendants et disposent des compétences particulières en matière financière et comptable.

Attributions

Le comité d'audit et de contrôle a les attributions suivantes :

1. il veille à l'établissement d'un système de gestion des risques et de contrôle interne adapté à la taille, à la complexité et au profil de risque de la Société. Il soumet les propositions nécessaires au conseil d'administration ;
2. il surveille la révision interne ;
3. il examine au moins une fois par an dans un rapport contenant des recommandations au conseil d'administration :
 - a. l'adéquation du système de contrôle au regard des règles de bonnes pratiques reconnues, et

- b. l'étendue de la mise en œuvre effective du système de conformité au sein de la Société;
- 4. il examine l'efficacité de la révision externe (organe de révision) ;
- 5. il assiste le conseil d'administration, prépare ses décisions et lui soumet ses recommandations par rapport à toutes les compétences du conseil d'administration relatives à la comptabilité et à la planification financière ;
- 6. il contrôle de manière critique les comptes de la Société, les comptes consolidés ainsi que les comptes intermédiaires destinés à être publiés ;
- 7. il discute les comptes avec les responsables des finances ainsi que, le cas échéant, séparément, avec le responsable de la révision externe (i.e. à la date du visa sur le Prospectus, PricewaterhouseCoopers SA) ;
- 8. il décide s'il peut recommander au conseil d'administration de présenter les comptes de la Société et les comptes consolidés à l'assemblée générale ;
- 9. il évalue la performance et les honoraires de la révision externe (i.e. à la date du visa sur le Prospectus, PricewaterhouseCoopers SA), s'assure de son indépendance et vérifie notamment si le mandat de révision est compatible avec d'éventuels autres mandats de conseil ; et
- 10. au cas où le Président du conseil d'administration est également membre de la direction, il prend les mesures nécessaires pour assurer le contrôle des activités de gestion du Président du conseil d'administration.

Modalités de fonctionnement

Les règles de procédures pertinentes du règlement d'organisation sont applicables mutatis mutandis à la procédure au sein du comité d'audit et de contrôle (voir la section III du règlement d'organisation développée à la section 16.1 de la première partie du Prospectus).

Rapports

Le comité d'audit et de contrôle rapporte au conseil d'administration.

16.4 DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

A compter de l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, celle-ci entend se référer à l'ensemble des recommandations du Code de bonnes pratiques pour le gouvernement d'entreprise d'economiesuisse (le « Code economiesuisse »).

Le Code economiesuisse en vigueur auquel la Société entend se référer peut être consulté sur Internet à l'adresse: www.economiesuisse.ch. La Société tient à la disposition permanente des membres de ses organes sociaux des copies de ce code.

Le tableau ci-dessous présente la position de la Société par rapport à l'ensemble des recommandations édictées par economiesuisse :

Recommandations du Code de bonnes pratiques	Conforme	Non conforme
I. Les actionnaires		
R1 : Pourvoyeurs de capitaux, c'est aux actionnaires que revient le dernier mot	X	
R2 : La Société s'efforce de faciliter l'exercice des droits légaux des actionnaires	X	
R3 : La Société veille à ce que l'assemblée générale soit un lieu de communication afin qu'elle puisse assumer en connaissance de cause les fonctions qui lui reviennent en tant qu'organe suprême	X	
R4 : La Société s'efforce de faciliter la participation des actionnaires à l'assemblée générale en fixant les dates clairement et suffisamment tôt	X	
R5 : L'assemblée doit être organisée de façon que les actionnaires puissent s'exprimer sur les objets à l'ordre du jour de manière factuelle et concise	X	
R6 : La structure organisationnelle doit garantir le droit des actionnaires d'obtenir des renseignements et de consulter les documents	X	
R7 : À l'assemblée générale, la volonté de la majorité doit s'exprimer clairement	X	
R8 : Le conseil d'administration s'efforce de maintenir des contacts avec les actionnaires aussi entre les assemblées générales	X	
II. Le conseil d'administration et la direction		
a. Tâches du conseil d'administration		
R9 : Le conseil d'administration, nommé par les actionnaires, exerce la haute direction et la haute surveillance de la Société ou du groupe	X	
R10 : Les principales tâches inaliénables et intransmissibles du conseil d'administration sont décrites dans le droit suisse des Sociétés anonymes	X	
R11 : Le conseil d'administration définit dans les statuts les compétences des personnes chargées de la gestion	X	
b. Composition		
R12 : La composition du conseil d'administration doit être		Partiellement ¹¹²

¹¹² Selon le Code economiesuisse le conseil d'administration devrait être composé de femmes et d'hommes : en l'état, le conseil d'administration est composé exclusivement d'hommes. Ceci résulte du développement de la Société et du rôle actif de ses fondateurs et investisseurs historiques. La Société et sa filiale respectent l'égalité entre femmes et hommes au sein du Groupe. Le conseil d'administration est toutefois opposé à l'introduction de quotas dans sa composition. Le conseil d'administration devrait viser à une diversité convenable de ses membres : le conseil d'administration vise à développer la diversité de ses membres dans

équilibrée (représentation hommes/femmes, diversité des membres et majorité de membres indépendants)		
R13 : Le conseil d'administration planifie le renouvellement des mandats et veille à la formation continue de ses membres	X	
c. Indépendance		
R14 : L'indépendance des membres du conseil d'administration répond à des critères spécifiques	X	
d. Fonctionnement et présidence du conseil d'administration		
R15 : Le conseil d'administration définit des procédures appropriées pour son activité	X	
R16 : Le président assume la responsabilité de préparer et de diriger la séance; il est le garant de l'information	X	
e. Gestion des conflits d'intérêts et des connaissances d'initié		
R17 : Chaque membre du conseil d'administration et de la direction doit régler ses affaires personnelles et professionnelles de manière à éviter autant que possible les conflits d'intérêts avec la Société	X	
R18 : Le conseil d'administration fixe les principes précis de la publicité événementielle et prend des mesures pour empêcher les atteintes à la législation sur les opérations d'initié	X	
f. Présidence du conseil d'administration et de la direction		
R19 : Le principe du rapport d'équilibre à atteindre entre les fonctions de gestion et de contrôle est également valable à la tête de l'entreprise		Partiellement ¹¹³
g. Gestion des risques, conformité aux règles (« compliance ») et système de contrôle interne		
R20 : Le conseil d'administration veille à ce que la gestion des risques et le système de contrôle interne soient adaptés à l'entreprise. La gestion des risques concerne aussi bien les risques financiers, opérationnels et de réputation	X	
R21 : Le conseil d'administration prend des mesures pour assurer le respect des normes applicables (« compliance »)	X	
h. Comités du conseil d'administration		

l'intérêt de la Société. Le conseil d'administration devrait être constitué d'une majorité de membres indépendants : sept administrateurs sur neuf sont indépendants.

¹¹³ Selon le Code économiesuisse, la présidence du conseil d'administration et celle de la direction devraient être confiées à deux personnes différentes. Le président du conseil d'administration, Monsieur Jesús Martin-Garcia occupe également la fonction de Directeur Général (CEO). Le conseil d'administration est d'avis que cette organisation est actuellement la mieux adaptée à la Société, tenant compte des compétences humaines actuellement disponibles. La surveillance des activités de direction de Monsieur Jesús Martin-Garcia est assurée par le comité d'audit et de contrôle.

R22 : Le conseil d'administration constitue des comités chargés de tâches spécifiques	X	
1. Comité de contrôle		
R23 : Le conseil d'administration institue un comité de contrôle (« audit committee »)	X	
R24 : Le comité de contrôle se forge son propre avis sur la révision interne et externe, le système de contrôle interne et les comptes annuels	X	
2. Comité de rémunération		
R25 : Le conseil d'administration propose à l'assemblée générale des personnes non exécutives et indépendantes en vue de l'élection des membres du comité de rémunération (« compensation committee »)		Partiellement ¹¹⁴
3. Comité de nomination		
R26 : Le conseil d'administration institue un comité de nomination (« nomination committee »)	X	
i. Cas particuliers		
R27 : Les règles du Code suisse peuvent, selon la structure de l'actionnariat et la taille de la Société, être adaptées aux circonstances	X	
III. La révision		
R28 : La révision externe est confiée à l'organe de révision désigné par les actionnaires	X	
IV. La publicité		
R29 : La Société fournit dans son rapport de gestion des indications sur le gouvernement d'entreprise	X	
ANNEXE 1		
I. Recommandations relatives à la rémunération des membres du conseil d'administration et de la direction		
a. Rôle de l'assemblée générale		
R30 : Le conseil d'administration veille à ce que l'assemblée générale puisse exercer ses compétences	X	

¹¹⁴ Monsieur Christophe Guichard est membre du comité de rémunération et exerçait la fonction de Directeur Financier (CFO) de la Société jusqu'au 30 novembre 2015, de sorte qu'il ne peut actuellement pas être considéré comme étant un membre indépendant au sens du Code economiesuisse. Les deux autres membres du comité de rémunération sont par contre des membres indépendants. Le conseil d'administration est d'avis que cette organisation est actuellement la mieux adaptée à la Société, tenant compte des compétences humaines actuellement disponibles.

b. Rôle du conseil d'administration et du comité de rémunération		
R31 : Le conseil d'administration décide du système de rémunération pour le plus haut niveau de l'entreprise et des rémunérations proposées à l'assemblée générale	X	
R32 : En vue de l'élection des membres du comité de rémunération, le conseil d'administration propose à l'assemblée générale des personnes non exécutives et indépendantes	X	
R33 : Le comité de rémunération joue un rôle clé pour la mise en œuvre des exigences découlant de la loi, des statuts et de l'assemblée générale, lequel requiert, dans l'intérêt de l'entreprise, des compétences spécialisées et de l'engagement	X	
R34 : Sur la base des indications du conseil d'administration relatives à la politique de rémunération, le comité de rémunération élabore un projet de système de rémunération destiné aux dirigeants de l'entreprise	X	
c. Le système de rémunération dans le détail		
R35 : En règle générale, le système de rémunération s'appuie sur des éléments fixes et variables. Il récompense le comportement visant la réussite à moyen et à long termes par des éléments de rémunération disponibles ultérieurement	X	
R36 : Le système de rémunération est aménagé de manière à éviter l'octroi d'avantages matériellement non justifiés et les mauvaises incitations	X	
R37 : Le comité de rémunération évalue avec un esprit critique les rémunérations versées dans d'autres entreprises et les conclusions des conseillers externes et internes	X	
d. Rapport de rémunération et transparence		
R38 : Le conseil d'administration établit chaque année un rapport sur les rémunérations et veille à la transparence dans le domaine de la rémunération des membres du conseil d'administration et de la direction	X	

16.5 CONTROLE INTERNE ET GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

A la date du visa sur le Prospectus, la Société n'est pas tenue de mettre en place un système de contrôle interne conformément à l'article 728a du Code suisse des Obligations, lequel ne prévoit l'obligation d'un tel système pour une société de la taille de GeNeuro qu'en cas d'ouverture au public, c'est-à-dire d'admission aux négociations sur un marché financier de ses titres de capital ou d'émission d'un emprunt obligataire.

La Société a toutefois d'ores et déjà mis en place de nombreuses procédures de contrôle interne relatives à l'information comptable et financière :

- la Société maintient une séparation, en interne, entre la production et la supervision de ses états financiers ;

- la Société a recours à un expert indépendant pour l'évaluation des engagements de retraire concernant ses employés suisses ;
- la Société a externalisé l'établissement des paies ainsi que la tenue de la comptabilité de sa filiale GeNeuro Innovation à un cabinet spécialisé ;
- la Société a mis en place une procédure en matière de délégations de pouvoirs et de signatures pour les paiements de factures et la signature des bons de commandes.

De plus, conformément au règlement d'organisation adopté le 19 novembre 2015, le comité d'audit et de contrôle est chargé de l'établissement d'un système de gestion des risques et de contrôle interne adapté à la taille, à la complexité et au profil de risque de la Société.

Par ailleurs, l'assemblée générale de la Société élit annuellement un réviseur indépendant chargé notamment de la vérification du système de contrôle interne.

Enfin, la Société envisage dans le cadre de son développement et en vue de l'admission de ses titres aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, d'améliorer ses principes en matière de contrôle interne et de compléter le dispositif existant en se référant au Code economiesuisse.

CHAPITRE 17 SALARIES

17.1 RESSOURCES HUMAINES

17.1.1 Effectifs

Au 31 décembre 2015, le Groupe employait un total (tous types de contrats confondus) de 21 personnes. Un organigramme fonctionnel est présenté à la section 6.9.1 de la première partie du Prospectus. Entre le 31 décembre 2015 et la date du visa sur le Prospectus, les effectifs ont été portés à 24 personnes (soit trois personnes supplémentaires depuis le 31 décembre 2015).

17.1.2 Répartition par département

Au 31 décembre 2015, 21 professionnels (y compris les consultants et intérimaires) travaillaient pour le Groupe répartis comme suit :

Département	effectifs
Direction, administration	5
Recherche & Développement	16
TOTAL	21

17.1.3 Répartition géographique

Le tableau ci-dessous présente, la répartition géographique des 21 professionnels travaillant pour le Groupe au 31 décembre 2015:

Pays	effectifs
France	11
Suisse	10
TOTAL	21

17.1.4 Structure et évolution des effectifs au sein du Groupe

Les tableaux ci-après permettent d'apprécier la structure et l'évolution récente des effectifs au sein du Groupe au cours des trois derniers exercices.

17.1.4.1 *Évolution globale du nombre de salariés au sein du Groupe*

(en pourcentage)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Nombre de salariés du Groupe	21	16	18

17.1.4.2 Répartition de l'effectif par type de contrat

Le tableau ci-dessous présente la répartition des effectifs du Groupe par type de contrat au 31 décembre 2013, 2014 et 2015 :

<i>(en pourcentage)</i>	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Permanent	90%	94%	78%
Non permanent	10%	6%	22%

17.2 INTERESSEMENT ET PARTICIPATION DU PERSONNEL

17.2.1 Contrats d'intéressement et de participation

Néant.

17.2.2 Actionnariat salarié - Options de souscription ou d'acquisition d'actions de la Société

Il est renvoyé aux sections 15.1.3 « Options de souscription ou d'achat d'actions et attributions gratuites d'actions » et 18.1.1 « Répartition du capital et des droits de vote » de la première partie du Prospectus.

CHAPITRE 18

PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 IDENTIFICATION DES ACTIONNAIRES

18.1.1 Répartition du capital et des droits de vote

A la date du visa sur le Prospectus, le capital et les droits de vote de la Société sont répartis de la façon suivante :

Actionnaires	Situation à la date du visa sur le Prospectus		Situation à la date du visa sur le Prospectus sur une base pleinement diluée*		
	Nombre d'actions et de droits de vote**	% du capital et des droits de vote**	Exercice des options	Nombre d'actions post exercice des options**	% du capital et des droits de vote post exercice des options**
Eclosion2 & Cie SCPC	6 367 608	52,54%	-	6 367 608	52,03%
Institut Mérieux	3 527 320	29,10%	-	3 527 320	28,82%
Michel Dubois	48 446	0,40%	-	48 446	0,40%
bioMérieux SA	938 334	7,74%	-	938 334	7,67%
Servier (***)	1 037 300	8,56%	-	1 037 300	8,48%
Aloïs B. Lang	20 250	0,17%	20 000	40 250	0,33%
Corinne Bernard	2 110	0,02%	1 000	3 110	0,03%
François Curtin	20 250	0,17%	60 000	80 250	0,66%
Hervé Perron	80 000	0,66%	30 000	110 000	0,90%
Raphael Faucard	-	-	3 000	3 000	0,02%
Ingrid Burgelin	-	-	1 000	1 000	0,01%
Marion Laumonier	-	-	3 000	3 000	0,02%
Gordon S. Francis	30 000	0,25%	-	30 000	0,25%
Giacomo Di Nepi	15 000	0,12%	-	15 000	0,12%
Auto-détention	33 000	0,27%	-	33 000	0,27%
TOTAL	12 119 618	100%	118 000	12 237 618	100%

* Les chiffres figurant dans cette partie du tableau sont communiqués sur la base d'un capital pleinement dilué, c'est-à-dire en supposant chacune des options d'achat d'actions exercées et en prenant en compte la division de la valeur nominale des actions de la Société par 2 décrite à la section 21.1.1 de la première partie du Prospectus. Ces chiffres n'incluent pas les options qui seraient émises en vertu des PSOU.

** Le nombre de droits de vote est égal au nombre d'actions détenues à l'exception des actions auto-détenues dont les droits de vote sont suspendus conformément au droit suisse.

*** Servier, agissant à travers sa filiale détenue à 100% Servier International B.V.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun autre actionnaire détenant plus de 5% du capital social ou des droits de vote de la Société.

Les actions auto-détenues correspondent à des actions émises détenues par la Société afin notamment de couvrir les plans d'intéressement mis en place par la Société. Ces actions pourront être attribuées aux administrateurs, employés et consultants de la Société.

Eclosion2 & cie SCPC est un fonds d'investissement placé sous l'autorité de la FINMA (Autorité fédérale de surveillance des marchés financiers) et structuré selon la loi suisse sur

les placements collectifs de capitaux. Ses principaux investisseurs sont soit des institutionnels (principalement fonds de pension), soit des groupes industriels, soit des personnes privées investissant à titre individuel ou dans le cadre de *family offices*. Selon le contrat de société qui lie Eclosion2 & cie SCPC à ses investisseurs, ces derniers délèguent à l'Associé Gérant Eclosion2 S.A., la gestion des participations. En outre, l'investisseur le plus important dans Eclosion2 & cie SCPC représente moins de 12% des parts de commandite, soit une participation indirecte maximale de 6% dans GeNeuro.

Monsieur Martin-Garcia est un des trois Associés Gérant d'Eclosion2 S.A et prend part aux décisions de cette société. Toutefois, conformément au règlement d'organisation d'Eclosion2 S.A., toutes les décisions afférentes à la politique d'investissement, sont prises à l'unanimité des Associés Gérants.

18.1.2 Actionnaires significatifs non représentés au conseil d'administration

Néant.

18.1.3 Évolution de la répartition du capital et des droits de vote au cours des trois derniers exercices

Actionnaires	31/12/2013		31/12/2014		31/12/2015	
	Capital existant	Nombre d'actions et de droits de vote**	Capital existant	Nombre d'actions et de droits de vote**	Capital existant	Nombre d'actions et de droits de vote**
Eclosion2 & Cie SCPC	7 016 690	61,04%	7 404 908	61,10%	6 367 608	52,54%
Institut Mérieux	3 339 592	29,05%	3 527 320	29,10%	3 527 320	29,10%
Michel Dubois	2	0,00%	48 446	0,40%	48 446	0,40%
bioMérieux SA	938 334	8,16%	938 334	7,74%	938 334	7,74%
Servier (*)	-	-	-	-	1 037 300	8,56%
Hervé Perron	80 000	0,70%	80 000	0,66%	80 000	0,66%
Aloïs B. Lang	20 000	0,17%	20 250	0,17%	20 250	0,17%
François Curtin	10 000	0,09%	20 250	0,17%	20 250	0,17%
Gordon S. Francis (*)	-	-	-	-	30 000	0,25%
Giacomo Di Nepi (*)	-	-	-	-	15 000	0,12%
Corinne Bernard	2 000	0,02%	2 110	0,02%	2 110	0,02%
Auto-détention	88 000	0,77%	78 000	0,64%	33 000	0,27%
TOTAL	11 494 618	100%	12 119 618	100%	12 119 618	100%

Les nombres d'actions figurant dans ce tableau sont communiqués en prenant en compte la division de la valeur nominale des actions de la Société par 2 décrite à la section 21.1.1 de la première partie du Prospectus.

* Devenus actionnaires en 2015 (NB : Servier, agissant à travers sa filiale à 100% Servier International B.V.).

** Le nombre de droits de vote est égal au nombre d'actions détenues à l'exception des actions auto-détenues dont les droits de vote sont suspendus conformément au droit suisse.

18.2 DROITS DE VOTE DES ACTIONNAIRES

A la date du visa sur le Prospectus, les droits de vote de chaque actionnaire sont égaux au nombre d'actions détenues par chacun d'entre eux. Il n'a pas été instauré de droit de vote

double, étant précisé qu'en droit suisse chaque action donne obligatoirement droit à une voix. De plus, conformément au droit suisse, le droit de vote lié aux actions propres est suspendu.

18.3 PACTES D'ACTIONNAIRES, ENGAGEMENTS DE CONSERVATION ET CONCERTS

Monsieur Michel Dubois et Institut Mérieux sont liés par une convention selon laquelle Institut Mérieux dispose d'un droit de préemption sur les actions détenues par Monsieur Michel Dubois qui dispose par ailleurs d'un droit de cession à l'Institut Mérieux. Ces droits réciproques sont valables jusqu'au 31 décembre 2016 ou jusqu'à l'introduction en bourse de la Société, si celle-ci survient avant.

A la connaissance de la Société, à l'exception de la convention d'actionnaires signée entre les principaux actionnaires le 28 novembre 2014 (telle que modifiée par avenant à l'entrée de Servier au capital de la Société en date du 11 décembre 2015), qui sera automatiquement résiliée à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, il n'existe aucun pacte d'actionnaires, engagements de conservation et concerts portant sur ses actions.

18.4 CONTROLE DE LA SOCIETE

A la date du visa sur le Prospectus, Eclosion2 & Cie SCPC détient 52,68 % des droits de vote de la Société et exerce ainsi un contrôle de fait sur l'assemblée générale.

Toutefois, la Société estime qu'il n'y a pas de risque que ce contrôle soit exercé de manière abusive ; le conseil d'administration de la Société étant composé majoritairement de membres considérés comme indépendants en application des critères du code de gouvernance economiesuisse.

18.5 ACCORDS SUSCEPTIBLES D'ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE DE LA SOCIETE

Néant. A la connaissance de la Société, il n'existe aucun accord susceptible d'entraîner un changement de contrôle de la Société.

CHAPITRE 19 OPERATIONS AVEC LES APPARENTES

19.1 CONVENTIONS INTRA-GROUPE

GeNeuro et GeNeuro Innovation ont conclu deux contrats signés tous deux le 19 décembre 2009 :

- un **contrat de sous-traitance** par lequel GeNeuro confie un certain nombre de travaux d'études à GeNeuro Innovation parmi lesquels figurent notamment la mise au point de modèles animaux pour améliorer la compréhension des mécanismes de déclenchement et de développement des maladies liées aux rétrovirus endogènes, la mise au point d'anticorps, le développement d'un test diagnostic permettant la détection de la protéine enveloppe dans le sérum.

En rémunération de ces prestations, GeNeuro verse à GeNeuro Innovation un prix égal à la somme des frais et charges exposés par cette dernière, majorés de 4 %.

Le contrat prévoit que GeNeuro a l'option de prolonger ou non la durée des études dans un délai de trois mois précédant la fin de celles-ci. Ce contrat a été renouvelé le 19 novembre 2015.

- un **contrat de prestations de services mutuelles** par lequel GeNeuro et GeNeuro Innovation mettent chacune à disposition de l'autre leur personnel et se refacturent ces prestations qui reflètent le mode d'organisation du groupe qui affecte les coûts de « recherche et développement » interne à GeNeuro Innovation et le reste des charges à GeNeuro.

En rémunération de ces prestations, chaque société verse à l'autre un prix égal à la somme des frais et charges exposés, majorés de 3 %.

Chaque partie peut dénoncer ce contrat à tout moment moyennant un préavis d'un mois.

19.2 OPERATIONS AVEC LES APPARENTES

Les conventions avec les apparentés sont mentionnées à la note 18 « Parties liées » aux comptes consolidés comptes consolidés du Groupe figurant au Chapitre 20 du Prospectus.

19.3 RAPPORTS SPECIAUX DES REVISEURS

Néant. En droit suisse, il n'existe pas d'obligation de soumettre les opérations avec des apparentés au contrôle des réviseurs.

CHAPITRE 20

INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE

20.1 INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES

20.1.1 Rapport de l'auditeur indépendant sur les états financiers consolidés 2015, 2014 et 2013



Rapport de l'auditeur indépendant
au Conseil d'administration de
GeNeuro SA
Plan-les-Ouates

Selon vos instructions, nous avons effectué l'audit des états financiers consolidés ci-joints de GeNeuro SA et ses filiales, comprenant l'état de situation financière consolidé pour les exercices arrêtés aux 31 décembre 2015, 2014 et 2013, le compte de résultat consolidé, l'état du résultat global consolidé, le tableau de variation des capitaux propres consolidés, le tableau de flux de trésorerie consolidé pour les exercices clos à ces dates et les notes, comprenant un résumé des principales méthodes comptables et d'autres informations explicatives.

Responsabilité du Conseil d'administration relative aux états financiers consolidés

Le Conseil d'administration est responsable de l'établissement et de la présentation sincère de ces états financiers consolidés conformément aux International Financial Reporting Standards (IFRS) telles que publiées par l'International Accounting Standards Board (IASB), ainsi que du contrôle interne qu'il estime nécessaire à l'établissement d'états financiers consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Responsabilité de l'auditeur

Notre responsabilité consiste, sur la base de notre audit, à exprimer une opinion sur les états financiers consolidés. Nous avons effectué notre audit conformément aux Normes d'audit suisses ainsi qu'aux International Standards on Auditing. Ces normes requièrent de notre part de nous conformer aux règles d'éthique et de planifier et de réaliser l'audit en vue d'obtenir une assurance raisonnable que les états financiers consolidés ne contiennent pas d'anomalies significatives.

Un audit inclut la mise en oeuvre de procédures d'audit en vue de recueillir des éléments probants concernant les valeurs et les informations fournies dans les états financiers consolidés. Le choix des procédures d'audit relève du jugement de l'auditeur, de même que l'évaluation des risques que les états financiers consolidés puissent contenir des anomalies significatives, que celles-ci résultent de fraudes ou d'erreurs. Lors de l'évaluation de ces risques, l'auditeur prend en compte le système de contrôle interne relatif à l'établissement des états financiers consolidés, pour définir les procédures d'audit adaptées aux circonstances, et non pas dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité de celui-ci. Un audit comprend, en outre, une évaluation de l'adéquation des méthodes comptables appliquées, du caractère plausible des estimations comptables effectuées par le Conseil d'administration ainsi qu'une appréciation de la présentation des états financiers consolidés dans leur ensemble.

Nous estimons que les éléments probants recueillis constituent une base suffisante et adéquate pour fonder notre opinion d'audit.

Opinion

Selon notre appréciation, les états financiers consolidés pour les exercices arrêtés aux 31 décembre 2015, 2014 et 2013 donnent une image fidèle de la situation financière de GeNeuro SA et ses filiales aux 31 décembre 2015, 2014 et 2013 et de leurs performances financières et flux de trésorerie pour les exercices clos à ces dates en conformité avec les International Financial Reporting Standards(IFRS) telles que publiées par l'International Accounting Standards Board (IASB).

Paragraphe d'observation

Nous attirons votre attention sur la note 2.1 aux états financiers consolidés, paragraphe « Continuité d'exploitation », dans lequel la direction indique que la capacité de l'entité à poursuivre son exploitation dépend entre autres de sa capacité de trouver des fonds supplémentaires pour soutenir ses activités et de collaborer avec des partenaires de l'industrie pharmaceutique. Ces conditions révèlent l'existence d'une incertitude importante susceptible de jeter un doute important sur la capacité de l'entité à poursuivre son exploitation. Notre opinion ne comporte pas de réserve à l'égard de ce point.

PricewaterhouseCoopers SA

Michael Foley

Expert-réviseur

Pierre-Alain Dévaud

Expert-réviseur

Genève, le 10 mars 2016

Annexe:

- Etats financiers consolidés aux 31 décembre 2015, 2014 et 2013 (état de situation financière consolidé, compte de résultat consolidé, état du résultat global consolidé, tableau de variation des capitaux propres consolidé, tableau de flux de trésorerie consolidé et notes)

20.1.2 Comptes consolidés historiques pour les exercices clos les 31 décembre 2015, 2014 et 2013

ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS ETABLIS EN NORMES IFRS POUR LES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2015, 31 DECEMBRE 2014 ET 31 DECEMBRE 2013

État de situation financière consolidée

GENEURO État de situation financière consolidée (en milliers d'EUR)	Notes	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
ACTIF				
Immobilisations incorporelles	3	145,4	124,8	122,2
Immobilisations corporelles	4	67,2	37,7	76,7
Actifs d'impôts différés	16	5,5	4,0	53,3
Total actifs non courants		218,1	166,5	252,2
Autres créances	6	985,3	1 033,2	761,0
Actifs financiers courants (dépôts à terme)	5	1 002,9	4 500,0	2 022,2
Trésorerie et équivalents de trésorerie		18 557,3	3 356,6	1 160,6
Total actifs courants		20 545,5	8 889,8	3 943,8
Total Actif		20 763,6	9 056,3	4 196,0
PASSIF				
Capitaux propres				
Capital	8	497,7	497,7	472,1
Primes d'émission et d'apport		22 855,1	22 949,8	20 947,1
Réserve de conversion		202,2	54,7	68,1
Autres éléments du résultat global		(593,4)	(294,8)	(29,4)
Pertes accumulées - part attribuable aux actionnaires de la société mère		(16 780,0)	(18 743,6)	(15 250,5)
Résultat net (perte) - part attribuable aux actionnaires de la société mère		(4 487,2)	1 776,4	(3 498,8)
Capitaux propres, part attribuable aux actionnaires de la société mère		1 694,4	6 240,2	2 708,6
Total capitaux propres		1 694,4	6 240,2	2 708,6
Passifs non courants				
Engagements envers le personnel	11	977,5	581,7	282,4
Dettes financières non courantes	10	176,2	169,4	176,2
Produits constatés d'avance non courants	12.3	9 560,9	-	-
Total passifs non courants		10 714,6	751,1	458,6
Passifs courants				
Dettes financières courantes	10	-	-	310,9
Dettes fournisseurs	12.1	1 884,5	1 034,2	411,4
Autres dettes courantes	12.2	264,6	182,6	162,6
Produits constatés d'avance courants	12.3	6 205,5	848,2	143,9
Total passifs courants		8 354,6	2 065,0	1 028,8
Total Passif et capitaux propres		20 763,6	9 056,3	4 196,0

Compte de résultat consolidé

GENEURO Compte de résultat consolidé (en milliers d'EUR)	Notes	31/12/2015 12 mois	31/12/2014 12 mois	31/12/2013 12 mois
Produits	13	2 539,3	7 305,5	21,1
Frais de recherche et développement				
Frais de recherche et développement	14.1	(5 615,2)	(4 568,7)	(3 132,3)
Subventions	14.1	649,9	925,6	481,0
Frais généraux et administratifs	14.2	(1 896,7)	(1 461,4)	(721,0)
Résultat opérationnel		(4 322,7)	2 201,0	(3 351,2)
Produits financiers	15	54,9	35,7	45,2
Charges financières	15	(195,9)	(10,5)	(138,4)
Résultat financier, net	15	(141,0)	25,2	(169,2)
Résultat avant impôt		(4 463,7)	2 226,2	(3 520,4)
Impôt sur le résultat	16	(23,5)	(449,8)	21,6
Résultat net de la période		(4 487,2)	1 776,4	(3 498,8)
<i>Part attribuable aux actionnaires de la société mère</i>		(4 487,2)	1 776,4	(3 498,8)
Résultat de base par action (EUR/action)	17	(0,74)	0,30	(0,67)
Résultat dilué par action (EUR/action)	17	(0,74)	0,30	(0,67)

État du résultat global consolidé

GENEURO État du résultat global consolidé (en milliers d'EUR)		31/12/2015 12 mois	31/12/2014 12 mois	31/12/2013 12 mois
Résultat net de la période		(4 487,2)	1 776,4	(3 498,8)
Gains (pertes) actuariel(l)e)s	11	(298,6)	(265,4)	69,5
Autres éléments du résultat global non recyclables en résultat		(298,6)	(265,4)	69,5
Définitions de conversion		147,5	(13,4)	67,3
Autres éléments du résultat global recyclables en résultat		147,5	(13,4)	67,3
Résultat global		(4 638,3)	1 497,6	(3 362,0)
<i>Part attribuable aux actionnaires de la société mère</i>		(4 638,3)	1 497,6	(3 362,0)

Variation des capitaux propres consolidés

GENEURO		Notes	Capital	Capital - actions ordinaires et privilégiées	Primes d'émission et d'apport	Pertes accumulées et résultat net de la période, part attribuable aux actionnaires de la société mère	Réserves de conversion	Autres éléments du résultat global	Capitaux propres, part attribuable aux actionnaires de la société mère	Capitaux propres
	Variation des capitaux propres consolidés		Nombre d'actions	En milliers d'EUR						
Au 31 décembre 2012			4 791 667	394,2	14 851,7	(15 210,3)	0,8	(98,9)	(62,5)	(62,5)
Résultat net 2013				-	-	(3 498,8)	-	-	(3 498,8)	(3 498,8)
Autres éléments du résultat global				-	-	-	67,3	69,5	136,8	136,8
Résultat global				-	-	(3 498,8)	67,3	69,5	(3 362,0)	(3 362,0)
Augmentation de capital	8	955 642	77,9	6 156,9	-	-	-	-	6 234,8	6 234,8
Frais d'augmentation de capital			-	(61,5)	-	-	-	-	(61,5)	(61,5)
Actions propres			-	-	(65,2)	-	-	-	(65,2)	(65,2)
Paiements fondés sur des actions	9		-	-	25,0	-	-	-	25,0	25,0
Au 31 décembre 2013			5 747 309	472,1	20 947,1	(18 749,3)	68,1	(29,4)	2 708,6	2 708,6
Résultat net 2014				-	-	1 776,4	-	-	1 776,4	1 776,4
Autres éléments du résultat global				-	-	-	(13,4)	(265,4)	(278,8)	(278,8)
Résultat global				-	-	1 776,4	(13,4)	(265,4)	1 497,6	1 497,6
Augmentation de capital	8	312 500	25,6	2 023,7	-	-	-	-	2 049,3	2 049,3
Frais d'augmentation de capital			-	(21,0)	-	-	-	-	(21,0)	(21,0)
Actions propres			-	-	(0,9)	-	-	-	(0,9)	(0,9)
Paiements fondés sur des actions	9		-	-	6,6	-	-	-	6,6	6,6
Au 31 décembre 2014			6 059 809	497,7	22 949,8	(16 967,2)	54,7	(294,8)	6 240,2	6 240,2
Résultat net 2015				-	-	(4 487,2)	-	-	(4 487,2)	(4 487,2)
Autres éléments du résultat global				-	-	-	147,5	(298,6)	(151,1)	(151,1)
Résultat global				-	-	(4 487,2)	147,5	(298,6)	(4 638,3)	(4 638,3)
Frais d'augmentation de capital			-	(94,7)	-	-	-	-	(94,7)	(94,7)
Actions propres			-	-	23,0	-	-	-	23,0	23,0
Paiements fondés sur des actions	9		-	-	164,2	-	-	-	164,2	164,2
Au 31 décembre 2015			6 059 809	497,7	22 855,1	(21 267,2)	202,2	(593,4)	1 694,4	1 694,4

Tableau consolidé des flux de trésorerie

GENEURO	Notes	31/12/2015 12 mois	31/12/2014 12 mois	31/12/2013 12 mois
Tableau consolidé des flux de trésorerie (en milliers d'EUR)				
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles				
Résultat de la période		(4 487,2)	1 776,4	(3 498,8)
Elimination des amortissements des immobilisations incorporelles	3	2,7	-	1,6
Elimination des amortissements des immobilisations corporelles	4	28,9	43,6	63,5
Provision au titre des engagements de retraite	11	37,9	25,8	32,6
Charges liées aux paiements fondés sur des actions	9	164,2	6,6	25,0
Impôt sur le résultat	16	23,5	449,8	(21,6)
Résultat financier		141,0	(17,7)	94,9
Variation du besoin en fonds de roulement		15 954,8	1 065,0	(127,5)
Autres créances	6	15,7	(282,0)	167,7
Dettes fournisseurs	12.1	785,4	622,8	(319,7)
Autres dettes courantes	12.2	107,2	19,9	14,5
Produits constatés d'avance	12.3	15 046,5	704,3	10,0
Impôts payés		(25,0)	(400,4)	-
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		11 840,8	2 949,1	(3 430,3)
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement				
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	3	(9,7)	-	-
Acquisitions d'immobilisations corporelles	4	(57,5)	(4,0)	(21,8)
Souscription de dépôts à terme (1)	5	(750,0)	(4 500,0)	(3 650,0)
Démobilisation de dépôts à terme (1)	5	4 250,0	2 000,0	1 800,0
Intérêts perçus dépôts à terme (1)		53,0	37,1	12,0
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement		3 485,8	(2 466,9)	(1 859,8)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement				
Augmentation de capital	8	-	2 049,3	2 854,3
Frais d'augmentations de capital payés	8	(22,5)	(21,0)	(61,5)
Diminution des emprunts	10	-	(311,8)	(60,3)
Autres flux de financement (variation des actions propres)		23,0	(0,9)	(65,2)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement		0,5	1 715,6	2 667,3
Augmentation (diminution) de la trésorerie		15 327,1	2 197,8	(2 622,8)
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture		3 356,6	1 160,6	3 775,1
Incidence des variations des cours de change		(126,4)	(1,8)	8,3
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture		18 557,3	3 356,6	1 160,6
Augmentation (diminution) de la trésorerie		15 327,1	2 197,8	(2 622,8)

(1) Liés aux placements de trésorerie sur des dépôts à court terme.

Notes aux états financiers consolidés

(Sauf indication contraire, les montants mentionnés dans ces notes sont exprimés en milliers d'euros)

Note 1 : Activité de la Société

Les informations suivantes constituent les notes aux comptes consolidés établis en normes IFRS et font partie intégrante des états financiers consolidés présentés au titre des exercices clos les 31 décembre 2015, 2014 et 2013.

Chacun de ces exercices couvre une période de 12 mois courant du 1^{er} janvier au 31 décembre.

Créée le 31 janvier 2006, GeNeuro SA est une entreprise biopharmaceutique de stade clinique, établie sous la forme d'une société anonyme de droit suisse, qui développe des thérapies et des outils de diagnostics. GeNeuro se concentre sur le développement de nouveaux traitements pour les maladies du système nerveux central et liées à l'expression des rétrovirus endogènes humains (« HERV ») avec comme première indication la sclérose en plaques. Le principal candidat médicament de GeNeuro, GNbAC1, est un anticorps monoclonal humanisé qui neutralise une protéine HERV dénommée MSRV-Env qui a été identifiée comme étant potentiellement le facteur clé alimentant les inflammations et les affections dégénératives relatives à la sclérose en plaques.

Suite à la réalisation avec succès d'une étude clinique de Phase IIa dans le domaine de la sclérose en plaques avec GNbAC1, la Société a signé en novembre 2014 un contrat de « développement collaboratif et d'option de licence » avec les Laboratoires Servier pour continuer le développement clinique de GNbAC1 (cf. note 13) dans ce domaine.

Le siège social de la Société est situé au 18, chemin des Aulx - CH-1228 Plan-les-Ouates - Genève –Suisse et elle a créé une filiale en France en 2009 dénommée GeNeuro Innovation S.A.S.

Eclosion 2 & Cie SCPC est l'actionnaire majoritaire de la Société au 31 décembre 2015.

GeNeuro est ci-après dénommée « GeNeuro », la « Société » ou le « Groupe ».

Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables

Les états financiers consolidés sont présentés en milliers d'euros sauf indication contraire.

2.1 Principes appliqués à la préparation des états financiers

Déclaration de conformité

GeNeuro a établi ses états financiers, approuvés par le Conseil d'administration le 10 mars 2016, conformément aux normes IFRS (International Financial Reporting Standards) telles que publiées par l'International Accounting Standards Board (IASB) à la date de préparation des états financiers, et ceci pour toutes les périodes présentées.

Les principes comptables, méthodes et options adoptées par la Société sont décrits ci-dessous.

Principes de préparation des états financiers

Les états financiers de la Société ont été préparés conformément au principe du coût historique, à l'exception des instruments financiers évalués à leur juste valeur.

Continuité d'exploitation

GeNeuro S.A. est une société en phase de démarrage qui développe des traitements innovants. La Société est exposée à tous les risques inhérents à l'établissement et au développement de son activité, y compris l'incertitude substantielle relative à la réussite de ses projets en cours.

Le succès de la Société peut également dépendre de sa capacité à :

- établir et maintenir une position solide en matière de création et de protection de brevets ;
- collaborer avec des partenaires de l'industrie pharmaceutique ;
- recruter et fidéliser le personnel clé ;
- trouver des fonds supplémentaires pour soutenir ses activités.

Compte tenu de la position de trésorerie actuelle et de l'exercice de l'option par les Laboratoires Servier (cf. note 13), la direction estime que la Société sera en mesure de couvrir ses besoins de trésorerie jusqu'au 31 décembre 2016. Par conséquent, les états financiers ont été préparés selon le principe de continuité d'exploitation.

La gestion du risque de liquidité est évaluée à la note 20.

Méthodes comptables

Les méthodes comptables exposées ci-dessous ont été systématiquement appliquées à l'ensemble des périodes présentées dans les états financiers.

Nouvelles normes, mises à jour et interprétations non encore adoptées par le Groupe

- IFRS 9, « Instruments financiers »,
- IFRS 15, « Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients »,
- IFRS 16, « Contrats de location ».

La Société est actuellement en cours d'appréciation des impacts consécutifs à la première adoption de ces nouvelles normes.

Nouvelles normes, mises à jour et interprétations adoptées par le Groupe

La Société a appliqué les normes, mises à jour et interprétations nouvelles suivantes à compter de l'ouverture de l'exercice 2015.

- Mise à jour de la norme IAS 19 « Régimes à prestations définies : contributions des membres du personnel »

Cette mise à jour n'a eu aucun impact significatif sur les états financiers de la Société.

2.2 Méthodes de consolidation

Méthode d'intégration globale

Les filiales sont toutes les entités sur lesquelles le Groupe détient le contrôle. Le Groupe contrôle une entité lorsqu'il est exposé à, ou a droit à, des rendements variables découlant de son implication dans l'entité et a la capacité d'influer sur ces rendements grâce à son pouvoir sur l'entité. Les filiales sont consolidées selon la méthode de l'intégration globale à compter de la date à laquelle la Société acquiert le contrôle. Elles sont déconsolidées à compter de la date à laquelle le contrôle cesse d'être exercé.

Les transactions et les soldes intra-groupe sont éliminés en consolidation. Les états financiers des filiales sont préparés sur la base des mêmes méthodes comptables que celles de la société mère.

À la date de la publication de ses états financiers consolidés, la Société comptait une filiale, GeNeuro Innovation S.A.S., détenue à 100 % des droits de vote et intérêts tout au long des périodes présentées.

Par conséquent, GeNeuro S.A. (société mère basée en Suisse) présente des états financiers consolidés comprenant les états financiers de sa filiale GeNeuro Innovation S.A.S. pour les exercices clos aux 31 décembre 2015, 2014 et 2013.

2.3 Utilisation de jugements et estimations

Dans le cadre de la préparation des états financiers conformément aux IFRS, la Société a procédé à des jugements et des estimations qui pourraient influer sur les montants présentés au titre des actifs et des passifs à la date d'établissement des comptes, et sur les montants présentés au titre des produits et des charges de la période.

Ces estimations sont faites par la direction de la Société sur la base de l'hypothèse de la continuité d'exploitation en fonction des informations disponibles au moment où ces jugements et estimations ont été formulés. Ces estimations sont évaluées de façon continue et se fondent sur l'expérience passée ainsi que divers autres facteurs jugés raisonnables qui constituent la base des appréciations de la valeur comptable des éléments d'actif et de passif. Les estimations peuvent être révisées si les circonstances sur lesquelles elles sont fondées évoluent ou à la suite de nouvelles informations. Les résultats réels peuvent sensiblement différer de ces estimations si les hypothèses ou les conditions venaient à changer.

Les estimations ou jugements significatifs formulés par la Société portent notamment sur les éléments suivants :

- Évaluation des options d'achat d'actions attribuées aux salariés, aux dirigeants et aux prestataires externes :
 - La détermination de la juste valeur des paiements fondés sur des actions repose sur le modèle Black & Scholes de valorisation d'options prenant en compte des hypothèses sur des variables complexes et subjectives. Ces variables comprennent notamment la valeur des actions de la Société, la volatilité attendue du cours de l'action sur la durée de vie de l'instrument et le comportement actuel et futur des détenteurs de ces instruments. Il existe un risque inhérent élevé de subjectivité découlant de l'utilisation d'un modèle de valorisation d'options dans la détermination de la juste valeur des paiements fondés sur des actions conformément à la norme IFRS 2.
 - Les hypothèses de valorisation adoptées sont exposées à la note 9.

- Régimes à prestations définies :
 - Les régimes à prestations définies sont comptabilisés dans l'état de situation financière sur la base d'une évaluation actuarielle des engagements en fin de période, déduction faite de la juste valeur des actifs du régime. Cette évaluation est déterminée en utilisant la méthode des unités de crédits projetées, tenant compte du taux de rotation des effectifs, de la probabilité de mortalité et d'hypothèses actuarielles basées sur des estimations de la direction.
 - Les hypothèses de valorisation retenues sont présentées à la note 11.

2.4 Conversion des monnaies étrangères

Pour chaque entité, le Groupe détermine la monnaie fonctionnelle et les éléments inclus dans les états financiers de chaque entité sont mesurés en utilisant cette monnaie fonctionnelle.

La monnaie fonctionnelle de la société mère est le franc suisse (CHF).

La direction de la Société a décidé d'utiliser l'euro (EUR) comme monnaie de présentation de ses états financiers consolidés. En effet, la direction de la Société considère que l'industrie de la biotechnologie et les investisseurs internationaux utilisent l'euro comme monnaie de référence, et ce à des fins de comparaison.

Transactions et soldes

Les transactions en monnaies étrangères sont initialement enregistrées par les entités du Groupe dans leurs monnaies fonctionnelles respectives, au cours de change en vigueur à la date de première comptabilisation de la transaction.

Sociétés du Groupe

Les états financiers des entités dont la monnaie fonctionnelle n'est pas l'euro sont convertis comme suit :

- les éléments de l'état de situation financière (à l'exception des capitaux propres) sont convertis au taux de clôture de l'exercice ;
- les éléments du compte de résultat sont convertis au taux moyen annuel ;
- les éléments des capitaux propres sont convertis au taux historique.

Les différences de change résultant de la conversion à des fins de consolidation sont comptabilisées dans les autres éléments du résultat global.

Les taux de change CHF vs. EUR utilisés pour la préparation des états financiers consolidés sont les suivants :

Taux de change (CHF par EUR)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Taux moyen	1,0676	1,2146	1,2309
Taux de clôture	1,0835	1,2024	1,2276

Basés sur les taux de change publiés par la Banque de France

2.5 Distinction entre courant et non courant

Dans son état de situation financière, la Société établit une distinction entre les actifs et passifs courants et non courants.

Les règles suivantes ont été appliquées pour distinguer les éléments courants des éléments non courants :

- les actifs et passifs constituant le besoin en fonds de roulement dans le cadre du cycle normal d'exploitation sont présentés en tant qu'éléments « courants » ;
- les actifs et passifs ne relevant pas du cycle normal d'exploitation sont présentés comme « courants » ou « non courants » selon que leur échéance est supérieure ou inférieure à un an.

2.6 Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont essentiellement constituées des droits de licences acquis auprès de bioMérieux en 2006 dans le seul but de développer, de fabriquer et de vendre des produits couverts par les brevets de bioMérieux.

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement sont comptabilisés en charges lorsqu'ils sont encourus. Les frais engagés sur des projets de développement sont comptabilisés en immobilisations incorporelles lorsque les critères suivants sont remplis :

- il est techniquement possible d'achever l'immobilisation incorporelle afin qu'elle soit disponible pour l'utilisation ou la vente ;
- la direction envisage d'achever l'immobilisation incorporelle, de l'utiliser ou de la vendre ;
- il y a une possibilité d'utiliser ou de vendre l'immobilisation incorporelle ;
- il peut être démontré que l'immobilisation incorporelle générera des avantages économiques futurs probables ;
- les ressources techniques, financières et autres ressources adéquates nécessaires à l'achèvement du développement, à l'utilisation ou à la vente de l'immobilisation incorporelle sont disponibles ;
- les dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle au cours de son développement peuvent être mesurées de façon fiable.

Selon la direction de la Société et en raison des incertitudes inhérentes au développement des produits du Groupe, les critères requis pour que les coûts de développement soient reconnus comme un actif, tel que défini par IAS 38, « Immobilisations incorporelles », ne sont pas remplis.

En conséquence, les frais internes de développement engagés (principalement composés du coût des expérimentations précliniques, des essais cliniques et du coût de production du GNbAC1) sont comptabilisés dans la catégorie des « Frais de recherche et développement » au moment où ils sont encourus.

Licences

Les licences acquises par la Société pour accéder à la propriété intellectuelle sont comptabilisées en immobilisations incorporelles. L'amortissement de ces licences commencera lors de l'autorisation de mise sur marché des produits concernés.

Logiciels

Les coûts liés à l'acquisition des licences de logiciels sont inscrits à l'actif sur la base des coûts encourus pour acquérir et mettre en service les logiciels concernés.

Autres immobilisations incorporelles

En application des critères de la norme IAS 38, les immobilisations incorporelles acquises sont comptabilisées à l'actif à leur coût d'acquisition.

Durée et charge d'amortissement

Lorsqu'un actif a une durée d'utilité finie, l'amortissement est calculé de façon linéaire afin de répartir le coût sur sa durée d'utilité estimée, soit :

Éléments	Durée d'amortissement
Logiciels	1 à 3 ans – Linéaire

La charge d'amortissement des immobilisations incorporelles est comptabilisée au compte de résultat, dans la catégorie des « Frais généraux et administratifs ».

2.7 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Les éléments d'actif sont amortis sur la durée réelle d'utilisation du bien.

Les durées et méthodes d'amortissement appliquées sont les suivantes :

Éléments	Durée d'amortissement
Matériel de bureau et informatique	3 à 5 ans – Linéaire
Matériel de laboratoire	3 à 5 ans – Linéaire
Installations générales, aménagements et agencements	5 ans – Linéaire

La charge d'amortissement des immobilisations corporelles est comptabilisée au compte de résultat dans les catégories suivantes :

- « Frais généraux et administratifs » pour l'amortissement des installations générales, aménagements et agencements ainsi que pour le matériel de bureau et informatique ;
- « Frais de recherche et développement » pour le matériel de laboratoire.

2.8 Contrats de location

Les contrats de location, au titre desquels la quasi-totalité des risques et avantages sont conservés par le bailleur, sont considérés comme des contrats de location simple. Les paiements effectués au titre de contrats de location simple, nets de tous avantages, sont comptabilisés en charges dans le compte de résultat de façon linéaire sur la durée du contrat.

2.9 Valeur recouvrable des actifs non courants

Les actifs non courants sont soumis à un test de dépréciation chaque fois qu'il existe un indice interne ou externe montrant qu'un actif a pu perdre de sa valeur.

Une perte de valeur est comptabilisée lorsque la valeur nette comptable d'un actif excède sa valeur recouvrable estimée. La valeur recouvrable d'un actif est sa juste valeur diminuée des coûts de cession, ou sa valeur d'utilité, si celle-ci est supérieure.

Au 31 décembre 2015, aucun actif non courant ne présente d'indice interne ou externe de perte de valeur.

2.10 Actifs financiers

Les actifs financiers de la Société sont classés en deux catégories en fonction de leur nature et des intentions de détention :

- les actifs financiers à la juste valeur par résultat ;
- les prêts et créances.

Tous les actifs financiers sont initialement comptabilisés au coût qui correspond à la juste valeur du prix payé, majoré des coûts d'acquisition.

Tous les achats et ventes d'actifs financiers sont comptabilisés à la date de règlement.

Les actifs financiers sont décomptabilisés à l'expiration des droits à percevoir des flux de trésorerie sur ces actifs ou lorsqu'ils ont été cédés et que le Groupe a transféré quasiment tous les risques et les avantages inhérents à la propriété.

Actifs financiers à la juste valeur par résultat

Les actifs financiers à la juste valeur par résultat sont constitués de dépôts à court terme et sont présentés dans les actifs financiers courants.

Les gains ou les pertes issus des variations de valeur des « actifs financiers à la juste valeur par résultat » sont présentés dans le « résultat financier» dans le compte de résultat de la période au cours de laquelle ils surviennent.

D'autres actifs peuvent également être volontairement classés dans cette catégorie.

Prêts et créances

Cette catégorie comprend les autres prêts et créances (cf. notes 2.13 et 2.14), ainsi que la trésorerie et les équivalents de trésorerie (cf. note 2.11).

Ces actifs sont comptabilisés au coût amorti en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif. Lorsque les prêts et créances sont décomptabilisés ou dépréciés, les gains ou les pertes sont comptabilisés dans le compte de résultat.

Les actifs financiers non courants comprennent les avances et les dépôts de garantie donnés à des tiers. Les avances et dépôts de garantie sont des actifs financiers non dérivés à paiements déterminés ou déterminables qui ne sont pas cotés sur un marché actif.

2.11 Trésorerie et équivalents de trésorerie

La trésorerie et les équivalents de trésorerie comptabilisés dans l'état de situation financière comprennent les disponibilités bancaires ainsi que les espèces en caisse.

Les dépôts à terme ayant une échéance initiale inférieure à trois mois sont considérés comme des équivalents de trésorerie. Les équivalents de trésorerie sont détenus à des fins de transaction, sont facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et sont exposés à un risque négligeable de changement de valeur.

Pour les besoins du tableau des flux de trésorerie, la trésorerie nette comprend la trésorerie et les équivalents de trésorerie tels que définis ci-dessus.

2.12 Juste valeur des instruments financiers

La juste valeur des créances clients et des dettes fournisseurs est assimilée à leur valeur comptable, compte tenu des échéances de paiements très courtes desdites créances. Le même principe s'applique aux autres créances et autres dettes courantes.

Les emprunts et les dettes financières sont initialement comptabilisés à la juste valeur et ultérieurement évalués au coût amorti en appliquant la méthode du taux d'intérêt effectif (à l'exception des emprunts convertibles comptabilisés à la juste valeur).

La Société a défini trois catégories d'instruments financiers selon leurs méthodes d'évaluation et utilise cette classification pour présenter certaines des informations demandées par la norme IFRS 7 :

- Niveau 1 : instruments financiers cotés sur un marché actif ;
- Niveau 2 : instruments financiers dont les méthodes d'évaluation reposent sur des données observables ;
- Niveau 3 : instruments financiers dont les méthodes d'évaluation reposent entièrement ou partiellement sur des données non observables, une donnée non observable étant définie comme une donnée dont l'évaluation repose sur des hypothèses ou des corrélations qui ne se fondent ni sur des prix de transactions observables sur le marché sur le même instrument ni sur des données de marché observables à la date d'évaluation.

Les instruments détenus par la Société reconnus à la juste valeur par résultat sont :

- les actifs financiers courants (dépôts à court terme) qui relèvent du niveau 1 ;
- les emprunts convertibles à la juste valeur qui relèvent du niveau 3.

2.13 Subventions publiques à recevoir

La Société bénéficie de subventions et d'aides publiques telles qu'indiquées ci-dessous.

Subventions et aides reçues

Les aides accordées par des entités publiques sont comptabilisées dès lors qu'il y a une assurance raisonnable que l'entité se conformera aux conditions attachées à l'octroi des subventions. Elles sont comptabilisées en diminution des dépenses de R&D.

Les subventions octroyées par des entités publiques sont comptabilisées en diminution des dépenses de R&D, en tenant compte du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges et des produits.

Crédit d'Impôt Recherche (« CIR »)

Le Groupe bénéficie de crédits d'impôt recherche (« CIR »), relatifs à des projets spécifiques, accordés aux sociétés installées en France dans le but de favoriser la recherche scientifique et technique. Les entreprises dont les dépenses répondent aux critères requis reçoivent un crédit d'impôt qui (i) peut être déduit de l'impôt sur le résultat dû au titre de l'année où il a été octroyé, ainsi que pour les trois exercices suivants ou, (ii) dans certaines circonstances, il peut également être remboursé à la Société pour sa part excédentaire.

Le Groupe considère que le crédit d'impôt recherche octroyé par l'état français est une subvention publique, étant donné que ledit crédit est reçu indépendamment des paiements d'impôts du Groupe. Le Groupe comptabilise cette créance dans les autres créances courantes, étant donné le délai de remboursement attendu. Les crédits d'impôt recherche sont présentés dans le compte de résultat consolidé dans les subventions de recherche et de développement.

Crédit d'Impôt pour la Compétitivité et l'Emploi (« CICE »)

Les crédits d'impôt pour la Compétitivité et l'Emploi (« CICE ») sont accordés aux entreprises installées en France afin de favoriser l'emploi. Ils sont comptabilisés en diminution des charges du personnel.

2.14 Créesances

Les créances sont initialement comptabilisées à la juste valeur et ultérieurement évaluées au coût amorti.

Une provision pour dépréciation est établie lorsqu'il y a des preuves tangibles que la Société ne sera pas en mesure de recouvrer tous les montants dus selon les conditions initiales de la facture. Le montant de la provision correspond à la différence entre la valeur comptable et la valeur recouvrable et est comptabilisé dans le compte de résultat.

Les autres créances incluent la valeur des crédits d'impôt recherche (« CIR ») qui sont comptabilisés à l'actif l'année où les dépenses donnant lieu au crédit d'impôt sont engagées.

2.15 Capital

La classification dans les capitaux propres dépend de l'analyse spécifique des caractéristiques de chacun des instruments émis. Les actions ordinaires, les actions privilégiées et les actions sans droit de vote sont classées en instruments de capitaux propres.

Les coûts directement attribuables à l'émission d'actions dans le cadre d'une augmentation de capital ou d'un projet d'augmentation de capital dans le cadre d'une introduction en bourse sont comptabilisés, nets d'impôt, en déduction des capitaux propres. Cf. note 8.

2.16 Actions propres

Conformément à IAS 32, les actions propres de GeNeuro sont comptabilisées en diminution des capitaux propres, indépendamment du motif pour lequel elles sont détenues. Aucun gain ou perte n'est comptabilisé au compte de résultat lors de l'achat, la vente, la dépréciation ou l'annulation d'actions propres. 16 500 actions ordinaires d'une valeur totale de 56 K€ ont été déduites des capitaux propres au 31 décembre 2015.

2.17 Paiements fondés sur des actions

Depuis sa constitution, la Société a mis en place un plan de rémunération réglé en instruments de capitaux propres, prenant la forme d'options d'achat d'actions attribuées à certains employés.

Conformément à IFRS 2, le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge sur la période au cours de laquelle les droits à bénéficier des instruments de capitaux propres sont acquis, en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres. La Société a appliqué la norme IFRS 2 à l'ensemble des instruments de capitaux propres accordés aux employés et aux membres du Conseil d'administration.

La juste valeur des options d'achat attribuées aux employés est mesurée selon le modèle Black & Scholes d'évaluation des options.

L'ensemble des hypothèses utilisées pour valoriser ces plans sont décrites à la note 9.

2.18 Provisions

Les provisions correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'issue et le montant sont incertains, auxquels la Société peut être exposée dans le cadre de ses activités.

Une provision est enregistrée lorsque la Société a une obligation envers un tiers résultant d'un événement passé qui est susceptible d'entraîner une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers sans contrepartie au moins équivalente, et que les futures sorties de trésorerie peuvent

être estimées de façon fiable. Le montant comptabilisé en provisions correspond à la dépense estimée nécessaire pour éteindre l'obligation, et actualisé si nécessaire en fin de période.

2.19 Engagements envers le personnel

La Société accorde des prestations retraite, décès et invalidité à ses employés en fonction des habitudes et exigences locales par le biais de versements de pensions par des organismes de sécurité sociale, qui sont financées par les cotisations de la Société et des employés (régime à cotisations définies) en Suisse et en France, les deux pays où la Société opère.

La Société assure également des prestations retraite, décès et invalidité à ses employés suisses et français par le biais des régimes à prestations définies suivants :

- Pour les employés suisses, le régime intra-société de prestations définies obligatoire de la Société via un programme financé pour moitié par les cotisations de l'employeur et pour moitié par les cotisations de l'employé versées à « La Bâloise », régime interentreprises basé en Suisse (Fondation). Ce régime intra-société est en place depuis la création de la Société et tous les employés suisses de la Société peuvent prétendre à ses avantages. Au départ à la retraite, le participant au régime percevra l'épargne qu'il aura accumulée, composée de toutes les cotisations versées par l'employeur et l'employé (déduction faite de tous prélèvements éventuels), ainsi que les intérêts sur cette épargne, qui sont fixes, conformément à la loi pour la partie obligatoire et à la discrétion du Conseil de la Fondation pour la partie facultative. À l'âge de la retraite, le participant au régime a le droit de choisir entre un paiement forfaitaire ou une rente, ou une combinaison des deux.
- Pour les employés français, la Société prévoit une indemnité de retraite, via le versement par la Société d'une somme forfaitaire au moment du départ à la retraite.

Les régimes de retraite, les régimes de rémunérations similaires, et les autres avantages du personnel ayant le statut de régimes à prestations définies (dans lesquels la Société garantit un montant ou un niveau défini de prestations) sont comptabilisés dans l'état de situation financière sur la base d'une évaluation actuarielle des obligations en fin de période, déduction faite de la juste valeur des actifs du régime.

Les engagements au titre de prestations définies sont calculés tous les ans par des actuaires indépendants en application de la méthode des unités de crédit projetées, tenant compte du taux de rotation des effectifs et de la probabilité de mortalité. La valeur actuelle de cet engagement au titre de prestations définies est déterminée par actualisation des flux de trésorerie sortants futurs estimés, en se fondant sur les taux d'intérêt des obligations d'entreprises de première catégorie, libellées dans la devise dans laquelle les prestations seront versées et assorties d'une échéance restant à courir proche de celle du passif de retraite correspondant.

Les services actuels et passés ainsi que les intérêts nets sur l'engagement au titre des prestations définies sont comptabilisés au compte de résultat de la période au cours de laquelle ils sont engagés et sont présentés dans les charges de personnel dans le compte de résultat. Les réévaluations des régimes de retraite à prestations définies sont comptabilisées dans les autres éléments du résultat global.

2.20 Passifs financiers

Les passifs financiers sont répartis en deux catégories et comprennent :

- les passifs financiers comptabilisés au coût amorti ;
- les passifs financiers comptabilisés à la juste valeur par résultat.

Passifs financiers comptabilisés au coût amorti

Les emprunts (s’agissant de la composante « dette », cf. note 10) et les autres dettes financières sont comptabilisés au coût amorti et évalués selon la méthode du taux d’intérêt effectif. La composante « inférieure à 1 an » des dettes financières est présentée au poste « Dettes financières courantes ».

Le coût amorti est calculé en prenant en compte toute décote ou prime sur acquisition, ainsi que les commissions ou frais faisant partie intégrante du taux d’intérêt effectif. L’amortissement au taux d’intérêt effectif est inclus dans les charges financières au compte de résultat.

Cette catégorie s’applique généralement aux prêts et emprunts portant intérêt.

Les créances clients sont initialement comptabilisées à la juste valeur et évaluées ultérieurement au coût amorti en appliquant la méthode du taux d’intérêt effectif.

Passifs financiers comptabilisés à la juste valeur par résultat

Les passifs financiers comptabilisés à la juste valeur par résultat comprennent les passifs financiers désignés lors de leur comptabilisation initiale à la juste valeur par résultat.

La Société décomptabilise un passif financier lorsque l’obligation au titre du passif est acquittée, annulée ou arrive à expiration.

2.21 Impôt sur le résultat

Les actifs et passifs d’impôt sur le résultat exigibles sont des montants censés être recouvrés par, ou payés à, l’administration fiscale. Les taux d’imposition et les lois fiscales permettant de déterminer ces montants sont ceux adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture dans les pays où le Groupe opère et génère un résultat imposable.

Impôts différés

Les impôts différés sont calculés selon la méthode du report variable, sur les différences temporelles existant entre les bases fiscales des actifs et passifs et leurs valeurs comptables respectives dans l’état de situation financière à la clôture.

Les principales différences temporelles sont liées aux pertes fiscales reportables.

Les actifs d’impôts différés sont comptabilisés pour toutes les différences temporelles déductibles, le report en avant des crédits d’impôt inutilisés et les éventuelles pertes fiscales non utilisées. Les actifs d’impôts différés sont comptabilisés dans la mesure où il est probable qu’un bénéfice imposable sera disponible sur lequel pourront s’imputer les différences temporelles déductibles et le report en avant des crédits d’impôt non utilisés, ainsi que les pertes fiscales non utilisées.

La valeur comptable des actifs d’impôts différés est revue à chaque date de clôture et réduite dans la mesure où il n’est plus probable qu’un bénéfice imposable suffisant sera disponible pour permettre l’imputation de tout ou partie de l’actif d’impôts différés. Les actifs d’impôts différés non comptabilisés sont analysés à chaque date de clôture et sont comptabilisés dans la mesure où il est devenu probable que des bénéfices futurs permettront à l’actif d’impôts différés d’être recouvré.

Les actifs et passifs d’impôts différés sont évalués aux taux d’imposition dont l’application est présumée durant l’exercice au cours duquel l’actif sera réalisé ou le passif réglé, sur la base des taux d’imposition (et lois fiscales) qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

Retenues à la source

Les retenues à la source qui ne pourraient pas être récupérées sont comptabilisées en charges dans le compte de résultat.

2.22 Reconnaissance des produits

Les produits provenant de contrats de collaboration peuvent inclure la perception de droits de licence non remboursables, de paiements d’étape et de paiements au titre de la recherche et du développement.

Les paiements initiaux sont comptabilisés en produits lorsqu’ils sont facturés, si ledit paiement est un droit non remboursable pour accéder à la technologie et que la Société n’a presque aucune obligation contractuelle d’exécuter des travaux de développement postérieurement à la signature. Lorsque le Groupe a des obligations postérieures de performance, les droits et les paiements non remboursables sont comptabilisés en produits en fonction de l’exécution de l’obligation de performance et la réalité économique du contrat.

Les paiements d’étape sont évalués au cas par cas et sont comptabilisés dans le compte de résultat à la livraison des produits et/ou à la fourniture des services concernés.

Les produits générés par les accords de collaboration sont comptabilisés au poste « Produits ».

2.23 Information sectorielle

La Société n’opère que sur un seul segment d’activité, la recherche et le développement de produits pharmaceutiques.

2.24 Présentation du compte de résultat

La Société présente son compte de résultat par fonction.

La nature des dépenses présentées dans le compte de résultat par fonction est présentée dans la note 14 aux états financiers.

Le résultat financier net comprend principalement :

- les charges liées au financement de la Société : les intérêts financiers et la variation de la juste valeur ;
- les intérêts sur les dépôts à terme ;
- les gains ou pertes de change.

2.25 Autres éléments du résultat global

Les autres postes de produits et de charges de la période comptabilisés directement dans les capitaux propres sont présentés dans les « Autres éléments du résultat global ».

2.26 Résultat par action

Le résultat de base par action correspond au résultat net attribuable aux actionnaires de la Société divisé par le nombre moyen pondéré d’actions en circulation au cours de l’exercice.

Le résultat dilué par action est calculé en ajustant le résultat net attribuable aux détenteurs d'actions ordinaires et le nombre moyen d'actions ordinaires en circulation pondéré des effets de toutes les actions ordinaires potentiellement dilutives.

Si la prise en compte pour le calcul du résultat dilué par action des instruments donnant droit au capital de façon différée (options d'achat d'actions) génère un effet anti dilutif, ces instruments ne sont pas pris en compte.

Note 3 : Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont principalement constituées de licences et de logiciels.

IMMobilisations INCORPORELLES
(montants en milliers d'EUR)

Licences	Logiciels	Total
----------	-----------	-------

VALEUR BRUTE

État de situation financière au 31 décembre 2012	124,4	8,9	133,3
Acquisitions	-	-	-
Cessions	-	-	-
Transferts	-	-	-
Effets de change	(2,2)	-	(2,2)
État de situation financière au 31 décembre 2013	122,2	8,9	131,1
Acquisitions	-	-	-
Cessions	-	-	-
Transferts	-	-	-
Effets de change	2,6	-	2,6
État de situation financière au 31 décembre 2014	124,8	8,9	133,7
Acquisitions	-	9,7	9,7
Cessions	-	-	-
Transferts	-	-	-
Effets de change	13,7	(0,1)	13,6
État de situation financière au 31 décembre 2015	138,5	18,5	157,0

AMORTISSEMENT CUMULÉ

État de situation financière au 31 décembre 2012	-	7,4	7,4
Augmentation	-	1,5	1,5
Diminution	-	-	-
Effets de change	-	-	-
État de situation financière au 31 décembre 2013	-	8,9	8,9
Augmentation	-	-	-
Diminution	-	-	-
Effets de change	-	-	-
État de situation financière au 31 décembre 2014	-	8,9	8,9
Augmentation	-	2,7	2,7
Diminution	-	-	-
Effets de change	-	-	-
État de situation financière au 31 décembre 2015	-	11,6	11,6

VALEUR NETTE COMPTABLE

Au 31 décembre 2012	124,4	1,5	125,9
Au 31 décembre 2013	122,2	-	122,2
Au 31 décembre 2014	124,8	-	124,8
Au 31 décembre 2015	138,5	6,9	145,4

Aucune perte de valeur n'a été constatée en application de la norme IAS 36.

Note 4 : Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles comprennent essentiellement du matériel de laboratoire, des agencements et du matériel informatique.

IMMOBILISATIONS CORPORELLES (montants en milliers d'EUR)

	Matériel et outillages	Aménagements et agencements	Matériel de bureau et informatique, mobilier	Total
--	------------------------	-----------------------------	--	-------

VALEUR BRUTE

État de situation financière au 31 décembre 2012	243,4	62,2	55,3	360,9
Acquisitions	14,8	-	7,0	21,8
Cessions	-	-	(0,5)	(0,5)
Transferts	-	-	-	-
Effets de change	(2,6)	(0,9)	(0,7)	(4,2)
État de situation financière au 31 décembre 2013	255,6	61,3	61,1	378,0
Acquisitions	0,8	-	3,2	4,0
Cessions	-	-	-	-
Transferts	-	-	-	-
Effets de change	3,3	1,1	1,0	5,4
État de situation financière au 31 décembre 2014	259,7	62,4	65,3	387,4
Acquisitions	1,8	-	55,7	57,5
Cessions	-	-	-	-
Transferts	-	-	-	-
Effets de change	17,8	5,9	5,4	29,1
État de situation financière au 31 décembre 2015	279,3	68,3	126,4	474,0

AMORTISSEMENT CUMULÉ

État de situation financière au 31 décembre 2012	155,8	42,1	43,6	241,5
Augmentation	44,0	12,2	7,3	63,5
Diminution	-	-	(0,5)	(0,5)
Effets de change	(2,0)	(0,6)	(0,6)	(3,2)
État de situation financière au 31 décembre 2013	197,8	53,7	49,8	301,3
Augmentation	31,6	6,0	6,0	43,6
Diminution	-	-	-	-
Effets de change	3,0	1,0	0,8	4,8
État de situation financière au 31 décembre 2014	232,4	60,7	56,6	349,7
Augmentation	13,8	1,2	13,9	28,9
Diminution	-	-	-	-
Effets de change	17,6	5,9	4,7	28,2
État de situation financière au 31 décembre 2015	263,8	67,8	75,2	406,8

VALEUR NETTE COMPTABLE

Au 31 décembre 2012	87,6	20,1	11,7	119,4
Au 31 décembre 2013	57,8	7,6	11,3	76,7
Au 31 décembre 2014	27,3	1,7	8,7	37,7
Au 31 décembre 2015	15,5	0,5	51,2	67,2

Aucune perte de valeur n'a été constatée en application de la norme IAS 36.

Note 5 : Actifs financiers courants

ACTIFS FINANCIERS COURANTS (montants en milliers d'EUR)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Dépôts à terme	1 002,9	4 500,0	2 022,2
Actifs financiers courants	1 002,9	4 500,0	2 022,2

Les actifs financiers courants comprennent :

- en 2015 un dépôt à court terme souscrit par la filiale française en 2014 pour un montant initial de 3 500 K€ et réduit à hauteur de 1 000 K€.
- en 2014 deux dépôts à court terme, souscrits par la filiale française en 2014, de montants respectifs de 1 000 K€ et 3 500 K€.

Conformément à la norme IFRS 7, les actifs financiers qui relèvent du Niveau 1 (instruments financiers cotés sur un marché actif) sont comptabilisés à la juste valeur par résultat. Les dépôts à court terme ont généré des produits financiers s'élevant à 53 K€ au cours de l'exercice 2015.

Note 6 : Autres créances

AUTRES CRÉANCES (montants en milliers d'EUR)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Crédit d'impôt recherche	634,8	894,0	562,5
Taxe sur la valeur ajoutée	73,9	54,0	103,8
Charges constatées d'avance	174,8	42,8	42,2
Impôt sur le résultat	2,0	-	7,1
Avances et acomptes versés	60,6	-	-
Autres	39,2	42,4	45,4
Total des autres créances	985,3	1 033,2	761,0

Crédit d'Impôt Recherche (« CIR »)

GeNeuro Innovation S.A.S. bénéficie d'un Crédit d'Impôt Recherche conformément aux dispositions des articles 244 quater B et 49 septies F du Code général des impôts français.

Les montants suivants ont été constatés en créances et remboursés à la Société l'année suivant celle où les dépenses ont été comptabilisées :

- CIR 2015 : 635 K€ dont le remboursement est attendu sur 2016
- CIR 2014 : 894 K€ remboursés en 2015
- CIR 2013 : 563 K€ remboursés en 2014

Note 7 : Actifs et passifs financiers et effets sur le compte de résultat

Les actifs et passifs de la Société sont évalués comme suit au titre de chaque exercice :

(montants en milliers d'EUR)	31/12/2015		Valeur - État de situation financière selon l'IAS 39			
	Rubriques - État de situation financière	Valeur - État de la situation financière	Juste valeur	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti
Autres créances	985,3	985,3	-	985,3	-	-
Actifs financiers courants	1 002,9	1 002,9	1 002,9	-	-	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	18 557,3	18 557,3	-	18 557,3	-	-
Total actifs	20 545,5	20 545,5	1 002,9	19 542,6	-	-
Dettes financières non courantes	176,2	176,2	-	-	176,2	-
Dettes fournisseurs	1 884,5	1 884,5	-	-	1 884,5	-
Autres dettes courantes	264,7	264,7	-	-	264,7	-
Total passifs	2 325,4	2 325,4	-	-	2 325,4	-

(montants en milliers d'EUR)	31/12/2014		Valeur - État de situation financière selon IAS 39			
	Rubriques - État de situation financière	Valeur - État de la situation financière	Juste valeur	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti
Autres créances	1 033,2	1 033,2	-	1 033,2	-	-
Actifs financiers courants	4 500,0	4 500,0	4 500,0	-	-	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	3 356,6	3 356,6	-	3 356,6	-	-
Total actifs	8 889,8	8 889,8	4 500,0	4 389,8	-	-
Dettes financières non courantes	169,4	169,4	-	-	169,4	-
Dettes fournisseurs	1 034,2	1 034,2	-	-	1 034,2	-
Autres dettes courantes	182,6	182,6	-	-	182,6	-
Total passifs	1 386,2	1 386,2	-	-	1 386,2	-

(montants en milliers d'EUR)	31/12/2013		Valeur - État de situation financière selon IAS 39			
	Rubriques - État de situation financière	Valeur - État de la situation financière	Juste valeur	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti
Autres créances	761,0	761,0	-	761,0	-	-
Actifs financiers courants	2 022,2	2 022,2	2 022,2	-	-	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	1 160,6	1 160,6	-	1 160,6	-	-
Total actifs	3 943,8	3 943,8	2 022,2	1 921,6	-	-
Dettes financières courantes	310,9	310,9	-	-	310,9	-
Dettes financières non courantes	176,2	176,2	-	-	176,2	-
Dettes fournisseurs	411,4	411,4	-	-	411,4	-
Autres dettes courantes	162,6	162,6	-	-	162,6	-
Total passifs	1 061,1	1 061,1	-	-	1 061,1	-

(montants en milliers d'EUR)	Impacts - compte de résultat au 31 décembre 2015		Impacts - compte de résultat au 31 décembre 2014		Impacts - compte de résultat au 31 décembre 2013	
	Intérêt	Variation de la juste valeur	Intérêt	Variation de la juste valeur	Intérêt	Variation de la juste valeur
Actifs						
Actifs en juste valeur par résultat	53,0	-	14,9	-	34,2	-
Passifs						
Passifs évalués à la juste valeur : emprunts convertibles	-	-	-	-	-	9,3
Passifs évalués au coût amorti : avances remboursables	(6,8)	-	(6,6)	-	(6,8)	-

Note 8 : Capital

COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Nombre d'actions ordinaires et d'actions privilégiées	6 059 809	6 059 809	5 747 309
Actions privilégiées de Catégorie A	5 959 809	5 959 809	5 647 309
Actions ordinaires de Catégorie C	100 000	100 000	100 000
Total	6 059 809	6 059 809	5 747 309
Valeur nominale (en CHF)	0,10 CHF	0,10 CHF	0,10 CHF
Valeur nominale approximative (en EUR)	0,09 €		

Ce nombre d'actions ne comprend pas les options d'achat d'actions attribuées à certains employés et qui n'ont pas encore été exercées.

Capital social

Au 31 décembre 2015, le capital social de la Société s'élevait à 497 733 € (605 981 CHF) et était réparti en :

- 100 000 actions ordinaires (Catégorie C) d'une valeur nominale de 0,09 € (0,10 CHF) ;
- 5 959 809 actions privilégiées (Catégorie A) d'une valeur nominale de 0,09 € (0,10 CHF).

Toutes les actions sont entièrement libérées.

Lors de l'entrée en phase IIa, les actions de préférence de Catégorie B en circulation ont été converties en juin 2013 en actions privilégiées de Catégorie A conformément au pacte des actionnaires de GeNeuro.

Le 28 juin 2013, GeNeuro a émis 955 642 actions privilégiées de Catégorie A. L'augmentation de capital incluait la conversion de l'emprunt convertible émis (cf. note 10.2).

Suite à l'augmentation de capital décidée par l'Assemblée générale des actionnaires le 14 mai 2014, 312 500 actions privilégiées de Catégorie A d'une valeur nominale de 0,09 € (0,10 CHF) ont été créées.

Actions privilégiées

- Catégorie A : contrairement aux actions ordinaires, les actions privilégiées de Catégorie A bénéficient d'un droit préférentiel de liquidation sur les produits dans le cas de liquidation de la Société. Elles ne sont assorties d'aucun autre droit préférentiel, tel que celui pouvant être attaché aux votes ou aux dividendes.
- Catégorie B : lorsque la Catégorie B existait, l'émission de nouvelles actions de Catégorie A entraînait l'émission d'actions de Catégorie B, ledit nombre émis étant calculé pour s'assurer que le nombre d'actions de Catégorie B représentait 10 % du montant total des actions de Catégorie A et B de la Société. À la suite de la conversion de toutes les actions de Catégorie B en circulation en actions de Catégorie A en juin 2013, la Catégorie B a été annulée.

Capital conditionnel

Le capital conditionnel comprend 150 000 actions ordinaires de Catégorie C, qui seront émises lors de l'exercice d'options d'achat d'actions attribuées aux employés et à la direction.

Gestion du capital

La politique de la Société consiste à maintenir une assise financière solide afin de préserver la confiance des investisseurs et des créanciers et de soutenir la croissance future de l'entreprise.

Frais d'augmentation de capital

La Société a engagé des frais directement attribuables à l'émission d'actions dans le cadre des augmentations de capital.

Ces frais ont été comptabilisés, nets d'impôt, en diminution des capitaux propres pour les montants suivants :

- 95 K€ en 2015
- 21 K€ en 2014
- 62 K€ en 2013

Dividendes

La Société n'a versé aucun dividende pour les exercices clos aux 31 décembre 2015, 31 décembre 2014 et 31 décembre 2013.

Note 9 : Options d'achat d'actions et actions ordinaires attribuées dans le cadre d'un plan d'intéressement

La Société a émis des options d'achat d'action dans le cadre d'un plan d'intéressement en actions. Les options d'achat d'actions (04/2010 et 04/2013) sont acquises par tiers, aux premier, deuxième et troisième anniversaires de la date d'attribution. Elles peuvent être exercées pendant une période de 5 ans après la fin de la période d'acquisition des droits. Les options d'achat d'actions 08/2009 sont sujettes à des conditions de performance (autres que des conditions de marchés). Les conditions ont été satisfaites en mars 2014 et les options exercées par l'employé.

Toutes les options non acquises au moment du départ d'un employé, ainsi que toutes les options acquises non exercées dans les 12 mois suivant le départ deviennent caduques.

Le Groupe n'a aucune obligation juridique ou implicite de racheter ou régler les options en trésorerie.

Les détenteurs d'actions ordinaires de catégorie C obtenus dans le cadre d'un plan d'intéressement au profit de deux administrateurs (plan 11/2015) sont sujets à une période de restriction durant laquelle les actions ne peuvent être transférées, cette restriction tombant à raison d'un quart tous les douze mois et étant donc totalement levée après une période de 48 mois.

Dans le cas de la cessation de leurs fonctions d'administrateur, la Société a la possibilité, mais pas l'obligation, de racheter à leur valeur d'achat les actions encore soumise à une période de restriction.

Les tableaux suivants récapitulent les émissions d'options d'achat d'actions de la Société et les hypothèses retenues pour l'évaluation selon IFRS 2 :

Attributions		Nombre d'options émises / d'actions attribuées ayant une période de restriction	Hypothèses retenues - calcul de la juste valeur selon la norme IFRS 2				
Prix d'exercice en CHF	Période d'exercice		Volatilité	Taux sans risque	Valorisation d'une option / action, à la date d'attribution selon IFRS2 (Black&Scholes)		
Options d'achat d'actions 08/2009	5 000	0,10 CHF	Indéfinie	52,2%	1,23%	6,50	
Options d'achat d'actions 04/2010	61 500	8,00 CHF	5 ans	50,5%	1,11%	2,92	
Options d'achat d'actions 04/2013	1 500	8,00 CHF	5 ans	50,3%	0,05%	2,81	
Actions ordinaires de catégorie C attribuées à des administrateurs 11/2015	22 500	N/A	N/A	N/A	N/A	27,99	
Nombre d'options		Options d'achat d'actions 08/2009	Options d'achat d'actions 04/2010	Options d'achat d'actions 04/2013	Total		
31/12/2012		5 000	58 500	-	63 500		
Émises		-	-	1 500	1 500		
Exercées		-	-	-	-		
Caduques		-	(1 000)	-	(1 000)		
31/12/2013		5 000	57 500	1 500	64 000		
Émises		-	-	-	-		
Exercées		(5 000)	-	-	(5 000)		
31/12/2014		-	57 500	1 500	59 000		
Émises		-	-	-	-		
Exercées		-	-	-	-		
31/12/2015		-	57 500	1 500	59 000		
Nombre d'actions à émettre		-	57 500	1 500	59 000		

Évaluation des options d'achat d'actions et des actions ordinaires attribuées dans le cadre d'un plan d'intéressement

La juste valeur des options est mesurée à l'aide de la méthode d'évaluation Black & Scholes, prenant en compte les hypothèses suivantes :

- Le prix de l'option utilisé est égal au prix de souscription de l'investisseur ou est calculé en référence à des évaluations internes ;
- Le taux sans risque se base sur la durée de vie moyenne des instruments ;
- La volatilité est estimée par référence à un échantillon de sociétés cotées en bourse dans le secteur de la biotechnologie, à la date d'octroi des instruments, et sur une période équivalente à la durée de vie de l'option.

La juste valeur des actions ordinaires attribuées dans le cadre d'un plan d'intéressement est égale à la valeur de l'action à la date d'attribution minorée de la valeur d'achat payé par l'attributaire.

Détail de la charge comptabilisée conformément à la norme IFRS 2 pour les trois périodes présentées

(montants en milliers d'EUR)

Date d'octroi	31/12/2015		
	Coût total à l'ouverture	Coût au 31/12/2015	Coût total au 31/12/2015
Actions ordinaires de catégorie C attribuées à des administrateurs 11/2015	-	164,2	164,2
Total	-	164,2	164,2

(montants en milliers d'EUR)		31/12/2014		
Date d'octroi	Coût total à l'ouverture	Coût au 31/12/2014	Coût total au 31/12/2014	
Options d'achat d'actions 08/2009	26,7	5,5	32,2	
Options d'achat d'actions 04/2010	173,8	0,0	173,8	
Options d'achat d'actions 04/2013	3,1	1,1	4,2	
Total	203,5	6,6	210,2	
(montants en milliers d'EUR)		31/12/2013		
Date d'octroi	Coût total à l'ouverture	Coût au 31/12/2013	Coût total au 31/12/2013	
Options d'achat d'actions 08/2009	20,6	6,1	26,7	
Options d'achat d'actions 04/2010	158,0	15,8	173,8	
Options d'achat d'actions 04/2013	-	3,1	3,1	
Total	178,6	25,0	203,5	

Note 10 : Dettes financières

Les dettes financières sont essentiellement constituées :

- des subventions de recherche reçues sous forme d'avances remboursables (cf. note 10.1) ;
- des emprunts convertibles émis en 2012 en faveur de ses deux principaux actionnaires dans le cadre du financement de la Société et convertis en 2013 (cf. note 10.2) ; et
- de l'emprunt Eclosion S.A. dans le cadre des services rendus par cette société à GeNeuro au cours des deux premières années de sa constitution (cf. note 10.3).

DETTES FINANCIERES COURANTES ET NON COURANTES (montants en milliers d'EUR)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Avances remboursables (note 10.1)	176,2	169,4	176,2
Dettes financières non courantes	176,2	169,4	176,2
Emprunt Eclosion (note 10.3)	-	-	310,9
Dettes financières courantes	-	-	310,9
Total des dettes financières	176,2	169,4	487,1

10.1 Avance remboursable

EVOLUTION DES AVANCES REMBOURSABLES (montants en milliers d'EUR)	OSEO
Au 31 décembre 2012	169,4
Charges financières	6,8
Au 31 décembre 2013	176,2
Subventions	(13,4)
Charges financières	6,6
Au 31 décembre 2014	169,4
Charges financières	6,8
Au 31 décembre 2015	176,2

Une avance remboursable a été accordée à GeNeuro Innovation S.A.S. par Oséo (devenu Bpifrance) le 16 septembre 2011 sous la forme d'une aide remboursable de 600 K€ ne portant pas intérêt et destinée à « la mise au point d'un test de diagnostic et d'une solution thérapeutique pour les polyradiculoneuropathies ».

Les versements de Bpifrance sont programmés comme suit en vertu du contrat signé :

- 200 K€ à la date d'entrée en vigueur du contrat ;
- 250 K€ en fonction de l'avancement du projet, non encore reçus ;
- 150 K€ à la fin du projet.

Suite à l'avenant signé le 5 février 2014, la première date de remboursement a été reportée à la fin du projet prévue, soit le 30 juin 2017, aboutissant à la comptabilisation d'une subvention supplémentaire de 13,4 K€.

Les remboursements trimestriels sont prévus comme suit :

- En cas de réussite du projet :
 - 7,5 K€ entre le 30 juin 2017 et le 31 mars 2018
 - 17,5 K€ entre le 30 juin 2018 et le 31 mars 2019
 - 27,5 K€ entre le 30 juin 2019 et le 31 mars 2020
 - 42,5 K€ entre le 30 juin 2020 et le 31 mars 2021
 - 55,0 K€ entre le 30 juin 2021 et le 31 mars 2022
- En cas d'échec du projet :
 - 7,5 K€ entre le 30 juin 2017 et le 31 mars 2018
 - 17,5 K€ entre le 30 juin 2018 et le 31 mars 2019
 - 27,5 K€ le 30 juin 2019 et le 30 septembre 2020
 - 25,0 K€ le 31 décembre 2020

soit un remboursement total en cas d'échec de 290 K€, la dette résiduelle étant dans ce cas annulée par Bpifrance.

En outre, l'accord prévoit un remboursement annuel le 31 mars de chaque année, à compter du 1^{er} janvier 2013, correspondant à 42,19 % des produits hors taxe découlant de la vente ou de la cession de licences, de brevets ou de savoir-faire relatifs à tout ou partie des résultats du projet subventionné, reçu pour l'année précédente et à 42,19 % des produits hors taxe générés par la commercialisation ou l'utilisation par le bénéficiaire à ses propres fins de prototypes, pré-séries ou modèles produits dans le cadre du projet subventionné. Ces paiements sont dus jusqu'au remboursement intégral par la Société de la subvention reçue.

Cette avance remboursable ne supporte pas le paiement d'intérêts annuels et, en conséquence, a été traitée selon le référentiel IFRS comme un prêt à taux zéro accordé à la Société, c'est-à-dire dans des conditions plus favorables que les taux du marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et l'avance actualisée au taux du marché est considérée comme une subvention publique.

10.2 Emprunts convertibles

EVOLUTION DES EMPRUNTS CONVERTIBLES
(montants en milliers d'EUR)

	Emprunts convertibles en actions 2012
Au 31 décembre 2012	3 327,8
(+) Intérêts capitalisés	113,5
(+) Variation de la juste valeur	(9,3)
(+) Effets de change	(51,5)
(+/-) Conversion	(3 380,5)
Au 31 décembre 2013	-

La Société a émis des emprunts convertibles en faveur de deux actionnaires, pour un montant total de 3 313 K€ (4 000 KCHF) en décembre 2012.

Ces emprunts convertibles présentent les caractéristiques suivantes :

- Taux d'intérêt annuel : 7 %, intérêts capitalisés sur la base de 360 jours
- Échéance : 1^{er} décembre 2013
- Clauses de remboursement anticipé : lors de la survenance d'événements de conversion

Évaluation

Conformément aux dispositions de la norme IAS 39, la Société a adopté le principe de l'évaluation de la juste valeur pour les deux emprunts convertibles. La juste valeur est mesurée en utilisant le taux d'intérêt qu'un investisseur externe exigerait (donnée non observable : 15 %). La variation de la juste valeur est comptabilisée dans le compte de résultat. Les deux emprunts convertibles ont été convertis le 28 juin 2013.

Une augmentation de cinq points du taux d'intérêt utilisé pour l'évaluation de la juste valeur des emprunts convertibles aurait entraîné une augmentation de la variation de juste valeur de 5 K€ (charge supplémentaire).

10.3 Dette convertible en faveur d'Eclosion S.A.

Suite à la levée de fonds réussie de 12 millions CHF en date du 9 juillet 2008, les engagements hors-bilan envers Eclosion S.A. ont été convertis à cette même date en une dette sur 5 ans de 285 K€ (432 KCHF). Cette dette était payable à tout moment et son taux d'intérêt s'établissait à 3,17 %. Si la dette n'était pas remboursée au terme de la période de 5 ans, Eclosion S.A. avait le droit de convertir sa créance en actions GeNeuro S.A. à un prix par action égal au prix de la levée de fonds réalisée en juillet 2008.

La dette a été remboursée progressivement en plusieurs versements jusqu'à son remboursement intégral en 2014, sans aucune conversion.

Évaluation

Conformément à la norme IAS 32, une analyse spécifique des instruments détenus par la Société a été menée. Lorsque l'instrument comprend une composante « dette » et une composante « capitaux propres », le montant de la dette doit être identifiable séparément et correspondre à la différence entre la valeur actualisée de la dette, calculée sur la base d'un taux de marché reflétant une rémunération sans composante capitaux propres, et la composante « capitaux propres ».

La composante « dette » est évaluée selon la méthode du coût amorti. À la date d'émission, la composante « dette » et la composante « capitaux propres » s'élevaient respectivement à 214 K€ et 52 K€.

La composante « capitaux propres » est enregistrée dans les pertes accumulées, part attribuable aux actionnaires de la société mère.

Note 11 : Engagements de retraite

11.1 Employés français

Les engagements de retraite en faveur des employés français sont constitués d'une provision pour indemnité de retraite à payer par le Groupe à la date de départ à la retraite, évaluée conformément à la convention collective applicable au secteur pharmaceutique.

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ en retraite sont les suivantes :

HYPOTHÈSES ACTUARIELLES	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Âge au départ à la retraite	Départ volontaire à la retraite entre 65 et 67 ans		
Convention collective	Industrie pharmaceutique		
Taux d'actualisation (IBOXX Corporates AA)	2,03%	1,49%	3,17%
Table de mortalité	INSEE 2015	INSEE 2014	INSEE 2013
Taux de revalorisation des salaires	1,50%	1,50%	1,50%
Taux de rotation *	Élevé	Élevé	Élevé
Taux de charges sociales			
Cadres	45%	45 %	45 %
Non cadres	43%	43 %	43 %

* Les taux de rotation peuvent être synthétisés comme suit :

- De 20 à 30 ans : de 18,3 % à 10,9 %
- De 30 à 40 ans : de 10,9 % à 6,3 %
- De 40 à 50 ans : de 6,3 % à 4,2 %
- De 50 à 60 ans : de 4,2 % à 0 %
- De 60 à 67 ans : 0 %

Le tableau suivant présente l'évolution de l'indemnité de départ en retraite :

ENGAGEMENTS DE RETRAITE (montants en milliers d'EUR)	Engagements de retraite
Au 31 décembre 2012	14,6
Coût des services rendus	4,6
Charges d'intérêts	0,5
Sous-total inclus dans le compte de résultat	5,1
Ecart actuariels	0,7
Au 31 décembre 2013	20,4
Coût des services rendus	5,1
Charges d'intérêts	0,5
Sous-total inclus dans le compte de résultat	5,6
Ecart actuariels	9,8
Au 31 décembre 2014	35,8
Coût des services rendus	7,1
Charges d'intérêts	0,5
Sous-total inclus dans le compte de résultat	7,6
Ecart actuariels	(1,3)
Au 31 décembre 2015	42,1

Analyse de sensibilité au 31 décembre 2015

Les modifications de certaines hypothèses actuarielles pourraient entraîner des changements substantiels de l'engagement de retraite. Ils peuvent être synthétisés comme suit :

(montants en milliers d'EUR)	Taux de rotation		
	Faible	Moyen	Hypothèse retenue : élevé
Indemnité de départ en retraite	61,3	57,7	42,1
Taux de revalorisation des salaires			
Indemnité de départ en retraite	39,1	42,1	45,3
Taux d'actualisation			
Indemnité de départ en retraite	48,6	42,1	36,7

La Société estime que des modifications concernant les autres hypothèses actuarielles n'auraient pas d'impact significatif sur la dette.

11.2 Employés suisses

L'engagement au titre de prestations définies au titre du 2^e pilier du régime de retraite suisse est évalué sur la base des hypothèses suivantes :

HYPOTHÈSES ACTUARIELLES	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Âge au départ à la retraite	Départ volontaire à la retraite : 64 ans pour les femmes / 65 ans pour les hommes		
Taux d'actualisation	0,85%	1,25%	2,35%
Table de mortalité	Génération LPP 2010	Génération LPP 2010	Génération LPP 2010
Taux de revalorisation des salaires	1,00%	1,00%	1,00%
Taux d'augmentation des pensions de retraite	0,50%	0,50%	0,50%
Taux de rémunération des comptes d'épargne	0,85%	1,25%	2,35%
Taux de rotation	10,00%	10,00%	10,00%

Taux de mortalité

Les hypothèses concernant la mortalité future reposent sur des conseils, des publications de statistiques et l'expérience. La durée moyenne pondérée de l'engagement de retraite aux dates de clôture s'établissent comme suit :

	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Durée moyenne pondérée de l'engagement de retraite	20,9	20,1	18,7

Les évolutions au titre de l'engagement de retraite et la juste valeur des actifs du régime de retraite s'établissent comme suit :

Montants en milliers d'EUR	Obligation au titre du régime à prestations définies	Juste valeur des actifs du régime	Engagement envers le personnel
Au 31 décembre 2012	1 060,3	750,7	309,6
Coût des services rendus	67,5	-	67,5
Charges d'intérêts	19,6	14,7	4,9
Cotisations de l'employé	44,7	44,7	-
Sous-total inclus dans le compte de résultat	131,8	59,4	72,4
Montants (payés) / reçus	(19,3)	(19,3)	-
Rendement des actifs (hors charges d'intérêts)	-	(3,1)	3,1
Ecart actuaireliés aux changements dans les hypothèses financières	(64,8)	-	(64,8)
Autres (gains) / pertes actuairel(le)s	(8,5)	-	(8,5)
Sous-total inclus dans les autres éléments du résultat global	(73,3)	(3,1)	(70,2)
Cotisations de l'employeur	-	44,7	(44,7)
Effets de change	(17,5)	(12,4)	(5,1)
Au 31 décembre 2013	1 082,0	820,0	262,0
Coût des services rendus	62,5	-	62,5
Charges d'intérêts	26,5	21,4	5,1
Cotisations de l'employé	47,4	47,4	-
Sous-total inclus dans le compte de résultat	136,4	68,8	67,6
Montants (payés) / reçus	68,9	68,9	-
Rendement des actifs (hors charges d'intérêts)	-	(5,5)	5,5
Ecart actuaireliés aux changements dans les hypothèses financières	216,6	-	216,6
Autres (gains) / pertes actuairel(le)s	33,5	-	33,5
Sous-total inclus dans les autres éléments du résultat global	250,1	(5,5)	255,6
Cotisations de l'employeur	-	47,4	(47,4)
Effets de change	27,2	19,1	8,1
Au 31 décembre 2014	1 564,6	1 018,7	545,9
Coût des services rendus	98,3	-	98,3
Charges d'intérêts	23,3	16,5	6,8
Cotisations de l'employé	70,9	70,9	-
Sous-total inclus dans le compte de résultat	192,5	87,4	105,1
Montants (payés) / reçus	202,2	202,2	-
Rendement des actifs (hors charges d'intérêts)	-	7,3	(7,3)
Ecart actuaireliés aux changements dans les hypothèses financières	135,0	-	135,0
Autres (gains) / pertes actuairel(le)s	172,4	-	172,4
Sous-total inclus dans les autres éléments du résultat global	307,4	7,3	300,1
Cotisations de l'employeur	-	70,9	(70,9)
Effets de change	161,5	106,3	55,2
Au 31 décembre 2015	2 428,2	1 492,8	935,4

Analyse de sensibilité au 31 décembre 2015 et au 31 décembre 2014

Les modifications de certaines hypothèses actuarielles pourraient entraîner des changements significatifs de l'engagement envers le personnel.

Ils peuvent être synthétisés comme suit au 31 décembre 2015 :

(montants en milliers d'EUR)	Taux de revalorisation des salaires		
	0,50%	Hypothèse retenue : 1 %	1,50%
Analyse de sensibilité			
Engagement de retraite			
	(2 402,7)	(2 428,2)	(2 454,7)
Taux d'actualisation			
Analyse de sensibilité	0,35%	Hypothèse retenue : 0,85 %	1,35%
Engagement de retraite	(2 701,2)	(2 428,2)	(2 194,7)

Ils peuvent être synthétisés comme suit au 31 décembre 2014 :

(montants en milliers d'EUR)	Taux de revalorisation des salaires		
	0,50%	Hypothèse retenue : 1 %	1,50%
Analyse de sensibilité			
Engagement de retraite			
	(1 548,8)	(1 564,6)	(1 581,2)
Taux d'actualisation			
Analyse de sensibilité	0,75%	Hypothèse retenue : 1,25 %	1,75%
Engagement de retraite	(1 732,7)	(1 564,6)	(1 420,2)

La Société estime que des modifications concernant les autres hypothèses actuarielles n'auraient pas d'impact significatif sur la dette.

L'évolution de la charge constatée d'avance / (à payer) dans l'état de situation financière se présente comme suit :

En milliers d'EUR	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Charge de retraite constatée d'avance / (à payer) à l'ouverture	(53,8)	(32,8)	(5,1)
Charge due par la société au titre des retraites	(105,1)	(67,6)	(72,4)
Cotisations versées par la société	70,9	47,4	44,7
Effets de change	(5,4)	(0,8)	-
Charge de retraite constatée d'avance / (à payer) à la clôture	(93,4)	(53,8)	(32,8)

Les cotisations de la Société pour le régime de retraite au titre de l'exercice 2016 sont estimées à 85 K€.

Les catégories d'actifs du régime de retraite, basées sur une analyse Actif/Passif, et leurs affectations respectives, se présentent comme suit :

	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
	Allocation en K€	Allocation en K€	Allocation en K€
Liquidités	34,3	24,4	34,9
Obligations	913,6	622,9	497,2
Actions	70,2	47,4	20,7
Biens immobiliers	177,6	120,8	97,2
Crédits hypothécaires	255,3	174,5	149,0
Autres investissements	41,8	28,7	21,0
Total	1 492,8	1 018,7	820,0

Les versements de prestations estimés pour les dix prochaines années (en milliers d'euros) se détaillent comme suit :

2016	61,0
2017	56,7
2018	52,6
2019	56,3
2020	52,2
2021-2025	223,1

Note 12 : Autres dettes courantes et produits constatés d'avance

Les autres dettes courantes et les produits constatés d'avance se décomposent comme suit :

12.1 Dettes fournisseurs

Le niveau des dettes fournisseurs est cohérent avec les dépenses engagées par la Société dans le cadre de la phase IIb et de son projet d'introduction en bourse.

12.2 Autres dettes courantes

AUTRES DETTES COURANTES (montants en milliers d'EUR)	31.12.2015	31.12.2014	31.12.2013
Personnel et comptes rattachés	95.9	51.5	47.9
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	143.9	110.5	99.3
Autres	24.8	20.6	15.4
Total autres dettes courantes	264.6	182.6	162.6

12.3 Produits constatés d'avance

PRODUITS CONSTATÉS D'AVANCE (montants en milliers d'EUR)	31.12.2015	31.12.2014	31.12.2013
Produits constatés d'avance - contrat Servier (2) non courant	9'560.9	-	-
Total des produits constatés d'avance non courants	9'560.9	-	-
Produits constatés d'avance - subvention Psych-aid (1)	23.7	103.7	143.9
Produits constatés d'avance - contrat Servier (2) courant	6'181.8	744.5	-
Total des produits constatés d'avance courants	6'205.5	848.2	143.9

(1) Subvention du projet Psych-Aid

GeNeuro a conclu en juin 2012 un accord de consortium avec 8 membres dans un programme de recherche de quatre ans appelé « Advanced Immuno-neuro-endocrine Diagnostics in Psychiatry (PSYCH-AID) » en vertu duquel la Société a reçu des subventions de recherche. Les subventions reçues sont comptabilisées en diminution des frais de recherche et développement au même rythme que les dépenses sont engagées.

(2) Produits constatés d'avance sur le contrat Servier

Cf. note 13.

Note 13 : Produits

Le 28 novembre 2014, GeNeuro a signé un « Accord de collaboration de développement et d'option de licence » (à l'échelle mondiale, hors États-Unis et Japon) avec les Laboratoires Servier, en France, concernant son composant novateur dans le domaine de la sclérose en plaques.

Ce contrat prévoit principalement :

- un paiement initial de 8 millions d'euros (brut, perçus en 2014) ;
- des paiements d'étapes en fonction des phases de développement, réglementaires et commerciales, pouvant s'élever jusqu'à 354,5 millions d'euros ; ce montant total comprenant :
 - 29,5 millions d'euros liés à la réalisation par GeNeuro SA de l'essai clinique de Phase IIb dans l'indication de la sclérose en plaques, dont 17,5 millions d'euros déjà perçus le 28 décembre 2015 suite à la décision de Servier d'exercer son Option 1 déclenchant le démarrage de l'essai de Phase IIb; le solde de 12 millions d'euros sera dû lors du franchissement d'une étape de réalisation de l'essai de Phase IIb ;
 - 15 millions d'euros à payer par Servier en cas d'exercice de son Option 2 d'obtenir une licence sur le composant novateur de GeNeuro dans l'indication de la sclérose en plaques et pour son territoire ; dès exercice de cette Option 2, Servier gérera et financera en totalité l'essai clinique de Phase III et GeNeuro n'aura plus d'obligation de prestation envers Servier (autre que celle résultant de la licence et de l'achat éventuel de données pour les USA) ;
 - 310 millions d'euros de paiements d'étapes liés à des dépôts et obtentions d'autorisation de mise sur le marché et à des niveaux cumulés de ventes.
- des redevances calculées sur les ventes nettes de Servier.

Dans le cadre de cet accord, GeNeuro a ainsi reçu un paiement initial de 8 000 K€ avant retenue à la source de 400 K€. Ce paiement initial a été comptabilisé en produits dans le compte de résultat en 2014 pour un montant de 7 256 K€, le solde étant comptabilisé en produits constatés d'avance afin de tenir compte des services à rendre en 2015.

Le 13 novembre 2015, la Société a reçu une notification des Laboratoires Servier indiquant que, compte tenu de l'atteinte réussie de l'étape de développement tel que prévu dans cet accord, ils souhaitaient exercer l'option pour financer la conduite de l'étude clinique de phase IIb du GNbAC1 pour une somme totale estimée à 29,5 millions d'euros. Dans ce cadre, GeNeuro a reçu le 28 décembre 2015 un premier paiement d'étape de 17,5 millions d'euros avant retenue à la source de 25 K€. En application de la norme comptable IAS 18, ce paiement de 17,5 millions d'euros est comptabilisé en produits dans le compte de résultat en

fonction de la fourniture des services concernés pour l'essai clinique de Phase IIb, réalisé sous la direction et la responsabilité de GeNeuro, et est donc étalé tout au long de la réalisation de cet essai clinique, de 2015 à 2018.

Compte tenu de l'avancement des travaux de cet essai (concrétisé par l'avancement des coûts correspondants), la Société a ainsi reconnu 1 784 K€ de revenus au titre de l'exercice 2015, le solde de 15 743 K€ étant comptabilisé en produits constatés d'avance (6 182 K€ en courant et 9 561 K€ en non-courant) afin de tenir compte des services à rendre sur les années suivantes. La Société estime que le produit total de 29,5 millions d'euros au titre de paiements d'étapes pour la Phase IIb sera reconnu en compte de résultat entre 2015 et 2018 au rythme de la réalisation de l'étude de Phase IIb (reconnaissance en fonction des coûts encourus en proportion du budget total).

Note 14 : Ventilation des charges et produits par fonction

Les charges et produits sont ventilés de la manière suivante :

14.1 Recherche et développement

RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT (montants en milliers d'EUR)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Etudes et recherches	(3 129,9)	(2 731,9)	(1 596,5)
Propriété intellectuelle	(233,8)	(138,5)	(54,4)
Matières premières et consommables	(34,2)	(68,3)	(71,5)
Charges de location	(96,4)	(46,7)	(42,1)
Honoraires	(148,5)	(32,0)	-
Charges de personnel	(1 870,2)	(1 466,5)	(1 247,6)
Licences	(46,8)	(41,2)	(40,6)
Amortissement et dépréciation	(23,5)	(28,9)	(42,9)
Paiements fondés sur des actions	-	(4,8)	(18,8)
Autres	(31,9)	(9,9)	(17,9)
Frais de recherche et développement	(5 615,2)	(4 568,7)	(3 132,3)
Crédit d'impôt recherche	634,7	894,0	481,0
Autres subventions	15,2	31,6	-
Subventions	649,9	925,6	481,0

14.2 Frais généraux et administratifs

FRAIS GÉNÉRAUX ET ADMINISTRATIFS (montants en milliers d'EUR)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Frais de déplacements et missions	(252,1)	(156,4)	(88,7)
Consommables de bureau	(27,1)	(34,2)	(44,3)
Charges de location	(34,7)	(55,6)	(58,0)
Honoraires	(769,8)	(68,6)	(80,3)
Frais de transaction	-	(695,5)	-
Charges de personnel	(543,8)	(357,5)	(337,1)
Impôts et taxes	(27,4)	(30,9)	(17,2)
Frais d'assurance	(12,4)	(7,5)	(4,8)
Frais postaux et télécommunications	(36,5)	(25,6)	(24,6)
Dépenses de communication	(8,6)	(8,3)	(2,3)
Amortissement et dépréciation	(8,3)	(14,5)	(22,1)
Paiements fondés sur des actions	(164,2)	(1,9)	(6,2)
Autres	(11,8)	(4,9)	(35,4)
Frais généraux et administratifs	(1 896,7)	(1 461,4)	(721,0)

Les frais de transaction en 2014 se rapportent aux services rendus par une société d'investissement tierce dans le cadre de l'accompagnement et des discussions qui ont conduit à la signature de l'« Accord de collaboration de développement et d'option de licence » avec les Laboratoires Servier.

La hausse des honoraires en 2015 est liée aux frais encourus par la société dans le cadre de son projet d'introduction en bourse.

Note 15 : Résultat financier, net

Le résultat financier se décompose comme suit :

RESULTAT FINANCIER, NET (montants en milliers d'EUR)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Variation de la juste valeur des emprunts convertibles	-	-	9,3
Intérêts sur dépôts à terme	53,0	14,9	34,2
Autres produits financiers	1,9	1,7	1,7
Gains (pertes) de change	-	19,1	
Produits financiers	54,9	35,7	45,2
Autres charges financières	(6,8)	(10,5)	(25,3)
Intérêts sur emprunts convertibles	-	-	(113,1)
Gains (pertes) de change	(189,1)		(76,0)
Charges financières	(195,9)	(10,5)	(214,4)
Résultat financier, net	(141,0)	25,2	(169,2)

Le 15 janvier 2015, la Banque nationale suisse a abandonné sa politique de change minimum de 1,20 CHF par euro, ce qui a entraîné une forte chute de l'euro par rapport au franc suisse, impactant négativement le résultat financier de 189,1 K€ au 31 décembre 2015.

Note 16 : Impôt sur le résultat

Impôt sur le résultat du Groupe

IMPÔT SUR LE RÉSULTAT (montants en milliers d'EUR)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Impôts courants	-	-	-
Impôts différés	1,5	(49,4)	21,6
Retenues à la source	(25,0)	(400,4)	-
Impôt sur le résultat	(23,5)	(449,8)	21,6

Taux d'imposition et déficits reportables

GeNeuro S.A. affichait des déficits fiscaux reportables de 27 787 K€ (30 108 KCHF) au 31 décembre 2015, se répartissant comme suit :

- 6 141 K€ nés en 2015 et expirant en 2023
- 4 437 K€ nés en 2013 et expirant en 2021
- 4 622 K€ nés en 2012 et expirant en 2020
- 5 007 K€ nés en 2011 et expirant en 2019
- 6 025 K€ nés en 2010 et expirant en 2018
- 1 493 K€ nés en 2009 et expirant en 2017
- 62 K€ nés en 2008 et expirant en 2016

Le taux d'imposition sur les sociétés applicable à la Société est le taux en vigueur dans le canton de Genève, en Suisse, à savoir 24,50 %.

GeNeuro Innovation S.A.S. mène des activités de recherche à la demande de GeNeuro S.A. En conséquence de ces activités, le revenu imposable de GeNeuro Innovation S.A.S. en 2015 était soumis au taux de l'impôt sur les sociétés français de 33,33 %.

GeNeuro Innovation S.A.S. affichait des déficits fiscaux reportables de 11 K€ au 31 décembre 2015.

Retenues à la source

En 2014, la retenue à la source de 400 K€ déduite du paiement brut initial de 8 millions d'euros a été comptabilisée en charge d'impôt sur le résultat en 2014 étant donné que la Société n'a pas généré de bénéfice imposable lui permettant de réclamer le remboursement de cette retenue à la source.

En 2015, la retenue à la source de 25 K€ déduite du paiement brut initial de 17,5 millions d'euros a été comptabilisée en charge d'impôt sur le résultat en 2015 étant donné que la Société n'a pas généré de bénéfice imposable lui permettant de réclamer le remboursement de cette retenue à la source.

Rapprochement entre impôt théorique et impôt effectif

PREUVE D'IMPÔT (montants en milliers d'EUR)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Résultat net	(4 487,2)	1 776,4	(3 498,8)
Impôt sur le résultat	(23,5)	(449,8)	21,6
Résultat avant impôt	(4 463,7)	2 226,2	(3 520,4)
Taux d'imposition courant à Genève	24,50%	24,50%	24,50%
Impôt théorique au taux courant à Genève	1 093,6	(545,4)	862,5
Éléments non imposables	237,0	305,0	174,9
Paitements fondés sur des actions	(40,2)	(1,6)	(6,1)
Déficit fiscal non activé, corrigé de la fiscalité différée	(1 232,6)	284,9	(973,1)
Retenues à la source	(25,1)	(400,4)	-
Effet des différences de taux d'imposition	(56,2)	(92,3)	(36,6)
Impôt sur le résultat	(23,5)	(449,8)	21,6
<i>Taux effectif d'impôt</i>	<i>-0,53%</i>	<i>20,20%</i>	<i>0,61%</i>

Les éléments non imposables comprennent principalement l'impact du crédit d'impôt recherche (produit opérationnel non imposable en France de 635 K€) au taux d'imposition local de 33,33 %.

Nature des impôts différés

NATURE DES IMPÔTS DIFFÉRÉS (montants en milliers d'EUR)	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Différences temporelles	85,2	258,3	67,7
Produit constaté d'avance - contrat Servier	-	182,4	-
Engagement de retraite Suisse	74,1	66,7	57,8
Autres	11,1	9,2	9,9
Déficit reportable en France	3,6	5,3	54,1
Déficit reportable en Suisse	6 807,9	4 778,9	5 147,9
Total des éléments ayant une nature d'actifs d'impôts différés	6 896,7	5 042,5	5 269,7
Actifs d'impôts différés non reconnus	(6 879,5)	(5 028,3)	(5 208,6)
Actifs d'impôts différés, net	17,2	14,2	61,1
Différences temporelles	(11,7)	(10,2)	(7,8)
Total des éléments ayant une nature de passifs d'impôts différés	(11,7)	(10,2)	(7,8)
Impôts différés, nets	5,5	4,0	53,3

Compte tenu de l'incertitude liée à la capacité de la Société à générer des bénéfices sur lesquels elle pourrait imputer les déficits fiscaux reportables, la direction n'a pas comptabilisé d'actifs d'impôts différés sur les déficits reportables de l'entité suisse.

Note 17 : Résultat net par action

Résultat de base

Le « résultat de base par action » correspond au résultat net attribuable aux actionnaires de la Société, divisé par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires émises au cours de l'exercice.

Le résultat dilué par action est calculé en ajustant le résultat de base par action de l'effet dilutif des instruments donnant un accès différé au capital (bons de souscription, obligations, options). Lorsque la Société est dans une position déficitaire, ces instruments ne sont pas traités comme dilutifs puisqu'ils réduiraient la perte par action. Pour les périodes présentées, les pertes diluées par action sont donc identiques aux pertes de base par action.

RÉSULTAT DE BASE PAR ACTION	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	6 024 323	5 904 850	5 237 556
Nombre moyen pondéré d'options en circulation	59 000	59 000	59 085
Résultat net pour la période (en milliers d'EUR)	(4 487,2)	1 776,4	(3 498,8)
Résultat de base par action (EUR/action)	(0,74)	0,30	(0,67)
Résultat dilué par action (EUR/action)	(0,74)	0,30	(0,67)

Note 18 : Parties liées

18.1 Rémunérations dues aux membres du Conseil d'administration et aux dirigeants

Certains dirigeants de la Société sont également membres du Conseil d'administration. La rémunération des administrateurs et dirigeants s'établissait comme suit (en K€) :

Rémunérations des membres du Conseil d'administration et des dirigeants (montants en milliers d'EUR)	31.12.2015	31.12.2014	31.12.2013
Rémunérations fixes dues	383.3	351.4	344.8
Rémunérations variables dues	79.1	43.9	29.5
Avantages en nature	7.3	6.9	7.2
Cotisations de l'employeur au régime de retraite	14.3	12.1	11.2
Paiements fondés sur des actions	164.2	5.5	19.2
Jetons de présence	41.1	-	-
Honoraires de conseil	47.8	42.0	41.4
TOTAL	737.1	461.8	453.3

Au cours de l'exercice 2015, la Société a signé des contrats avec deux membres de son Conseil d'administration récemment nommés. Dans le cadre de ces contrats et en contrepartie des services rendus, la Société a comptabilisé une charge de 41 K€ en 2015, comme indiqué dans le tableau ci-dessus sur la ligne « Jetons de présence ».

Aucun avantage postérieur à l'emploi n'a été accordé aux membres du Conseil d'administration et aux dirigeants, à l'exception du régime à prestations définies obligatoire applicable aux employés suisses dans le cadre du 2^e pilier du système suisse de sécurité sociale, tel que décrit dans la note 2.19 et indiqué sur la ligne « cotisation de l'employeur au régime de retraite » dans le tableau ci-dessus.

Tous les éléments ont été entièrement payés, à l'exception de la rémunération liée aux paiements fondés sur des actions calculée selon la norme IFRS 2.

Les composantes variables de la rémunération ont été attribuées sur la base de critères de performance.

Les méthodes utilisées pour calculer la juste valeur des paiements fondés sur des actions sont expliquées à la note 9.

18.2 Transaction entre parties liées avec Eclosion2 S.A.

La Société a signé le 5 janvier 2011 un contrat de services avec Eclosion2 S.A., le commandité d'Eclosion2 & Cie SCPC, qui est l'actionnaire majoritaire de GeNeuro S.A. En référence à cet accord, Eclosion2 S.A. fournit des services de conseil financier et de direction financière portant sur la direction de l'organisation financière au sein de GeNeuro, dont le montant total s'est établi à 48 K€ (51 KCHF) en 2015, comme en témoigne le tableau ci-dessus au poste des « Honoraires de conseil ». Ce montant a été dûment réglé chaque année. Ce contrat a été résilié avec effet au 31 décembre 2015.

18.3 Transaction entre parties liées avec Institut Mérieux et bioMérieux

La Société a signé un contrat de licence exclusive avec bioMérieux en 2006. BioMérieux est une société cotée française, détenue majoritairement par l'Institut Mérieux, qui est également un actionnaire de GeNeuro S.A. Les éléments clés du contrat de licence sont présentés à la note 19.4.

18.4 Transaction entre parties liées avec Netris Pharma

La Société a signé en 2013 un contrat avec Netris Pharma S.A.S., une société basée à Lyon et détenue à travers une participation minoritaire par Eclosion2 & Cie SCPC, afin de fournir une assistance à Netris Pharma dans le développement de produits biologiques. Ce contrat a pris fin le 31 décembre 2014 et la Société a généré des produits de 41 K€ en 2014 (14 K€ en 2013) dans le cadre de ce contrat.

18.5 Transaction entre parties liées avec le Directeur scientifique de la Société

La Société a conclu un contrat d'option d'achat et de revente sur les actions ordinaires « C » GeNeuro avec son Directeur scientifique, dirigeant et administrateur de la Société. Lors de la signature de ce contrat, la Société a convenu d'acheter 10 000 actions C de la Société au prix de 8,0 CHF par action et a accordé un droit à cet employé de racheter ces actions au même prix, jusqu'au mois de mai 2015. Cette option de rachat a expiré sans avoir été exercée.

Note 19 : Engagements hors-bilan

19.1 Compte personnel de formation

Depuis le 1^{er} janvier 2015, pour le personnel ayant signé un contrat de travail avec la filiale française du Groupe, le compte personnel de formation (« CPF ») se substitue au droit individuel à la formation (« DIF »).

Auparavant, la loi française allouait au personnel qui a signé un contrat de travail avec la filiale française du Groupe 20 heures de formation individuelle par an. Les droits individuels à la formation pouvaient être cumulés sur une période de six ans (plafond de 120 heures) et les coûts étaient comptabilisés en charges lorsqu'ils étaient encourus.

Les coûts de formation au titre du CPF sont désormais financés par l'Organisme Paritaire Collecteur Agrée (« OPCA ») auquel les cotisations pour la formation professionnelle ont été versées par la filiale française du Groupe. Elle n'a donc plus d'engagement à ce titre depuis le 1^{er} janvier 2015.

19.2 Baux commerciaux

Contrats de location

Dans le cadre de son activité, la Société a signé des contrats de locations immobilières au titre des locaux suivants :

Siège social et laboratoires

Adresse	18 Chemin des Aulx – CH - 1228 Plan-les-Ouates – Genève – Suisse
Durée du bail	16/02/2014 – 16/02/2019
Départ anticipé	À échéance annuelle du bail, sous réserve d'un préavis de 6 mois

Autres locaux

Adresse	Immeuble Le Forum - Technopole d'Archamps – 74160 Archamps - France
Durée du bail	01/09/2013 – 31/07/2016
Départ anticipé	À tout moment, sous réserve d'un préavis de 1 mois

Adresse	Lyon Bioparc – 60 avenue Rockefeller – 69008 Lyon – France
Durée du bail	16/12/2013 – 15/12/2022
Départ anticipé	Tous les 3 ans, sous réserve d'un préavis de 6 mois

Charges et engagements

Les montants des loyers comptabilisés à fin 2015 et les engagements jusqu'aux prochaines périodes de résiliation possible des baux sont les suivants :

					Engagement jusqu'à la prochaine période de résiliation ou la prochaine triennale (baux français)		
Lieu	Contrats de location immobilière	Date d'entrée en vigueur du bail	Date de fin du bail	Charges de location (hors charges) au 31/12/2015	A moins d'un an	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Plan-Les-Ouates, Suisse	Locaux de Plan-Les-Ouates	16/02/2014	16/02/2019	56,5	55,7	118,5	-
Plan-Les-Ouates, Suisse	Parking	16/02/2014	16/02/2019	16,3	14,3	30,5	-
Archamps, France	Locaux Forum Archamps Technopole	01/09/2013	31/07/2016	20,8	12,2	-	-
Lyon, France	Locaux Lyon Bioparc	16/12/2013	15/12/2022	7,6	7,6	45,2	-

Caution

Une caution bancaire de 32 K€ a été fournie au profit du propriétaire des locaux de Plan-les-Ouates.

19.3 Engagements au titre des contrats de location simple

Le Groupe a conclu des contrats portant sur la location de trois véhicules assimilés à des contrats de location simple eu égard aux dispositions de la norme IAS 17.

Le tableau suivant énonce les paiements minimums et la ventilation par année des baux commerciaux et des locations de véhicules :

LOCATION SIMPLE ENGAGEMENTS HORS-BILAN (montants en milliers d'EUR)	A moins d'un an	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Engagements au 31/12/2013	120,0	168,1	-
Engagements au 31/12/2014	113,5	74,6	-
Engagements au 31/12/2015	119,7	235,4	-

19.4 Engagements au titre de l'Accord de licence avec bioMérieux

En 2006, la Société a signé un accord de licence exclusive avec bioMérieux (France) dans le seul but de mettre au point, fabriquer et vendre des produits couverts par les brevets bioMérieux.

Cet accord prévoit des paiements en francs suisses. Les montants en euros présentés ci-dessous sont fournis à titre indicatif uniquement, en utilisant le taux de change au 31 décembre 2015.

Ce contrat de licence prévoit principalement :

- un paiement initial de 150 KCHF, versé en 2006 (environ 138 K€) ;
- une contribution annuelle aux frais de maintien en état des brevets de 50 KCHF (environ 46 K€) ;
- des paiements d'étape en fonction des phases de développement pouvant s'élever jusqu'à 72,6 millions CHF au total (environ 67,0 millions d'euros). En entrant dans la phase clinique IIa en 2012, la première étape a été atteinte, déclenchant un paiement par la Société de 200 KCHF (environ 185 K€). L'ouverture du premier site d'investigation dans le cadre de la phase clinique IIb, prévue pour le premier semestre 2016, déclenchera un paiement par la société de 1 000 KCHF (environ 923 K€) ;
- des redevances calculées sur les produits nets des licences de GeNeuro et les ventes nettes de GeNeuro.

Note 20 : Gestion des risques financiers et évaluation

GeNeuro peut se trouver exposé à divers types de risques financiers : risque de marché, risque de liquidité et risque de crédit. GeNeuro met en œuvre des mesures en adéquation avec la taille de la Société afin de minimiser les effets potentiellement défavorables de ces risques sur sa performance financière.

La politique de GeNeuro interdit l'utilisation d'instruments financiers à des fins spéculatives.

Risque de marché

Risque de taux d'intérêt

Le risque de taux d'intérêt reflète l'exposition de la Société aux fluctuations des taux d'intérêt sur le marché. La Société n'ayant aucune dette à taux variable, elle n'est pas exposée au risque de hausse du coût de sa dette (cf. note 10 pour la nature des engagements concernant les dettes à taux fixe). Les variations de taux d'intérêt pourraient affecter les rendements dégagés sur les dépôts à échéance fixe mais ce risque n'est pas considéré comme important au regard des niveaux de rendement actuellement très faibles sur les placements de la Société.

Risque de change

Les principaux risques liés à l'impact des fluctuations des taux de change sont considérés comme non significatifs.

La Société n'a actuellement pas recours aux instruments de couverture pour protéger son activité des fluctuations des taux de change. Toutefois, tout développement majeur de son activité peut entraîner une augmentation de son exposition au risque de change. Si cette augmentation devait se concrétiser, la Société envisagerait d'adopter une politique appropriée pour couvrir ces risques.

Risque lié aux actions

La Société ne détient pas d'actions à court ou long terme négociables sur un marché réglementé.

Risque de liquidité

Depuis sa constitution, la Société a principalement financé sa croissance par des augmentations de capital complétées par des fonds provenant des collaborations de recherche et des crédits d'impôt recherche (« CIR » en France). La Société n'a jamais eu recours aux emprunts bancaires. En conséquence, la Société n'est pas exposée au risque de liquidité par le biais de demandes de remboursement anticipé de ces emprunts.

Des dépenses significatives de recherche et développement ont été engagées depuis le début des activités de la Société, générant des flux de trésorerie issus des activités opérationnelles négatifs, sauf en 2014 compte tenu de la signature du contrat avec les Laboratoires Servier.

Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles s'élevaient à +11 841 K€ contre +2 949 K€ et -3 430 K€ pour les exercices clos respectivement les 31 décembre 2015, 2014 et 2013.

Au 31 décembre 2015, la trésorerie et les équivalents de trésorerie ainsi que les dépôts à terme de la Société s'élevaient à 19 560 K€ (31 décembre 2014 : 7 857 K€).

Comme indiqué dans la note 2.1 aux comptes IFRS, le Conseil d'administration estime que la Société dispose de ressources financières suffisantes pour couvrir ses frais de fonctionnement au cours des 12 prochains mois et, par conséquent, présente les états financiers consolidés de la Société selon le principe de continuité d'exploitation.

Ventilation des dettes financières, dettes fournisseurs et autres dettes courantes par échéance

Les tableaux suivants indiquent la répartition des dettes financières, dettes fournisseurs et autres dettes courantes pour les périodes présentées :

(montants en milliers d'EUR)	31/12/2015			
	Montant brut	A moins d'un an	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avances remboursables	200,0	-	200,0	-
Total des dettes financières	200,0	-	200,0	-
<i>Dettes financières courantes</i>	-			
<i>Dettes financières non courantes</i>	200,0			
Dettes fournisseurs	1 884,5	1 884,5	-	-
Autres dettes courantes	264,6	264,6	-	-
(montants en milliers d'EUR)	31/12/2014			
	Montant brut	A moins d'un an	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avances remboursables	200,0	-	182,5	17,5
Total des dettes financières	200,0	-	182,5	17,5
<i>Dettes financières courantes</i>	-			
<i>Dettes financières non courantes</i>	200,0			
Dettes fournisseurs	1 034,2	1 034,2	-	-
Autres dettes courantes	182,6	182,6	-	-
(montants en milliers d'EUR)	31/12/2013			
	Montant brut	A moins d'un an	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avances remboursables	200,0	-	200,0	-
Dette Eclosion	352,0	352,0	-	-
Total des dettes financières	552,0	352,0	200,0	-
<i>Dettes financières courantes</i>	352,0			
<i>Dettes financières non courantes</i>	200,0			
Dettes fournisseurs	411,4	411,4	-	-
Autres dettes courantes	162,6	162,6	-	-

La Société continuera d'avoir des besoins de financement importants à l'avenir pour alimenter sa stratégie de développement du GNbAC1 et de nouveaux composés via des essais cliniques. L'étendue précise du financement requis est difficile à estimer avec exactitude et dépendra en partie de facteurs échappant au contrôle de la Société. Les domaines objets d'incertitudes significatives incluent, sans toutefois s'y limiter :

- la capacité à mener à bien des essais cliniques pour la sclérose en plaques et d'autres indications, y compris la capacité à recruter en temps opportun des patients pour ces études ;
- l'évolution de l'environnement réglementaire ;
- l'approbation d'autres médicaments sur le marché qui permettraient de réduire potentiellement l'attrait pour l'approche développée par GeNeuro.

Si la Société venait à ne pas pouvoir financer sa propre croissance grâce à des ententes de partenariat, la Société serait dépendante d'autres sources de financement, y compris la levée de capitaux ou la recherche de subventions.

Risque de crédit

Le risque de crédit de la Société est associé aux dépôts détenus auprès des banques et établissements financiers ainsi qu'aux autres créances.

La Société cherche à minimiser le risque lié aux banques et établissements financiers en plaçant des dépôts à terme auprès d'établissements financiers de premier ordre. Le niveau maximum du risque de crédit correspond à la valeur comptable des actifs financiers. Les

créances en cours comprenant principalement les crédits d'impôt recherche « CIR » accordés par l'État français, la Société ne supporte pas de risque de crédit significatif.

Note 21 : Événements postérieurs à la date de clôture

A la date d'approbation des comptes par le Conseil d'administration, aucun évènement significatif postérieur à la date de clôture n'a été identifié.

20.2 HONORAIRES DE L'AUDITEUR INDEPENDANT ET DES MEMBRES DE SON RESEAU PRIS EN CHARGE PAR LE GROUPE

Le montant des honoraires versés par le Groupe à son auditeur indépendant et membres de son réseau a été de :

Honoraires de révision (en milliers d'EUR)	Au titre de l'exercice 2015	Au titre de l'exercice 2014	Au titre de l'exercice 2013
Honoraires de révision	145,6	11,5	12,5
Honoraires de services de vérification en liaison avec l'opération d'introduction en bourse de la Société	51,5	-	-

20.3 DIVIDENDES

20.3.1 Dividendes distribués au cours des trois derniers exercices

La Société n'a pas versé de dividendes au cours des trois derniers exercices.

20.3.2 Politique de distribution de dividendes et réserves

La Société ne prévoit pas de distribuer de dividendes à court et à moyen terme.

20.3.3 Délai de prescription

Les dividendes non réclamés par les actionnaires sont prescrits au profit de la Société dans un délai de cinq ans à compter de la décision de versement de dividende adoptée par l'assemblée générale.

20.4 PROCEDURES JUDICIAIRES ET ARBITRALES

A la date du visa sur le Prospectus, il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des douze derniers mois des effets significatifs sur la situation financière, l'activité ou les résultats de la Société.

20.5 CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE

Néant.

CHAPITRE 21 INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

A la date du visa sur le Prospectus, la Société est une société anonyme de droit suisse régie par les lois et règlements en vigueur ainsi que par ses statuts.

La Société prévoyant de demander la première admission de ses actions sur le marché réglementé d'Euronext à Paris (« **Euronext** »), l'attention des lecteurs du Prospectus situés en France est attirée sur le fait que les dispositions de droit suisse des sociétés, telles que notamment décrites au présent chapitre, diffèrent de celles qui seraient applicables à une société française.

En vue de l'augmentation de capital que la Société envisage de réaliser dans le cadre de la première admission de ses actions sur Euronext (« l'**Offre** »), le conseil d'administration de la Société décidera du volume d'émission et du prix par action, qu'il soumettra à l'approbation de l'assemblée générale extraordinaire de la Société.

Cette assemblée générale extraordinaire sera tenue sous la forme universelle (tous les actionnaires seront présents ou représentés), peu de temps avant l'admission des actions de la Société aux négociations sur Euronext afin, d'une part, d'adopter les nouveaux statuts de la Société, tels que reflétés dans le présent Prospectus, en conformité avec les exigences résultant de l'admission des actions aux négociations sur Euronext, d'autre part, de décider une augmentation ordinaire de capital et, enfin, d'adopter les clauses d'augmentation de capital nécessaires.

Cette assemblée générale décidera ainsi d'une augmentation ordinaire de capital et fixera le prix d'émission et le volume des actions nouvelles émises dans le cadre de l'Offre, conformément à la décision adoptée par le conseil d'administration. Les actionnaires de la Société se seront préalablement engagés à voter conformément à la décision adoptée par le conseil d'administration lors de l'assemblée générale extraordinaire.

L'assemblée générale votera également une clause statutaire de capital autorisé qui déléguera au conseil d'administration ses pouvoirs aux fins d'émettre, le cas échéant et pendant un délai de deux ans, un certain nombre d'actions. Le conseil d'administration sera chargé de déterminer le moment, le prix et le volume des actions qui seront effectivement émises pendant cette période.

L'attention du lecteur est attirée sur le fait que le présent chapitre présente, sauf lorsque cela est précisé, les informations concernant les statuts et les autorisations financières tels que ces derniers et ces dernières existeront à compter de cette assemblée générale.

21.1 CAPITAL SOCIAL

21.1.1 Montant du capital social

A la suite de la division de la valeur nominale des actions de la Société par 2 (et de la multiplication corrélatrice du nombre d'actions composant le capital social par 2) qui sera décidée par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires devant se réunir au jour de la détermination du prix des actions émises dans le cadre de l'Offre, le capital social de la Société s'élèvera à 605 980,90 CHF divisés en 12 119 618 actions de 0,05 CHF de valeur nominale chacune, entièrement libérées, toutes de même catégorie.

21.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant.

21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions

A la date du visa sur le Prospectus, la Société détient 33 000¹¹⁵ de ses propres actions.

Conformément au droit suisse, une société ne peut acquérir ses propres actions que si elle dispose librement de fonds propres équivalant au montant de la dépense nécessaire à l'acquisition des actions et si la valeur nominale de l'ensemble de ces actions ne dépasse pas 10% du capital-actions.

Le droit de vote lié aux actions propres et les droits qui leur sont attachés sont suspendus tant que la société détient les actions. De plus, la société doit affecter à une réserve séparée (réserve pour actions propres) un montant correspondant à la valeur d'acquisition des actions propres. Cette réserve ne pourra être dissoute, dans la limite de la valeur d'acquisition des actions propres, que si les actions sont aliénées ou cancellées.

De plus, lorsque la société détient une participation majoritaire dans une filiale, l'acquisition de ses actions par cette filiale est soumise aux mêmes limitations et a les mêmes conséquences que l'acquisition par la société de ses propres actions.

Le conseil d'administration de la Société dispose du pouvoir de mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société sous réserve des dispositions légales suisses et du Règlement Général de l'AMF.

21.1.4 Capital conditionnel

L'assemblée générale extraordinaire de la Société, devant se réunir au jour de la détermination du prix des actions émises dans le cadre de l'Offre, adoptera deux clauses statutaires dites « d'augmentation conditionnelle de capital (ou capital conditionnel) », qui permettent l'émission de nouvelles actions en cas d'exercice de droits d'options ou de conversion octroyés par le conseil d'administration.

D'une part, le capital-actions de la Société pourra être augmenté d'un montant maximum d'actions équivalant à 15% du montant du capital après l'émission des actions nouvelles dans le cadre de l'Offre, par l'exercice de droits d'option attribués aux administrateurs, aux employés et aux consultants de la Société, ceci en fonction des règles adoptées par le conseil d'administration. Le droit préférentiel de souscription des actionnaires est supprimé concernant les actions nouvellement émises.

Le conseil d'administration de la Société a adopté à cet effet, le 19 novembre 2015, un plan d'incitation prévoyant un mécanisme de *Performance Share Option Units* (PSOU) à l'intention du top management de la Société.

Ce plan d'incitation prévoit un mécanisme qui combine des conditions de durée d'emploi (3 ans) à des conditions de performance individuelle et de la Société afin de déterminer le nombre d'« expectatives » sur options (c'est-à-dire des droits de recevoir, après une certaine

¹¹⁵ En prenant en compte la division de la valeur nominale des actions de la Société par 2.

durée et selon certaines circonstances, un nombre variable d'options permettant d'acquérir des actions de la Société) qui pourront être octroyées aux membres du top management.

Le nombre effectif d'options octroyées est ensuite décidé par le conseil d'administration, sur recommandation du comité de rémunération.

D'autre part, le capital-actions de la société pourra également être augmenté d'un montant maximum d'actions équivalant à 15% du montant du capital après l'émission des actions nouvelles dans le cadre de l'Offre, par l'exercice d'options ou de droits de conversion attribués en relation avec l'émission d'emprunts obligataires ou d'obligations semblables de la Société, tels que définis par le droit suisse. Le droit préférentiel de souscription relatif aux actions ainsi émises est exclu.

Le droit préférentiel de souscription des actionnaires relatif aux emprunts obligataires ou autres obligations semblables peut être restreint ou supprimé par le conseil d'administration si l'émission a lieu en vue du financement de l'acquisition d'entreprises, de parties d'entreprises ou de participations.

En cas d'exclusion du droit préférentiel de souscription, les emprunts obligataires et obligations semblables seront offerts aux conditions du marché. La date d'exercice des options n'excédera pas cinq ans à partir de la date d'émission et celle des droits de conversion dix ans à partir de la date de l'emprunt ou de l'obligation semblable. Le prix d'exercice pour l'acquisition des nouvelles actions correspondra au moins au prix du marché au moment de l'émission.

21.1.5 Valeurs mobilières ouvrant droit à une quote-part de capital

A la date du visa sur le Prospectus, les valeurs mobilières et autres instruments en cours de validité ouvrant droit à une quote-part du capital consistent en des options d'achat d'actions et en des *performance share option units* (PSOU) octroyées à certains dirigeants et collaborateurs de la Société (ces options et droits sont décrits à la section 15.1.3 de la première partie du Prospectus).

21.1.6 Capital autorisé non-émis, engagements d'augmentation de capital

L'assemblée générale extraordinaire de la Société devant se réunir au jour de la détermination du prix des actions émises dans le cadre de l'Offre adoptera une clause dite d'augmentation autorisée de capital (ou capital autorisé) qui délègue au conseil d'administration le droit d'augmenter le capital-actions de la Société.

Selon les termes de cette clause, le conseil d'administration sera autorisé à augmenter le capital-actions de la Société d'un montant maximum de 50% de son capital social. Le conseil d'administration peut procéder à l'augmentation du capital en entier ou par tranches.

Le conseil d'administration détermine le prix d'émission, la nature des apports et la date à compter de laquelle les nouvelles actions donneront droit aux dividendes, ainsi que les autres modalités de l'émission des actions qui ne sont pas réservées à l'assemblée générale.

Le conseil d'administration décide de l'affectation des droits préférentiels de souscription des actionnaires qui n'ont pas été exercés. Le conseil d'administration peut supprimer ou limiter le droit préférentiel de souscription :

- pour les options attribuées dans le cadre usuel aux établissements financiers preneurs fermes en lien avec l'introduction de la Société en bourse (option de surallocation) ;
- pour l'acquisition d'entreprises, de parties d'entreprises et de participations ;
- pour le placement d'actions nouvelles sur les marchés internationaux de capitaux par voie d'offre au public ou de placement auprès d'investisseurs institutionnels au prix qui résultera de la construction du livre d'ordre (*bookbuilding*).

21.1.7 Capital social de toute société du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

La Société a octroyé des options à certains de ses mandataires sociaux et collaborateurs leur permettant d'acquérir des actions de la Société. Ces options sont décrites en détail à la section 15.1.3 de la première partie du Prospectus.

21.1.8 Modifications du capital social

La Société a été immatriculée au registre du commerce de Genève (Suisse) le 6 février 2006, avec un capital initial de 100 000 CHF, intégralement libéré.

Le capital social a été ensuite augmenté, à plusieurs reprises, pour atteindre, à la date du visa sur le Prospectus, 605 980,90 CHF.

Tableau d'évolution du capital social depuis l'immatriculation de la Société

Le tableau ci-dessous présente l'évolution du capital social de la Société depuis son immatriculation.

Date de l'opération	Nature de l'opération	Types d'actions émises	Capital avant opération (en francs suisses)	Prime d'émission/agio (en francs suisses)			Nombre d'actions avant opération	Nombre d'actions après opération	Valeur nominale après opération (en francs suisses)	Capital après opération (en francs suisses)
				Actions privilégiées quant au produit de liquidation	Actions privilégiées quant au droit préférentiel de souscription	Actions ordinaires				
6 février 2006	Constitution de la Société	900 000 actions de 0,10 CHF privilégiées quant au produit de liquidation et 100 000 actions de 0,10 CHF privilégiées quant au droit préférentiel de souscription	0	540 000	60 000	/	0	1 000 000	0,10	100 000
30 janvier 2007	Augmentation de capital	1 800 000 actions de 0,10 CHF privilégiées quant au produit de liquidation, 200 000 actions de 0,10 CHF privilégiées quant au droit préférentiel de souscription et 100 000 actions ordinaires de 0,10 CHF	100 000	720 000	80 000	0	1 000 000	2 100 000	0,10	210 000
28 janvier 2008	Augmentation de capital	2 160 000 actions de 0,10 CHF privilégiées quant au produit de liquidation, 240 000 actions de 0,10 CHF privilégiées quant au droit préférentiel de souscription et 100 000 actions ordinaires de 0,10 CHF	210 000	324 000	36 000	/	2 100 000	2 500 000	0,10	250 000
16 juillet 2008	Augmentation de capital	3 660 000 actions de 0,10 CHF privilégiées quant au produit de liquidation, 406 667 actions de 0,10 CHF privilégiées quant au droit préférentiel de souscription et 100 000 actions ordinaires de 0,10 CHF	250 000	11 850 000	0	/	2 500 000	4 166 670	0,10	416 667 ¹¹⁶
16 août 2011	Augmentation de capital	4 222 500 actions de 0,10 CHF privilégiées quant au produit de liquidation, 469 167 actions de 0,10 CHF privilégiées quant au droit préférentiel de souscription et 100 000 actions ordinaires de 0,10 CHF	416 667	4 443 750	0	/	4 166 670	4 791 667	0,10	479 166,70

¹¹⁶ Capital libéré à hauteur de 341 666,70 CHF le 16 juillet 2008, puis entièrement libéré le 7 juin 2010.

Date de l'opération	Nature de l'opération	Types d'actions émises	Capital avant opération (en francs suisses)	Prime d'émission/agio (en francs suisses)			Nombre d'actions avant opération	Nombre d'actions après opération	Valeur nominale après opération (en francs suisses)	Capital après opération (en francs suisses)
				Actions privilégiées quant au produit de liquidation	Actions privilégiées quant au droit préférentiel de souscription	Actions ordinaires				
22 avril 2013	Suppression des actions privilégiées quant au droit préférentiel de souscription	4 691 667 actions de 0,10 CHF privilégiées quant au produit de liquidation et 100 000 actions ordinaires de 0,10 CHF	479 166,70	/	/	/	4 166 670	4 791 667	0,10	479 166,70
5 juillet 2013	Augmentation de capital	5 647 309 actions de 0,10 CHF privilégiées quant au produit de liquidation et 100 000 actions ordinaires de 0,10 CHF	479 166,70	7 549 572	/	/	4 791 667	5 747 309	0,10	574 730,90
16 mai 2014	Augmentation de capital	5 959 809 actions de 0,10 CHF privilégiées quant au produit de liquidation et 100 000 actions ordinaires de 0,10 CHF	574 730,90	2 468 750	/	/	5 747 309	6 059 809	0,10	605 980,90
Au jour de l'AG devant se tenir le jour de la détermination du prix des actions émises dans le cadre de l'Offre	Division de la valeur nominale des actions et conversion des actions nominatives en actions au porteur	12 119 618 actions ordinaires de 0,05 CHF	605 980,90	/			6 059 809	12 119 618	0,05	605 980,90

21.1.9 Nantissements

Néant.

21.2 STATUTS

21.2.1 Objet social (article 3 des statuts)

La Société a pour but principal la recherche, le développement, la fabrication et la commercialisation de produits utilisés, en particulier, à des fins de thérapie, notamment, dans le domaine de la santé. La Société peut conduire toute activité liée directement ou indirectement à son objet social ou qui est susceptible de le promouvoir.

21.2.2 Administration de la Société

La Société est administrée par un conseil d'administration.

21.2.2.1 Conseil d'administration (titre 4 des statuts)

La Société est administrée par un conseil d'administration composé d'un minimum de cinq et d'un maximum de dix membres, élus individuellement par l'assemblée générale. Le Code des obligations suisse ne permet pas aux personnes morales d'avoir la qualité de membre du conseil d'administration, mais ses représentants sont éligibles en son lieu et place.

Le conseil d'administration comprend un président, un vice-président et un secrétaire, lequel peut être hors conseil. Le vice-président et le secrétaire sont élus par le conseil d'administration.

La durée de fonctions des administrateurs est d'une année. Le mandat d'un administrateur s'achève à la fin de la prochaine assemblée générale ordinaire ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé.

Les administrateurs sont rééligibles; ils peuvent être révoqués à tout moment par décision de l'assemblée générale.

Le président du conseil d'administration est élu par l'assemblée générale.

La durée de fonctions du président est d'une année. Le mandat du président s'achève à la fin de la prochaine assemblée générale ordinaire ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé.

Le président est rééligible; il peut être révoqué à tout moment par décision de l'assemblée générale.

En cas de vacance en cours de mandat, le président est élu par le conseil d'administration.

Sous réserve des compétences des comités et la délégation de la gestion prévue par le règlement d'organisation de la Société, le président organise et dirige les travaux du conseil d'administration, dont il rend compte à l'assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement

des organes de la Société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

En collaboration avec la direction, le président veille à transmettre à temps au conseil d'administration les informations sur tous les aspects de la Société ayant une influence sur la formation de ses décisions et sur la surveillance.

Le conseil d'administration se réunit aussi souvent que les affaires l'exigent, mais au moins quatre fois par année.

Le conseil d'administration est convoqué par le président, par communication écrite (lettre, télifax email ou toute autre notification similaire). En cas d'empêchement du président, le conseil d'administration peut également être convoqué par le vice-président.

Chaque membre du conseil d'administration peut demander en tout temps au président de convoquer le conseil d'administration pour un certain ordre du jour ou demander de placer certains points à l'ordre du jour de la convocation.

Les convocations sont envoyées avec un délai de préavis de 10 jours. En cas d'urgence, le président peut fixer un délai plus court. La convocation contient les points de l'ordre du jour ainsi que la documentation nécessaire aux délibérations du conseil d'administration, présentés de façon claire et concise. Si la documentation ne peut être fournie avant la séance, le président laisse aux membres du conseil d'administration suffisamment de temps pour en prendre connaissance avant le début de la séance.

En règle générale, les personnes responsables d'un objet inscrit à l'ordre du jour sont présentes à la séance. Les personnes indispensables pour répondre à des questions visant à approfondir certains points doivent être joignables. Le président peut inviter des membres de la direction, des employés ou des tiers à participer aux séances du conseil d'administration pour tout ou partie de l'ordre du jour.

Pour les affaires importantes, le conseil d'administration peut consulter des experts externes indépendants aux frais de la Société.

Les séances du conseil d'administration peuvent être tenues sous forme de réunion, de conférence téléphonique, de vidéo-conférence ou de toute autre moyen permettant des délibérations.

Si le conseil d'administration est composé de plusieurs membres, ses décisions sont prises en séance à la majorité des voix émises par les membres présents, pourvu toutefois que ceux-ci forment la majorité du conseil (quorum de présence).

Les décisions du conseil d'administration peuvent également être prises à la majorité des voix des membres du conseil, en la forme d'une approbation donnée par écrit (lettre, télifax ou email) à une proposition du président, pour autant que la proposition ait été soumise à tous les membres et qu'aucun d'eux n'ait requis des délibérations.

En cas de partage égal des voix, celle du président est prépondérante.

Les décisions relatives aux formalités liées aux augmentations du capital social, à la libération ultérieure du capital social ou à l'émission de bons de participation peuvent être prises par un seul administrateur et aucun quorum n'est nécessaire.

Un procès-verbal des délibérations et des décisions du conseil d'administration, même lorsqu'un seul administrateur participe à la séance, est tenu et signé par le président de la séance et le secrétaire. Le procès-verbal doit mentionner les membres présents. Le président est responsable de la tenue et de la conservation des procès-verbaux du conseil d'administration.

Chaque membre du conseil d'administration a le droit d'obtenir des renseignements sur toutes les affaires de la Société. Pendant les séances, chaque membre du conseil d'administration peut exiger des renseignements des autres membres, ainsi que des membres de la direction. Hors des séances, les administrateurs adressent leur demande de renseignement au président.

Le conseil d'administration peut prendre des décisions sur toutes les affaires qui ne sont pas attribuées à l'assemblée générale par la loi ou les statuts et gère les affaires de la Société dans la mesure où il n'en a pas délégué la gestion.

Le conseil d'administration représente la Société à l'égard des tiers. Le conseil d'administration décide au cas par cas de l'attribution de pouvoirs de signature à ses membres avec inscription au registre du commerce. Dans la mesure où un administrateur est membre de la direction, le règlement de la direction détermine ses pouvoirs.

Le conseil d'administration dispose des attributions intransmissibles et inaliénables suivantes :

- (i) exercer la haute direction de la Société et établir les instructions nécessaires, notamment la définition de la stratégie de la Société et des moyens généraux pour la réaliser, la supervision ultime de la gestion et des personnes à qui celle-ci a été déléguée, les décisions de développer, de cesser, d'acquérir ou de vendre des activités stratégiques et l'introduction ou le retrait de procédures judiciaires stratégiquement importantes ;
- (ii) fixer les principes de base concernant l'organisation de l'administration et de la gestion de la Société ;
- (iii) nommer et révoquer les personnes chargées de la gestion et de la représentation ;
- (iv) fixer la rémunération des administrateurs et de la direction, notamment : la stratégie de rémunération et la structure de rémunération des administrateurs et de la direction dans le cadre prévu par la réglementation et les statuts, les lignes directrices relatives à la prévoyance professionnelle des membres exécutifs du conseil d'administration et de la direction, les propositions à l'assemblée générale pour l'approbation des rémunérations globales du conseil d'administration et de la direction, la fixation de la rémunération individuelle des administrateurs et des membres de la direction et l'établissement du rapport sur les rémunérations soumis à l'assemblée générale ;
- (v) établir un système d'identification et de gestion des risque et d'un contrôle interne de la conformité avec la loi et les statuts ;
- (vi) fixer les principes régissant la comptabilité, le contrôle financier et le plan financier, notamment l'établissement de la fonction comptable et la détermination du référentiel comptable, l'établissement d'un système de contrôle financier interne approprié et

- l'établissement d'un système de planification financière approprié, incluant notamment l'approbation du budget annuel ;
- (vii) établir le rapport de gestion pour l'assemblée générale ordinaire, incluant l'approbation des comptes ;
 - (viii) exercer la haute surveillance sur les personnes chargées de la gestion pour s'assurer notamment qu'elles observent la loi, les statuts, les règlements et les instructions données ;
 - (ix) convoquer les assemblées générales et préparer les propositions du conseil d'administration ;
 - (x) exécuter les décisions de l'assemblée générale prises en conformité avec la loi et les statuts ;
 - (xi) fixer les principes régissant la politique de communication de la Société aux marchés ;
 - (xii) informer le juge en cas de surendettement.

En outre, le conseil d'administration veille à ce que des mesures appropriées (embargos, « close periods », par exemple) soient prises pour les achats et les ventes de titres de la Société ou d'autres droits pertinents lors de périodes critiques, par exemple dans le cadre d'un projet de reprise ou avant une conférence de presse ou la publication des résultats de l'entreprise (voir règlement concernant les obligations des administrateurs liés à la cotation de la Société).

Chaque année, le conseil d'administration fait le point sur son activité, celle de ses comités et sur les principes régissant l'organisation et la délégation de la gestion. Il examine à cette occasion la pertinence du règlement d'organisation du conseil d'administration et des autres règlements qu'il a édictés et, le cas échéant, les adapte aux nouvelles exigences.

21.2.2.2 Direction

La direction de la Société est composée des membres suivants nommés par le conseil d'administration :

- Le Directeur Général (Chief Executive Officer, CEO) ;
- Le Directeur Général Adjoint (Chief Operational Officer, COO) ;
- Le Directeur en charge des affaires scientifiques (Chief Scientific Officer, CSO) ;
- Le Directeur en charge du développement (Chief Development Officer, CDO) ;
- Le Directeur financier (Chief Financial Officer, CFO) ;
- Le Directeur en charge des affaires médicales (Chief Medical Officer, CMO).

Sous réserve des attributions du conseil d'administration, la gestion de la Société est entièrement déléguée à la direction. La direction assiste en outre le conseil d'administration dans l'exécution de ses attributions et, dans le cadre prévu par la loi et les statuts, elle exécute les décisions du conseil d'administration.

Les compétences de la direction sont limitées par le tableau de répartition des tâches adopté par le conseil d'administration (réquisits d'approbation, de consultation ou d'information préalables du conseil d'administration, de son président ou des présidents de certains comités) ou par toute décision ad hoc du conseil d'administration réservant son approbation préalable.

La direction peut sous-déléguer la gestion en son sein ou à d'autres personnes selon un tableau ou un organigramme fixant les principes et les limites de la sous-délégation.

Le CEO rapporte au conseil d'administration, tandis que les autres membres de la direction rapportent au CEO ou au COO. La direction fournit au conseil d'administration des rapports périodiques et événementiels appropriés. La direction fournit notamment chaque mois au conseil d'administration un bref rapport contenant les chiffres-clé permettant au conseil d'administration de suivre la marche des affaires et l'évolution des liquidités.

Les membres de la direction peuvent représenter la Société à l'égard des tiers et sont inscrits au Registre du commerce avec pouvoir de signature collective à deux avec le CEO ou le CFO.

21.2.3 Droits, priviléges, restrictions et obligations attachés aux actions (articles 5, 7 et 14 des statuts)

Les actions de la Société sont au porteur. Chaque action est indivisible à l'égard de la Société, qui ne reconnaît qu'un propriétaire pour une action.

L'ensemble des actionnaires de la Société disposent de droits de vote proportionnels à la valeur nominale de toutes les actions qui leur appartiennent.

Chaque actionnaire a droit à une voix au moins, même s'il ne possède qu'une action.

21.2.3.1 Répartition statutaire des bénéfices (article 7 des statuts)

Chaque actionnaire a droit à une part de bénéfice résultant du bilan en proportion des versements opérés au capital social.

Tout dividende qui n'a pas été réclamé dans les cinq ans depuis son exigibilité est prescrit de plein droit au profit de la Société.

21.2.3.2 Forme des valeurs mobilières émises par la Société (article 6 des statuts)

Les actions sont dématérialisées et émises sous forme de droits-valeurs. Les droits-valeurs des actionnaires sont inscrits au registre principal et les droits correspondants sont inscrits au crédit de comptes titres auprès des banques. Les actions de la Société détenues comme titres intermédiaires sont transférées et nanties ou remises en usufruit par convention selon les modalités prévues par la loi fédérale suisse sur les titres intermédiaires.

21.2.3.3 Droit préférentiel de souscription

Les actionnaires de la Société bénéficient d'un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital dans les conditions prévues par le Code des obligations suisse et les statuts.

21.2.3.4 Limitations des droits de vote

Aucune clause statutaire ne restreint le droit de vote attaché aux actions.

21.2.4 Modification des droits des actionnaires

Les droits des actionnaires tels que figurant dans les statuts de la Société ne peuvent être modifiés que par l'assemblée générale de la Société.

21.2.5 Assemblées générales (Titre 3 des statuts)

L'assemblée générale se compose de tous les actionnaires, quel que soit le nombre d'actions qu'ils possèdent.

L'assemblée générale ordinaire se réunit en principe chaque année dans les six mois qui suivent la clôture de l'exercice social. L'assemblée générale extraordinaire peut être réunie aussi souvent qu'il est nécessaire.

21.2.5.1 Convocation et réunion des assemblées générales (articles 11 et suivants des statuts)

L'assemblée générale est convoquée par le conseil d'administration et au besoin par l'organe de révision, les liquidateurs ou les représentants des obligataires.

Un ou plusieurs actionnaires représentant ensemble le dixième au moins du capital social, peuvent requérir la convocation de l'assemblée générale ou l'inscription d'un objet à l'ordre du jour. La convocation et l'inscription d'un objet à l'ordre du jour doivent être requises par écrit en indiquant les objets de discussion et les propositions.

Le conseil d'administration communique la date de l'assemblée générale aussi tôt que possible. L'assemblée générale est convoquée par avis inséré dans la Feuille Officielle Suisse du Commerce, au moins vingt jours avant la date de la réunion.

La Société annonce la date jusqu'à laquelle les actionnaires peuvent faire parvenir leurs demandes d'inscription d'objets à l'ordre du jour et leurs propositions y afférentes. Cette date ne doit pas être plus éloignée que nécessaire du jour de l'assemblée générale.

La convocation mentionne les objets portés à l'ordre du jour ainsi que les propositions du conseil d'administration et des actionnaires qui ont demandé la convocation de l'assemblée ou l'inscription d'un objet à l'ordre du jour.

Les avis de convocation à l'assemblée générale ordinaire doivent informer les actionnaires que le rapport de gestion, le rapport de rémunération et les rapports de l'organe de révision sont mis à leur disposition au siège de la Société et des succursales, s'il en existe, vingt jours au plus tard avant l'assemblée générale ordinaire. Chaque actionnaire peut exiger qu'un exemplaire de ces documents lui soit délivré dans les meilleurs délais.

Les propriétaires ou représentants de la totalité des actions peuvent, s'il n'y a pas d'opposition, tenir une assemblée générale sans observer les formes prévues pour sa convocation. Aussi longtemps qu'ils sont présents, cette assemblée a le droit de délibérer et de statuer valablement sur tous les objets qui sont du ressort de l'assemblée générale.

Afin d'obtenir leur carte d'admission et de vote à l'assemblée générale, les actionnaires ou leurs représentants doivent remettre à la société un certificat de dépôt et de blocage des titres en banque. Les titres doivent être bloqués jusqu'au lendemain de l'assemblée générale.

Le conseil d'administration détermine librement la date de référence jusqu'à laquelle les actionnaires peuvent s'annoncer à la société pour obtenir leur carte d'admission et de vote, compte tenu des contraintes pratiques.

Un actionnaire peut faire représenter ses actions par une autre personne, actionnaire ou non, de même que par le représentant indépendant. La représentation des actionnaires par un membre d'un organe de la Société ou par un dépositaire est interdite.

L'assemblée générale élit le représentant indépendant et le mandat de ce dernier s'achève à la fin de la prochaine assemblée générale ordinaire. En cas de vacance, le conseil d'administration désigne le représentant indépendant en vue de la prochaine assemblée générale.

Le représentant indépendant vote selon les instructions générales ou spécifiques données par les actionnaires. Lorsqu'il n'a reçu aucune instruction, le représentant indépendant s'abstient.

Le vote par correspondance n'est pas une modalité de vote prévue par le droit suisse.

Les assemblées générales sont présidées par le président du conseil d'administration, ou, à son défaut, par un autre membre de ce dernier. A défaut, l'assemblée générale élit elle-même son président.

Le président de l'assemblée générale désigne le secrétaire, qui ne doit pas nécessairement être actionnaire.

Le président répond aux questions concernant la Société ou demande aux personnes compétentes ou aux présidents des comités du conseil d'administration d'y répondre. Les questions complexes doivent être soumises par écrit au conseil d'administration suffisamment tôt pour que celui-ci puisse préparer les réponses.

Le conseil d'administration veille à la rédaction du procès-verbal des séances de l'assemblée générale, lequel mentionne (i) le nombre, l'espèce, la valeur nominale et la catégorie des actions représentées par les actionnaires et le représentant indépendant, (ii) les décisions et le résultat des élections, (iii) les demandes de renseignements et les réponses données et (iv) les déclarations dont les actionnaires demandent l'inscription.

Le procès-verbal est signé par le président et par le secrétaire de l'assemblée. Les actionnaires ont le droit de consulter le procès-verbal. Les extraits qui en sont délivrés sont certifiés conformes par un membre du conseil d'administration.

21.2.5.2 Quorum (article 19 des statuts)

L'assemblée générale, ordinaire ou extraordinaire, est valablement constituée quel que soit le nombre des actions représentées.

Le président organise les modalités de vote de façon à pouvoir déterminer la volonté de la majorité aussi clairement et efficacement que possible. Si le vote a lieu à main levée, les

actionnaires peuvent faire inscrire les refus et les abstentions; le nombre de ces voix est communiqué.

L'assemblée générale prend ses décisions et procède aux élections à la majorité absolue des voix attribuées aux actions représentées.

Si, lors d'élections, le premier tour de scrutin ne permet pas de réunir la majorité absolue, il sera procédé à un second tour de scrutin au cours duquel la majorité relative sera déterminante.

En cas de partage à égalité des voix, celle du président est prépondérante.

Se basant sur les règles impératives du Code des obligations suisses, les statuts prévoient la nécessité de réunir au moins les deux tiers des voix attribuées aux actions représentées et la majorité absolue des valeurs nominales pour (i) la modification du but social ou de la forme juridique de la Société, (ii) l'introduction d'actions à droit de vote privilégié, (iii) l'augmentation autorisée ou conditionnelle du capital-actions ou l'augmentation ordinaire au moyen de fonds propres, contre apports en nature ou en vue d'une reprise de biens ou avec l'octroi d'avantages particuliers, (iv) la limitation ou la suppression du droit préférentiel de souscription, (v) le transfert du siège de la Société et (vi) la dissolution de la Société.

21.2.6 Comités

Le conseil d'administration comprend trois comités permanents constitués par des règlements adoptés par le conseil d'administration :

- le comité de rémunération ;
- le comité de nomination ;
- le comité d'audit et de contrôle.

Dans le cadre de ses compétences, le conseil d'administration peut constituer d'autres comités ou confier des tâches à certains de ses membres sur la base de règlements ou de décisions *ad hoc*.

21.2.7 Clauses statutaires susceptibles d'avoir une incidence sur la survenance d'un changement de contrôle

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositif permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

21.2.8 Franchissements de seuil

A compter de l'admission de ses actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, la Société, en qualité d'émetteur de pays tiers dont les titres sont uniquement admis sur un marché réglementé en France et ayant donc choisi la France comme étant membre d'origine, sera soumise à la réglementation française en vigueur pour l'obligation de déclaration des franchissements de seuils.

Ainsi, toute personne physique ou morale qui vient à posséder un nombre d'actions représentant plus de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 33%, 50%, 75%, 90% ou 95% du

capital ou des droits de vote informe la Société et l'Autorité des marchés (AMF), avant la clôture des négociations, au plus tard le quatrième jour de bourse suivant le franchissement du seuil de participation, du nombre total d'actions ou de droits de vote qu'elle possède.

Cette information est également donnée dans les mêmes délais lorsque la participation en capital ou en droits de vote devient inférieure aux seuils mentionnés ci-dessus.

La personne tenue à l'information précise en outre dans sa déclaration : (i) le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme aux actions à émettre et les droits de vote qui y seront attachés; (ii) les actions déjà émises que cette personne peut acquérir, en vertu d'un accord ou d'un instrument financier. Il en est de même pour les droits de vote que cette personne peut acquérir dans les mêmes conditions.

La personne tenue à l'information est également tenue de déclarer, à l'occasion des franchissements de seuil de 10%, 15%, 20% ou 25% du capital ou des droits de vote, les objectifs qu'elle a l'intention de poursuivre au cours des six mois à venir. Cette information est adressée à la Société et doit parvenir à l'AMF au plus tard avant la clôture des négociations du cinquième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation donnant lieu à déclaration d'intention.

Un formulaire type de déclaration de franchissement de seuil et d'intention est disponible sur le site de l'AMF.

21.2.9 Stipulations particulières régissant les modifications du capital social

Le capital social et les droits attachés aux actions qui le composent peuvent être modifiés dans les conditions prévues par la loi, les statuts de la Société ne prévoyant pas de stipulations spécifiques.

21.2.10 Exercice social (article 38 des statuts)

Chaque exercice social commence le 1^{er} janvier et finit le 31 décembre de chaque année civile.

CHAPITRE 22

CONTRATS IMPORTANTS

Contrats de licence avec bioMérieux

La Société a conclu un **contrat de licence avec bioMérieux** le 31 janvier 2006 puis réitéré le 27 octobre 2010 afin de couvrir des indications supplémentaires. La philosophie de ce contrat était initialement d'accorder une licence exclusive à GeNeuro pour toute application thérapeutique des brevets portant sur HERV-W appartenant à bioMérieux; cette dernière conservant tous droits sur ces mêmes brevets dans le domaine des diagnostics. Toutefois, dans le cadre d'un contrat de licence portant sur les diagnostics compagnon conclu le 14 octobre 2015, bioMérieux a accepté de renoncer à ses droits de développer des diagnostics compagnon liés au GNbAC1 et a accordé à GeNeuro une licence non-exclusive sur ces droits pour laquelle la Société lui versera, le cas échéant, une somme totale maximale de 100 000 € (HT).

GeNeuro a payé à ce jour 350 KCHF à bioMérieux au titre de divers paiements d'étapes pour le développement clinique du GNbAC1. D'autres paiements d'étapes ainsi que des royalties sont également prévus.

Contrat de collaboration et de développement avec Les Laboratoires Servier et l'Institut de Recherches Internationales Servier

La Société a conclu un **contrat de collaboration et de développement avec option d'un accord de licence avec Les Laboratoires Servier et l'Institut de Recherches Internationales Servier** en novembre 2014 et modifié par avenant en date du 9 novembre 2015. Selon les termes de l'accord, GeNeuro est responsable du développement du GNbAC1 pour le traitement de la SEP jusqu'à l'achèvement de l'essai clinique de Phase IIb, au terme de duquel Servier peut exercer son option d'obtenir une licence ainsi que de prendre en charge le développement du GNbAC1 pour la SEP sur tous les marchés hors Etats-Unis et Japon. L'accord prévoit des paiements d'étapes à GeNeuro jusqu'à 362,5 M€, le financement d'un essai clinique de Phase III dans l'indication de la SEP et des redevances sur les ventes futures dans les territoires de Servier.

En vertu de cet accord, GeNeuro a déjà reçu le paiement de 25,5 M€ en 2014 et 2015 et attend également 12 M€ durant l'essai clinique de Phase IIb. En outre, conformément à une convention d'option d'achat d'actions également conclue avec Servier en novembre 2014, Servier International B.V. (société détenue à 100% par le Groupe Servier) a acquis 8,6 % des actions existantes de GeNeuro via Eclosion2 pour un montant de 15 M€, le 11 décembre 2015.

Contrat de services avec Worldwide Clinical Trials Limited (« WCT »)

Le 15 juillet 2015, la Société a conclu un accord avec WCT, en qualité de CRO (société spécialisée dans la conduite des essais cliniques), pour mener l'étude de Phase IIb dont le coût total est estimé à environ 18 M€. Le contrat prévoit que l'étude sera menée dans une soixantaine de centres situés dans plusieurs pays d'Europe.

Contrat de développement et fabrication avec Polymun Scientific GmbH

Le 1er décembre 2012, GeNeuro a signé un contrat de développement et fabrication avec Polymun. Aux termes d'un avenant à ce contrat en date du 18 mars 2016, Polymun a accepté de produire un lot supplémentaire de GNbAC1 pour utilisation lors des essais de Phase II et GeNeuro a accepté de verser à Polymun un montant total de 1,85 M€ en paiements d'étapes. Ce contrat prévoit que GeNeuro est propriétaire de toutes les améliorations concernant la fabrication du GNbAC1 tandis que Polymun conserve le droit d'utiliser les améliorations techniques pour fabriquer d'autres protéines. Ce contrat prévoit également la possibilité pour GeNeuro d'acquérir le processus de fabrication et de procéder au besoin au transfert de la technologie chez des tiers.

CHAPITRE 23
INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET
DECLARATIONS D'INTERETS

Certaines données de marché figurant au Chapitre 6 « Aperçu des activités du Groupe » du Prospectus proviennent de sources tierces. La Société atteste que ces informations ont été fidèlement reproduites et que, pour autant que la Société le sache à la lumière des données publiées ou fournies par ces sources, aucun fait n'a été omis qui rendrait les informations reproduites inexactes ou trompeuses.

CHAPITRE 24 **DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC**

Des exemplaires du Prospectus sont disponibles sans frais auprès de la Société (18 chemin des Aulx – 1228 Plan-les-Ouates – Genève – Suisse – Tél. : +41 22 794 50 85) ainsi que sur le site Internet de la Société (www.geneuro.com) et sur celui de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org).

Pendant la durée de validité du Prospectus, les documents suivants (ou une copie de ces documents) peuvent être consultés au siège social de la Société (18 chemin des Aulx – 1228 Plan-les-Ouates – Genève – Suisse – Tél. : +41 22 794 50 85) :

- les statuts de la Société,
- tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la Société, dont une partie est incluse ou visée dans le Prospectus, et
- les informations financières historiques incluses dans le Prospectus.

L'ensemble des documents juridiques et financiers relatifs à la Société et devant être mis à la disposition des actionnaires conformément à la réglementation en vigueur peut être également consulté au siège social de la Société.

A compter de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, l'information réglementée au sens des dispositions du règlement général de l'AMF sera également disponible sur le site Internet de la Société.

CHAPITRE 25

INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Les informations concernant les entreprises dans lesquelles la Société détient une fraction du capital susceptible d'avoir une incidence significative sur l'appréciation de son patrimoine, de sa situation financière ou de ses résultats figurent à la section 7.2 « Filiales et participations » de la première partie du Prospectus et à la note 2.2 « Méthodes de consolidation » aux comptes consolidés du Groupe figurant au Chapitre 20 de la première partie du Prospectus.

SECONDE PARTIE

1 PERSONNES RESPONSABLES

1.1 Responsable du Prospectus

Se reporter à la section 1.1 de la première partie du Prospectus.

1.2 Attestation du responsable du Prospectus

Se reporter à la section 1.2 de la première partie du Prospectus.

1.3 Responsable de l'information financière

Monsieur Miguel Payró

Directeur financier du Groupe

Adresse du siège social : 18 chemin des Aulx – 1228 Plan-les-Ouates – Genève – Suisse

Téléphone : +41 22 794 50 85

Adresse électronique : info@geneuro.com

www.geneuro.com

2 FACTEURS DE RISQUE LIÉS À L'OFFRE

En complément des facteurs de risque décrits au chapitre 4 « Facteurs de risques » de la première partie du présent document, l'investisseur est invité à tenir compte des facteurs suivants et des autres informations contenues dans ce Prospectus avant de décider d'investir dans les actions de la Société. Un investissement dans les actions de la Société implique des risques. Les risques significatifs que la Société a identifiés à la date du visa de l'AMF sur le Prospectus sont ceux décrits au chapitre 4 de la première partie du Prospectus et ceux décrits ci-dessous. Si l'un de ces risques venait à se concrétiser, les activités, la situation financière, les résultats ou les perspectives du Groupe pourraient en être significativement affectés. Dans une telle éventualité, le prix de marché des actions de la Société pourrait baisser et l'investisseur pourrait perdre la totalité ou une partie des sommes qu'il aurait investies dans les actions de la Société. D'autres risques et incertitudes non connus de la Société à la date du visa de l'AMF sur le Prospectus ou qu'elle juge aujourd'hui non significatifs pourraient exister et survenir et également perturber ou avoir un effet défavorable sur les activités, la situation financière, les résultats, les perspectives du Groupe ou le prix de marché des actions de la Société.

2.1 Les actions de la Société n'ont jamais été négociées sur un marché financier et sont soumises aux fluctuations de marché. Un marché actif pourrait ne pas se développer pour les actions de la Société

Les actions de la Société, jusqu'à leur admission aux négociations sur Euronext Paris, n'auront fait l'objet d'aucune cotation sur un marché réglementé. Le Prix de l'Offre (tel que ce terme est défini au paragraphe 5.3.1 de la seconde partie du Prospectus) ne présage pas des performances du prix de marché des actions de la Société à la suite de leur admission aux négociations sur Euronext Paris. Le prix de marché qui s'établira postérieurement à l'admission des actions de la Société aux négociations sur Euronext Paris est susceptible de varier significativement par rapport au Prix de l'Offre. Bien que la Société ait demandé l'admission de ses actions aux négociations sur Euronext Paris, il n'est pas possible de garantir l'existence d'un marché liquide pour ses actions ni qu'un tel marché, s'il se développe, perdurera. Si un marché liquide pour les actions de la Société ne se développe pas, le prix de marché de ses actions et la capacité des investisseurs à négocier leurs actions dans des conditions qu'ils pourraient juger satisfaisantes pourraient en être affectés.

2.2 Le prix de marché des actions de la Société est susceptible d'être affecté par une volatilité importante

Le prix de marché des actions de la Société pourrait être affecté de manière significative par de nombreux facteurs ayant un impact sur le Groupe, ses concurrents, ou les conditions économiques générales et les secteurs des réseaux sociaux professionnels, du recrutement et de la publicité en ligne. Le prix de marché des actions de la Société pourrait notamment fluctuer de manière sensible en réaction à des événements tels que :

- des variations des résultats financiers ou des perspectives du Groupe ou de ceux de ses concurrents d'une période à l'autre ;
- des annonces de concurrents ou d'autres sociétés ayant des activités similaires et/ou des annonces concernant le marché du traitement de la sclérose en plaques, y compris celles portant sur la performance financière et opérationnelle de ces sociétés ;
- des évolutions défavorables de l'environnement réglementaire applicable dans les pays ou les marchés propres au secteur d'activité du Groupe ou au Groupe lui-même ;
- des annonces portant sur des modifications de l'actionnariat de la Société ;
- des annonces portant sur des modifications de l'équipe dirigeante ; et
- des annonces portant sur le périmètre des actifs de la Société (acquisitions, cession, etc.).

Par ailleurs, les marchés boursiers connaissent d'importantes fluctuations qui ne sont pas toujours en rapport avec les résultats et les perspectives des sociétés dont les actions y sont négociées. De telles fluctuations de marché ainsi que la conjoncture économique pourraient donc également affecter de manière significative le prix de marché des actions de la Société.

2.3 La cession par les principaux actionnaires d'un nombre important d'actions de la Société pourrait avoir un impact significatif sur le prix de marché des actions de la Société

Les quatre principaux actionnaires existants de la Société (détenant collectivement 97,94% du capital préalablement à l'Offre) détiendront environ 81,81% du capital de la Société à l'issue de l'Offre (en prenant pour hypothèse (i) l'exercice intégral de la Clause d'Extension (telle que définie au paragraphe 5.1.1 de la

seconde partie du Prospectus) et de l'Option de Surallocation (telle que définie au paragraphe 5.2.6 de la seconde partie du Prospectus) et (ii) les engagements de souscription mentionnés au paragraphe 5.2.2 de la seconde partie du Prospectus). La décision de ces actionnaires de céder tout ou partie de leur participation sur le marché après l'expiration de leur engagement de conservation (tel que décrit à la section 7.3 de la seconde partie du Prospectus) ou avant son expiration en cas de levée éventuelle, ou la perception qu'une telle cession est imminente, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur le cours des actions de la Société.

2.4 Le principal actionnaire de la Société continuera à détenir un pourcentage significatif du capital

A la date de réalisation de l'Offre (avant exercice de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation et sur la base d'un prix se situant au point médian de la fourchette indicative du Prix de l'Offre), Eclosion2 & Cie SCPC détiendra directement, au moins 43,7% du capital et des droits de vote de la Société. En tant qu'actionnaire de référence, Eclosion2 & Cie SCPC aura une influence significative sur les résolutions qui seront soumises au vote de l'assemblée générale. Eclosion2 & Cie SCPC pourrait être en mesure, en fonction des actions effectivement représentées, conformément au droit suisse, de faire adopter toutes les résolutions qui requièrent un vote à la majorité simple, telles que la nomination des membres du conseil d'administration, l'approbation des comptes annuels ou la distribution de dividendes, et sera en mesure de faire échouer toute résolution qui requiert une majorité simple ou la majorité des deux tiers en assemblée générale.

2.5 La non-signature ou la résiliation du Contrat de Garantie entraînerait l'annulation de l'Offre

Le Contrat de Garantie pourrait ne pas être signé ou, après avoir été signé, être résilié dans certaines circonstances par les Chefs de File et Teneurs de Livre Associés à tout moment jusqu'à (et y compris) la date de règlement-livraison de l'Offre (voir le paragraphe 5.4.3 de la seconde partie du Prospectus).

Si le Contrat de Garantie n'était pas signé, l'opération d'introduction en bourse de la Société et l'Offre seraient rétroactivement annulées.

Si le Contrat de Garantie venait à être résilié, les ordres de souscription et l'Offre seraient rétroactivement annulés. L'OPO, le Placement Global, l'ensemble des ordres de souscription passés dans ce cadre et l'ensemble des négociations intervenues jusqu'à (et y compris) la date de règlement-livraison, seraient annulés de façon rétroactive et devraient être dénoués, chaque investisseur devant faire son affaire personnelle du manque à gagner et des coûts résultant, le cas échéant, d'une telle annulation.

En cas de non-signature ou de résiliation du Contrat de Garantie, les actions de la Société ne seront pas admises aux négociations sur Euronext Paris. Cette information fera l'objet d'un communiqué de presse diffusé par la Société et d'un avis diffusé par Euronext. Conformément à la section 6801/2 des règles de marché harmonisées d'Euronext, Euronext ne pourra être tenue responsable pour toute perte subie par toute personne qui résulterait du retrait de l'Offre par la Société et de l'annulation consécutive des transactions.

2.6 Les actionnaires pourraient ne pas réaliser de prime de contrôle en cas de changement de contrôle de la Société dans la mesure où les réglementations de droit français et de droit suisse en matière d'offre publique d'acquisition obligatoire ne trouvent pas à s'appliquer

Dans la mesure où le siège de la Société se trouve en Suisse alors que ses actions ne seront admises que sur le marché réglementé d'Euronext Paris, ni les règles françaises régissant l'offre publique obligatoire et le retrait obligatoire, ni la réglementation suisse relative aux offres publiques d'acquisition (offre d'achat ou d'échange), ne sont applicables aux offres publiques visant les titres de la Société.

Dans ces conditions, une personne pourrait acquérir des actions de la Société constituant une participation contrôlante au sens du droit suisse ou du droit français sans être tenue à aucune obligation légale de déposer un projet d'offre publique à l'ensemble des actionnaires.

De même, en raison de l'inapplicabilité des règles de droit français et de droit suisse en matière d'offre publique obligatoire, une personne pourrait déposer un projet d'offre publique à l'attention de certains mais pas de tous les actionnaires.

2.7 Les termes juridiques de droit suisse ne revêtent pas nécessairement le même sens qu'en droit français

La Société est organisée selon le droit suisse et ses actions seront cotées en France. Le Prospectus établi conformément à la réglementation boursière française fait référence en de nombreux endroits à des notions de droit suisse. Les investisseurs ne peuvent pas partir du principe que le sens des termes juridiques de droit suisse utilisés dans le Prospectus correspond (ou correspond nécessairement en tous points) au sens des termes juridiques homonymes de droit français. De manière similaire, les statuts de la Société, ses rapports annuels, ses documents sociaux, les convocations à ses assemblées générales et d'autres documents similaires requis par le droit suisse seront rédigés selon la terminologie juridique suisse.

2.8 Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court et moyen terme compte tenu du stade de développement de la Société

La Société n'a pas versé de dividende au cours des cinq derniers exercices.

Compte tenu du stade de développement de la Société, il n'est pas prévu, à la date du Prospectus, d'initier une politique de versement de dividende à court terme et moyen terme.

3 INFORMATIONS DE BASE

3.1 Déclaration sur le fonds de roulement net

La Société atteste que, de son point de vue, son fonds de roulement net avant la présente augmentation de capital est suffisant au regard de ses obligations actuelles pour les douze prochains mois à compter de la date du visa de l'AMF sur le Prospectus.

3.2 Capitaux propres et endettement

Conformément aux recommandations de l'ESMA (*European Securities and Markets Authority* – ESMA/2013/319, paragraphe 127, mars 2013), les tableaux ci-dessous présentent la situation des capitaux propres (1) et de l'endettement net consolidés du Groupe au 29 février 2016 :

Capitaux propres et endettement (en milliers d'EUR / non audité) - IFRS	29/02/2016
Total des dettes courantes	-
Total des dettes financières non-courantes	177,3
<i>Faisant l'objet de garanties</i>	-
<i>Faisant l'objet de nantissements</i>	-
<i>Avance remboursable</i>	177,3
Capitaux propres, part attribuable aux actionnaires de la société mère (1)	1 694,4
<i>Capital social</i>	497,7
<i>Primes d'émission et d'apport</i>	22 855,1
<i>Réserve de conversion</i>	202,2
<i>Autres éléments du résultat global</i>	(593,4)
<i>Pertes accumulées - part attribuable aux actionnaires de la société mère</i>	(16 780,0)
<i>Résultat net de la période - part attribuable aux actionnaires de la société mère</i>	(4 487,2)
TOTAL	1 871,7

(1) Données établies à partir des comptes au 31 décembre 2015.

Ces données n'intègrent pas le résultat dégagé sur la période allant du 1er janvier 2016 au 29 février 2016 ni les frais engagés dans le cadre de l'augmentation de capital objet de l'Offre qui seront imputés sur la prime d'émission. A titre d'information, la section 8 « Dépenses liées à l'Offre » de la seconde partie du Prospectus présente l'évaluation de la rémunération des intermédiaires financiers.

Endettement net (en milliers d'EUR / non audité) - IFRS	29/02/2016
A - Total des actifs financiers courants	1 003,0
<i>Dépôts à court terme</i>	1 003,0
B - Trésorerie et équivalents de trésorerie	16 489,4
C - Liquidité (A+B)	17 492,4
D - Total des dettes financières courantes	-
E - Endettement financier net à court terme (D-C)	(17 492,4)
F - Total des dettes financières non-courantes	177,3
<i>Avance remboursable</i>	177,3
G - Endettement financier net (E+F)	(17 315,1)

Aucun changement significatif susceptible d'affecter le montant de l'endettement financier net à moyen et long terme et le montant des capitaux propres n'est intervenu depuis le 31 décembre 2015.

Il n'existe en outre aucune dette indirecte et conditionnelle.

3.3 Intérêt des personnes physiques et morales participant à l'Offre

Les Garants (tel que ce terme est défini au paragraphe 5.4.3 de la seconde partie du Prospectus) et/ou certains de leurs affiliés ont rendu et/ou pourront rendre dans le futur, diverses prestations de services bancaires, financiers, d'investissements, commerciaux et autres à la Société, ses affiliés ou actionnaires ou à ses mandataires sociaux, dans le cadre desquels ils ont reçu ou pourront recevoir une rémunération.

3.4 Raisons de l'Offre et utilisation prévue du produit net de l'opération

L'émission par la Société des Actions Nouvelles dont l'admission est demandée est destinée à lui fournir des moyens supplémentaires pour financer son développement, à savoir par ordre décroissant de priorité :

- l'ouverture de centres cliniques aux Etats-Unis dans le cadre de l'essai de Phase IIb pour le GNbAC1 dans l'indication de la SEP et le renforcement de liens avec les milieux académiques aux Etats-Unis pour 15 à 20% de la levée de fonds. Ces réalisations auront pour but de faciliter le lancement d'une étude de Phase III pour le GNbAC1 dans l'indication de la SEP aux Etats-Unis ;
- la réalisation d'essais précliniques et cliniques de Phase II du GNbAC1 dans d'autres indications caractérisées par d'importants besoins médicaux, à savoir des maladies où l'on détecte le MSRV-Env dans les tissus affectés, comme le diabète de type 1 (DT1) et la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), ou d'autres maladies humaines où les HERV pourraient aussi jouer un rôle clé et qui sont encore incurables comme la sclérose latérale amyotrophique (SLA), ainsi que pour le renforcement des activités de recherche en coopération avec les milieux académiques pour 60 à 70% de la levée de fonds. Le nombre de projets qui seront poursuivis par la Société et le pourcentage de la levée de fonds qui leur sera alloué dépendra notamment du produit effectif de l'opération ;
- le renforcement de la structure de la Société aux fins de la préparer à planifier et mener une étude de Phase III aux Etats-Unis pour 15 à 20% de la levée de fonds (comprenant notamment les salaires administratifs, les loyers, les frais de déplacement et les frais de conseils et consultants hors Recherche & Développement).

4 INFORMATIONS SUR LES VALEURS MOBILIÈRES DEVANT ÊTRE OFFERTES ET ADMISES À LA NÉGOCIATION

4.1 Nature, catégorie et date de jouissance des actions offertes et admises à la négociation

Nature et nombre des titres dont l'admission aux négociations est demandée

Les titres de la Société dont l'admission aux négociations sur Euronext Paris (compartiment B) est demandée sont :

- l'ensemble des actions composant le capital social, soit 12 119 618 actions de 0,05 franc suisse de valeur nominale chacune, en ce compris 33 000 actions auto-détenues (les « **Actions Existantes** ») ; et
- 2 450 000 actions nouvelles à émettre dans le cadre d'une augmentation de capital en numéraire par voie d'offre au public et de placement global, pouvant être porté à un maximum de 2 817 500 actions nouvelles en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension (ensemble, les « **Actions Nouvelles** ») et pouvant être augmenté d'un nombre maximum de 422 625 Actions Nouvelles supplémentaires en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation (les « **Actions Nouvelles Supplémentaires** » et avec les Actions Nouvelles, les « **Actions Offertes** »). Les Actions Offertes sont des actions ordinaires de la Société.

Date de jouissance

Les droits patrimoniaux des Actions Offertes seront assimilables, dès leur émission, à ceux des Actions Existantes. Celles-ci porteront jouissance courante (voir la section 4.5 de la seconde partie du Prospectus s'agissant du droit à dividende).

Libellé pour les actions

GENEURO

Code ISIN

CH0308403085

Mnémonique

GNRO

Compartiment

Compartiment B

Secteur d'activité

Code NAF : 7211Z – Recherche – développement en biotechnologie

Classification ICB : 4573 Biotechnology

Cotation et négociation des actions

La première cotation des Actions Existantes et des Actions Nouvelles de la Société sur Euronext Paris devrait avoir lieu le 14 avril 2016. Les négociations devraient débuter au cours de la séance de bourse du 15 avril 2016, sous forme de promesses d'actions jusqu'au 18 avril 2016 (inclus) conformément à l'article 6.8 des règles de marché harmonisées d'Euronext.

Du 15 avril 2016 jusqu'à la date du règlement-livraison des Actions Nouvelles, qui devrait intervenir le 18 avril 2016, ces négociations s'effectueront sur une ligne de cotation unique intitulée « GENEURO AIW » et seront soumises à la condition suspensive de l'inscription au Journal du registre du commerce de Genève des réquisitions liées à l'émission des Actions Nouvelles.

A compter du 19 avril 2016, l'intégralité des actions de la Société sera négocié sur une ligne de cotation unique intitulée « GENEURO ».

4.2 Droit applicable et tribunaux compétents

GeNeuro est une société de droit suisse et les actions de la Société sont soumises à la législation suisse.

Les tribunaux compétents en cas de litige de droit des sociétés avec la Société sont en principe ceux du lieu du siège social de la Société lorsque la Société est défenderesse et sont désignés en fonction de la nature des litiges lorsque la Société est demanderesse.

4.3 Forme et détention des actions

L'ensemble des actions de la Société seront converties d'actions nominatives en actions au porteur, au sens donné à ce terme par le droit suisse.

Les Actions Offertes seront représentées par un certificat global déposé auprès d'Euroclear France.

Les actionnaires détiendront leurs actions obligatoirement par le biais de comptes de titres tenus par leurs banques, lesquelles détiendront des comptes de titres auprès d'Euroclear France directement ou via d'autres intermédiaires.

Les actions se transmettront par virement de compte à compte et le transfert des droits résultant des actions aura lieu par leur inscription aux comptes de titres pertinents. En cas d'action devant les tribunaux suisses, le droit applicable, notamment, à la nature et aux effets à l'égard de l'intermédiaire et des tiers des droits résultant du crédit de titres à un compte de titres, d'un transfert de titres détenus auprès d'un intermédiaire ainsi que les conditions d'opposabilité du transfert ou ses effets sur le droit au dividende seront déterminées conformément aux règles de la Convention de la Haye sur la loi applicable à certains droits sur des titres détenus auprès d'un intermédiaire du 5 juillet 2006.

Les actions de la Société feront l'objet d'une demande d'admission aux opérations d'Euroclear France qui assurera la compensation des actions entre teneurs de compte-conservateurs. Elles feront également l'objet d'une demande d'admission aux opérations d'Euroclear Bank S.A./N.V., et de Clearstream Banking, société anonyme (Luxembourg).

Selon le calendrier indicatif, il est prévu que les actions de la Société soient inscrites en compte de titres auprès des banques des actionnaires à compter du 18 avril 2016.

4.4 Devise

L'Offre sera réalisée en euros et les actions de la Société admises sur Euronext Paris seront négociées en euros.

4.5 Droits attachés aux actions

En l'état actuel de la législation suisse et des statuts de la Société qui régiront la Société à l'issue de ladite cotation, les principaux droits attachés aux actions au porteur de la Société sont également décrits ci-après :

Bénéfice – Réserves légales - Droit à dividende

Chaque action donne droit dans le partage des bénéfices et dans le boni de liquidation à une quotité proportionnelle à la quotité du capital social qu'elle représente.

Sur le bénéfice de l'exercice, diminué le cas échéant des pertes antérieures, il est prélevé cinq pour cent (5%) pour constituer la réserve générale. Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque ladite réserve atteint une somme égale à vingt pour cent (20%) du capital social libéré ; le versement est à nouveau obligatoire lorsque pour une cause quelconque, la réserve légale est descendue au-dessous de cette fraction. En cas de versement d'un dividende de 5% ou plus du bénéfice, 10% des montants qui sont répartis comme part de bénéfice doivent également être affectés à cette réserve.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et du prélèvement prévu à l'alinéa précédent, et augmenté du report bénéficiaire et des éventuelles réserves constituées à cet effet.

Tout dividende qui n'a pas été réclamé dans les cinq ans depuis son exigibilité est prescrit de plein droit au profit de la Société.

Les dividendes sont soumis en Suisse à un impôt anticipé de 35% du montant du dividende (voir la section 4.11 de la seconde partie du Prospectus).

La politique de distribution de dividendes de la Société est présentée à la section 20.4 de la première partie du Prospectus.

Droit préférentiel de souscription

Les actions comportent, sauf suppression conformément à la loi et aux statuts ou renonciation de la part des actionnaires, un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital.

L'assemblée générale peut valablement supprimer le droit préférentiel de souscription dans le cadre d'une augmentation de capital ordinaire pour autant que la suppression réponde à un motif objectivement fondé, soit exercé avec ménagement et assure l'égalité entre les actionnaires. Le conseil d'administration peut également supprimer le droit préférentiel de souscription aux mêmes conditions s'il fait usage de la clause de capital autorisé (article 5bis des statuts) notamment pour les circonstances suivantes :

- les options attribuées dans le cadre usuel aux établissements financiers preneurs fermes dans le cadre de l'introduction de la société en bourse (c'est-à-dire pour consentir l'Option de Surallocation aux Chefs de File et Teneurs de Livre Associés dans le cadre de l'admission des actions de la Société aux négociations sur Euronext Paris) ;
- l'acquisition d'entreprises, de parties d'entreprises et de participations ;
- le placement d'actions nouvelles sur les marchés internationaux des capitaux par voie d'offre au public ou de placement auprès d'investisseurs institutionnels au prix qui résultera de la construction d'un livre d'ordres (*bookbuilding*).

Pendant la durée de la souscription, le droit préférentiel de souscription peut être négociable.

Droit de vote et participation aux assemblées générales

Chaque action donne droit à une voix. Aucun droit de vote double n'existe au sein de la Société.

Les actionnaires désirant participer aux assemblées générales de la Société devront fournir à celle-ci, après la convocation de l'assemblée, une attestation de dépôt et de blocage de leurs actions. La Société leur fera alors tenir les documents d'admission. Les actions devront rester bloquées jusqu'au lendemain de l'assemblée générale. Le conseil d'administration arrêtera les modalités de la procédure d'admission.

Droit de participation aux bénéfices de la Société

Les actionnaires de la Société ont droit aux bénéfices dans les conditions définies par l'article 798 du code suisse des obligations.

Droit de participation à tout excédent en cas de liquidation

Chaque action donne droit dans le partage des bénéfices et dans le boni de liquidation, à une quotité identique, sous réserve de la création d'actions privilégiées.

Clauses de rachat ou de conversion

Les statuts de la Société ne prévoient pas de clause de rachat ou de conversion des actions ordinaires.

4.6 Autorisations

4.6.1 Assemblée générale de la Société devant autoriser l'émission

L'émission des Actions Nouvelles et l'autorisation d'émettre les Actions Nouvelles Supplémentaires seront décidées conformément aux points six et neuf de l'ordre du jour de l'assemblée générale extraordinaire devant se tenir le 14 avril 2016 (selon le calendrier envisagé) sous forme universelle (i.e., tous les actionnaires y seront présents ou représentés), après que le conseil d'administration aura arrêté le Prix de l'Offre. La teneur des propositions et des décisions prévues est reproduite ci-après :

9e résolution portant sur l'augmentation de capital

« Monsieur le président rappelle tout d'abord que le capital-actions est fixé à la somme de six cent cinq mille neuf cent quatre-vingts francs et nonante centimes (Fr. 605'980.90).

Il est divisé en douze millions cent dix-neuf mille six cent dix-huit (12119618) actions de cinq centimes (Fr. 0.05) chacune, entièrement libérées.

Puis, il expose à l'assemblée les raisons pour lesquelles il y a lieu d'augmenter le capital-actions, qu'il propose d'augmenter de [cent vingt-deux mille cinq cent francs (Fr. 122'500.00) minimum/ cent quarante mille huit cent septante-cinq francs (Fr. 140 875.00) maximum^{117}] pour le porter de six cent cinq mille neuf cent quatre-vingts francs et nonante centimes (Fr. 605 980.90), à [sept cent vingt-huit mille quatre cent quatre-vingt francs et*

¹¹⁷ Les montants et nombres entre crochets de cette résolution sont indiqué à titre indicatifs pour les besoins du Prospectus sur la base des engagements irrévocables pris par l'ensemble des actionnaires qui, comme indiqué à la section 4.6.2, se sont engagés, par convention signée préalablement à l'assemblée générale devant se tenir sous forme universelle le 14 avril 2016 et en signant des pouvoirs auprès d'un représentant unique à cet effet, à y participer et à y voter en faveur des propositions faites par le Conseil d'administration qui fixera le prix de l'Offre et le nombre d'actions à émettre à cette date, étant entendu par ailleurs, compte tenu de la date de cette assemblée générale, que les projets de résolutions établis à ce jour, ne comprennent pas d'indication du nombre définitif d'actions émises et du montant total nominal de l'émission.

nonante centimes (Fr. 728 480.90) minimum/sept cent quarante-six mille huit cent cinquante-cinq francs et nonante centimes (Fr 746 855.90) maximum¹¹⁸] par l'émission de [2 450 000 minimum à 2 817 500 maximum¹¹⁸] actions nouvelles, d'une valeur nominale de cinq centimes (Fr. 0.05) chacune, au porteur, entièrement libérées en espèces.

Les nouvelles actions seront émises au pair, soit pour le prix de cinq centimes (Fr. 0.05) par action, et donneront droit au dividende de l'exercice en cours.

Les nouvelles actions seront souscrites pour moitié par Bryan Garnier & Co et pour moitié par Société Générale.

Monsieur le Président constate que les actionnaires ont renoncé à leur droit de souscription préférentiel dans la mesure nécessaire à la réalisation de la présente augmentation de capital.

Cette proposition, mise aux voix, est adoptée par l'assemblée à l'unanimité. »

6e résolution portant sur l'Option de Surallocation (création d'un capital-actions autorisé)

« Monsieur le président propose, à l'assemblée, de créer un capital-actions autorisé, et, en conséquence d'introduire dans les statuts de la société un nouvel article, lequel aura la teneur suivante :

" Le conseil d'administration est autorisé, dans un délai de deux (2) ans, à augmenter le capital-actions de la société d'un montant maximum de [trois cent deux mille neuf cent nonante francs quarante-cinq centimes (Fr. 302'990.45)¹¹⁸] par l'émission d'au maximum [six millions cinquante-neuf mille huit cent neuf (6059809¹¹⁸)] nouvelles actions au porteur, d'une valeur nominale de cinq centimes (Fr. 0.05) chacune, entièrement libérées.

Le conseil d'administration peut procéder à l'augmentation du capital en entier ou par tranches.

Le conseil d'administration détermine le prix d'émission, la nature des apports et la date à compter de laquelle les nouvelles actions donnent droit au dividende, ainsi que les autres modalités de l'émission des actions qui ne sont pas réservées à l'assemblée générale.

Le conseil d'administration décide de l'affectation des droits préférentiels de souscription des actionnaires qui n'ont pas été exercés.

Le conseil d'administration peut supprimer ou limiter le droit préférentiel de souscription :

- *pour les options attribuées dans le cadre usuel aux établissements financiers preneurs fermes dans le cadre de l'introduction de la société en bourse (option de surallocation) ;*
- *pour l'acquisition d'entreprises, de parties d'entreprises et de participations ;*
- *pour le placement d'actions nouvelles sur les marchés internationaux des capitaux par voie d'offre au public ou de placement auprès d'investisseurs institutionnels au prix qui résultera de la construction d'un livre d'ordres (bookbuilding)."*

Cette proposition, mise aux voix, est adoptée par l'assemblée à l'unanimité. »

4.6.2 Conseil d'administration de la Société ayant approuvé le principe de l'émission et les modalités de l'Offre

Le conseil d'administration de la Société, lors de sa réunion en date du 29 mars 2016 a :

- approuvé le principe d'une augmentation de capital à réaliser en numéraire d'un montant nominal initial de 122 500 CHF par émission, avec renonciation au droit préférentiel de souscription, par offre au public et sans délai de priorité, de 2 450 000 Actions Nouvelles d'une valeur nominale de 0,05 franc suisse chacune, ce nombre étant susceptible d'être porté à un nombre maximum de 2 817 500 Actions Nouvelles à provenir de la décision éventuelle par le Conseil d'administration de la Société, le jour de la fixation des conditions définitives de l'Offre, d'accroître d'un maximum de 15% le nombre d'Actions Nouvelles par rapport au nombre initialement fixé en exerçant la Clause d'Extension (voir le paragraphe 5.2.5 de la seconde partie du Prospectus) ;

¹¹⁸ Les montants et nombres entre crochets de cette résolution sont indiqué à titre indicatifs pour les besoins du Prospectus sur la base des engagements irrévocables pris par l'ensemble des actionnaires qui, comme indiqué à la section 4.6.2, se sont engagés, par convention signée préalablement à l'assemblée générale devant se tenir sous forme universelle le 14 avril 2016 et en signant des pouvoirs auprès d'un représentant unique à cet effet, à y participer et à y voter en faveur des propositions faites par le Conseil d'administration qui fixera le prix de l'Offre et le nombre d'actions à émettre à cette date, étant entendu par ailleurs, compte tenu de la date de cette assemblée générale, que les projets de résolutions établis à ce jour, ne comprennent pas d'indication du nombre définitif d'actions émises et du montant total nominal de l'émission.

- fixé la fourchette indicative du prix d'offre des Actions Nouvelles entre 12,65 euros et 15,95 euros par action ; étant précisé que cette fourchette pourra être modifiée dans les conditions prévues au paragraphe 5.3.2.3 de la seconde partie du Prospectus ;
- décidé du principe selon lequel le montant de l'augmentation de capital visée au premier alinéa pourra être augmenté de 15% maximum par l'émission d'un nombre maximal de 422 625 actions nouvelles supplémentaires au titre de l'Option de Surallocation consentie aux Garants (tel que ce terme est défini au paragraphe 5.4.3 de la seconde partie du Prospectus), sur la base d'une clause de capital autorisé qui sera adoptée par l'assemblée générale extraordinaire du 14 avril 2016 (voir le paragraphe 5.2.6 de la seconde partie du Prospectus).

Les modalités définitives de ces augmentations de capital, parmi lesquelles, notamment, le prix de l'Offre et le nombre des Actions Nouvelles, seront arrêtées par le conseil d'administration de la Société lors d'une réunion qui devrait se tenir, selon le calendrier indicatif, le 14 avril 2016.

Les actionnaires existants de la Société se sont engagés par convention signée préalablement à l'assemblée générale à participer à l'assemblée générale extraordinaire de la Société devant être tenue, en principe, le 14 avril 2016 et à voter lors de cette assemblée, qui sera tenue sous forme universelle en faveur des propositions nécessaires à l'exécution de l'Offre. A la date du visa sur le Prospectus, ils ont d'ores et déjà octroyé des pouvoirs en ce sens à un représentant en la personne d'un membre du conseil d'administration de la Société.

4.7 Date prévue de règlement-livraison des actions

La date prévue pour le règlement-livraison des Actions Offertes est le 18 avril 2016 selon le calendrier indicatif figurant au paragraphe 5.1.1 de la seconde partie du Prospectus.

4.8 Restrictions à la libre négociabilité des actions de la Société

Aucune disposition statutaire, ni aucune disposition de droit suisse, ne restreint la libre négociation des actions de la Société.

Une description détaillée des engagements pris par la Société et certains de ses actionnaires figure au paragraphe 7.3 de la seconde partie du Prospectus.

4.9 Réglementation française et suisse en matière d'offres publiques d'acquisitions obligatoires

En droit français, l'AMF ne peut appliquer les règles régissant l'offre publique obligatoire et le retrait obligatoire, aux offres publiques visant les instruments financiers émis par des sociétés dont le siège statutaire est situé hors d'un État membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen et qui sont admis aux négociations sur un marché réglementé français (article 231-1 du règlement général de l'AMF).

Le droit suisse ne s'appliquera pas aux offres publiques d'achat sur les titres de la Société aussi longtemps qu'aucun titre de la Société n'est coté à une bourse suisse. L'acquisition d'une participation de contrôle au sein de la Société ne déclenchera pas d'obligation de déposer une offre publique d'achat à l'ensemble des actionnaires de la Société à un prix minimum.

L'autorité de contrôle compétente en cas de dépôt d'offre publique volontaire est l'Autorité des marchés financiers (AMF).

4.10 Offres publiques d'achat initiées par des tiers sur le capital de la Société durant le dernier exercice et l'exercice en cours

Aucun titre de la Société n'étant admis aux négociations sur un marché réglementé à la date du Prospectus, aucune offre publique d'achat émanant de tiers n'a été lancée sur le capital de la Société durant le dernier exercice et l'exercice en cours.

4.11 Informations requises par la législation suisse

GeNeuro a pour objet la recherche, le développement, la fabrication et la commercialisation de produits utilisés, en particulier, à des fins de thérapie, notamment, dans le domaine de la santé.

Les statuts actuels de la Société datent du 27 novembre 2015.

Les statuts contiennent actuellement une clause de capital conditionnel permettant l'augmentation du capital-action d'un montant de CHF 15 000 au plus, par l'émission d'un maximum de 150 000 actions « C »,

nominatives, liés selon les statuts, d'une valeur nominale de CHF 0,10 chacune, par l'exercice de droits d'option accordés aux employés et aux consultants de la Société, selon un plan d'intéressement approuvé par le conseil d'administration. Le droit préférentiel de souscription des actionnaires est supprimé en faveur des bénéficiaires du plan d'intéressement, tant pour l'émission des options que pour les nouvelles actions émises. Après leur émission, les nouvelles actions seront soumises aux restrictions de transfert prévues dans les statuts.

Cette clause ne figurera plus dans les nouveaux statuts qui seront adoptés par l'assemblée générale extraordinaire de la Société devant se tenir, en principe, le 14 avril 2016 (les clauses de capital conditionnel et autorisé qui seront adoptées lors de cette assemblée générale sont décrites en détail à la section 21.1.4 de la première partie du Prospectus).

Organe de publication :

Feuille officielle suisse du commerce

Forme des communications du conseil d'administration aux actionnaires :

Feuille officielle suisse du commerce ou par écrit (lettre, télécopie ou e-mail).

A compter de l'assemblée générale extraordinaire de la Société devant se tenir, en principe, le 14 avril 2016 et qui adopter de nouveaux statuts, les communications du conseil d'administration aux actionnaires se feront uniquement par le biais de la Feuille officielle suisse du commerce.

4.12 Fiscalité

Les dispositions suivantes résument certaines conséquences fiscales suisses et françaises susceptibles de s'appliquer aux actionnaires, personnes physiques ou personnes morales, qui détiennent, alienent ou acquièrent des actions de la Société.

Le résumé constitue une information générale, non exhaustive. Les règles dont il est fait mention ci-après reflètent l'état actuel des législations et réglementations suisses et françaises, lesquelles sont susceptibles d'être affectées par d'éventuelles modifications législatives et réglementaires qui pourraient être assorties d'un effet rétroactif ou s'appliquer à l'année ou à l'exercice en cours ou encore par l'interprétation qui pourrait être faite de ces règles par les administrations fiscales françaises et suisses.

Les informations fiscales ci-dessous sont un résumé donné uniquement à titre d'information générale et ne peuvent en aucun cas être considérées comme une description exhaustive de l'ensemble des effets fiscaux susceptibles de s'appliquer aux personnes qui deviendront actionnaires de la Société. Ces informations ne tiennent pas non plus compte et ne décrivent pas la réglementation fiscale d'autres juridictions que les juridictions suisses et françaises.

Ces personnes sont invitées à s'informer, auprès de leur conseiller fiscal habituel, de la fiscalité s'appliquant à leur situation particulière à raison de l'acquisition, la détention ou l'aliénation des actions de la Société.

4.12.1 Fiscalité suisse

Impôt anticipé suisse

Selon la législation fiscale Suisse actuelle, les dividendes et les distributions assimilées en espèces ou en nature versés par la Société à un détenteur d'actions (y compris tout produit de liquidation excédant la valeur nominale des actions et les réserves provenant d'apports en capital, ainsi que les dividendes en actions) sont soumis à la l'impôt anticipé fédéral (l' « **Impôt Anticipé** »), au taux actuel de 35% (sur le montant brut de la distribution imposable).

L'impôt anticipé s'appliquera aussi aux paiements (excédant la valeur nominale des actions majorée de la fraction des réserves provenant d'apports en capital) en cas de rachat des actions par la Société, (i) si le capital-actions de la Société est réduit suite au rachat des actions, (ii) si le total des actions rachetées excède 10% du capital-actions de la Société ou (iii) si les actions rachetées ne sont pas revendues dans un délai de six ans après le rachat.

Ce délai de six ans pour revendre les actions rachetées est suspendu tant que les actions sont gardées en réserve afin de couvrir des obligations découlant d'obligations convertibles, options convertibles ou d'un plan d'intéressement du personnel (dans ce dernier cas la suspension maximale est de six ans).

Dans le cas d'un rachat d'actions imposable, l'Impôt Anticipé est prélevé sur la différence entre le prix de rachat et le montant de la valeur nominale des actions majoré de la fraction des réserves provenant d'apports en capital remboursées lors du rachat. La Société doit déduire l'Impôt Anticipé du montant brut de la distribution imposée et verser l'impôt dans les 30 jours suivant la distribution auprès de l'Administration fédérale des contributions.

Les personnes physiques résidentes en Suisse qui détiennent leurs actions dans leur fortune privée (« **Actionnaires Personnes Physiques Résidents** ») peuvent en principe obtenir le remboursement intégral de l'Impôt Anticipé, soit par voie d'un remboursement, soit par voie d'un crédit d'impôt imputable sur leur impôt sur le revenu s'ils incluent ces distributions dans leur déclaration personnelle d'impôt sur le revenu.

De plus, (i) les actionnaires personnes morales ainsi que les actionnaires personnes physiques fiscalement résidant en Suisse, (ii) les actionnaires personnes morales et les actionnaires personnes physiques qui ne sont pas résidents en Suisse, et qui, dans chaque cas, détiennent fiscalement leurs actions dans leur fortune commerciale en Suisse par le biais d'un établissement stable en Suisse et (iii) les personnes physiques résidentes suisses qui, aux fins de l'impôt sur le revenu, sont considérées en tant que "commerçants professionnels de titres", notamment en raison de leurs transactions répétées ou investissements par emprunts, en actions ou autres titres (collectivement, « **Actionnaires Commerciaux Résidents** ») peuvent en principe obtenir le remboursement intégral de l'Impôt Anticipé, soit par voie d'un remboursement, soit par voie d'un crédit d'impôt imputable sur leur impôt sur le revenu.

Les actionnaires qui ne sont pas résidents fiscaux en Suisse, et qui, au cours de l'année considérée, n'ont pas mené d'activité commerciale par le biais d'un établissement stable ou d'une installation fixe d'affaires située fiscalement en Suisse, et qui ne sont pas soumis à l'impôt sur le revenu ou le bénéfice en Suisse pour quelque raison que ce soit (ensemble les « **Actionnaires Non-Résidents** ») peuvent en principe obtenir le remboursement intégral ou partiel de l'Impôt Anticipé si l'Etat de résidence du bénéficiaire a conclu avec la Suisse une convention fiscale en vue d'éviter les doubles impositions (« **Convention Fiscale** ») et que les conditions d'application d'une telle convention sont remplies. Les Actionnaires Non-Résidents doivent être informés que les procédures à suivre pour obtenir le bénéfice d'une disposition conventionnelle (ainsi que le temps nécessaire pour obtenir un remboursement) peuvent différer d'un état à l'autre. Il est recommandé aux Actionnaires Non-Résidents de contacter leur conseiller juridique, financier ou fiscal habituel concernant la réception, détention, acquisition, vente ou tout autre acte de disposition portant sur les actions et les formalités applicables au remboursement de l'Impôt Anticipé.

Impôt libératoire

Le 1er janvier 2013, des conventions sur l'impôt libératoire sont entrées en vigueur entre la Suisse et le Royaume-Uni et entre la Suisse et l'Autriche. Les conventions exigent notamment l'existence d'un établissement payeur suisse pour percevoir un impôt libératoire des personnes physiques résidant au Royaume-Uni ou en Autriche à des taux spécifiés découlant de certains versements (ou revenus), ou gain en capital, payés ou crédités sur un compte, en relation avec les actions. L'impôt libératoire remplace l'impôt sur le revenu du Royaume-Uni ou de l'Autriche, tel qu'appllicable sur ces revenus ou gains en capitaux.

Si cet impôt libératoire est prélevé, l'impôt anticipé peut être réclamé par l'établissement payeur suisse pour le compte de l'actionnaire. Ces personnes peuvent cependant, en lieu et place de l'impôt libératoire opter pour une déclaration volontaire du versement (ou autre revenu) ou gain en capital à l'autorité fiscale de leur état de résidence.

Droit de timbre

Le droit de timbre d'émission fédéral dû lors de l'émission des Nouvelles Actions et des Actions Nouvelles Supplémentaires sera supporté par la Société.

Le droit de timbre de négociation fédéral, en cas de vente dans le cadre de l'Offre des Actions Existantes par un actionnaire sera supporté (ou compensé) par cet actionnaire. L'achat ou la vente subseqüent des actions, que ce soit par un Actionnaire Personne Physique Résident, un Actionnaire Personne Morale Résident ou un Actionnaire Non-Résident, peut être soumis au droit de timbre fédéral de négociation au taux actuel de 0.15%, calculé sur le prix d'acquisition ou le prix de vente, si (i) ce transfert est réalisé avec le concours ou au travers d'une banque Suisse ou Liechtensteinoise ou d'un négociateur professionnel de valeurs mobilières au sens de la Loi fédérale sur les droits de timbre et (ii) aucune exception n'est applicable.

Les catégories suivantes d'investisseurs institutionnels étrangers qui sont soumis à des réglementations similaires à celles imposées par l'Autorité fédérale de surveillance des marchés financiers sont exemptés pour la partie des droits qui les concerne (50%, c'est-à-dire 0,075%) du droit de timbre fédéral de négociation: les états étrangers, les banques centrales, les institutions d'assurances sociales, les institutions de prévoyance professionnelle, les placements collectifs, certaines sociétés d'assurance sur la vie et certaines sociétés étrangères dont les actions sont cotées et leurs sociétés affiliées étrangères consolidées. De plus, les placements collectifs suisses tels que définis dans la Loi fédérale sur les placements collectifs de capitaux sont exemptés de leur part du droit de timbre fédéral de négociation.

Impôts suisses sur le revenu et sur le bénéfice au niveau fédéral, cantonal et communal

Actionnaires non-résidents

Les actionnaires qui ne sont pas résidents fiscaux en Suisse ne sont pas soumis aux impôts suisses sur le revenu au niveau fédéral cantonal ou communal sur les distributions de dividendes et distributions assimilées au titre des actions. Le même principe s'applique sur la plus-value réalisée lors de la vente des actions, sauf dans les cas où la Société peut être qualifiée de société immobilière. Voir la section ci-dessus « Impôt Anticipé suisse pour un résumé de l'Impôt Anticipé ».

Actionnaires Personnes Physiques Résidents et Actionnaires Commerciaux Résidents

Les Actionnaires Personnes Physiques Résidents qui reçoivent des dividendes et distributions assimilées en espèces ou en nature (y compris des produits de liquidation et des dividendes en actions), qui ne consistent pas en un remboursement de la valeur nominale des actions ou des réserves provenant d'apports en capital, doivent inclure ces distributions dans leur déclaration personnelle d'impôt sur le revenu et seront soumis à l'impôt sur le revenu au niveau fédéral, cantonal et communal sur tout revenu net imposable au titre de la période fiscale considérée.

De plus, l'impôt fédéral sur le revenu des dividendes, parts de bénéfices, excédents de liquidation et avantages patrimoniaux découlant des actions (y compris les dividendes en actions) est réduit à 60% de la taxation ordinaire (imposition partielle), si l'investissement représente au moins 10% du capital-actions. Des dispositions similaires ont été introduites au niveau cantonal et communal, mais les régulations peuvent varier selon le canton de résidence.

Un gain ou une perte réalisée par un Actionnaire Personne Physique Résident réalisé lors de la vente ou un autre acte de disposition sur les actions en faveur d'un tiers sera considéré soit comme un gain en capital privé non imposable ou une perte en capital non déductible fiscalement. Dans des circonstances exceptionnelles le gain en capital peut être requalifié en un dividende imposable, en particulier en cas de remboursement ou de rachat des actions par la Société, sauf dans le cas où l'Impôt Anticipé n'est pas non plus prélevé (voir ci-dessus). De plus, le gain en capital peut aussi être requalifié en revenu imposable en relation avec lesdites liquidations partielles telles que définies par le droit suisse. Lorsqu'un gain en capital est requalifié en tant que dividende, le revenu imposable correspond à la différence entre le prix de rachat et la somme des valeurs nominales majorée des réserves provenant d'apports en capital.

Les Actionnaires Commerciaux Résidents qui reçoivent des dividendes et des distributions assimilées en espèces ou en nature (y compris des excédents de liquidations et des dividendes en actions) doivent inclure ces distributions dans leur déclaration personnelle d'impôts sur le revenu pour la période fiscale. Ces personnes seront soumises à l'impôt sur le revenu, respectivement le bénéfice, au niveau fédéral, cantonal et communal sur tout revenu net imposable (y compris le paiement de dividendes) au titre de la période fiscale considérée.

Pour les Actionnaires Commerciaux Résidents qui sont des personnes physiques, l'impôt fédéral sur le revenu des personnes physiques sur les dividendes, parts de bénéfices, excédents de liquidation et avantages patrimoniaux découlant des actions (y compris les dividendes en actions) est diminué de 50% de la taxation ordinaire (imposition partielle), (i) si l'investissement est détenu en lien avec l'exploitation d'une entreprise en la forme commerciale ou constitue un élément de la fortune commerciale selon le droit fiscal suisse et (ii) les actions vendues représentent au moins 10% du capital social. Des dispositions similaires ont été introduites au niveau cantonal et communal, mais les régulations peuvent varier selon le canton de résidence.

Les Actionnaires Commerciaux Résidents qui sont des personnes morales peuvent dans certains cas bénéficier d'une réduction pour participation lors du versement de dividendes si la valeur vénale des actions détenues s'élevait au moins à CHF 1 million ou représentait au moins 10 % du capital-actions de l'émetteur ou participait pour 10% au moins aux bénéfices, respectivement aux réserves, de l'émetteur. Les réglementations en matière d'imposition partielle peuvent varier au niveau cantonal et communal, selon le canton de résidence.

Les Actionnaires Commerciaux Résidents sont priés d'inclure les profits ou pertes réalisées dans le cadre de la cession des actions dans leur déclaration personnelle d'impôt pour la période fiscale considérée et seront soumis à l'impôt sur le revenu fédéral, cantonal et communal sur tout revenu net imposable (y compris le gain ou la perte réalisée lors de la vente ou de l'aliénation des actions) au titre de la période fiscale considérée.

Pour les Actionnaires Commerciaux Résidents qui sont des personnes privées, l'impôt fédéral sur le revenu portant sur le gain réalisé lors de la cession des actions est diminué de 50% de la taxation ordinaire (imposition partielle), (i) si l'investissement est détenu en lien avec l'exploitation d'une entreprise en la forme commerciale ou constitue un élément de la fortune commerciale selon le droit fiscal suisse (ii) les actions vendues représentent au moins 10% du capital social de l'émetteur et (iii) les actions ont été détenues pendant au moins un an. Des dispositions similaires ont été introduites au niveau cantonal et communal, mais les régulations peuvent varier selon le canton de résidence. Les Actionnaires Commerciaux Résidents qui sont des personnes morales peuvent

bénéficier d'une réduction pour participation si les actions vendues durant la période fiscale (i) représentaient au moins 10% du capital-actions de l'émetteur ou participait pour 10% au moins aux bénéfices, respectivement aux réserves, de l'émetteur et (iii) les actions ont été détenues pendant au moins un an. Les régulations communales et cantonales des réductions pour participation peuvent varier selon le canton de résidence.

L'imposition partielle s'applique à la différence entre le produit de l'aliénation et les coûts d'investissement des participations, ce qui a pour résultat que des dépréciations antérieures de la participation sont taxées.

Troisième réforme de l'imposition des entreprises

Le 5 juin 2015, le gouvernement suisse a publié un projet de loi et un message portant sur une réforme de l'imposition des entreprises, nommée troisième réforme de l'imposition des entreprises. Les mesures proposées ont pour but d'assurer que la Suisse puisse continuer à proposer un système de taxation durable, accepté au niveau international et compétitif.

Il n'est actuellement pas prévu que ce projet de loi, dans la mesure où il est adopté, entre en mesure avant le 1er janvier 2018. En l'état actuel des discussions politiques, il est possible qu'une augmentation du taux d'imposition partielle des actionnaires personnes physiques résidents (tel que décrit ci-dessus) soit introduite, aucun autre changement significatif de la législation fiscale applicable aux investisseurs n'est attendu.

Impôt fédéral sur la fortune et le capital

Actionnaires Non-Résidents

Les Actionnaires Non-Résidents qui détiennent des actions ne sont soumis ni aux impôts cantonaux et communaux sur la fortune ni à l'impôt sur le capital en raison de la simple détention des actions.

Actionnaires Personnes Physiques Résidents et Actionnaires Commerciaux Résidents

Les Actionnaires Personnes Physiques Résidents sont tenus de déclarer les actions comme faisant parties de leur fortune privée et son soumis aux impôts cantonaux et communaux sur la fortune.

Les Actionnaires Commerciaux Résidents sont tenus de déclarer les actions comme faisant partie de leur fortune commerciale ou capital imposable, tel que défini, et sont soumis soit aux impôts cantonaux et communaux sur la fortune, soit à l'impôt annuel sur le capital.

4.12.2 Fiscalité française

- Personnes physiques résidentes fiscales en France détenant des actions de la Société dans le cadre de la gestion de leur patrimoine privé et ne réalisant pas d'opérations de bourse à titre habituel

PEA

GeNeuro étant une société de droit suisse, les Actions GeNeuro ne sont pas éligibles au titre des plans d'épargne en actions (PEA) soumis à la réglementation française.

Dividendes

Impôt sur le revenu et contributions additionnelles à cet impôt

Les dividendes distribués par la Société aux actionnaires fiscalement domiciliés en France seront soumis à l'impôt sur le revenu en France dans les conditions décrites ci-dessous.

Le montant brut des dividendes est pris en compte pour la détermination du revenu global de l'actionnaire imposable dans la catégorie des revenus de capitaux mobiliers, soumis à l'impôt sur le revenu au barème progressif, après application d'un abattement d'assiette non plafonné égal à 40 % du montant brut des dividendes en application de l'article 158 du Code général des impôts (« **CGI** »).

En application de l'article 25-A, 1 de la convention fiscale internationale conclue entre la France et la Suisse en date du 6 septembre 1966, telle que modifiée par les protocoles des 3 décembre 1969, 22 juillet 1997, 27 août 2009 et 25 juin 2014 (la « **Convention** »), la retenue à la source prélevée en Suisse sur ces dividendes, le cas échéant, n'est pas déductible du revenu imposable en France des porteurs d'actions de la Société. Toutefois, les porteurs d'actions de la Société auront droit à un crédit d'impôt imputable sur le montant de l'impôt dû en France au titre de cette retenue à la source en application de l'article 25-A, 1(b) de la Convention. Le montant de ce crédit d'impôt sera égal au montant de la retenue à la source prélevée en Suisse sur ces dividendes au taux réduit

prévu par la Convention (i.e., 15%), dans la limite du montant de l'impôt sur le revenu dû en France au titre de ces dividendes.

Le montant brut des dividendes reçus sera également inclus (avant application de l'abattement de 40 % susmentionné) dans le revenu fiscal de référence du contribuable, qui pourra être soumis, le cas échéant, à la contribution exceptionnelle sur les hauts revenus aux taux de 3 % ou de 4 %.

Prélèvement de 21 %

Sous réserve des exceptions visées ci-dessous, un prélèvement forfaitaire obligatoire non libératoire au taux de 21 % est dû sur les dividendes en application de l'article 117 quater du CGI, ce prélèvement constituant un acompte d'impôt sur le revenu qui s'impote sur l'impôt sur le revenu dû au titre de l'année au cours de laquelle il a été appliqué, l'excédent étant le cas échéant restitué au contribuable.

Ce prélèvement est (i) déduit à la source lorsque l'établissement payeur est établi dans un Etat membre de l'Union Européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen ayant conclu avec la France une convention d'assistance administrative en vue de lutter contre la fraude ou l'évasion fiscale, sous réserve que, dans ce dernier cas, le contribuable donne instruction en ce sens à l'établissement payeur, ou (ii) payé par le contribuable lui-même, au plus tard le 15 du mois suivant le paiement des revenus.

Toutefois, lorsque l'établissement payeur est établi hors de France, seules les personnes physiques qui appartiennent à un foyer fiscal dont le revenu fiscal de référence de l'avant-dernière année, tel que défini au 1^o du IV de l'article 1417 du CGI, est égal ou supérieur à 50.000 euros pour les contribuables célibataires, divorcés ou veufs, et à 75.000 euros pour les contribuables faisant l'objet d'une imposition commune, sont soumis à ce prélèvement.

Prélèvements sociaux

En outre, que le prélèvement de 21 % décrit ci-dessus soit ou non applicable, le montant brut des dividendes distribués par la Société sera également soumis en intégralité aux prélèvements sociaux au taux global de 15,5 %, se décomposant comme suit :

- la contribution sociale généralisée (CSG) au taux de 8,2 % dont 5,1 % sont déductibles du revenu imposable à l'impôt sur le revenu au titre de l'année du paiement de la CSG ;
- le prélèvement social de 4,5 % non déductible de l'assiette de l'impôt sur le revenu ;
- la contribution additionnelle au prélèvement social au taux de 0,3 %, non déductible de l'assiette de l'impôt sur le revenu ;
- le prélèvement social au taux de 2 %, non déductible de l'assiette de l'impôt sur le revenu ;
- la contribution pour le remboursement de la dette sociale (CRDS) au taux de 0,5 %, non déductible de l'assiette de l'impôt sur le revenu.

Les actionnaires sont invités à se rapprocher de leur conseiller fiscal habituel afin de déterminer les modalités déclaratives et de paiement du prélèvement de 21 % (le cas échéant) et des prélèvements sociaux qui leurs seront applicables.

Plus-values

Les plus-values nettes réalisées sur la cession d'actions de la Société au cours d'une année donnée seront imposables au barème progressif de l'impôt sur le revenu, après application le cas échéant des abattements d'assiette non plafonnés pour durée de détention prévus par l'article 150 0-D du CGI, étant précisé que ces abattements ne s'appliquent pas pour la détermination du revenu fiscal de référence et de la base d'imposition de la contribution exceptionnelle sur les hauts revenus.

Ces abattements sont actuellement de (i) 50 % du montant des plus-values nettes lorsque les actions cédées ont été détenues pendant au moins deux (2) ans et moins de huit (8) ans à la date de cession, ou (ii) 65 % du montant des plus-values nettes lorsque les actions cédées ont été détenues pendant au moins huit (8) ans à la date de cession. Aucun abattement n'est applicable en cas de cession au cours des deux (2) premières années de détention.

Par ailleurs, et sans qu'aucun abattement ne soit applicable, les plus-values réalisées lors de la cession d'actions de la Société seront également soumises aux prélèvements sociaux au taux global de 15,5 %, se décomposant comme suit :

- la contribution sociale généralisée (CSG) au taux de 8,2 % dont 5,1 % sont déductibles du revenu imposable à l'impôt sur le revenu au titre de l'année du paiement de la CSG ;
- le prélèvement social de 4,5 % non déductible de l'assiette de l'impôt sur le revenu ;
- la contribution additionnelle au prélèvement social au taux de 0,3 %, non déductible de l'assiette de l'impôt sur le revenu ;
- le prélèvement social au taux de 2 %, non déductible de l'assiette de l'impôt sur le revenu ;
- la contribution pour le remboursement de la dette sociale (CRDS) au taux de 0,5 %, non déductible de l'assiette de l'impôt sur le revenu.

Les moins-values réalisées lors de la cession d'actions de la Société au cours d'une année donnée seront imputables sur les plus-values de même nature réalisées au cours de cette même année ou des dix (10) années suivantes, les abattements prévus par l'article 150-0 D du CGI ne s'appliquant pas, en ce qui concerne l'impôt sur le revenu, aux moins-values de cession de titres.

Impôt de solidarité sur la fortune — ISF

Les actions de la Société détenues par des personnes physiques fiscalement domiciliées en France seront comprises dans leur patrimoine imposable à l'impôt de solidarité sur la fortune, le cas échéant.

Droits de succession et de donation

Il convient de noter que l'ancienne convention franco-suisse en matière d'impôts sur les successions, ayant été dénoncée par la France, a cessé de produire ses effets à compter du 1er janvier 2015.

Sous réserve d'une nouvelle convention ou d'autres stipulations conventionnelles éventuellement applicables (cas d'un bénéficiaire résidant dans un pays autre que la France ou la Suisse), les actions de la Société acquises auprès de personnes physiques qui sont résidentes fiscales en France par voie de succession ou de donation seront soumises aux droits de succession ou de donation en France. Et toute double imposition sera éliminée, le cas échéant, en imputant sur l'impôt français dû tout droit de succession ou de donation payé à l'étranger sur les actions de la Société (article 784 A du CGI).

- Personnes morales françaises assujetties à l'impôt sur les sociétés dans les conditions de droit commun

Dividendes

Les dividendes distribués par la Société aux actionnaires qui sont des personnes morales assujetties à l'impôt sur les sociétés en France, seront soumis à l'impôt sur les sociétés en France dans les conditions suivantes.

Le montant brut des dividendes reçus est compris dans le résultat imposable de ces actionnaires au taux de droit commun de l'impôt sur les sociétés de 33,1/3 %, majoré de (i) la contribution sociale de 3,3 % (article 235 ter ZC du CGI) calculée sur le montant de l'impôt sur les sociétés dû diminué d'un abattement qui ne peut excéder 763.000 euros par période de douze mois et de (ii) la contribution exceptionnelle de 10,7 % due temporairement au titre des exercices clos entre le 31 décembre 2011 et le 30 décembre 2016 par les sociétés réalisant un chiffre d'affaires supérieur à 250.000.000 euros (article 235 ter ZAA du CGI), calculée sur le montant de l'impôt sur les sociétés dû, déterminé avant imputation des réductions et crédits d'impôt et des créances fiscales de toute nature. Les PME respectant les conditions prévues à l'article 219, I-b du CGI bénéficient de plein droit d'un taux réduit de 15 % sur une fraction de leur bénéfice. Le montant du bénéfice imposable au taux de 15 % est limité à 38 120 € par période de douze mois. Ces sociétés sont également exonérées des contributions additionnelles susmentionnées.

Cependant, conformément aux dispositions des articles 145 et 216 du CGI, les personnes morales détenant au moins 5 % du capital social de la Société, peuvent bénéficier, sous certaines conditions (en particulier, le respect d'un délai de conservation de deux ans) et sur option, du régime des sociétés mères et filiales. En vertu de ce régime, les dividendes perçus par la société mère ne sont pas soumis à l'impôt sur les sociétés, à l'exception d'une quote-part pour frais et charges de 5 % du montant total de ces dividendes (incluant le crédit d'impôt, le cas échéant).

En application de l'article 25-A, 1 de la Convention, la retenue à la source prélevée en Suisse sur ces dividendes, le cas échéant, n'est pas déductible du revenu imposable en France des porteurs d'actions de la Société. Toutefois, les porteurs d'actions de la Société auront droit à un crédit d'impôt imputable sur le montant de l'impôt dû en France au titre de cette retenue à la source en application de l'article 25-A, 1(b) de la Convention. Le montant de ce crédit d'impôt sera égal au montant de la retenue à la source prélevée en Suisse sur ces dividendes au taux réduit prévu par la Convention (i.e., 15%), dans la limite du montant de l'impôt dû en France au titre de ces dividendes. Aucun crédit d'impôt ne sera accordé en vertu de la retenue à la source suisse sur des dividendes éligibles au régime des sociétés mères et filiales.

Plus-values

Les plus-values nettes réalisées et les moins-values nettes subies à l'occasion de la cession d'actions de la Société sont en principe comprises dans le résultat imposable à l'impôt sur les sociétés au taux de droit commun de 33,1/3 %, majoré le cas échéant de la contribution sociale de 3,3 % et de la contribution exceptionnelle de 10,7 %, dans les conditions susmentionnées.

Nonobstant ce qui précède, la plus-value nette de cession peut cependant être exonérée (régime spécifique des plus-values à long terme) en application des dispositions de l'article 219 I-a quinque du CGI si elle porte sur des actions ayant la nature de titres de participation au sens de l'article 219 I-a quinque du CGI, détenus depuis au moins deux (2) ans. Une quote-part pour frais et charges égale à 12 % du montant brut de la plus-value doit cependant être réintégrée dans le résultat imposable de la société cédante, soumis au taux de l'impôt sur les sociétés de droit commun, et aux contributions additionnelles applicables, tel que décrit ci-dessus.

Constituent notamment des titres de participation pour l'application de l'article 219-1 a quinque du CGI précité, les actions revêtant ce caractère au plan comptable et les titres ouvrant droit au régime fiscal des sociétés mères et filiales visés aux articles 145 et 216 du CGI, à l'exception des titres de sociétés à prépondérance immobilière.

- Droits d'enregistrement

Une cession des actions de la Société ne serait soumise au droit de vente en France que si elle est formalisée par un acte passé en France.

- Autres situations

Les actionnaires de la Société soumis à un régime d'imposition autre que ceux visés ci-dessus, notamment les contribuables dont les opérations portant sur des valeurs mobilières dépassent la simple gestion de portefeuille ou qui ont inscrit leurs actions à l'actif de leur bilan commercial, devront s'informer du régime fiscal s'appliquant à leur cas particulier auprès de leur conseiller fiscal habituel.

5 CONDITIONS DE L'OFFRE

5.1 Conditions de l'Offre, calendrier prévisionnel et modalités de souscription

5.1.1 *Conditions de l'Offre*

L'Offre (telle que définie ci-dessous) s'effectuera par la mise sur le marché d'un maximum de 2 450 000 Actions Nouvelles, pouvant être porté à un maximum de 2 817 500 Actions Nouvelles en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension et à un maximum de 3 240 125 Actions Nouvelles en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation.

Il est prévu que la diffusion des Actions Offertes soit réalisée dans le cadre d'une offre globale (l'**« Offre »**), comprenant :

- une offre au public en France réalisée sous la forme d'une offre à prix ouvert, principalement destinée aux personnes physiques (l'**« Offre à Prix Ouvert »** ou **« OPO »**) ;
- un placement global principalement destiné aux investisseurs institutionnels (le **« Placement Global »**) comportant :
 - un placement en France ; et
 - un placement privé international dans certains pays, y compris aux États-Unis d'Amérique en vertu de la Règle 144A du US Securities Act de 1933, tel qu'amendé (le **« Securities Act »**), ou de toute autre exemption aux obligations d'enregistrement prévues par le Securities Act, et à l'extérieur des États-Unis d'Amérique en vertu de la Regulation S du Securities Act.

La diffusion des actions dans le public en France aura lieu conformément aux dispositions des articles P 1.2.1 et suivants du livre II des règles de marché d'Euronext relatif aux règles particulières applicables aux marchés réglementés français. La répartition des Actions Offertes entre le Placement Global, d'une part, et l'OPO, d'autre part, sera effectuée en fonction de la nature et de l'importance de la demande dans le respect des principes édictés par l'article 315-35 du règlement général de l'AMF. Si la demande exprimée dans le cadre de l'OPO le permet, le nombre d'actions allouées en réponse aux ordres émis dans le cadre de l'OPO sera au moins égal à 10 % des Actions Nouvelles (avant exercice éventuel de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation). Si la demande dans le cadre de l'OPO est inférieure à 10 % des Actions Nouvelles (avant exercice éventuel de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation), le solde des Actions Nouvelles non alloué dans le cadre de l'OPO sera offert dans le cadre du Placement Global.

En fonction de l'importance de la demande exprimée dans le cadre de l'Offre, le nombre initial d'Actions Nouvelles pourra être augmenté de 15%, soit un maximum de 367 500 Actions Nouvelles (la **« Clause d'Extension »**). L'exercice éventuel de la Clause d'Extension sera décidé par le président directeur général qui fixera, après avoir obtenu l'accord du conseil d'administration, les modalités définitives de l'Offre, soit selon le calendrier indicatif, le 14 avril 2016.

La Société consentra aux Garants, une Option de Surallocation permettant la souscription d'un nombre d'Actions Nouvelles Supplémentaires représentant un maximum de 15 % du nombre d'Actions Nouvelles, après exercice éventuel de la Clause d'Extension, soit un maximum de 422 625 Actions Nouvelles Supplémentaires en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension. L'Option de Surallocation sera exerçable par les Chefs de File et Teneurs de Livre Associés du 14 avril au 13 mai 2016 (inclus).

Calendrier indicatif

30 mars 2016	Visa de l'AMF sur le Prospectus
31 mars 2016	Diffusion du communiqué de presse annonçant l'Offre
	Diffusion de l'avis d'Euronext relatif à l'ouverture de l'OPO
	Ouverture de l'OPO et du Placement Global
13 avril 2016	Clôture de l'OPO à 17 heures (heure de Paris) pour les souscriptions aux guichets et à 20 heures (heure de Paris) pour celles par Internet.
14 avril 2016	Clôture du Placement Global à 12 heures (heure de Paris) (sauf clôture anticipée)
	Fixation du Prix de l'Offre et exercice éventuel de la Clause d'Extension
	Signature du Contrat de Garantie
	Assemblée générale de la Société décidant l'émission des Actions Nouvelles et autorisant le conseil d'administration à émettre des Actions Nouvelles Supplémentaires en cas d'exercice ultérieur de l'Option de Surallocation
	Diffusion du communiqué de presse indiquant le Prix de l'Offre, le nombre définitif d'Actions Nouvelles offertes et le résultat de l'Offre
	Diffusion de l'avis d'Euronext relatif au résultat de l'Offre
	Première cotation des actions de la Société sur Euronext Paris
	Début de la période de stabilisation éventuelle
15 avril 2016	Début des négociations des actions de la Société sur Euronext Paris sous forme de promesses d'actions sur une ligne de cotation intitulée « GENEURO AIW » jusqu'au 18 avril 2016 inclus
18 avril 2016	Règlement-livraison de l'OPO et du Placement Global
19 avril 2016	Début des négociations des actions de la Société sur Euronext Paris sur une ligne unique de cotation intitulée « GENEURO »
13 mai 2016	Date limite d'exercice de l'Option de Surallocation
	Fin de la période de stabilisation éventuelle

5.1.2 *Montant de l'Offre*

Voir la section 8 « Dépenses liées à l'Offre » de la seconde partie du Prospectus.

5.1.3 *Procédure et période de l'Offre*

5.1.3.1 *Caractéristiques principales de l'Offre à Prix Ouvert*

Durée de l'OPO

L'OPO débutera le 31 mars 2016 et prendra fin le 13 avril 2016 à 17 heures (heure de Paris) pour les souscriptions aux guichets et à 20 heures (heure de Paris) pour les souscriptions par Internet, si cette possibilité leur est donnée par leur intermédiaire financier. La date de clôture de l'OPO pourrait être modifiée (voir le paragraphe 5.3.2 de la seconde partie du Prospectus).

Nombre d'actions offertes dans le cadre de l'OPO

Un minimum de 10% du nombre d'Actions Nouvelles (avant exercice éventuel de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation) sera offert dans le cadre de l'OPO. En conséquence, si la demande exprimée dans le cadre de l'OPO le permet, le nombre d'actions allouées en réponse aux ordres émis dans le cadre de l'OPO sera au moins égal à 10% des Actions Nouvelles.

Le nombre d'Actions Offertes dans le cadre de l'OPO pourra être augmenté ou diminué conformément aux modalités détaillées au paragraphe 5.1.1 de la seconde partie du Prospectus.

Personnes habilitées, réception et transmission des ordres

Les personnes habilitées à émettre des ordres dans le cadre de l’OPO sont les personnes physiques de nationalité française ou résidentes en France ou ressortissantes de l’un des États partie à l’accord et au protocole de l’Espace Économique Européen (États membres de l’Union européenne, Islande, Norvège et Liechtenstein, ci-après les « **États appartenant à l’EEE** »), les fonds communs de placement ou les personnes morales françaises ou ressortissantes de l’un des États appartenant à l’EEE qui ne sont pas, au sens de l’article L. 233-3 du code de commerce, sous contrôle d’entités ou de personnes ressortissantes d’États autres que les États appartenant à l’EEE, ainsi que les associations et clubs d’investissement domiciliés en France ou dans des États appartenant à l’EEE et dont les membres sont ressortissants français ou de l’un des États appartenant à l’EEE, sous réserve des stipulations figurant au paragraphe 5.2.1 de la seconde partie du Prospectus. Les autres personnes devront s’informer sur les restrictions locales de placement comme indiqué au paragraphe 5.2.1 de la seconde partie du Prospectus.

Les personnes physiques, les personnes morales et les fonds communs de placement ne disposant pas en France de comptes permettant la souscription d’actions dans le cadre de l’OPO devront à cette fin ouvrir un tel compte chez un intermédiaire habilité lors de la passation de leurs ordres.

L’ordre de souscription devra être signé par le donneur d’ordres ou son représentant ou, en cas de gestion sous mandat, son mandataire. Dans ce dernier cas, le gestionnaire devra :

- soit disposer d’un mandat prévoyant des stipulations spécifiques aux termes desquelles son client s’est engagé, dans le cadre d’opérations où chaque investisseur n’est autorisé à passer qu’un seul ordre, à ne pas passer d’ordres sans avoir demandé et obtenu une confirmation écrite du gestionnaire qu’il n’a pas passé un ordre portant sur les mêmes titres dans le cadre du mandat de gestion ;
- soit mettre en place toute autre mesure raisonnable visant à prévenir les ordres multiples (par exemple, information du client par le gestionnaire qu’il a passé un ordre pour son compte et qu’en conséquence, le client ne peut passer directement un ordre de même nature sans l’avoir informé par écrit, avant la clôture de l’opération, de sa décision afin que le gestionnaire puisse annuler l’ordre correspondant).

Catégories d’ordres susceptibles d’être émis en réponse à l’OPO

Les personnes désireuses de participer à l’OPO devront déposer leurs ordres auprès d’un intermédiaire financier habilité en France, au plus tard le 13 avril 2016 à 17 heures (heure de Paris) pour les souscriptions aux guichets et à 20 heures (heure de Paris) pour les souscriptions par Internet, si cette possibilité leur est donnée par leur intermédiaire financier.

Ordres A

En application de l’article P 1.2.16 du livre II des règles de marché d’Euronext relatif aux règles particulières applicables aux marchés réglementés français, les ordres seront décomposés en fonction du nombre de titres demandés :

- fraction d’ordre A1 : de 1 action jusqu’à 250 actions inclus ; et
- fraction d’ordre A2 : au-delà de 250 actions.

L’avis de résultat de l’OPO qui sera diffusé par Euronext indiquera les réductions éventuelles appliquées aux ordres, étant précisé que les fractions d’ordre A1 bénéficieront d’un traitement préférentiel par rapport aux fractions d’ordre A2 dans le cas où tous les ordres ne pourraient pas être entièrement satisfaits.

Il est par ailleurs précisé que :

- chaque ordre doit porter sur un nombre minimum de 1 action ;
- un même donneur d’ordres ne pourra émettre qu’un seul ordre ; cet ordre ne pourra être dissocié entre plusieurs intermédiaires financiers et devra être confié à un seul intermédiaire financier ;
- chaque membre d’un foyer fiscal pourra transmettre un ordre. L’ordre d’un mineur sera formulé par son représentant légal ; chacun de ces ordres bénéficiera des avantages qui lui sont normalement attachés ; en cas de réduction, celle-ci s’appliquera séparément aux ordres de chacun desdits membres du foyer fiscal ;
- aucun ordre ne pourra porter sur un nombre d’actions représentant plus de 20 % du nombre d’actions offertes dans le cadre de l’OPO ;
- les ordres pourront être servis avec réduction, suivant les modalités définies ci-dessous ;

- au cas où l’application du ou des taux de réduction n’aboutirait pas à l’attribution d’un nombre entier d’actions, ce nombre serait arrondi au nombre entier inférieur ;
- les ordres seront exprimés en nombre d’actions sans indication de prix et seront réputés stipulés au Prix de l’Offre ; et
- les conditions de révocabilité des ordres sont précisées au paragraphe 5.3.2 de la seconde partie du Prospectus.

Les intermédiaires financiers habilités en France transmettront à Euronext les ordres, selon le calendrier et les modalités précisées dans l’avis d’ouverture de l’OPO qui sera diffusé par Euronext.

Il est rappelé que les ordres seraient nuls si le communiqué de presse de la Société indiquant les modalités définitives du Placement Global et de l’OPO n’était pas diffusé.

Réduction des ordres

Les fractions d’ordres A1 sont prioritaires par rapport aux fractions d’ordres A2. Un taux de réduction pouvant aller jusqu’à 100 % peut être appliqué aux fractions d’ordres A2 pour servir les fractions d’ordres A1.

Les réductions seront effectuées de manière proportionnelle au sein de chaque catégorie d’ordre. Dans le cas où l’application des modalités de réduction aboutirait à un nombre non entier d’actions, ce nombre serait arrondi au nombre entier immédiatement inférieur.

Révocation des ordres

Les ordres de souscription reçus des particuliers par Internet dans le cadre de l’OPO seront révocables, par Internet, jusqu’à la clôture de l’OPO, le 13 avril 2016 à 20 heures (heure de Paris). Il appartient aux investisseurs de se rapprocher de leur intermédiaire financier afin de vérifier, d’une part, les modalités de révocation des ordres passés par Internet et, d’autre part, si les ordres transmis par d’autres canaux sont révocables et dans quelles conditions.

Par ailleurs, les dispositions applicables en cas de modification à la hausse de la borne supérieure de la fourchette indicative de Prix de l’Offre ou en cas de fixation du Prix de l’Offre au-dessus de la borne supérieure de la fourchette indicative de Prix de l’Offre sont décrites au paragraphe 5.3.2.3 de la seconde partie du Prospectus.

Résultat de l’OPO

Le résultat de l’OPO fera l’objet d’un communiqué de presse de la Société et d’un avis d’Euronext dont la diffusion est prévue le 14 avril 2016, sauf clôture anticipée auquel cas la diffusion du communiqué et de l’avis devrait intervenir, le lendemain du jour de la clôture de l’Offre.

Cet avis précisera le taux de réduction éventuellement appliqué aux ordres.

5.1.3.2 Caractéristiques principales du Placement Global

Durée du Placement Global

Le Placement Global débutera le 31 mars 2016 et prendra fin le 14 avril 2016 à 12 heures (heure de Paris). En cas de prorogation de la date de clôture de l’OPO (voir le paragraphe 5.3.2 de la seconde partie du Prospectus), la date de clôture du Placement Global pourra être prorogée corrélativement.

Le Placement Global pourra être clos par anticipation sans préavis (voir le paragraphe 5.3.2 de la seconde partie du Prospectus).

Personnes habilitées à émettre des ordres dans le cadre du Placement Global

Le Placement Global sera effectué principalement auprès d’investisseurs institutionnels en France et hors de France, y compris aux États-Unis d’Amérique selon la Règle 144A du Securities Act et à l’extérieur des États-Unis d’Amérique en vertu de la Regulation S du Securities Act.

Ordres susceptibles d’être émis dans le cadre du Placement Global

Les ordres seront exprimés en nombre d’actions ou en montant demandés. Ils pourront comprendre des conditions relatives au prix.

Réception et transmission des ordres susceptibles d'être émis dans le cadre du Placement Global

Pour être pris en compte, les ordres émis dans le cadre du Placement Global devront être reçus par l'un ou plusieurs Chefs de File et Teneurs de Livre Associés au plus tard le 14 avril 2016 à 12 heures (heure de Paris), sauf clôture anticipée.

Seuls les ordres à un prix exprimé en euros, supérieur ou égal au Prix de l'Offre, qui sera fixé dans le cadre du Placement Global dans les conditions indiquées au paragraphe 5.3.1 de la seconde partie du Prospectus, seront pris en considération dans la procédure d'allocation.

Réduction des ordres

Les ordres émis dans le cadre du Placement Global pourront faire l'objet d'une réduction totale ou partielle.

Révocation des ordres

Tout ordre émis dans le cadre du Placement Global pourra être révoqué auprès des Garants ayant reçu cet ordre et ce jusqu'au 14 avril 2016 à 12 heures (heure de Paris), sauf clôture anticipée ou prorogation (voir le paragraphe 5.3.2.4 – « Clôture anticipée ou prorogation de l'Offre » de la seconde partie du Prospectus).

Résultat du Placement Global

Le résultat du Placement Global fera l'objet d'un communiqué de presse de la Société et d'un avis d'Euronext dont la diffusion est prévue le 14 avril 2016, sauf clôture anticipée ou prorogation (voir le paragraphe 5.3.2.4 – « Clôture anticipée ou prorogation de l'Offre » de la seconde partie du Prospectus), auquel cas la diffusion du communiqué et de l'avis devrait intervenir, le lendemain du jour de la clôture de l'Offre.

5.1.4 Révocation ou suspension de l'Offre

Dans l'hypothèse où la demande se révèlerait insuffisante et où il serait décidé de réduire la taille de l'Offre, l'émission initialement envisagée dans le cadre de l'Offre pourrait être limitée aux souscriptions reçues.

Par ailleurs, l'Offre sera réalisée sous réserve que le Contrat de Garantie visé au paragraphe 5.4.3 de la seconde partie du Prospectus soit signé et ne soit pas résilié au plus tard à la date de règlement-livraison des Actions Nouvelles, et de la constatation par le conseil d'administration de la Société de la réception par la Société d'une attestation d'un établissement bancaire attestant de la réception de la totalité du prix d'émission des Actions Nouvelles émises.

Dans l'hypothèse où le Contrat de Garantie ne serait pas signé, l'opération d'introduction en bourse et l'Offre seraient rétroactivement annulées.

Dans l'hypothèse où le Contrat de Garantie serait résilié ou le conseil d'administration de la Société ne constaterait pas la réception par la Société d'une attestation d'un établissement bancaire attestant de la réception de la totalité du prix d'émission des Actions Nouvelles émises et souscrites le 14 avril 2016, les ordres de souscription passés avant la date de règlement-livraison et l'Offre seraient rétroactivement annulés. Plus précisément :

- l'OPO, le Placement Global ainsi que l'ensemble des ordres passés dans ce cadre, seraient annulés de façon rétroactive ;
- ni les Actions Existantes, ni les Actions Nouvelles ne seraient admises aux négociations sur Euronext Paris ;
- L'ensemble des négociations sur les actions intervenues jusqu'à (et y compris) la date de règlement-livraison seraient annulées de façon rétroactive et devraient être dénoncées, chaque investisseur faisant son affaire personnelle du manque à gagner et des coûts, résultant, le cas échéant, d'une telle annulation.

En cas de non-signature ou de résiliation du Contrat de Garantie ou de non réception par le conseil d'administration de la Société d'une attestation d'un établissement bancaire attestant de la réception de la totalité du prix d'émission des Actions Nouvelles émises et souscrites le 14 avril 2016, cette information fera l'objet d'un communiqué de presse diffusé par la Société et d'un avis diffusé par Euronext. Conformément à la section 6801/2 des règles de marché harmonisées d'Euronext, Euronext ne pourra être tenue responsable pour toute perte subie par toute personne qui résulterait du retrait de l'Offre par la Société et de l'annulation consécutive des transactions.

5.1.5 *Réduction des ordres*

Voir le paragraphe 5.1.3 de la seconde partie du Prospectus pour une description de la réduction des ordres émis dans le cadre de l'Offre.

5.1.6 *Nombre minimal ou maximal d'actions sur lequel peut porter un ordre*

Voir le paragraphe 5.1.3 de la seconde partie du Prospectus pour le détail des nombres minimal ou maximal d'actions sur lesquelles peuvent porter les ordres émis dans le cadre de l'OPO.

Il n'y a pas de montant minimal et maximal des ordres émis dans le cadre du Placement Global.

5.1.7 *Révocation des ordres*

Voir respectivement les paragraphes 5.1.3.1 et 5.1.3.2 de la seconde partie du Prospectus pour une description de la révocation des ordres émis dans le cadre de l'OPO et du Placement Global.

5.1.8 *Versements des fonds et modalités de délivrance des Actions Offertes*

Le prix des Actions Nouvelles souscrites (voir le paragraphe 5.3.1.1 de la seconde partie du Prospectus) dans le cadre de l'Offre devra être versé comptant par les donneurs d'ordres au plus tard à la date de règlement-livraison de l'Offre, soit, selon le calendrier indicatif, le 18 avril 2016.

Les actions seront enregistrées au compte des donneurs d'ordres dès que possible à compter de la diffusion de l'avis de résultat de l'Offre par Euronext soit, selon le calendrier indicatif, à partir du 14 avril 2016 et au plus tard à la date de règlement-livraison soit, selon le calendrier indicatif, le 18 avril 2016.

Le règlement des fonds à la Société correspondant à l'émission des Actions Nouvelles Supplémentaires dans le cadre de l'Option de Surallocation est prévu au plus tard le deuxième jour ouvré suivant la date d'exercice de l'Option de Surallocation.

5.1.9 *Publication des résultats de l'Offre*

Les résultats et les modalités définitives de l'Offre feront l'objet d'un communiqué de presse de la Société et d'un avis d'Euronext dont la diffusion est prévue le 14 avril 2016, sauf clôture anticipée (étant précisé toutefois que la durée de l'OPO ne pourra être inférieure à trois jours de bourse - voir le paragraphe 5.3.2 de la seconde partie du Prospectus) auquel cas la diffusion du communiqué et de l'avis devrait intervenir, le lendemain du jour de la clôture de l'Offre.

5.1.10 *Droits préférentiels de souscription*

L'augmentation de capital réalisée dans le cadre de l'Offre sera réalisée avec renonciation au droit préférentiel de souscription.

5.2 *Plan de distribution et allocation des valeurs mobilières*

5.2.1 *Catégorie d'investisseurs potentiels – Pays dans lesquels l'offre sera ouverte – Restrictions applicables à l'Offre*

5.2.1.1 *Catégorie d'investisseurs potentiels et pays dans lesquels l'Offre sera ouverte*

L'Offre comprend :

- un Placement Global principalement destiné aux investisseurs institutionnels comportant :
 - un placement en France ; et
 - un placement privé international dans certains pays, y compris aux États-Unis d'Amérique en vertu de la Règle 144A du US Securities Act de 1933, tel que modifié (le « Securities Act »), ou de toute autre exemption aux obligations d'enregistrement prévues par le Securities Act, et en dehors des États-Unis d'Amérique en vertu de la Regulation S du Securities Act ;
- une offre au public en France réalisée sous la forme d'une OPO principalement destinée aux personnes physiques.

5.2.1.2 Restrictions applicables à l'Offre

La diffusion du présent Prospectus, du résumé ou de tout autre document ou information relatifs aux opérations prévues par le présent document ou l'offre ou la vente ou la souscription des actions de la Société peuvent, dans certains pays, y compris les États-Unis d'Amérique, faire l'objet d'une réglementation spécifique. Les personnes en possession des documents susvisés doivent s'informer des éventuelles restrictions découlant de la réglementation locale et s'y conformer. Les intermédiaires habilités ne pourront accepter aucun ordre émanant de clients ayant une adresse située dans un pays ayant instauré de telles restrictions et les ordres correspondants seront réputés être nuls et non avenus. Toute personne (y compris les *trustees* et les *nominees*) recevant le Prospectus, son résumé ou tout autre document ou information relatifs à l'Offre, ne doit le distribuer ou le faire parvenir dans de tels pays qu'en conformité avec les lois et réglementations qui y sont applicables. Toute personne qui, pour quelque cause que ce soit, transmettrait ou permettrait la transmission des documents susvisés dans de tels pays, doit attirer l'attention du destinataire sur les stipulations de la présente section.

Le présent Prospectus, son résumé et les autres documents relatifs aux opérations prévues par le présent document ne constituent pas une offre de vente ou une sollicitation d'une offre de souscription de valeurs mobilières dans tout pays dans lequel une telle offre ou sollicitation serait illégale. Le présent Prospectus n'a fait l'objet d'aucun enregistrement ou visa en dehors de la France.

Les Garants n'offriront les actions à la vente qu'en conformité avec les lois et règlements en vigueur dans les pays où ils feront cette offre de vente.

5.2.1.2.1 Restrictions concernant les États-Unis d'Amérique

Les actions de la Société n'ont pas été et ne seront enregistrées au sens du Securities Act, ni auprès d'une quelconque autorité de régulation d'un État ou d'une autre juridiction aux États-Unis d'Amérique. En conséquence, les actions de la Société ne peuvent être offertes, vendues, nanties, livrées ou autrement cédées ou transférées de quelque manière que ce soit aux États-Unis d'Amérique qu'à travers un régime d'exonération prévu par ledit Securities Act et dans le respect de la réglementation applicable dans les différents États. Par conséquent, les actions ne sont offertes et vendues qu'à des investisseurs qualifiés (« *qualified institutional buyers* » (QIBs)) tels que définis par la Règle 144A du Securities Act et en dehors des États-Unis d'Amérique dans le cadre d'opérations extra-territoriales (offshore transactions), conformément à la Regulation S du Securities Act.

Le présent Prospectus, son résumé et tout autre document établi dans le cadre de l'Offre ne doivent pas être distribués aux États-Unis d'Amérique.

5.2.1.2.2 Restrictions concernant les États de l'Espace Économique Européen (autres que la France)

S'agissant des États membres de l'Espace Économique Européen autres que la France (les « **Etats Membres** ») ayant transposé la Directive Prospectus, aucune action n'a été entreprise et ne sera entreprise à l'effet de permettre une offre au public des actions de la Société rendant nécessaire la publication d'un prospectus dans l'un ou l'autre des Etats Membres. Par conséquent, les actions de la Société peuvent être offertes dans les États membres uniquement :

- à des investisseurs qualifiés, tels que définis par la Directive Prospectus ;
- à moins de 100, ou si l'Etat Membre a transposé la disposition concernée de la Directive Prospectus Modificative, 150 personnes physiques ou morales (autres que des investisseurs qualifiés tels que définis dans la Directive Prospectus Modificative) par Etat Membre ; ou
- dans des circonstances entrant dans le champ d'application de l'article 3(2) de la Directive Prospectus.

Pour les besoins du présent paragraphe, (i) l'expression « offre au public des actions » dans un Etat membre donné signifie toute communication adressée à des personnes, sous quelque forme et par quelque moyen que ce soit, et présentant une information suffisante sur les conditions de l'offre et sur les valeurs mobilières objet de l'offre, pour permettre à un investisseur de décider d'acheter ou de souscrire ces valeurs mobilières, telle que cette définition a été, le cas échéant, modifiée dans l'Etat Membre considéré, (ii) l'expression « Directive Prospectus » signifie la Directive 2003/71/CE du 4 novembre 2003, telle que transposée dans l'Etat Membre (telle que modifiée, y compris par la Directive Prospectus Modificative dès lors que celle-ci aura été transposée par chaque Etat Membre) et (iii) l'expression « Directive Prospectus Modificative » signifie la Directive 2010/73/UE du Parlement européen et du Conseil du 24 novembre 2010.

Ces restrictions de vente concernant les États membres s'ajoutent à toute autre restriction de vente applicable dans les États membres ayant transposé la Directive Prospectus.

5.2.1.2.3 Restrictions concernant le Royaume-Uni

Chaque Garant reconnaît et garantit, chacun en ce qui le concerne que, le Prospectus est distribué et destiné uniquement aux personnes qui (i) sont situées en dehors du Royaume-Uni, (ii) sont des « *investment professionals* » (à savoir des personnes ayant une expérience professionnelle en matière d'investissement) selon l'article 19(5) du Financial Services and Markets Act 2000 (Financial Promotion) (le « **FSMA** ») Order 2005 (l'**« Ordre »**), (iii) sont des « *high net worth entities* » ou toute autre personne entrant dans le champ d'application de l'article 49(2) (a) à (d) de l'Ordre (« *high net worth companies* », « *unincorporated associations* », etc.) ou (iv) sont des personnes auxquelles une invitation ou une incitation à s'engager dans une activité d'investissement (au sens de l'article 21 du FSMA) peut être légalement communiquée ou transmise (ci-après dénommées ensemble les « **Personnes Qualifiées** »). Toute invitation, offre ou accord de souscription des actions de la Société ne pourront être proposé ou conclu qu'avec des Personnes Qualifiées. Les actions de la Société visées dans le Prospectus ne pourront être offertes au profit de personnes situées au Royaume-Uni autres que des Personnes Qualifiées. Toute personne autre qu'une Personne Qualifiée ne devra pas agir ou se fonder sur le Prospectus ou l'une quelconque de ses dispositions. Les personnes en charge de la diffusion du Prospectus doivent se conformer aux conditions légales de la diffusion du Prospectus.

5.2.1.2.4 Restrictions concernant l'Australie, le Canada et le Japon

Les Actions Offertes ne pourront être offertes ou vendues en Australie, au Canada et au Japon.

5.2.2 *Intention de souscription des principaux actionnaires de la Société ou des membres de ses organes d'administration, de direction ou de surveillance ou de quiconque entendrait passer un ordre de souscription de plus de 5 %*

Institut Mérieux et Servier International B.V. (société détenue à 100% par Servier) se sont respectivement engagés à placer un ordre de souscription portant :

- pour Servier International B.V., sur (i) 209 691 Actions Nouvelles (soit 8,56% du nombre d'Actions Nouvelles initialement offertes avant exercice éventuel de la Clause d'Extension), ce nombre étant augmenté (ii) en cas d'exercice de la Clause d'Extension, d'un nombre d'actions égal à 8,56% du nombre d'Actions Nouvelles effectivement émises dans le cadre d'un tel exercice (soit au total un montant maximum d'environ 3,85 millions d'euros) ; et,

- pour l'Institut Mérieux, sur le nombre d'Actions Nouvelles offertes correspondant à un montant total de 6,5 millions d'euros (soit environ 18,6% du montant brut de l'Offre (hors exercice de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation) sur la base d'un prix égal au point médian de la fourchette de prix indicative du Prix de l'Offre, soit 14,30 euros).

Ces ordres ont vocation à être servis en priorité et intégralement, étant précisé qu'ils pourraient néanmoins être réduits dans le respect des principes d'allocation usuels (principalement dans l'hypothèse où les souscriptions recueillies dans le cadre de l'Offre seraient très supérieures au nombre des Actions Offertes).

A la connaissance de la Société, à la date du visa sur le Prospectus, aucun autre de ses principaux actionnaires et membres du Conseil d'administration, n'a l'intention de passer d'ordres de souscription dans le cadre de l'Offre.

Aucune autre personne n'a l'intention, à la connaissance de la Société, de passer un ordre de souscription de plus de 5%.

5.2.3 *Information pré-allocation*

Ces informations figurent aux paragraphes 5.1.1 et 5.1.3 de la seconde partie du Prospectus.

5.2.4 *Notification aux souscripteurs*

Dans le cadre de l'OPO, les investisseurs ayant passé des ordres de souscription seront informés de leurs allocations par leur intermédiaire financier.

Dans le cadre du Placement Global, les investisseurs ayant passé des ordres de souscription seront informés de leurs allocations par les Chefs de File et Teneurs de Livre Associés.

5.2.5 *Clause d'Extension*

En fonction de l'importance de la demande, la Société pourra, en accord avec les Chefs de File et Teneurs de Livre Associés, décider d'augmenter le nombre d'Actions Nouvelles initialement offertes d'un maximum de 15%, soit un maximum de 367 500 Actions Nouvelles.

La décision d'exercer la Clause d'Extension sera prise au moment de la fixation du Prix de l'Offre par le conseil d'administration, prévue selon le calendrier indicatif le 14 avril 2016 et sera mentionnée dans le communiqué de la Société et l'avis d'Euronext annonçant le résultat de l'Offre.

5.2.6 *Option de Surallocation*

Afin de couvrir d'éventuelles surallocations, la Société consentira aux Garants une option de surallocation (l'**« Option de Surallocation »**) permettant de souscrire des actions nouvelles supplémentaires dans la limite de 15% du nombre d'Actions Nouvelles, après éventuel exercice de la Clause d'Extension, soit, un maximum de 422 625 Actions Nouvelles Supplémentaires en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension.

Cette Option de Surallocation pourra être exercée par les Garants en une seule fois à tout moment, en tout ou partie, pendant une période de trente jours calendaires à compter du jour de la fixation du Prix de l'Offre soit, à titre indicatif, au plus tard le 13 mai 2016 (inclus).

En cas d'exercice de l'Option de Surallocation, l'information relative à cet exercice et au nombre d'Actions Nouvelles Supplémentaires à émettre serait portée à la connaissance du public au moyen d'un communiqué diffusé par la Société.

5.3 *Fixation du prix*

5.3.1 *Méthode de fixation du prix*

5.3.1.1 *Prix des Actions Offertes*

Le prix des actions offertes dans le cadre de l'Offre à Prix Ouvert sera égal au prix des actions offertes dans le cadre du Placement Global (le **« Prix de l'Offre »**).

Il est prévu que le Prix de l'Offre soit fixé le 14 avril 2016 par le conseil d'administration de la Société, étant précisé que cette date pourrait être reportée ou avancée comme indiqué au paragraphe 5.3.2 de la seconde partie du Prospectus.

Le Prix de l'Offre résultera de la confrontation de l'offre des actions dans le cadre du Placement Global et des demandes émises par les investisseurs selon la technique dite de « construction du livre d'ordres » telle que développée par les usages professionnels.

Cette confrontation sera effectuée notamment sur la base des critères de marché suivants :

- capacité des investisseurs retenus à assurer un développement ordonné du marché secondaire ;
- ordre d'arrivée des demandes des investisseurs ;
- quantité demandée ; et
- sensibilité au prix des demandes exprimées par les investisseurs.

5.3.1.2 *Fourchette indicative du prix de l'Offre*

Le Prix de l'Offre pourrait se situer dans une fourchette comprise entre 12,65 euros et 15,95 euros par action. Cette fourchette pourra être modifiée à tout moment jusqu'au (et y compris le) jour prévu pour la clôture de l'Offre dans les conditions prévues au paragraphe 5.3.2 de la seconde partie du Prospectus. Cette information est donnée à titre purement indicatif et ne préjuge en aucun cas du Prix de l'Offre qui pourra être fixé en dehors de cette fourchette dans les conditions précisées au paragraphe 5.3.2 de la seconde partie du Prospectus.

5.3.2 Procédure de publication du Prix de l'Offre et des modifications des paramètres de l'Offre

5.3.2.1 Date de fixation du Prix de l'Offre – modification éventuelle du calendrier

Il est prévu que le Prix de l'Offre soit fixé le 14 avril 2016, étant précisé que cette date pourrait être reportée si les conditions de marché et les résultats de la construction du livre d'ordres ne permettaient pas de fixer le Prix de l'Offre dans des conditions satisfaisantes (voir le paragraphe 5.3.2.4 de la seconde partie du Prospectus). Dans ce cas, la nouvelle date prévue pour la détermination du Prix de l'Offre fera l'objet d'un avis diffusé par Euronext et d'un communiqué de presse diffusé par la Société.

Les ordres émis dans le cadre de l'Offre à Prix Ouvert avant la diffusion du communiqué de presse de la Société et de l'avis d'Euronext susvisés seront maintenus sauf s'ils ont été expressément révoqués avant la date de clôture de l'Offre à Prix Ouvert (inclus).

5.3.2.2 Publication du Prix de l'Offre et du nombre d'Actions Offertes

Le Prix de l'Offre et le nombre définitif d'Actions Offertes seront portés à la connaissance du public par un communiqué de presse diffusé par la Société et par un avis diffusé par Euronext prévus le 14 avril 2016 selon le calendrier indicatif, sauf fixation anticipée du Prix de l'Offre auquel cas la diffusion du communiqué et de l'avis devrait intervenir au plus tard le lendemain du jour de la fixation du Prix de l'Offre.

5.3.2.3 Modification de la fourchette, fixation du Prix de l'Offre en dehors de la fourchette et modification du nombre d'Actions Nouvelles

Modifications donnant lieu à révocabilité des ordres émis dans le cadre de l'OPO

En cas de modification à la hausse de la borne supérieure de la fourchette de Prix de l'Offre ou en cas de fixation du Prix de l'Offre au-dessus de la borne supérieure de la fourchette de Prix de l'Offre (initiale ou, le cas échéant, modifiée), la procédure suivante s'appliquera :

- Publication des modifications : les nouvelles modalités de l'Offre seront portées à la connaissance du public au moyen d'un communiqué de presse diffusé par la Société et d'un avis diffusé par Euronext. Le communiqué de presse de la Société et l'avis d'Euronext susvisés indiqueront la nouvelle fourchette de Prix de l'Offre et, le cas échéant, le nouveau calendrier, avec la nouvelle date de clôture de l'OPO, la nouvelle date prévue pour la fixation du Prix de l'Offre et la nouvelle date de règlement-livraison.
- Date de clôture de l'OPO : la date de clôture de l'OPO sera reportée ou une nouvelle période de participation à l'OPO sera ouverte, selon le cas, de telle sorte qu'il s'écoule au moins deux jours de bourse entre la date de diffusion du communiqué de presse susvisé et la nouvelle date de clôture de l'OPO (inclus).
- Révocabilité des ordres émis dans le cadre de l'OPO : tous les ordres émis dans le cadre de l'OPO avant la diffusion du communiqué de presse susvisé seront maintenus sauf s'ils ont été expressément révoqués avant la nouvelle date de clôture de l'OPO inclus. De nouveaux ordres pourront être émis jusqu'à la nouvelle date de clôture de l'OPO inclus dont les conditions de révocabilité sont décrites au paragraphe 5.1.3.1 de la seconde partie du Prospectus.

Modifications ne donnant pas lieu à révocabilité des ordres émis dans le cadre de l'OPO

Le Prix de l'Offre pourrait être librement fixé en-dessous de la borne inférieure de la fourchette indicative de Prix de l'Offre ou la fourchette pourrait être modifiée librement à la baisse. Le Prix de l'Offre ou la nouvelle fourchette indicative de prix serait alors communiqué au public dans les conditions prévues au paragraphe 5.3.2.2 de la seconde partie du Prospectus en l'absence d'impact significatif sur les autres caractéristiques de l'Offre.

En conséquence, si la fixation du Prix de l'Offre en-dessous de la borne inférieure de la fourchette indicative de Prix de l'Offre ou si la modification à la baisse de la fourchette de Prix de l'Offre n'avait pas d'impact significatif sur les autres caractéristiques de l'Offre, le Prix de l'Offre serait porté à la connaissance du public par le communiqué de presse de la Société et l'avis d'Euronext visés au paragraphe 5.3.2.2 de la seconde partie du Prospectus, dont la diffusion devrait intervenir, selon le calendrier indicatif, le 14 avril 2016, sauf fixation anticipée du Prix de l'Offre auquel cas la diffusion du communiqué et de l'avis devrait intervenir au plus tard le lendemain du jour de la fixation du Prix de l'Offre.

En revanche, si la fixation du Prix de l'Offre en-dessous de la borne inférieure de la fourchette indicative de Prix de l'Offre ou si la modification à la baisse de la fourchette de prix avait un impact significatif sur les autres caractéristiques de l'Offre, les stipulations du paragraphe 5.3.2.5 ci-dessous seraient applicables.

5.3.2.4 Clôture anticipée ou prorogation de l'Offre

Les dates de clôture du Placement Global et de l'OPO pourront être avancées (sans toutefois que la durée de l'OPO ne puisse être inférieure à trois jours de bourse) ou prorogées dans les conditions suivantes :

- Si la date de clôture est avancée, la nouvelle date de clôture fera l'objet d'un communiqué de presse diffusé par la Société et d'un avis diffusé par Euronext annonçant cette modification au plus tard la veille de la nouvelle date de clôture.
- Si la date de clôture est prorogée, la nouvelle date de clôture fera l'objet d'un communiqué de presse diffusé par la Société et d'un avis diffusé par Euronext annonçant cette modification au plus tard la veille de la date de clôture initiale. Dans ce cas, les ordres émis dans le cadre de l'Offre à Prix Ouvert avant la diffusion du communiqué de presse de la Société et de l'avis d'Euronext susvisés seront maintenus sauf s'ils ont été expressément révoqués avant la nouvelle date de clôture de l'OPO (inclus).

5.3.2.5 Modifications significatives des modalités de l'Offre

En cas de modification significative des modalités initialement arrêtées pour l'Offre non prévue par le présent Prospectus, une note complémentaire au Prospectus serait soumise au visa de l'AMF. Les ordres émis dans le cadre de l'OPO et du Placement Global seraient nuls si l'AMF n'apposait pas son visa sur cette note complémentaire au Prospectus. Les ordres émis dans le cadre de l'OPO et du Placement Global avant la mise à disposition de la note complémentaire au Prospectus visée par l'AMF pourraient être révoqués pendant au moins deux jours de négociation après la mise à disposition de celle-ci (voir paragraphe 5.3.2.3 de la seconde partie du Prospectus pour une description de cas dans lesquels le présent paragraphe s'appliquerait).

5.3.3 Restrictions ou renonciation au droit préférentiel de souscription

Les Actions Nouvelles sont émises en vertu des décisions prises au point neuf de l'ordre du jour de l'assemblée générale des actionnaires de la Société en date du 14 avril 2016. Les actionnaires existants ont renoncé à leur droit préférentiel de souscription (voir le paragraphe 4.6.1 de la seconde partie du Prospectus).

5.3.4 Disparité de prix

Aucune opération n'a été effectuée sur le capital au cours des douze derniers mois.

Toutefois, il est précisé que le Groupe Servier est entré au capital de la Société via cession d'actions existantes dont les modalités sont décrites au chapitre 22 de la première partie du Prospectus.

Par ailleurs, la valeur nominale des actions de la Société sera divisée par deux par décision de l'assemblée générale des actionnaires en date du 14 avril 2016, par laquelle la valeur nominale des actions sera ramenée de 0,10 franc suisse à 0,05 franc suisse et, par voie de conséquence, le nombre des actions composant le capital social de la Société sera multiplié par deux, portant ce dernier de 6 059 809 actions à 12 119 618 actions.

5.4 Placement et Garantie

5.4.1 Coordonnées des établissements financiers introducteurs

Les Chefs de File et Teneurs de Livre Associés sont :

Coordinateur global, chef de file et teneur de livre associé

Bryan, Garnier & Co

26, avenue des Champs-Elysées, 75008 Paris, France

Chef de file et teneur de livre associé

Société Générale

29 boulevard Haussmann, 75009 Paris, France

5.4.2 Services des titres, service financier et de dépositaire

Le dépositaire primaire des titres sera Euroclear France.

Le service financier (paiement des dividendes) sera assuré par BNP Paribas Securities Services, Les Grands Moulins de Pantin (9, rue du Débarcadère, 93500 Pantin, France), affilié d'Euroclear France.

5.4.3 *Garantie*

L'Offre fera l'objet d'un contrat de placement et de garantie (le « **Contrat de Garantie** ») conclu entre la Société et Bryan, Garnier & Co et Société Générale, en qualité respectivement de coordinateur global, chef de file et teneur de livre associé et de chef de file et teneur de livre associé (les « **Chefs de File et Teneurs de Livre Associés** » ou les « **Garants** »).

Les Garants, agissant non solidairement entre eux, s'engageront chacun à concurrence d'un nombre maximal d'Actions Nouvelles, à souscrire, les Actions Nouvelles à leur valeur nominale à la date de fixation du Prix de l'Offre.

La signature du Contrat de Garantie devrait intervenir à l'issue de la fixation du Prix de l'Offre soit, selon le calendrier indicatif, le 14 avril 2016.

Le Contrat de Garantie pourra être résilié par les Garants à tout moment jusqu'à (et y compris) la date de règlement-livraison de l'Offre, prévue le 18 avril 2016, sous certaines conditions et dans certaines circonstances qui pourraient affecter le succès de l'Offre, notamment en cas d'inexactitudes ou de non-respect des déclarations et garanties ou de l'un des engagements de la Société, dans l'hypothèse où une des conditions suspensives ne serait pas réalisée, en cas de changement défavorable significatif dans la situation de la Société ou en cas de survenance de certaines circonstances affectant, notamment, la France, les Etats-Unis ou le Royaume-Uni (notamment, suspension ou limitation des négociations sur Euronext Paris, sur le NASDAQ, le New York Stock Exchange, changement défavorable significatif affectant les marchés financiers, interruption des activités bancaires, actes de terrorisme, déclaration de guerre ou toute crise nationale ou internationale), pour autant que les Chefs de File et Teneurs de Livre Associés, après consultation de la Société, considèrent que ces circonstances rendent l'Offre impraticable ou ne permettent pas de recommander sa réalisation.

Si le Contrat de Garantie n'était pas signé ou était résilié, l'opération d'introduction en bourse de la Société et l'Offre seraient rétroactivement annulées (voir section 2.5 de la seconde partie du Prospectus).

5.4.4 *Engagements de conservation*

Ces informations figurent à la section 7.3 de la seconde partie du Prospectus.

5.4.5 *Dates de signature du Contrat de Garantie et de règlement-livraison des Actions Nouvelles*

Selon le calendrier indicatif, la signature du Contrat de Garantie est prévue pour le jour de la fixation du Prix de l'Offre, soit le 14 avril 2016 et pour le règlement-livraison des Actions Nouvelles, le 18 avril 2016.

6 ADMISSION À LA NÉGOCIATION ET MODALITÉS DE NÉGOCIATION

6.1 Admission aux négociations

L'admission de l'ensemble des Actions Existantes composant le capital de la Société à la date du Prospectus, des Actions Nouvelles et des Actions Nouvelles Supplémentaires en cas d'exercice de l'Option de Surallocation, est demandée sur le Compartiment B d'Euronext Paris.

Les conditions de négociation de l'ensemble des promesses d'actions puis des actions de la Société seront fixées dans un avis d'Euronext diffusé au plus tard la veille du premier jour de négociation de ces promesses d'actions, soit le 14 avril 2016 selon le calendrier indicatif.

La première cotation des Actions Existantes et des Actions Nouvelles de la Société sur Euronext Paris devrait avoir lieu le 14 avril 2016. Les négociations devraient débuter au cours de la séance de bourse du 15 avril 2016, sous forme de promesses d'actions jusqu'au 18 avril 2016 (inclus) conformément à l'article 6.8 des règles de marché harmonisées d'Euronext.

Du 15 avril 2016 jusqu'à la date du règlement-livraison des Actions Nouvelles, qui devrait intervenir le 18 avril 2016, ces négociations s'effectueront sur une ligne de cotation unique intitulée « GENEURO AIW » et seront soumises à la condition suspensive de la constatation par le conseil d'administration de la Société de la réception d'une attestation d'un établissement bancaire attestant de la réception de la totalité du prix d'émission des Actions Nouvelles émises le 14 avril 2016.

A compter du 19 avril 2016, les actions de la Société seront négociées sur une ligne de cotation intitulée « GENEURO ».

Aucune autre demande d'admission aux négociations sur un marché réglementé n'a été formulée par la Société.

6.2 Place de cotation

À la date du visa sur le Prospectus, les actions de la Société ne sont admises sur aucun marché réglementé ou non.

6.3 Offre concomitante d'actions

Néant.

6.4 Contrat de liquidité

Aucun contrat de liquidité relatif aux actions de la Société n'a été conclu à la date du visa sur le Prospectus.

6.5 Stabilisation

Aux termes du Contrat de Garantie mentionné au paragraphe 5.4.3 de la seconde partie du Prospectus, Bryan Garnier (ou toute entité agissant pour son compte), agissant en qualité d'agent de la stabilisation au nom et pour le compte des Garants (l'**« Agent Stabilisateur »**), pourra (mais ne sera en aucun cas tenu de) réaliser des opérations de stabilisation dans le respect des dispositions législatives et réglementaires applicables, notamment celles du Règlement n°2273/2003 de la Commission européenne (CE) du 22 décembre 2003 portant modalités d'application de la directive 2003/06/CE du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2003 sur les opérations d'initiés et les manipulations de marché (le **« Règlement Européen »**). Il est précisé qu'il n'y a pas d'assurance que de telles opérations seront mises en œuvre et qu'en toute hypothèse il pourra y être mis fin à tout moment et sans préavis.

Les opérations de stabilisation ont pour objet de stabiliser ou de soutenir le prix de marché des actions. Elles sont susceptibles d'affecter le prix de marché des actions et peuvent aboutir à la fixation d'un prix de marché plus élevé que celui qui prévaudrait en leur absence. En cas de mise en œuvre, de telles interventions pourront être réalisées, à tout moment, pendant une période de 30 jours calendaires à compter du jour de la fixation du Prix de l'Offre soit, selon le calendrier indicatif, du 14 avril jusqu'au 13 mai 2016 (inclus).

L'information des autorités de marché compétentes et du public sera assurée par l'Agent Stabilisateur conformément à l'article 9 du Règlement Européen et à l'article 631-10 du règlement général de l'AMF.

Les Garants pourront effectuer des surallocations dans le cadre de l'Offre à hauteur du nombre d'actions couvertes par l'Option de Surallocation, majoré, le cas échéant, d'un nombre d'actions représentant au maximum 5 % de la taille de l'Offre (hors exercice de l'Option de Surallocation) conformément à l'article 11 du Règlement Européen. Conformément à l'article 10.1 du Règlement Européen, les opérations de stabilisation ne peuvent être effectuées à un prix supérieur au Prix de l'Offre.

DÉTENTEURS DE VALEURS MOBILIÈRES SOUHAITANT LES VENDRE

7.1 Personnes ou entités souhaitant vendre des titres de capital ou des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société

Néant.

7.2 Nombre et catégorie des valeurs mobilières offertes par les détenteurs de valeurs mobilières souhaitant les vendre

Néant.

7.3 Engagements d'abstention et de conservation des titres

Engagement d'abstention pris par la Société

Dans le cadre du Contrat de Garantie, la Société s'engagera à ne pas procéder à l'émission, l'offre ou la cession, ni à consentir de promesse de cession, sous une forme directe ou indirecte (notamment sous forme d'opérations sur produits dérivés ayant des actions pour sous-jacents), d'actions ou de valeurs mobilières, donnant droit par conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière à l'attribution de titres émis ou à émettre en représentation d'une quotité du capital de la Société, ni à formuler publiquement l'intention de procéder à une ou plusieurs des opérations énumérées ci-dessus dans le présent paragraphe, à compter de la date de signature du Contrat de Garantie et jusqu'à l'expiration d'une période de 180 jours suivant la date du règlement-livraison des Actions Nouvelles émises dans le cadre de l'Offre, sauf accord préalable écrit des Chefs de File et Teneurs de Livre Associés notifié à la Société ; étant précisé que (i) les Actions Nouvelles et les Actions Nouvelles Supplémentaires à émettre dans le cadre de l'Offre, (ii) toute opération effectuée dans le cadre d'un programme de rachat d'actions conformément aux dispositions légales et réglementaires ainsi qu'aux règles de marché applicables, (iii) les titres susceptibles d'être émis, offerts ou cédés aux salariés ou mandataires sociaux de la Société et des sociétés de son groupe dans le cadre de plans à venir, autorisés à la date des présentes ou qui seront autorisés par l'assemblée générale de la Société, et (iv) les titres de la Société émis dans le cadre d'une fusion ou d'une acquisition des titres ou des actifs d'une autre entité, à la condition que le bénéficiaire de ces titres accepte de reprendre cet engagement pour la durée restant à courir de cet engagement et à la condition que le nombre total de titres de la Société émis dans ce cadre n'excède pas 5 % du capital, sont exclus du champ de cet engagement d'abstention.

Engagement de conservation de l'ensemble des actionnaires et détenteurs d'options

Tous les actionnaires et détenteurs d'options de la Société se sont chacun engagés envers les Garants à ne pas, sans leur accord préalable, directement ou indirectement, offrir, nantir, prêter (à l'exception de tout prêt d'actions, le cas échéant, mis en place pour les besoins de l'Option de Surallocation), transférer, céder ou promettre de céder les actions de la Société qu'ils détiennent à la date de règlement-livraison de l'Offre (y compris les actions résultant de l'exercice postérieur des options détenues à la date du Prospectus). Ces actionnaires se sont également engagés à ne pas conclure tout autre contrat ou opération ayant un effet économique équivalent, ni formuler publiquement l'intention de procéder à une ou plusieurs des opérations énumérées ci-dessus dans le présent paragraphe jusqu'à l'expiration d'un délai de 365 jours suivant la date de règlement-livraison des actions de la Société.

Sont exclues du champ de ces engagements de conservation (i) toute opération portant sur des actions de la Société dans le cadre d'une offre publique visant les titres de la Société qui aurait reçu un avis positif du conseil d'administration de la Société, (ii) tout accord ou arrangement permettant l'acquisition par une personne (ou un groupe de personnes agissant de concert) de la totalité des titres composant le capital social de la Société (autres que ceux déjà détenus par l'initiateur/offreur ou les personnes agissant de concert avec ce dernier) qui aurait reçu un avis positif du conseil d'administration de la Société (iii) toute opération de cession de titres à une personne physique membre de la famille du cessionnaire ou à un trust familial sous réserve que ces derniers reprennent les engagements de conservation du cessionnaire; et (iv) les Actions Nouvelles souscrites dans le cadre de l'Offre.

8 DÉPENSES LIÉES À L'OFFRE

A titre indicatif, sur la base d'un prix se situant au point médian de la fourchette indicative du Prix de l'Offre (soit 14,30 euros par action) :

- le produit brut de l'émission des Actions Nouvelles sera d'environ 35 millions d'euros pouvant être porté à environ 40,3 millions d'euros en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension et à environ 46,3 millions d'euros en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation ;
- le produit net de l'émission des Actions Nouvelles sera d'environ 32,1 millions d'euros pouvant être porté à environ 37 millions d'euros en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension et à environ 42,6 millions d'euros en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation.

Sur les mêmes bases, les dépenses globales liées à l'Offre sont estimées à environ 2,9 million d'euros (en l'absence d'exercice de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation) et à environ 3,7 millions d'euros (en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation).

9 DILUTION

9.1 Impact de l'émission d'Actions Nouvelles sur les capitaux propres consolidés du Groupe

Sur la base des capitaux propres consolidés du Groupe au 31 décembre 2015 et du nombre total d'actions composant le capital de la Société à la date du visa sur le Prospectus⁽¹⁾, les capitaux propres par action, avant et après réalisation de l'augmentation de capital, s'établiraient comme suit (après imputation des frais juridiques, comptables et administratifs et de la rémunération des intermédiaires financiers sur la prime d'émission, hors incidence des éventuelles économies d'impôt) :

	Quote-part des capitaux propres au 31 décembre 2015 ⁽¹⁾	
	Base non diluée	Base diluée ⁽²⁾
Avant émission des Actions Nouvelles	0,140	0,174
Après émission de 2 450 000 Actions Nouvelles hors exercice de la Clause d'Extension	2,327	2,337
Après émission de 2 817 500 Actions Nouvelles en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension	2,598	2,606
Après émission de 3 240 125 Actions Nouvelles et Actions Nouvelles Supplémentaires en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation	2,895	2,900

(1) En tenant compte de la division de la valeur nominale des actions de la Société par deux (et de la multiplication corrélative du nombre d'actions composant le capital social par deux) qui sera décidée par l'assemblée générale des actionnaires en date du 14 avril 2016.

(2) En tenant compte de l'exercice de l'intégralité des options attribuées par la Société donnant droit à la souscription de 118 000 actions nouvelles.

9.2 Montant et pourcentage de la dilution résultant de l'émission d'Actions Nouvelles

L'incidence de l'Offre sur la participation dans le capital de la Société d'un actionnaire qui détiendrait à la date du visa sur le Prospectus 1 % du capital social de la Société et ne souscrivant pas à celle-ci (calculs effectués sur la base du nombre d'actions composant le capital de la Société à la date du visa sur le Prospectus⁽¹⁾) serait la suivante, en prenant pour hypothèse un prix d'émission de 14,30 euros par action (soit un prix se situant au point médian de la fourchette indicative du Prix de l'Offre).

	Participation de l'actionnaire en %	
(en euros par action)	Base non diluée	Base diluée ⁽²⁾
Avant émission des Actions Nouvelles	1%	0,99%
Après émission de 2 450 000 Actions Nouvelles hors exercice de la Clause d'Extension	0,83%	0,83%
Après émission de 2 817 500 Actions Nouvelles en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension	0,81%	0,81%
Après émission de 3 240 125 Actions Nouvelles et Actions Nouvelles Supplémentaires en cas d'exercice intégral de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation	0,79%	0,78%

(1) En tenant compte de la division de la valeur nominale des actions de la Société par deux (et de la multiplication corrélative du nombre d'actions composant le capital social par deux) qui sera décidée par l'assemblée générale des actionnaires en date du 14 avril 2016.

(2) En tenant compte de l'exercice de l'intégralité des options attribuées par la Société donnant droit à la souscription de 118 000 actions nouvelles.

9.3 Répartition du capital social

	Détenzione avant l'Offre		Détenzione après l'Offre ⁽¹⁾		Détenzione après l'Offre ⁽²⁾	
	Nombre d'actions	% du capital	Nombre d'actions	% du capital	Nombre d'actions	% du capital
Eclosion2 & Cie SCPC	6 367 608	52,54%	6 367 608	43,70%	6 367 608	41,46%
Institut Mérieux (3)	3 527 320	29,10%	3 981 865	27,33%	3 981 865	25,92%
Groupe Servier (3)	1 037 300	8,56%	1 246 991	8,56%	1 278 445	8,32%
bioMérieux SA	938 334	7,74%	938 334	6,44%	938 334	6,11%
Total investisseurs institutionnels	11 870 562	97,94%	12 534 798	86,03%	12 566 252	81,81%
Hervé Perron	80 000	0,66%	80 000	0,55%	80 000	0,52%
François Curtin	20 250	0,17%	20 250	0,14%	20 250	0,13%
Aloïs B. Lang	20 250	0,17%	20 250	0,14%	20 250	0,13%
Michel Dubois	48 446	0,40%	48 446	0,33%	48 446	0,32%
Gordon S. Francis	30 000	0,25%	30 000	0,21%	30 000	0,20%
Giacomo Di Nepi	15 000	0,12%	15 000	0,10%	15 000	0,10%
Total administrateurs et membres de la direction	213 946	1,77%	213 946	1,47%	213 946	1,39%
Total salariés	2 110	0,02%	2 110	0,01%	2 110	0,01%
Autodétenzione	33 000	0,27%	33 000	0,23%	33 000	0,21%
Total hors Public	12 119 618	100,00%	12 783 854	87,74%	12 815 308	83,43%
Public	0	0,00%	1 785 764	12,26%	2 544 435	16,57%
TOTAL	12 119 618	100,00%	14 569 618	100,00%	15 359 743	100,00%

(1) Hors exercice de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation.

(2) Après exercice intégral de la Clause d'Extension et de l'Option de Surallocation.

(3) Sur la base d'une hypothèse de service intégral de l'ordre de souscription selon les conditions décrites au paragraphe 5.2.2 de la seconde partie du Prospectus.

10 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

10.1 Conseillers ayant un lien avec l'opération

Non applicable.

10.2 Autres informations vérifiées par les commissaires aux comptes

Non applicable.

10.3 Rapport d'expert

Non applicable.

10.4 Informations contenues dans le Prospectus provenant d'une tierce partie

La Société atteste que ces informations ont été fidèlement reproduites et que, pour autant que la Société le sache à la lumière des données publiées ou fournies par ces sources, aucun fait n'a été omis qui rendrait les informations reproduites inexactes ou trompeuses.

ANNEXE 1 – GLOSSAIRE

Abréviation / Terme	Définition
ABCR	Interférons bêta et acétate de glatiramer (immunomodulateurs) qui sont une classe de traitements de première ligne qui modifient la réponse inflammatoire mais n'apparaissent pas diminuer fortement la réponse immunitaire et donc la résistance aux infections ou aux cancers (« ABCR » provient des marques des médicaments : Avonex©, Betaferon©, Copaxone©, Rebif©).
Acétate de glatiramer	Un copolymère composé de plusieurs acides aminés qui interféreraient avec l'activation des lymphocytes T, des monocytes et cellules dendritiques. Il est administré par voie d'injections sous-cutanées.
ADCC	Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (<i>antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity</i>)
BCM	Banque de cellules-mères
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CDC	Cytotoxicité dépendante du complément
CDR	Régions de détermination de complémentarité de l'anticorps
CFA	Adjuvant de Freund utilisé dans l'EAE, composé de mycobactéries inactivées et séchées (habituellement M tuberculosis)
CHMP	Comité des médicaments à usage humain (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>), qui est un comité de l'Agence européenne des médicaments (EMA).
CMC	<i>Chemistry, Manufacturing and Controls</i>
CMO	<i>Contract Manufacturing Organisation</i> , société de fabrication en sous-traitance
CRO	<i>Contract Research Organisation</i> , société spécialisée dans l'organisation des essais cliniques
CSH	Cellules de Schwann humaines
DRB1, DQ, DP, DRB 3, 4 et 5	Types d'antigènes d'histocompatibilité
DT1	Diabète de type 1 : Maladie chronique résultant de la destruction auto-immune des cellules bêta productrices d'insuline dans le pancréas. Le pancréas produit donc peu ou pas d'insuline, hormone nécessaire à la pénétration du sucre (glucose) dans les cellules et à sa conversion en énergie.
EDSS	Echelle de handicap pour mesurer la sévérité de la SEP
EAE	Modèle animal de référence en SEP : le modèle expérimental d'encéphalomyélite auto-immune.
GNbAC1	Un anticorps monoclonal humanisé qui neutralise la protéine du HERV dénommée MSRV-Env

Abréviation / Terme	Définition
HERV	Rétrovirus endogène humain
HERV-K	Rétrovirus endogènes humains de la famille K
HERV-W	Rétrovirus endogènes humains de la famille W
HLA (ou T CD4+)	Antigène de leucocyte humain putatif (<i>human leukocyte antigen</i>)
IgG1 / IgG4	Immunoglobulines, également appelés anticorps
INCAT	<i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment</i> , échelle clinique pour la PIDC
Interférons bêta	Produits auto-injectables qui réduisent le taux de crises de l'ordre de 30% comparé au placebo.
IVIG	Immunoglobulines humaines intraveineuses
KOL	Leaders d'opinion (<i>Key opinion leaders</i>)
mAb	Anticorps monoclonaux (<i>monoclonal antibody</i>)
MSFCS	Echelle composite fonctionnelle de la sclérose en plaques
MSRV-Env	Protéine d'enveloppe du rétrovirus endogène MSRV ou HERV-W et la cible de l'anticorps monoclonal GNbAC1
OPC	Cellules précurseurs d'oligodendrocytes
PBMC	Cellules sanguines mononucléées périphériques
Phases cliniques	<p>Phases I : Etude du comportement de la molécule testée dans l'organisme en fonction du temps (pharmacocinétique d'absorption et d'élimination) et analyse de la sécurité et de la tolérance chez l'être humain. Cette phase est menée sur un petit nombre de personnes volontaires et non malades (volontaires sains).</p> <p>Phases II : Estimation de l'efficacité et de la sécurité de la molécule et détermination de la dose thérapeutique de la molécule.</p> <p>Phases III : Comparaison de l'efficacité du nouveau médicament par rapport au traitement de référence. Cette phase s'adresse à un grand nombre de patients. Les patients sont sélectionnés sur des critères précis qui permettront de répondre à la question de l'efficacité et du bénéfice du médicament testé comme nouveau traitement standard de la maladie concernée.</p>
Phases précliniques	Tests en laboratoire afin d'évaluer les principaux effets de la molécule et sa toxicité.
PIDC	Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique : Trouble auto-immun rare du système nerveux périphérique et maladie orpheline également appelée « SEP périphérique »
PK	Pharmacocinétique
SEP	Sclérose en plaques : maladie dégénérative, inflammatoire et chronique qui affecte le système nerveux central, composé du cerveau et de la moelle épinière.

Abréviation / Terme	Définition
SEP PP	Sclérose en plaques primaire progressive : Forme clinique où les symptômes de la maladie s'aggravent de manière linéaire dès le début de la maladie.
SEP RR	Forme la plus fréquente de la SEP dite récurrente/rémittante marquée par la survenue répétées de crises de symptômes neurologiques
SEP SP	Une forme secondaire progressive de la maladie, plus aggressive, au cours de laquelle la perte des fonctions neuronales s'accentue.
SLA	Sclérose latérale amyotrophique
SNP	Système nerveux périphérique
T CD4+ (ou HLA)	Epitope cellulaire de lymphocyte T auxiliaire
TLR4	Récepteur du système immunitaire inné